

PORUCHY KONTROLY IMPULZIVITY U DOPAMINOVÉHO DYSREGULAČNÍHO SYNDROMU

souborný článek

Dana Kamarádová^{1,2}
Ján Praško^{1,2}
Aleš Grambal^{1,2}
Zuzana Grambalová^{1,3}
Klára Látalová^{1,2}
Radka Filipčíková⁴

¹Klinika psychiatrie, Lékařská fakulta
Univerzity Palackého v Olomouci

²Klinika psychiatrie
Fakultní nemocnice Olomouc

³Neurologická klinika
Fakultní nemocnice Olomouc

⁴Ústav normální anatomie,
Lékařská fakulta Univerzity
Palackého v Olomouci

Kontaktní adresa:

MUDr. Dana Kamarádová, Ph.D.
Klinika psychiatrie Fakultní
nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail: dana.kamaradova@fnol.cz

Podpořeno projektem IGA MZ ČR
NS 10301-3/2009

SOUHRN

Kamarádová D, Praško J, Grambal A, Grambalová Z, Látalová K, Filipčíková R. Poruchy kontroly impulzivity u dopaminového dysregulačního syndromu

Dopaminergní dysregulační syndrom (DDS) je relativně nedávno popsán soubor příznaků, který vzniká iatrogeně při dlouhodobé substituční dopaminergní terapii Parkinsonovy choroby. U pacientů trpících DDS dojde k rozvoji závislosti na substituční dopaminergní terapii, při které pacienti užívají více dopaminu, než je nezbytné pro zvládnutí motorických příznaků. U pacientů s Parkinsonovou chorobou užívajících dopaminergní medikaci byla popsána porucha kontroly impulzů a stereotypní chování. Toto chování je spojeno s jejich stimulující nebo na odměně založené a opakující se podstatě a znamená přesah se závislostmi. Pacienti náchylní k provádění kompulzivních aktivit mají větší tendenci tuto skutečnost přehlížet nebo ji bagatelizují. V následujícím textu prezentujeme přehled rizikových faktorů a potenciálních mechanismů rozvoje DDS, zahrnujících osobnostní charakteristiky, potenciální vliv genetiky a s Parkinsonovou chorobou spojený kognitivní deficit. Tento syndrom je převážně patrný u pacientů s Parkinsonovou chorobou s časným nástupem, užívajících vyšší dávky antiparkinsonik, současnou nebo dříve prožitou deprese, s dřívějším rekreačním užíváním

SUMMARY

Kamarádová D, Praško J, Grambal A, Grambalová Z, Látalová K, Filipčíková R. Impulse control disorders in dopamine dysregulation syndrome

Dopamine dysregulation syndrome (DDS) is a relatively recently described iatrogenic disturbance that may complicate long-term symptomatic therapy of Parkinson's disease. Patients with DDS develop an addictive pattern of dopamine replacement therapy use, administering doses in excess of those required to control their motor symptoms. A range of impulse control and repetitive behaviors presumed to be related to dopaminergic medications has been recognized in Parkinson's disease. These behaviors are linked by their incentive or reward-based and repetitive natures and overlap with addictions. Patients predisposed to perform compulsive actions usually have a tendency to overlook or downplay this fact. Patients are unable to adequately estimate the negative consequences of their actions and are prone to entertain compulsive reward-seeking activities. We review the risk factors and potential mechanisms for the development of DDS, including personality traits, potential genetic influences and Parkinson's disease-related cognitive deficits. This syndrome is especially seen in PD patients with young age of onset, higher doses of antiparkinsonian drugs, pre-existent or current depression, pre-existing recreational drug or

drog či alkoholu nebo u osobnosti spojené s vyhledáváním nového.

Klíčová slova: Parkinsonova choroba, dopaminergní dysregulační syndrom, patologické hráčství, dopaminoví agonisté.

alcohol use, and high novelty seeking personality traits.

Key words: Parkinson's disease, dopamine dysregulation syndrome, pathological gambling, dopamine agonists.

ÚVOD

Parkinsonova choroba, jako archetypální onemocnění dopaminergní funkce, je charakterizována motorickou, kognitivní, behaviorální a autonomní symptomatologií. Tradičním přístupem ke zvládnutí Parkinsonovy choroby je léčba farmaky, která přímo nebo nepřímo zvyšují hladiny dopaminu. Léčba Parkinsonovy choroby je zaměřena zejména na zvládnutí motorických příznaků, zatímco poruchám chování se dosud dostávalo jen malé pozornosti. Dopaminergní substituční terapie je účinná při kontrole motorických příznaků, nejznámějším a také nejčastějším vedlejším účinkem jsou *psychotické* příznaky zejména poruchy vnímání, zároveň je však spojena s řadou *motorických* (např. levodopou indukovaná dyskineze), ale také *behaviorálních* vedlejších účinků. Behaviorální vedlejší účinky související s Parkinsonovou chorobou a její substituční dopaminovou léčbou (hlavně agonisty dopaminu) snižují kvalitu života jak pacientů, tak jejich blízkých,¹ a proto v poslední době na sebe přitahují stále větší pozornost.

K behaviorálním vedlejším účinkům jsou řazeny *poruchy kontroly impulzů* (např. patologické hráčství a nakupování, přejídání se a hypersexualita), „*punding*“ (opakované, komplexní, stereotypní chování, které může být necílené) a *kompulzivní užívání medikace*.

Může se objevit hypersexualita u osob, u kterých se dosud neobjevovaly žádné změny sexuálního chování (např. zaujetí sexuálními myšlenkami, touhou po časté genitální stimulaci, pornografií na internetu, či zvýšení libida při trvající impotenci). Jinými příklady jsou: kompulzivní přejídání,^{2,3} excesivní nakupování nebo utrácení.^{2,4,5,6,7} Byly popsány i méně sociálně zvláštní aktivity, jako je kompulzivní rybaření, zahradničení či excesivní zájem o koníčky.⁸ Zejména patologické hráčství a hypersexualita mohou mít devastující ekonomické a vztahové následky.^{2,9}

Tyto problémy se častěji objevují u pacientů se vznikem Parkinsonovy choroby v mladším věku, u pacientů s vyššími dávkami antiparkinsonských léků, preexistující depresí, sociální fobií, bipolární poruchou, preexistujícím rekreačním zneužíváním drog nebo alkoholu nebo s nadměrným vyhledáváním nového jako osobnostním rysem.¹⁰

Epidemiologie dopaminergního dysregulačního syndromu

Objevuje se nejčastěji u mužů s časným počátkem Parkinsonovy choroby a může postihnout kolem 4 % pacientů lé-

čených dopaminergními látkami.¹¹ Frekvence je nedostatečně známá. Většina pacientů je léčena pro Parkinsonovu chorobu, ale byly také popsány případy pacientů, kteří měli předepsány dopaminergní agonisty pro syndrom neklidných nohou nebo pro adenom hypofýzy.¹² Podle Voonové et al. toto chování postihuje až 14 % pacientů s Parkinsonovou nemocí léčených dopaminovými agonisty.¹³ Kazuistické a popisné studie zdůrazňují, že DDS je častější u těch pacientů, kde Parkinsonova nemoc začala časněji, kteří mají v anamnéze závislost na alkoholu, osobnostní rysy s dominující tendencí po vyhledávání nového (novelty seeking) a psychiatrickou komorbiditu.¹⁴

Prevalence patologického hráčství v prospektivních studiích pacientů s Parkinsonovou chorobou užívajících dopaminové agonisty byla zjištěna mezi 2,3 a 8 %, ve srovnání s přibližně 1 % v běžné populaci.¹⁵

Projevy dopaminového dysregulačního syndromu

Patologické hráčství je definováno jako nepřiměřené, persistentní a maladaptivní hráčské chování, které má následky pro rodinný, osobní a profesionální život. Je klasifikováno jako porucha kontroly impulzů a je chápáno jako nefarmakologická závislost. Téměř u všech případů pacientů s Parkinsonovou chorobou je patologické hráčství spojeno s léčbou dopaminovými agonisty: pramipexolem, ropinirolem, pergolidem, cabergolinem, nebo bromocriptinem.^{4,5,9,13,15,16,17,18,19,20,21,22,23} V souvislosti s perorálním podáváním dopaminergních agonistů, pramipexol indukuje patologické hráčství častěji než jiné typy perorálních dopaminových agonistů, pravděpodobně vlivem jeho disproporciální stimulace dopaminových D₃ receptorů.²⁴ Patologické hráčství u pacientů s Parkinsonovou chorobou užívajících dopaminové agonisty je častější než patologické hráčství popisované u všeobecné populace, ale sdílí podobné charakteristiky a rizikové faktory. Jako ve všeobecné populaci, pacienti s Parkinsonovou chorobou s touto komplikací jsou často mladí, muži a trpí další psychiatrickou komorbiditou.¹⁵ Většina z nich užívá dopaminové agonisty, často maximální nebo supramaximální dávky. Mezi jednotlivými perorálními dopaminovými agonisty nejsou významné rozdíly. Nebylo zjištěno patologické hráčství po levodopě v monoterapii, ale u většiny případů je levodopa předepisována v komedikaci, což naznačuje

možnou zkříženou senzibilizaci mozkového systému zprostředkujícího odměnu.¹⁵ Patologické hráčství se může objevit společně s dopaminovým dysregulačním syndromem, ale často se objevuje izolovaně. Na rozdíl od dopaminového dysregulačního syndromu, eskalace a seberegulace antiparkinsonské medikace nebyla sledována.

*Nutkavé jení, excesivní nakupování nebo utrácení, kompulzivní rybaření, zahradničení nebo excesivní věnování se koníčkům*⁸ je vzácnější. Nadměrné bažení po jídle a kompulzivní přejídání vedou k významnému a nežádoucímu zvyšování hmotnosti. V Japonské studii Miwa a Kondo²⁵ hodnotili 60 po sobě následujících pacientů po počátku užívání levodopy a zjišťovali, zda se neobjeví narušení stravovacích návyků. U pěti z nich (8,3 %) se objevily charakteristické změny v preferenci jídla, které souvisely s počátkem dopaminové substituční terapie. Jeden pacient nadměrně přibral na váze. Z pěti pacientů, kteří vykazovali změnu jídelních preferencí, všichni vykazovali zvýšenou chuť na sladké zákusky, i když tato změna nebyla vždy spojena s určitým antiparkinsonským lékem a byla pozorována u pacientů, kteří užívali dopaminové agonisty v monoterapii. Alterace v jídelním chování nejsou u pacientů s Parkinsonovou chorobou neznámé, ale jsou často přehlédnuty. Protože je dopamin těsně spjatý se získáním jídelních preferencí, změny v dietě s kompulzivním jení nebo bez kompulzivního jení mohou být manifestací změny v apetitivním chování pro excesivní dopaminergní neurotransmisi. Může se také objevit hypománie nebo zjevná psychotická produkce.^{26,27,28} *Schraňování léků a snaha léky získat v nadměrném množství* se vyskytují velmi často. Tato snaha přetrvává i přes komplikace, které pacientovi přináší sekundárně vzniklé narušené sociální fungování, agrese, gamblerství, hypersexualita. Pozorován byl i odpor k snižování medikace navzdory závažným dyskinezám.

Psychotické příznaky lze do skupiny projevů dopaminového dysregulačního syndromu řadit z hlediska širšího kontextu. Pozorovány bývají zejména zrakové halucinace.

Etiopatogeneze dopaminergního dysregulačního syndromu

Patofyziologie mechanismů, proč dopaminergní dysregulační syndrom vzniká, není plně známá. Nedávné důkazy naznačují, že dopaminergní léky, zejména dopaminergní agonisté, se podílejí na změnách v drahách zprostředkujících odměnu, kam patří ventrální striatum a s ním spjaté okruhy. Zobrazovací studie s použitím pozitronové emisní tomografie a funkčního MRI ukazují, že: pacienti s DDS mají zvýšenou dopaminergní aktivitu ve ventrálním striatu, což naznačuje zvýšený výdej dopaminu ve ventrálním striatu a pravděpodobnou funkční abnormitu v mezolimbických drahách.¹⁴ Dopaminový deregulační syndrom se nejčastěji se objevuje při léčbě Parkinsonovy choroby dopaminergními preparáty, jako jsou pramipexol, ropinirol, pergolid, cabergolin nebo bromocriptin. Poměrně vzácně byla tato komplikace popsána po podávání/levodopy v monoterapii.²⁹

Aktuálně jsou mechanismy, které podmiňují rozvoj behaviorálních poruch u Parkinsonovy choroby stále předmětem diskuse. Současné důkazy zdůrazňují specifické rizikové faktory: mužské pohlaví, nižší věk počátku choro-

by, osobnostní rysy charakterizované vysokou impulzivitu a vyhledáváním nového, a osobní nebo rodinnou historií závislosti na návykových látkách.¹

U disponovaných jedinců substituční dopaminová léčba vede k nadměrné stimulaci dopaminových receptorů v mezokortikolimbických drahách a vede k poruše kontroly impulzů. Navíc je popsáno další aditivní chování: kompulzivní užívání medikace. Kompulzivní užívání medikace (popisováno jako „hedonistická homeostatická dysregulace“⁶) je obvykle spojeno s fluktuacemi u rozvinuté nemoci, zatímco porucha kontroly impulzů se objevuje na počátku rozvoje Parkinsonovy choroby a při běžném dávkování medikace.¹ Původ těchto poruch může souviset s dopaminovým D₂ receptorem a sensitizačním fenoménem jako hlavními faktory.³⁰

Dopamin není spojen pouze s kontrolou volního pohybu, ale hraje také významnou roli v centrálním systému odměny a v modulaci chování. Proto většina, pokud ne všichni, neléčených pacientů s Parkinsonovou chorobou vykazuje striální dopaminergní dysforii a chování, které je pouze minimálně zaměřené na vyhledávání odměny. Během léčby pak u některých pacientů dochází ke zvyšování množství levodopy, přesahující přiměřenou léčbu motorického parkinsonismu, se všemi charakteristikami syndromu dopaminové závislosti. U pacientů s dopaminovou závislostí jsou nápadné impulzivní rysy osobnosti, které se často již v minulosti projevovaly rozvojem závislosti na návykových látkách.²⁷ Kandidátní geny ovlivňující rodinu dopaminových D₂ receptorů souvisí s impulzivními rysy chování u závislých na návykových látkách i při jiných závislostech.¹¹ Narušená schopnost rozhodovat se, typická pro závislé chování, může být ovlivněna dopaminergní medikací. Nutkavé užívání dopaminergní medikace může souviset s postupující neuroadaptací v dopaminergních projekcích do nucleus accumbens.¹¹ Levodopa je dosud nejvíce účinný spouštěč dopaminové závislosti u Parkinsonovy nemoci, ale podkožní podání apomorfínu nebo perorálních dopaminových agonistů může syndrom také spustit.

Možnosti léčby dopaminergního dysregulačního syndromu

Prognóza těchto pacientů je zatím neznámá. Zdá se však, že syndrom je potenciálně reverzibilní.³¹ Zvládnání poruchy kontroly impulzů může být obtížné, protože pacienti si nemusejí být dostatečně vědomi změny ve svém chování nebo mohou svoje příznaky schovávat, aby se vyhnuli zahanbení. V současné době chybějí jasné důkazy o optimální léčbě.

Kimber et al.³¹ popsali 5 pacientů, u kterých abnormní chování plně odeznělo po vysazení agonistů dopaminu. Nirenberg a Waters³ popsali 7 pacientů, u kterých se rozvinulo kompulzivní přejídání po počátku užívání pramipexolu. Všichni tito pacienti přibrali také významně na váze; 4 rozvinuli další komorbidní kompulzivní chování. U 5 pacientů, jimž byly sníženy dávky pramipexolu nebo byly agonisté dopaminu vysazeny, chování vymizelo a nedošlo k dalšímu přibírání na váze. Účinné může být podávání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu v dávkách obvyklých pro obsedantně-kompulzivní poruchu, efekt atypických antipsychotik je u většiny

případů omezený.¹ Hluboká mozková stimulace by měla být zvažována u těchto jedinců obezřetně a vyžaduje multidisciplinární tým, ve kterém by měl být kromě neurologa a neurochirurga také psychiatr a psycholog.³²

Witjas et al.³³ popsali dva případy mladých pacientů s Parkinsonovou chorobou, kteří trpěli handicapujícími motorickými fluktuacemi a dyskinézou spojenými s těžkým DDS. Hluboká mozková stimulace (BDS) nucleus subthalamicus (STN) výrazně snížila jak motorické potíže, tak behaviorální poruchy. Zdá se, že vysoce frekvenční stimulace STN může v těchto případech být dobrým řešením. Podobně Bandini et al.³⁴ popsali dva pacienty s Parkinsonovou chorobou, kteří rozvinuli patologické hráčství v době, kdy byli léčeni dopaminovou substituční terapií (levodopa a agonisté dopaminu). Žádný z pacientů nereagoval na standardní léčbu patologického hráčství, ale oba se dramaticky zlepšili po hluboké bilaterální mozkové stimulaci STN a brzy po výkonu bylo možné vysadit dopaminergní léčbu. Zlepšení symptomů patologického hráčství po STN-DBS je způsobeno výrazným poklesem v užívání dopaminergní medikace.²⁴ U některých pacientů se ovšem patologické hráčství rozvine následkem STN-DBS navzdory významné redukci nebo vysazení dopaminových agonistů. Samotná STN-DBS může být potenciálním iniciátorem patologického hráčství. Stimulace nucleus subthalamicus (STN) je etablovaná chirurgická léčba pro Parkinsonovu poruchu, nicméně, ačkoliv motoricky je deficit této stimulace dobře zmapován, kognitivní a behaviorální efekty dosud plně známy nejsou. Mánie, hypersexualita, patologické hráčství a změny nálady se mohou objevit u rozvinuté Parkinsonovy choroby.³⁵ Byly publikovány zprávy ukazující na zlepšení i zhoršení těchto příznaků po STN hluboké mozkové stimulaci. Doshi a Bhargava³⁵ popsali dva případy behaviorálních nežádoucích účinků po STN stimulaci navzdory tomu, že dlouhodobý efekt byl klinicky dobrý. To ukazuje na komplexní roli STN stimulace v kontrole motorických i behaviorálních projevů.

Ardouin et al.³⁶ popsali sérii sedmi parkinsonských pacientů s předoperačním aktivním patologickým hráčstvím zapříčiněným dopaminergní léčbou z celkového počtu 598 pacientů, kteří se podrobili hluboké stimulaci nucleus subthalamicus pro omezující motorické fluktuace. Těchto 7 pacientů (6 mužů, průměrný věk 53 ± 9 let) trpělo předoperačním patologickým hráčstvím v průměru 7 let, užívalo dopaminergní medikaci (ekvivalent levodopy 1,390 +/- 350 mg/den) a všichni netolerovali redukci medikace. Šest trpělo nemotorickými fluktuacemi a čtyři

měli další behaviorální příznaky konsistentní s diagnózou DDS. Po chirurgickém zákroku se zlepšily motorické příznaky, bylo možné zredukovat dopaminergní léčbu o 74 %, pod dávku, kde začínalo hráčství. U všech pacientů patologické hráčství odeznělo kooperativně v průběhu 18 měsíců v průměru (rozmezí 0–48), i když se u dvou objevilo krátké zhoršení. Zlepšení bylo paralelní s časovým průběhem redukce dopaminergní léčby. Nemotorické fluktuace, off period dysforie, a další příznaky DDS se rovněž zlepšily. Dva pacienti rozvinuli perzistentní apatii. Autoři uzavírají, že subtalamická stimulace, která má relativní motorickou selektivitu, umožňuje snížení dopaminergních farmak u pacientů, kteří by jinak snížení netolerovali.

Přínosem by byl další výzkum k identifikaci rizikových skupin pacientů, tak aby bylo možné zahájit intervenci včas, případně, jestliže by nebyly nalezeny vhodnější alternativy léčby, se rozhodnout pro chirurgický zákrok, jako je hluboká mozková stimulace. Klinici by měli věnovat pozornost projevům syndromu. Prevence je založena na identifikaci jedinců s vysokým rizikem a na jejich aktivním monitorování.³⁷ Lékaři by od počátku léčby měli s pacienty toto riziko a jeho následky diskutovat.¹

Zvládnání je založeno na pečlivém balancování dopaminergních látek s kontrolou aberantního chování, podporujícími psychologickými intervencemi. Příznaky zpravidla odezní, když se dopaminergní agonisté vysadí,¹¹ což je v klinické praxi ovšem nemožné. Kromě pokusu o mírnou redukci dopaminergní léčby (která nemusí být možná, protože by vedla k návratu motorických potíží) zůstává často jedinou možností podání antipsychotik druhé generace, výjimečné klozapinu.³⁸ Informace o účinnosti psychosociální intervence, včetně kognitivně-behaviorální terapie, DDS dosud chybí.

ZÁVĚR

Jak neurologové, tak psychiatři mohou být málo ostražiti k faktu, že agonisté dopaminu mohou vyvolávat behaviorální příznaky. Léčba razantním snížením dávek dopaminergních léků obvykle není možná. O psychosociálních a psychoterapeutických intervencích máme málo zpráv. Jako neúčinnější se v současné době jeví opatrné a pomalé snížení dávek agonistů dopaminu nebo přídatná léčba antipsychotiky druhé generace. Zdá se, že možnost léčby pomocí hloubkové mozkové stimulace si zaslouhuje obezřetně zvážení.

LITERATURA

- Antonini A, Cilia R. Behavioural adverse effects of dopaminergic treatments in Parkinson's disease: incidence, neurobiological basis, management and prevention. *Drug Saf* 2009; 32 (6): 475–488.
- Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11 (6): 381–386.
- Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord* 2006; 21 (4): 524–529.
- Pontone G, Williams JR, Bassett SS, Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67 (7): 1258–1261.
- Voon V, Hassan K, Zurowski M et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67 (7): 1254–1257.
- Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63 (7): 969–973.

7. Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE et al. Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23 (1): 75–80.
8. McKeon A, Josephs KA, Klos KJ et al. Unusual compulsive behaviors primarily related to dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13 (8): 516–519.
9. Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, Geda YE, Josephs KA, Ahlskog JE. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005; 62 (9): 1377–1381.
10. Weintraub D. Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008; 64 (2): 93–100.
11. O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2009; 23 (2): 157–170.
12. Tippmann-Peikert M, Park JG, Boeve BF, Shepard JW, Silber MH. Pathologic gambling in patients with restless legs syndrome treated with dopaminergic agonists. *Neurology* 2007; 68 (4): 301–303.
13. Voon V, Potenza MN, Thomsen T. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2007; 20 (4): 484–492.
14. Wu K, Politis M, Piccini P. Parkinson disease and impulse control disorders: a review of clinical features, pathophysiology and management. *Postgrad Med J* 2009; 85 (1009): 590–596.
15. Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ, Schrag A. Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov Disord* 2007; 22 (12): 1757–1763.
16. Driver-Dunckley E, Samanta J, Stacy M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 61 (3): 422–423.
17. Grosset KA, Macphee G, Pal G, et al. Problematic gambling on dopamine agonists: not such a rarity. *Mov Disord* 2006; 21 (12): 2206–2208.
18. Lu C, Bharmal A, Suchowersky O. Gambling and Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63 (2): 298.
19. Avanzi M, Baratti M, Cabrini S et al. Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21 (12): 2068–2072.
20. Szafrman A, Doraiswamy PM, Toning JM, Levine JG. Association between pathologic gambling and Parkinsonian therapy as detected in the Food and Drug Administration Adverse Event Database. *Arch Neurol* 2006; 63 (2): 299–300.
21. Voon V, Hassan K, Zurowski M, et al. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66 (11): 1750–1752.
22. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63 (7): 969–973.
23. Singh A, Kandimala G, Dewey RB Jr, O'Suilleabhain P. Risk factors for pathologic gambling and other compulsions among Parkinson's disease patients taking dopamine agonists. *J Clin Neurosci* 2007; 14 (12): 1178–1181.
24. Fujimoto K. Pathological gambling and Parkinson disease. *Brain Nerve* 2008; 60 (9): 1039–1046.
25. Miwa H, Kondo T. Alteration of eating behaviors in patients with Parkinson's disease: possibly overlooked? *Neurocase* 2008; 14 (6): 480–484.
26. Bracco F, Battaglia A, Chouza C et al. PKDS009 Study Group: The long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease: final results of a 5-year, double-blind, levodopa-controlled study. *CNS Drugs* 2004; 18 (11): 733–746.
27. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K et al. Hedonic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2000; 68: 423–428.
28. Stoner SC, Dahmen MM, Makos M et al. An exploratory retrospective evaluation of ropinirole-associated psychotic symptoms in an outpatient population treated for restless legs syndrome or Parkinson's disease. *Ann Pharmacother* 2009; 43 (9): 1426–1432.
29. Bostwick JM, Hecksel KA, Stevens SR, Bower JH, Ahlskog JE. Frequency of new-onset pathologic compulsive gambling or hypersexuality after drug treatment of idiopathic Parkinson disease. *Mayo Clin Proc* 2009; 84 (4): 310–316.
30. Fenu S, Wardas J, Morelli M. Impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Behav Pharmacol* 2009; 20 (5–6): 363–379.
31. Kimber TE, Thompson PD, Kiley MA. Resolution of dopamine dysregulation syndrome following cessation of dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2008; 15 (2): 205–208.
32. Moro E, Lang AE. Criteria for deep-brain stimulation in Parkinson's disease: review and analysis. *Expert Rev Neurother* 2006; 6 (11): 1695–1705.
33. Witjas T, Baunez C, Henry JM et al. Addiction in Parkinson's disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord* 2005; 20 (8): 1052–1055.
34. Bandini F, Primavera A, Pizzorno M, Cocito L. Using STN DBS and medication reduction as a strategy to treat pathological gambling in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13 (6): 369–371.
35. Doshi P, Bhargava P. Hypersexuality following subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Neurol India* 2008; 56 (4): 474–476.
36. Ardouin C, Voon V, Worbe Y et al. Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 2006; 21 (11): 1941–1946.
37. Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM et al. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64 (2): 212–216.
38. Fujimoto K. Management of non-motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol* 2009; 256 (3): 299–305.