

Parkinsonin taudin impulssikontrollihäiriöt

Parkinsonin tautia sairastavista potilaista jopa kolmasosa kokee jonkinasteisia impulssikontrollin ongelmia ja noin joka seitsemäs kärsii varsinaisista impulssikontrollihäiriöistä. Tavallisia impulssikontrollihäiriöitä ovat pelihimo, hyperseksuaalisuus, ostosriippuvuus ja ahmimishäiriö. Parkinsonin taudin hoitoon käytettävät dopaminergiset lääkkeet ja erityisesti dopamiiniagonistit lisäävät näiden häiriöiden riskiä. Aivojen kuvantamistutkimusten perusteella impulssikontrollihäiriöihin liittyy suhteellisesti voimakkaampi mesolimbisen ja mesokortikaalisen järjestelmän dopamiinivälitteinen hermovalitys, jota dopaminerginen lääkitys voimistaa, mikä johtaa patologiseen käyttäytymiseen. Impulssikontrollihäiriöillä on yksilöille suuri merkitys, ja lääkehoitoa saavien Parkinson-potilaiden häiriöitä tulisi aktiivisesti seuloa ja hoitaa. Ensisijainen hoito on dopamiiniagonistilääkityksen lopettaminen.

Impulssikontrollihäiriöt tunnetaan psykiatriassa hyvin, mutta ne on vasta hiljattain tunnistettu Parkinsonin tautiin liittyväksi ongelmaksi. Espanjalainen tutkijaryhmä raportoi pelihimon kehittyneen kymmenelle lääkitylle Parkinson-potilaalle (Molina ym. 2000), minkä jälkeen ilmiötä on tutkittu enemmän. Myöhemmin on osoitettu, että noin joka seitsemäs Parkinson-potilaista kärsii impulssikontrollihäiriöistä (Weintraub ym. 2010a). On hyvä huomata, että Parkinsonin tautiin liittyvät impulssikontrollihäiriöt eivät terminä tarkoita aivan samaa kuin tautiluokitusten laajemmin luetellut impulssikontrollihäiriöt eli käytös- ja hillitsemishäiriöt. Tavallisimmin raportoituja Parkinsonin taudin impulssikontrollihäiriöitä ovat pelihimo, hyperseksuaalisuus, ostosriippuvuus ja ahmimishäiriö (KUVA 1). Impulssi-

kontrollihäiriöiden lisäksi Parkinsonin tautia sairastavilla esiintyy muitakin pakonomaisia käytösoireita, kuten riippuvuutta levodopälääkityksestä (niin sanottu dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä, DDS) sekä ”puuhimista” (punding, toistopuhailu), joka tarkoittaa jonkin yksittäisen toiminnan päämäärätöntä pakonomaista toistamista (esimerkiksi toistuvaa sukien lajittelua tai laitteiden kokoamista ja purkamista) (Vataja 2008). Toistopuhailua ja DDS:ää käsittelemme tässä katsauksessa lyhyesti, sillä niiden ilmiö ja neurobiologinen tausta ovat osittain erilaiset (Raja ja Bentivoglio 2012).

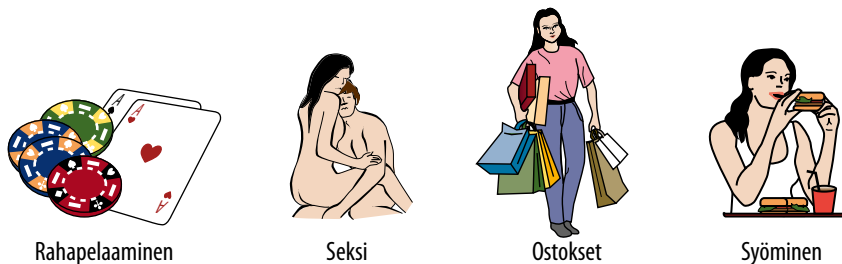
Diagnoosi ja esiintyvyys

Kaikille Parkinsonin taudin impulssikontrollihäiriöille ei ole olemassa yleisesti hyväksytyjä diagnostisia kriteereitä, eikä kaikkia ole vielä lisätty tautiluokitukseen. Pääpiirteittäin näissä häiriöissä on kyse tietyn toiminnan pakonomaisesta lisääntymisestä niin, että se muuttuu yksilölle tai ympäristölle haitalliseksi (Vataja 2008). Tällä hetkellä laajalti (tutkimus)käytössä olevat diagnostiset kriteerit on esitetty INTERNET-OHEISAINESTOSSA. Parkinsonin taudin impulssikontrollin ongelmien seulontaan on kehitetty kyselylomake, QUIP-Current-Full (Weintraub ym. 2009), joka on myös käännetty suomeksi ja pyynnöstä saatavissa lääketehaalta (ucb.finland@ucb.com).

Suurimman poikkileikkaustutkimuksen (n = 3 090) perusteella näiden häiriöiden esiintyvyys Parkinson-potilailla on noin 14 % (Weintraub ym. 2010a). Impulssikontrollihäiriöt ovat yleisempiä miehillä ja alle 65-vuotiailla potilailla. Joidenkin tutkimusten mukaan myös nuorempana Parkinsonin tautiin sairastuneilla, naimattomilla, tupakoivilla, alkoholin suurkuluttajilla ja impulssikontrollihäiriöistä aiemmin kärsineillä tai niistä kär-



Impulssikontrollihäiriöt



KUVA 1. Parkinsonin taudin impulssikontrollihäiriöt: pelihimo, hyperseksuaalisuus, ostosriippuvuus ja ahmimishäiriö.

sivien sukulaisilla olisi suurentunut impulssikontrollihäiriöiden riski. Miehillä pelihimo ja hyperseksuaalisuus ovat yleisempiä, kun taas naisilla on enemmän ostosriippuvuutta ja ahmimishäiriötä (Raja ja Bentivoglio 2012).

Osa Parkinsonin taudin patofysiologiaa vai hoitokomplikaatio?

Impulssikontrollihäiriöitä on havaittu sekä lääkityillä että lääkitsemättömillä Parkinsonin tautia sairastavilla. Näitä häiriöitä esiintyy jonkin verran myös normaaliväestössä (2–6 %), eikä lääkitsemättömillä Parkinson-potilailla näytä olevan normaaliväestöä enempää impulssikontrollihäiriöitä (Weintraub ym. 2013). Lääkityillä Parkinson-potilailla impulssikontrollihäiriöiden esiintyvyyden on osoitettu etenevässä tapaus-verrokkitutkimuksessa olevan merkittävästi suurentunut verrattuna vastaavaan muuhun väestöön (Bastiaens ym. 2013). Suomalaisessa aineistossamme noin kolmannes lääkityistä Parkinson-potilaista raportoi impulssikontrollihäiriöiden oireita, ja pelihimon esiintyvyys oli seitsemänkertainen verrattuna koko väestön esiintyvyyteen (Joutsa ym. 2012a). Impulssikontrollihäiriöitä on arveltu esiintyvän Parkinson-potilaiden lisäksi normaalia enemmän myös dopamiinihermovälitystä lisäävää lääkitystä saavilla, kuten levottomien jalkojen oireyhtymästä (17 %) ja aivolisäkkeen adenoomasta kärsivillä (10 %) (Raja ja Bentivoglio 2012). Suoria vertailututkimuksia näillä potilasryhmillä ei kuitenkaan ole tehty, ja impulssikontrollihäiriöiden esiintyvyyden arviointi riippuu suuresti me-

netelmistä, joten luotettavia johtopäätöksiä muiden kuin Parkinson-potilaiden lisääntyneestä riskistä ei voida toistaiseksi tehdä. Ilmiö vaikuttaisi siis liittyvän dopaminergiseen lääkitykseen, joskaan mahdollista Parkinsonin taudin patofysiologian osuutta asiaan ei voida sulkea pois.

Impulssikontrollihäiriöt vaikuttavat liittyvän voimakkaimmin dopamiiniagonisteihin, mutta myös levodopan ja amantadiinin on laajoissa poikkileikkaustutkimuksissa todettu olevan yhteydessä näihin ongelmiin (Weintraub ym. 2010 a ja b). Suoraa näyttöä muiden Parkinson-lääkkeiden yhteydestä impulssikontrollihäiriöihin ei toistaiseksi ole. On kuitenkin luultavaa, että mikä tahansa dopamiinin vaikutusta lisäävä lääkitys lisää impulssikontrollihäiriöiden riskiä, sillä myös dopaminergisten lääkkeiden kokonaisannoksen on todettu olevan yhteydessä impulssikontrollihäiriöihin (Raja ja Bentivoglio 2012). Ainakin levodopalla on annoksen mukaan määräytyvä yhteys impulssikontrollihäiriöihin. Dopamiiniagonisteistakin on joissain tutkimuksissa saatu vastaavia tuloksia, mutta ne ovat olleet osittain ristiriitaisia (Raja ja Bentivoglio 2012). Dopamiiniagonistien lääkeaineiden, vaikutusajan tai annostelureitin suhteen ei ole todettu aiheuttavan eroa impulssikontrollihäiriöiden esiintyvyydessä (Weintraub ym. 2010a, Joutsa ym. 2012a).

Neurobiologiset mekanismit

Vallalla olevan käsityksen mukaan riippuvuuden patofysiologiaan liittyvät muun muassa

muuntunut mesolimbisen vaste palkkioiden prosessointiin, voimistuneet mesolimbiset ja mesokortikaaliset vasteet ja ehdollistuminen addiktion kohteena olevaan toimintaan, heikentynyt frontaalisten kontrollijärjestelmien toiminta sekä muun muassa negatiivisiin tunteisiin ja stressinsietoon liittyvät muutokset mantelitulmakkeen ja hypothalamuksen toiminnassa (Kaasinen ym. 2009, Volkow ym. 2011).

Positroniemissiotomografia (PET)-tutkimuksissa on selvitetty aivojen mesolimbisen dopamiinitoiminnan yhteyksiä impulssikontrollihäiriöihin. Niihin on havaittu liittyvän mesolimbiseen järjestelmään kuuluvan ventraalisen striatumin alueella merkkiaineen heikentynyttä sitoutumista postsynaptiseen D2(D3)-dopamiinireseptoriin sekä dopamiinitransporttereihin. Muutoksia dopamiinin tuotantokapasiteetissa ei sen sijaan ole havaittu, mikä viittaa voimistuneeseen mesolimbiseen dopamiinihermovälitykseen tällä alueella (Steeves ym. 2009, Cilia ym. 2010, Joutsa ym. 2012b). Mesokortikaalisilla alueilla, kuten mediaalisella orbitofrontaalaisella kuorikeroksella, on puolestaan havaittu lisääntynyt dopamiinin tuotantokapasiteetti (Joutsa ym. 2012b). Lisäksi pelihimosta kärsivien Parkinson-potilaiden mesolimbisessä dopamiinijärjestelmässä vapautui rahapelaamisen aikana enemmän dopamiinia kuin potilailla, joilla impulssikontrollihäiriöitä ei ole (Steeves ym. 2009).

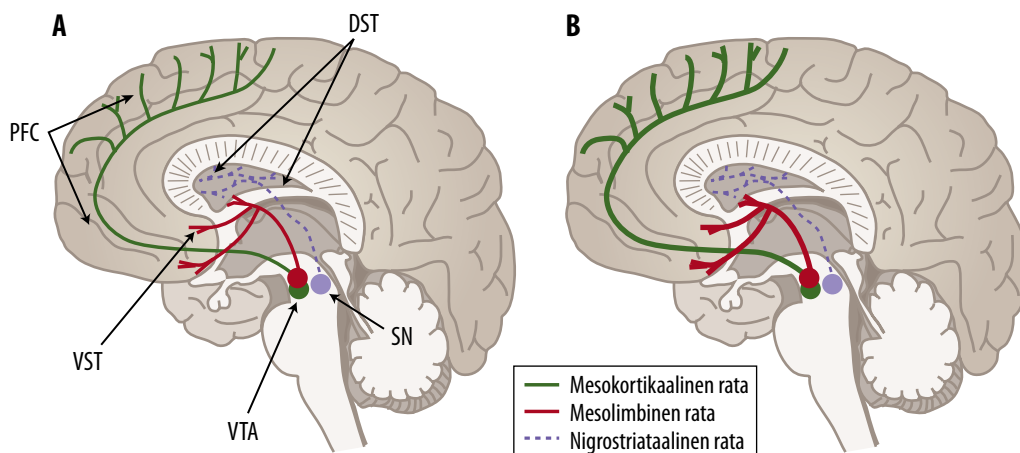
Myös riippuvuuden kohteena olevaan toimintaan liittyvien visuaalisten vihjeiden katseleminen saa aikaan tavanomaista voimakkaamman dopamiiniaktivaation impulssikontrollihäiriöistä kärsivillä, ja tämä vaste vaikuttaisi olevan riippuvuuden kohteen mukaan spesifinen (O'Sullivan ym. 2011). Lisäksi Parkinsonin taudin impulssikontrollihäiriöihin on alustavissa tutkimuksissa havaittu liittyvän muutoksia D3-dopamiinireseptoria kooditavissa geeneissä, mikä vähentää reseptorin affiniteettia dopamiiniin. Kuitenkaan D2-dopamiinireseptorin, dopamiinitransportterin tai katekoli-O-metyylitransferaasin (COMT) geeneihin liittyviä, muissa addiktioissa havaittavia muutoksia ei ole todettu Parkinsonin taudin impulssikontrollihäiriöissä. Muutoksia

saattaa liittyä myös serotoniini- (5-HT_{2A}-reseptori) ja glutamaattireseptorien (NMDA-reseptori GRIN2B) geeneihin (Santangelo ym. 2013). Muiden välittäjäainejärjestelmien kuin dopamiinin osuutta tässä potilasryhmässä on tutkittu toistaiseksi vain vähän tai ei ollenkaan.

Nämä tutkimustulokset viittaavat siihen, että impulssikontrollihäiriöistä kärsivien potilaiden mesolimbisen (ja mesokortikaalisen) dopamiinijärjestelmä on suhteellisesti voimakkaampaa nigrostriataaliseen järjestelmään verrattuna (KUVA 2). Parkinsonin taudin motoristen oireiden lääkehoidolla pyritään lisäämään nigrostriataalisen radan dopamiinitoimintaa, mutta hypoteesin mukaan impulssikontrollihäiriöissä vaikutus kohdistuukin liiaksi mesolimbiseen järjestelmään, mikä johtaa muutoksiin käyttäytymisessä. Tätä hypoteesia tukee myös dopamiiniagonistien erityisen voimakas kyky aiheuttaa impulssikontrollihäiriöitä, sillä dopamiiniagonistit vaikuttavat levodopaa voimakkaammin D2-alaryhmän reseptoreihin, joita esiintyy runsaasti mesolimbisessä järjestelmässä (erityisesti D3-reseptoreja). Muiden Parkinsonin taudin lääkkeiden suora tai välillinen vaikutus kohdistuu tasaisemmin kaikkiin dopamiinireseptorien alatyyppeihin.

Toiminnallisissa magneettikuvauksissa dopamiiniagonistien on havaittu aktivoivan mesolimbistä järjestelmää ja muuttavan aivojen palkkiosignointia. Normaalisti mesolimbisen dopamiinijärjestelmä aktivoituu palkkioista ja niitä ennakoivista ärsykkeistä, mutta deaktivoituu, jos odotettua palkkiota ei tulekaan. Mesolimbisen järjestelmän aktivaatio ja deaktivaatio liittyvät keskeisesti oppimiseen, ja aiemmat tapahtumat säätelevät järjestelmän toimintaa. Oppimisen myötä järjestelmä reagoi voimakkaammin todennäköisempiä ja suurempia palkkioita ennakoiviin ärsykkeisiin. Dopamiiniagonistien aikaansaama krooninen stimulaatio aivojen palkkiojärjestelmässä saattaa hävittää fysiologisen palkkiojärjestelmän deaktivoitumisen ja korostaa odotukseen tai

Dopamiiniagonistien aikaansaama krooninen stimulaatio aivojen palkkiojärjestelmässä saattaa hävittää fysiologisen palkkiojärjestelmän deaktivoitumisen



KUVA 2. Dopamiinitoiminta Parkinsonin taudissa (A) ja Parkinsonin taudin impulssikontrollihäiriöissä (B). Parkinsonin taudissa nigrostriataalinen rata vaurioituu muita ratoja voimakkaammin ja liittyy taudin motorisiin oireisiin. Impulssikontrollihäiriöissä mesolimbinen ja mesokortikaalinen rata toimivat suhteellisesti voimakkaammin. Parkinsonin taudin lääkityksillä pyritään kompensoimaan nigrostriataalisen radan dopamiinivajetta, mutta impulssikontrollihäiriöissä vaikutus kohdistuu liaksi mesolimbiseen ja mesokortikaaliseen rataan, mikä aiheuttaa patologisen käyttäytymisen kehittymisen.

DST = dorsaalinen striatum (dorsaalinen nucleus caudatus ja putamen), PFC = prefrontaalinen kuorikerros, SN = substantia nigra, VST = ventraalinen striatum (jossa nucleus accumbens sijaitsee), VTA = ventraalisen tegmentumin alue.

palkkioon liittyvää signalointia. Tämä johtaa palkkioiden yliarviointiin (esimerkiksi liian positiivisiin odotuksiin rahapeleistä) ja siten patologisesti korostuneeseen palkkiohakuisuuteen. Lääkityillä potilailla on havaittu palkkiojärjestelmän toiminnan muutoksia myös lääkkeen tauottamisen jälkeen. Tämä viittaa siihen, että dopaminerginen lääkevaikutus saattaa aiheuttaa mesolimbiseen järjestelmään pitkäaikaisiakin muutoksia, jotka säilyvät vielä lääkityksen lopettamisen jälkeen (Kassubek ym. 2011).

Liitännäisoireet

Masennusoireet liittyvät Parkinsonin taudin impulssikontrollihäiriöihin hyvin voimakkaasti (Santangelo ym. 2013), ja ne lisääntyvät impulssikontrollihäiriöiden ilmaantumisen myötä (Joutsa ym. 2012c). Ainoassa julkaistussa seurantatutkimuksessa masennusoireiden ei kuitenkaan havaittu vähentyvän impulssikontrollihäiriöiden lievittymisen myötä (Joutsa ym. 2012c). Impulssikontrollihäiriöistä kärsivillä potilailla on myös merkittävästi enem-

män ahdistuneisuutta, pakko-oireisia häiriöitä ja univaikeuksia verrattuna muihin Parkinson-potilaisiin (Santangelo ym. 2013). Impulssikontrollihäiriöt ja niihin liittyvät psykiatriset oireet vaikuttavatkin todennäköisesti hyvin keskeisesti potilaan elämänlaatuun, mikä kannustaa näiden ongelmien tehokkaaseen seuloontaan ja hoitoon.

Hoito

Parkinsonin taudin lääkkeet. Parkinsonin taudin impulssikontrollihäiriöiden hoidosta ei toistaiseksi ole olemassa laadukasta kontrolloitua tutkimusta, ja paras tietämys perustuu-kin tapausselostuksiin ja havainnoiviin tutkimuksiin. Dopamiiniagonistien lopettaminen tai annoksen pienentäminen vaikuttaisivat poikkileikkaustutkimusten perusteella loogisilta hoitomuodoilta, joiden tehosta onkin saatu alustavaa näyttöä tapausselostussarjoissa ja kontrolloimattomissa seurantatutkimuksissa (TAULUKKO 1). Dopamiiniagonistien lopettaminen tai korvaaminen muilla valmisteilla saattaa kuitenkin joskus osoittautua ongel-

TAULUKKO 1. Parkinson-potilaiden impulssikontrollihäiriöiden hoitoa käsittelevät tutkimukset (hoito lääkitymuutoksien).

Tutkimus	Oire	Tyyppi	Menetelmät	n	Keskimääräinen seuranta-aika	Positiivinen vaste	Positiiviset ennustekijät
Singh ym. 2007	PG	Interventio	DA:n lopetus	14	13 kk	100 % ^a	
Kimber ym. 2008	ICD	Interventio	DA:n lopetus	5	–	100 %	
Mamikonyan ym. 2008	ICD	Interventio	DA:n lopetus tai vähennys	15	29 kk	67 %	
Macphee ym. 2009	PG	Interventio	DA:n lopetus	15	21 kk	100 %	
Bharmal ym. 2010	PG	Interventio	DA:n lopetus	6	36 kk	100 % ^a	
Sohtaoğlu ym. 2010	ICD	Interventio	DA:n lopetus tai vähennys	22	43 kk	73 %	Pienempi DA-annos alussa
Thomas ym. 2010	PG	Kontrolloitu interventio	Amantadiini 200 mg/vrk	17 ^b	7 viikon koe	71 % ^a	
Ávila ym. 2011	ICB	Seuranta ^c	–	25	14 kk	58 % ^a	ICD-ongelmilla puuhimista parempi ennuste, DA:n vähennys tai lopetus
Joutsa ym. 2012 ^c	ICD	Seuranta ^c	–	119	15 kk	27 % ^d	Pienempi DA-annos alussa ja naissukupuoli

^aMukaan laskettu myös osittainen remissio.

^bViisi potilasta keskeytti haittavaikutusten vuoksi, positiivinen vaste laskettu alkuperäisestä 17 potilaasta.

^cTutkimuksessa ei tehty hoitointerventioita, mutta hoitava klinikko saattoi tehdä ICD-ongelmien takia muutoksia potilaiden lääkytyksiin

^dMyös vähäoireiset taudinkuvat laskettu mukaan

PG = pelihimo, ICD = impulssikontrollihäiriöt, ICB = impulssikontrollihäiriöt ja puuhiminen, DA = dopamiiniagonisti

malliseksi mahdollisen vieroitusoireyhtymän (dopamine agonist withdrawal syndrome) kehittymisen vuoksi. Vieroitusoireyhtymän oireet muistuttavat psykostimulanttien vieroitusoireita (ahdistuneisuus, levottomuus, paniikkikohtaukset, mielialaoireet, ärtyneisyys, väsymys, agitaatio, sekä autonomiset oireet). Vieroitusoireyhtymän välttämiseksi dopamiiniagonistien lopetus tai vähennys tulee tehdä hitaasti asteittain. On myös huomioitava, että dopamiiniagonistien äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa DDS:n tai jopa pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän kehittymisen (Raja ja Bentivoglio 2012).

Impulssikontrollihäiriöistä kärsivän potilaan dopamiiniagonistilääkitys tulee lopettaa asteittain, kuten muissakin tilanteissa, joissa lääkitys ei sovellu potilaalle. Tällä hetkellä käytössä olevan varsin rajallisen tiedon perusteella agonistien lopetuksella tai vähennyksellä enemmän kuin kaksi kolmesta potilaasta pääsee eroon ongelmastaan (TAULUKKO 1).

Toistaiseksi ainoassa lumekontrolloidussa 17 potilaan tutkimuksessa amantadiinin havaittiin olevan tehokas Parkinsonin tautiin liittyvän pelihimon hoidossa (Thomas ym. 2010), mutta tutkimuksen julkaisemisen jälkeen amantadiinin käytön on suurimman, 3090 potilaan poikkileikkaustutkimuksen aineistossa osoitettu olevan yhteydessä impulssikontrollihäiriöihin (Weintraub ym. 2010b), joten amantadiinin käyttökelpoisuus jää hyvin kyseenalaiseksi.

Muut lääkkeet. Pelihimon hoidossa on saatu jonkinasteista näyttöä lähinnä opioidiantagonisteista sekä selektiivisistä serotoniinin takaisinoton estäjistä (SSRI-lääkkeistä) (Hodgins ym. 2011). Parkinsonin taudin impulssikontrollihäiriöiden hoitoon on yksittäistapauksissa kokeiltu opioidiantagonisti naltreksonia, SSRI-lääkkeitä, epilepsialääkkeitä valproaattia ja tsonisamidia sekä psykoosilääkkeitä risperidonia, klotsapiinia ja ketiapiinia.

YDINASIAIAT

- » Noin 14 % Parkinsonin tautia sairastavista kärsii impulssikontrollihäiriöistä, joita ovat pelihimo, hyperseksuaalisuus, ostosriippuvuus ja ahmimishäiriö.
- » Impulssikontrollihäiriöiden riskiä lisäävät Parkinsonin tautiin käytettävät aivojen dopamiiniaktiivisuutta lisäävät lääkkeet, erityisesti dopamiiniagonistit.
- » Impulssikontrollihäiriöihin liittyy voimistunut mesolimbinen dopamiinihermovälitys, joka saa aikaan patologisen riippuvuuskäyttäytymisen.
- » Tehokkaimmaksi arvioitu impulssikontrollihäiriöiden hoitokeino on dopamiiniagonistilääkityksen lopettaminen, mutta kontrolloituja tutkimuksia hoidosta ei toistaiseksi ole tehty.
- » Potilaat eivät useinkaan tuo impulssikontrollihäiriötä spontaanisti esiin, vaan näitä häiriötä tulee aktiivisesti seuloa lääkehoitoa saavilta Parkinson-potilailta.

Kolme italialaista Parkinson-potilasta pääsi eroon pelihimosta naltreksonin avulla, kun dopamiiniagonistien lopettaminen tai SSRI-lääkitys eivät ongelmaan tehonneet (Bosco ym. 2012). Yhden tapausselostussarjan mukaan kolmen Parkinson-potilaan impulssikontrollihäiriöt tai DDS lievittyivät tai katosivat valproaatin avulla, kun vuorokausiannos oli 500–1 000 mg (Hicks ym. 2011). Tsonisamidin (200 mg/vrk) on raportoitu vähentäneen impulssikontrollihäiriöiden vaikeutta kontrolloimattomassa 15 potilaan aineistossa (hoidon kesto vähintään 4 kk), mutta impulssikontrollihäiriöt eivät kadonneet kokonaan, eivätkä tutkijat raportoineet lääkityksestä hyötyneiden potilaiden määrää (Bermejo ym. 2010). Epätyypillisten psykoosilääkkeiden (ketiapiini, olantsapiini, risperidoni) tehosta impulssikontrollihäiriöissä on yksittäisiä tapausselostuksia, mutta psykoosilääkkeiden tehosta esimerkiksi pelihimon hoidossa Parkinsonin tautia sairastamattomilla potilailta ei ole

saatu näyttöä, ja psykoosilääkkeet saattavat pahentaa Parkinsonin taudin muita oireita. Klot-sapiinin tehosta impulssikontrollihäiriöihin on raportoitu yhteensä neljä tapausselostusta, joissa dopamiiniagonistien lopetuksella ja SSRI-lääkityksellä ei ole saavutettu toivottua tehoa (Rotondo ym. 2010). Lisäksi kahden Parkinson-potilaan on kuvattu parantuneen pelihimosta finasteridin, jolla saattaa olla epäsuoria antidopaminergisia vaikutuksia, aloittamisen jälkeen (Bortolato ym. 2012).

Neurokirurgiset hoidot. Duodenaalista levodopahoitoa ja aivojen syvästimulaatiota (deep brain stimulation, DBS) käytetään edenneen Parkinsonin taudin hoidossa. Nämä hoitomuodot tarjoavat mahdollisuuden suun kautta otettavien dopaminergisten lääkkeiden annosten merkittävään vähentämiseen ja siten mahdollisen hoitokeinon lääkitysten aiheuttamiin haittavaikutuksiin. Tapausselostusten lisäksi hiljattain julkaistussa 63 potilaan aineistossa Lhommée ym. (2012) havaitsivat ”hyperdopaminergisten” häiriöiden väistyvän kaikilla 30 potilaalla, joilla näitä oireita ennen syvästimulaatiohoitoa todettiin. Lisäksi ainoastaan yhdelle potilaista (jolla leikkaus epäonnistui) kehittyi leikkauksen jälkeen DDS. On kuitenkin huomioitava, että tutkijat sisällyttivät ”hyperdopaminergisiin” häiriöihin monia muitakin käytöksen muutoksia, kuten luovuutta, yöaikaista hyperaktiivisuutta sekä harrastelua ja puuhimista.

Subtalaamisen stimulaation ansiosta potilaiden dopaminergisen lääkityksen kokonaisuannos väheni keskimäärin 73 %, joten on mahdollista, että operatiivisen hoidon teho impulssikontrollihäiriöihin välittyy lääkityksen vähentämisen kautta. Tulosten perusteella kirjoittajat päätyvät jopa suosittelemaan aivojen syvästimulaatiota impulssikontrollihäiriöiden hoidoksi. Laajempi tutkimustieto tästä aiheesta kuitenkin puuttuu. Huomioitavaa kuitenkin on, että tapausselostuksissa on kuvattu impulssikontrollihäiriöiden ilmaantuneen myös aivojen syvästimulaatiohoidon aloittamisen jälkeen (Broen ym. 2011). Suurimmassa takautuvassa katsauksessa yhteensä 17 potilaalle 152:sta (11 %) havaittiin kehittyneen uusi impulssikontrollihäiriö kirurgisen syvästimulaat-

torin asettamisen jälkeen (Moum ym. 2012). Impulssikontrollihäiriötä kehittyi riippumatta hoidon yksi- tai molemminpuolisuudesta tai stimulaattorin paikasta (subtalaaminen tuma-ke tai globus pallidus interna). Duodenaalisen levodopahoidon vaikutuksista impulssikontrollihäiriöihin ei ole tutkimustietoa.

Muut hoitomuodot. Kognitiivisen käyttäytymisterapian (CBT) on osoitettu tehoavan lyhytaikaisesti pelihimon hoidossa (Cowlshaw ym. 2012). Juuri julkaistussa ensimmäisessä kontrolloidussa 44 potilaan tutkimuksessa CBT:n tehosta Parkinsonin tautia sairastavien impulssikontrollihäiriöihin verrattiin terapiaryhmää tavanomaista Parkinsonin taudin hoitoa saavaan ryhmään (Okai ym. 2013). Kuuden kuukauden seuranta-aikana CBT-ryhmäläisten impulssikontrollihäiriöt paranivat verrokkeihin nähden merkittävästi suurimmalla osalla potilaista (44 % vs 29 %). Tutkimusasetelmassa oli kuitenkin jonkin verran heikkouksia, ja Parkinsonin tautia sairastamattomilla potilailla CBT:n pitkäaikaisteho on toistaiseksi kyseenalaista, vaikka välittömät vasteet ovatkin olleet hyviä (Cowlshaw ym. 2012), joten CBT:n tehosta tarvitaan vielä lisää tutkimustietoa. Muista kuin CBT:stä ja farmakologisista hoitokeinoista, kuten vertais-tukiryhmistä, ei ole tutkittua tietoa.

Lääkeinterventioiden tehosta on varsin vähäistä näyttöä. Näitä kokeellisia hoitomuotoja voidaan harkita, mikäli dopamiiniagonistilääkityksen lopettaminen ei tehoa tai sen lopetus ei ole mahdollista, sekä kun harkinnassa olevalle lääkitykselle on kyseisellä potilaalla myös muu käyttöaihe. Tapausselostusten merkitystä arvioidessa on hyvä huomioida, ettei impulssikontrollihäiriöiden luonnollista kulkua tai luvmevaikutusten suuruutta tässä potilasryhmässä toistaiseksi tunneta. CBT on osoittautunut tehokkaaksi ensimmäisessä kontrolloidussa tutkimuksessa, joten se on lupaava hoitomuoto impulssikontrollihäiriöihin. Suosittelemamme hoitostrategia on kuvattu **TAULUKOSSA 2**.

Lopuksi

Impulssikontrollihäiriöt ovat yleinen ja vakava Parkinsonin taudin lääkityksiin liittyvä komp-

TAULUKKO 2. Suositus Parkinsonin taudin impulssikontrollihäiriöiden hoidoksi. Mahdollisia kokeellisia hoitomuotoja suositellaan vain, kun lääkitykselle on jokin muukin indikaatio.

Suosittelavat hoitomuodot

Dopamiiniagonistihoidon hidas lopetus ja tarvittaessa korvaaminen muilla Parkinsonin taudin lääkkeillä

Muut kuin farmakologiset hoidot (erityisesti kognitiivinen käyttäytymisterapia)

Mahdolliset kokeelliset hoitomuodot

Amantadiini-, klotsapiini-, naltreksoni-, SSRI, valproaatti- tai tsonisamidilääkitys potilaan muiden oireiden ja sairauksien perusteella. Aloitettuna lääkityksen haittavaikutuksia ja vastetta seurataan huolellisesti

Pitkälle edenneessä taudissa aivojen syvästimulaatiohoito (DBS) tai duodenaalinen levodopa-

hoito
likaatio, jonka tulisi olla näitä potilaita hoitavien lääkäreiden tiedossa. Näiden ongelmien ehkäisy ja varhainen toteaminen on tärkeää, mikä tulee huomioida erityisesti riskiryhmään kuuluvilla potilailla. Potilaat eivät useinkaan tuo näitä ongelmiaan oma-aloitteisesti esiin, joten niitä tulee aktiivisesti selvittää. Ensilinjan hoitona toimii dopamiiniagonistien lopettaminen ja korvaaminen muilla valmisteilla. Tutkimustieto impulssikontrollihäiriöiden neurobiologiasta lisääntyy vauhdilla ja hoitotutkimusten tuloksia lienee lähivuosina odotettavissa. Tietämys Parkinsonin taudin impulssikontrollihäiriöistä lisää myös yleisempää ymmärrystämme riippuvuussairauksien neurobiologiasta. ■

JUHO JOUTSA, LT, erikoistuva lääkäri, tutkija

Satakunnan keskussairaala, neurologian klinikka
TYKS ja Turun yliopisto, valtakunnallinen PET-keskus

VALTERI KAASINEN, dosentti, erikoislääkäri, kliininen opettaja

Turun yliopisto, neurologian oppiaine
TYKS neurotoimialue, yleisneurologia
TYKS ja Turun yliopisto, valtakunnallinen PET-keskus

SIDONNAISUUDET

Juho Joutsa: Apuraha (Lundbeck), luentopalkkio (Boehringer-Ingelheim)

Valteri Kaasinen: Asiantuntijapalkkio (Abbvie, UCB, Lundbeck, Orion Pharma), luentopalkkio (Merck, Medtronic, Orion Pharma, Abbvie, UCB, Lundbeck)

KIRJALLISUUTTA

- Ávila A, Cardona X, Martín-Baranera M, Bello J, Sastre F. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease: a one-year follow-up study. *J Neuro Sci* 2011;310:197–201.
- Bastiaens J, Dorfman BJ, Christos PJ, Nirenberg MJ. Prospective cohort study of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28:327–33.
- Bermejo PE, Ruiz-Huete C, Anciones B. Zonisamide in managing impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neuro Sci* 2010;257:1682–5.
- Bharmal A, Lu C, Quickfall J, Crockford D, Suchowersky O. Outcomes of patients with Parkinson disease and pathological gambling. *Can J Neurol Sci* 2010;37:473–7.
- Bortolato M, Cannas A, Solla P, Bini V, Puligheddu M, Marrosu F. Finasteride attenuates pathological gambling in patients with Parkinson disease. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:424–5.
- Bosco D, Plastino M, Colica C, ym. Opioid antagonist naltrexone for the treatment of pathological gambling in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2012;35:118–20.
- Broen M, Duits A, Visser-Vandewalle V, Temel Y, Winogrodzka A. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease patients treated with bilateral subthalamic nucleus stimulation: a review. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:413–7.
- Cilia R, Ko JH, Cho SS, ym. Reduced dopamine transporter density in the ventral striatum of patients with Parkinson's disease and pathological gambling. *Neurobiol Dis* 2010;39:98–104.
- Cowlshaw S, Merkouris S, Dowling N, Anderson C, Jackson A, Thomas S. Psychological therapies for pathological and problem gambling. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD008937.
- Hicks CW, Pandya MM, Itin I, Fernandez HH. Valproate for the treatment of medication-induced impulse-control disorders in three patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:379–81.
- Hodgins DC, Stea JN, Grant JE. Gambling disorders. *Lancet* 2011;378:1874–84.
- Joutsa J, Martikainen K, Niemelä S, ym. Increased medial orbitofrontal [18F]fluorodopa uptake in Parkinsonian impulse control disorders. *Mov Disord* 2012(b);27:778–82.
- Joutsa J, Martikainen K, Vahlberg T, Kaasinen V. Effects of dopamine agonist dose and gender on the prognosis of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012(c);18:1079–83.
- Joutsa J, Martikainen K, Vahlberg T, Voon V, Kaasinen V. Impulse control disorders and depression in Finnish patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012(a);18:155–60.
- Kaasinen V, Halme J, Alho H. Pelihimon neurobiologiaa. *Duodecim* 2009;125:2075–83.
- Kasubek J, Abler B, Pinkhardt EH. Neural reward processing under dopamine agonists: imaging. *J Neuro Sci* 2011;310:36–9.
- 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.
- Lhommée E, Klinger H, Thobois S, ym. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain* 2012;135:1463–77.
- Macphee GJ, Copeland C, Stewart D, Grosset K, Grosset DG. Clinical follow up of pathological gambling in Parkinson's disease in the West Scotland study. *Mov Disord* 2009;24:2430–1.
- Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, ym. Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:75–80.
- Molina JA, Sáinz-Artiga MJ, Fraile A, ym. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord* 2000;15:869–72.
- Moum SJ, Price CC, Limotai N, ym. Effects of STN and GPI deep brain stimulation on impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome. *PLoS One* 2012;7:e29768.
- O'Sullivan SS, Wu K, Politis M, ym. Cue-induced striatal dopamine release in Parkinson's disease-associated impulsive-compulsive behaviours. *Brain* 2011;134:969–78.
- Okai D, Askey-Jones S, Samuel M, ym. Trial of CBT for impulse control behaviors affecting Parkinson patients and their caregivers. *Neurology* 2013;80:792–9.
- Raja M, Bentivoglio AR. Impulsive and compulsive behaviors during dopamine replacement treatment in Parkinson's Disease and other disorders. *Curr Drug Saf* 2012;7:63–75.
- Rotondo A, Bosco D, Plastino M, Consoli A, Bosco F. Clozapine for medication-related pathological gambling in Parkinson disease. *Mov Disord* 2010;25:1994–5.
- Santangelo G, Barone P, Trojano L, Vitale C. Pathological gambling in Parkinson's disease. A comprehensive review. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:645–53.
- Singh A, Kandimala G, Dewey RB, O'Suilleabhain P. Risk factors for pathological gambling and other compulsions among Parkinson's disease patients taking dopamine agonists. *J Clin Neurosci* 2007;14:1178–81.
- Sohtaoglu 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.
- Steeves TD, Miyasaki J, Zurowski M, ym. Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [11C] raclopride PET study. *Brain* 2009;132:1376–85.
- Thomas A, Bonanni L, Gambi F, Di Iorio A, Onofri M. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol* 2010;68:400–4.
- Vataja R. Parkinsonin taudin neuropsykia-triset oireet. *Suom Lääkäril* 2008;63:835–40.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F. Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:15037–42.
- Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007;64:1089–96.
- Weintraub D, Hoops S, Shea J, ym. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1461–7.
- Weintraub D, Koester J, Potenza M, ym. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010(a);67:589–95.
- Weintraub D, Papay K, Siderowf A, Parkinson's Progression Markers Initiative. Screening for impulse control symptoms in patients with de novo Parkinson disease: a case-control study. *Neurology* 2013;80:176–80.
- Weintraub D, Sohr M, Potenza MN, ym. Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study. *Ann Neurol* 2010(b);68:963–8.

Summary

Impulse control disorders in Parkinson's disease

Of the patients having Parkinson's disease, up to third encounters some degree of impulse control problems and one out of seven suffers from true impulse control disorders such as pathological gambling, hypersexuality, compulsive shopping and binge eating. Dopaminergic drugs used in anti-Parkinson therapy, especially dopamine agonists, increase the risk of these disorders. Impulse control disorders are associated with a relatively more active dopamine-mediated neurotransmission of the mesolimbic and mesocortical system. Discontinuation of dopamine agonist medication can thus be considered as the first line treatment of these disorders.