

Behaviorální komplikace dopaminergní terapie v pokročilé fázi Parkinsonovy nemoci

MUDr. Kateřina Menšíková¹, MUDr. Igor Nestražil², prof. MUDr. Ján Pavlov Praško, CSc.³

¹Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

²Brain Sciences Center, University of Minnesota, Minneapolis, MA, USA

³Psychiatrická klinika LF UP a FN Olomouc

Parkinsonova nemoc může být v pokročilém stadiu doprovázena manifestací behaviorálních příznaků, jako jsou např. poruchy kontroly impulzů a dopaminový dysregulační syndrom. Na rozvoji těchto poruch se pravděpodobně podílí striatonigrální denervace navozená neurodegenerativním poškozením substantia nigra společně s dlouhodobou léčbou dopaminergními preparáty. Dopamin má, vedle kontroly hybnosti, důležitou roli v neurálním systému očekávání a přijetí odměny a v modulaci chování. Právě porucha systému odměny navozená neuroadaptacími změnami a hypersenzitizací striatálních dopaminergních neuronů je pokládána za příčinu rozvoje těchto poruch. K rizikovým faktorům rozvoje behaviorálních komplikací patří mladší věk v začátku onemocnění, vyšší dávky dopaminergní medikace, anamnéza deprese, anamnéza abúzu drog a alkoholu a některé osobnostní charakteristiky. Léčba je složitá, jejím základem je psychosociální intervence, dále lze použít antidepresiva, atypická antipsychotika, stabilizátory nálady, blokátory glutamátových NMDA receptorů, někdy může pomoci zavedení tzv. kontinuální dopaminergní stimulace. V nezbytných případech je nutno přistoupit k redukci dávek či úplnému vysazení dopaminergní terapie.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, behaviorální komplikace, dopaminergní léčba, poruchy kontroly impulzů, dopaminový dysregulační syndrom.

Behavioral complications of dopaminergic therapy in advanced Parkinson's disease

Parkinson's disease may be at advanced stage accompanied by behavioral symptoms such as impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome. Both the striatonigral denervation induced by neurodegenerative process in substantia nigra and dopaminergic therapy may play a role in the development of these disorders. Dopamine plays an important role in the brain reward system and modulation of behavior. Specifically, disability of reward system induced by neuroadaptation changes and hypersensitization of striatal dopaminergic neurons is considered to be the cause of development of these disorders. The risk factors for development of behavioral complications include younger age at disease onset, higher doses of dopaminergic medication, history of depression, drug or alcohol abuse and certain personality traits. Treatment is difficult and is mainly based on psychosocial intervention. Further the antidepressants, atypical antipsychotics, mood stabilizers or inhibitors of glutamate NMDA receptors may be used; the switch to continuous dopaminergic stimulation may also help. When necessary, the dose reduction or complete withdrawal of dopaminergic therapy must be done.

Key words: Parkinson's disease, behavioral complications, dopaminergic therapy, impulse control disorders, dopamine dysregulation syndrome.

Neurol. praxi 2013; 14(2): 92–95

Seznam zkratk

DA – dopaminový agonista

DDS – dopaminový dysregulační syndrom

ICD – porucha kontroly impulzů

LS – Leesův syndrom

MIDI – Minnesota Impulse Disorders Interview

NMS – non-motorické příznaky

PN – Parkinsonova nemoc

Úvod

Vedle klasických motorických symptomů Parkinsonovy nemoci (PN) je její klinický obraz tvořen řadou dalších příznaků, označovaných jako non-motorické. Non-motorické příznaky (NMS) jsou způsobeny poškozením řady extranigrálních struktur jak centrálních, tak periferních. Vedle dopaminergního deficitu se při jejich vzniku uplatňuje dysfunkce řady dalších neuromediátorových sys-

témů, noradrenergního, serotoninergního a cholinergního. NMS se mohou manifestovat v kterékoli fázi onemocnění. Řada z nich se manifestuje již v časném stadiu onemocnění, kdy mohou předcházet rozvoj klasické motorické symptomatologie i o desítky let. Tyto NMS jsou označovány jako premotorické. Jiné NMS se objevují až s progresí onemocnění a jsou více či méně typickou součástí klinického obrazu pokročilého stadia onemocnění. Podkladem rozvoje motorické a non-motorické symptomatologie nemusí být vždy pouze primární neuropatologický proces. U PN se v průběhu onemocnění setkáváme s řadou problémů motorických i non-motorických, k jejichž rozvoji dochází ve spojitosti s podáváním dopaminergní terapie. Mezi tento typ příznaků jsou řazeny fluktuace hybnosti, dyskineze, psychotické příznaky a behaviorální poruchy, jako jsou poruchy

kontroly impulzů (ICD) a dopaminový dysregulační syndrom (DDS), v dnešní době již označovaný jako Leesův syndrom.

Poruchy kontroly impulzů

Poruchy kontroly impulzů (ICD) jsou charakterizovány jako repetitivní nutkavé chování, které je motivováno vidinou potěšení nebo uspokojení

Tabulka 1. Tzv. „red flags“ dopaminového dysregulačního syndromu (Lees' syndrome) (Evans et Giovannoni, 2008)

- Bažení po dopaminergním preparátu
- Abstinční syndrom při vysazení
- Tolerance dopaminergní medikace
- Hypomanické změny nálady
- Poruchy impulzivity
- Agresivita
- Psychóza
- Invalidizující dyskineze

a neschopností odolávat impulzům nebo pokusem, které mohou být pro jednotlivce nebo jeho okolí škodlivé. K jejich rozvoji dochází na podkladě abnormálně fungujícího systému odměny a motivace, v němž hraje důležitou roli dopamin. K jejich manifestaci dochází většinou až v pokročilejších stádiích onemocnění. Do spektra těchto poruch jsou psychiatry a neuropsychology řazeny patologické hráčství, hypersexualita, nutkavé přejídání; některé varianty mohou být i nenápadné: impulzivní nakupování nebo trávení mnoha hodin surfování po internetu. Často bývá přítomno nutkavé repetitivní chování neboli „punding“ a nadměrné užívání dopaminergní medikace označované jako dopaminový dysregulační syndrom. Poměrně nedávno byly popsány další poruchy, k nimž se řadí kleptomanie (Bonfanti et Gatto, 2010) a impulzivní kouření (Bienfait et al., 2010). Všechny tyto poruchy chování, podobně jako všechny ostatní non-motorické problémy, významně ovlivňují kvalitu života pacienta a zejména jeho okolí, protože mohou mít potenciálně devastující psychosociální důsledky (Gescheidt et Bareš, 2011). Pro samotné pacienty nebývají většinou významně obtěžující a často zůstávají skryté, dokud na ně neupozorní okolí (Voon et al., 2006). Rozvoj těchto poruch bývá nejčastěji dáván do souvislosti s léčbou dopaminovými agonisty (DA) (Voon, 2006), ale byly popsány také v souvislosti s užíváním L-DOPA (Molina et al., 2000) a s léčbou pomocí hluboké mozkové stimulace (Smeding et al., 2007). Ještě nedávno byla otázka, zda k jejich rozvoji dochází čistě v souvislosti s dopaminergní terapií ve spojitosti s neznámou individuální vulnerabilitou, anebo zda zde hraje roli i primární patologický proces onemocnění samotného, předmětem četných diskuzí (Voon et Fox, 2007). Výsledky největší multicentrické epidemiologické průřezové studie zaměřené na sledování přítomnosti ICD u PN, provedené v Severní Americe, bylo prokázáno, že u léčených pacientů s PN je 25 krát větší pravděpodobnost rozvoje ICD, než u pacientů s jiným běžným neurologickým onemocněním netrpících PN (Weintraub et al., 2010). Frekvence ICD se nelišila mezi skupinou neléčených parkinsoniků a zdravými kontrolami, což naznačuje, že samotný patologický proces u PN nemá podstatný vliv na rozvoj ICD, ale rozvoj těchto poruch je spíše výsledkem interakce predisponujících faktorů a dopaminergní medikace (Cilia et al., 2011). Zvýšená frekvence ICD byla prokázána i u jiných onemocnění léčených dopaminergními preparáty, jako byl syndrom neklidných nohou (Cornelius et al., 2010) a progresivní supranukleární paralýza (O'Sullivan et al., 2010). Prevalence ICD u PN je uváděna v poměrně širokém rozmezí mezi 3,5 až 13,6%. Z toho pato-

logickým gamblingem bývá údajně postiženo přibližně 5,0%, nutkavým sexuálním chováním 3,5%, nutkavým nakupováním 5,7% a záchvatovitým přejídáním 4,4% pacientů s PN (Weintraub et al., 2010). Z neuroanatomického hlediska jsou za struktury zapojené v procesu rozvoje poruch chování, jejichž společným podkladem je porucha systému odměny a motivace považovány ventrální tegmentální oblast a její projekce do ventrálního striata, limbického a prefrontálního kortexu, dále ventrální a dorzální striatum a související frontostriální okruhy (Everitt et Robbins, 2006). Podávání dopaminergní medikace může souviset s rozvojem těchto poruch chování několika mechanismy: 1) interferencí s přirozeným uvolňováním dopaminu a jeho normálními funkcemi (Miwa et al., 2004), 2) stimulací konkrétních dopaminových receptorů vedoucí k abnormálnímu fungování zapojených oblastí, 3) dopaminergní stimulací způsobující posun od cíleného chování ke stimulační odpovědi nebo vytvoření zvyku, 4) chronickou dopaminergní stimulací vedoucí k neuronální senzitivaci ve ventrálním a dorzálním striatu, a tím k rozvoji behaviorální senzitivace (Voon et Fox, 2007). Z fyziologického hlediska dochází k fázickému uvolňování dopaminu z ventrální tegmentální oblasti do nucleus accumbens v době očekávání odměny a v době přijímání nepředpokládané odměny. Naopak k potlačení fázického uvolňování dochází, pokud očekávaná odměna není obdržena. Přitom množství uvolněného dopaminu závisí na velikosti odměny. K tonickému uvolňování dopaminu, na rozdíl od fázického, dochází v době očekávání značně nejisté odměny (Fiorillo et al., 2003). L-DOPA a DA tak mohou vzhledem ke svým farmakologickým vlastnostem různě zasahovat do procesu fázického a tonického uvolňování dopaminu, a tím ovlivňovat systém odměny. U DA hraje roli zejména míra jejich afinity k D3 receptorům. Zatímco dopaminové D1 a D2 receptory jsou lokalizovány s maximem v dorzálním striatu a jejich aktivace je asociována spíše s motorickými účinky medikace, zvýšená denzita D3 receptorů je přítomna zejména v limbických oblastech zahrnujících ventrální striatum a jejich aktivace souvisí spíše s psychiatrickou symptomatologií. D3 receptory jsou rovněž zapojeny v procesu rozvoje závislosti (Sokoloff et al., 1990). Tato diferentní aktivita DA k jednotlivým typům a subtypům dopaminových receptorů je možná důvodem rostoucí incidence ICD: starší preparáty, např. pergolid, měly spíše selektivní afinitu k D2, naopak novější, nejvíce používané (ropinirol, pramipexol) jeví afinitu méně selektivní.

Základem správné diagnostiky ICD u pacientů s PN je především nutnost na možnost

rozvoje těchto poruch myslet a cíleně po nich pátrat při odebírání anamnézy od pacienta, příbuzných nebo pečovateli. Jako pomocný nástroj lze k jejich detekci použít Minnesota Impulse Disorders Interview (MIDI), což je dotazník vyplňovaný pacientem, zaměřený na přítomnost ICD, jako jsou chorobné nakupování, patologické hráčství a nutkavé sexuální chování (Weintraub et al., 2006). Detailnější a přesnější diagnostika by měla být prováděna ve spolupráci s psychiatry na základě kritérií uvedených ve čtvrté verzi Diagnostického a Statistického manuálu (DSM-IV) (APA, 2000). DSM je americká národní klasifikace mentálních poruch. Na rozdíl od Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN, ICD) je však podrobnější a konkrétnější a používá se jako rozšíření a doplnění její psychiatrické části. Původně vznikla pro potřeby statistiky a srovnávání psychiatrických diagnóz. Poprvé vyšla roku 1952, v současnosti platí verze DSM-IV-TR z roku 2000. Pro rok 2013 se připravuje vydání DSM-V.

Léčba ICD je obtížná a v každém případě by měla probíhat ve spolupráci s psychiatry. K používaným preparátům patří atypická antipsychotika, antidepresiva a stabilizátory nálady (Sevincok et al., 2007). Jako vhodné preparáty jsou uváděny quetiapin nebo escitalopram, mezi stabilizátory nálady fenytoin, litium nebo valproát. Dávkování je velmi individuální a záleží na tíži symptomů a odpovídatosti pacienta. Nezbytnou součástí léčby je psychosociální intervence. Pokud nejsou tato opatření dostačující, je nezbytná změna dopaminergní terapie ve smyslu redukce dávky, eventuálně úplného vysazení DA s odpovídajícím navýšením dávky L-DOPA. Opakovaně byl v kazuistikách popsán pozitivní efekt oboustranné hluboké mozkové stimulace subtalamického jádra na farmakorezistentní ICD u Parkinsonovy nemoci, stejně tak ale i manifestace či zhoršení ICD v důsledku léčby hlubokou mozkovou stimulací (Shotbolt et al., 2012).

Dopaminový dysregulační syndrom (Leesův syndrom)

Dopaminový dysregulační syndrom (DDS) u pacientů s PN byl poprvé popsán v roce 2000, kdy byl pro jeho označení použit termín hedonistická homeostatická dysregulace (Giovannoni et al., 2000). Toto označení bylo původně použito v roce 1997 k definici syndromu drogové závislosti, charakterizovaného nekontrolovaným užíváním drog a způsobeného dysfunkcí systému odměny zahrnujícího dopaminergní mezokortikolimbické okruhy (Koob et Le Moal, 1997). Tato drogová závislost je charakterizována nutkavou poptávkou po specifických látkách a ztrátou kon-

Tabulka 2. Současná diagnostická kritéria kompulsivního užívání dopaminergní medikace (Evans a Giovannoni, 2008).

- Potřeba neustálého zvyšování dávek dopaminergní medikace v množství mnohem vyšším než je nezbytné ke zlepšení parkinsonské symptomatologie
- Vzorček patologického užívání: výrazná potřeba léku v situaci, kdy jsou přítomny významné dyskineze, stálá potřeba zajišťování léku, neochota k redukci medikace
- Porucha sociálního a pracovního fungování pro přítomnost invalidizujících léčbou navozených psychomotorických poruch
- Rozvoj hypomanie, manie nebo cyklotymního afektivního syndromu ve vztahu k dopaminergní léčbě
- Rozvoj abstinčního syndromu s dysforií, depresí, emoční instabilitou, iritabilitou a úzkostí v návaznosti na redukci dopaminergní léčby
- Přítomnost poruchy delší než 6 měsíců

troly nad nutností omezit jejich používání, doprovázená výskytem negativních emocionálních stavů (úzkost, podrážděnost, dysforie) podobných abstinčnímu syndromu. K anatomickým strukturám souvisejícím s drogovou závislostí je řazeno ventrální striatum a nucleus accumbens (Koob et Volkow, 2010). O rozvoj poznatků souvisejících s různými aspekty DDS u Parkinsonovy nemoci se v posledním desetiletí zasloužila tzv. Middlesex Group prof. Andrewa Leese, proto bylo v roce 2008 Evansem a Giovannonim navrženo pro tuto poruchu označení Leesův syndrom (LS) (Evans et Giovannoni, 2008).

LS se rozvíjí u pacientů s dlouhodobou anamnézou užívání dopaminergní medikace. Vyznačuje se užíváním mnohem vyšších dávek dopaminergních látek, než je nezbytné pro optimální kontrolu motorických příznaků. Dochází tak k rozvoji těžkých dyskinez a různých poruch chování. Bývá přítomen neklid, psychomotorická hyperaktivita, agresivita, hypomanie, dysforie, anhedonie a podrážděnost při redukci dávek medikace, se silnou touhou po další dávce dopaminergní medikace (Evans et al., 2010). Z dalších poruch chování bývá u pacientů s LS přítomen punding, charakterizovaný jako komplexní stereotypní chování s intenzivním nutkáním pro vykonávání nejrozličnějších činností (Evans et al., 2004). Prevalence LS se odhaduje v rozmezí 3,4–4,1% (Pezzella et al., 2005). K rizikovým faktorům rozvoje LS u pacientů s PN patří začátek onemocnění v mladém věku, impulzivita a osobnostní rysy spojené s vyhledáváním příjemných pocitů, anamnéza deprese, zneužívání alkoholu a drog a poruchy kontroly impulzů (Evans et al., 2005). Patofyziologické mechanismy vedoucí k rozvoji LS zatím nebyly plně pochopeny a popsány. Jednou z teorií je teorie tzv. motivační senzitivace, podle které ke kompulsivnímu užívání léků dochází na podkladě změn v dopaminergních projekcích vázaných na ventrální striatum, konkrétně nucleus accumbens. Tyto abnormality v dopaminergním a GABAergním přenosu vedou k senzitivaci a aktivaci systému odměny vázaného na nucleus accumbens, označovaného jako motivační významnost (Robinson et Berridge, 2000). Tato teorie byla potvrzena i pomocí funkční

magnetické rezonance, kdy nutkavé užívání drog bylo spojeno s rozvojem senzitivace dopaminergní transmise ve ventrálním striatu. Tato senzitivace vyvolaná podáváním L-DOPA u pacientů s PN korelovala s nutkavým vyhledáváním léků a pundingem (Evans et al., 2006).

Pro potenciální rozvoj LS může svědčit přítomnost některých příznaků a poruch, které označujeme jako tzv. „red flags“ (Evans et Giovannoni, 2008) (tabulka 1). Diagnóza je pak stanovená na základě současných diagnostických kritérií kompulsivního užívání dopaminergní medikace (Evans a Giovannoni, 2008) (tabulka 2).

Z léčebných opatření u pacientů s rozvinutým LS se přistupuje k postupné a pečlivě kontrolované redukci dávek L-DOPA. V refrakterních případech lze vyzkoušet quetiapin (O'Sullivan et al., 2007). S ohledem na hypotézu (analogicky jako při rozvoji dyskinez), že k rozvoji stereotypního chování a pundingu dochází v důsledku přecitlivělosti striatálních dopaminergních receptorů, lze v jejich ovlivnění použít amantadin. Předpokladaný účinek amantadinu spočívá v blokadě glutamátových NMDA receptorů, jak je diskutováno v pracích popisujících ovlivnění pundingu u pacientů s PN pomocí amantadinu (Kashihara et Imamura, 2008).

Závěr

Behaviorální komplikace významně ovlivňují kvalitu života pacientů v pokročilém stadiu PN. Mohou mít potenciálně devastující psychosociální důsledky, a to jak pro pacienty, tak i pro jejich blízké. Pro samotné pacienty zpočátku ale nebývají významně obtěžující a často zůstávají skryté, dokud na ně neupozorní okolí. Z toho důvodu je nutno na možnost rozvoje těchto poruch myslet a důsledně pátrat po všech faktorech, které se mohou podílet na iniciaci jejich vzniku a po všech symptomech, které mohou jejich počáteční rozvoj signalizovat. V mnoha případech lze časným zahájením medikamentózní nebo kognitivně-behaviorální terapie zabránit vážným následkům plné manifestace ICD.

Práce byla podpořena grantem IGA UP LF 2013–022 a IGA MZ ČR NT-12221 a Institucionalní podporou MZ ČR RV1-FNOL2013.

Literatura

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
2. Bienfait KL, Menza M, Mark MH, Dobkin RD. Impulsive smoking in a patient with Parkinson's disease treated with dopamine agonists. *J Clin Neurosci*. 2010; 17(4): 539–540.
3. Bonfanti AB, Gatto EM. Kleptomania, an unusual impulsive control disorder in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord*. 2010; 16(5): 358–359.
4. Cilia R, Cho SS, van Eimeren T, Marotta G, Siri C, Ko JH, et al. Pathological gambling in patients with Parkinson's disease is associated with fronto-striatal disconnection: A path modeling analysis. *Mov Disord*. 2011; 26(2): 225–233.
5. Cornelius JR, Tippmann-Peikert M, Slocumb NL, Frerichs CF, Silber MH. Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome: a case-control study. *Sleep*. 2010; 33(1): 81–87.
6. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, Lees AJ. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004; 19: 397–405.
7. Evans AH, Lawrence AD, Potts J, Appel S, Lees AJ. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 65: 1570–1574.
8. Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, Tai YF, Appel S, Doder M, Brooks DJ, Lees AJ, Piccini P. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol* 2006; 59: 852–858.
9. Evans A, Giovannoni G. Dopamine dysregulation syndrome: "Lees Syndrome". In: Ockelford J, Butter J (Eds). *Essays for Andrew Dorset*, UK: Remous, 2008: 169–180.
10. Evans AH, Lawrence AD, Cresswell SA, Katzenschlager R, Lees AJ. Compulsive use of dopaminergic drug therapy in Parkinson's disease: reward and anti-reward. *Mov Disord* 2010; 25: 867–876.
11. Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 2006; 8(11): 1481–1489.
12. Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W. Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 2003; 299(5614): 1898–1902.
13. Gescheidt T, Bareš M. Impulse control disorders in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg* 2011; 111: 3–9.
14. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000; 68: 423–428.
15. Kashihara K, Imamura T. Amantadine may reverse punding in Parkinson's disease-observation in a patient. *Mov Disord* 2008; 23: 129–130.
16. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: Hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997; 278: 52–58.
17. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35(1): 217–238.
18. Miwa H, Morita S, Nakanishi I, Kondo T. Stereotyped behaviors or punding after quetiapine administration in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10(3): 177–180.
19. Molina JA, Sa'inz-Artiga MJ, Fraile A, Jiménez-Jiménez FJ, Villanueva C, Ortí-Pareja M, Bermejo F. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord* 2000; 15(5): 869–872.
20. O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Punding in Parkinson's disease. *Practical Neurology* 2007; 7: 397–399.
21. O'Sullivan SS, Djamshidian A, Ahmed Z, Evans AH, Lawrence AD, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Impulsive-compulsive spectrum behaviors in pathologically confirmed progressive supranuclear palsy. *MovDisord* 2010; 25(5): 638–642.
22. Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, Di Rezze S, Chianese M, Fabbrini G, Meco G. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 77–81.

- 23.** Robinson TE, Berridge KC. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction* 2000; 95(Suppl. 2): S91-S117.
- 24.** Sevincok L, Akoglu A, Akyol A. Quetiapine in a case with Parkinson's disease and pathological gambling. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 107-108.
- 25.** Shotbolt P, Moriarty J, Costello A, Jha A, David A, Ashkan K, Samuel M. Relationships between deep brain stimulation and impulse control disorders in Parkinson's disease, with a literature review. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 10-16
- 26.** Smeding MM, Goudriaan AE, Foncke EMJ, Schuurman PR, Speelman JD, Schmand B. Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(5): 517-519.
- 27.** Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* 1990; 347: 146-151.
- 28.** Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Canning S, de Souza M, Fox S, Lang AE, Miyasaki J. Prospective prevalence of pathological gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66(11): 1750-1752.
- 29.** Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64(8): 1089-1096.
- 30.** Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, Moberg PJ, Stern MB. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 969-973.
- 31.** Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, Whetteckey J, Wunderlich GR, Lang AE. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010; 67(5): 589-595.

Článek doručen redakci: 14. 2. 2013
Článek přijat k publikaci: 19. 3. 2013

MUDr. Kateřina Menšíková
Neurologická klinika LF UP a FN
Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
katmen@centrum.cz

