

Parkinson hastalığında tekrarlayıcı davranış ve ödül arama davranışı prevalansı.

Özet—Sistematik tarama ve ayrıntılı tanımlayıcı ölçütler kullanarak 297 Parkinson (PH) hastasıyla çalıştık. Hayat boyu prevalans patolojik hiperseksüalitede %2.4 ve kompulsif alış veriş yapmada %0.7 idi. Patolojik kumar oynama verileriyle birlikte bu davranışların hayat boyu prevalansı %6.1 idi ve dopamin agonistleriyle bu oran %13.7'ye çıkmaktaydı.

NEUROLOGY 2006;67:1254-1257

V. Voon, MD; K. Hassan, MD; M. Zurowski, MD; M. de Souza, MBBS; T. Thomsen, MD; S. Fox, MD, PhD; A.E. Lang, MD ve J. Miyasaki, MD

Parkinson (PH) hastalarında (kompulsif bozukluk veya dürtü kontrol bozukluğu olarak da bilinen) patolojik kumar oynama (PG),^{1,2} patolojik hiperseksüalite (HS),³ tıka basa yeme⁴ ve kompulsif alış veriş yapma (CS)^{5,6} gibi tekrarlayıcı davranış ve ödül arama davranışı muhtemelen aberan dopaminerjik stimülasyona bağlıdır. Kompulsif dopaminerjik ilaç kullanımı^{5,6} ve punding (kompleks, tekrarlayıcı, aşırı, hedefe yönelik olmayan davranışlar)⁷ da tanımlanmıştır. Yakın dönemde yayınladığımız bir üçüncü basamak klinik tarama çalışmamızda hayat boyu PG prevalansının %3.4 ve çalışma anındaki prevalansın da %1.7 olduğunu bildirdik. PG dopamin agonistlerin bir sınıf etkisiyle ilişkiliydi, doz veya agonist tipiyle bir bağı yoktu.²

PH'de HS'ye yönelik son bir derlemede veri tabanının geriye dönük gözden geçirilmesi yanında olgular da taranmıştır. Yazarlar HS ve dopamin agonist ilişkisini belirtmişlerdir.³

Bir olgu kontrol çalışması olan bu çalışmada HS ve CS prevalansını, bu davranışların PH'deki genel prevalansını ve ilaçlarla bağlantısını araştırdık.

Metodlar. Kanada, Ontario, Toronto Batı Hastanesi Hareket Bozuklukları Merkezi'nde 3 ay içinde idiopatik PH tanısıyla başvuran takip hastalarını taradık. Atipik parkinsonizm, motor belirtilerinin başlamasından sonraki 1 yıl içinde demans gelişimi veya taramanın tamamlanmamasını dışlama ölçütü olarak belirledik. Hastalardan, eşlerinin yardımıyla puanladıkları 15 dakikalık taramayı tamamlamaları istendi. Araştırmada South Oaks Gambling Screen'in (SOGS)² bir modifikasyonunu, Lejoyeux CS anketini⁸ (skor ≥ 6) ve özel tasarlanmış HS anketini (tablo 1A) kullandık. Her üç kısımdan birinde eşik değeri aşan hasta ile temasa geçildi ve hastalar daha önce belirtilen² PH davranışsal belirtileri konusunda deneyimli bir psikiyatra (V.V.) yönlendirildi.

Bu makale daha önce elektronik ortamda www.neurology.org adresinde Expedited E-Pub'da 6 Eylül 2006'da yayınlanmıştır.

Human Motor Control Section (V.V.), Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü, Ulusal Sağlık Enstitüsü, Bethesda, MD;(V.V., M.Z., M.d.S.) ve Nöroloji Bölümü (K.H., T.T., S.F., A.E.L., J.M.), Toronto Batı Hastanesi, Kanada.

Açıklama: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemektedir.

17 Mart 2006'da alındı. Son hali ile 30 Mayıs 2006'da kabul edildi.

Adres bilgileri ve yeniden baskı istekleri için, Dr. Valerie Voon, Human Motor Control Section, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bldg 10, Rm 5S213, 10 Center Drive, Bethesda, MD 20892-1428; e-mail: voonv@ninds.nih.gov

CS tanısı McElroy ölçütleriyle⁹ konuldu. Yöntemsel uyum ve ilaca bağlı libidodan ayırabilmek için, önsel koşullu HS tanı ölçütleri oluşturduk (tablo 1B). Ölçütler; 1) Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Versiyon IV (DSM IV) Dürtü Kontrol Bozuklukları ve Parafililer'e göre kategorize edilen cinsel bozukluklara; 2) klinik deneyime (V.V., J.M., A.E.L.) ve 3) aşırı veya atipik cinsel davranış belirtileri dahil DSM tanı formatları, başlangıca göre değişiklik, süre ve sonuçlara göre belirlendi. Eğer hasta sonuçlar dışında yukarıdaki ölçütleri karşılıyorsa subsendromik hiperseksüalite tanısı konuldu (Ölçüt C).

Diğer psikiyatrik tanılar Eksen I bozuklukların Tanısı için Yapılandırılmış Klinik Görüşme uyarınca konuldu (tablo 2). Davranış anında ilaç tip ve dozu not alındı. Taranan tüm hastalarda yaş, cinsiyet, PH başlangıç yaşı, ilaç tipi ve dozu kayıt edildi.

Kompulsif davranış olan hastalarla PH kontrolleri karşılaştırmak üzere eşleştirilmemiş *t* testi ve Fischer exact testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Çalışma Üniversite Sağlık Ağı Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylandı ve hastalardan onay alındı.

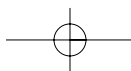
Bulgular. Üçyüzdoksanaltı PH hastasından 297'si araştırmayı yeterli düzeyde tamamladı (soruları ≥ 75 cevapladı). Araştırmayı yeterli düzeyde tamamlayamayanlar bilişsel defisitleri olanlardı.

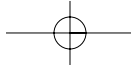
Her bir araştırma alt bölümünde skoru yüksek tespit edilen hastayla telefon görüşmesi yapıldı (PG 16; HS 32; CS 7); HS'li 4 ve CS'li 1 hastaya ulaşılmadı. Ondokuz hasta alt bölümleri yanlış yorumlamıştı (PG 3; HS 14; CS 2). Olası HS'si olan 2 hasta çalışmaya katılmak istemedi. Otuz hastaya psikiyatrik değerlendirme yapıldı (PG 12; HS 14; CS 4). Dördünde uzaklık nedeniyle veya sorunun tam olarak ortaya konulamaması sonucu değerlendirme yapılamadı.

Davranışların tümü ilaç başlanması sonrası belirmişti. Hayat boyu HS prevalansı 7/297 (%2.4) ve anlık prevalans 6/297 idi (%2). İkiyüzdoksan yedi hastadan dördünde subsendromik HS tanısı konuldu (tablo 1B), bunlardan sadece bir kadın, ancak agonisti kesildikten sonra kendisinde sıkıntıya neden olan aşırı cinsel davranışları olduğunu hatırladı. Anlık CS prevalansı %0.7 idi (2/297).

Araştırma hastalarında farklı ilaç kullanım yüzdeleri daha önce bildirilmişti.² PG,² patolojik ve subsendromik HS, CS ve kombine davranış prevalansları levodopa monoterapisine göre agonistle daha yüksekti (şekil, A).

Hastaların tümü ilaç kullanıyordu, hiçbiri aşırı ilaç almıyordu. Sınırlı örnek boyutu nedeniyle taraflılığı engellemek üzere hem patolojik hem de subsendromik HS'nin ilaçla ilişkisi bildirildi. Farklı agonist sınıfları arasında pa-



**Tablo 1A** Hiperseksualite anketi

1. Cinsel arzunuz Parkinson ilaçlarına başlamanızla birlikte arttı mı?	Hayır	Evet
2a. Sık sık cinsel düşünceleriniz oluyor mu?	Hayır	Evet
2b. Sizce cinsel düşünceleriniz normal değil mi?	Hayır	Evet
2c. Eşiniz (veya sizin için önemli kişi) veya aileniz sizin bu cinsel davranışlarınızdan sıkıntı duyuyor mu veya endişeleniyor mu?	Hayır	Evet
2d. Cinsel dergileri düzenli olarak alıyor musunuz veya İnternet'i pornografi için kullanıyor musunuz?	Hayır	Evet

Eğer birinci soruya veya herhangi bir ikinci soruya "evet" cevabı verildiyse skor eşik değer in üstündedir.

patolojik ve subsendromik HS prevalansları farklı değildi (şekil, B [$p > 0.05$, Fischer exact testi]). HS'siz PH hastalarıyla karşılaştırıldığında, kombine patolojik ve subsendromik hiperseksualite gruplarında agonist için hesaplanan levodopa doz eşdeğeri değil, toplam levodopa doz eşdeğerinin (LEDD) daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0.0001$, eşlenmemiş t testi) (tablo 2).

Tablo 1B Önerilen patolojik hiperseksualite operasyonel tanı ölçütleri

- A. Cinsel düşünce ve davranışların aşırı olması veya başlangıca göre aşağıdakilerden bir veya daha fazlasında başlangıca göre atipik bir değişim olması:
 1. Cinsel düşüncelerle maladaptif preoküpyasyon
 2. Eşten uygun olmayan biçimde veya aşırı cinsel ilişki talebinin bulunma
 3. Fahişelik yapma alışkanlığı
 4. Kompulsif mastürbasyon
 5. Telefonla cinsel sohbet hatlarının veya pornografik hatların ara
 6. Parafili
- B. Davranışın en az 1 ay sürmesi gerekmektedir.
- C. Davranış aşağıdakilerden en az birine neden olmaktadır:
 1. Belirgin sıkıntı
 2. Davranış veya düşüncelerin engellenmesi çabasının başarısız olması veya ciddi anksiyete-depresyona sebebiyet vermesi
 3. Zaman alıcı olması
 4. Sosyal veya mesleki sorunlara yol açması.
- D. Davranış mani veya hipomani periyotlarında ortaya çıkmaz.
- E. C dışında tüm ölçütler karşılandıysa, hastalık subsendromiktir

Tablo 2 Patolojik kumar oynama, hiperseksualite (HS) ve kompulsif alışveriş yapma davranışları olan ve olmayan Parkinson (PH) hastalarının özellikleri

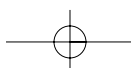
	Kompulsif davranışları olmayan PH hastaları	Patolojik kumar oynama	Patolojik HS	HS (patolojik + subsendromik)	CS
Hasta sayısı	277	10	7	11	2
E :K	181:116	6:4	7:0*	10:1*	1:1
Yaş, ortalama (SS)	65.8 (11.2)	61.0 (8.9)	59.1 (10.6)	54.6 (11.0)†	44.5 (9.2)‡
PH başlangıç yaşı	57.8 (8.5)	49.0 (7.2)	46.1 (8.2)†	42.9 (8.4)§	36.5 (6.4)†
Mevcut psikiyatrik bozukluk		Hipomani: 2/10 Anksiyete d/o NOS: 1/10 Majör depresyon: 1/10 Eski depresyon: 2/10	Hipomani: 2/7 Panik bozukluk: 1/7 Depresyon: 6/7 Subsendromik OCD: 1/7	Mani veya hipomani: 2/11 Panik bozukluk: 1/11 Depresyon: 8/11 Subsendromik OCD: 1/11	Depression: 2/2
Eşlik eden davranışsal belirtiler		Patolojik HS: 1/10 Subsendromik HS: 2/10	Patoloji kumar oynama:1/7 Punding: 1/7	Patoloji kumar oynama: 3/11 Punding: 1/11	
Total LEDD, mg/g, ortalama (SS)	751.3 (440.3)	786.3 (419.7)	975.0 (422.6)	1,126.1 (751.0)§	890.0 (579.8)
Ek agonist tedavisi alan hastalarda agonist LEDD'si, mg/g (SS)	205.3 (120.2)	260.1 (136.8)	250.0 (115.4)	239.1 (110.3)	290.0 (14.1)
Farklı ilaç alt tipleri kullanan hasta sayısı (%)					
Tek başına L-dopa	150¶	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0)
Agonist	139	10 (7.2)	6 (4.3)	10 (7.2)	2 (1.4)
Tek başına agonist	25	1 (4.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ek agonist	114	9 (7.9)	6 (5.3)	10 (8.8)	2 (1.8)
Ek Ppx	51	3 (5.9)	5 (9.8)	5 (9.8)	1 (2.0)
Ek Rop	40	4 (10.0)	1 (2.5)	3 (8.3)	0 (0)
Ek Per	23	2 (8.7)	0 (0)	2 (8.7)	1 (4.3)

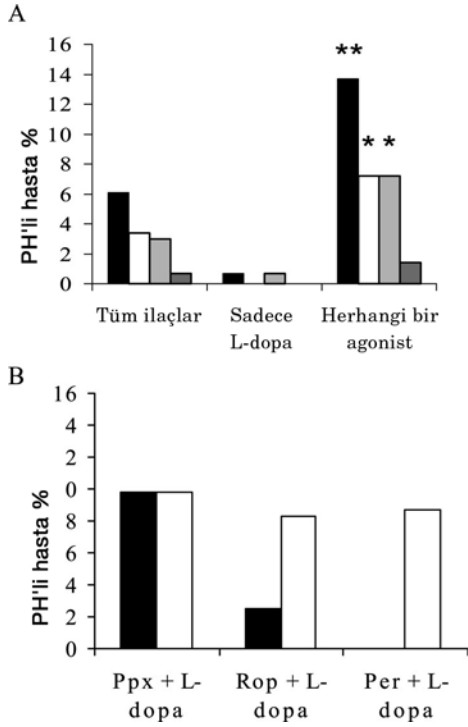
* HS veya CS'si olmayan PH hastalarına göre $p < 0.05$, † $p < 0.001$, ‡ $p < 0.01$, § $p < 0.0001$

|| mg cinsinden levodopa eş değer dozu aşağıdaki formüle göre hesaplandı: levodopa/karbidopa + (levodopa/karbidopa CR x 0.75) + eğer tolkapon kullanıyorsa [(levodopa/karbidopa + (levodopa/karbidopa CR x 0.75) x 0.25 + (pramipeksol x 67.75) + (pergolid x 100) + (ropinirol x 16.67) + (bromokriptin x 10).

¶ İlaç dozu bilinen farklı ilaç alt grupları kullanan tüm araştırma PH hastaları bildirildi (n = 289).

NOS = aksi belirtilmedikçe; OKB = Obsesif-kompulsif bozukluk; LEDD = levodopa eşdeğer dozu; Ppx = pramipeksol; Rop = ropinirol; Per = pergolid.





Şekil. (A) Levodopa, agonist monoterapisi veya ek agonist ile patolojik kumar oynama, hiperseksualite, kompulsif alışveriş yapma veya herhangi bir kompulsif davranış sergileyen Parkinson (PH) hasta yüzdesi. Siyah çubuk, herhangi bir davranış; beyaz çubuk, patolojik kumar oynama; soluk gri çubuk, hiperseksualite; koyu gri çubuk, kompulsif alışveriş yapma. Sadece L-dopa tedavisine göre * $p < 0.001$, ** $p < 0.0001$. (B) Ek dopamin agonist tedavisi altında hiperseksualite gelişen Parkinson (PH) hasta yüzdesi. Siyah çubuk, patolojik hiperseksualite (7); beyaz çubuk, patolojik ve subsendromik hiperseksualite.

HS erkeklerde ($p < 0.05$) ve erken başlangıçlı PH'de ($p < 0.001$) daha sıkı.

Tartışma. PH hastalarında genel hayat boyu PG, HS veya CS prevalansı %6.1'di ve dopamin agonisti kullananlarda bu prevalans %13.7'ye çıkıyordu. Dopamin agonist kullanan PH hastalarında PG prevalansı %7.2, hiperseksualite prevalansı %7.2 ve CS prevalansı da %1.4'dü. Kanada, Ontario'da DSM tanımlı hayat boyu PG prevalansının %1 olduğu bilinmektedir.¹⁰ Genel popülasyonda hiperseksualite veya CS prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Tedavi almamış PH hastalarında prevalans bilinmemektedir.

Çalışmanın güçlü yanları taramanın sistematik doğası, ilaç dozlarının olgu kontrollü karşılaştırılması ve psikiyatrik değerlendirme yapılmasıdır. Koşullu geçerli HS tanı ölçütlerimiz yardımıyla ayrıntılı bir tanım kullanmamız yönetsel amaçlar için ve klinik olarak yararlı bir kesme noktası olarak faydalı olsa da, getirisi sınırlı olabilir. Bunun da ötesinde, anketlerin veya kadınlarda hiperseksualite tanı ölçütlerinin duyarlılığı bilinmemektedir. Çalışma doktorun görüşmesine bağlı değerlendirme yapılmaması nedeniyle sınırlıdır. İç görü bozukluklarında eşin yardımı belki de yararlı olmuştur; yine de saklı davranışlar tespit edile-

memiş olabilir. Araştırmayı tamamlayamamış bilişsel bozukluğu olan hastalar kaçırılmış olabilir. Patolojik yemek yeme taranmamıştır, çünkü çalışmanın yapıldığı tarihlerde PH literatüründe tanımlanmış bir davranış değildir.

HS'nin dopamin agonistlerle ilişkisi bildirilmiş, ancak özgün bir dopamin agonist belirlenmemiştir. Ancak levodopa monoterapisi altında da HS bildirilmiştir.³ Zaten bu çalışmada 2 hastada HS'ye levodopa monoterapisi sırasında ya da ek agonist tedavisinden önce ortaya çıkmıştır. Kombine patolojik ve subsendromik hiperseksualite gruplarında belirlediğimiz yüksek LEDD dozunda agonist dozundan daha çok levodopa dozunun etkin olduğunu görmemiz, bu sorunun bir levodopa doz etkisi olduğunu göstermektedir. Ancak örnek boyutunun küçüklüğü ve tanımlanan hasta gruplarında yüksek SS tam bir yorum yapmamızı engellemektedir.

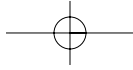
HS'li 7 hastadan 6'sında komorbid depresyon mevcuttu. Depresyon bu davranışlara sekonder midir, HS için benzer patofizyolojik substratlara sahip midir ve birlikte mi oluşurlar yoksa bu davranışlara aracılık mı eder, bilinmemektedir. Depresyon dopaminergik ilaçlarla birlikte sergilenen ilgi veya davranış tiplerinde de rol oynuyor olabilir. Depresyonun antidepresan ilaçlarla tedavisi sayesinde iki hastada HS düzelmiştir. Ancak acaba antidepresanların HS'yi tedavi etmesi HS'ye aracılık eden depresyonu tedavi etmesinden mi, libidoyu azaltıcı etkisine mi bağlı, davranışlarla birlikte olan obsesyon belirtilerini düzeltmesinden mi yoksa HS üzerindeki doğrudan etkisinden mi bilmiyoruz.

Çalışmamızda depresyonun HS'nin başlangıcına göre başlama zamanı tam olarak belirlenememiştir. Oysa her iki olguda da depresyon CS'den önce gelişmiştir.⁹ Bir hastada antidepresanlarla depresyon tedavisi CS davranışında da düzelmeye sağlanmıştır. Ancak HS'de olduğu gibi bu davranışta da düzelmelerin altında yatan mantık açıklanabilmiş değildir.

Oranlar farklı merkezlerdeki ilaç uygulamalarından, yüksek levodopa dozlarından, tedavi ortamından, kültür ve çevreden etkilenebilir.

Kaynaklar

- Molina JA, Sainz-Artiga MJ, Fraile A, et al. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord* 2000;15:869-872.
- Voon V, Hassan K, Zurowski M, et al. Prospective prevalence of pathological gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology* 2006;66:1750-1752.
- 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;11:381-386.
- Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord* 2006;21:524-529.
- Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, et al. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:77-81.
- 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: 423-428.



7. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004;19:397-405.
8. Lejoyeux M, Tassain V, Solomon J, Ades J. Study of compulsive buying in depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1997;58:169-173.
9. McElroy SL, Keck PE Jr., Pope HG Jr., Smith JM, Strakowski SM. Compulsive buying: a report of 20 cases. *J Clin Psychiatry* 1994;55:242-248.
10. Ferris J, Stirpe T, Ialomiteanu A. Gambling in Ontario: a report from a general population survey on gambling-related problems and opinions. Toronto: Addiction Research Foundation, 1996.

