

# Parkinson Hastalığında Dopamin Disregülasyon Sendromu ve Diğer Psikiyatrik Sorunlar: Tanı ve Tedavisi

## Dopamine Dysregulation Syndrome and Other Psychiatric Problems in Parkinson's Disease: Diagnosis and Treatment

Sibel Ertan, Gülçin Benbir

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Turk Norol Derg 2011;17:65-75

### ÖZET

Parkinson hastalarının küçük bir bölümünde dopamin replasman tedavisi (DRT) sırasında impulsif-kompulsif spektrumda yer alan bir dizi davranışsal bozukluk bildirilmektedir. Bu davranışlar; ödül arayan davranışlar "dürtü kontrol bozuklukları (DKB)", "punding" adı verilen amaçsız, ritüalistik stereotipik tekrarlayıcı davranışlar ve kimyasal bağımlılığa benzer şekilde aşırı ilaç kullanımı ile karakterize "dopamin disregülasyon sendromu (DDS)" şeklinde üç ana grupta kategorize edilmektedir. Parkinson hastalığına özel kliniklerde DDS prevalansı %3-4 bildirilmektedir. DDS geliştiren hastalar parkinsoniyen semptom veya belirtileri ortadan kaldırmak için gerekli olanın üzerinde dopaminerjik ilaç dozlarını artırma ihtiyacı içindedirler. DDS özellikle hastalık başlangıç yaşı genç, yüksek dozlarda antiparkinsoniyen ilaç kullanan öz geçmişinde veya güncel depresyonu olan, öz geçmişinde madde veya alkol bağımlılığı bildirilen, impulsif veya sürekli yenilik arayışında kişilik özellikleri içeren Parkinson hastalarında görülmektedir. DDS ile "punding" ve DKB komorbiditesi sık görülmektedir. Bu bozuklukların ortaya çıkışından hastalığın kendine özgü patofizyolojisi ve DRT birlikte sorumludur. Dopamin sadece hareket kontrolünden sorumlu olmayıp aynı zamanda beyin ödül sisteminde önemli rol oynayarak davranışları da düzenler. Me-zolimbik dopaminerjik sistemin potansiyel maladaptif disfonksiyonu DDS patogenezinde rol oynamaktadır. Parkinson hastalığında DDS'nin en güçlü tetikleyicisi olarak L-dopa belirlenmiş olmakla birlikte subkütan apomorfine ve oral dopamin agonistleri de DDS'den sorumlu olabilir. Hastalar ve yakınları dopaminerjik tedavi altında gelişebilecek davranışsal semptomlar açısından uyarılmalı, dopaminerjik tedavi öncesi DDS gelişimine yönelik risk faktörleri taranmalı ve ilaç seçimi bu doğrultuda yapılmalıdır. DDS gelişen hastalarda tedavide hızlı etkiyen DRT formülasyonlarından kaçınılmalıdır. Hipomanik ve psikotik ataklarla birlikte seyreden DDS tablolarında hastalar hastaneye yatırılıp tedavi yönlendirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Dopamin, Parkinson hastalığı, dürtü kontrol bozukluğu.

**ABSTRACT****Dopamine Dysregulation Syndrome and Other Psychiatric Problems in Parkinson's Disease: Diagnosis and Treatment****Sibel Ertan, Gülçin Benbir**

Department of Neurology, Faculty of Cerrahpasa Medicine, University of Istanbul, Istanbul, Turkey

In a small number of patients with Parkinson's disease (PD), a series of behavioral disorders included within the spectrum of impulsive-compulsive disorders develop under dopamine replacement therapy (DRT). These behaviors are grouped into three as "impulse control disorders (ICD)" characterized by rewards-seeking behaviors, "punding" characterized by aimless, ritualist stereotypical repetitive behaviors, and "dopamine dysregulation syndrome (DDS)" characterized by drug overuse due to chemical addiction. The prevalence of DDS in PD was reported to be approximately 3-4%. Patients with DDS have an urge to increase their dopaminergic doses beyond their needs for parkinsonian symptoms. DDS is reported to be more common especially in patients with an early onset of disease, high doses of DRT, previous history of or current depression, history of alcohol or substance abuse, and in those having impulsive personality constantly seeking a change or novelty. DDS is commonly observed in association with "punding" and ICD. The pathophysiology underlying these disorders is explained by specific mechanisms in addition to DRT. Dopamine is not only responsible in the control of the movement, but also plays an important role in the modulation of brain reward systems. The potential maladaptive dysfunction of the mesolimbic dopaminergic system underlies the pathogenesis of DDS. Although the most potent trigger of DDS in PD is known as L-dopa, subcutaneous apomorphine and oral dopamine agonists could also be responsible for the development of DDS. The patients and their caregivers should be informed regarding these behavioral disorders that might emerge under DRT, the possible risk factors should be questioned before dopaminergic therapy, and the choice of drug should be made considering these concerns. In patients with DDS, fast-acting DRT formulations should be avoided. In DDS cases associated with hypomaniac or psychotic episodes, treatment should be undertaken with hospitalization.

**Key Words:** Dopamine, Parkinson disease, impulse control disorders.

**GİRİŞ**

2000 yılında, hastalık başlangıç yaşı genç, 15 Parkinson hastalığı (PH) olan hastada, motor belirtileri ortadan kaldırmanın ötesinde, ilaçların indüklediği şiddetli diskinezilere rağmen oral veya subkütan dopamin replasman tedavisi (DRT)'nin dozunu sürekli artırma meyli geliştiği bildirilmiştir (1). Bu hastalar, hastalığın erken döneminden itibaren yan etkilere ve hekimlerin uyarısına rağmen ekstra ilaç kullanmışlardır. Yazarlar bu tabloya, madde bağımlılığında görülen ve yoksunluk semptomlarını engellemek üzere sürekli o maddeyi almaya yönelik gelişen davranış modeline atfen "hedonistik homeostatik disregülasyon" adını vermişlerdir (2). Parkinson hastalarında dopaminerjik tedavi komplikasyonu olarak karşılaşılan bu sendroma daha sonraları dopamin disregülasyon sendromu (DDS) adı verilmiş ve klinik özellikleri belirlenerek tanılabilir kriterleri oluşturulmuştur (1,3,4).

**PARKİNSON HASTALIĞINDA DOPAMİN DİSREGÜLASYON SENDROMU, 'PUNDİNG' ve DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUĞU FENOMENOLOJİSİ**

Parkinson hastalarında L-dopa kullanımı ile ilişkili olarak ortaya çıkan motor dalgalanmaları takiben genellikle motor dışı dalgalanmalar da belirir (5). Ayrıca, tedavi başlangıcında dopaminerjik ajanların hedonik etkileri yok veya sınırlı iken, kronik tedavi sonrası ilaca yanıt veren

afektif durumlar da ortaya çıkar. Söz konusu motor dışı dalgalanmalar arasında yer alan afektif durumlar disfori, anhedoni, anksiyete, yorgunluk, bitkinlik, irritabilite, depresif duygudurum, allodini, üzüntü ve panik ataklar gibi klinik tablolarıdır. Afektif reaksiyonlar birebir motor özürüllük artışını veya beyin katekolamin seviyelerinin değişimini yansıtmaz. Zıt bir fenomenoloji olarak bir kısım hasta "açık" döneminde öfori, hipomani, agresyon ve hiperaktivite gibi semptomlar yaşayabilir. Bağımlılık şeklinde DRT'nin kullanımı sırasında ortaya çıkan DDS, hastaların "kapalı" dönemlerinde yaşadıkları dopaminerjik yoksunluğun psikomotor belirtileri ile ilişkilidir. Duygudurum ve motor durumun uyumsuzluğu levodopa infüzyonunun kör olarak kesilmesiyle ortaya konulmuştur (6). Henüz motor kötüleşme yokken, afektif kötüleşme ortaya çıkabilmektedir. Fonksiyonel görüntüleme ile de limbik kortikal alanlarda duygudurum dalgalanmaları ile ilişkili dopaminerjik işlev değişiklikleri göstermiştir (7). DDS geliştiren hastalar hekimlerin uyarılarına rağmen sürekli dopaminerjik ilaç dozunu artırır ve neden olarak sıklıkla motor dışı semptomları önlemek için ilaç dozunu ve alım sıklığını artırdıklarını belirtirler (8). Ayrıca, bir grup hasta kısa etkili dopaminerjik ilaçlar ile duygudurumda yükselme tanımlanmaktadır (1). Zamanla tabloya diskineziler ve dürtü kontrol bozukluğu (DKB) veya "punding" gibi diğer davranışsal semptomlar eklenir. Bu hastalarda "kapalı" dönemlerde motor ve motor dışı özürüllüğün

daha fazla olduğu görülmektedir; "açık" dönemlerde ise daha fazla diskineziler, ödül yanıtları ve yüksek doz ilaç isteği görülür (9). Hastalar ilaç dozlarının azaltılmasına karşı çıkarlar.

DDS tanısı koymak için mevcut semptomların en az altı aydan beri var olması gerekmektedir (Tablo 1). Klinik tanıda altın standart hekimin yüz yüze tanısız görüşme yapmasıdır. Yine de tanıda yardımcı bazı anketler oluşturulmuştur. Nörolog, psikiyatrist, bağımlılık konusunda uzmanlaşmış psikologlar ve Parkinson hastaları biraraya gelerek tanıda yardımcı olabilecek soruları içeren "Parkinson hastalığı dopamin disregülasyon sendromu-hasta ve hasta bakıcı envanteri"ni geliştirmişlerdir (10). PH'de İmpulsif-Kompulsif Hastalıklar Anketi (The Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's disease, QUIP) de dürtüsel kumar oynama, satın alma, seks yapma, yemek yeme gibi davranışları sorgulayarak oldukça yardımcı bir tarama testi olarak kullanılabilir (11).

DDS ile birarada görülebilen DKB, bireyin kendisine veya başkalarına zarar verebilecek, dürtüsel uyarılara bağlı gelişen bir eylemi baskılayamaması halidir. Tipik olarak hedonik davranışlar olup tekrarlayıcıdır ve bir tür davranışsal bağımlılık modeli oluştururlar. DKB'lerde ve bağımlılıkta impulsivite ile kompulsivite arasında kompleks bir ilişki vardır ve mevcut modeller davranışların impulsiviteden kompulsiviteye ve daha sonra da zaman içerisinde habituasyona dönüşmeleri nedeniyle dorsal striatal döngülerin rölatif olarak daha fazla tutulduğuna işaret etmektedir (12). DKB'ler sıklıkla aşırı dopaminerjik ilaç kullanımı ile birlikte görülür. PH'deki DKB'lerin kategorizasyonu tartışmaya açıktır ve daha çok bağımlılık çerçevesine uymaktadır. PH'de görülen DKB fenomenolojisi yemek yemek, seksüel doyum gibi içgüdüsel hedeflere veya para gibi toplumsal sosyal hedeflere yönelik olabilir. Patolojik kumar, hiperseksüalite, kompulsif alışveriş, kompulsif yemek yeme, kleptomani, impulsif agresif bozukluklar ve trikotilomani PH'de görülen DKB örnekleri arasında yer almaktadır. Her bir DKB'nin klinik

dışa vurumu da çeşitlilik gösterebilir. Örneğin; hiperseksüalite sürekli seksüel düşünceler içinde olmak, nimfomani, satiriyazis, sürekli mastürbasyon, kompulsif pornografi kullanımı, zoofili, pedofili, seksüel mazoşizm vs. şeklinde tezahür edebilir. Hiperseksüalite empotansa rağmen olabilir veya DRT'ye bağlı ereksiyonlara eşlik edebilir (13,14). Patolojik kumarda Voon ve arkadaşları özellikle kollu kumar makinelerine ilgiyi daha fazla bulmuşlardır. Bu durum stereotipik tekrarlayıcı hareketlerin çekiciliği gibi yorumlanmış ve "punding" analoğu olabilir şeklinde düşünülmüştür (15). Ancak farklı çalışmalar kağıt oyunlarından şans oyunları veya at yarışlarına dek geniş spektrumda kumar bildirmiş olup, söz konusu farklılıklarda kültürel etkenler veya mevcudiyet rol oynayabilir (16).

DDS ile ilişkili olarak karşımıza çıkabilen bir diğer davranışsal semptom da "punding" adını verdiğimiz amaçsız, kompleks, ritüalistik, stereotipik ve tekrarlayıcı davranışlardır. Terminolojiyi ilk kez 1968 yılında Rylander amfetamin bağımlılarında gözlediği davranışsal semptomlarla ilişkili olarak kullanmıştır (17). L-dopaya bağlı "punding"i ilk tanımlayan ise Andén'dir (18). Bu davranışsal fenomenoloji 1994 yılında Friedman tarafından bir hasta özelinde tekrar tanımlandıktan sonra son on yıl içinde bir dizi benzer olgu yayınlanmıştır (19-26). Parkinson hastalarında görülen bu tekrarlayıcı davranışlar sıklıkla hastanın ilgi alanları ile ilişkilidir, iç görü eşlik edebilir ve bu aktivite sırasında uyku, açlık, susuzluk gibi fizyolojik ihtiyaçlar ve sosyal sorumluluklar genellikle ihmal edilir. Parkinson hastalarında kokain bağımlılarında görüldüğü gibi yatıştırıcı etki veya büyülenme görülmeyebilir (19,20). Parkinson hastalarında objeleri sınıflama, cihazları demonte edip tekrar montajlama, sürekli evdeki eşyaların yerini değiştirme, dolap içlerini yerleştirme, resim yapma, dikme, toprak kazma gibi çok çeşitli aktivitelerin amaçsızca ve kişiyi tüketici şekilde yapıldığı tanımlanmıştır. Nadiren sürekli şarkı söyleme, mırıldanma, amaçsız yazı yazma, konuşma ve yürüme şeklinde davranışlar da bildirilmiştir (17,27,28).

**Tablo 1.** Dopamin disregülasyon sendromu tanı kriterleri\*

- L-dopa yanıtı olan Parkinson hastalığı
- Parkinsoniyen semptom veya belirtileri ortadan kaldırmak için gerekli olanın üzerinde dopaminerjik ilaç dozlarını artırma ihtiyacı
- Patolojik kullanım özellikleri: "Açık" dönemine ve ciddi diskinezilere rağmen dopaminerjik ilaç dozunu artırma isteği, ilaç arayışı, ilaç dozunu azaltmayı reddetme, ağırlı distonilerin olmayışı
- Sosyal veya iş yaşamında bozulma: Kavgalar, şiddet içeren davranışlar, arkadaş kaybı, işe gitmeme, iş kaybı, yasal problemler, aile ile sorunlar
- Dopaminerjik tedavi ile ilişkili olarak hipomanik, manik veya siklotimik afektif sendromlar gelişmesi
- Dopaminerjik ilaç dozu azaldığında disfori, depresyon, irritabilite ve anksiyete gibi geri çekilme belirtilerinin ortaya çıkması
- Sendromun en az altı aydan beri var olması

\* 1 no'lu kaynaktan alınmıştır.

## PARKİNSON HASTALIĞINDA DOPAMİN DİSREGÜLASYON SENDROMU, "PUNDİNG" ve DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUĞU EPİDEMİYOLOJİSİ

Genel PH popülasyonunda DDS prevalansı kesin olarak bilinmemektedir. Veriler genellikle hareket bozukluğu ve PH ile özel olarak ilgilenen tersiyer klinik istatistiklerine dayanmaktadır. İngiltere kökenli bir çalışmada DDS prevalansı %4.1 (15/364), İtalya'da yapılmış bir çalışmada ise %3.4 (7/202) olarak bildirilmiştir (1,29). Her iki çalışmada da erkek oranı daha yüksek bildirilmekle beraber istatistik anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Genel toplumda DKB ile ilgili prevalans değerleri Parkinson hastaları ile ilgili olarak bildirilenler ile kıyaslandığında özellikle dopamin agonisti tedavisi altındaki hastaların DKB açısından risk aldıklarını görmekteyiz. Genel toplumda kompulsif alışveriş nokta prevalansı %5.8, sorun oluşturan patolojik kumar prevalansı %0.42-3, tıbbi hastalığı olanlarda ise patolojik kumar prevalansı %6-25 olarak bildirilmektedir (30-33). Parkinson hastalarında dopaminerjik tedavi altında yaşam boyu DKB prevalansı %6-9 arasında değişmektedir (34-36). Özellikle yüksek doz dopamin agonisti tedavisi altında bu oran %14, L-dopa monoterapisi ile %0.7 olarak bildirilmektedir (32,37,38). PH'de patolojik kumar prevalansı retrospektif çalışmalarda %0.4-0.5 (9/1884; 6/1411), prospektif çalışmalarda ise yaşam boyu %3.4 (10/297), üçüncü ayda da %1.7 (5/297) olarak bildirilmektedir (39-41). Dopamin agonist tedavi altında yaşam boyu DKB prevalansı değerleri hiperseksüalite için %4-7.0, patolojik kumar için %6-7.2, kompulsif alışveriş için %1.5-7 ve kompulsif yemek yeme için %6'dır (34-36).

Parkinson hastalarında "punding" prevalansına yönelik yayınlanmış veri az olmakla birlikte bir çalışmada prevalansı %14 olarak bildirilmiş ve bu oranın dopaminerjik tedavi dozunun günlük total 800 mg L-dopa eş değer dozu üzerine çıktığı hastalarda %30'lara vardığı vurgulanmıştır (21). Yine aynı çalışmada "punding" bildirilen olguların %60'ında eş zamanlı olarak DDS de söz konusudur. "Punding" geliştirmiş olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet, yaş ve hastalık şiddeti açısından herhangi bir farklılık saptanmamıştır (15). Kanadalılar tarafından yapılmış bir prevalans çalışmasında ise Parkinson hastalarında "punding" %1.4 (4/291) olarak bildirilmiş, Evans ve arkadaşlarının bildirmiş olduklarından oldukça farklı olan bu oran tedavi protokollerindeki farklılığa bağlanmıştır (42).

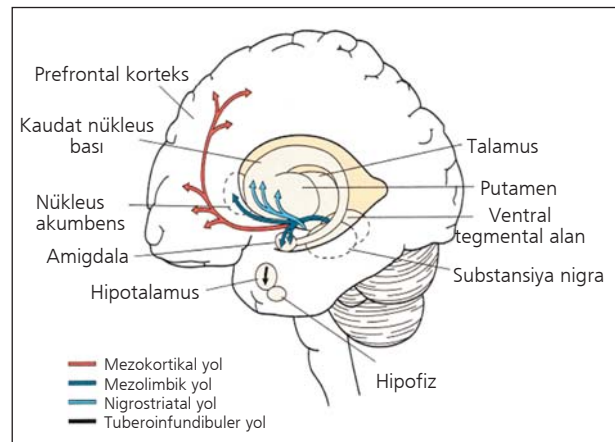
## PARKİNSON HASTALIĞINDA DOPAMİN DİSREGÜLASYON SENDROMU, "PUNDİNG" ve DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUĞU RİSK FAKTÖRLERİ

DDS yüksek L-dopa eş değer dozu, erken PH başlangıç yaşı, ilerleyen hastalık süresi, impulsif, heyecan arayan ki-

şilik özellikleri, öz geçmişte madde kullanımı ve öz geçmişte veya mevcut depresyon ile ilişkili bulunmuştur. Dopamin agonist tedavi bir risk faktörü olarak belirlenememiş daha çok etkinliği güçlü ancak etki süresi kısa ajanlarla pulsatil dopaminerjik stimülasyonun bir risk oluşturacağı üzerinde durulmuştur. Ayrıca hastalık süresi uzadıkça DDS'de relapslar görülebilir ve ilerleyici nörokognitif kayıp da ilaç alım inhibisyonu üzerine olumsuz etkide bulunabilir (4,13,43,44) (Tablo 2).

Parkinson hastalarında görülen DKB'de dopamin agonist kullanımı, uzun süreli dopamin agonist kullanımı (patolojik kumar), dopamin agonist dozu, hastalık başlangıç yaşının genç olması, genç yaş, hastalık süresinin uzun olması (patolojik kumar için > 8 yıl, hiperseksüalite için > 9.5 yıl), impulsif, heyecan, yenilik arayan kişilik özellikleri, erkek cinsiyet, bekar olmak, öz geçmişte veya ailede madde kullanımı (patolojik kumar), öz geçmiş veya ailede alkolizm, depresyon (mevcut veya öncülük eden) ve ilaçların indüklediği mani risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır (11,13,35,43,45,46). Genel toplumda DKB risk faktörü olarak adölesan, genç erişkin yaş grubunda olmak, kompulsif seksüel davranışlar ve patolojik kumar açısından erkek cinsiyet, kompulsif satın alma açısından kadın cinsiyet, heyecan arayan kişilik özelliği, orta yaşlı ve yaşlı hastalarda diğer tıbbi hastalıklar ile birlikte (obezite, kalp hastalığı, artrit) ve diğer psikiyatrik hastalıkların varlığı (depresyon, anksiyete, psikoz, madde bağımlılığı, kişilik bozuklukları) bildirilmektedir (47-50). Belirtilen risk faktörlerinin yanı sıra, yaratıcılık ya da artistik bir işe sahip olmak da DDS gelişiminde ek risk faktörü olarak tanımlanmıştır (51). Değişken sonuçlar bildirilmekle birlikte, dopamin agonistleri olan ropinirol, pergolid ve pramipeksolün DDS, DKB ya da "punding" gelişimi açısından eşit derecede risk oluşturdukları öngörüsüne varılmıştır (52).

Benzer şekilde dopamin agonist kullanımı, dopamin agonist dozunun yüksek olması, yüksek L-dopa eş değer



Şekil 1. Mezolimbik dopaminerjik ödül sistemi.

**Tablo 2.** Parkinson hastalarında dopamin disregülasyon sendromu

- Genç hastalık başlangıç yaşı (< 45 yaş)
- Hastalık süresi (> 5 yıl)
- Levodopa veya eş değer dopaminerjik doz (> 1000 mg/gün)
- Erkek cinsiyet
- Öz geçmişte alkol veya madde bağımlılığı öyküsü
- İmpulsif, heyecan arayan kişilik yapısı ve öz geçmişte risk içeren aktiviteler içinde yer almış olmak
- Depresyon, anksiyete ya da bipolar hastalık öyküsü
- Hızlı etkili dopamin replasman tedavisinin yüksek dozlarda kullanımı (hızlı etkiyen L-dopa formülasyonları, apomorfine enjeksiyonları)
- Diğer özellikler
- Hasta tarafından iyi tolere edilebilen ağır diskineziler
- Dürtü kontrol bozukluğu
- "Punding"
- Hipomanik ataklar
- Uykusuzluk
- Agresif davranışlar

\* 43 ve 44 no'lu kaynaklardan derlenmiştir.

dozu, erken PH başlangıç yaşı, hastalık süresinin uzun olması ve impulsif, heyecan arayan kişilik özellikleri Parkinson hastalarında "punding" gelişimi açısından risk faktörü oluşturmaktadır (11,13,53,54).

Parkinson hastalarında DRT sırasında ortaya çıkan davranışsal semptomlar açısından en büyük risk dopaminerjik medikasyondur. Çünkü tedavi edilmemiş hastalarda söz konusu davranışsal semptomlar açısından artmış bir risk söz konusu değildir. Hatta Parkinson hastalarının büyük çoğunluğu yenilik arayışı ve risk alma oranları düşük kişilerdir (55,56). Bununla beraber ilaçların indüklediği istenmeyen davranışsal kompulsyonlar Parkinson hastalarının sadece küçük bir bölümünü etkilemekte ve bu da kişiye özgü yatkınlığın önemine işaret etmektedir. Muhtemelen tüm kompulsif davranış bozuklukları spektrumu için ortak bir nörobiyolojik sistem söz konusudur. Mezolimbik dopaminerjik ödüllendirme sistemi üzerine olan dopaminerjik ilaçların etkisinin DDS, DKB ve "punding" in ortaya çıkışında ortak bir mekanizmayı oluşturduğu düşünülmektedir. İmpulsif ve heyecan arayan kişilik özellikleri ilaç ve madde bağımlılığı olan kişilerde sık bildirilen kişilik özellikleridir ve mezolimbik dopaminerjik sistem ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (57-61). Nitekim birçok ilaç, akkumbens çekirdekte özgün dopamin geri alım kanallarını bloke edip hücre dışı dopamin düzeylerini artırarak bağımlılığa neden olmaktadır (52).

## PARKİNSON HASTALIĞINDA DOPAMİN DİSREGÜLASYON SENDROMU, "PUNDİNG" ve DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUĞU PATOGENEZİNE İLİŞKİN MODELLER

Parkinson hastalarında DRT sırasında gözlenen davranışsal semptomların mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu davranışlar tekrarlayıcı, ödül arayan davranışlardır. Aberran dopaminerjik stimülasyon ve mezolimbik dopaminerjik sistem ile ilişkilidir ve bağımlılığın davranışsal bir çeşidi olup ilaç bağımlılığı ile aynı yolları paylaşır.

Bağımlılık ve impulsif, heyecan arayan kişilik özellikleri ile ilişkili olarak serotonerjik sistem, monoamin metabolizma yolları (monoamin oksidaz A ve katekol-O-metil transferaz), noradrenerjik sistem GABAerjik sistem ve nitrik oksit sistemlerine ait genetik özellikler etkili olabilecek risk faktörleri olarak bildirilmektedir (62,63). D2 reseptör geni (DRD2) varyantları arasında özellikle Taq1 A1 alleli ile ilgili olanlar bağımlılık ve komorbid antisosyal ve ileri derecede yenilik arayan kişilik yapıları açısından önemli gözükmektedir (64-66). D2-benzeri reseptör ailesi genleri PH'de de araştırılmış, bazı çalışmalar PH'de DRD2 gen polimorfizmi bildirirken, diğerleri bildirmemiştir (67-72). Örneğin; D2 reseptörlerinin D2A1 allellerinin ve D4 reseptör polimorfizminin DDS ve diğer bozuklukların ortaya çıkmasında rol oynayan genetik yatkınlık oluşturduğu öne sürülmüştür (52). Parkin gen mutasyonu olan (PARK2) erken başlangıçlı otozomal resesif parkinsonizm tanısı alan bir hastada da DDS geliştiği bildirilmiştir (73). Ek olarak, glutamat ve serotonin taşıyıcılarının gen polimorfizmlerinin de ilişkili olabileceği bildirilmiştir (52).

Dopamin sadece hareket ile ilişkili olmayıp aynı zamanda motivasyon, ödül, öğrenme ve işleyen bellek gibi üst düzey işlevlerden de sorumludur. Mezolimbik dopaminerjik ödül sistemi ventral striatum, nükleus akkumbens (NA), orbitofrontal korteks (OFK), ventromediyal prefrontal korteks (VMPK) ve singulat korteksi (SK) içermektedir ve özellikle D3 dopamin reseptörleri eksprese etmektedir (Şekil 1) (11,74).

Mevcut veriler bağımlılık yapan maddelerin limbik alanlarda dopaminerjik aktiviteye neden olarak ve kişinin kendini kontrol etmesinden sorumlu nöral döngüleri etkileyerek çalıştıklarını göstermiştir. Önemli değişikliklerin saptandığı döngüler ödüllendirme sistemi (NA, ventral pallidum), motivasyon, dürtü (OFK, anterior singulat korteks), eksekütif kontrol (PFK), bellek ve öğrenmedir (amigdala, hipokampus) (75). Madde bağımlılığı bir ödül eksikliği sendromundan kaynaklanmaktadır (76,77). İlaç bağımlılarında dopaminerjik ligand rakloprid ile yapılan PET çalışmalarında striatal dopamin D2 reseptör seviyesinde azalma saptanmıştır (78). İlaç bağımlısı kişiler ödül döngülerinin hassasiyetinde bir azalmadan muzdarip tirler (ödül eksikliği sendromu; reward deficiency syndrome). Bu kişi-

lerde azalan striatal dopamin aktivitesi frontal alanlarda, özellikle de motivasyon, dürtü ve inhibitör kontrolden sorumlu orbitofrontal ve anterior singulat kortekste aksayan metabolizma ile ilişkilidir (79). Bu gözlemler, yakın zamanda nörogörüntüleme çalışmaları ile gösterilmiş kumar aktivitesi sırasındaki anlık kontrolünde bozulma söz konusudur (80). Parkinson hastalarında da benzer şekilde F-FDG PET çalışmalarında kumar işlevi sırasında orbitofrontal ve anterior singulat kortekslerde metabolizmada azalma gösterilmiştir (81).

Parkinson hastalarında DRT sırasında ortaya çıkan davranışsal değişiklikler için bir açıklama şudur: DRT ağır dopaminerjik kaybı olan dorsal striatum ve bağlantılı olduğu dorsolateral prefrontal korteksi işlevsel olarak normalize ederken rölatif olarak sağlam ventral ve bağlantılı olduğu ventral prefrontal korteksi aşırı işlevselliğe sevk eder. Dorsal striatal-dorsolateral prefrontal döngüler üzerine olumlu bir etki olur ve kognitif fleksibilite ve görev değiştirme ödevlerinde düzelme gerçekleşirken, ventral striatal ve ventral prefrontal döngüler üzerine olumsuz etki meydana gelir ve artan impulsivite ile birlikte karar verme yetileri bozulur (82,83).

Ventral tegmental alanın dopamin hücrelerinin nöronal aktivitesi davranışsal ve motivasyonel anlam taşıyan uyarının öğrenilmesi, beklentilerin yeni durumlara adaptasyonu ve dikkat ile ilişkilidir (3,4). Tedavi edilmemiş parkinson hastalarında bilişsel pekiştirici öğrenmede bazı değişiklikler saptanmıştır. Dopaminerjik replasman tedavi almayan Parkinson hastalarında pozitif "feedback" (dopamin burst'leri) ile öğrenmenin azaldığı, tersine negatif "feedback" (negatif sonuçlara neden olan seçimlerden kaçınma) ile öğrenmenin ise arttığı (dopamin seviyesinde azalma) gösterilmiştir (84).

Dopaminerjik tedavi bu durumu tersine çevirir. Hastaları pozitif sonuçlara daha hassas kılar ve negatif sonuçlardan kaçınma yetisi hastalarda azalır (anormal zarardan kaçınma davranışı). Ayrıca, Parkinson hastalarındaki amigdala ve dorsolateral prefrontal korteksi işlevlerindeki etkilenme de risk alan davranışların kontrolünde ve karar verme mekanizmalarında bozulmaya da neden olmaktadır (85-87).

DRT ile sinaptik seviyede, ilaç bağımlılığındaki duruma benzer bir şekilde dopaminerjik sistemde bir hassasiyet (sensitizasyon) gelişir. Hassasiyet, alışkanlık geliştiren beyinde kullanılan ana mekanizmadır; fazik ve tonik dopamin serbestleşmesinde belirgin bozukluğa neden olur. Spesifik olarak alışkanlık edinmiş beyindeki tonik dopamin seviyesi yüksekliği dopaminerjik sinir sonlanmalarında otoreseptör uyarımına ve dolayısıyla ödül ile ilişkili fazik dopaminerjik serbestleşmede de azalmaya neden olur (88). Bu nedenle, fazik dopaminerjik sistemi aktive etmek suretiyle ödüllendirici olan bir uyarın çok daha az etkilidir. Fazik dopaminerjik sinyali geri getirmek, tonik dopaminerjik sistem

ile dengeyi sağlamak yani normalizasyon için ek uyarınlara ihtiyaç duyulur (psikostimülan ilaçlar, davranışsal bağımlılık gibi). Bu açıdan bakıldığında glutamati düzenleyerek dopamin serbestleşmesindeki tonik-fazik disregülasyonu restore eden amantadinin DKB'yi düzeltmesi anlamlıdır (89,90).

DDS geliştiren Parkinson hastalarında da benzer şekilde ventral striatumda artan dopamin serbestleşmesi söz konusudur (91). Bu kişilerdeki hassaslaşmış ventral striatal dopamin nörotransmisyonu hoşlanmadan, zevk almadan çok kompulsif ilaç isteme ve artan psikomotor aktivasyon "punding" ile ilişkilidir.

Farmakolojik ve genetik çalışmalar davranışsal bağımlılığı D2 ve/veya D3 reseptörlerini içeren değişiklikler ile de ilişkilendirmiştir. Genetik çalışmalarda gösterilen dopamin transporter ve D2 reseptör polimorfizmlerine bağlı artan dopamin geri alımı ve azalan D2 reseptörlerinin kişiyi ödül eksikliği sendromuna sokabileceği bildirilmiştir (92,93).

### **PARKİNSON HASTALIĞINDA DOPAMİN DİSREGÜLASYON SENDROMU "PUNDİNG" ve DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUĞUNDA TEDAVİ**

DRT başlanacak hastalarda öncelikle DDS, DKB ve "punding" açısından belirlenmiş olan risk faktörlerinin varlığı sorgulanmalı, tedavide ilaç seçimleri ve doz ayarlamaları mevcut risk faktörlerine göre yapılmalıdır. Parkinson hastalığında DRT sırasında ortaya çıkabilen davranışsal semptomların saptanması güç olabilmekte, dolayısıyla tanı ve tedavileri gecikebilmektedir. Tanısal güçlüğün en önemli nedenleri arasında dopaminerjik tedaviye başlanmadan önce hastaların olası DDS, "punding" ve DKB riski açısından uyarılmamaları, rutin ziyaretlerde genellikle motor belirtilerin sorgulanması ve hastaların genellikle davranışsal semptomlardan utanmaları yer almaktadır. Hastalara mutlaka günü nasıl geçirdikleri, kaç saat uydukları ve gece uyuyamadıklarını ifade ettiklerinde ne yaptıkları sorulmalıdır.

DDS geliştiren hastalarda mutlak apomorfın veya hızlı etkili L-dopa gibi kısa sürede etkili olan ilaç tedavileri durdurulmalıdır (1). DKB geliştirmiş hastalarda ise dopamin agonist tedavi dozu azaltılmalı, bir diğer agonist tedaviye geçilmeli veya agonist tedavi kesilerek L-dopa tedavisi denenmelidir (94). DDS'ye hipomanik ataklar eşlik ediyorsa hastanın yatırılarak ketiyapın gibi atipik nöroleptikler ile tedavi edilmesi gerekebilir. Bununla birlikte, DDS geliştirmiş bir hastada ketiyapın kullanımının "punding"e yol açtığı bildirilirken, bir başka hastada ise düzelttiğine dair literatür bilgisi de mevcuttur (95). Ketiyapın-valproat ve olanzapın-lityum gibi kombinasyonlar hiperseksüalitede etkili bulunmuştur. Dopaminerjik ilaç dozunun azaltılması depresyon ve anksiyeteye neden olabileceği gibi, DDS geliştiren hastaların premorbid depresif duygudurum özelliklerinin risk faktörü oluşturabileceği de

göz önünde bulundurulduğunda, antidepresan tedavinin bu hastaların tedavisinde önemli bir rolü vardır. DDS'de hangi antidepresanların daha etkin olduğuna dair herhangi bir kanıtı dayalı veri henüz bilinmemektedir. DKB'lerde sitalopram, sertraline ve klomipraminin etkili olabileceğine dair açık etiketli çalışmalar mevcut olup, komorbid depresyon tedavisinin hiperseksüalite ve kompulsif alışverişin tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir (96). Nadiren elektrokonvulsif tedavi gerekebilir (1). Kognitif-davranışsal terapiler de yardımcı olabilmektedir. Kognitif yıkımı olan ve DKB geliştirmiş olan Parkinson hastalığı hastalarında kolinesteraz inhibitörleri de tedavi etkin olabilir. Nükleus akkumbensta hücre dışı glutamat konsantrasyonlarını restore eden N-asetil sisteinin patolojik kumarda etkili olduğuna dair açık etiketli bir çalışma da mevcuttur (91). "Punding"de de amantadinin etkili olabileceği bildirilmektedir (90). Tedavi yaklaşımları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Şiddetli ve tedaviye dirençli motor dalgalanmaları olan, hastalık başlangıç yaşı genç Parkinson hastalığı hastalarında aynı zamanda klinik tabloya DDS veya DKB de eşlik edebilmektedir. Bugün için PH cerrahisinin davranışsal semptomlar üzerine etkisi belirsizdir (97). Subtalamik nükleus stimülasyonu sonrası beş hastada DDS'nin düzelmediği belirtilirken, 10 hastada DDS semptomlarının ortadan kalktığı

ğini veya belirgin iyileştiğini belirten yayınlar da vardır (98-101). DKB açısından değerlendirildiğinde bilateral subtalamik nükleus beyin stimülasyonu sonrası bazı yazarlar patolojik kumarın düzeldiğini ve DRT dozunun belirgin aşağı çekilebildiğini belirtmişlerdir (102,103). Postoperatif süreçte gelişen veya kötüleşen DKB de bildirilmiştir (16,104-107). Ayrıca, preoperatif DDS veya DKB postoperatif intihar girişimleri açısından bir risk faktörü oluşturabilir (108). Özetle, cerrahi sonuçlara yönelik veriler çelişkili olmakla birlikte, DDS, DKB ve "punding"ın derin beyin stimülasyonu (DBS) sonrası tamamen ortadan kalkabileceği gibi, devam edebileceği, kötüleşebileceği veya ilk defa ortaya çıkabileceği de akıldan bulundurulmalıdır (97,107,108).

Medikal ve cerrahi yaklaşımların yanı sıra, sosyal destek programları, hastanın yaşam koşullarının değiştirilmesi, aile ilişkilerinin güven üzerine tekrar kurulması ve multidisipliner yaklaşım ile hasta ve hasta yakınları ile düzenli kooperasyon kurulması oldukça etkin olmaktadır (109).

DDS sıklıkla tam olarak ortadan kaldırılabilmektedir (110). Prognoz ile ilgili dopamin agonist tedavisi altında DKB geliştirmiş hastaların yaklaşık 30 ay süre ile yapılmış takiplerinde, Mamikonyan ve arkadaşları levodopa eş değer agonist dozunu anlamlı azaltıp günlük levodopa dozunu anlamlı artırıp total levodopa eş değer günlük dozunu aynı tutmak suretiyle tüm hastalarda tam (%83) veya kıs-

**Tablo 3.** Dopamin disregülasyon sendromu, "punding" ve dürtü kontrol bozukluğunda tedavi yaklaşımları

- Komorbid psikiyatrik hastalıklar ve madde bağımlılığı sorgulanmalıdır.
- Dopamin replasman tedavisi dozu azaltılmalıdır.
- Dürtü kontrol bozukluğunda diğer bir dopamin agonisti denenebilir.
- Dürtü kontrol bozukluğunda dopamin agonisti yerine L-dopa verilebilir.
- Dopamin disregülasyon sendromunda kısa ve hızlı etkili ajanlardan kaçınılmalı, L-dopa yerine agonistler denenebilir.
- Dopamin disregülasyon sendromunda hipomanik epizotlar eşlik ediyorsa hastaneye yatış, EKT
- Kognitif-davranış terapi
- Farmakolojik tedavi
  - Atipik antipsikotikler (dürtü kontrol bozukluğu ve dopamin disregülasyon sendromunda ketiyapin, klozapin)
  - Duygudurum stabilize eden ajanlar (valproat, lityum)
  - Serotonin geri alım inhibitörleri (paroksetin, fluoksetin, patolojik kumarda, ayrıca DDS'de)
  - Antiandrojenler (hiperseksüalitede)
  - Antiepileptikler
  - N-asetil sistein (patolojik kumarda)
  - Spesifik D3 reseptör antagonistleri?
  - Amantadin ("punding"de)
  - Parkinson hastalığı demansının eşlik ettiği dürtü kontrol bozukluğu olgularında asetilkolin esteraz inhibitörleri
  - Opioid antagonistleri (nalmefen; Parkinson hastalığı dışı patolojik kumarda etkili)
- Derin beyin stimülasyonu

mi (%17) remisyon sağlamışlardır. Benzer şekilde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları Polikliniğinde 43 ay süre ile izlenmiş olan hastalarda dopamin agonist dozu azaltılmak, levodopa dozu artırılmak ve atipik antipsikotik ve antidepresan kombinasyonu ile DKB geliştirmiş hastaların %73'ünde semptom rezölasyonu sağlanmıştır (111).

## KAYNAKLAR

- 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 Psychiatry* 2000;68:423-8.
- Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonistic homeostatic dysregulation. *Science* 1997;278:52-8.
- Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2004;17:393-8.
- Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward system gone awry? *Lancet Neurol* 2003;2:595-604.
- Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002;59:408-13.
- Maricle RA, Nutt JG, Valentine RJ, Carter JH. Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1995;45:1757-60.
- Black KJ, Hershey T, Hartlein JM, Carl JL, Perlmutter JS. Levodopa challenge neuroimaging of levodopa-related mood fluctuations in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:590-601.
- Bearn J, Evans A, Kelleher M, Turner K, Lees A. Recognition of a dopamine replacement therapy dependence syndrome in Parkinson's disease: a pilot study. *Drug Alcohol Depend* 2004;76:305-10.
- 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;25:867-76.
- Cabrini S, Baratti M, Bonfà F, Cabri G, Uber E, Avanzi M. Preliminary evaluation of the DDS-PC inventory: a new tool to assess impulsive-compulsive behaviours associated to dopamine replacement therapy in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2009;30:307-13.
- Evans AH, Strafella AP, Weintraub D, Stacy M. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1561-70.
- Grant JE, Potenza MN. Compulsive aspects of impulse control disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2006;29:539-51.
- Potenza MN, Voon V, Weintraub D. Drug insight: impulse control disorders and dopamine therapies in Parkinson's disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:664-72.
- Ferrara JM, Stacy M. Impulse-control disorders in Parkinson's disease. *CNS Spectr* 2008;13:690-8.
- Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Canning S, de Souza M, Fox S, et al. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology* 2006;66:1750-2.
- Molina JA, Sainz-Artiga MJ, Fraile A, Jiménez-Jiménez FJ, Villanueva C, Ortí-Pareja M, et al. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord* 2000;15:869-72.
- Rylander G. Psychoses and the punding and choreiform syndromes in addiction to central stimulant drugs. *Psychiatr Neurol Neurochi* 1972;75:203-12.
- Andén NE, Carlsson A, Kerstell J, Magnusson T, Olsson R, Rosos BE, et al. Oral L-dopa treatment of parkinsonism. *Acta Med Scand* 1970;187:247-55.
- Friedman JH. Punding on levodopa. *Biol Psychiatry* 1994;36:350-1.
- Fernande HH, Friedman JH. Punding on L-dopa. *Mov Disord* 1999;14:836-8.
- Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004;19:397-405.
- Kurlan R. Disabling repetitive behaviors and punding behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:367-70. (not found in PubMed)
- Kurlan R. Disabling repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:433-7.
- Voon V. Repetition, repetition, and repetition: compulsive and punding behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:367-70.
- Kumar S. Punding in Parkinson's disease related to high-dose levodopa therapy. *Neurol India* 2005;53:362.
- Fasano A, Elia AE, Soleti F, Guidubaldi A, Bentivoglio AR. Punding and computer addiction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:1217-8.
- Silveira-Moriyama L, Evans AH, Katzenschlager R, Lees AJ. Punding and dyskinesias. *Mov Disord* 2006;21:2214-7.
- Micheli F, Fernandez Pardal M, Giannula R, Fahn S. What is it? Case 3, 1991: moaning in a man with parkinsonian signs. *Mov Disord* 1991;6:376-8.
- Miwa H, Kondo T. Increased writing activity in Parkinson's disease: a punding-like behavior? *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:323-5.
- Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, Di Rezze S, Chianese M, Fabbri G, et al. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:77-81.
- Kessler RC, Coccaro EF, Fava M, Jaeger S, Jin R, Walters E. The prevalence and correlates of DSM-IV intermittent explosive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:669-78.
- Shaffer HJ, Hall MN, Bilt VJ. Estimating the prevalence of disordered gambling in the United States and Canada: a research synthesis. *Am J Public Health* 1999;89:1369-76.
- Petry NM, Stinson FS, Grant BF. Co-morbidity of DSM-IV pathological gambling and other psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2005;66:564-74.



34. Cunningham-Williams RM, Gruzca RA, Cottler LB, Womack SB, Books SJ, Przybeck TR, et al. Prevalence and predictors of pathological gambling: results from the St Louis personality, health and lifestyle (SLPHL) study. *J Psychiatr Res* 2005;39:377-90.
35. Voon V, Hassan K, Zurowski M, de Souza M, Thomsen T, Fox S, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* 2006;67:1254-7.
36. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006;63:969-73.
37. Pontone G, Williams JR, Bassett SS, Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* 2006;67:1258-61.
38. Kummer A, Dias FMV, Cardoso F, Teixeira AL. Low frequency of bipolar disorder, dopamine dysregulation syndrome, and punding in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Revista Brasileira Psiquiatria* 2010;32:62-5.
39. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Dopaminergic therapy and impulse control disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study of over 3,000 patients. Paper presented at: The Movement Disorder Society's 12<sup>th</sup> International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. June 22-26, 2008; Chicago, IL.
40. Driver-Dunckley E, Samanta J, Stacy M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 2003;61:422-3.
41. Imamura A, Uitti RJ, Wszolek ZK. Dopamine agonist therapy for Parkinson disease and pathological gambling. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12:506-8.
42. Miyasaki JM, Al HK, Lang AE, Voon V. Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1179-81.
43. Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, de Souza M, Shafro A, Fox SH, et al. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2007;64:212-6.
44. Stacy M. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *F1000 Med Rep* 2009;1:29.
45. O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2009;23:157-70.
46. 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;22:1757-63.
47. Evans AH, Lawrence AD, Potts J, Appel S, Lees AJ. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease. *Neurology* 2005;65:1570-4.
48. McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Smith JM, Strakowski SM. Compulsive buying: a report of 20 cases. *J Clin Psychiatry* 1994;55:242-8.
49. Petry NM, Armentano C, Kuoch T, Norinth T, Smith L. Gambling participation and problems among Southeast Asian refugees. *Psychiatr Serv* 2003;54:1142-8.
50. Pietrzak RH, Morasco BJ, Blanco C, Grant BF, Petry NM. Gambling level and psychiatric and medical disorders in older adults: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:301-13.
51. Schwingenschuh P, Katschnig P, Saurugg R, Ott E, Bhatia KP. Artistic profession: a potential risk factor for dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2010;25:493-6.
52. Ceravolo R, Frosini D, Rossi C, Bonuccelli U. Spectrum of addictions in Parkinson's disease: from dopamine dysregulation syndrome to impulse control disorders. *J Neurol* 2010;257:S276-S283.
53. Potenza MN. Impulse control disorders and co-occurring disorders: dual diagnosis considerations. *J Dual Diagn* 2007;3:47-57.
54. Lawrence AJ, Blackwell AD, Barker RA, Spagnolo F, Clark L, Aitken MR, et al. Predictors of punding in Parkinson's disease: results from a questionnaire survey. *Mov Disord* 2007;22:2339-45.
55. Lim SY, Evans AH, Miyasaki MJ. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Ann NY Acad Sci* 2008;1142:85-107.
56. Menza MA, Golbe LI, Cody RA, Forman NE. Dopamine-related personality traits in Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:505-8.
57. Fujii C, Harada S, Ohkoshi N, Hayashi A, Yoshizawa K. Cross-cultural traits for personality of patients with Parkinson's disease in Japan. *Am J Med Genet* 2000;96:1-3.
58. Cloninger CR. A systemic method for clinical description and classification of personality variants: a proposal. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:573-88.
59. Hosak L, Preiss M, Halir M, Cermáková E, Csémy L. Temperament and character inventory (TCI) personality profile in methamphetamine abusers: a controlled study. *Eur Psychiatry* 2004;19:193-5.
60. Palmgreen P, Donohew L, Lorch EP, Hoyle RH, Stephenson MT. Television campaigns and adolescent marijuana use: tests of sensation seeking targeting. *Am J Public Health* 2001;91:292-6.
61. Zilberman ML, Tavares H, El-Guebaly N. Relationship between craving and personality in treatment-seeking woman with substance related disorders. *BMC Psychiatry* 2003;3:1.
62. Leyton M, Boileau I, Benkelfet C, Diksic M, Baker G, Dagher A. Amphetamine-induced increases in extracellular dopamine, drug wanting and novelty seeking: a PET/[11C] raclopride study in healthy men. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:1027-35.
63. Kreek MJ, Nielson DA, LaForge KS. Genes associated with addiction: alcoholism, opiate, and cocaine addiction. *Neuromolecular Med* 2004;5:85-108.
64. Kreek MJ, Nielson DA, Butelman ER, LaForge KS. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci* 2005;8:1450-7.
65. Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Jagadeeswaran P, et al. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA* 1990;263:2055-60.
66. Blum K, Braverman ER, Wood RC, Gill J, Li C, Chen TJ, et al. Increased prevalence of the Taq1A1 allele of the dopamine receptor gene (DRD2) in obesity with comorbid substance use disorder: a preliminary report. *Pharmacogenetics* 1996;6:297-305.
67. Noble EP. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;116:103-25.
68. Oliveri RL, Annesi G, Zappia M, Civitelli D, De Marco EV, Pasqua AA, et al. The dopamine D2 receptor gene is a susceptibility locus for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:127-31.

69. Plante-Bordeneuve V, Taussig D, Thomas F, Said G, Wood NW, Marsden CD, et al. Evaluation of four candidate genes encoding proteins of the dopamine pathway in familial and sporadic Parkinson's disease: evidence for association of a DRD2 allele. *Neurology* 1997;48:1589-93.
70. Greve R, Guzey C, Hadidi H, Brennersted R, Idle JR, Aasly J. Allelic association between the DRD2 TaqI A polymorphism and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:1070-4.
71. Juyal RC, Das M, Punia S, Behari M, Nainwal G, Singh S, et al. Genetic susceptibility to Parkinson's disease among South and North Indians: role of polymorphism in dopamine receptor and transporter genes and association of DRD4 120-bp duplication marker. *Neurogenetics* 2006;7:223-9.
72. Pastor P, Munoz E, Obach V, Martí MJ, Blesa R, Oliva R, et al. Dopamine receptor D2 intronic polymorphism in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 1999;273:151-4.
73. Sammler EM, Swingler RJ, Stuart A, Muqit M. Dopamine dysregulation syndrome in a patient with early onset parkinsonism and parkin gene mutations. *Mov Disord* 2009;24:2442-3.
74. Wu K, Politis M, Piccini P. Parkinson disease and impulse control disorders: a review of clinical features, pathophysiology and management. *Postgrad Med J* 2009;85:590-6.
75. Tan EK, Tan Y, Chai A, Tan C, Shen H, Lum SY, et al. Dopamine D2 receptor TaqIA and TaqIB polymorphism in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:593-5.
76. Baler RD, Volkow ND. Drug addiction. The neurobiology of disrupted self-control. *Trends Mol Med* 2006;12:559-66.
77. Wang GJ, Volkow ND, Thanos PK, Fowler JS. Similarity between obesity and drug addiction as assessed by neurofunctional imaging: a concept review. *J Addict Dis* 2004;23:39-53.
78. Blum K, Braverman ER, Holder JM, Lubar JF, Monastra VJ, Miller D, et al. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviours. *J Psychoactive Drugs* 2000;32:1-112.
79. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology* 2004;47:3-13.
80. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Hitzemann R, Logan J, Schlyer DJ, et al. Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse* 1993;14:169-77.
81. Reuter J, Raedler T, Rose M, Hand I, Glascher J, Buchel C. Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nature Neurosci* 2005;8:147-8.
82. Thiel A, Hilker R, Kessler J, Habedank B, Herholz K, Heiss WD. Activation of basal ganglia loops in idiopathic Parkinson's disease: a PET study. *J Neurol Transm* 2003;110:1289-301.
83. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. L-Dopa medication remedies cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2003;41:1431-41.
84. Cools R. Role of dopamine in the motivational and cognitive control of behavior. *Neuroscientist* 2008;14:381-95.
85. Frank MJ, Seeberger LC, O'Reilly RC. By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science* 2004;306:1940-3.
86. Brand M, Labudda K, Kalbe E, Hilker R, Emmans D, Fuchs G, et al. Decision-making impairments in patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol* 2004;15:77-85.
87. Kobayakawa M, Koyama S, Mimura M, Kawamura M. Decision making in Parkinson's disease: analysis of behavioral and physiological patterns in the Iowa gambling task. *Mov Disord* 2008;23:547-52.
88. Bechara A, Damasio H, Damasio AT, Lee GP. Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *J Neurosci* 1999;19:5473-81.
89. Grace AA. The tonic-phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. *Addiction* 2000;95:S119-S128.
90. Kashihara K, Imamura T. Amantadine may reverse punting in Parkinson's disease-observation in a patient. *Mov Disord* 2008;23:129-30.
91. Grant JE, Kim SW, Oslaug BL. N-acetyl cysteine, a glutamate-modulating agent in the treatment of pathological gambling: a pilot study. *Biol Psychiatry* 2007;62:652-7.
92. Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, Tai YF, Appel S, Doder M, et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol* 2006;59:852-8.
93. Lott DC, Kim SJ, Cook EH, de Wit H. Dopamine transport gene associated with diminished subjective response to amphetamine. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:602-9.
94. Pritchard LM, Logue AD, Taylor BC, Ahlbrand R, Welge JA, Tang Y, et al. Relative expression of D3 dopamine receptor and alternative splice variant D3nf mRNA in high and low responders to novelty. *Brain Res Bull* 2006;70:296-303.
95. Miwa H, Morita S, Nakanishi I, Kondo T. Stereotyped behaviors or punting after quetiapine administration in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10:177-80.
96. Martin Fernandez F, Martin Gonzales T. Pathological gambling and hypersexuality due to dopaminergic treatment in Parkinson's disease. *Actas Esp Psiquiatr* 2009;37:118-22.
97. Lim SY, O'Sullivan SS, Kotschet K, Gallagher DA, Lacey C, Lawrence AD, et al. Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punting after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2009;16:1148-52.
98. Mamikonyan E, Siderow AD, Duda JE, Potenza MN, Horn S, Stern MB, et al. Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:75-80.
99. Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, Pillon B, Gargiulo M, du Moncel ST, et al. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *JNNP* 2002;72:701-7.
100. Schuppach WM, Chastan N, Welter ML, Houeto JL, Mesnage V, Bonnet AM, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5-year follow up. *JNNP* 2005;76:1640-4.
101. Witjas T, Baunez C, Henry JM, Delfini M, Regis J, Cherif AA, et al. Addiction in Parkinson's disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord* 2005;20:1052-5.
102. 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;13:369-71.
103. Ardouin C, Voon V, Worbe Y, Abouazar N, Czernecki V, Housseini H, et al. Pathological gambling in Parkinson's disease imp-

- roves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 2006;21:1941-6.
104. Molina JA, Sainz-Artiga MJ, Fraile A, Jiménez-Jiménez FJ, Villanueva C, Ortí-Pareja M, et al. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioural manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord* 2000;15:869-72.
105. Smeding HM, Speelman JD, Koning-Haanstra M, Schuurman PR, Nijssen P, van Laar T, et al. Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: a controlled study. *Neurology* 2006;66:1830-6.
106. Smeding HM, Goudriaan A, Foncke E, Schuurman PR, Speelman JD, Schmand B. Pathological gambling after bilateral STN stimulation in Parkinson disease. *JNNP* 2007;78:517-9.
107. Lu C, Bharmal A, Suchowersky O. Gambling and Parkinson disease. *Arch Neuro* 2006;63:298.
108. Voon V, Potenza MN, Thomsen T. Medication related impulse control and repetitive behaviours in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2007;20:484-92.
109. Fujimoto K. Management of non-motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol* 2009;256:S299-S305.
110. 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;15:205-8.
111. Sohtaoğlu M, Demiray DY, Kenangil G, Ozekmekçi S, Erginöz E. Long term follow-up of Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:334-7.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence**

Uzm. Dr. Gülçin Benbir

Fulya Mahallesi Gülseren Caddesi

Aycibin Apartmanı B Blok Daire: 22

Şişli, İstanbul/Türkiye

**E-posta:** drgulcinbenbir@yahoo.com

geliş tarihi/received 23/01/2011

kabul edilmiş tarihi/accepted for publication 15/03/2011