

Patologické hráčství u pacientů s Parkinsonovou nemocí

MUDr. Tomáš Gescheidt, doc. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.

Centrum pro abnormní pohyby a parkinsonismus, Brno

1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

V klinickém obrazu Parkinsonovy nemoci (PN) dominují motorické příznaky. V posledních letech je však nemalá pozornost věnována příznakům nemotorickým – senzitivním, vegetativním či psychickým. Od roku 2000 se objevují jednotlivé kazuistiky popisující případy pacientů s PN, u nichž se nově objevilo patologické hráčství (PH), které ustoupilo po snížení dávky dopaminergní medikace. Dostupná retrospektivní či průřezová epidemiologická šetření poukazují na vyšší prevalenci PH (ale i dalších poruch chování – patologického nakupování, přejídání se, hypersexuality či patologického zabývání se mechanickými činnostmi) u pacientů s PN oproti běžné populaci. PH je dáváno do souvislosti zejména s terapií dopaminergními agonisty (nebyly však shledány rozdíly mezi jednotlivými léky uvedené skupiny; rovněž není jednoznačně potvrzena závislost na výši dávky léku), dále za rizikové faktory považujeme zejména počátek onemocnění v nižším věku, osobní či rodinnou anamnézu abúzu alkoholu či tendenci k impulzivnímu jednání. V současné době nejsou k dispozici obecně platná doporučení pro prevenci či terapeutická opatření v oblasti PH u pacientů s PN; považuje se za vhodné o riziku vzniku PH pacienty informovat a na příznaky se jich pravidelně dotazovat, aby případný problém byl včas odhalen. Příznivý efekt může mít v některých případech snížení dávky, popřípadě i záměna dopaminergního agonisty.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, patologické hráčství – gambling; Impulse Control Disorders, L-DOPA, dopaminergní agonisté.

Pathological gambling in patients with Parkinson's disease

The clinical presentation of Parkinson's disease (PD) is hallmarked by motor symptoms. In recent years, however, increasing attention has been paid to nonmotor symptoms including sensory, vegetative, or mental symptoms. Since 2000, individual case reports have emerged describing patients with PD who newly developed pathological gambling (PG) that subsided following a decreased dose of dopaminergic medication. The retrospective or cross-sectional epidemiological studies available suggest a higher prevalence of PG (but also of other conduct disorders such as pathological shopping, overeating, hypersexuality, or pathological stereotypy) in PD patients compared to the general population. PG is particularly associated with dopamine agonist therapy (however, no differences have been found among individual drugs of this group; likewise, a drug-dose dependence has not been unequivocally confirmed); additional risk factors mainly include onset of disease at a younger age, personal or family history of alcohol abuse, or tendency to impulsive behaviour. Currently, there are no general guidelines for prevention or therapeutic measures concerning PG in PD patients; it is considered appropriate to make the patients aware of the risk of developing PG and to ask them about their symptoms regularly so that a potential problem could be identified early. In individual cases, lowering the dose and/or changing the dopaminergic agonist may have beneficial effects.

Key words: Parkinson's disease, pathological gambling, impulse control disorders, L-DOPA, dopaminergic agonists.

Neurol. pro praxi 2009; 10(2): 107–110

Seznam zkratk:

PH – patologické hráčství

PN – Parkinsonova nemoc

L-DOPA – L-dihydroxyfenylalanin

IGT – Iowa Gambling Task

PET – pozitronová emisní tomografie

DBS – hluboká mozková stimulace

Úvod

Ke klinickému obrazu PN kromě dominujících motorických příznaků patří i příznaky nemotorické – senzitivní, vegetativní i psychické (sem řadíme zejména depresi, demenci, halucinace, anxieta) (Bareš, 2002). Klinické zkušenosti i práce z posledních let ukazují, že u pacientů se s vyšší prevalencí oproti běžné populaci vyskytují určité

vzorové nutkavého chování, které považujeme za patologické (v literatuře je užíván souhrnný termín Impulse Control Disorders) – jedná se zejména o patologické hráčství (gambling), hypersexualitu, nutkavé nakupování, kompulzivní přejídání se, patologické zabývání opakujícími se mechanickými činnostmi (punding), nadměrné zabývání se koníčky a nadměrné kompulzivní nadužívání dopaminergní medikace bez ohledu na způsobené nežádoucí účinky – dyskinézy a psychiatrické příznaky, tzv. dopaminový dysregulační syndrom (Giovannioni et al., 2000). Uvedená patologická chování znamenají pro pacienty výrazný problém a značně prohlubují jejich handicap v sociální sféře. PH pak navíc představuje pro pacienty značné materiální

ztráty (v souboru pacientů ve studii Singh et al., činily ztráty 300 USD až 3 000 000 USD; medián 10 000 USD) (Singh, 2007).

O PH u pacientů s PN bylo poprvé referováno v roce 2000 – J. A. Molina et al. popsali 12 pacientů s fluktuací stavu; u pacientů se ve zvýšené míře vyskytovalo hraní na automatech vázané na „on“ stavy. Zvažována byla souvislost s dopaminergní terapií (Molina, 2000). S. Seedat et al. referovali o případu pacientky 12 let léčené s PN, která 12 hodin denně hrála na automatech; PH ustoupilo po risperidonu (Seedat, 2000). Zpočátku se jednalo zejména o kazuistiky. Např. Avanti et al. pojednávají o dvou pacientech, kteří svévolně výrazně navýšovali dávku dopaminergní me-

dikace a objevilo se u nich PH, které se nedařilo zvládnout obvyklými psychoterapeutickými postupy; efekt přineslo snížení dávky L-DOPA i agonisty (Avanzi, Uber a Bonfà, 2004). V současné době jsou k dispozici nečetné průřezové i retrospektivní epidemiologické studie; stále však v oblasti PH u pacientů s PN zůstává řada nezodpovězených otázek.

Definice a diagnostika patologického hráčství

Patologické hráčství (F63.0) podle Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10):

1. Během období nejméně jednoho roku se vyskytnou dvě, nebo více epizod hráčství.
2. Tyto epizody nejsou pro jedince výnosné, ale opakují se přesto, že vyvolávají tíseň a narušují každodenní život.
3. Jedinec popisuje silné puzení ke hře, které lze těžko ovládnout a hovoří o tom, že není schopen silou vůle hře odolát.
4. Jedinec je zaujat myšlenkami a představami okolností, které tuto činnost doprovázejí.

Diagnostická kritéria patologického hráčství Americké psychiatrické asociace (Diagnostický a statistický manuál duševních poruch DSM IV):

- A. Trvající a opakující se nepříznivé chování ve vztahu k hazardní hře, jak ukazuje pět (nebo více) z následujících znaků:
 1. zaměstnává se hazardní hrou (např. znovu prožívá minulé zážitky související s hazardní hrou, plánuje další hazardní hru, uvažuje o tom, jak si opatřovat prostředky k další hazardní hře)
 2. aby docílil žádoucího vzrušení, musí zvyšovat množství peněz vkládaných do hazardní hry
 3. opakovaně a neúspěšně se pokoušel hazardní hru ovládat, redukovat, nebo s ní přestat
 4. když se pokouší snížit hazardní hru, nebo s ní přestat, cítí neklid a podrážděnost
 5. používá hazardní hru jako prostředek, jak uniknout problémům nebo mírnit dysforickou náladu (např. pocit bezmocnosti, úzkosti, viny, deprese)
 6. po ztrátě peněz při hazardní hře se následujícího dne ke hře vrací, aby je vyhrál nazpět
 7. lže příbuzným, terapeutovi nebo jiným lidem, aby zakryl rozsah svého zaujetí hazardní hrou
 8. dopustil se ilegálních činů jako padělání, podvodů, krádeží nebo zpronevěry kvůli hazardní hře
 9. ohrozil nebo ztratil kvůli hře signifikantní vztahy, zaměstnání, vzdělání nebo kariéru

10. spoléhá na druhé, aby mu poskytovali finanční prostředky a mírnili tak zoufalou finanční situaci, do které se dostává kvůli hazardní hře.

- B. Hazardní hraní nelze vysvětlit manickou epizodou.

V diagnostice PH v rámci klinických studií hrají hlavní roli dotazníky – celosvětově je rozšířen South Oaks Gambling Screen; vyplnění 16 otázek dotazníku pacientem trvá přibližně 10 minut. Nejen na PH, ale i na další druhy patologického nutkavého chování je zaměřen Minnesota Impulsive Disorders Interview. Nicméně existuje řada dalších dotazníků, někteří autoři vytvořili speciální, upravené pro účely svých studií. Pacienti bývají v rámci průzkumů dotazováni osobně v ambulancích při pravidelných či mimořádných kontrolách, popřípadě i korespondenční formou. Nejednotná metodika pro vymezení skupiny s PH v různých studiích je jedním z důvodů, že se údaje o prevalenci PH u různých autorů do určité míry neshodují. V úvahu je samozřejmě nutno brát fakt, že uvedené dotazníky jsou subjektivní a záleží tedy na motivaci pacienta k pravdivým odpovědím.

Jako screeningový nástroj PH uvádí Johnson et al. následující dvě otázky:

1. Cítil jste někdy potřebu vyhrávat více a více peněz?
2. Musel jste někdy lidem, kteří jsou pro Vás důležití, kvůli hazardní hře lhát?

Dvě kladné odpovědi pravděpodobně znamenají PH. Je však nutno počítat s falešně negativními výsledky (Nešpor, 2005; Johnson et al., 1997).

Prevalence

V rámci prospektivní studie zaměřené na určení prevalence a posouzení rizikových faktorů PH u pacientů s PN (Voon V et al., 2007) bylo zapojeno 396 pacientů sledovaných na klinice v kanadském Torontu; 297 (75 %) z nich kompletně vyplnilo dotazník. Z výsledků vyplynulo, že celoživotní prevalence PH u pacientů byla 3,4 % (prevalence v průběhu studie – tj. během tří měsíců byla 1,7 %). U všech pacientů s PH se příznaky objevily po začátku PN. Ve skupině pacientů léčených dopaminergními agonisty byla celoživotní prevalence 7,2 %. Celoživotní prevalence PH v běžné populaci v Ontariu činí 1 %.

Ve studiích ze severní Ameriky, Velké Británie a Itálie je prevalence PH mezi pacienty s PN udávána v rozmezí 3–8 %; pro srovnání v běž-

né populaci v severní Americe je celoživotní prevalence PH 1,7 % (Voon a Fox, 2007).

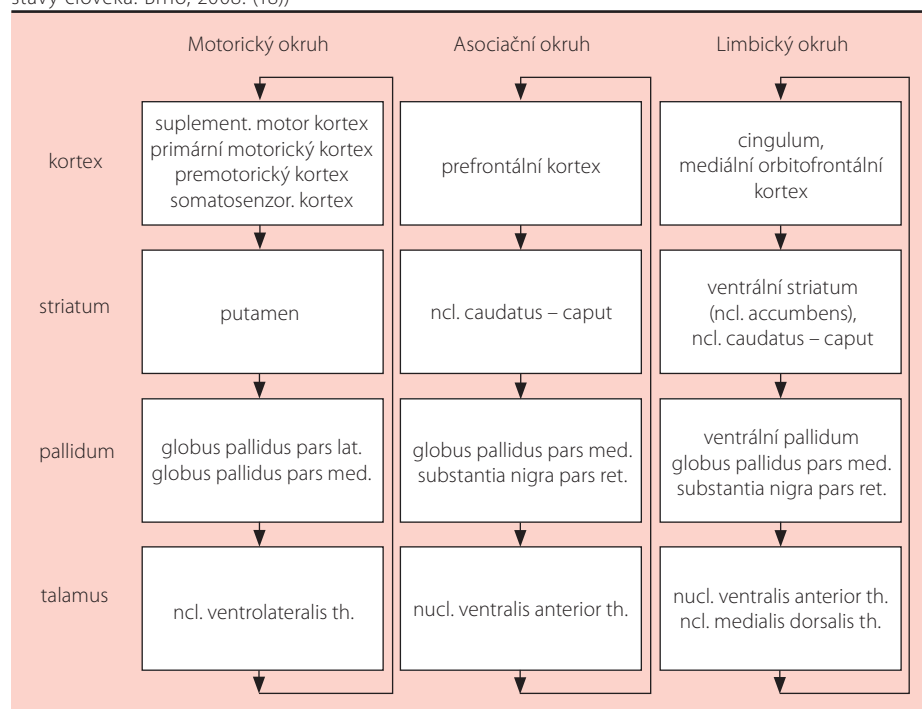
Patofyziologické poznámky

PH je dáváno do souvislosti s dopaminergní terapií, pozornost vzbuzuje vyšší prevalence PH u pacientů léčených dopaminergními agonisty. Patologické chování by u nich mohlo být způsobeno různými mechanismy: interferencí s fyziologickým uvolňováním dopaminu jako signálu spojeného s předvídaním chyby (viz dále); nefyziologickou neselektivní aktivací dopaminových receptorů (není zacílení na konkrétní cílovou strukturu); chronickou stimulací dochází k senzitivizaci cílových neuronů; dopaminergní stimulace podporuje přechod od účelného jednání k navyklým vzorcům chování. Předpokládá se, že fázikké uvolňování dopaminu neurony předního tegmenta cílené k nucleus accumbens je spojeno s předvídaním odměny, popřípadě ziskem odměny, která nebyla předpokládána. Fázikké potlačení uvolňování dopaminu je spojeno se situací, kdy je odměna předpokládána, avšak se nedostaví. Tonické uvolňování dopaminu je pak spojeno s největší nejistotou výhry či prohry. Dopaminergní stimulace při terapii PN tedy může interferovat s výše uvedeným fyziologickým působením dopaminu důležitým v procesech emoční odezvy, zpětné vazby při rozhodovacích procesech a tím i učením strategií při rozhodování za nejistoty (Voon a Fox, 2007).

Jako možný mechanismus vzniku poruch chování je uvažováno nefyziologické ovlivnění různých subtypů receptorů; zejména je v této souvislosti zvažována stimulace D3 receptorů, které jsou predilekčně lokalizovány v oblastech limbického systému. Jednotliví dopaminergní agonisté se svojí afinitou ke konkrétním subtypům dopaminových receptorů výrazně liší (vysokou selektivitu k D3 receptorům vykazuje pramipexol, relativně selektivní vůči D3 je i ropinirol a pergolid), nicméně dosud nebyl prokázán signifikantní rozdíl v prevalenci PH při užívání různých agonistů (Voon a Fox, 2007).

Při studiu PH bývá užíván test Iowa Gambling Task (IGT) uvedený v roce 1994 A. Becharou ve studii zaměřené na ovlivnění rozhodovacích schopností u pacientů s lézí frontálního laloku (Bechara et al., 1994). Při plnění testu, stručně řečeno, pacient opakovaně vybírá ze čtyř balíčků karet s cílem dosáhnout maximálního zisku. Ve dvou balíčcích karty přinášejí vysoké výhry, ale i vysoké pokuty – v celkové bilanci jsou tedy tyto balíčky nevýhodné; další dva balíčky přinášejí menší okamžité výhry, ale vzhledem k nižším pokutám jsou výhodné. Bylo shledáno, že osoby

Graf 1. Funkční okruhy bazálních ganglií (Upraveno podle Dubový P. Struktura a dráhy nervové soustavy člověka. Brno, 2008. (18))



s PH dávají přednost vysoké okamžité výhře a dosahují tak nižšího zisku oproti zdravým dobrovolníkům. Porovnáním výsledků IGT s baterií dalších psychologických testů zaměřených na exekutivní funkce a globální kognitivní status bylo prokázáno, že IGT je vhodná pro studii limbických funkcí u pacientů s PN (Pagonabarraga et al., 2007). Při snímání kožní vodivosti, jako somatického ukazatele emočního stavu, v průběhu IGT byl u pacientů s PN (terapie L-DOPA či agonista, „on“ stav) ve srovnání se zdravými dobrovolníky zjištěn menší nárůst kožní vodivosti jako odezvy na výhru či prohru; rovněž byla menší odezva při očekávání a předvídání výhry či pokuty – na rozdíl od kontrolní skupiny nebyl patrný rozdíl při výběru z výhodného či nevýhodného balíčku (přítom u pacientů i kontrolních subjektů byla shledána stejná změna kožní vodivosti jako odpovědi na indifferenční zvukový podnět) (Kobayakawa et al., 2008). Při zobrazení PET v průběhu plnění IGT byl zjištěn rozdíl v aktivaci mediálního orbitofrontálního kortexu – nižší aktivita u pacientů s PN oproti zdravým subjektům. Vycházíme-li z modelu funkčních okruhů bazálních ganglií (viz graf 1), pak výše uvedené svědčí pro poruchu limbického, nikoliv však asociačního okruhu u pacientů s PN (Thiel et al., 2003).

Studie zaměřené na rizikové faktory neshledávají závislost vzniku PH u pacientů na celkové dávce L-DOPA (resp. L-DOPA ekvivalentu). Dá se tedy předpokládat, že značnou roli při vzniku PH u pacienta bude hrát určitá individuální vníma-

vost. Ta může být dána premorbidní osobností pacienta (viz rizikové faktory). Vyšší tendence k PH jsou u pacientů s časným začátkem PN (v mladším věku je však ve vyšší míře užíváno dopaminergních agonistů – možná souvislost); možný je i vliv jiných dalších okolností spojených s onemocněním. Nebyl však zaznamenán signifikantní rozdíl rizika vzniku PH v závislosti na trvání či míry závažnosti jiných příznaků PN. Dalším možným faktorem je způsob užívání medikace. (Pozn.: Oproti některým jiným stavům vyžadujícím dopaminergní terapii je u PN poměrně specifický způsob užívání medikace – přesné načasování, vysoké dávky, kombinace L-DOPA a agonistů.) (Voon a Fox, 2007).

V retrospektivní studii (Ardouin et al., 2006) je popisována úprava PH u pacientů po zavedení hluboké mozkové stimulace subtalamického jádra (Deep Brain Stimulation, DBS). Uvedený efekt může být vysvětlen následným snížením dávky dopaminergní medikace po zahájení stimulace, změnou pulzatilní stimulace za chronickou a poměrně specifickým účinkem DBS na motorické příznaky při zacílení stimulace na poměrně úzkou oblast. Nicméně jsou zamenány případy, kdy PH se u pacientů objevilo po zahájení DBS.

Rizikové faktory

K rizikovým faktorům PH v běžné populaci patří zejména mužské pohlaví, abúzus v anamnéze, sklon k impulzivnímu jednání, porucha kognitivních funkcí či tendence k vyhledávání senzací a novinek.

U pacientů s PN byly prokázány následující rizikové faktory: užívání dopaminergních agonistů (podrobnější rozbor prokázal riziko při užívání v kombinaci s L-DOPA; vyšší riziko při monoterapii agonistou nebylo signifikantně prokázáno; rovněž nebyl jednoznačně prokázán rozdíl mezi jednotlivými agonisty (Zand, 2008)), začátek onemocnění v nižším věku, vyhledávání novinek, osobní či rodinná anamnéza abúzu alkoholu, medikací navozená mánie či hypománie, snížená tendence k plánování a vyšší sklon k impulzivnímu jednání. Mezi další, méně významnější rizikové faktory, lze zařadit postižení levé hemisféry v počátku PN či mladší věk (možné zkresení – častější užívání agonistů v mladším věku). Naopak jako rizikový faktor nebyla jednoznačně prokázána délka trvání onemocnění, dávka agonisty, dávka L-DOPA a délka užívání agonisty či L-DOPA. (Singh et al., 2007; Voon et al., 2007).

Prevence a léčebná opatření

V současné době není možno stanovit všeobecně platná doporučení k prevenci či k terapeutickým opatřením v oblasti PH u pacientů s PN.

Vhodné je každopádně pacienty o možném riziku vzniku PH informovat a na příznaky se jich pravidelně dotazovat, aby případné problematické chování bylo včas odhaleno. Zvláštní pozornost je vhodné věnovat pacientům s vyšším rizikem vzniku PH – tedy pacientům s nástupem příznaků v mladším věku, pacientům s osobní či rodinnou anamnézou abúzu alkoholu či pacientům se sklonem k vyhledávání novinek.

Účinným opatřením v některých případech může být snížení dávky, popřípadě i záměna dopaminergního agonisty.

V léčbě PH je rozhodně potřebný multidisciplinární přístup, tedy spolupráce s psychologem a psychiatrem. U pacientů může být prospěšná kontrola financí jinou blízkou osobou (Voon a Fox, 2007).

Závěr

Cílem článku bylo podat stručné informace o patologickém hráčství jako zvažovaném nežádoucím účinku dopaminergní medikace u pacientů s Parkinsonovou nemocí. V současné době není dostatek validních informací, aby mohla být určena jasná souvislost mezi konkrétními léky a vyšším rizikem vzniku PH; není možno zatím vytvořit jednoznačné doporučené postupy v jeho prevenci či léčbě. Více světla snad do problematiky vnesou rozsáhlejší epidemiologická šetření. Každopádně PH u pacientů s PN je nutné brát v úvahu jako problém, který časem jistě

bude nabývat na významu, a to nejen z hlediska medicínského, ale i etického a právního.

*Podpořeno Výzkumným záměrem
Ministerstva školství MSM0021622404.*

Literatura

1. Bareš M. Pozdní komplikace Parkinsonovy nemoci. *Praktický lékař* 2002; 5: 280–283.
2. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJL. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 423–428.
3. Singh A, Kandimala G, Dewey RB, O'Suilleabhain P. Risk factors for pathologic gambling and other compulsions among Parkinson's disease patients taking dopamine agonists. *Journal of Clinical Neuroscience* 2007; 14: 1178–1181.
4. Molina JA, Sáinz-Artiga MJ, Fraile A, Jiménez-Jiménez FJ, Villanueva C, Ortí-Pareja M, Bermejo PF. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Movement Disorders* 2000; 5: 869–872.
5. Seedat S, Keller S, Niehaus DJH, Stein DJ. Pathological gambling behaviour: emergence secondary to treatment of Parkinson's disease with dopaminergic agents. *Depression and Anxiety* 2000; 11: 185–186.
6. Avanzi M, Uber E, Bonfà F. Pathological gambling in two patients on dopamine replacement therapy for Parkinson's Disease. *Neurol Sci* 2004; 25: 98–101.
7. Nešpor K. Kolik je v České republice patologických hráčů? In: Zpravodaj drogového informačního centra; Státní zdravotní ústav Praha 2005; 46: 7–10.
8. Johnson EE, Hamer R, Nora RM, Tan B, Eisenstein A, Engellhart C. The lie/bet questionnaire for screening pathological gamblers. *Psychological reports* 1997; 80: 83–88.
9. Voon V, Hassan K, Zurowski M, Surf-Canning S, de Souza M, Fox S, Lang AE, Miyasaki J. Prospective prevalence of pathological gambling and medication association in Parkinson's disease. *Neurology* 2006; 66: 1750–1752.
10. Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 1089–1096.
11. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994; 50: 7–15.
12. Pagonabarraga J, García-Sánchez C, Llebaria G, Pascal-Sedano B, Gironell A, Kulisevsky J. Controlled study of decision-making and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2007; 10: 1430–1435.
13. Kobayakawa M, Koyama S, Minuta M, Kawamura M. Decision making in Parkinson's Disease: analysis of behavioral and physiological patterns in the Iowa gambling task. *Movement Disorders* 2008; 4: 547–552.
14. Thiel A, Hilker R, Kessler J, Habedank B, Herholz K, Weiss WD. Activation of basal ganglia loops in idiopathic Parkinson's disease: a PET study. *J Neural Transm* 2003; 110: 1289–1301.
15. Ardouin C, Voon V, Worbe Y, Abouazar N, Czernecki W, Hosseini H, Pelissolo A, Moro E, Lhommé E, Lang AE, Agid Y, Benabid AL, Pollak P, Mallet L, Krack P. Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Movement Disorders* 2006; 21: 1941–1946.
16. Zand R. Is Dopamine agonist therapy associated with developing pathological gambling in Parkinson's disease patients? *Eur Neurology* 2008; 59: 183–186.
17. Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, de Souza M, Shafro A, Fox SH, Duff-Canning S, Lang AE, Zurowski M. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 212–216.
18. Dubový P. *Struktura a dráhy nervové soustavy člověka*. Brno 1998.

MUDr. Tomáš Gescheidt

1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
tomas.gescheidt@fnusa.cz
