

Stella Mányová
(všeobecné lekárstvo, 6.ročník)

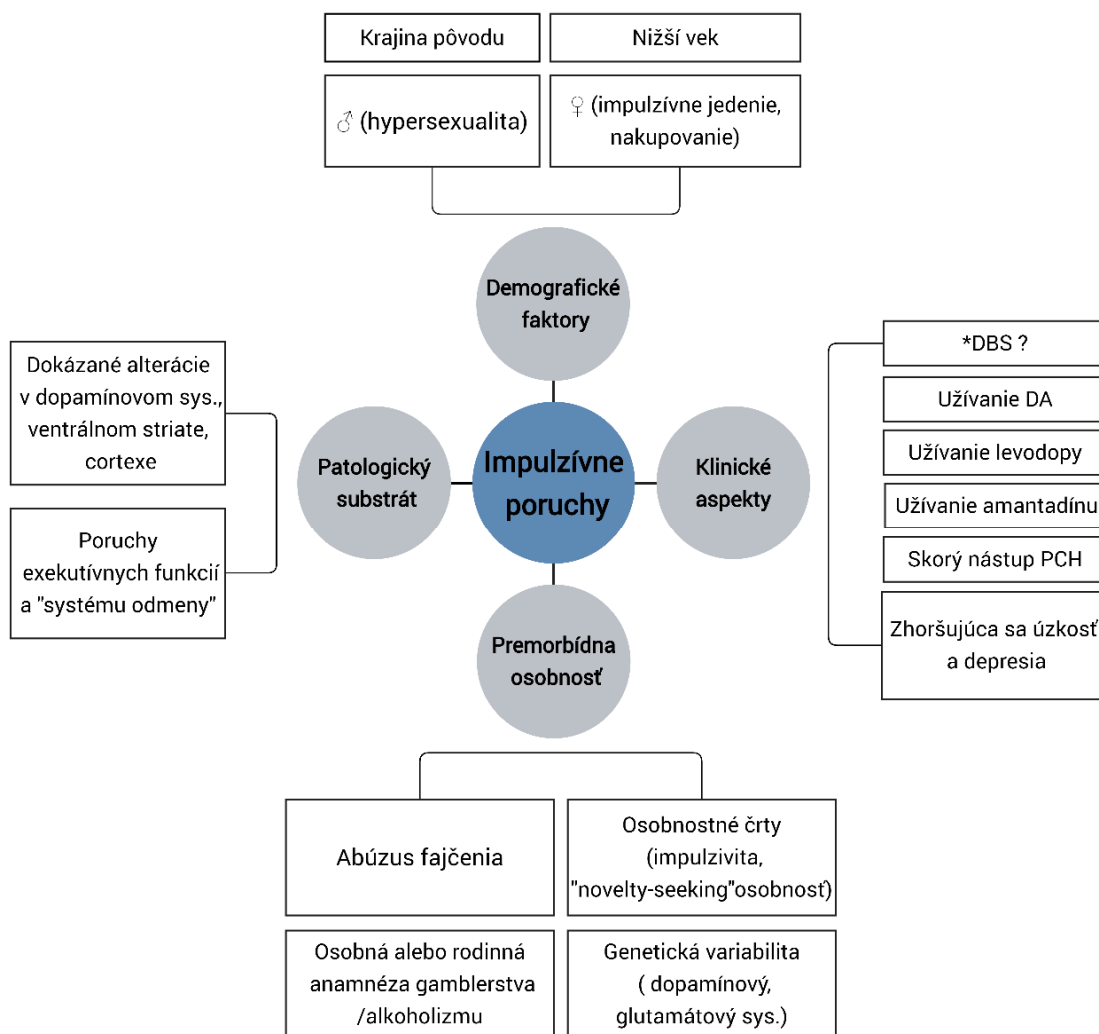
Školiteľ: MUDr. Jana Martinková, PhD.
II. neurologická klinika LFUK a UN Bratislava

Úvod

Impulzívne poruchy (IP) sú heterogénnou skupinou osobnostných a behaviorálnych porúch, charakterizovaných prítomnosťou repetitívnych vzorcov v správaní. Motivované sú impulzívnymi podnetmi založenými na princípe odmeňovania. Vychádzajú tiež zo zlyhania odolať istému popudu, ktorý spravidla sprevádza vysoká miera intrapsychickej tenzie. Spravidla až vykonanie konkrétnej kompulzie, zmierni sprievodnú úzkosť a jedincovi prináša úľavu a satisfakciu. V konečnom dôsledku však tieto poruchy nepriaznivo zasahujú do rôznych oblastí života pacienta aj jeho okolia (1-4).

Problematike výskytu impulzívnych porúch indukovaných antiparkinsonskou liečbou, sa väčšia miera pozornosti začala venovať až okolo roku 2006 (5). Doteraz sa za najväčší prínos v tejto oblasti zaslúžili práce neuropsychiatricky, Valerie Voon, pôsobiacej na Univerzite v Cambridge ako aj profesora v odbore gerontopsychiatria, Daniela Weintrauba, z Univerzity v Pensylvánii. Ten sa po dlhé roky venoval výskumu kognitívnych a psychiatrických porúch pri Parkinsonovej chorobe. Ich vzájomnou spoluprácou, v tíme ďalších fundovaných odborníkov, sa im v roku 2008 podarilo publikovať výsledky do vtedy najväčšej a najdetailnejšej prierezovej štúdie, ktorej sa zúčastnilo až 3090 participantov. Táto štúdia, známa aj pod názvom DOMINION, sa venovala najmä frekvencií výskytu a charakteristike klinických korelátov impulzívnych porúch pri Parkinsonovej chorobe. Vďaka tejto iniciatíve sa dobre zadefinovali rizikové faktory rozvoja IP, pričom za najvýznamnejší z nich bola označená dopaminergná substitučná terapia (predovšetkým liečba dopaminovými agonistami - DA). Vhodná titrácia, prípadne substitúcia DA sa v súčasnosti javí, ako najefektívnejší profylaktický ale aj terapeutický prístup, v manažmente pacientov s PCH a poruchami kontroly impulzov (1).

Obr. 1 : Rizikové faktory v rozvoji impulzívnych porúch správania (IP). DBS- z angl. *Deep brain stimulation* (Hĺbková mozgová stimulácia) Modifikované podľa (1).



Materiál a metódy

Do nami vytvoreného súboru bolo zaradených 35 pacientov (20 mužov a 15 žien) hospitalizovaných na II. neurologickej klinike LFUK a UN Bratislava, prípadne dispenzarizovaných v jej klinickom centre pre extrapyramídové ochorenia. Všetci účastníci z tohto súboru mali rozvinutý parkinsonský syndróm, s prevažným zastúpením pacientov s idiopatickým parkinsonizmom- t.j. Parkinsonovou chorobou (PCH), diagnostikovanou podľa oficiálnych kritérií *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank* (6). Menší podiel tvorili pacienti s atypickým parkinsonizmom s diagnostickým záverom multisystémovej atrofie (MSA) alebo progresívnej supranukleárnej obrny (PSO). Pacienti boli spravidla na dopaminergnej substitučnej terapii (DST).

Na základe zdravotnej dokumentácie z dispenzára klinickej ambulancie pre extrapyramídové ochorenia, sme vybrali 47 pacientov, ktorým bol poštou odoslaný, prípadne osobne predložený skriningový dotazník QUIP. Jedná sa o pomocný diagnostický inštrument, s dobrou diskriminačnou hodnotou, zostavený za účelom hodnotenia výskytu IP a s nimi súvisiacich porúch pri PCH. Aj keď je QUIP všeobecne akceptovaným skriningovým nástrojom pre výskyt IP, neposkytuje relevantné informácie o závažnosti ani priebehových charakteristikách týchto porúch. Vytýčenie diagnostických medzníkov s jeho využitím, je preto možné, len obmedzene.

V rámci nášho skriningu sme QUIP dotazník modifikovali a doplnili cieľenými otázkami z dotazníka BADOPA (Bratislavský skriningový dotazník behaviorálnych porúch pri Parkinsonovej chorobe) zostaveného tímom neurológov z II. neurologickej kliniky LFUK a UN Bratislava (7). Tento dotazník nám umožnil odobrať a skompletizovať anamnestické údaje pacientov z nášho súboru.

Z pôvodného počtu, 47 dotazníkov, zaslaných nami vybraným pacientom, sa nám správne a kompletne vyplnených vrátilo 35. Z nich získané dáta sme následne analyzovali a ich signifikantnosť pre klinickú prax, overovali pomocou štatistickej analýzy. Nakoľko sme v prvom prípade porovnávali kategorizovanú nezávislú premennú – výskyt impulzívnych porúch a číselne vyjadrenú závislú premennú – dávka dopaminergných liečiv, silu ich vzájomného vzťahu sme v takomto prípade nemohli vyjadriť korelačným koeficientom, a preto sme pre tento účel použili koeficient eta (η).

Výsledky

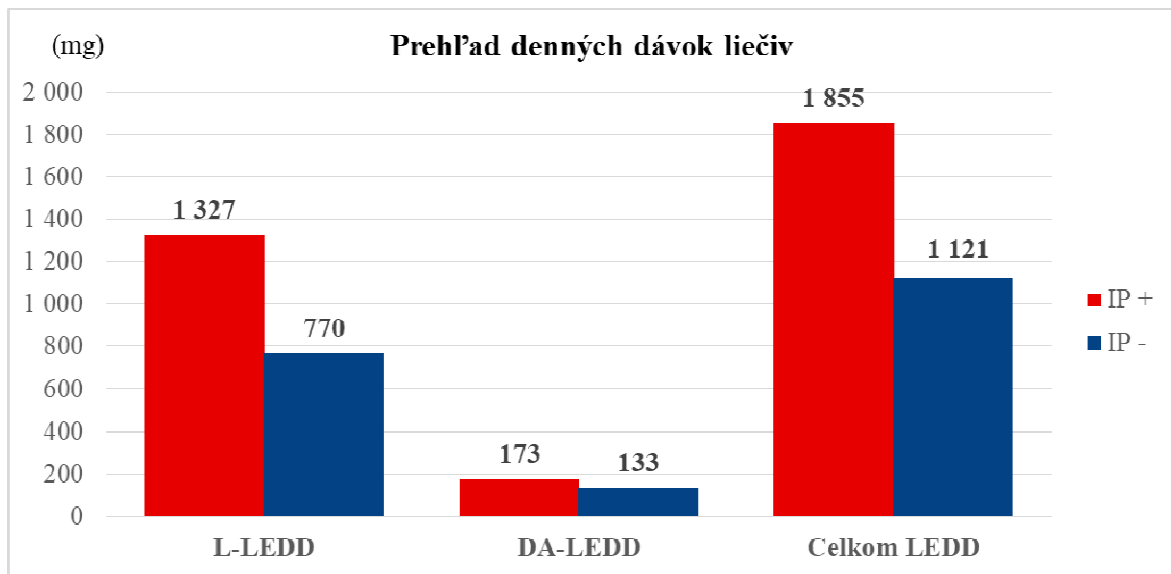
Zo súboru 35 zúčastnených pacientov (20 mužov a 15 žien), sme na základe nášho metodického postupu detegovali výskyt IP u 15 pacientov, t.j. u **42,86%**. Priemerný vek pacientov z celého nášho súboru sa pohyboval okolo 66 rokov. Hodnoty priemerného veku u pacientov zo subpopulácie IP+, t.j. tých ktorí vykazovali známky impulzívnych porúch správania ($63,73 \pm 12,11$) boli v porovnaní s hodnotami u participantov IP-, t.j. bez porúch kontroly impulzov ($67,75 \pm 8,66$), nižšie. Vysloviť predpoklad súvislosti rozvoja IP a nízkeho veku jedinca s anamnézou PCH, nám však tieto údaje neumožnili.

Významnejšie zistenia prinieslo až sledovanie prejavov motorických komplikácií Parkinsonovej choroby (PCH) - dyskinéz a fluktuácií, zapríčinených prevažne antiparkinsonskou liečbou. Zhodnotením celého súboru pacientov sme získali percentuálny údaj o výskyte dyskinéz 60,00%, resp. fluktuácií 42,86%. Markantný bol najmä podiel výskytu motorických fluktuácií u participantov v skupine IP+ (60,00%) ako vo vzorke IP- (25,00%). U pacientov so záchyтом impulzívnych porúch správania, teda môžeme konštatovať, minimálne 2-krát častejší záchyt tejto, zväčša, pozdnej komplikácie PCH.

Pri analýze dát o type a dávkovaní antiparkinsonských liečiv u jednotlivých participantov, sme zaznamenali signifikantne vyššie denné dávky u tých pacientov, ktorý v dotazníku uvádzali aj zmeny vo svojom správaní, prislúchajúce spektru IP. Individuálne dávky rôznych liečiv u jednotlivcov, sme za účelom získania konzistentných výsledkov, konvertovali na univerzálny, tzv. denný levodopový ekvivalent (LEDD – z angl. levodopa equivalent daily dose). Celkové denné dávky dopamin substitučnej liečby, sa v našom súbore pohybovali od 160 LEDD (u pacienta v monoterapii dopaminovým agonistom- ropinirolom)

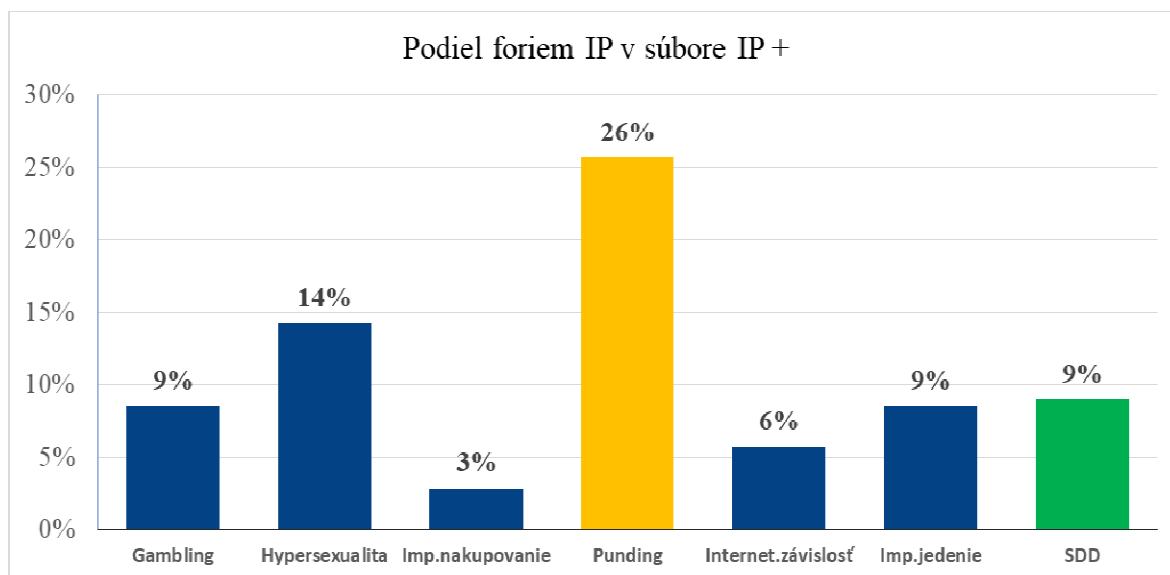
až po 4000 LEDD. U pacienta liečeného vysokými dávkami levodopy - 3000 L-LEDD, sme zaznamenali súčasný výskyt až troch foriem IP.

Z našich prepočtov tiež vyplynulo, že priemerná hodnota celkovej dennej dávky dopaminergnej terapie (Celkom LEDD) u IP+ skupiny, bola **takmer 2-krát vyššia** ako u IP- (1665,31 mg ± 1052,41 vs. 853,05 mg ± 500,91). Rovnakým postupom sme u oboch skupín získali aj priemerné hodnoty L-LEDD, čiže celkovej dennej dávky levodopy. Výsledný pomer dávok u IP+ a IP- veľmi nápadne kopíroval ten predošlý (1209,62 mg ± 849,85 vs. 683,82 mg ± 390,21). Dávky DA boli taktiež vyššie u skupiny pacientov s IP, avšak len nevýznamne.



Graf 1 : Porovnanie celkovej dennej dávky dopaminergnej terapie u skupiny IP + a IP. L-LEDD-celková denná dávka levodopy, DA-LEDD - celková denná dávka dopamínových agonistov, Celkom LEDD - celková denná dávka dopaminergnej terapie vrátane amantadínu, IMA-O (inhibítora monoaminoxidázy O), inhibítora COMT (catechol-O-metyl transferázy)

Výskyt rôznych foriem impulzívnych porúch správania v našom súbore idiopatických ale i atypických prípadov parkinsonizmu, sa preukázal u 15 z celkového počtu 35 participantov. Hodnotili sme prevalenciu najfrekvencovanejších IP, ako aj im príbuzných, repetitívnych porúch správania – punding, syndrómu dopaminovej dysregulácie (SDD). V našom, relatívne, heterogénnom a značne disproporčnom súbore, sme mali rôzne zastúpenie participantov s Parkinson-plus syndrómom (PPS) a „klasickou“ PCH. V prevahe boli pacienti s PCH (n=24 t.j. 68,6% z celého súboru), z ktorých do subpopulácie IP+ spadalo 12 pacientov, čiže presná polovica. Najvyššiu prevalenciu zo spektra IP, mal nielen v tejto vzorke, ale i v celom súbore punding (26%) a hypersexualita (14%). U množiny pacientov diagnostikovaných PPS (n= 11 t.j. 31,4% z celého súboru), sa potvrdila prítomnosť IP u 3 z nich [t.j. 27,3%], pričom v dvoch prípadoch sa jednalo o progresívnu supranukleárnu obrnu (PSO) a u jednej pacientky, ktorá údajne trpela pundingom, bola stanovená diagnóza multisystémovej atrofie-cerebelárneho subtypu (MSA- C). Rovnako aj jeden z pacientov s PSO, v dotazníku uvádzal ťažkosti charakteru pundingu, zatiaľ čo u druhého bol simultánny výskyt gamblingu a nekontrolovaného, bezúčelného nakupovania.



Graf 2 : Spektrálne zastúpenie jednotlivých foriem IP v súbore IP +. SDD-syndróm dopamínovej dysregulácie , Imp. – impulzívne

Diskusia

Z výsledkov viacerých doposiaľ realizovaných štúdií vyplynulo, že vplyvom dopaminergnej substituenej liečby (DST), najmä však liečby dopamínovými agonistami (DA), sa pravdepodobnosť výskytu IP pri Parkinsonovej chorobe značne zvyšuje. Naša práca naznačila podobný vzťah, nakoľko priemerná hodnota celkovej dennej dávky dopaminergnej liečby (celkové LEDD) v našej subpopulácii pacientov s IP, bola takmer 2-krát vyššia ako u pacientov bez anamnézy týchto porúch. Vo svete sa niekoľko krát, podarilo preukázať značnú mieru korelácie užívania DA a prevalencie impulzívnych porúch. The NorwegianParkWest study dokázala až 7- násobne vyššiu pravdepodobnosť rozvinutia IP pri liečbe DA, v porovnaní so zdravou kontrolou (8). Naše výstupy hodnotiace kauzalitu užívania dopaminergnej terapie a výskytu IP (283,01 ± 183,43 mg u IP+ vs. 242,29 ± 86,01mg u IP-) s výsledkami doteraz realizovaných štúdií nekorešponovali. Príčinou takejto diskrepancie mohla byť limitovaná veľkosť nášho základného súboru (n=35), ako aj nízky počet pacientov nastavených na monoterapiu DA (n= 1).

Charakteristické pre náš súbor, boli vysoké preskripčné dávky levodopy a na levodope založených preparátov, ktoré sa pohybovali až do hodnôt 3000 L-LEDD a celkové denné dávky DST až do 4000 LEDD. Úspešnosť záchytu IP u 42,86% našich participantov, je preto, pravdepodobne, reflexiou charakteru nami spracovávaného súboru. Podčiarkuje to aj prípad pacienta, ktorému boli ordinované vyššie zmienené, maximálne dávky DST, pričom sme uňho evidovali súčasný rozvoj gamblingu, hypersexuality aj pundingu.

Tento náš nález je v súlade so zisteniami viacerých vedeckých skupín, ktoré prehlasujú, že riziko rozvoja IP je pri liečbe levodopou, síce, oveľa menšie ako v prípade pramipexolu a iných DA, no na rozdiel od nich je ekvivalentné k výške podávanej dávky (9). Z pomedzi našich participantov, trpelo dyskinézami o 11%, a fluktuáciami až o vyše 50% viac pacientov zo skupiny IP+ ako IP-. Nápadná korelácia v pravdepodobnosti výskytu IP a mimôľových pohybov – dyskinéz, je spomínaná aj vo viacerých odborných publikáciách. Uvádza sa, že u jedincov s viac ako jednou impulzívnou poruchou a pozitívnou anamnézou pundingu bola zvýšená pohotovosť k výskytu dyskinéz. Vyslovil sa preto predpoklad, že v incidencií motorických a nemotorických nežiadúcich účinkov DST jestvuje pomerne úzka asociácia (11).

Poruchy zo spektra IP boli v našom súbore distribuované najmä v kategórií repetitívnych porúch, charakterizovaných nekontrolovaným, bezúčelovým správaním. Pundingom trpelo 26% pacientov zo subpopulácie IP+. Existujú tvrdenia, podľa ktorých je výskyt repetitívneho správania priamo asociovaný s vysokou dávkou DST, konkrétne sa hovorí o celkovej dennej dávke vyššej ako 800 LEDD. Na základe toho môžeme konštatovať, že v našom súbore takémuto „kritériu“, vyhovelo až 15 participantov, čo potenciálne, mohlo ovplyvniť aj hodnoty prevalencie pundingu (26% vs. 1,4 – 14% v bežnej populácii) (10). Zatiaľ čo, v štúdií DOMINION malo spomedzi IP najvyššiu prevalenciu patologické hráčstvo u 5,0% a impulzívne nakupovanie u 5,7% , v našej vzorke bola situácia odlišná (9). Po vedúcom pundingu nasledovala hypersexualita u 14 %.

Zoznam použitej literatúry

1. WEINTRAUB, Daniel, Anthony S. DAVID, Andrew H. EVANS, Jon E. GRANT a Mark STACY, 2015. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2015, 30 (2) :121–127. ISSN 15318257
2. MALONEY, Eimer M., Atbin DJAMSHIDIAN a Sean S. O'SULLIVAN, 2017. Phenomenology and epidemiology of impulsive-compulsive behaviours in Parkinson's disease, atypical Parkinsonian disorders and non-Parkinsonian populations. *Journal of the Neurological Sciences* 2017, 374: 47–52. ISSN 18785883
3. ZHANG, Yu, An qi HE, Lin LI, Wei CHEN a Zhen guo LIU, 2017. Clinical characteristics of impulse control and related disorders in Chinese Parkinson's disease patients. *BMC Neurology* 2017, 17(1). ISSN 14712377.
4. COSSU, Giovanni, Roberta RINALDI a Carlo COLOSIMO, 2018. The rise and fall of impulse control behavior disorders. *Parkinsonism and Related Disorders* 2018, 46 :24–29. ISSN 18735126
5. VOON, V., K. HASSAN, M. ZUROWSKI, M. DE SOUZA, T. THOMSEN, S. FOX, A. E. LANG a J. MIYASAKI, 2006a. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* 2006, 67(7) : 1254–1257. ISSN 00283878
6. HUGHES, A. J., S. E. DANIEL, L. KILFORD a A. J. LEES, 1992. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1992, 55 (3) : 181–184. ISSN 00223050.
7. MARTINKOVÁ, Jana, Peter VALKOVIC a Ján BENETIN, 2010. Behaviorálne poruchy u pacientov s Parkinsonovou chorobou – anamnestický skrining za pomoci špecializovaného dotazníka. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2010, 73/106 (5) :534–537.

- 8.** ERGA, Aleksander H., Guido ALVES, Jan Petter LARSEN, Ole Bjørn TYSNES a Kenn Freddy PEDERSEN, 2017b. Impulsive and Compulsive Behaviors in Parkinson's Disease: The Norwegian ParkWest Study. *Journal of Parkinson's Disease* 2017,7 (1) : 183–191. ISSN 1877718X.
- 9.** WEINTRAUB, Daniel, Juergen KOESTER, Marc N. POTENZA, Andrew D. SIDEROWF, Mark STACY, Valerie VOON, Jacqueline WHETTECKEY, Glen R. WUNDERLICH a Anthony E. LANG, 2010a. Impulse control disorders in Parkinson disease: A cross-sectional study of 3090 patients. *Archives of Neurology* 2010, 67 (5): 589–595. ISSN 00039942.
- 10.** EVANS, Andrew H., Regina KATZENSCHLAGER, Dominic PAVIOUR, John D. O'SULLIVAN, Silke APPEL, Andrew D. LAWRENCE a Andrew J. LEES, 2004. Punding in Parkinson's disease: Its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Movement Disorders* 2004, 19(4): 397–405. ISSN 08853185.
- 11.** VOON, Valerie, T Celeste NAPIER, Michael J FRANK, Veronique SGAMBATO-FAURE, Anthony A GRACE, Maria RODRIGUEZ-OROZ, Jose OBESO, Erwan BEZARD a Pierre Olivier FERNAGUT, 2017. *Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update 2017*