

**Presentazione di un modello di consenso  
informato all'uso dei farmaci  
dopaminergici e rischio associato di  
disturbo del controllo degli impulsi**

**ANNA NEGROTTI  
UO NEUROLOGIA  
AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI  
PARMA**

**Bologna 3 Ottobre 2019**

**Malattia di Parkinson e «addiction»: verso un  
protocollo d'intesa tra Neurologia e SERDP**

# Schema di presentazione

- **ICDs: DEFINIZIONE E FATTORI DI RISCHIO**
- **MODELLO INFORMATIVO DI CONSENSO ALL'USO DI FARMACI DAERGICI E RISCHIO ASSOCIATO DI ICDs**

## DISTURBI DEL CONTROLLO DEGLI IMPULSI

- **Sintomo chiave:** *incapacità a resistere ad un impulso o a tentare di controllare un atto o un comportamento che risulta dannoso per sé o per gli altri ed interferisce con le funzioni della vita quotidiana*
- **ICDs sottoclassificati** 1) **GRUPPO ICDs:** *gambling patologico, ipersessualità, shopping compulsivo, assunzione compulsiva di cibo;* 2) **GRUPPO DISORDINI ICDs CORRELATI (ICDs-RD):** *punding, hobbismo, walkabout, collezionismo eccessivo, sindrome da disregolazione DAergica*
- **Inclusi nello spettro comportamentale dei sintomi non motori nella MP,** *con possibili conseguenze disastrose personali, familiari, psicosociali, finanziarie e mediche ed impatto negativo sulla qualità della vita*
- **Iperproduttività artistica o ipercreatività nella MP:** *ICDs / ICDs-RD o abilità innata che emerge in corso di terapia DAergica?*
- **Nella MP si è osservato un rischio aumentato di sviluppare più di uno dei principali ICDs**

## ASPETTI COMPONENTI DEGLI ICDs

- 1. Presenza di aspetti impulsivi**  
(mancanza della capacità di previsione o di considerazione delle conseguenze)
- 2. Presenza di aspetti compulsivi**  
(comportamenti ripetitivi, con mancanza di autocontrollo)
- 3. Comportamento negativo o dannoso per sè o per gli altri**

# I quattro principali ICDs



## *I quattro principali ICDs*

### **GIOCO D'AZZARDO PATOLOGICO**

- Definito, in accordo al DSM-5, come comportamento problematico al gioco persistente e ricorrente caratterizzato da: **1) pensare al modo di procurarsi il denaro con cui poter giocare; 2) avvertire inquietudine ed irritabilità quando si tenta di smettere di giocare; 3) mettere a rischio i rapporti interpersonali, il lavoro, lo studio 4) tendere a giocare quando si avverte ansia o depressione**
- Recentemente spostato nel DSM-5 alla categoria dei **« disordini da dipendenza ed abuso di sostanze »**



## *I quattro principali ICDs*

### **IPERSESSUALITA'**

- Descritta secondo i criteri di Kafka (2010) come : **una eccessiva quota di tempo consumata in fantasie sessuali e nella pianificazione di azioni riguardanti comportamenti sessuali, che interferisce con attività importanti e coi doveri della vita ordinaria**
- Altri comportamenti sono **il feticismo ed il voyeurismo**
- Condivide con la dipendenza da sostanze **la ricerca di una gratificazione di breve durata, lo sviluppo di tolleranza a livelli crescenti di stimolazione sessuale e la sindrome da «withdrawal-like» in assenza di attività sessuale**

## *I quattro principali ICDs*

### **ASSUNZIONE COMPULSIVA DI CIBO («BINGE EATING»)**

- Caratterizzata da un disturbo della condotta alimentare risultante in un alterato consumo di cibo che altera la salute fisica e le funzioni psicosociali
- Criteri specifici sono: **1) episodi ricorrenti di abbuffate in assenza di comportamenti disadattativi compensatori; 2) sensazione di mancanza di controllo nel mangiare durante gli episodi; 3) assunzione in un periodo discreto di tempo (entro 2 ore) di una quantità di cibo di gran lunga maggiore di quella che la maggioranza delle persone potrebbe assumere nello stesso tempo, in circostanze normali**
- A differenza della **bulimia che è persistente tende a fluttuare con intervalli liberi**



## *I quattro principali ICDs*

### **SHOPPING COMPULSIVO**

- Caratterizzato da **un'urgenza costante ad acquistare, che porta a contrarre insensatamente debiti, con continuo ritardo nei pagamenti**, finchè un evento catastrofico non cancella la situazione
- **La perdita ripetitiva di controllo nella spesa** e lo **stato emotivo negativo** che riemerge quando non si può mettere in atto il comportamento patologico assomiglia al desiderio bramoso («*craving*») tipico dei disturbi da abuso di sostanze

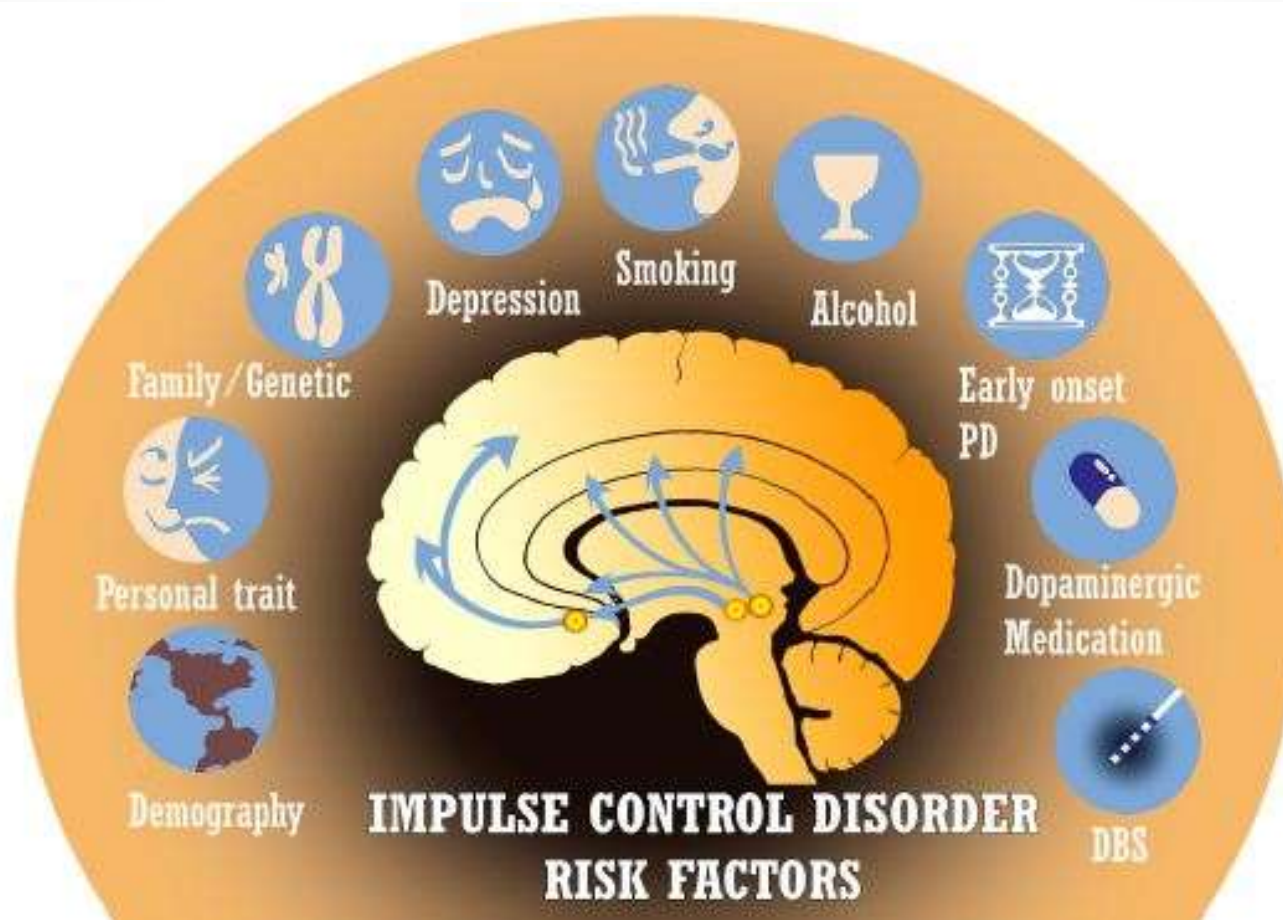
## *I disordini ICDs correlati (ICDs-RD)*

- Hanno **una presentazione clinica che è in contrasto** con quella dei 4 principali ICDs ma **ne condividono il substrato biologico identificato in una disregolazione o inappropriata regolazione dei sistemi della ricompensa/gratificazione nel circuito meso-cortico- limbico**
- Sono caratterizzati da **comportamenti perseverativi, ripetitivi che sembrano più associati a farmaci ad azione pulsatile, come L-Dopa ed Apomorfina intermittente**, piuttosto che agli agonisti DAergici

## *I disordini ICDs correlati (ICDs-RD)*

- **Sindrome da disregolazione della dopamina:** stato simile alla dipendenza da farmaci costituito da un desiderio eccessivo e compulsivo all'uso di farmaci DAergici ad alta potenza e breve durata di azione
- **Punding:** caratterizzato da comportamenti ripetitivi afinalistici (come ordinare o smontare oggetti) ed eccessiva preoccupazione verso oggetti o attività specifiche
- **Hobbysmo:** si riferisce a comportamenti ripetitivi di livello superiore (sports o tentativi artistici)
- **Collezionismo incontrollato:** tendenza all'accumulo ed incapacità a disfarsi di un numero di oggetti privi di valore effettivo

# I fattori di rischio per ICDs nella MP



# I fattori di rischio per ICDs nella MP

- **DEMOGRAFIA**
- **ASSOCIAZIONE CON TERAPIA MEDICA E CHIRURGICA**
- **PREMORBIDITA' E COMORBIDITA'**
- **STORIA FAMILIARE E GENETICA**
- **TRATTI DI PERSONALITA'**

# I fattori di rischio per ICDs nella MP

## DEMOGRAFIA

- **Genere:** in generale predomina il maschile, ma differenze anche per i sottotipi (ipersessualità >> nei maschi; *shopping e eating* >> nelle femmine; *punding e hobbysmo* >> nei maschi); nessuna differenza per sindrome da disregolazione DAergica
- **Età, età alla diagnosi e durata MP:** rischio maggiore in pazienti più giovani, con esordio precoce della MP, con durata più lunga di MP e con presenza di complicanze motorie
- **Paese di residenza:** prevalenza molto variabile nei diversi paesi per differenze culturali e geografiche (ruolo dei fattori ambientali?) ma il confronto fra gli studi è limitato da differenze nel disegno, nei criteri clinici e nei *tools* di screening e la maggior parte degli studi non sono controllati (☛ MP e strategie terapeutiche degli ICDs possono differire nel mondo)



In USA ICDs (>gambling, shopping) sono più frequenti che in Canada; in Asia (Cina, Taiwan, Sud Corea) la prevalenza è minore ma in India è elevata (31%). Nella maggior parte dei Paesi Europei la prevalenza è maggiore di quella in USA. In America centrale e Sud America la prevalenza è quasi equivalente o moderatamente più alta di quella in USA.

Il *punding* è il più comune ICD riportato in Turchia

da: *Eisinger et al. 2019*

# I fattori di rischio per ICDs nella MP

## TERAPIA MEDICA E CHIRURGICA

- L'associazione tra terapia DAergica (DAagonisti e L-Dopa) ed ICDs è la più documentata (segnalazioni pure con amantadina e rasagilina)
- Evidenze di **un minor rischio di ICDs con DA agonisti long-acting** vs short-acting e **con formulazioni transdermiche** vs orali suggeriscono il ruolo di una farmacocinetica che induce una stimolazione non continua dei recettori DA
- Rimane controversa **l'associazione tra ICDs e dose, durata, dose giornaliera più elevata e dose picco più elevata del DA agonista. Nello studio longitudinale di Corvol (2018)** è riportata una forte associazione tra durata e dose cumulativa dei DA agonisti ed ICDs



## I fattori di rischio per ICDs nella MP

### STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA (DBS)

- Risultati controversi : **studi iniziali** hanno riportato un **miglioramento degli ICDs post DBS** (dipendente dalla riduzione del dosaggio della terapia DAergica?) ma **studi successivi** hanno riportato la comparsa di **ICDs de novo post chirurgia** (prevalenza media attorno al 15% in una review sistematica di 19 studi (**ICDs de novo** sono stati riportati anche post DBS GPi )
- Si è ipotizzato che la stimolazione del subtalamo possa essere correlata ad una disfunzione nel processo del prendere decisioni ed influenzare negativamente la funzione del subtalamo sui meccanismi della ricompensa, in particolare in situazioni di alto conflitto (**modelli preclinici supportano la possibilità di impulsività aumentata** dopo lesioni del subtalamo)

# I fattori di rischio per ICDs nella MP

## PREMORBIDITA' E COMORBIDITA'

- Storia personale di: fumo, dipendenze, depressione, apatia, disturbo del comportamento del sonno REM, sindrome delle gambe senza riposo, consumo di caffè, tè, mate
- Storia personale o familiare di: alcolismo, gioco d'azzardo, tratto impulsivo o alla ricerca di novità
- Tratti di personalità : maggior nevrosi, minor coscienziosità, maggior ideazione paranoide, maggior tratto schizoide (parallelismo con la personalità degli individui che abusano di sostanze); i pazienti **con MP ad esordio precoce** ad alto rischio di ICDs hanno una **personalità sicura di sé, antisociale, riservata**
- E' controverso se nella MP vi sia un'associazione tra
- ICDs e maggiore severità dei sintomi motori

# I fattori di rischio per ICDs nella MP

## GENETICA

Da recenti studi genetici sull'associazione tra ICDs ed il polimorfismo di geni coinvolti **nel metabolismo della DA (COMT, DAT) dei recettori DA (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4), dei recettori della serotonina e dei loro trasportatori (HTR2A, 5HTT) e dei recettori del glutammato (GRIN2B):**

- ☛ **ICDs sono associati ai DRD3 e non ai DRD2 nella MP (viceversa nella popolazione generale)**
- ☛ **Associazione con 5HT2AR e GRIN2B suggerisce che le vie serotoninergica e glutamatergica sono coinvolte nella fisiopatologia degli ICDs nella MP**
- ☛ **La suscettibilità genetica per il gene del recettore 5HT2AR sembra essere dose-dipendente**

PARK2 ha rischio più elevato di *shopping, binge eating, punding e hobbysmo*

- Il primo approccio agli ICDs è **la prevenzione**
- Elemento chiave è **l'educazione del paziente e della famiglia al riconoscimento dei potenziali rischi di ICDs connessi alle differenti terapie DAergiche**
- I medici dovrebbero essere consapevoli, prima della prescrizione di una terapia DAergica, **della presenza di fattori di rischio predisponenti**
- La rilevanza della prevenzione è anche supportata dalle linee guida inglesi NICE che includono **un'informazione scritta all'inizio del trattamento DAergico** e sottolineano **l'importanza della comunicazione del rischio di ICDs**

## *PARKINSON'S DISEASE IN ADULTS NICE GUIDELINE 2017*

### *1.4 Managing and monitoring impulse control disorders as an adverse effect of dopaminergic therapy*

#### **Predictors for the development of impulse control disorders**

1.4.1 Recognise that impulse control disorders can develop in a person with Parkinson's disease who is on any dopaminergic therapy at any stage in the disease course. [2017]

1.4.2 Recognise that the following are associated with an increased risk of developing impulse control disorders:

- Dopamine agonist therapy.
- A history of previous impulsive behaviours.
- A history of alcohol consumption and/or smoking. [2017]

#### **Information and support**

1.4.3 **When starting dopamine agonist therapy**, give people and their family members and carers (as appropriate) **oral and written information** about the following, and record that the discussion has taken place:

- The increased risk of developing impulse control disorders when taking dopamine agonist therapy, and that these may be concealed by the person affected.
- The different types of impulse control disorders (for example, compulsive gambling, hypersexuality, binge eating and obsessive shopping).

## *PARKINSON'S DISEASE IN ADULTS NICE GUIDELINE 2017*

- Who to contact if impulse control disorders develop.
- The possibility that if problematic impulse control disorders develop, dopamine agonist therapy will be reviewed and may be reduced or stopped. [2017]

1.4.4 Discuss potential impulse control disorders at review appointments, particularly when modifying therapy, and record that the discussion has taken place. [2017]

1.4.5 Be aware that impulse control disorders can also develop while taking dopaminergic therapies other than dopamine agonists. [2017]

### **Managing dopaminergic therapy in people who have developed an impulse control disorder**

1.4.6 If a person with Parkinson's disease has developed a problematic impulse control disorder, seek advice from a healthcare professional with specialist expertise in Parkinson's disease before modifying dopaminergic therapy. [2017]

1.4.7 Discuss the following with the person and their family members and carers (as appropriate):

- How the impulse control disorder is affecting their life.
- Possible treatments, such as reducing or stopping dopaminergic therapy.
- The benefits and disadvantages of reducing or stopping dopaminergic therapy. [2017]

1.4.8 When managing impulse control disorders, modify dopaminergic therapy by first gradually reducing any dopamine agonist. Monitor whether the impulse control disorder improves and whether the person has any symptoms of dopamine agonist withdrawal. [2017]

1.4.9 Offer specialist cognitive behavioural therapy targeted at impulse control disorders if modifying dopaminergic therapy is not effective. [2017]

## Alexithymia—An Independent Risk Factor for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease

Katharina S. Goerlich-Dobre, PhD,<sup>1,2,3</sup> Catharina Probst, Dipl-Psych,<sup>1,2</sup> Lina Winter, MD candidate,<sup>1,2</sup> Karsten Witt, MD,<sup>1,2</sup> Gunther Deuschl, MD,<sup>1,2</sup> Bettina Moller, PhD,<sup>1,2</sup> and Thilo van Eimeren, MD<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, University Medical Center Schleswig-Holstein, Kiel Campus, Kiel, Germany

<sup>2</sup>Department of Neurology, Christian-Albrechts University, Kiel, Germany

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, Psychotherapy, and Psychosomatics, Medical School, RWTH Aachen University, Aachen, Germany

**ABSTRACT:** Impulsive-compulsive disorders (ICDs) are frequent side effects of dopaminergic medication in Parkinson's disease (PD). Alexithymia, a personality trait characterized by difficulties identifying and describing feelings and an externally oriented thinking style, has been linked to various impulse-control problems in the general population. In PD, the prevalence of alexithymia is approximately twice as high as in the general population. However, whether alexithymia is associated with ICDs in PD is currently unknown. We examined the relationship between self-reported ICDs and alexithymia in a sample of 91 PD patients (89 on dopaminergic medication). Additional self-report measures assessed impulsivity, depression, anxiety, behavioral inhibition/approach, and emotion-regulation strategies. We observed that

and difficulty describing feelings, was significantly correlated with ICDs, even when controlling for impulsivity, anxiety, and depression. In addition, a group analysis revealed that PD patients with clinical and moderate levels of alexithymia had significantly more ICDs than non-alexithymic patients, suggesting that even moderately high alexithymia levels increase the risk for ICDs in PD. Our results identify alexithymia as an independent risk factor for ICDs in PD. Thus, the inclusion of alexithymia in the neuropsychiatric assessment of patients with PD may help identify patients at risk for ICDs. © 2013 International Parkinson and Movement Disorder Society

**Key Words:** Parkinson's disease; impulsive-compul-

# **Modello di consenso informato sull'uso di farmaci dopaminergici e rischio associato di disturbi del controllo degli impulsi**

## **GRUPPO DI LAVORO**

**Claudio Callegarini, Ospedale di Ravenna AUSL Romagna**

**Manuela Contin, Ospedale Bellaria, IRCCS, Ausl Bologna**

**Anna Negrotti, AO-U Parma**



INFORMATIVA E CONSENSO SULL'USO DI FARMACI DOPAMINERGICI E RISCHIO ASSOCIATO  
DI DISTURBI DEL CONTROLLO DEGLI IMPULSI

Gentile Signora/Signore,

lei sta per intraprendere/ha intrapreso una terapia con farmaci dopaminergici per controllare i sintomi della sua malattia.

Dai dati della letteratura scientifica e dalla esperienza clinica si è rilevato che l'uso di tali farmaci si associa ad un rischio aumentato di segni comportamentali e psichici propri dei disturbi del controllo degli impulsi.

I sintomi più noti di tali disturbi consistono in:

- gioco d'azzardo patologico
- disturbi del comportamento sessuale (ipersessualità)
- acquisti eccessivi e compulsivi
- eccessivo e continuo utilizzo di Internet (smartphone e computer)
- disturbi del comportamento alimentare (ingestione incontrollata di cibo o bevande, specie nelle ore notturne)
- guida spericolata e sregolata

Altri sintomi cui porre attenzione sono:

- bricolage e fai da te con eccessivo impegno di tempo, risorse personali ed economiche
- eccessivo impegno artistico o creativo, soprattutto se di recente comparsa
- collezionismo incontrollato ed accumulo di oggetti non utili
- comportamenti ripetitivi o fini a sé stessi (montare/smontare oggetti, elettrodomestici etc)
- tendenza ad assumere i farmaci dopaminergici in misura superiore rispetto alle quantità prescritte.

I sintomi descritti possono comparire anche dopo pochi mesi dalla introduzione della terapia e la loro gravità non è sempre correlata al dosaggio dei farmaci utilizzati o alla durata del trattamento.

Sono stati individuati alcuni possibili fattori di rischio: il sesso maschile, l'esordio giovanile della patologia neurologica, una storia personale o familiare di disturbi del controllo degli impulsi, di abuso di farmaci o sostanze (es.: alcolismo).

Questi disturbi possono avere un impatto considerevole sulla vita dei pazienti e dei loro familiari, compromettere i rapporti personali, l'attività lavorativa, ricreativa e avere anche importanti ripercussioni sul patrimonio economico familiare.

E' pertanto necessario che il Paziente, chi gli è accanto ed il medico di famiglia siano consapevoli della eventualità di insorgenza di questi disturbi il cui riconoscimento precoce permette di intervenire in maniera mirata per controllare questi fenomeni.

Nel caso in cui ci si dovesse accorgere della comparsa di uno dei sintomi sopraelencati invitiamo ad allertare il medico di medicina generale ed il nostro Centro (tel....)

CONSENSO

Io sottoscritto

.....

nato a ..... il .....

DICHIARO

di essere stato informato dal dr./dr.ssa..... in merito al rischio aumentato di disturbi del controllo degli impulsi associato all'uso di farmaci dopaminergici

Di aver ricevuto letto e capito l'INFORMATIVA che mi è stata consegnata e di aver ricevuto anche a voce tutte le informazioni necessarie.

Di avere avuto la possibilità di fare domande e di aver ricevuto risposta chiare complete e soddisfacenti.

Firma del Paziente

.....

Firma del testimone (eventuale)

.....

Firma del Medico che ha raccolto il consenso

.....

Luogo e data .....

# **MALATTIA DI PARKINSON E ADDICTION : VERSO UN PROTOCOLLO D'INTESA TRA NEUROLOGIA E SERDP**

## **Il punto di vista dei medici SerDP : Dopamina e addiction**

**Dr. Maurizio Avanzi**

SerDP di Levante e Ponente, AUSL di Piacenza

Bologna 3 Ottobre 2019





# RUOLO DELLA DOPAMINA NELLA GRATIFICAZIONE E NELLA DIPENDENZA

La dopamina è implicata in malattie **neurologiche** come la malattia di Parkinson e la malattia delle gambe senza riposo, in patologie **psichiatriche** quali la schizofrenia e il disturbo da deficit di attenzione con iperattività (ADHD), nelle **dipendenze** da sostanze (cocaina, amfetamine ed alcool), nelle dipendenze comportamentali (disturbo da gioco d'azzardo) e/o disturbi del controllo degli impulsi (shopping compulsivo, ipersessualità, alimentazione incontrollata/ over eating/ binge eating), nell'abuso di farmaci dopaminergici (sindrome della disregolazione da dopamina), nel meccanismo d'azione dei farmaci antipsicotici e in quello di farmaci attivi sul tono dell'umore...

# Da cosa partiamo

- I farmaci dopaminergici sono indispensabili per la cura della malattia di Parkinson (MP).
- I farmaci non “inventano” nulla di nuovo: lavorano su meccanismi che hanno significato fisiologico, utilizzando meccanismi già presenti. (G. Di Chiara, 2007)
- Tutte le sostanze d’abuso stimolano la trasmissione dopaminergica preferenzialmente nello striato ventrale, cioè nel nucleo accumbens.
- I pazienti con MP non segnalano spontaneamente la presenza di disturbi del controllo degli impulsi (ICDs) e per questo tali comportamenti, che a volte sono vere e proprie dipendenze, appaiono essere sotto stimati nella pratica clinica.



Il legame tra malattia di Parkinson e ICDs è  
costituito dalla **DOPAMINA**.

ICDs è inteso in senso “allargato”:  
in corso di Dopamine Replacement Therapy (DRT)  
tutto quanto è ICD+DDS+Punding.

# Basal ganglia and limbic system: a new frontier

## Addictive behaviors and Parkinson's disease

### Comportements addictifs et maladie de Parkinson

T. Witjas\*, A. Eusebio, F. Fluchère, J.-P. Azulay

Service de neurologie et pathologie du mouvement, hôpital de la Timone, 254, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 05, France

#### ABSTRACT

**Introduction.** – In Parkinson's disease, the degeneration of the dopaminergic system and the longstanding exposure to dopamine replacement therapy (DRT) may cause, in a group of vulnerable patients, dysregulation of the brain reward system.

**State of the arts.** – These patients develop DRT-related compulsions, which include addiction to levodopa or dopamine dysregulation syndrome (DDS), punding, and impulse control disorders (ICDs). ICDs or behavioral addiction reported in Parkinson's disease include pathological gambling, hypersexuality, compulsive buying and binge eating. Although the underlying pathophysiology is still poorly understood, these behaviors are linked by their reward-based and repetitive nature. Such behaviors may result in devastating psychosocial impairment for the patients and are often hidden.

**Perspective and conclusions.** – The recognition of these behaviors is important and allows a better clinical management. Although the limited data do not permit particular therapeutic strategies, some approaches are worth considering: DRT reduction, trials of non-dopaminergic medications and subthalamic chronic stimulation.

© 2012 Published by Elsevier Masson SAS.

REVUE NEUROLOGIQUE 168 (2012) 624–633

www.elsevier.com/locate/revneuro  
**Revue**  
**neurologique**  
organe officiel de la Société Française de Neurologie

#### GANGLIONS DE LA BASE ET SYSTEME LIMBIQUE: UNE NOUVELLE FRONTIERE

Editorial  
M. Witjas

Functional anatomy of the basal ganglia : Limbic aspects  
A. Eusebio, A. Fluchère

Insurgence des signes non moteurs dans la maladie de Parkinson  
S. Thibault, J. Dubois, A. Fluchère et S. Brusaferri

Apathy : A pathophysiology of post-stroke inhibition. A new concept of the clinic and pathophysiology of apathy  
M. Witjas

Apathie et maladie de Parkinson : aspects cliniques, physiopathologie et évaluation  
A. Fluchère et S. Brusaferri

Basal ganglia and limbic system in Parkinson's disease  
A. Eusebio, A. Fluchère, M. Witjas et S. Brusaferri

Apathie et atrophie cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson  
S. Brusaferri et M. Witjas

Atypical behaviors and Parkinson's disease  
T. Witjas, A. Eusebio, S. Brusaferri et J.-P. Azulay

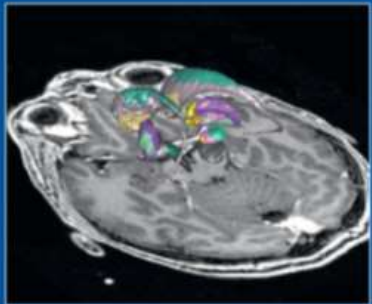
Évaluation et réponse aux traitements (I) : que peut nous apprendre la maladie de Parkinson ?  
S. Brusaferri et M. Witjas

Évaluation et réponse aux traitements (II) : que peut nous apprendre la maladie de la stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique dans la maladie de Parkinson ?  
J. Dubois et S. Brusaferri

Le trouble obsessionnel compulsif, un nouveau modèle de dysfonction des noyaux gris centraux ? Apports de la stimulation cérébrale profonde  
M. Witjas, S. Brusaferri et J.-P. Azulay

Stimulation magnétique transcrânienne répétitive dans le traitement du trouble obsessionnel compulsif résistant  
S. Brusaferri et M. Witjas

Les mouvements anormaux psychogènes  
M. Witjas et S. Brusaferri



# Impulse Control Disorders in Parkinson Disease

## *A Cross-Sectional Study of 3090 Patients*

*Daniel Weintraub, MD; Juergen Koester, PhD; Marc N. Potenza, MD, PhD;  
Andrew D. Siderowf, MD, MSCE; Mark Stacy, MD; Valerie Voon, MD;  
Jacqueline Whetteckey, MD; Glen R. Wunderlich, PhD; Anthony E. Lang, MD, FRCPC*

**Results:** An ICD was identified in 13.6% of patients (gambling in 5.0%, compulsive sexual behavior in 3.5%, compulsive buying in 5.7%, and binge-eating disorder in 4.3%), and 3.9% had 2 or more ICDs. Impulse control disorders were more common in patients treated with a dopamine agonist than in patients not taking a dopamine agonist (17.1% vs 6.9%; odds ratio [OR], 2.72; 95% confidence interval [CI], 2.08-3.54;  $P=0.001$ ). Impulse control disorder frequency was similar for pramipexole and ropinirole (17.7% vs 15.5%; OR, 1.22; 95% CI, 0.94- 1.57;  $P=.14$ ). Additional variables independently associated with ICDs were levodopa use, living in the United States, younger age, being unmarried, current cigarette smoking, and a family history of gambling problems.

**Conclusions:** Dopamine agonist treatment in PD is associated with 2- to 3.5-fold increased odds of having an ICD. This association represents a drug class relationship across ICDs. The association of other demographic and clinical variables with ICDs suggests a complex relationship that requires additional investigation to optimize prevention and treatment strategies.



*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:423-428

## **Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies**

G Giovannoni, J D O'Sullivan, K Turner, A J Manson, A J L Lees

*Curr Opin Neurol.* 2004;17:393-398

## **Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease.**

Evans AH, Lees AJ.

Reta Lila Weston Institute of Neurological Studies, University College London,  
The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK.

---

La **Sindrome da Disregolazione Dopaminergica (DDS)** è un disturbo neuropsichiatrico, denominato anche in precedenza **Hedonistic Homeostatic Dysregulation (HHD)**, che colpisce un ridotto numero di pazienti con PD.

I pazienti con DDS sviluppano un comportamento di dipendenza nell'uso della terapia sostitutiva dopaminergica, e si somministrano comunque dosi di farmaci superiori a quelle necessarie per il controllo dei loro sintomi motori, anche in presenza di fastidiose discinesie.

Alla DDS si associano spesso anche comportamenti stereotipati e diverse dipendenze comportamentali.

# Prevalenza della DDS= 4%

*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:423-428

**Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies**

G Giovannoni, JD O'Sullivan, K Turner, AJ Manson, AJ Lees

*Movement Disorders* 2005;20:77-81

**Prevalence and Clinical Features of Hedonistic Homeostatic**

**Dysregulation in Parkinson's disease.**

FR Pezzella, C Colosimo et al

*CNS Drugs* 2009;23: 157-170

**Dopamine Dysregulation Syndrome**

**An Overview of its Epidemiology, Mechanisms and Management**

S O'Sullivan, AH Evans, AJ Lees

**TABELLA I.**

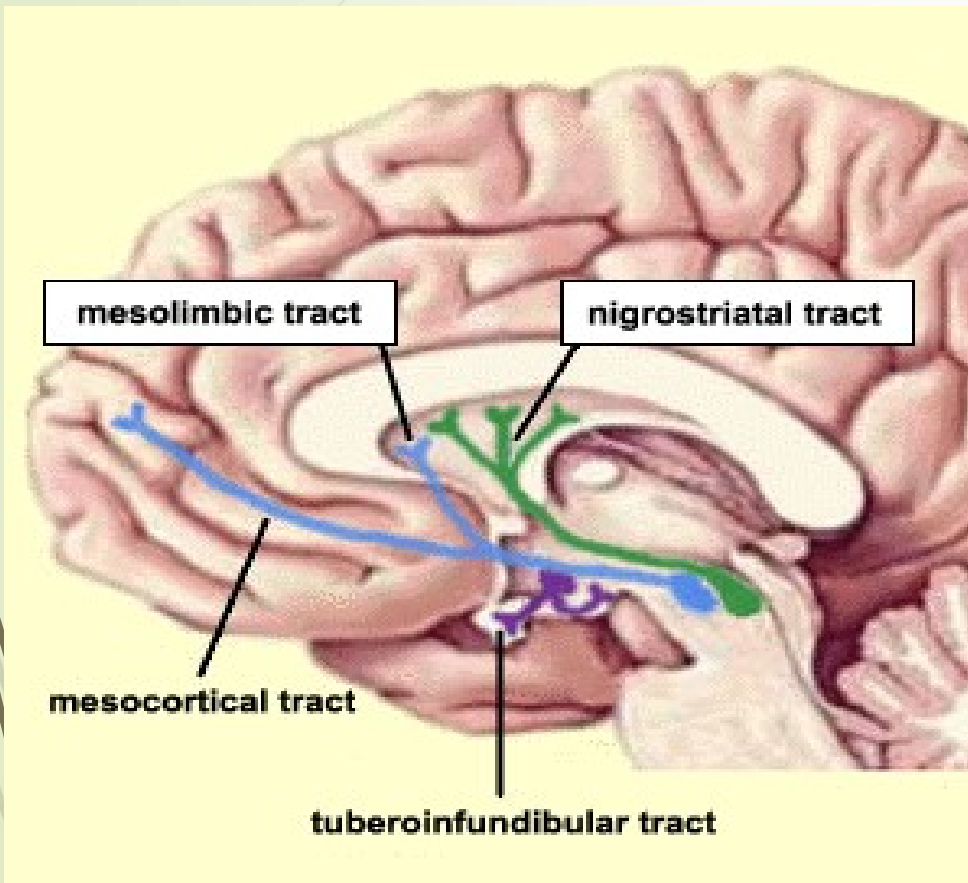
Disturbi del controllo degli impulsi nei pazienti con Malattia di Parkinson. *Impulse Control Disorders in patients with Parkinson's disease.*

DCI	Descrizione comportamentale	Prevalenza	Studi
Gioco d'azzardo patologico	Impossibilità da parte del paziente di resistere all'impulso del gioco nonostante importanti conseguenze personali, familiari o occupazionali	3,4-6,6%	Avanzi et al., 2006; Grosset et al., 2006; Voon et al., 2006 Weintraub et al., 2010
Ipersessualità	Necessità di avere comportamenti sessuali abnormi impegna così tanto denaro, tempo, concentrazione ed energia che il paziente descrive se stesso come fuori controllo	3,5-7,2%	Cannas et al., 2007 Weintraub et al., 2010
<i>Binge-eating</i>	Disturbo del comportamento alimentare caratterizzato da abbuffate di cibo	4,3%	Weintraub et al., 2010
<i>Compulsive-shopping</i>	Desiderio compulsivo di fare acquisti	5,7%	Weintraub et al., 2010
Disturbo esplosivo intermittente	Disturbo caratterizzato da saltuari episodi in cui il soggetto è incapace di resistere ai propri impulsi aggressivi, verso cose o verso altre persone	/	Isaias et al., 2008
<i>Compulsive smoking</i>	Compulsioni per il fumo da sigaretta	/	Bienfait et al., 2010
<i>Punding</i>	Presenza di stereotipie motorie, comportamenti aberranti senza scopo o collezionismo. Spesso le attività motorie sono legate al precedente lavoro o hobby del paziente; la sua interruzione forzata determina marcata irritabilità. Il paziente non ha insight per il disturbo	1,4%	Miyasaki et al., 2007
Hoarding	Accumulo senza freni di una grande quantità di oggetti, anche quando la loro conservazione impedisce o riduce sensibilmente la possibilità fisica di girare per casa	3,5%	O'Sullivan et al., 2010
Sindrome da disregolazione dopaminergica	Incremento autonomo della posologia e del numero di somministrazioni della terapia dopaminergica, rapidamente ed in modo non proporzionale a quanto richiesto per il controllo dei sintomi motori	4%	Giovannoni et al., 2000 Pezzella et al., 2005

M. Poletti\*, U. Bonuccelli\*\*

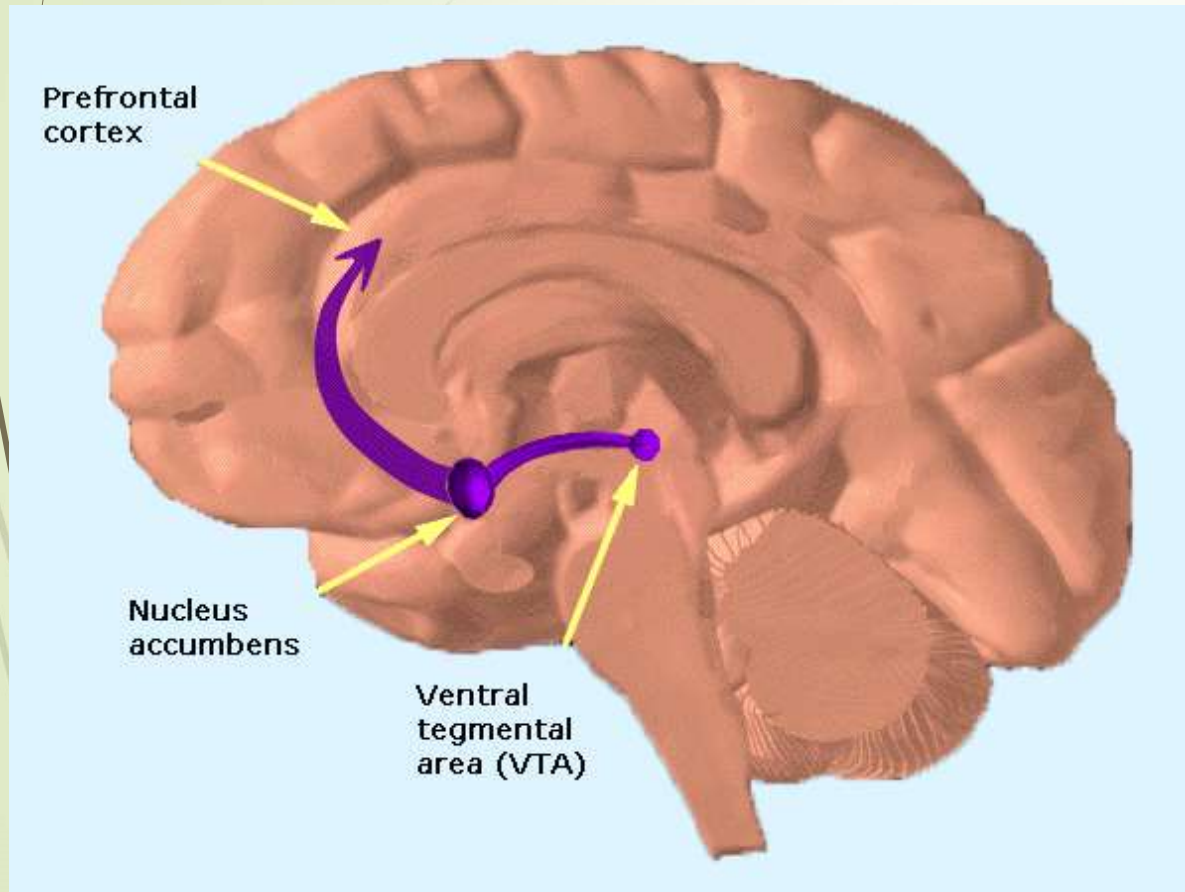
Giorn Ital Psicopat 2011;17:13-21

## Distribuzione della dopamina nel cervello



- **La via MESOLIMBICA**, che dall'Area Ventrale Tegmentale (VTA) e substantia nigra (area dorsale) innerva diverse strutture del sistema limbico, incluso il Nucleo Accumbens, è fondamentale per la motivazione e la memoria dei comportamenti che danno piacere, e con **la via MESOCORTICALE** prosegue fino alla Corteccia Frontale.
- **La via NIGROSTRIATALE** si proietta dalla substantia nigra (area ventro-laterale) al Corpo Striato (caudato e putamen dorso-laterale) ed ha funzioni di controllo motorio. La degenerazione di questa via è associata ai tremori e alla rigidità muscolare della malattia di Parkinson.
- **La via TUBEROINFUNDIBOLARE** connette l'ipotalamo all'ipofisi e ne influenza la secrezione ormonale.

# IL SISTEMA DELLA GRATIFICAZIONE



Durante la propria esistenza tutti gli esseri viventi perseguono due finalità biologiche essenziali: la propria sopravvivenza e la conservazione della specie.

Il raggiungimento di queste finalità è basato sul soddisfacimento di alcuni istinti come la fame e la sete, il sesso e la cura della prole ed è garantito da un sistema cerebrale di gratificazione.

Durante la vita questo sistema ci incoraggia a ripetere anche i comportamenti acquisiti che ci danno piacere.

La dopamina è il neurotrasmettitore di questo sistema cerebrale.

Le basi neurobiologiche della dipendenza da sostanze o da certi comportamenti sembrerebbero dati da un'alterazione dei meccanismi cerebrali che controllano la gratificazione.

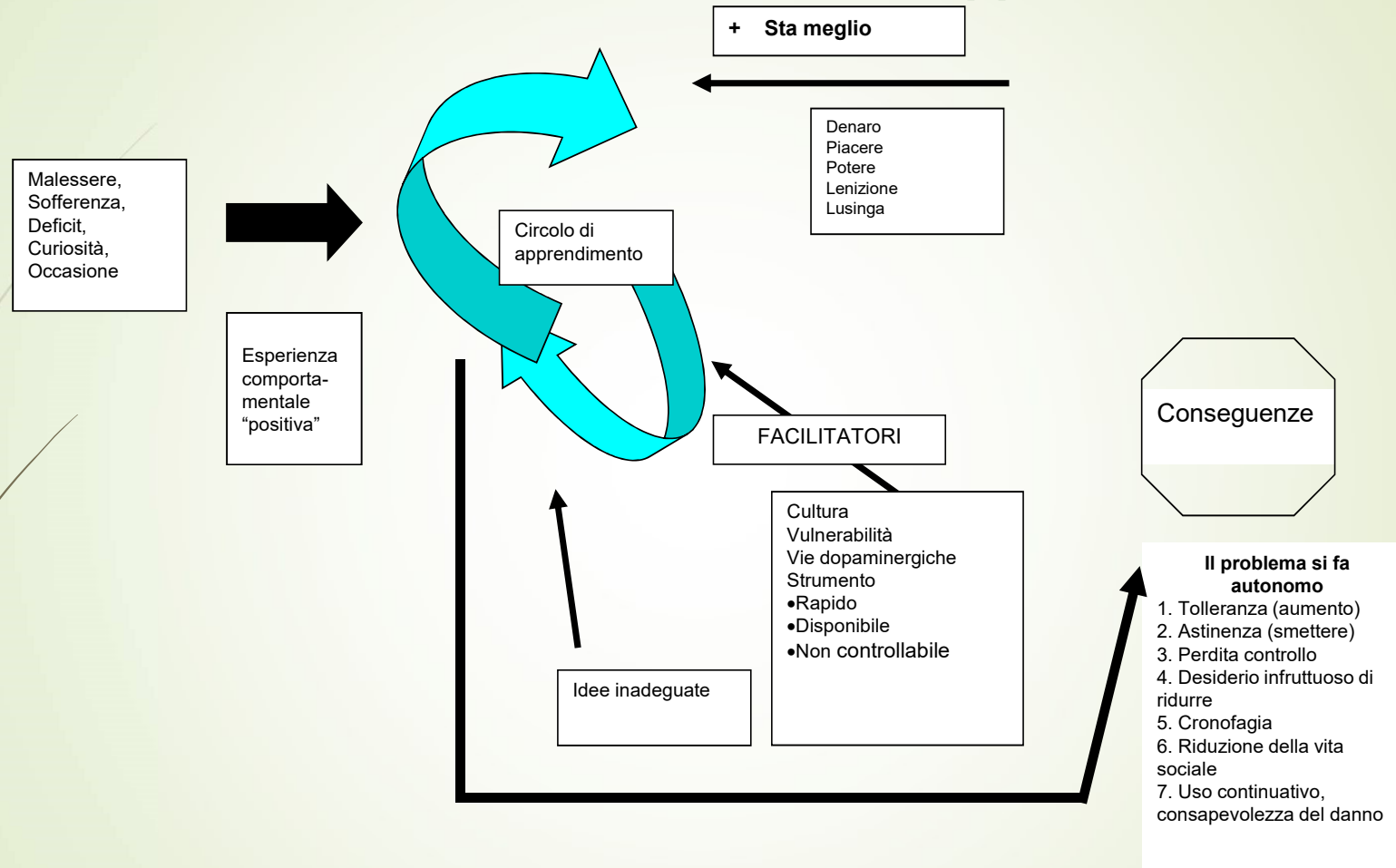
# Malattia di Parkinson (MP) e Impulsività

- **Caratteristiche della personalità di chi ha la MP (prima di ammalarsi):**
  - Rigido, inflessibile, testardo, preciso
  - Puntuale, industrioso, affidabile, moderato
  - Cauti, non attratti dalle novità né dal rischio
  - Non fumatore, beve poco caffè, astemio o quasi
- **Disturbi del controllo degli impulsi e disturbi correlate:**
  - *Disturbo da Gioco d'azzardo*
  - *Shopping compulsivo*
  - *Ipersessualità*
  - *Tendenza alle abbuffate di cibo*
  - *Comportamenti ripetitivi stereotipati e senza scopo (es. montare-smontare, spostare, catalogare...); Passeggiate lunghissime e senza meta*
  - *Giardinaggio senza tregua*
  - *Guida spericolata*
  - *Utilizzo compulsivo dei farmaci per la malattia di Parkinson (DDS)*

# Una diagnosi stressante che fa venir voglia di avere tutto e subito


- La diagnosi di malattia di Parkinson è una grave sentenza con importanti ripercussioni sulla qualità della vita futura dei pazienti: molti di loro la sentono come una forma di tradimento della sorte.
- Se poi frequentano gruppi di altri pazienti a vari stadi della malattia hanno davanti il quadro di un futuro di lento, ma inesorabile decadimento motorio e cognitivo. La depressione e lo stress sono presenze frequenti nei pazienti malati di Parkinson (Schrag, 2007; Goodarzi, 2016).
- Ti prende la voglia di non perdere l'attività lavorativa e la frenesia di avere dalla vita tutto e subito. La voglia prepotente è anche quella di fuggire o almeno avere dei momenti di sollievo e non pensare a niente e il gioco d'azzardo, specie se rapido e ripetitivo ti porta in un mondo lontano scacciapensieri.
- Alcuni pazienti si aumentano autonomamente il dosaggio dei farmaci per non diminuire le normali prestazioni motorie ed essere additati come malati o fanno in modo che li aumenti il neurologo mentendo sulla loro efficacia, oppure frequentano più neurologi per avere più farmaci.

# Il Disturbo da Gioco d'Azzardo come Apprendimento



Ipotesi di patogenesi (modello del Dr. Tazio Carlevaro)

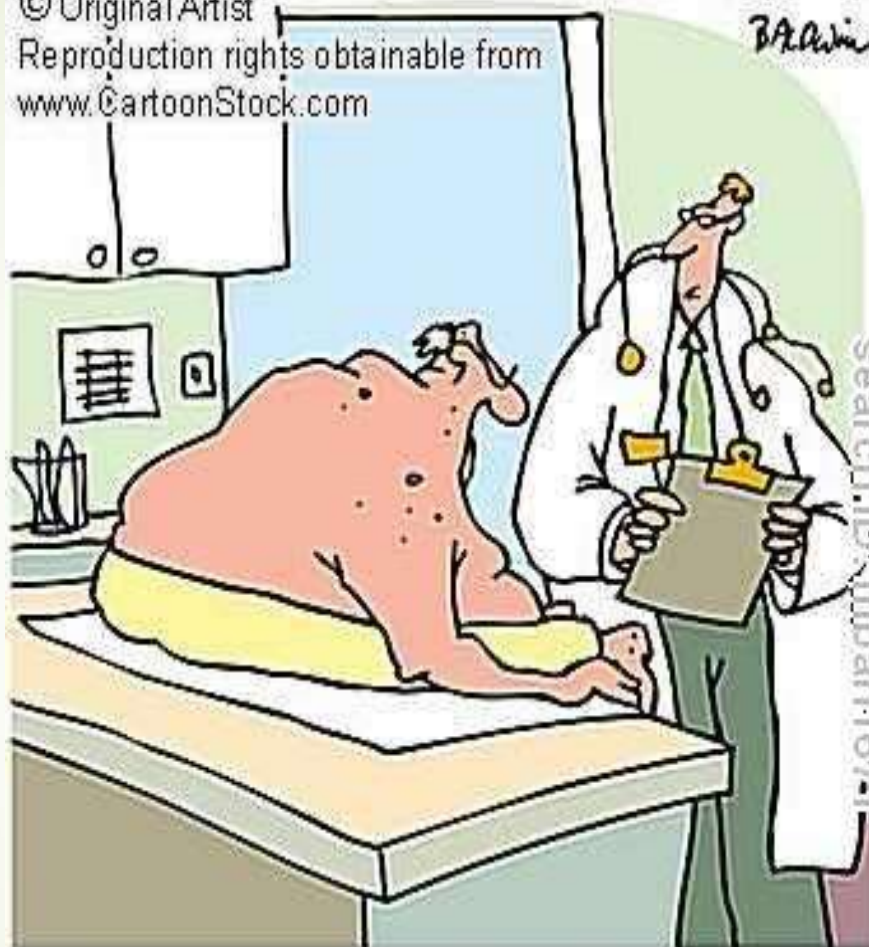


- 
- Il **sovradosaggio dei farmaci** è spesso la causa della dipendenza comportamentale. Inoltre la dipendenza comportamentale cambia il carattere dei pazienti, che diventano inaffidabili, mentitori e a volte hanno un viraggio etico davvero insospettabile.
  - Comportamenti ripetitivi e orientati alla gratificazione (quali dipendenza da gioco d'azzardo, ipersessualità, alimentazione incontrollata, shopping compulsivo) in pazienti con malattia di Parkinson sono quindi associati a un'aberrante stimolazione dopaminergica (Voon et al, 2006).
  - Sono stati segnalati anche comportamenti compulsivi particolarmente estrosi e inusuali quali la guida spericolata (Avanzi et al, 2008), pesca e giardinaggio a oltranza per giorni (McKeon et al, 2007), passeggiate senza meta e montaggi e smontaggi ripetitivi di oggetti, vestirsi e svestirsi senza interruzione, spostare mobili e riordinare la stanza...(Evans et al, 2004).

© Original Artist  
Reproduction rights obtainable from  
[www.CartoonStock.com](http://www.CartoonStock.com)

© Mike Baldwin / Corbis

*B.A. Baldwin*



search.id.mbam.1674

“There are some things they don’t teach you in medical school. I think you’ve got one of those things.”



# Neuropathology of Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease

**Kurt A. Jellinger<sup>1</sup>**

Institute of Clinical Neurobiology, Vienna, Austria

<sup>1</sup>Corresponding author: e-mail address: kurt.jellinger@univie.ac.at

I sintomi non motori della malattia di Parkinson causano un considerevole peso con rimarchevole peggioramento della qualità della vita.

*International Review of Neurobiology*

ISSN 0074-7742

<http://dx.doi.org/10.1016/bs.irm.2017.05.005>

© 2017 Elsevier Inc.

All rights reserved.

# Perché succede?

La malattia di Parkinson è associata a deplezione dei neuroni dopaminergici nigro-striatali e, in modo meno importante, meso-corticolimbici. Queste ultime aree, relativamente intatte, possono essere sovrastimate dai farmaci, e questo può portare ad alterazioni neuropsicologiche e a disfunzioni comportamentali. Più specificamente i farmaci dopaminergici migliorerebbero il funzionamento in quelle aree in cui i livelli di dopamina basale siano ridotti, mentre gli stessi farmaci porterebbero a un dannoso sovradosaggio in altri sistemi dove i livelli di dopamina siano già ottimali.

(Cools et al., 2007).

## ***Ipotesi del sovradosaggio di dopamina***

**Nella malattia di Parkinson alcune aree, quali lo striato ventrale, meno interessate dalla degenerazione dei neuroni dopaminergici, a seguito dei trattamenti farmacologici sono esposte a una **sovra-stimolazione** dopaminergica<sup>1</sup>.**

**All'eccessiva esposizione dopaminergica sarebbero imputate anche l'**aumento di impulsività**, la **ricerca della novità** e riducono la tendenza dei pazienti a evitare le scelte negative che li hanno "lasciati scottati" in occasioni precedenti: i farmaci dopaminergici **interferiscono con l'abilità di apprendere da esperienze negative**<sup>2</sup>.**

<sup>1</sup>Cools et al, (2001, 2003)

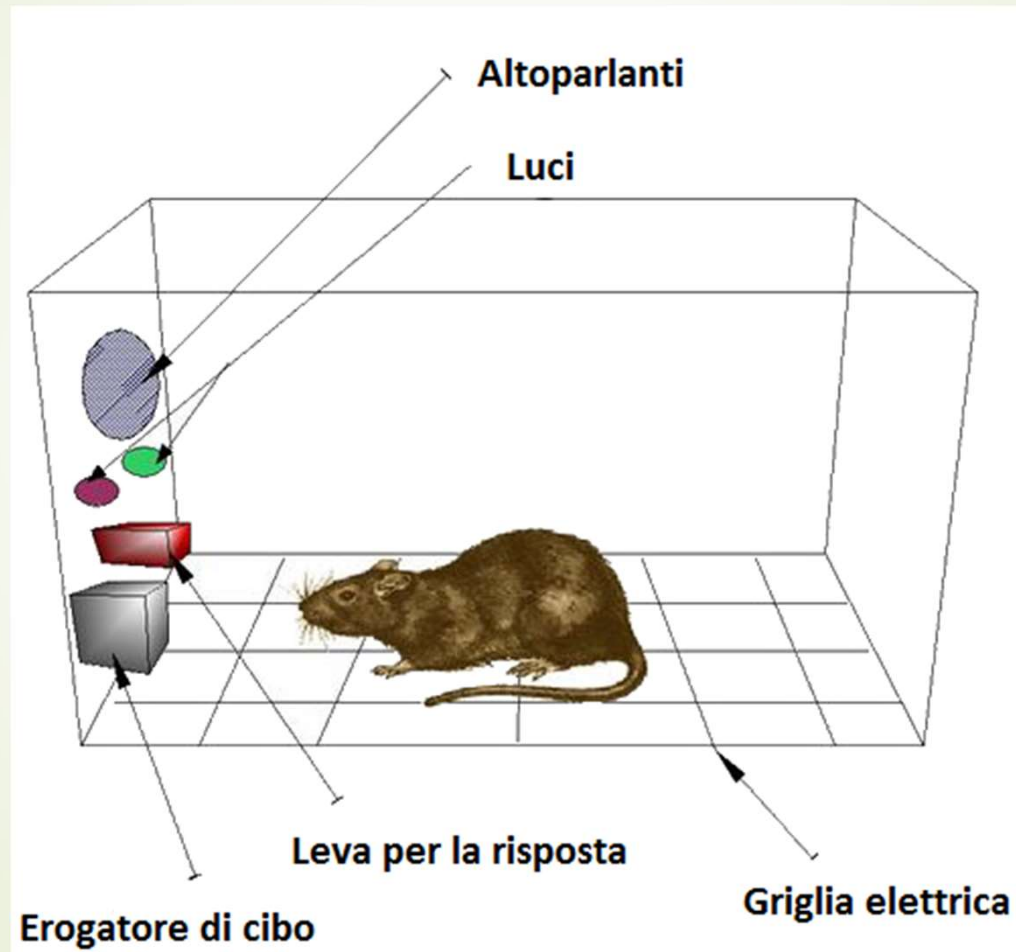
<sup>2</sup>Frank et al, (2004, 2005)

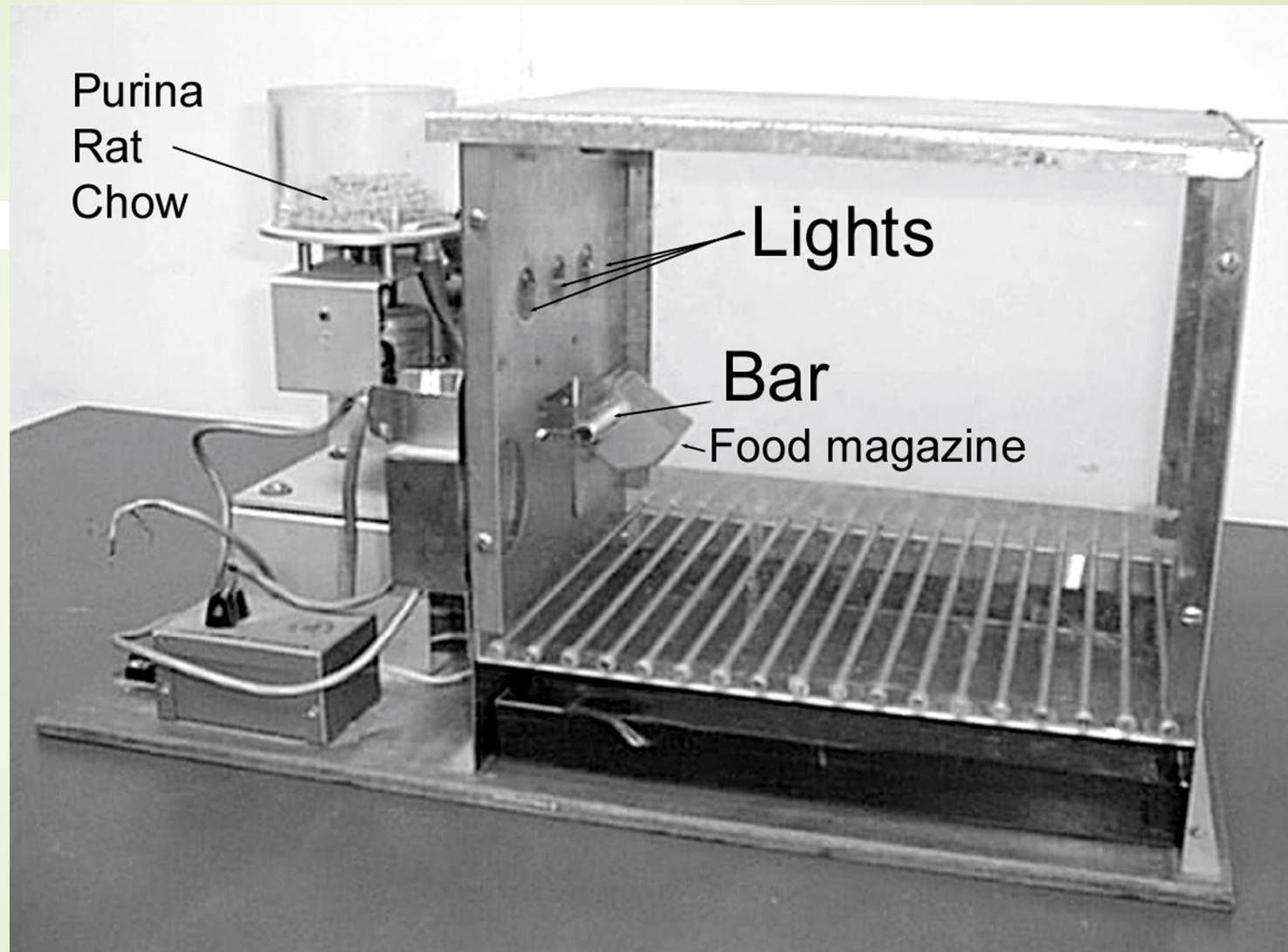


**Che cosa attrae per esempio nel  
gioco d'azzardo?**



# SKINNER BOX





Purina  
Rat  
Chow

Lights

Bar

Food magazine



## **Burrhus Frederic Skinner**

(Susquehanna, 20 marzo 1904 – Cambridge, 18 agosto 1990)



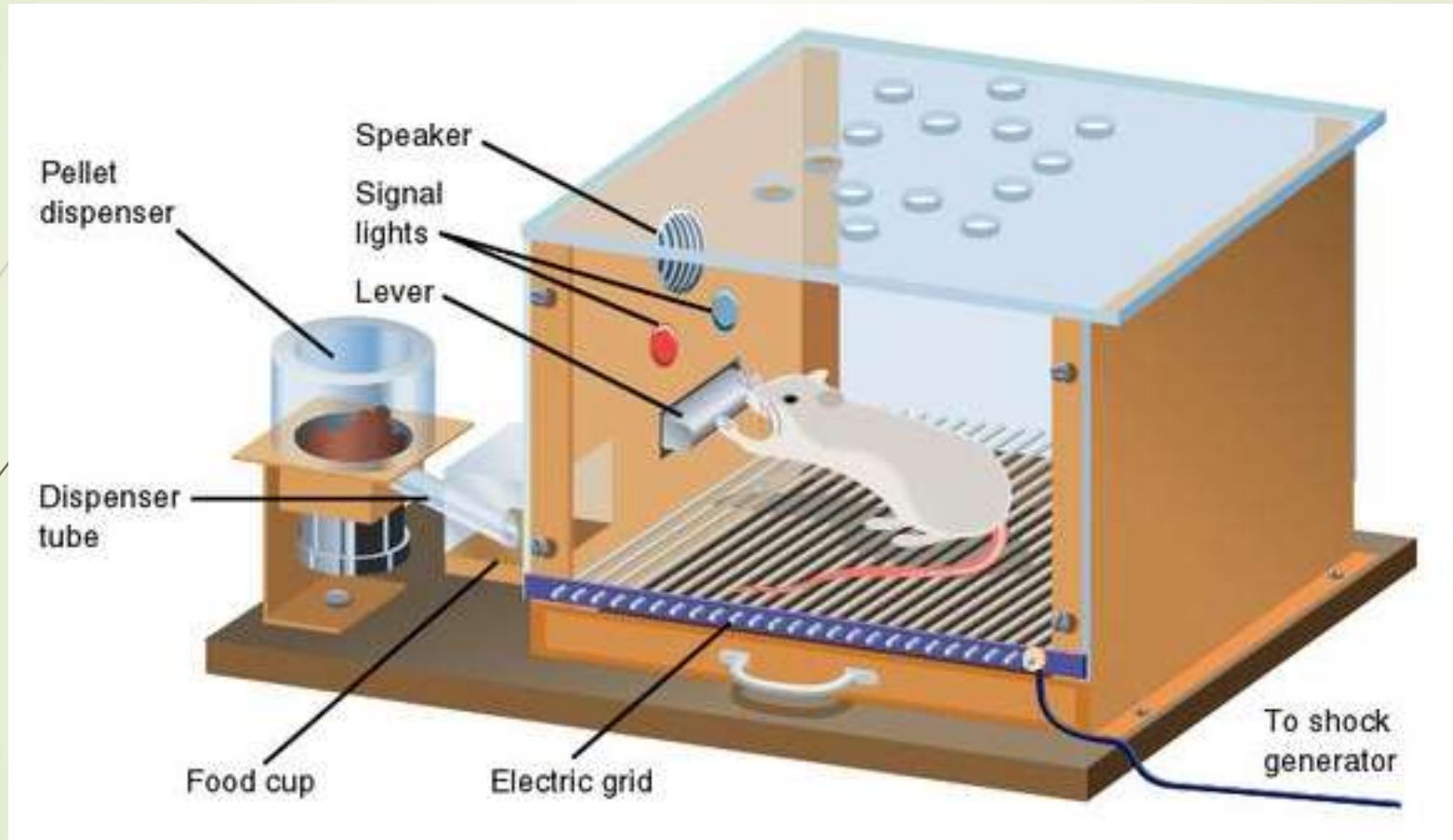


Blank white rectangular box.

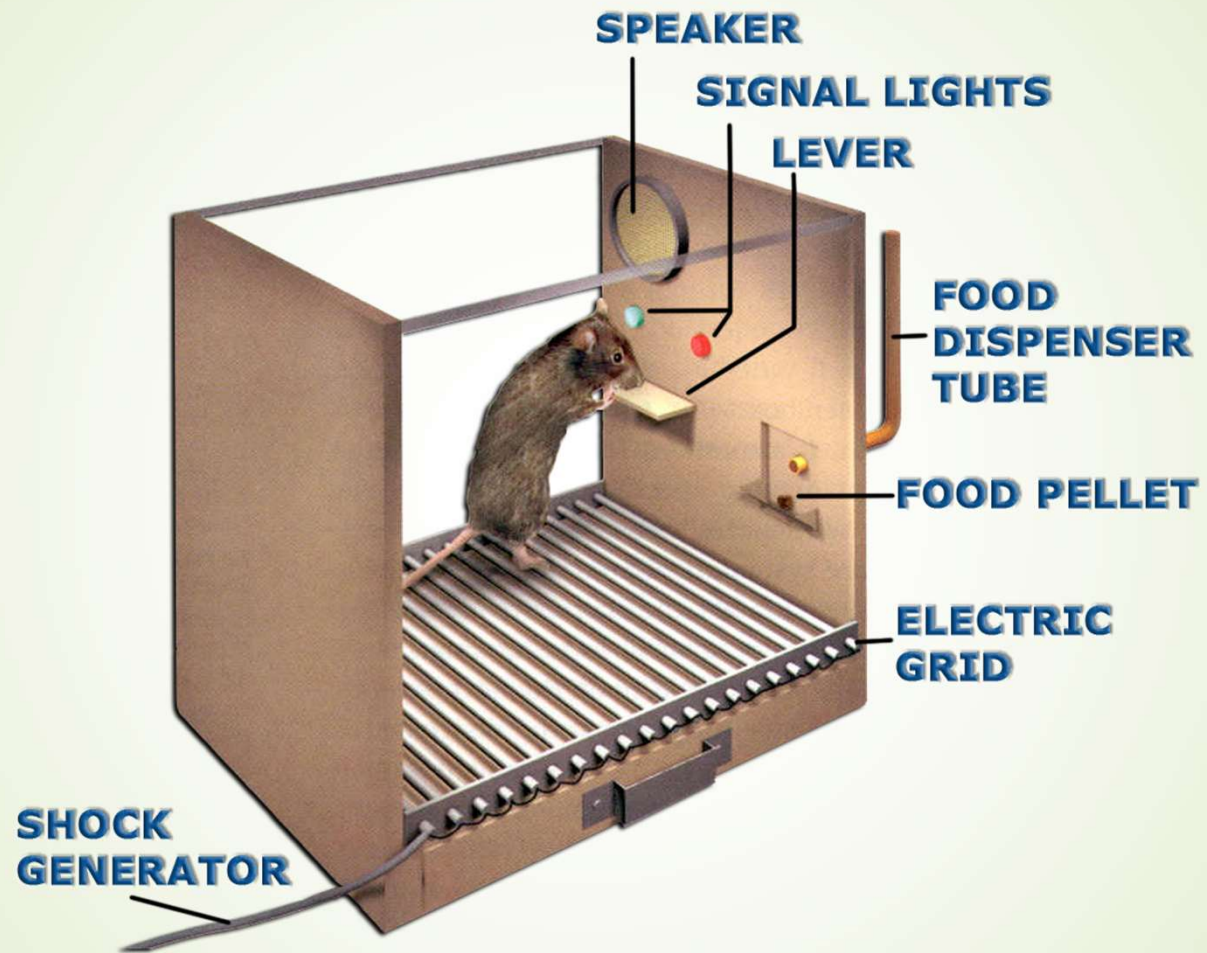




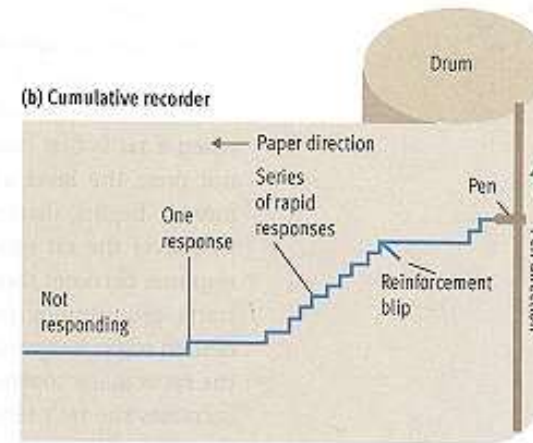
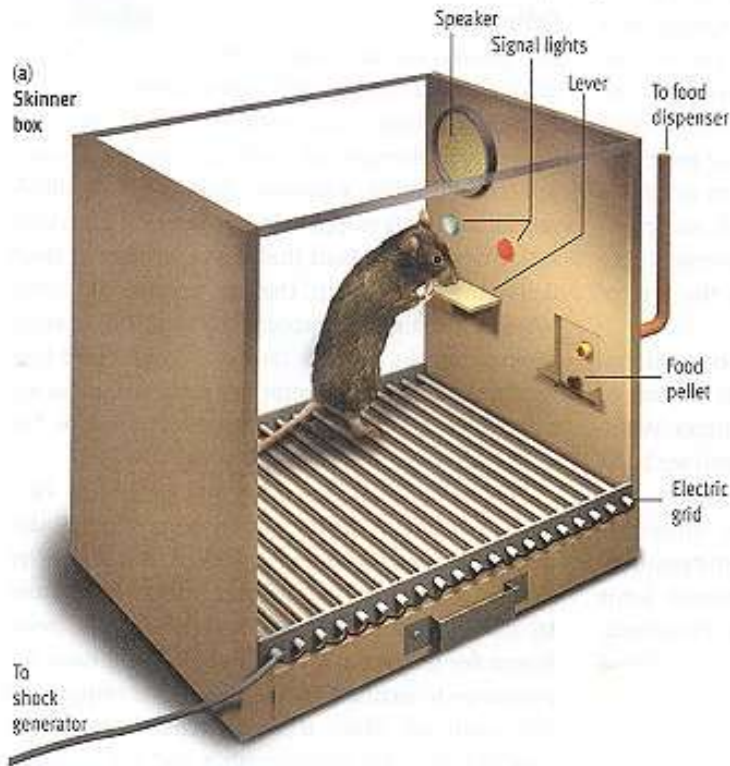








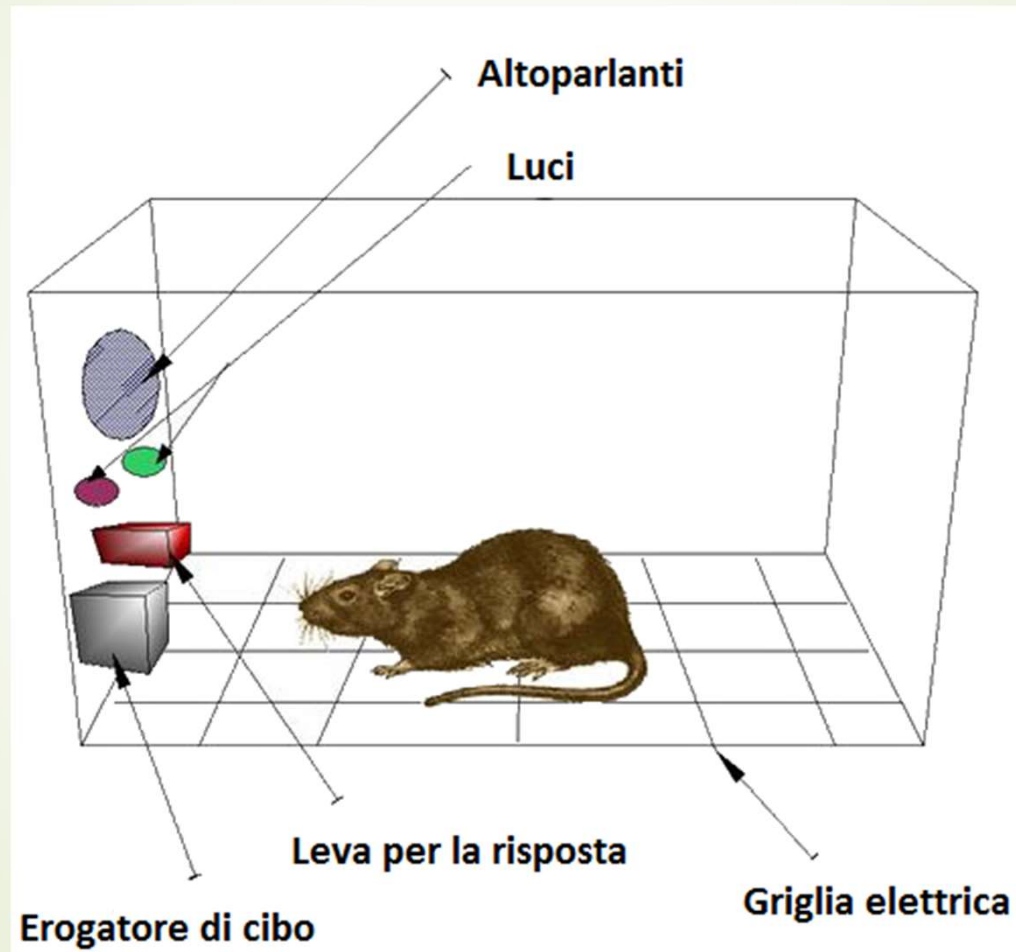
**Skinner box and cumulative recorder.** (a) This diagram highlights some of the key features of a Skinner box. In this apparatus designed for rats, the response under study is lever pressing. Food pellets, which may serve as reinforcers, are delivered into the food cup on the right. The speaker and light permit manipulations of visual and auditory stimuli, and the electric grid gives the experimenter control over aversive consequences (shock) in the box. (b) A cumulative recorder connected to the box keeps a continuous record of responses and reinforcements. Each lever press moves the pen up a step, and each reinforcement is marked with a slash. (c) This photo shows the real thing—a rat being conditioned in a Skinner box. Note the food dispenser on the left, which was omitted from the top diagram.







# SKINNER BOX



## Lo sanno almeno dal 1953!!!

Il condizionamento operante è un processo di apprendimento in cui la frequenza o la probabilità del manifestarsi di un determinato comportamento è influenzata dalle conseguenze che lo seguono.

La misura in cui il giocatore continuerà a giocare dipende da numerosi fattori; lo schema secondo il quale riceverà il rinforzo è sicuramente uno di quelli principali.

Poiché il soggetto non sa mai quando riceverà la ricompensa successiva, questo sistema di rinforzo è molto efficace nello stimolare risposte comportamentali costanti e frequenti.

Skinner (1953) scrisse: << l'efficacia di questo sistema che genera tassi elevati (di risposta) è da molto tempo ben noto all'industria del gioco d'azzardo >> (in *Science and human behavior*, pag.104).

# Il rinforzo intermittente

La **gratificazione**, cioè l'erogazione del premio, **nelle slot e nei gratta e vinci**, è **intermittente** e non prevedibile, casuale non solo nei due casi di intervallo e ratio

cioè rispetto al **tempo e quantità di giocate**

ma anche rispetto all'**entità del premio**

L'imprevedibilità crea uno stato di aspettativa e di tensione che rende questo apprendimento molto difficile da estinguere (probabilmente per il legame con **i picchi della dopamina**, più alti quanto più inattesi)



# Il rinforzo positivo nel gioco d'azzardo

- ▶ I giocatori d'azzardo **imparano** ad **associare** il loro **comportamento di gioco** al fatto di ottenere un **rinforzo** (denaro). Lo **schema** con cui il giocatore riceve il rinforzo è uno dei fattori principali da cui dipende quanto continuerà a giocare e **lo schema variabile è il più efficace** nell'agganciare e mantenere l'aggancio anche quando perde. Lo schema di **rinforzo variabile aumenta la resistenza all'estinzione**. Le vincite grosse sono poche ma emozionano moltissimo e sono molto importanti.



# Il rinforzo negativo nel gioco d'azzardo

Quando **un certo comportamento elimina uno stimolo spiacevole** si ha un rinforzo negativo di quel comportamento: questo può essere molto importante per influenzare il comportamento di gioco. Il gioco d'azzardo “aiuta” infatti a **non annoiarsi, a tirarsi su, a dimenticare problemi e preoccupazioni** (comprese quelle create dal gioco ...)



# DOPAMINA

La Dopamina (DA) è il neurotrasmettitore cerebrale che modula la plasticità sinaptica.

Non è la molecola del piacere, anche se la sua concentrazione si alza nel nucleo accumbens nelle condizioni in cui c'è piacere: il suo ruolo è ben più complesso.

Interviene nella regolazione delle funzioni cognitive (working memory, [apprendimento](#), judgment decision making), nella regolazione dei comportamenti motivati (goal direct behaviour), in quella dei programmi motori, nelle regolazioni neuro-ormonali (risposte allo stress), e del tono dell'umore.

(Gaetano Di Chiara, 2007)

# DOPAMINA TONICA E FASICA

- I neuroni dopaminergici presentano due modalità di attività elettrica e quindi di rilascio della dopamina.
  1. Firing **tonico**, con andamento ritmico e costante nel tempo, simile all'andamento di un orologio.
  2. Firing **fasico**, con andamento a raffiche brevi ed intense, dipendente dalla ricompensa imprevista e inattesa.
- Il rilascio fasico della DA è un evento transitorio circoscritto (che avviene nello spazio sinaptico), i livelli tonici di DA nello spazio extracellulare sono relativamente costanti e strettamente regolati.
- Una riduzione della dopamina tonica causa un aumento della responsività del sistema dopaminergico per una potente disinibizione del rilascio fasico di DA e quindi la iperresponsività del sistema DA.





# APPRENDIMENTO

- Il **condizionamento operante** è una forma di **apprendimento per rinforzo** (più efficace quando il rinforzo è intermittente e casuale e quindi **imprevisto**).
- La **dopamina** è il neurotrasmettitore cerebrale **dell'apprendimento per rinforzo**, che viene attivato in modo “fasico” di fronte ad un errore di previsione della ricompensa (quando la ricompensa è inattesa e/o **imprevista**). I neuroni dopaminergici in questi casi mostrano guizzi di attività elettrica (potenziali d'azione seguiti da rilascio di dopamina) di fronte a un atto di ricompensa **imprevista**.
- La dipendenza (come il disturbo da gioco d'azzardo) è una forma di apprendimento.



# BURST

- “La frase più eccitante da sentire quando si parla di scienza, quella che annuncia la maggior parte delle scoperte, non è *Eureka!* (cioè 'Ho trovato!'), ma '**Che strano!**'”.

➤ *(Isaac Asimov)*

# Apprendere dagli errori di predizione

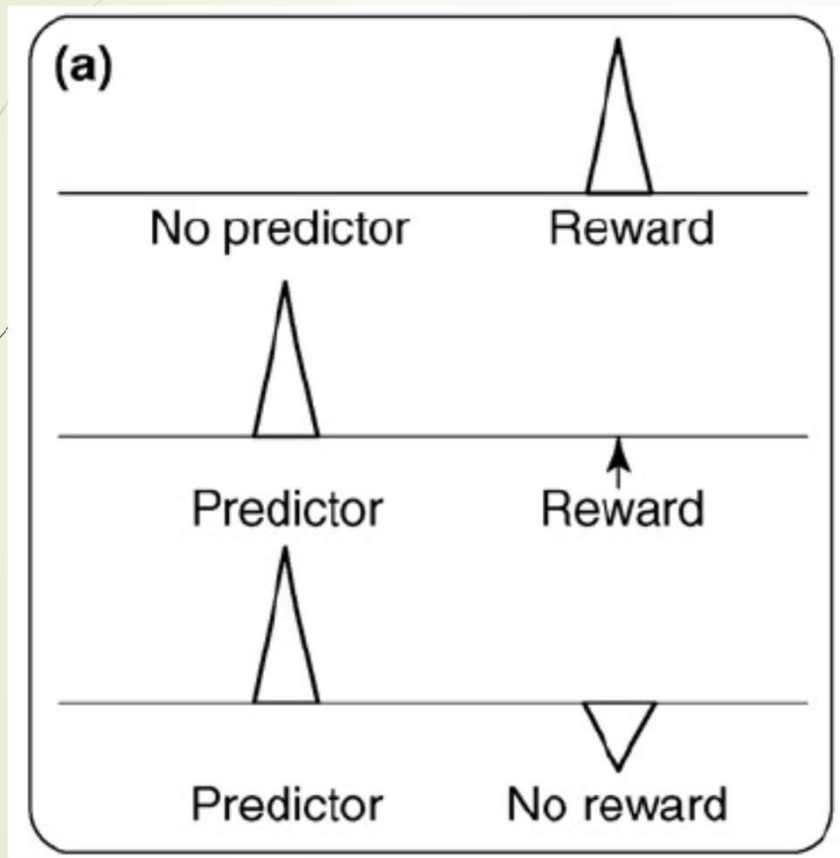
Secondo l'algoritmo definito *Dopamine Prediction Errors* (errori nella predizione di ricompensa) quando un evento è nuovo e significativo, il cervello lo apprende e lo memorizza grazie a una secrezione fasica o a un *burst* (scariche di dopamina).

Lo spike inatteso di dopamina provoca un abnorme apprendimento incentivo e quando stimoli neutri si associano all'uso di sostanze psicoattive o a comportamenti che danno piacere, possono assumere valore anticipatorio, grazie a meccanismi di condizionamento Pavloviano, finendo per diventare *trigger* automatici ed inconsapevoli per il *drug seeking* o per il *sensation seeking*.

(Koob e Le Moal 2001; Di Chiara 2007; Pedetti 2009)

# Dopamina fasica

## (a) Prediction-error coding at the time of the reward:



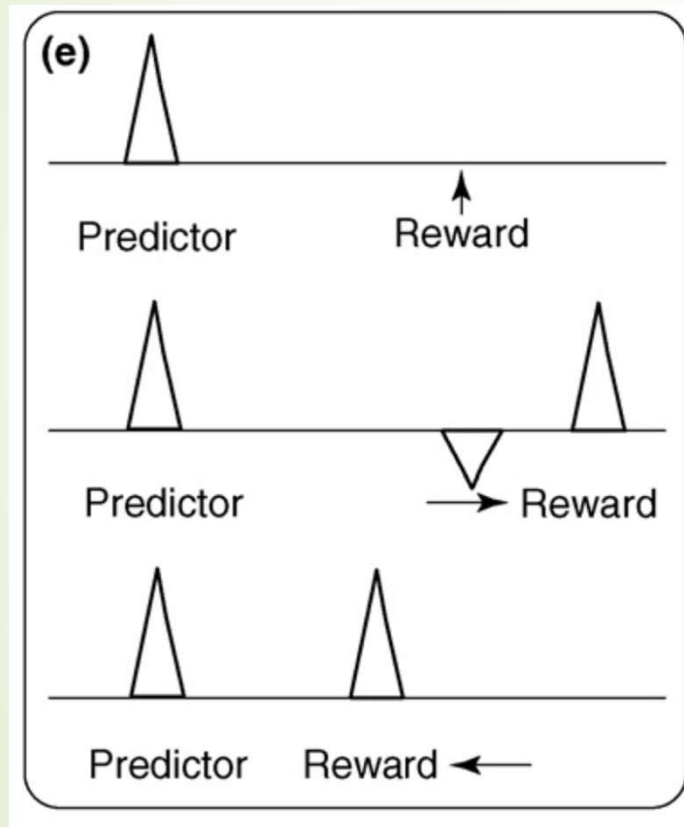
Attivazione conseguente a una ricompensa inattesa, il segnale che il cervello riceve è: “migliore di quanto mi aspettavo”;

Nessuna risposta a una ricompensa attesa, il segnale diventa: “buono come mi aspettavo”;

Depressione conseguente l’assenza di una ricompensa attesa, il segnale è: “meno buono di come mi aspettavo”.

# Dopamina fasica

## (e) Temporal-reward-prediction error.



Nessuna risposta a una ricompensa attesa, il segnale rimane: “buono come mi aspettavo”;

La discrepanza (ritardo) di ricompensa di 500ms porta all’attivazione di un nuovo tempo di ricompensa;

Ciò avviene anche se la ricompensa attesa è in anticipo, il segnale è: “meglio (e diverso) da come mi aspettavo”.

# Dopamina e addiction

Tutte le sostanze di abuso attivano l'incremento del *release* dopaminergico dall'area ventrale tegmentale (VTA) al Nucleo Accumbens (NAc).

Questo sovrarilascio di dopamina indotto dalle droghe rappresenta il *primum movens* dei fenomeni di neuroplasticità e/o di neuroadattamento che coinvolgono tutti i principali sistemi neurotrasmettitoriali encefalici e che nel tempo producono un **apprendimento** patologico stabile e pervasivo.

Gli stessi meccanismi nel VTA e nel Nac mediano le risposte agli stimoli gratificanti naturali, ma anche stimoli compulsivi in condizioni patologiche (es. over-eating, pathological gambling)

(Kelley e Berridge 2002; Nestler 2006; Di Chiara 2007; Pedetti 2009)

# Addiction e dopamina

La dipendenza si può considerare come una difficoltà a moderare gli impulsi: è il risultato di un effetto prepotente delle aree sottocorticali (eccessivamente attratte dagli stimoli gratificanti in seguito al rilascio di dopamina nello striato ventrale), che con un meccanismo di **apprendimento** per rinforzo incentivo, determinano un potenziamento delle spinte impulsive. Queste spinte a loro volta non trovano la capacità di essere inibite per una disfunzione delle aree corticali prefrontali che presiedono all'inibizione di questi impulsi. (G. Di Chiara 2007)

Le sostanze e i comportamenti che danno dipendenza sono dei fortissimi surrogati degli stimoli naturali per la sopravvivenza, che in maniera fraudolenta si sostituiscono ad essi. (F. Nava 2008)

I farmaci non “inventano” nulla di nuovo: lavorano su meccanismi già presenti e che hanno significato fisiologico. (G. Di Chiara 2007)

# DA COSA E' CAUSATA LA DDS

Tutti i farmaci dopaminergici possono dare DDS, indipendentemente dal tipo di farmaco e dal LEDD (Levodopa equivalent daily dose)

(Pontone G, Neurology, 2006; Avanzi M, Movement Disorders, 2006; Voon V, Neurology, 2006)

Sono stati segnalati casi in associazione con:

Levodopa, pramipexolo, ropinirolo, bromocriptina, pergolide, cabergolina, tolcapone, selegilina, entacapone, rotigotina, aripiprazolo.



## ***Ipotesi del sovradosaggio di dopamina***

**Nella malattia di Parkinson alcune aree, quali lo striato ventrale, meno interessate dalla degenerazione dei neuroni dopaminergici, a seguito dei trattamenti farmacologici sono esposte a una **sovra-stimolazione** dopaminergica<sup>1</sup>.**

**All'eccessiva esposizione dopaminergica sarebbero imputate anche l'**aumento di impulsività**, la **ricerca della novità** e riducono la tendenza dei pazienti a evitare le scelte negative che li hanno "lasciati scottati" in occasioni precedenti: i farmaci dopaminergici **interferiscono con l'abilità di apprendere da esperienze negative**<sup>2</sup>.**

<sup>1</sup>Cools et al, (2001, 2003)

<sup>2</sup>Frank et al, (2004, 2005)

# COME INTERVENIRE?

Il management clinico del GAP e di tutte le compulsioni correlate alla terapia dopaminergica sostitutiva nella MP possono beneficiare di almeno sette tipi di approccio (Wjtias et al, 2012; Ceravolo et al., 2010; Avanzi, 2017):

1. Prevenzione
2. Diagnosi precoce
3. Intervenire sui farmaci
4. Intervenire sulla dipendenza
5. Approccio chirurgico
6. Riduzione del danno
7. Gruppi di sostegno per pazienti e loro familiari



# 1. PREVENZIONE

La possibilità di insorgenza di dipendenze comportamentali dovrebbe essere discussa con tutti i pazienti e con i loro familiari, nel contesto dei potenziali effetti collaterali dei farmaci per la MP, prima dell'inizio del trattamento specialmente se con agonisti dopaminergici. In particolare sarebbe opportuno prestare maggiormente attenzione nel caso di categorie considerate a maggiore rischio: maschi con esordio precoce della MP e casi in cui vi sia una storia premorboza di dipendenze da alcool o sostanze.



## 2. DIAGNOSI PRECOCE

E' importante che il neurologo possa identificare precocemente quei pazienti che pur non presentando un disturbo conclamato dimostrino modificazioni sul piano comportamentale.

Identificazione precoce significa intercettare un disturbo quando ancora non abbia prodotto conseguenze in ambito economico, familiare e sociale, quindi agire sulla terapia e sull'informazione in modo meno stigmatizzante ma, soprattutto, piu efficace.

Per eseguire un follow-up strutturato nel tempo sono disponibili test validati per indagare dipendenze comportamentali, punding e DDS, quali il QUIP (Weintraub et, al, 2009), i criteri diagnostici per le compulsioni correlate alla terapia dopaminergica sostitutiva di Ferrara e Stacy (2008) ed il DDS-PC (Cabrini et al., 2009).

### 3. INTERVENIRE SUI FARMACI

- Diversi casi mostrano un miglioramento della situazione con la diminuzione dei dosaggi utilizzati dei farmaci dopaminergici, oppure cambiando la tipologia di farmaco, come segnalato da Dodd (2005) e Gallagher et. al (2007).
- La DDS richiede la riduzione forzata della terapia e la stretta collaborazione tra terapeuti e familiari per il controllo dei farmaci, dei soldi e dell'accesso a internet (Ferrara, Stacy, 2008).
- Va utilizzata la più bassa dose dei farmaci efficace nel trattamento dei sintomi motori della MP e sono sconsigliati farmaci al bisogno. In genere sono meno rischiosi i farmaci dopaminergici a lunga durata d'azione (Ceravolo et.al, 2010).
- Questi interventi in molti casi portano a scarsi risultati, la prognosi è negativa e le ricadute sono frequenti (Lawrence et al., 2003; Evans et al., 2005).
- Diversi farmaci sono stati utilizzati per affrontare la DDS e le varie forme di dipendenza. Possono essere di aiuto gli antidepressivi e nelle forme più resistenti gli antipsicotici (quetiapina e clozapina).
- L'efficacia dell'amantadina è controverso: nello studio di Thomas et al. (2010) i casi di GAP nella MP si sono risolti mentre per Lee et al. (2011) il GAP è risultato più frequente in chi usava l'amantadina.

## 4. INTERVENIRE SULLA DIPENDENZA

Dopo l'indispensabile intervento sui farmaci molti pazienti mantengono le loro dipendenze comportamentali. Questo avviene principalmente nel caso in cui l'intervento sui farmaci non venga fatto precocemente, e in cui di conseguenza il paziente sviluppi e mantenga una effettiva dipendenza.

A questo punto è però possibile affrontarle con le consuete strategie per le dipendenze, quali psicoeducazione, counselling, invio a gruppi di supporto, psicoterapia, coinvolgimento dei familiari per arrivare alla restrizione della disponibilità monetaria, dell'accesso a internet, dell'accesso ai casinò, dell'eccesso di assunzione di farmaci (Wjtias et al., 2012).

## 5. APPROCCIO CHIRURGICO

La stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico (STN-DBS) è efficace nel trattamento degli stadi avanzati della MP, che non rispondono più alle terapie farmacologiche.

I risultati dell'utilizzo della STN-DBS nel trattamento di dipendenze comportamentali, punding e DDS sono stati nel tempo sia buoni sia scarsi.

Adirittura in certi casi la STN-DBS ha scatenato episodi di ipersessualità e gioco d'azzardo (Wjtias et al., 2012).

In un recente studio prospettico invece in 11 casi su 12 la STN-DBS ha risolto la DDS (Eusebio et al., 2013), proponendosi di nuovo come una soluzione possibile.

# DA COSA E' CAUSATA LA ICDs

Tutti i farmaci dopaminergici possono dare DDS, indipendentemente dal tipo di farmaco e dal LEDD (Levodopa equivalent daily dose)

(Pontone G, Neurology, 2006; Avanzi M, Movement Disorders, 2006; Voon V, Neurology, 2006)

Sono stati segnalati casi in associazione con:

Levodopa, pramipexolo, ropinirolo, bromocriptina, pergolide, cabergolina, tolcapone, selegilina, entacapone, rotigotina, aripiprazolo.



# COME INTERVENIRE?

Il management clinico del GAP e di tutte le compulsioni correlate alla terapia dopaminergica sostitutiva nella MP, deve essere mirato ai bisogni individuali e può beneficiare di almeno sette tipi di approccio (Wjtias et al, 2012; Ceravolo et al., 2010; Ramirez-Zamora et al, 2016; Avanzi, 2017):

1. Prevenzione
2. Diagnosi precoce
3. Intervenire sui farmaci
4. Intervenire sulla dipendenza
5. Approccio chirurgico
6. Riduzione del danno
7. Gruppi di sostegno per pazienti e loro familiari



# 1. PREVENZIONE

La possibilità di insorgenza di dipendenze comportamentali dovrebbe essere discussa con tutti i pazienti e con i loro familiari, nel contesto dei potenziali effetti collaterali dei farmaci per la MP, prima dell'inizio del trattamento specialmente se con agonisti dopaminergici. In particolare sarebbe opportuno prestare maggiormente attenzione nel caso di categorie considerate a maggiore rischio: maschi con esordio precoce della MP e casi in cui vi sia una storia premorboza di dipendenze da alcool o sostanze.



## 2. DIAGNOSI PRECOCE

E' importante che il neurologo possa identificare precocemente quei pazienti che pur non presentando un disturbo conclamato dimostrino modificazioni sul piano comportamentale.

Identificazione precoce significa intercettare un disturbo quando ancora non abbia prodotto conseguenze in ambito economico, familiare e sociale, quindi agire sulla terapia e sull'informazione in modo meno stigmatizzante ma, soprattutto, piu efficace.

Per eseguire un follow-up strutturato nel tempo sono disponibili test validati per indagare dipendenze comportamentali, punding e DDS, quali il QUIP (Weintraub et, al, 2009), i criteri diagnostici per le compulsioni correlate alla terapia dopaminergica sostitutiva di Ferrara e Stacy (2008) ed il DDS-PC (Cabrini et al., 2009).

### 3. INTERVENIRE SUI FARMACI

- Diversi casi mostrano un miglioramento della situazione con la diminuzione dei dosaggi utilizzati dei farmaci dopaminergici, oppure cambiando la tipologia di farmaco, come segnalato da Dodd (2005) e Gallagher et. al (2007).
- La DDS richiede la riduzione forzata della terapia e la stretta collaborazione tra terapeuti e familiari per il controllo dei farmaci, dei soldi e dell'accesso a internet (Ferrara, Stacy, 2008).
- Va utilizzata la più bassa dose dei farmaci efficace nel trattamento dei sintomi motori della MP e sono sconsigliati farmaci al bisogno. In genere sono meno rischiosi i farmaci dopaminergici a lunga durata d'azione (Ceravolo et.al, 2010).
- Questi interventi in molti casi portano a scarsi risultati, la prognosi è negativa e le ricadute sono frequenti (Lawrence et al., 2003; Evans et al., 2005).
- Diversi farmaci sono stati utilizzati per affrontare la DDS e le varie forme di dipendenza. Possono essere di aiuto gli antidepressivi e nelle forme più resistenti gli antipsicotici (quetiapina e clozapina).
- L'efficacia dell'amantadina è controverso: nello studio di Thomas et al. (2010) i casi di GAP nella MP si sono risolti mentre per Lee et al. (2011) il GAP è risultato più frequente in chi usava l'amantadina.

## 4. INTERVENIRE SULLA DIPENDENZA

Dopo l'indispensabile intervento sui farmaci molti pazienti mantengono le loro dipendenze comportamentali. Questo avviene principalmente nel caso in cui l'intervento sui farmaci non venga fatto precocemente, e in cui di conseguenza il paziente sviluppi e mantenga una effettiva dipendenza.

A questo punto è però possibile affrontarle con le consuete strategie per le dipendenze, quali psicoeducazione, counselling, invio a gruppi di supporto, psicoterapia, coinvolgimento dei familiari per arrivare alla restrizione della disponibilità monetaria, dell'accesso a internet, dell'accesso ai casinò, dell'eccesso di assunzione di farmaci (Wjtias et al., 2012).

## 5. APPROCCIO CHIRURGICO

La stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico (STN-DBS) è efficace nel trattamento degli stadi avanzati della MP, che non rispondono più alle terapie farmacologiche.

I risultati dell'utilizzo della STN-DBS nel trattamento di dipendenze comportamentali, punding e DDS sono stati nel tempo sia buoni sia scarsi.

Addirittura in certi casi la STN-DBS ha scatenato episodi di ipersessualità e gioco d'azzardo (Wjtias et al., 2012).

In un recente studio prospettico invece in 11 casi su 12 la STN-DBS ha risolto la DDS (Eusebio et al., 2013), proponendosi di nuovo come una soluzione possibile.

## 6. RIDUZIONE DEL DANNO

Secondo il Professor Robert Ladouceur dell'Università Laval del Quebec in Canada, proporre un gioco controllato invece dell'astinenza può aiutare i giocatori patologici ad affrontare i loro problemi. Il rationale per il controllo piuttosto che per l'astinenza assoluta come obiettivo primario per il gioco d'azzardo patologico nasce da tre considerazioni:

- solo pochi giocatori patologici cercano un trattamento;
- tra quelli che chiedono aiuto ci sono alti tassi di drop out;
- l'astinenza può non essere l'unica soluzione per tutti I giocatori patologici.

Quindi, proporre l'obiettivo del gioco controllato può portare giocatori dipendenti ambivalenti verso il trattamento ed alcuni di loro anche a decidere di passare quale decisione autonoma all'astinenza dal gioco d'azzardo.

## 7. Gruppi di sostegno per giocatori e loro familiari

“I pazienti giocatori patologici e malati di Parkinson si vergognano ed hanno profondi sensi di colpa. Si sentono disperati per i debiti fatti per giocare e alcuni hanno ideazioni suicidarie. I loro familiari si sentono traditi e sono molto arrabbiati per le continue menzogne dei giocatori e per avere perso ulteriore controllo sulle proprie vite. Le menzogne dei giocatori mettono a repentaglio il loro futuro comune. I gruppi di supporto per giocatori e loro familiari si propongono i seguenti obiettivi:

- condividere tra pari le comuni esperienze per sentirsi meno strani e meno soli;
  - confrontarsi su possibili soluzioni delle problematiche complesse che li accomunano;
  - iniziare un lavoro di pacificazione nelle famiglie;
  - avere ulteriore conferma che tutto è nato con la terapia farmacologica, anche se poi la diffusione capillare ambientale delle proposte di gioco d'azzardo legale hanno favorito l'insorgere della fastidiosa comorbilità.
- E' evidente che i familiari hanno bisogno di informazioni ed accudimento almeno quanto i pazienti stessi” (Avanzi e Prever 2015).





# Chi è più vulnerabile?

Pazienti in cui la MP è insorta in età giovanile (51a.), con tratti di novelty seeking, o una storia personale o familiare di dipendenza da alcool.  
(Voon, Arch Neurol., 2007)

In realtà non sono ancora stati individuati dei chiari fattori di vulnerabilità che favoriscano l'insorgere di GAP in corso di MP. Studi epidemiologici su larga scala sono necessari per esaminare meglio questa associazione.

(Pontone, Neurology, 2006)

# **Perché alcuni pazienti rispondono “magicamente” alla semplice riduzione del dosaggio terapeutico?**

Nel modello iniziale del Dr. Carlevaro si può notare che c'è un circolo di apprendimento, e che solo successivamente "il problema si fa autonomo".

Nella nostra esperienza con i giocatori d'azzardo, abbiamo spesso avuto il riscontro che il giocatore "si perde" e diventa dipendente “solo” dopo una grossa vincita. L'apprendimento incentivo ci mette lo zampino. L'associazione allora diventa pavloviana ed irreversibile.

Più precocemente si riesce ad intervenire e, possibilmente, quando "l'esperienza comportamentale positiva" non è ancora autonoma e più facilmente “giocare” sui dosaggi e sulla tipologia della terapia dopaminergica ha da solo un grosso impatto sui risultati delle cure.

# CONCLUSIONI

- Il gioco d'azzardo patologico è una dipendenza che, insieme ad altre dipendenze comportamentali, può insorgere in chi sta facendo indispensabili cure per la Malattia di Parkinson: questi pazienti a volte si aumentano autonomamente i dosaggi dei farmaci, per affrontare il deterioramento da M.P, e pur non avendo scelto di diventare tossicodipendenti in effetti si comportano come tali.
- E' importante coinvolgere il caregiver più stretto, per metterlo al corrente dei rischi che il paziente può correre.
- Tutti i farmaci dopaminergici usati per la cura della Malattia di Parkinson possono indurre il gioco d'azzardo patologico indipendentemente dal LEDD (Levodopa Equivalent Daily Dose) .

# CONCLUSIONI

- La prima reazione del paziente parkinsoniano sarà quella di negare o minimizzare il problema del GAP, nell'ambivalenza di volersi curare, ma anche no.
- Il neurologo deve sospettare che i suoi pazienti non si attengano alle terapie prescritte.
- L'intervento terapeutico deve essere mirato ai bisogni individuali.
- L'adeguamento della terapia dopaminergica ai minimi dosaggi efficaci a controllare i disturbi motori, è sempre il primo intervento da fare.



# CONCLUSIONI

- La collaborazione con i caregivers prevede il controllo della adeguata somministrazione della terapia, il controllo del denaro e la segnalazione delle sintomatologie di accompagnamento anche se apparentemente lontane dalla MP.
- Per anticipare la diagnosi si possono utilizzare test standardizzati questo spesso permette di evitare “l'apprendimento” della dipendenza e ne rende più facile la cura.
- Quando si manifesta questa patologia iatrogena si può curare solo con la stretta collaborazione tra paziente, neurologo, psichiatra, medico del Ser.T., psicologo e familiari.

**WE HAVE MET  
THE ENEMY  
AND HE IS US.**



# Cortemaggiore (PC)

## Capitale dell'antico stato Pallavicino





*Un  
marchio  
inconfondibile*

**SUPERCORTEMAGGIORE**  
*la potente benzina italiana*







*GRAZIE!*

# MALATTIA DI PARKINSON E ADDICTION : VERSO UN PROTOCOLLO D'INTESA TRA NEUROLOGIA E SERDP

## INTRODUZIONE

**Dr. Maurizio Avanzi**

SerDP di Levante e Ponente, AUSL di Piacenza

Bologna 3 Ottobre 2019



Neurol Sci (2004) 25:98–101  
DOI 10.1007/s10072-004-0238-z

## CASE REPORT

M. Avanzi · E. Uber · F. Bonfà

# Pathological gambling in two patients on dopamine replacement therapy for Parkinson's disease

Received: 29 December 2003 / Accepted in revised form: 22 February 2004

**Abstract** We describe two cases where increases in dopaminergic therapy were initiated by the patients due to perceived deterioration in symptoms of idiopathic Parkinson's disease. Shortly afterwards, both cases also met clinical criteria for pathological gambling. To date, only 29 cases of pathological gambling in patients with Parkinson's disease have been reported. This "pathological gambling disorder" is an addiction-like behavior triggered by excessive dopaminergic drugs and does not respond to standard therapy for pathological gambling. It only responds to an adjustment of Parkinson's disease therapy.

## Prevalence of Pathological Gambling in Patients With Parkinson's Disease

Maurizio Avanzi, MD,<sup>1\*</sup> Mario Baratti, MD,<sup>2</sup> Silvia Cabrini,<sup>3</sup> Elena Uber, MD,<sup>1</sup> Gianni Brighetti,<sup>3</sup>  
and Flavio Bonfà, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Division on Addiction, Hospital of Cortemaggiore, Azienda Unità Sanitaria Locale of Piacenza, Piacenza, Italy*

<sup>2</sup>*Neurological Division, Hospital of Carpi, Azienda Unità Sanitaria Locale of Modena, Modena Italy*

<sup>3</sup>*Department of Psychology, University of Bologna, Bologna, Italy*

---

**Abstract:** Pathological gambling (PG) is a psychiatric disorder characterized by loss of control of gambling, which has repercussions on family, personal, and professional life. Several recent studies have reported the relationship between PG and the treatment of Parkinson's disease (PD), but no prevalence study has yet been conducted to investigate this correlation. The purpose of this study was to evaluate the prevalence of PG in Italian patients with PD on dopamine replacement therapy. The prevalence of PG in a PD sample (n = 98) and in an age- and sex-matched control group (n = 392) was obtained. The

prevalence of PG results significantly higher ( $P = 0.00001$ ) in PD patients than in control subjects (6.1% vs. 0.25%). Our results emphasize that PG in patients with idiopathic PD on dopamine replacement therapy is an emergent comorbidity, but probably at present the condition is not properly diagnosed because it is mostly unknown. © 2006 Movement Disorder Society

**Key words:** Parkinson's disease; pathological gambling; dopamine; behavioral addiction; prevalence

---



ELSEVIER

Parkinsonism and Related Disorders 14 (2008) 257–258

Parkinsonism &  
Related Disorders

[www.elsevier.com/locate/parkreldis](http://www.elsevier.com/locate/parkreldis)

Case report

## The thrill of reckless driving in patients with Parkinson's disease: An additional behavioural phenomenon in dopamine dysregulation syndrome?

Maurizio Avanzi<sup>a,\*</sup>, Mario Baratti<sup>b</sup>, Silvia Cabrini<sup>c</sup>, Elena Uber<sup>a</sup>,  
Gianni Brighetti<sup>c</sup>, Flavio Bonfà<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Division on Addiction, Hospital of Cortemaggiore, AUSL of Piacenza, Italy*

<sup>b</sup>*Neurological Division, Hospital of Carpi, AUSL of Modena, Italy*

<sup>c</sup>*Department of Psychology, University of Bologna, Italy*

Received 19 March 2007; received in revised form 24 April 2007; accepted 24 April 2007

### Abstract

We report two male patients with Parkinson's disease who developed compulsive risk-seeking driving behaviour as a result of self-administering high doses of L-dopa despite an adequate therapeutic response at lower doses. When L-dopa reduction was feasible, it resulted in cessation of unsafe driving. We believe that this impairment in driving performance, due to deliberate overuse of dopaminergic medication, should be included as a new behavioural phenomenon in dopamine dysregulation syndrome.

© 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Parkinson's disease; Driving; Dopamine dysregulation syndrome; Impulsive disorders; Risk taking



Neurol Sci

DOI 10.1007/s10072-009-0101-3

ORIGINAL ARTICLE

## **Preliminary evaluation of the DDS-PC inventory: a new tool to assess impulsive–compulsive behaviours associated to dopamine replacement therapy in Parkinson’s disease**

**Silvia Cabrini · Mario Baratti · Flavio Bonfà ·  
Giulio Cabri · Elena Uber · Maurizio Avanzi**

Received: 15 October 2008 / Accepted: 18 May 2009

© Springer-Verlag 2009

**LELENE** **QUANDO UN FARMACO TI DISTRUGGE LA VITA**



Regione Emilia-Romagna  
Assemblea legislativa  
Fascicolo: 2017.2.4.1.516  
AL/2017/20475 del 27/04/2017

**OGGETTO 4553**



Movimento 5 Stelle

Gruppo Assembleare Regione Emilia-Romagna

Bologna, 26 aprile 2017

**OGGETTO**      4 5 5 3

Alla Presidente  
dell'Assemblea legislativa  
della Regione Emilia-Romagna

cons. Simonetta Saliera

**Interrogazione a risposta scritta**



### **premessato che**

- la Malattia di Parkinson (MdP) è una malattia del Sistema Nervoso Centrale caratterizzata da una progressiva degenerazione di una popolazione di neuroni localizzati in una struttura del cervello detta "substantia nigra" situata nel mesencefalo, che controlla principalmente i movimenti del corpo, la lesione anatomica si traduce in disturbi motori (tremore, bradicinesia, rigidità muscolare, distonie ed instabilità posturale), ma anche non motori (deficit di memoria e delle capacità cognitive, ansia e depressione, confusione, dolore, disturbi del sonno e gastrointestinali);
- la MdP ha un considerevole impatto sulla persona, non solo sul piano strettamente funzionale, ma anche sul piano psicologico e sociale in quanto, limitando il paziente dal punto di vista motorio, ne compromette l'autonomia e determina una serie di importanti implicazioni psicologiche ed emotive (perdita di sicurezza nelle proprie capacità relazionali, lavorative, ecc.);
- una percentuale non trascurabile dei pazienti con Parkinson può sviluppare, come probabile effetto collaterale alle cure, disturbi del controllo degli impulsi, come ipersessualità, shopping compulsivo e gambling cioè il gioco d'azzardo patologico (GAP);

### rilevato che

- in questi giorni si è avuta notizia del caso di una signora 65enne riminese, che dopo aver avviato una cura con farmaci specifici sembra sia stata vittima di uno degli effetti collaterali: la mancanza di controllo degli impulsi che possono includere comportamenti come la dipendenza dal gioco;
- dalla stampa locale si apprende che la donna in questione durante la sua vita era sempre stata parsimoniosa e attenta a ogni spesa, tanto da consentire alla sua famiglia di mettere da parte risparmi consistenti, che dovevano essere destinati alle figlie, ma quei risparmi adesso si sono volatilizzati in pochi mesi, dopo che la donna purtroppo ha scoperto di essere malata di Parkinson;
- i risparmi non si sono volatilizzati per spese mediche ma per azzardopatia;
- la donna per contrastare la malattia neurodegenerativa, che porta col tempo ad avere sempre maggiori problemi di movimenti e di equilibrio, si era rivolta ad uno specialista che gli aveva prescritto una cura mirata;
- da quel momento la donna non è riuscita più frenare l'impulso al giocare d'azzardo, arrivando a dilapidare tutto il patrimonio familiare: ad accorgersi del tutto, ma quando ormai era troppo tardi, sono state le due figlie, una volta visto l'estratto conto della banca;



## INTERROGA LA GIUNTA E L'ASSESSORE COMPETENTE PER SAPERE

- vista la particolare criticità che riveste la patologia in oggetto in merito alla correlazione con l'azzardopatia, indipendentemente dalla causa di natura farmacologica o connessa direttamente con la patologia, che comporta per i pazienti affetti da Parkinson un rischio di azzardopatia elevato, se non ritengano opportuno introdurre, tramite il Servizio Sanitario Regionale, azioni mirate, per evitare che le persone affette da tale patologia possano, attraverso il gioco d'azzardo lecito, mettere a repentaglio il proprio patrimonio;
- se nel percorso di presa in carico dei malati, dallo specialista fino al medico di base, siano stati attuati tutti gli strumenti utili affinché gli operatori sanitari (che se ne prendono cura) siano consapevoli che nei pazienti trattati con agonisti della dopamina si possono verificare disturbi comprendenti il gioco d'azzardo patologico e, contestualmente, informino anche i familiari dei rischi connessi;



## **COLLABORAZIONI POSSIBILI tra Neurologia e Ser.T**

- Screening dei fattori di rischio pre-trattamento
- Screening periodico per la diagnosi precoce
- Consenso informato condiviso
- PDTA (Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale)
- Rete nota di referenti
- Coinvolgimento dei familiari
- Sintesi in una circolare di indirizzo regionale

# Parkinson's drug sends patients on orgy of gambling, shopping and sex

(<https://www.ctvnews.ca/parkinson-s-drug-sends-patients-on-orgy-of-gambling-shopping-and-sex-1.505516>)



W5 Staff

Published Saturday, April 24, 2010 6:59PM EDT

Constant cramping, unwanted tremors, excruciating pain, and slurred speech: these are the unbearable symptoms many of those living with Parkinson's disease endure -- a debilitating disorder of the brain that affects approximately 100, 000 Canadians. One of them is Raymond Harrison. The 48-year-old former logger from Clearwater, British Columbia, had been diagnosed with Parkinson's while in his early thirties.

In 1999, after suffering worsening conditions, Harrison decided to try a new drug, called Mirapex, recently approved in Canada. The drug was recommended by his doctor and promised Harrison a better life, free from tremors and pain. Mirapex mimics the effects of dopamine -- a chemical lacking in the brain of Parkinson's patients -- and helps patients regain control of their movements.

Harrison, a husband and father, is one of thousands of Canadian Parkinson's patients prescribed Mirapex -- or one of its generic versions containing pramipexole. For Harrison, Mirapex held the promise of better health, letting him continue to fish and play baseball with his four active sons.

## RELATED LINKS


- [Mirapex Class Action Statement of Claim: 'Canadian class action statement of claim' \(Statement of Claim Gerard Schick\)](#)
- [US Decision Mirapex Lawsuit 'US Court decision re Mirapex liability' \(Mirapex Product Liability Class Action □\)](#)
- [Boeringer Ingelheim reponse to W5 request for an interview](#)

Instead, Harrison entered a very dark and destructive world of gambling and sex addictions that made him want to end his life only months after first taking Mirapex.

His wife, Jerrie Wilkie, was among the first to notice the changes in her husband.

"He was a lot more short-tempered. He became a lot more selfish. Spending money started to become pretty important to him. He basically started with "scratch 'n wins". That was where it all started -- the gambling" said Wilkie.

Harrison's gambling got worse. He soon moved from "scratch 'n win" lottery tickets to spending hours at casinos and online gambling, losing a total of \$200,000.



Risultati della sperimentazione clinica precedentemente segreti sono stati presentati come parte delle prove del processo [Charbonneau v. Boehringer Ingelheim] che mostra che la compagnia farmaceutica sapeva già nel 1995 che Mirapex può causare comportamenti compulsivi.

**QUAND  
L'ARGENT  
PARLE, LA  
VERITE SE TAIT**

Disturbo del controllo degli impulsi nella  
Malattia di Parkinson:  
epidemiologia, fisiopatologia e gestione  
della terapia dopaminergica

Franco Valzania

Dir. SOC Neurologia

AUSL-IRCCS Reggio Emilia



# IMPULSE CONTROL DISORDERS (ICD)

Il disturbo del controllo degli impulsi (ICD) è una classe di disturbi psichiatrici caratterizzati da **impulsività, incapacità di resistere ad una tentazione, urgenza a compiere un certo atto**, che può danneggiare se stessi o gli altri.

Cinque fasi comportamentali caratterizzano l'impulsività: a) impulso, b) tensione crescente, c) piacere dell'azione, d) sollievo dal desiderio e, infine, e) il senso di colpa (che può anche non sorgere)

Table 1

## Clinical characteristics of impulse control disorders

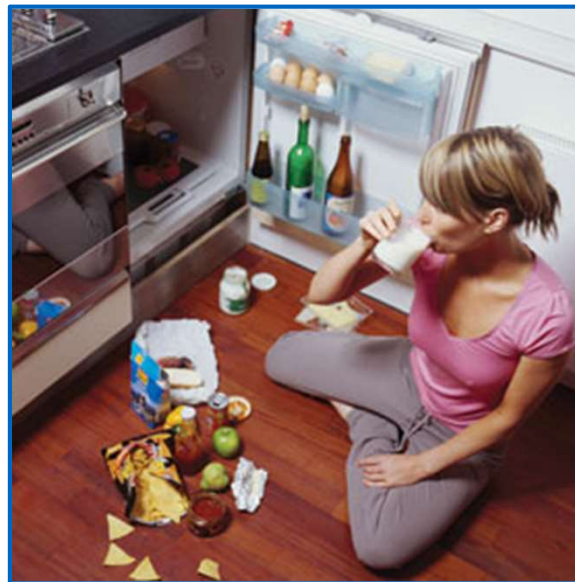
	Pathological gambling (PG)	Kleptomania	Trichotillomania	Intermittent explosive disorder (IED)	Pyromania	Pathological skin picking	Compulsive buying	Compulsive sexual behavior
Age at onset (years)	30	16 - 20	11 - 13	14 - 16	18	Bimodal: early 20s and 30 - 45	18 - 30	18
Sex	32% - 59.5% females	63% females	93.2% females	Trend toward male predominance	52.4% males	87.1% - 94.1% females	80% - 92% females	88.5% males
Lifetime comorbidities	Affective: 60% - 76% Anxiety: 16% - 40% SUD: 25% - 63% ICD: 18% - 43%	Affective: 59% - 75% ICD: 20% - 46%	Affective: 65% SUD: 22% Obsessive-compulsive disorder: 16%	Anxiety: 58.1% SUD: 35.1% ICD: 5% - 44.9%	Affective: 61.9% SUD: 33% ICD: 67%	Affective: 79% Anxiety: 56% SUD: 38%	Affective: 21% - 100% SUD: 21% - 46% IED: 21% - 40% Eating disorder: 8% - 35%	SUD: 64% Anxiety: 50% Affective: 39%
Family history*	AUD: 56.5% PG: 20%	Affective: 20% - 35%	AUD: 21.6% SUD: 14.7%	Affective: 56% SUD: 80% ICD: 56%	Unknown	SUD: 38% Affective: 25%	SUD: 25% Affective: 20%	Unknown

SUD, substance use disorder; ICD, impulse control disorder; AUD, alcohol use disorder.

\*At least 1 first-degree relative with a psychiatric disorder.

# IMPULSE CONTROL DISORDERS (ICD) in Parkinson disease

- Pathological Gambling
- Compulsive Shopping
  - Hypersexuality
  - Binge eating
- Journaling/Blogging/Internet addiction
  - Paraphilia



# Impulse Control Disorders in Parkinson Disease

## A Cross-Sectional Study of 3090 Patients

Daniel Weintraub, MD; Juergen Koester, PhD; Marc N. Potenza, MD, PhD;  
 Andrew D. Siderowf, MD, MSCE; Mark Stacy, MD; Valerie Voon, MD;  
 Jacqueline Whetteckey, MD; Glen R. Wunderlich, PhD; Anthony E. Lang, MD, FRCPC

**Table 3. Multivariable Analyses of ICD Correlates in Entire Study Population**

Variable <sup>a</sup>	All Subjects (N=3090)	
	OR (95% CI)	P Value
Age, ≤65 vs >65 y	2.50 (1.98-3.15)	<.001
Not married vs married	1.48 (1.16-1.89)	.002
Living in the United States	1.62 (1.25-2.10)	<.001
Current smoking	1.70 (1.07-2.70)	.02 ●
Family history gambling problems	2.08 (1.33-3.25)	.001
Dopamine agonist treatment	2.72 (2.07-3.57)	<.001
Levodopa treatment	1.51 (1.09-2.09)	.01 ●

ICDs in 13.6% of patients:

- Gambling in 5.0%
- Compulsive sexual behavior in 3.5%
- Compulsive buying in 5.7%
- Binge-eating disorder in 4.3%

3.9% had 2 or more ICDs

Male > P.Gambl, C.Sexual;  
 Female > C.Buying,  
 B.Eating

Lower prevalence rates (0.32-1.3%), for PG in China and Korea, where the opportunity to gamble is restricted (*Lee et al, PRD 2009; Fan et al, Neurosci Lett, 2009*)

# Reports of Pathological Gambling, Hypersexuality, and Compulsive Shopping Associated With Dopamine Receptor Agonist Drugs

Thomas J. Moore, AB; Joseph Glenmullen, MD; Donald R. Mattison, MD, MS

*JAMA Intern Med.* 2014;174(12):1930-1933. doi:10.1001/jamainternmed.2014.5262  
Published online October 20, 2014.

1580 events indicating ICDs: 710 for dopamine receptor agonist drugs and 870 for other drugs.

A signal was also seen for aripiprazole, an antipsychotic classified as a partial agonist of the D3 receptor

Figure. Trend Over Time for Reports of Pathological Gambling, Hypersexuality, and Related Impulse Control Disorders

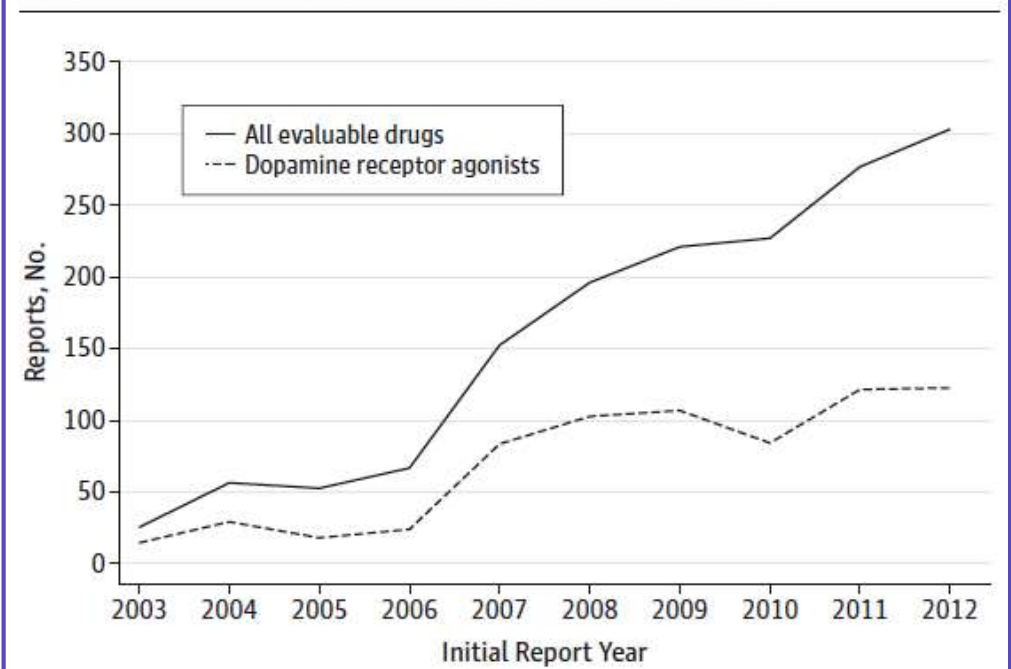


Table 3. Dopamine Receptor Agonist Drugs Associated With Impulse Control Disorder Events

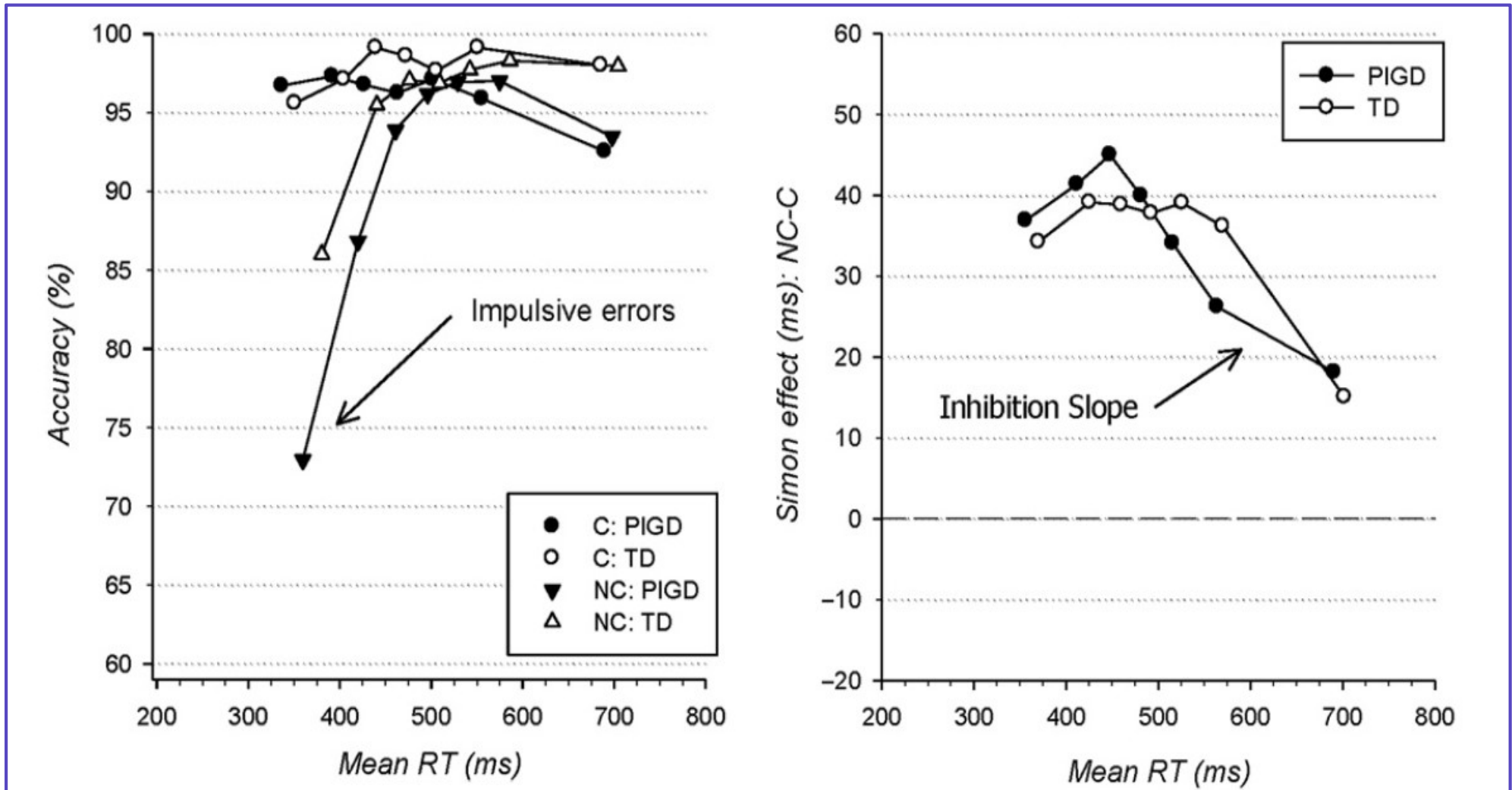
Drug	ICD Events, No.	All Events, No.	D <sub>3</sub> Selective	PRR <sup>a</sup>
Pramipexole	410	2095	Yes	455.9
Ropinirole	188	2414	Yes	152.5
Cabergoline	56	1592	No	62.9
Bromocriptine	30	613	No	86.1
Rotigotine	14	677	No	36.0
Apomorphine	12	605	No	34.5

proportional reporting ratio



C'è un fenotipo particolare ?

# Differential susceptibility to motor impulsivity among functional subtypes of Parkinson's disease



PIGD patients made significantly more impulsive motor errors

Wylie et al, JNNP 2012

# Increased risk of impulse control symptoms in Parkinson's disease with REM sleep behaviour disorder

M L Fantini,<sup>1,2,3</sup> L Macedo,<sup>4</sup> M Zibetti,<sup>2</sup> M Sarchioto,<sup>2</sup> T Vidal,<sup>4</sup> B Pereira,<sup>5</sup>  
A Marques,<sup>1,3</sup> B Debilly,<sup>1,3</sup> P Derost,<sup>1,3</sup> M Ulla,<sup>1,5</sup> N Vitello,<sup>3</sup> A Cicolin,<sup>2</sup>  
L Lopiano,<sup>2</sup> F Durif<sup>1,5</sup>

*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;**0**:1–6.

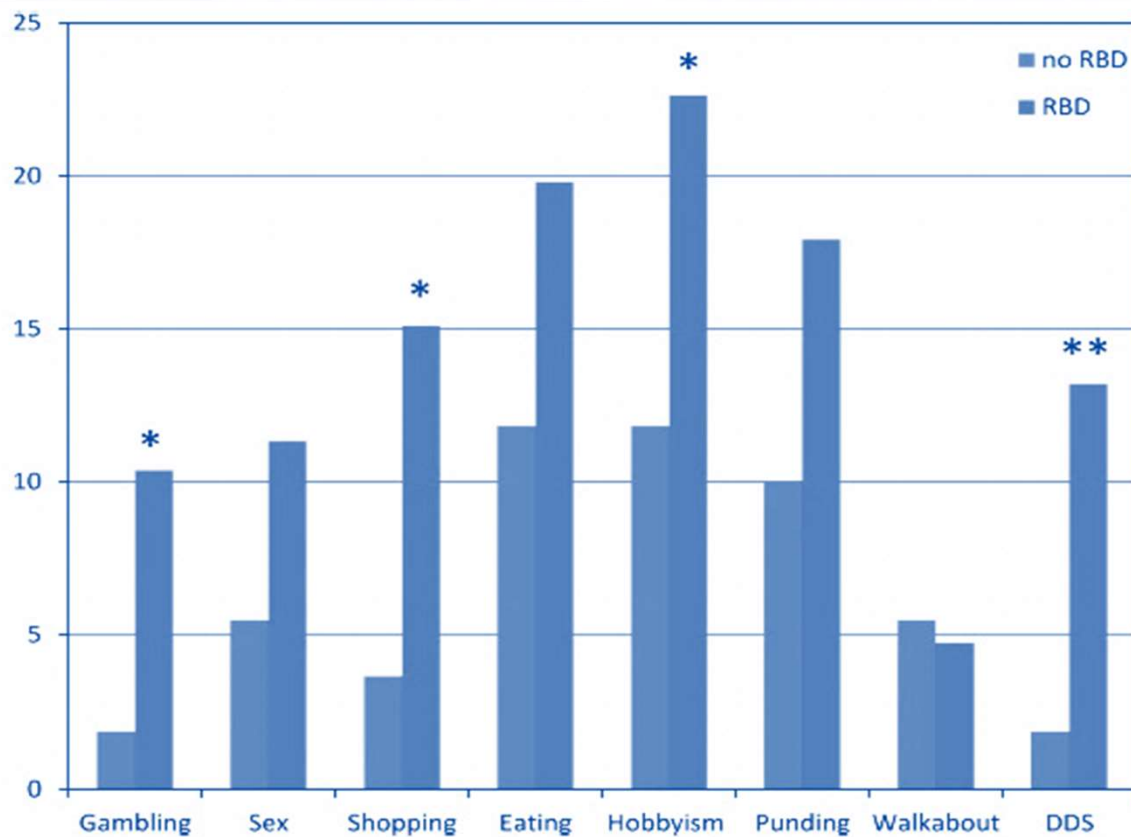


Figure 1 Frequencies of impulse control disorder (ICD) and related behaviour symptoms in patients with Parkinson's disease with and without probable REM sleep behaviour disorder. DDS, Dopa Dyregulation Syndrome. \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.005$ .

PD-pRBD patients (49%) had a longer PD duration, a higher H&Y score, a greater LEDD but no difference in DA use, compared to PD-without pRBD.

A higher proportion of one or more current ICDs and related behaviours symptoms was reported in PD-pRBD compared to PD-without RBD (53% vs 28%;  $p=0.0002$ ).



Study	Sample	Main findings
Santangelo et al. [88]	15 PD patients with PG 15 PD patients	Lower performances of PD-PG patients in the FAB, phonological verbal fluency, TMT B-A
Voon et al. [89]	14 PD patients with ICD 14 PD patients 16 HCs	Lower performances of PD-ICD patients in spatial working memory tasks
Djamshidian et al. [90]	18 PD patients with ICD 12 PD patients 22 HCs	Lower performances of PD-ICD patients in forward and backward working memory tasks
Siri et al. [94]	21 PD patients with PG 42 PD patients	Better performances of PD-ICD patients in MMSE, R and verbal fluencies, attentive matrices
Rossi et al. [93]	7 PD patients with PG 13 PD patients	Any cognitive difference
Vitale et al. [91]	13 PD patients with HS 12 PD patients with CE 14 PD patients with PG 10 PD patients with ICDs 14 PD patients	Lower performances of PD-ICD whole group in Rey lower performances of PD-HS in the Stroop Interfer PD-PG patients; better performances of PD-PG pati comparison to other groups
Biundo et al. [92]	35 PD patients with ICD 24 PD patients	Lower performances of PD-ICD patients in TMT

## Executive Function



Regulates, controls and manages thought and actions



musingsofanaspie.com

frontiers in  
**AGING NEUROSCIENCE**

**REVIEW ARTICLE**

published: 14 November 2014  
doi: 10.3389/fnagi.2014.00318



## Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease

Guoxin Zhang<sup>1†</sup>, Zhentao Zhang<sup>2\*†</sup>, Ling Liu<sup>1</sup>, Jiaolong Yang<sup>1</sup>, Jinsha Huang<sup>1</sup>, Nian Xiong<sup>1</sup> and Tao Wang<sup>1\*</sup>

*In comparison with PD patients without ICDs, those who have ICDs present severer cognitive impairments, particularly **executive functions**. Specific difficulties in **inhibitory control** during cognitive or motor performances have also been involved in the etiology of ICDs development*

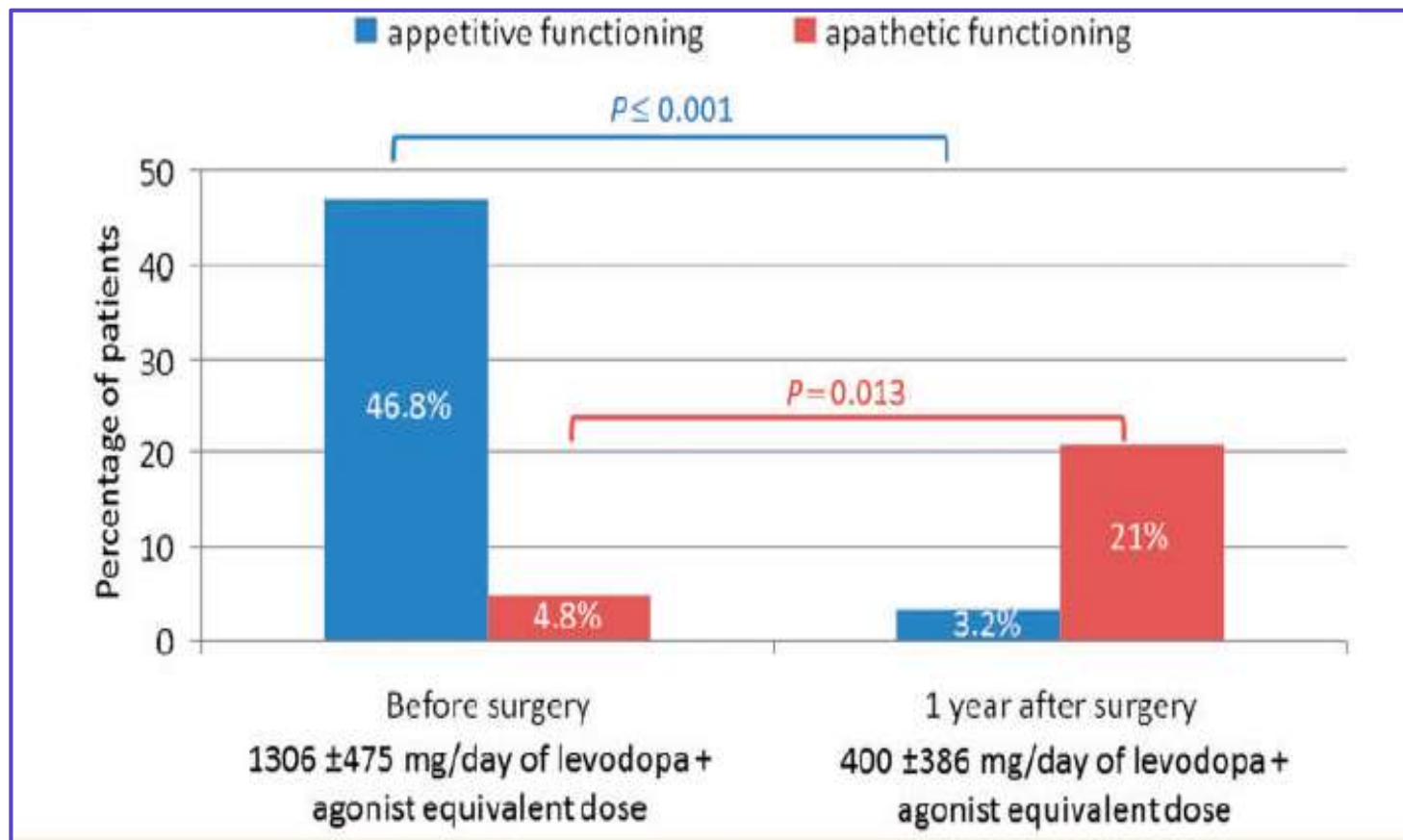
For PD patients with an ICD, a large case–control study found that ICD patients drawn from the DOMINION study reported significantly more:

- depression
- anxiety
- OCD
- novelty-seeking
- impulsivity symptoms

# ICDs and PSYCHIATRIC COMORBIDITY

(Voon, Sohr et al., 2011)

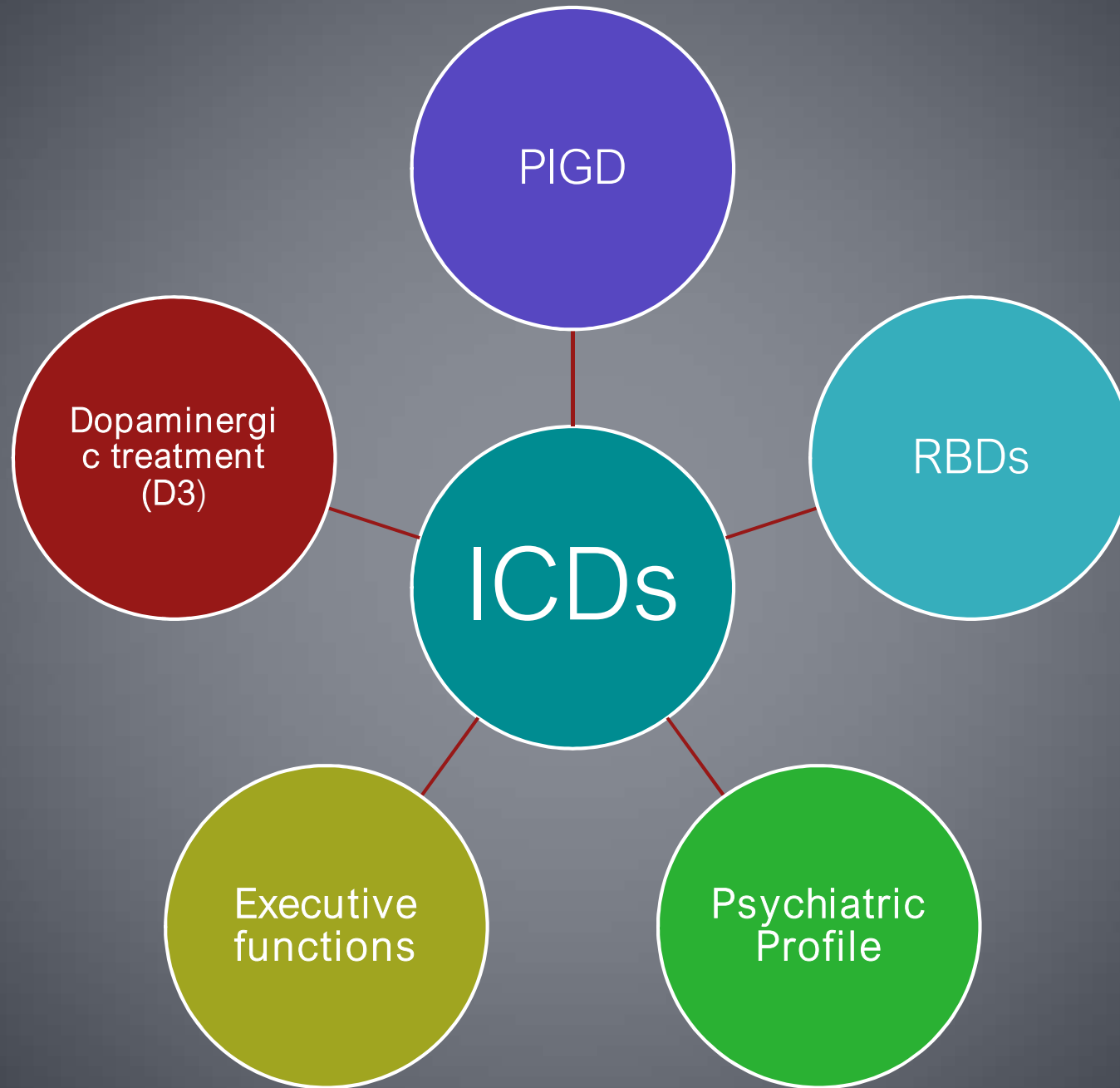
- It has been argued that apathy and ICDs are at opposite ends of a hypodopaminergic–hyperdopaminergic behavioral continuum (Ardouin et al., 2009; Leroi, Andrews, et al., 2012),
- DBS-patients experienced improvement in ICD behaviors but worsening in apathy symptoms when DA treatment was discontinued post-DBS (Thobois et al., 2010).



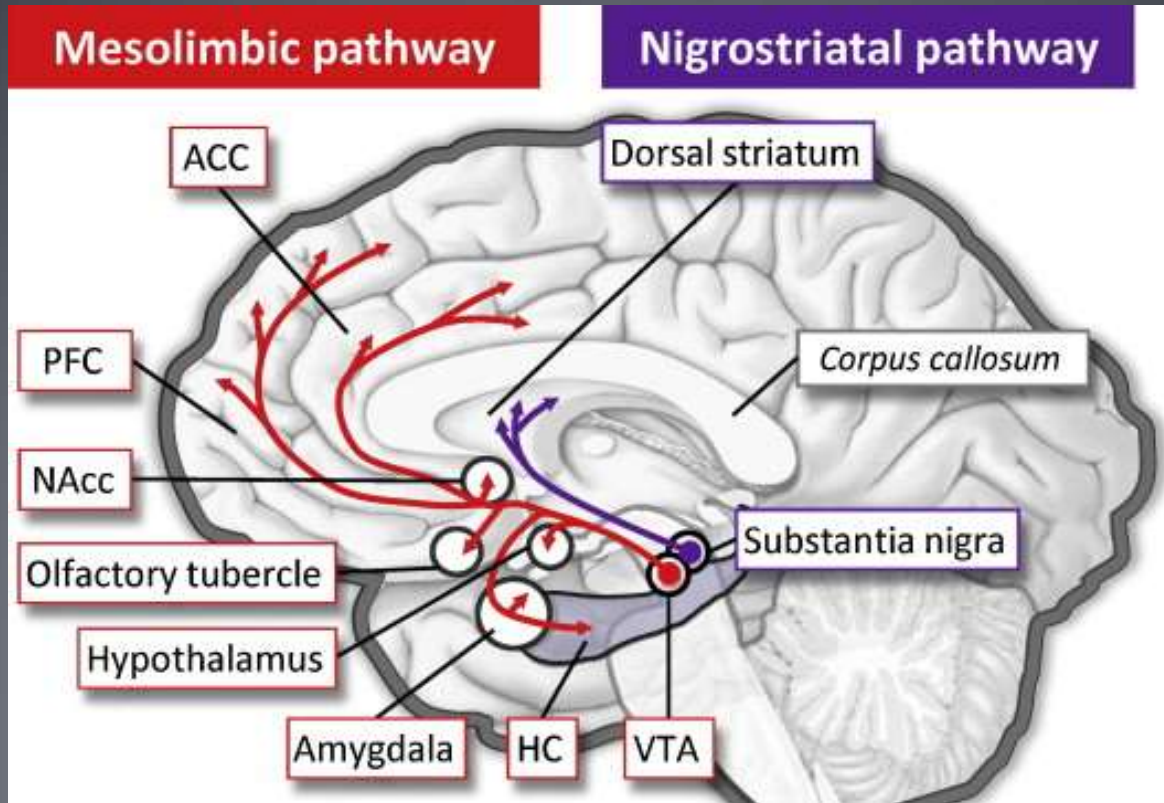
- It has been argued that apathy and ICDs are at opposite ends of a hypodopaminergic–hyperdopaminergic behavioral continuum (Ardouin et al., 2009; Leroi, Andrews, et al., 2012),
- DBS-patients experienced improvement in ICD behaviors but worsening in apathy symptoms when DA treatment was discontinued post-DBS (Thobois et al., 2010).

However, both impulsivity and apathy can be conceptualized as dysexecutive symptoms and frequently cooccur in other neuropsychiatric disorders.

Similarly, what may appear to be apathy may be a behavioral response to an ICD or a facet of depression or cognitive impairment.



# Fisiopatologia



Mesolimbic and Mesocortical pathways:  
 Ventral Tegmental Area to Nucleus Accumbens, Amygdala &  
 Hippocampus, Anterior Cingulate Cortex and Prefrontal Cortex

- . Memory
- . Motivation and emotional response
- . Reward and desire
- . Addiction

The amygdala and the OFC:  
encoding reward-predicting cues



DA enhance hippocampus-dependent long-term memory formation so that reward-related stimuli and contexts are reliably recognized in later situations





The ACC is hypothesized to link rewards with actions and thus has a gating role in action selection following reward cues



**Siracusa. Rubano 22  
barattoli di nutella in un  
supermercato di Siracusa, 2  
arresti**

4 Ottobre 2018

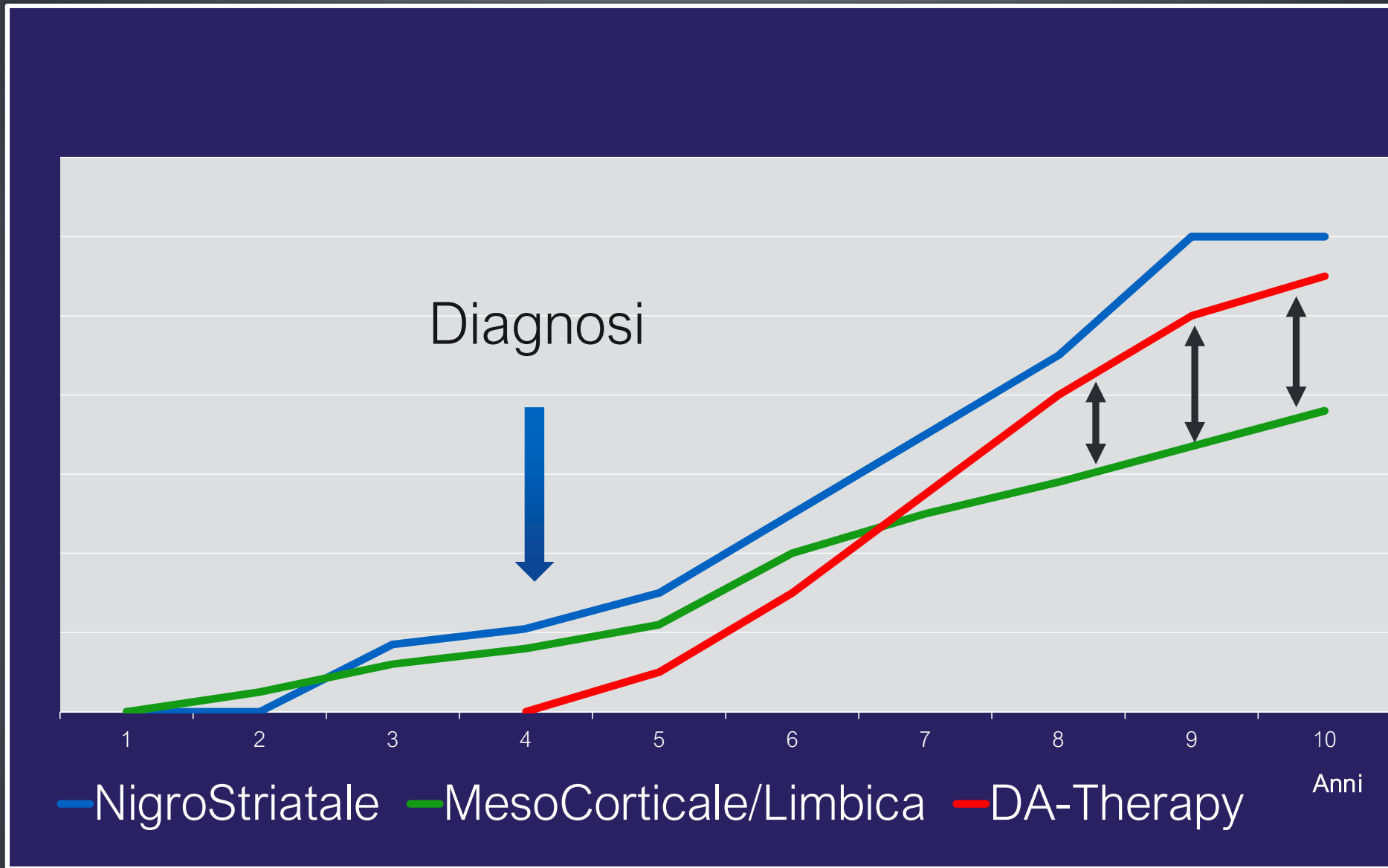


Reward-directed behavior is adaptively controlled by inhibitory influences of the prefrontal cortex (PFC).

Via the OFC and ACC, top-down influences reach mesolimbic areas again and regulate reward-seeking motivation.



# Dopaminergic treatment over time

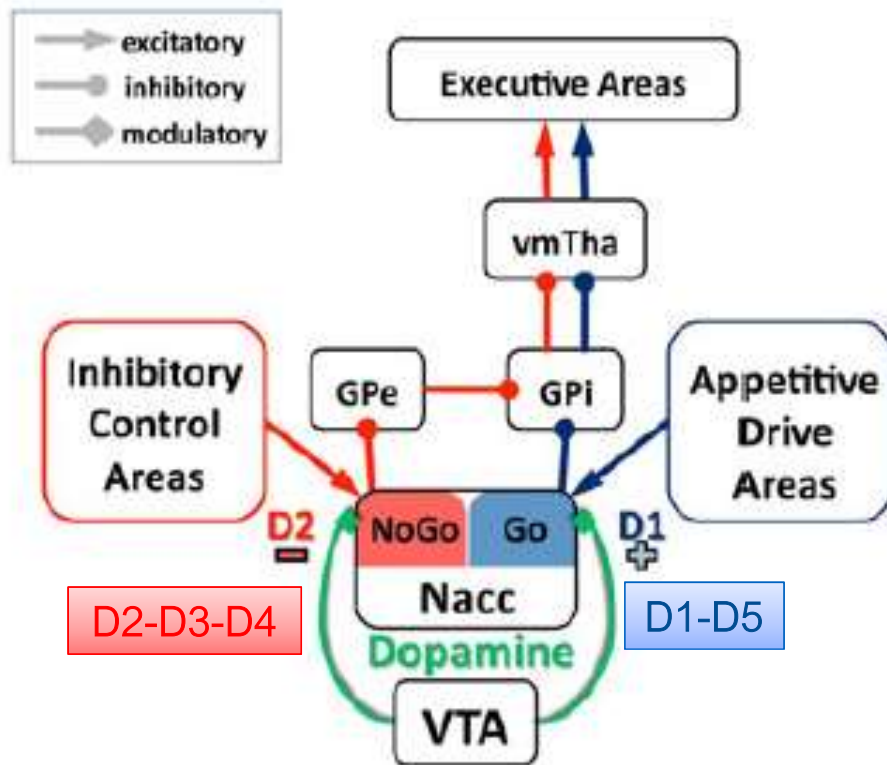


The degeneration of the mesolimbic and mesocortical pathway is generally less severe than the nigrostriatal and is the basis of depression, anxiety and apathy (Agid 1980) but may occur in the premotor phase. (Braak 2003)

# Cognitive overdose hypothesis:

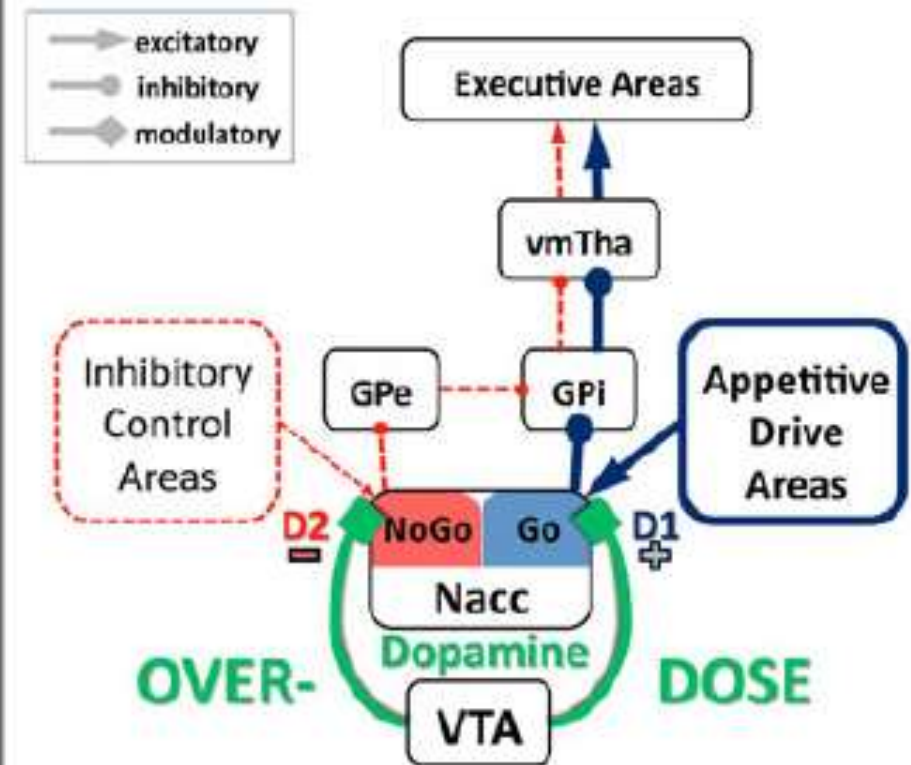
exogenous dopaminergic medication, necessary to correct the depleted dopamine levels in the putamen, might overstimulate the ventral circuitry leading to adverse behavioral and cognitive consequences

## Normal Subject



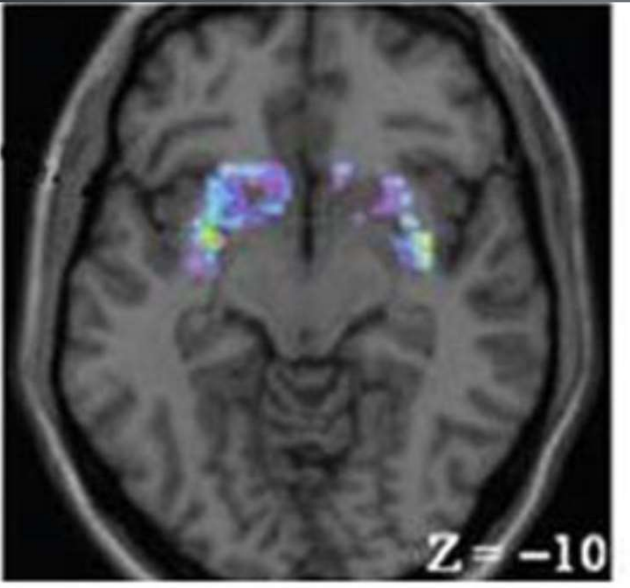
- Indirect pathway, D2 stimulation abates cortical influence, dominates thalamic output during tonic dopamine release
- Direct pathway, D1 stimulation increases cortical influence, dominates thalamic output during phasic dopamine release

## Parkinson Disease

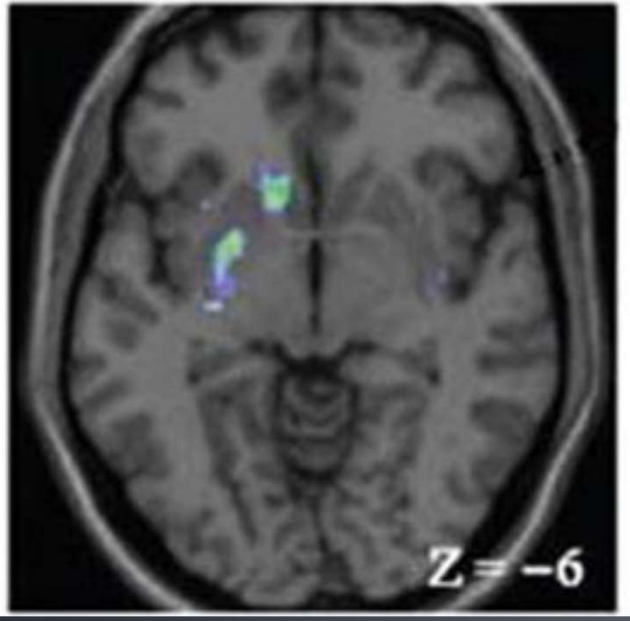


- - - supernormal tonic D2 receptor stimulation -> hampered influence of inhibitory control areas
- augmented phasic D1 receptor stimulation -> strong influence of appetitive drive areas

Increased striatal dopamine release during gambling vs control task (Steeves et al 2009)

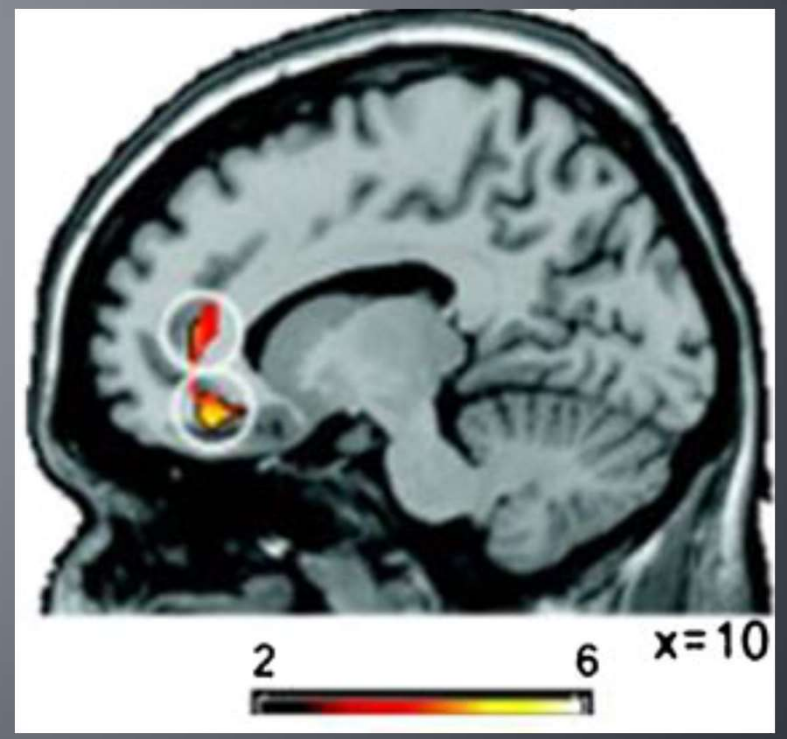


PD  
With PG



PD  
Without PG

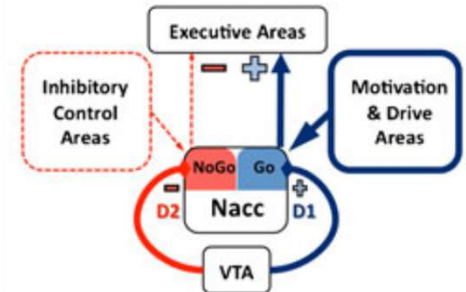
Reduced activation of Orbitofrontal Cortex and Rostral Cingulus in PG after DA administration



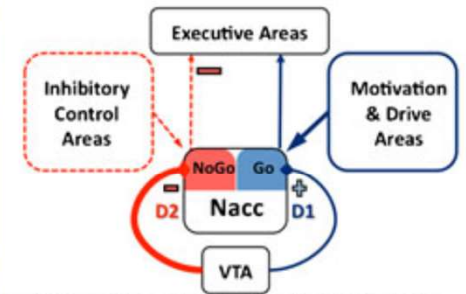
pathological

vulnerable

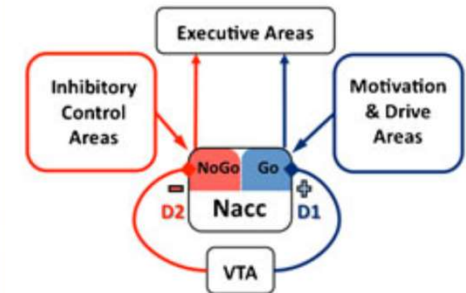
healthy



- NoGo pathway: increased tonic D2 stimulation  
-> reduced influence of inhibitory control areas
- Go pathway: suprathreshold phasic D1 stimulation  
-> pathological influence of motivation and drive areas



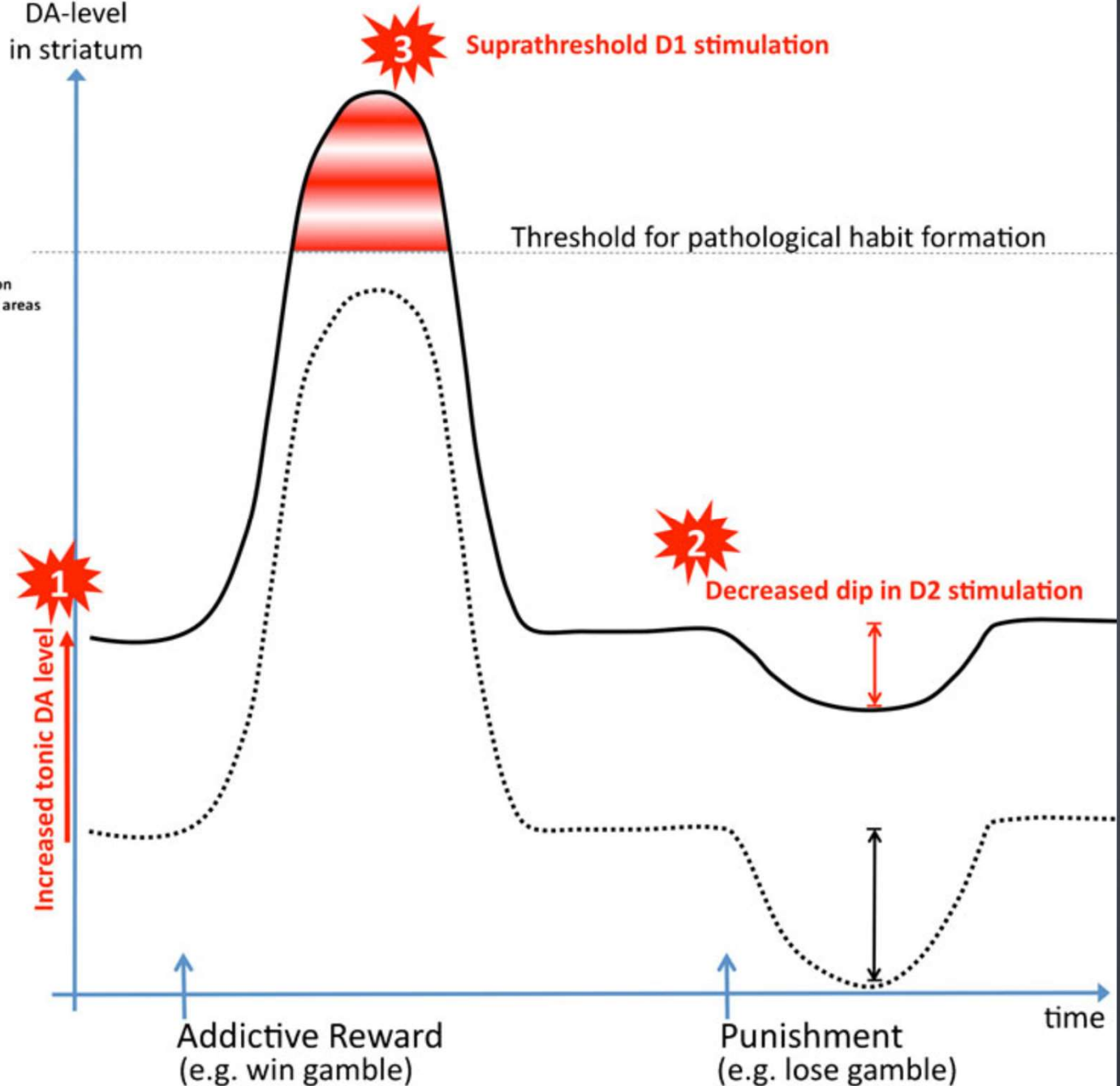
- NoGo pathway: increased tonic D2 stimulation  
-> reduced influence of inhibitory control areas
- Go pathway: subthreshold phasic D1 stimulation



- NoGo pathway: normal tonic D2 stimulation
- Go pathway: subthreshold phasic D1 stimulation

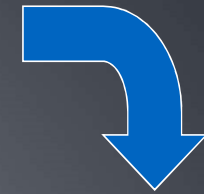
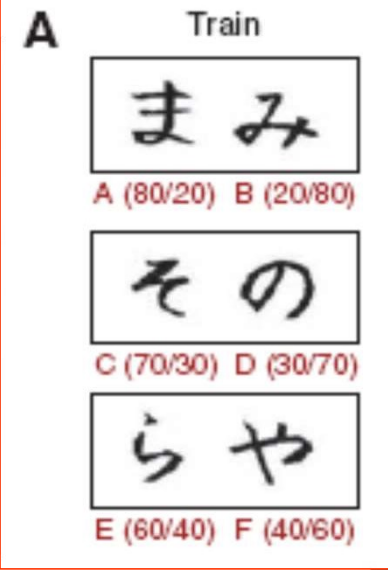
→ excitatory    → modulatory

Synaptic  
DA-level  
in striatum

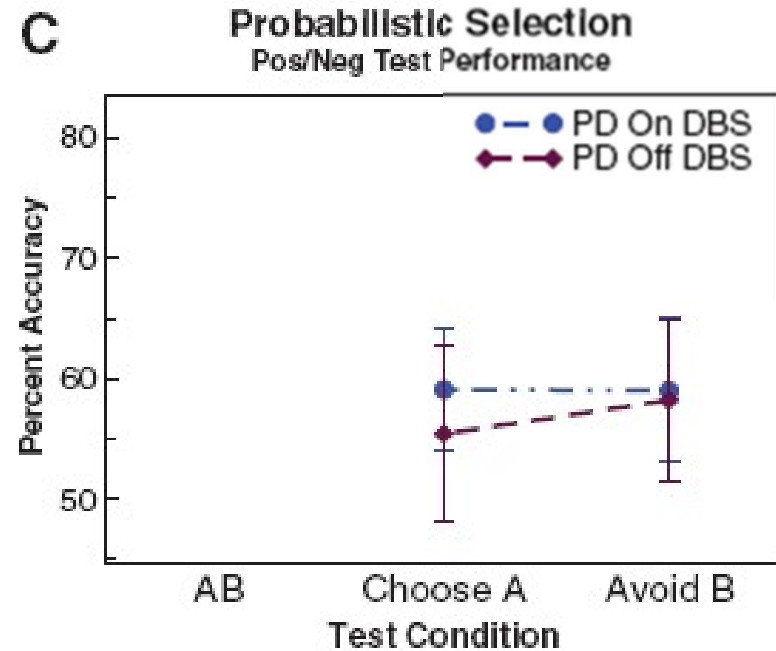
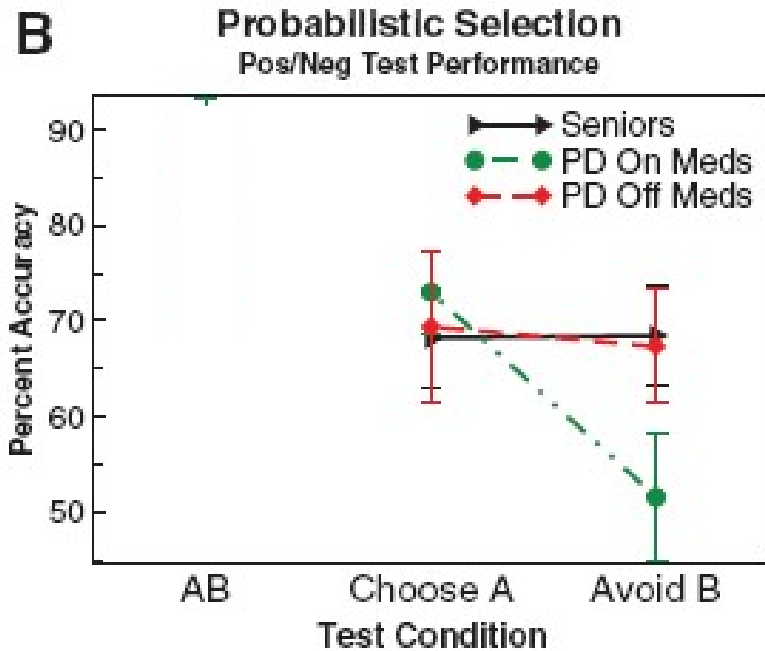


# Hold Your Horses: Impulsivity, Deep Brain Stimulation, and Medication in Parkinsonism

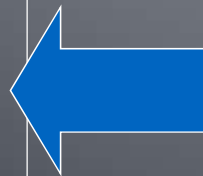
Michael J. Frank,<sup>1\*</sup> Johan Samanta,<sup>2,3</sup> Ahmed A. Moustafa,<sup>1</sup> Scott J. Sherman<sup>3</sup>



Positive/Negative Learning Test



Dotazione recettori D2/D3  
Sistema glutamatergico  
Polimorfismo Genetico



in treated Parkinson's patients. Dopaminergic medication, by tonically elevating dopamine levels and stimulating D2 receptors, prevents learning from negative decision outcomes (11, 13, 18).

## Impulse Control Disorders and Related Complications of Parkinson's Disease Therapy

Alexander M. Lopez, MS<sup>1</sup>, Daniel Weintraub, MD<sup>2</sup>, and Daniel O. Claassen, MD, MS<sup>3</sup>

### Similarities in the neurobiology and treatment of various neurobehavioral disorders

Syndrome	Mesocorticolimbic system localization	Dopamine-based polymorphisms	Treatment
Binge eating disorder	Decreased D2-receptor activation in ventral striatum during reward cue tasks Increased dorsal striatal activity seen with compulsive behaviors <sup>38</sup>	D2 receptor & DAT polymorphisms <sup>40,41</sup>	Increase in GABA (topiramate) <sup>45</sup> & inhibition of monoamine oxidase (amphetamines) <sup>46</sup>
Pathological gambling	Ventromedial prefrontal and ventral striatum in an fMRI study are diminished. <sup>51,52</sup>	D2, DAT, MAO polymorphisms <sup>55-58</sup>	Opioid antagonist (naltrexone), <sup>62</sup> increase GABA (topiramate/ carbamazepine), <sup>64,65</sup> dopamine reuptake inhibitor (modafinil), <sup>66,67</sup> ventral striatal glutamate (N-acetyl cysteine) <sup>68</sup>
Cocaine abuse	Reduction in D2-like receptors in the ventral striatum and changes in the dorsal striatum are associated with compulsive behaviors. <sup>32</sup>	DAT polymorphism <sup>41</sup>	Increase in GABA (topiramate), <sup>74</sup> inhibit GABA transamidase and increase GABA (vigabatrin) <sup>75,76</sup>
DA- induced ICD in PD	Reduced D2-receptor stimulation in the ventral striatum and maintained D2-receptor activation in the dorsal striatum appears related to compulsive behaviors. <sup>21</sup>	To be determined	Reduction in dopamine agonist levels

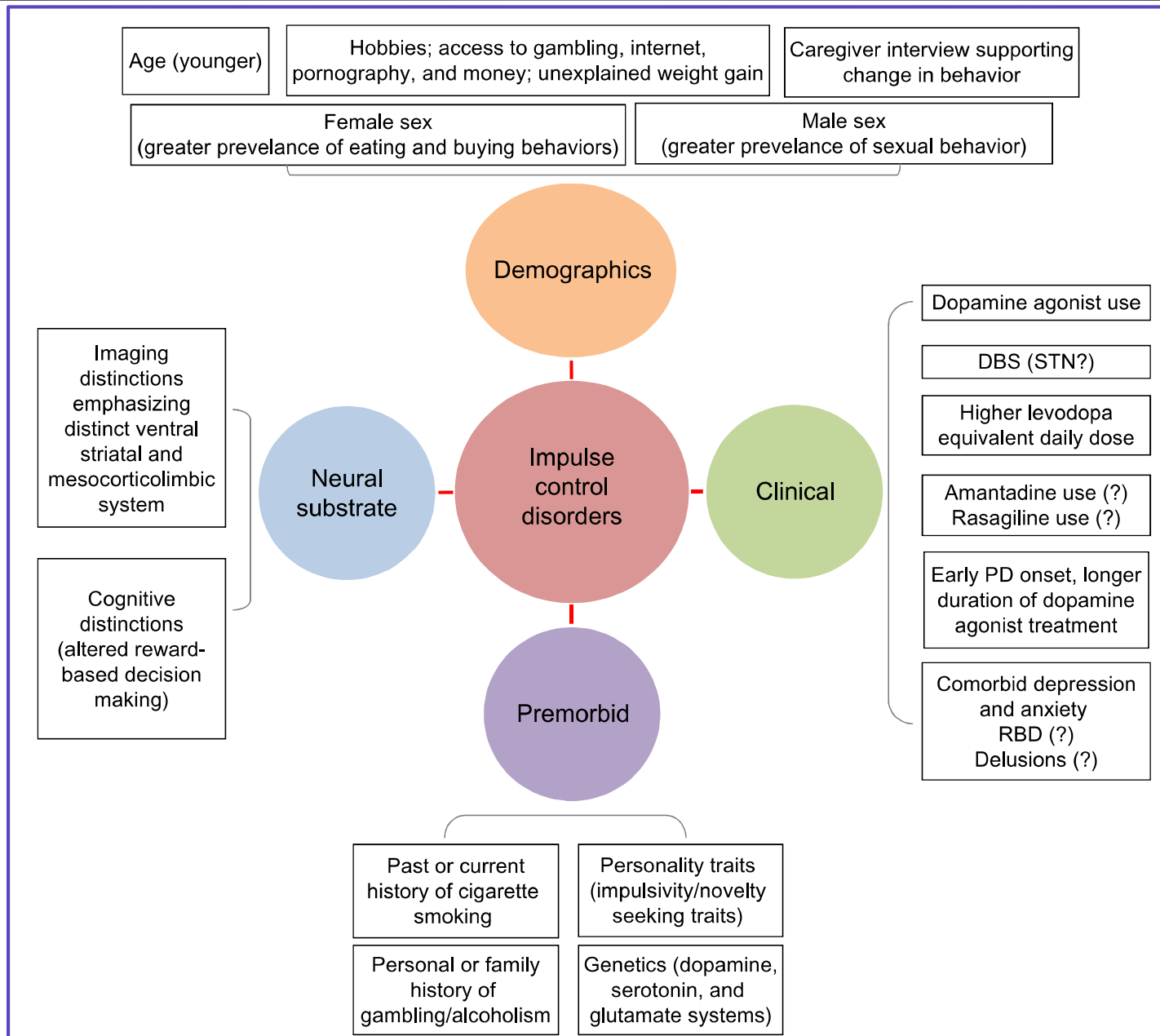
Abbreviations: DAT, dopamine transporter gene; ICD, impulse control disorder; fMRI, functional magnetic resonance imaging; GABA, gamma-aminobutyric acid; MAO, monoamine oxidase.



# Clinical Spectrum of Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease

Daniel Weintraub, MD,<sup>1,2\*</sup> Anthony S. David, FRCP, FRCPsych, MD, MSc,<sup>3</sup> Andrew H. Evans, FRACP,<sup>4</sup>  
Jon E. Grant, MD, MPH,<sup>5</sup> and Mark Stacy, MD<sup>6</sup>

*Movement Disorders*, Vol. 30, No. 2, 2015



# Treatment of ICDs

- Management of ICDs typically involves **reduction of the dopamine agonist** dose, and if rapid improvement does not occur, complete discontinuation.
- Worsening of PD motor symptoms may develop while tapering the dopamine agonist, and simultaneous titration of **levodopa** may help to alleviate this, although levodopa use has also been associated with ICDs
- There is no clear evidence of an association of ICDs with use of **anti-cholinergic drugs or COMT inhibitors**.
- Rare studies have suggested that **MAO-I** can induce ICDs.
- The role of **amantadine** in alleviating or inducing ICDs is unclear

# Treatment of ICDs

- Involvement of **caregivers, family, and friends to limit the patients'** access to money, internet websites, food, casinos, may be necessary.
- While dopamine agonist therapy is being withdrawn, patients may develop depression, dysphoria, anxiety, panic attacks, agoraphobia, fatigue, pain, orthostatic hypotension, and/or drug cravings.
- These symptoms comprise the **dopamine agonist withdrawal syndrome** and have been found to occur in 15–20 % of PD patients

# Clinical features of dopamine agonist withdrawal syndrome in a movement disorders clinic

**Table 4** Clinical and treatment variables: patients withdrawn from DA due to ICD (n=42)

	DAWS+ (n=13)	DAWS- (n=29)	p Value
<b>Clinical variables</b>			
Age at PD onset	51.8 (7.2) (42–67)	49.9 (9.5) (30–69)	0.47†
PD duration at withdrawal (years)	9.1 (5.5) (3–19)	9.4 (5.7) (1–21)	0.91‡
Age at withdrawal	60.7 (6.7) (46–70)	59.3 (10.5) (42–84)	0.65†
Gender (% male)	69%	82%	0.32*
UPDRS-III score at withdrawal	19 (5.3) (8–27)	21 (9.9) (7–47)	0.65‡
Marital status (%)	82%	82%	0.98*
Smoking history (%)	45%	14%	0.03*
Smoking at withdrawal (%)	9%	7%	0.86*
ICD before PD	8%	7%	0.68*
Illicit drug use before PD	8%	3%	0.52*
ICD duration before withdrawal (months)	12.3 (13.1)	12.6 (14.1)	0.9†
ICD with previous DA (%)	17%	57%	0.09*
<b>Treatment variables</b>			
LD-LEDD at DA withdrawal	842 (470) (300–1800)	491 (423) (0–1600)	0.02‡
Levodopa treatment duration at withdrawal	5.3 (4.5) (1–13)	6.8 (6.3) (0–21)	0.88‡
DA-LEDD at DA withdrawal	239 (142) (60–480)	289 (152) (40–600)	0.37‡
Total LEDD at withdrawal	1051 (507) (300–1900)	780 (503) (40–2100)	0.11‡
DA treatment duration (years)	4.9 (3.3) (0.25–12)	4.7 (4.1) (0.3–17)	0.56‡
Cumulative DA-LEDD (dose × years)	1335 (1124) (15–3525)	1296 (1217) (40–4404)	0.78‡
DA-LEDD withdrawn/week	61 (55) (9–200)	53.4 (54.3) (8–225)	0.76‡

DAWS outcomes included recovery in less than 6 months in 61%, in more than a year in 23%, and an inability to discontinue DA in 15% of patients.

## Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease: Management, Controversies, and Potential Approaches

M Samuel<sup>1</sup>, M Rodriguez-Oroz<sup>2</sup>, A Antonini<sup>3</sup>, JM Brotchie<sup>4</sup>, K Ray Chaudhuri<sup>1,5</sup>, RG Brown<sup>6</sup>, WR Galpern<sup>7</sup>, MJ Nirenberg<sup>8</sup>, MS Okun<sup>9</sup>, and AE Lang<sup>10</sup>

- **Stimolazione “pulsatile vs continua”** (L-dopa vs Dag; Dag Immediated or Extended release) (ICDs vs DDS)
  - **Oral vs non oral** dopaminergic drug delivery
- 
- Two open-label, prospective, multicenter studies have reported lower rates of ICDs with **rotigotine** compared to oral dopamine agonists: continuous dopaminergic stimulation, differences in dopamine agonist potency and dopamine **receptor stimulation profile (D3)**.
  - Preliminary open-label studies, suggest the possibility of a lower rate of development of ICDs in moderate to advanced PD with **apomorphine infusions**.
  - A randomized double-blind trial (**levodopa duodenal infusion** vs oral levodopa): no cases of ICDs were reported. (Switch, F-U)

# Treatment of ICDs

- In a small, open-label study, 15 patients with ICDs were treated with **zonisamide**, (25 mg to 200 mg/day) and a marked reduction in the severity of impulsive behaviors and global impulsiveness was found without a significant change in motor function.
- **Case reports and retrospective reviews** describing successful treatment of ICDs with donepezil, quetiapine, clozapine, valproate (risk of motor deterioration), topiramate, finasteride, cyproterone acetate (for hypersexuality in a patient with PDD), and variable results with SSRIs, lowdose risperidone and olanzapine (risk of motor deterioration).
- A RCT 8 week double-blind placebo-controlled trial of **naltrexone** 50–100 mg/day (flexible dosing) in 50 PD patients with ICDs, produced a significant reduction in the PD- specific ICD rating scale (QUIP-RS) scores supports further evaluation of this therapeutic approach.
- A RCT of **nicotine** is currently recruiting

# Psychosocial interventions

- Counseling, including Gamblers Anonymous (*Driver-Dunckley 2003; Kurlan 2004; Weintraub 2006*)
- Limiting access to money, medications (*Driver-Dunckley 2003; Evans 2004*)
- Counseling in conjunction with antidepressants (*Driver-Dunckley 2003*)
- Counseling with decreased DRT, psychotherapy, sertraline (*Driver-Dunckley 2003*)
- Cognitive-behavioral therapy (*Okai et al, Neurology 2013*)

# Controversial effect of STN DBS on ICDs and DDS in PD

## Improvement or worsening after surgery of ICD

Few case series (*Ardouin, 2006*) and retrospective and cross sectional studies (*Lim 2009, Moum, 2012*); only 1 longitudinal study (*Lhommè et al, Brain 2012*)

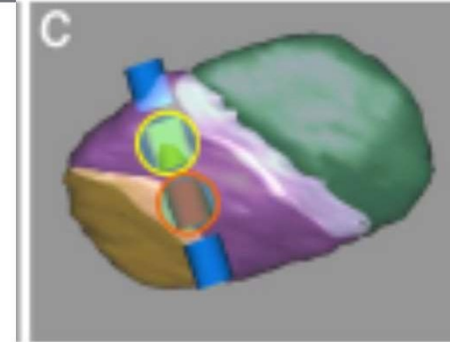
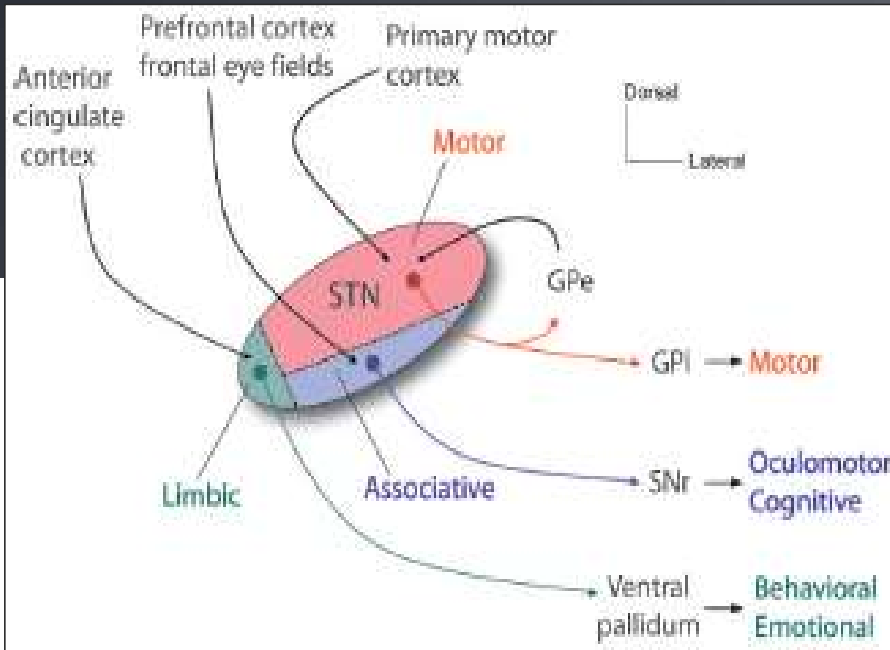
- Pre- and post-DBS LEDD
- Sample size
- Stimulation parameters and stimulating contact
- Electrode effective position
- Site of stimulation (STN vs Gpi)
- Duration of follow-up duration after DBS: short and long term follow-up (modification of stimulation parameters and medical treatment in the earliest months)



- The relationship between ICDs and DBS was reported **with inconsistent results**.
- PG improved or disappeared after bilateral STN-DBS in 9 patients. However, in the remaining 18 patients (11 bilateral, 1 unilateral, and 6 not specified), ICDs or punding developed or turned decompensated post-operatively
- Many reports speculated the positive outcomes after STN-DBS might be related to **discontinuation of dopaminergic treatment after surgery** (Santangelo 2013)
- Selective **stimulation of limbic region of STN** and surrounding structures was also reported to trigger or worsen non-motor side effects (Voon 2005)
- STN-DBS could not only improve motor and non-motor behaviors, but induce excessive motor, cognitive, and emotional behavioral disinhibition. **Fine-tuning of stimulation parameters with dopaminergic drugs was necessary to prevent or improve pathological behaviors** (Castrioto et al. 2014)

# Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior

Luc Mallet<sup>\*\*\*</sup>, Michael Schüpbach<sup>†</sup>, Karim N'Diaye<sup>§</sup>, Philippe Remy<sup>¶</sup>, Eric Bardinet<sup>§</sup>, Virginie Czernecki<sup>||</sup>, Marie-Laure Welter<sup>†</sup>, Antoine Pelissolo<sup>\*\*</sup>, Merle Ruberg<sup>††</sup>, Yves Agid<sup>†††</sup>, and Jérôme Yelnik<sup>††</sup>



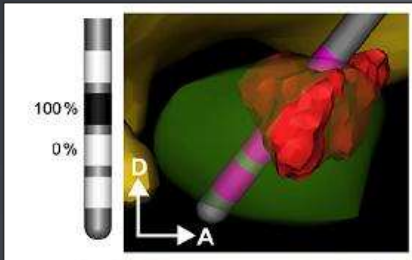
**TABLE 3.** Neurobehavioral symptoms proposed to be associated with stimulation of the subthalamic motor, cognitive, and limbic regions in Parkinson's disease

Behavior of Interest	Increased STN activity <sup>88,149-152</sup> (off drug or OFF STN stimulation)	Decreased STN activity <sup>152,153</sup> (on drug or ON STN stimulation)
Motor (motor circuit)	Bradykinesia, <sup>149-151</sup> rigidity, <sup>149-151</sup> tremor, <sup>153</sup> <i>off</i> dystonia <sup>154</sup>	Dyskinesias <sup>152,154</sup>
Cognition (DLPFC)	Bradyphrenia, <sup>155,156</sup> executive function deficits, <sup>157,158</sup> impaired working memory, <sup>157,158</sup> reduced conditional associative learning <sup>22</sup>	Enhanced cognitive flexibility, <sup>21,22</sup> improved executive function, <sup>22</sup> improved working memory, <sup>20</sup> increased psychomotor speed, <sup>22</sup> Disinhibition/impaired response inhibition <sup>21,22,24</sup>
Response inhibition (ventromedial orbitofrontal cortex)		
Mood (anterior cingulate and orbitofrontal cortex)	<i>Off</i> period depression <sup>8,9,159-161</sup>	Mania/hypomania, impaired emotional control <sup>9,30,41,43,84,92,96</sup>
Motivation/ goal directed behavior (anterior cingulate)	Apathy <sup>22,23,111,112</sup>	Aspects of dopamine dysregulation syndrome <sup>3</sup>

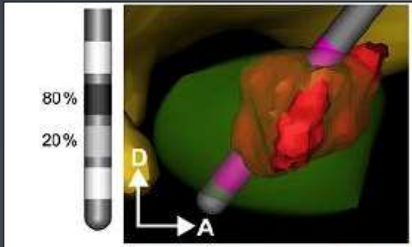
Adapted from Funkiewiez and colleagues.<sup>96</sup>

STN, subthalamic nucleus; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex.

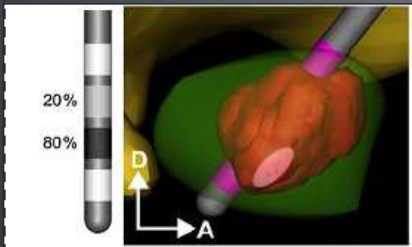
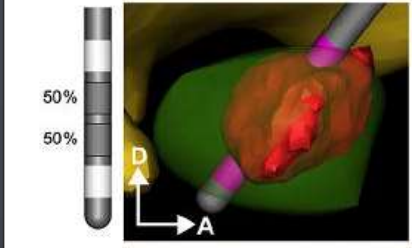
# Fine-tuning of stimulation parameters



Stimolazione iniziale all'esterno dell'area bersaglio



Regolazione in tempo reale del campo di stimolazione



Campo di stimolazione finale completamente confinato sul bersaglio

Butson CR, McIntyre CC. "Current steering to control the volume of tissue activated during deep brain stimulation." Brain Stimul. 2008 Jan;1(1):7-15.

### DBS today

4 annular contacts

Stimulation-induced side-effects occur in 15–30% of patients<sup>1</sup>

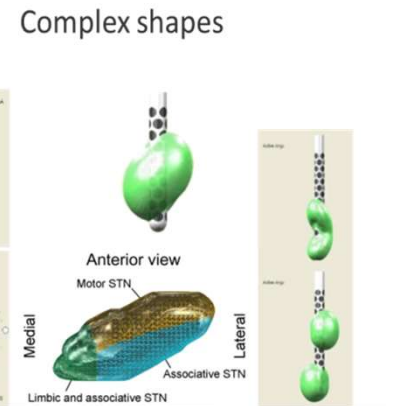
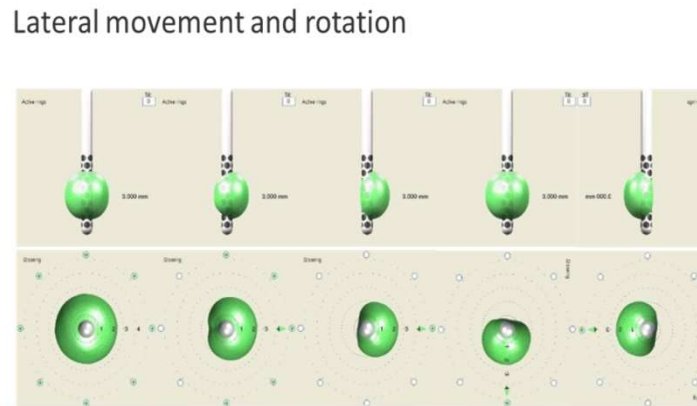
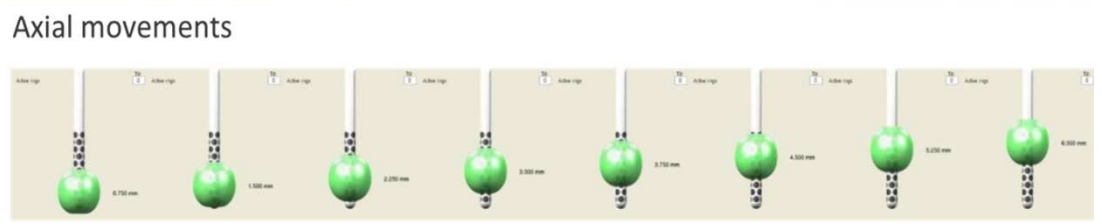
### Sapiens SureStim-1

40 contacts, fully configurable

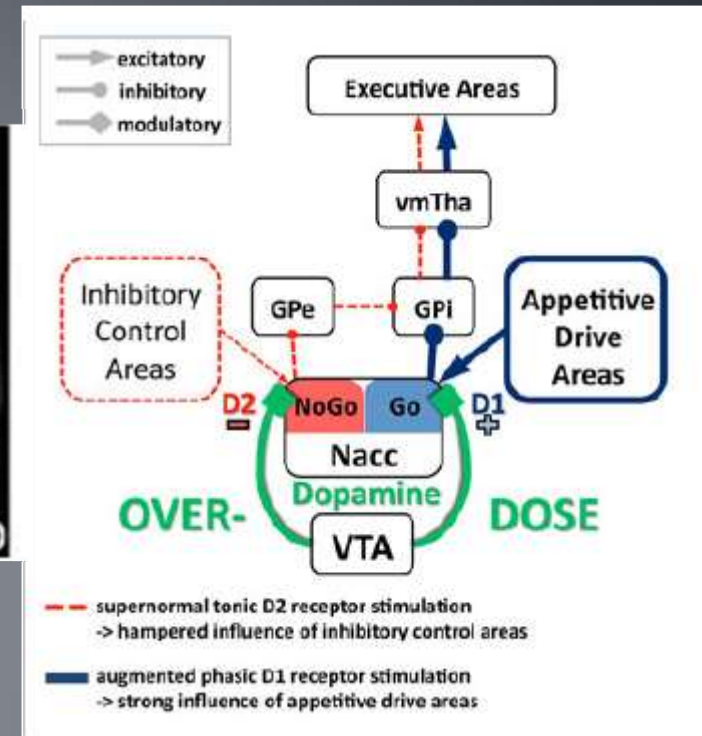
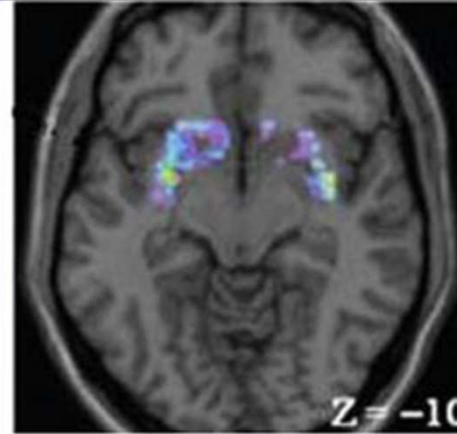
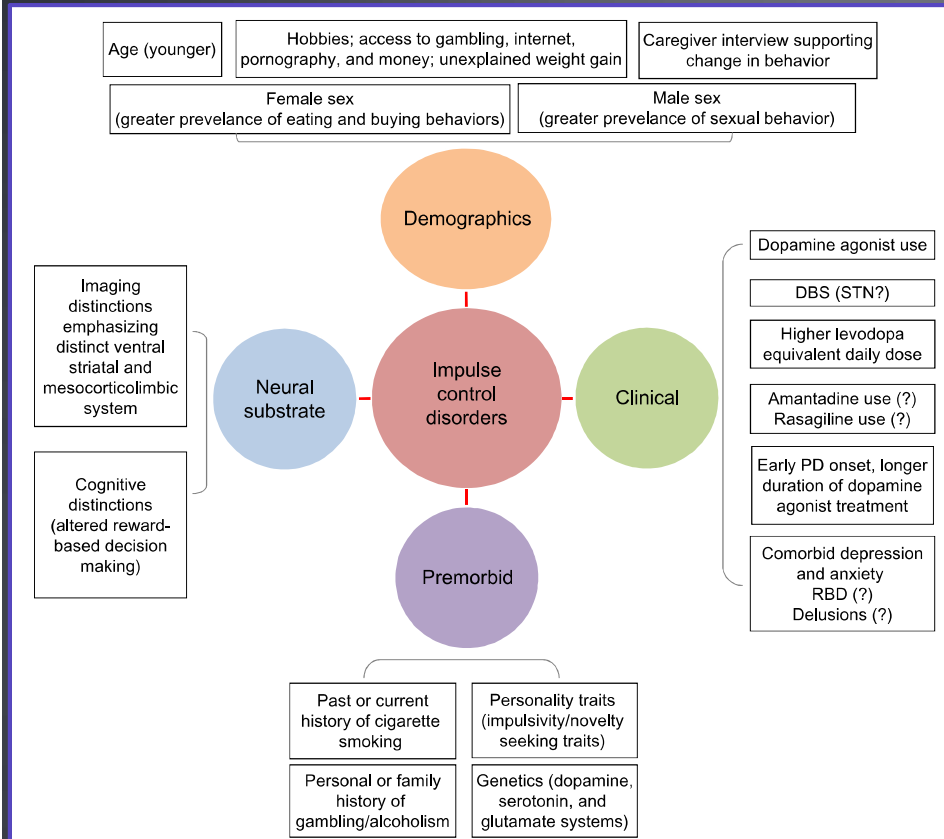
Stimulation field shaping reduces side effects & increases therapeutic window<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Burdick et al, (2010) Neurosurg Focus

<sup>2</sup> Martens et al (2011), Clinical Neurophys,122:558



# CONCLUSIONS



*Mov Disord.* 2015 February ; 30(2): 150–159. doi:10.1002/mds.26099.

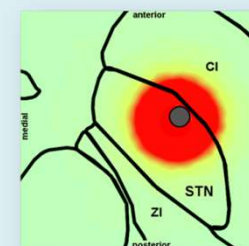
## Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease: Management, Controversies, and Potential Approaches

M Samuel<sup>1</sup>, M Rodriguez-Oroz<sup>2</sup>, A Antonini<sup>3</sup>, JM Brotchie<sup>4</sup>, K Ray Chaudhuri<sup>1,5</sup>, RG Brown<sup>6</sup>, WR Galpern<sup>7</sup>, MJ Nirenberg<sup>8</sup>, MS Okun<sup>9</sup>, and AE Lang<sup>10</sup>

### DBS today

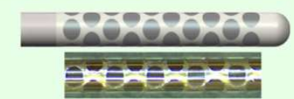


4 annular contacts

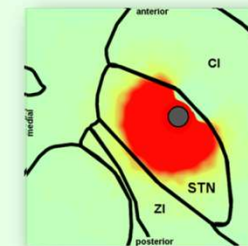


Stimulation-induced side-effects occur in 15–30% of patients<sup>1</sup>

### Sapiens SureStim-1



40 contacts, fully configurable



Stimulation field shaping reduces side effects & increases therapeutic window<sup>2</sup>

# Le tre età della terapia del Parkinson

**Disturbi motori**

**Disturbi non motori**

**Disturbi comportamentali**



*Le Tre età dell'uomo*  
(Giorgione 1500-1501)

**Proposta per Screening iniziale di  
monitoraggio del Disordine del Controllo  
degli Impulsi (ICDs) e Disturbo da Gioco  
d'Azzardo Patologico (DGA)  
in Pazienti con Malattia di Parkinson  
Un modello di studio e lavoro per  
l'Addiction**

*Simonetta Gariboldi  
Medico Psichiatra SerDP  
Ausl Parma*

## **Di cosa parliamo oggi**

**Disturbi del Controllo degli Impulsi e Gioco d'Azzardo Patologico nella Malattia di Parkinson: un disturbo unitario oppure un continuum di sintomi a cavallo fra dipendenze, impulsività e compulsività?**

**Possono tali disturbi essere studiati come modello di riferimento per le nuove "Dipendenze Comportamentali"?**

**Perchè uno screening iniziale? Una proposta**

**“Switching from one  
compulsion  
to another is  
like switching  
seats on the  
Titanic.”**



[www.facebook.com/brightonrecovery](http://www.facebook.com/brightonrecovery)



# ICDs in altre patologie

Sindrome delle gambe senza riposo

Prolattinomi

Lesioni frontali

# Problemi nosografici

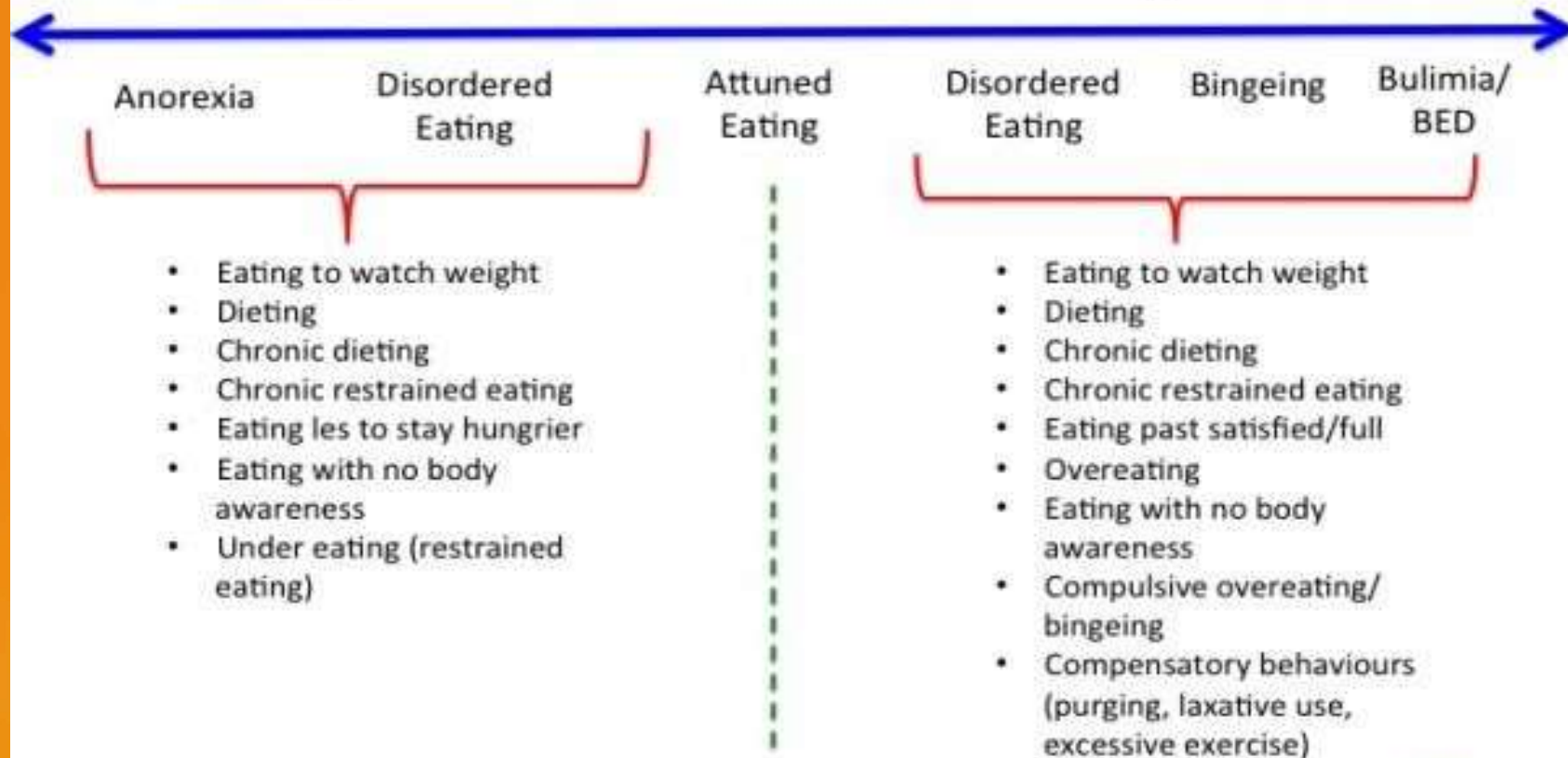
**DGA** diventa prima Dipendenza Comportamentale  
(anche Gaming)

**Hoarding** Disturbi correlati al Disturbo Ossessivo  
Compulsivo (DOC)

**Binge Eating Disorder (BED)** appartiene ai Disturbi del  
Comportamento Alimentare (DCA)

Non viene contemplato nel DSM V nei Disturbi del

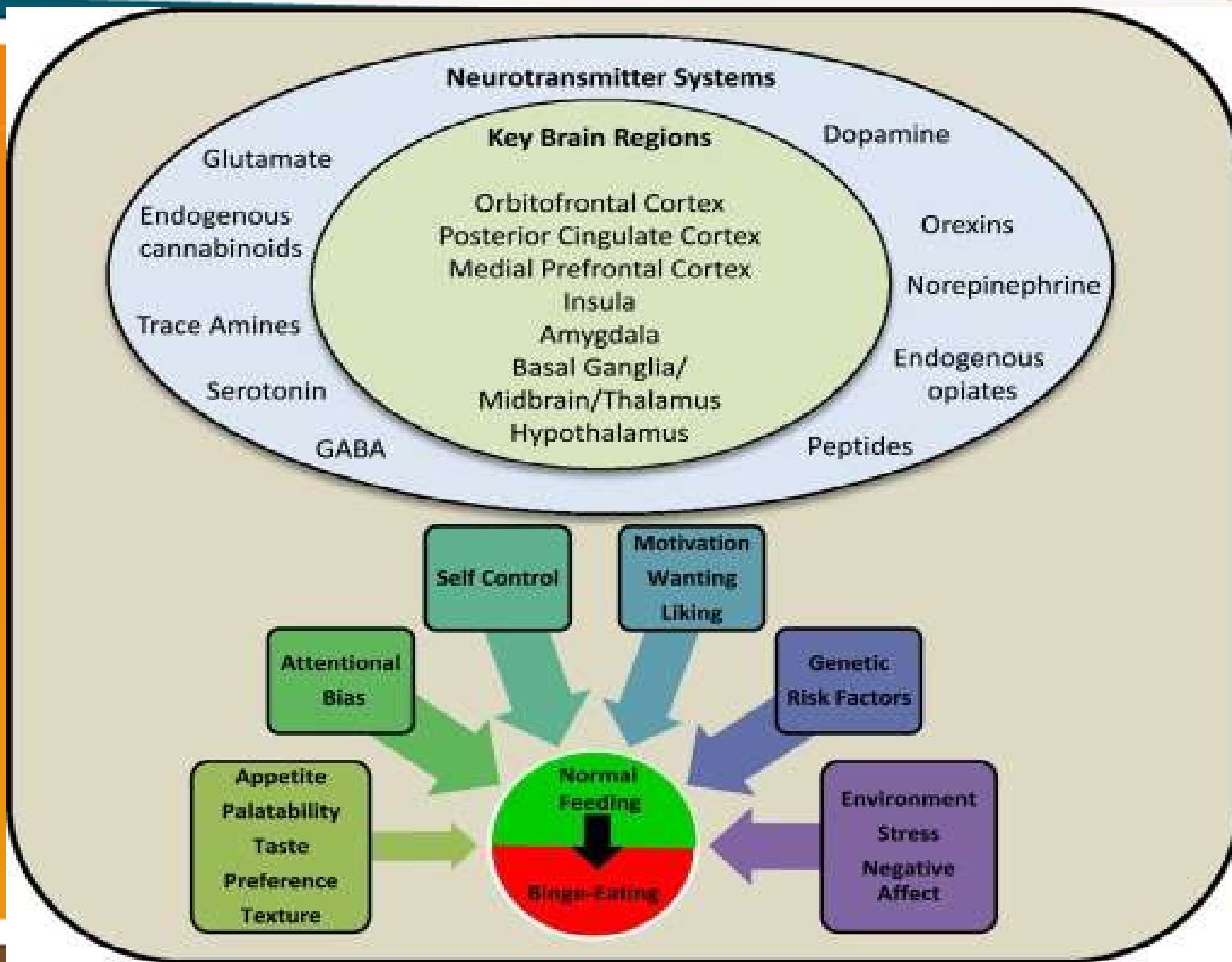
# Eating Disorders across the spectrum



*Adapted from: Disordered Eating in Active and Sedentary Individuals by Marsha Hudnall and Karin Kratina © 2005*



ina 1  
ina 2  
ina 3

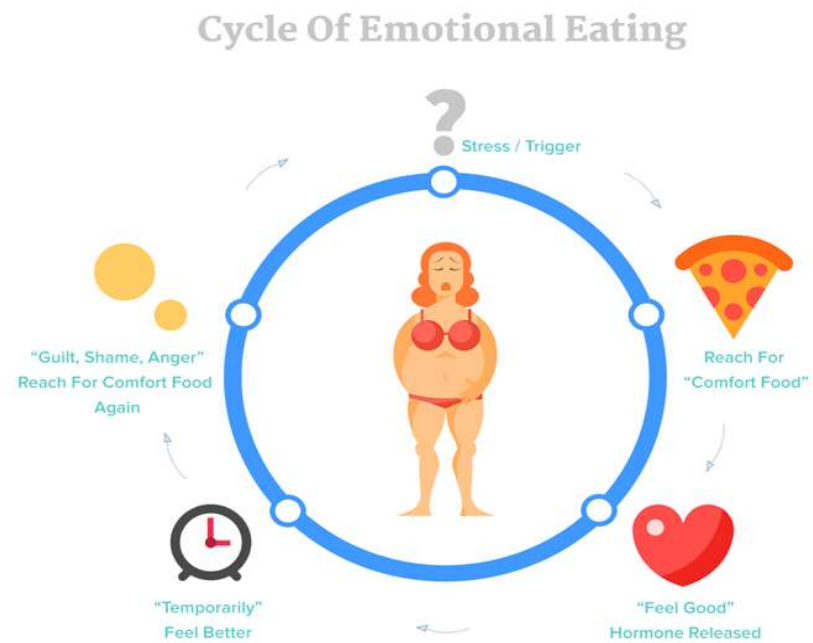


# differenze

Rispetto ai DCA mancherebbe la componente di senso di colpa, restrizione alimentare, ciclo dell'abbuffata

Anamnesi remota negativa?

Personalità premorboosa?







# differenze

Egosintonica vs egodistonica

Reiteratività non compensatoria

Mancanza di ossessioni

Tratti personologici premorbose già presenti, Cluster C?



# DSM V

Alla luce di numerose evidenze sperimentali, e in linea con tale definizione di “Dipendenza comportamentale”, nella quinta edizione del DSM (**DSM-5**; APA, 2013), il **GAP** è stato ricategorizzato tra le Dipendenze (nello specifico, nella categoria diagnostica “**Substance Related and Addictive Disorders**”).

Disturbo oppositivo-deviante, disturbo esplosivo intermittente, disturbo della condotta, disturbo antisociale di personalità, piromania e cleptomania fanno ora parte della categoria “**Disruptive, impulse-control and conduct disorders**”.

# LE DIPENDENZE IN PROSPETTIVA NEUROBIOLOGICA



## COMPORAMENTI MOTIVAZIONALI

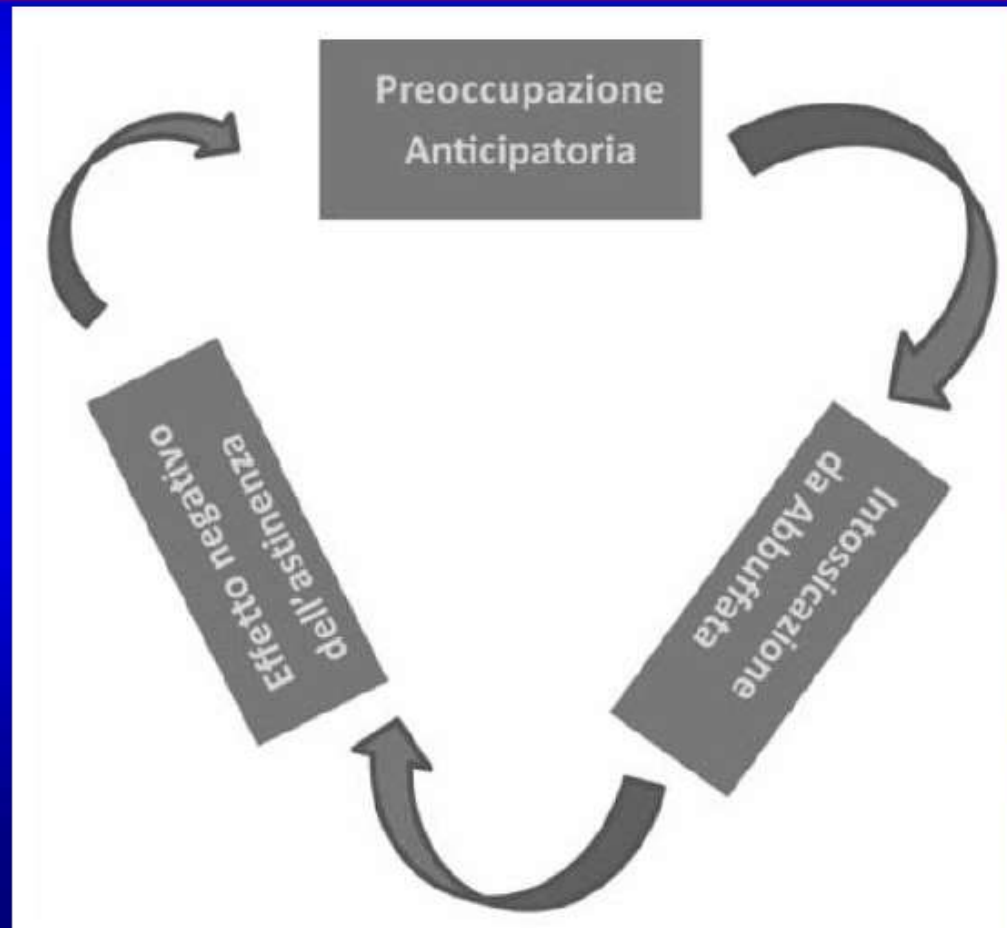
**COMPONENTE PREPARATORIA (DESIDERIO)**

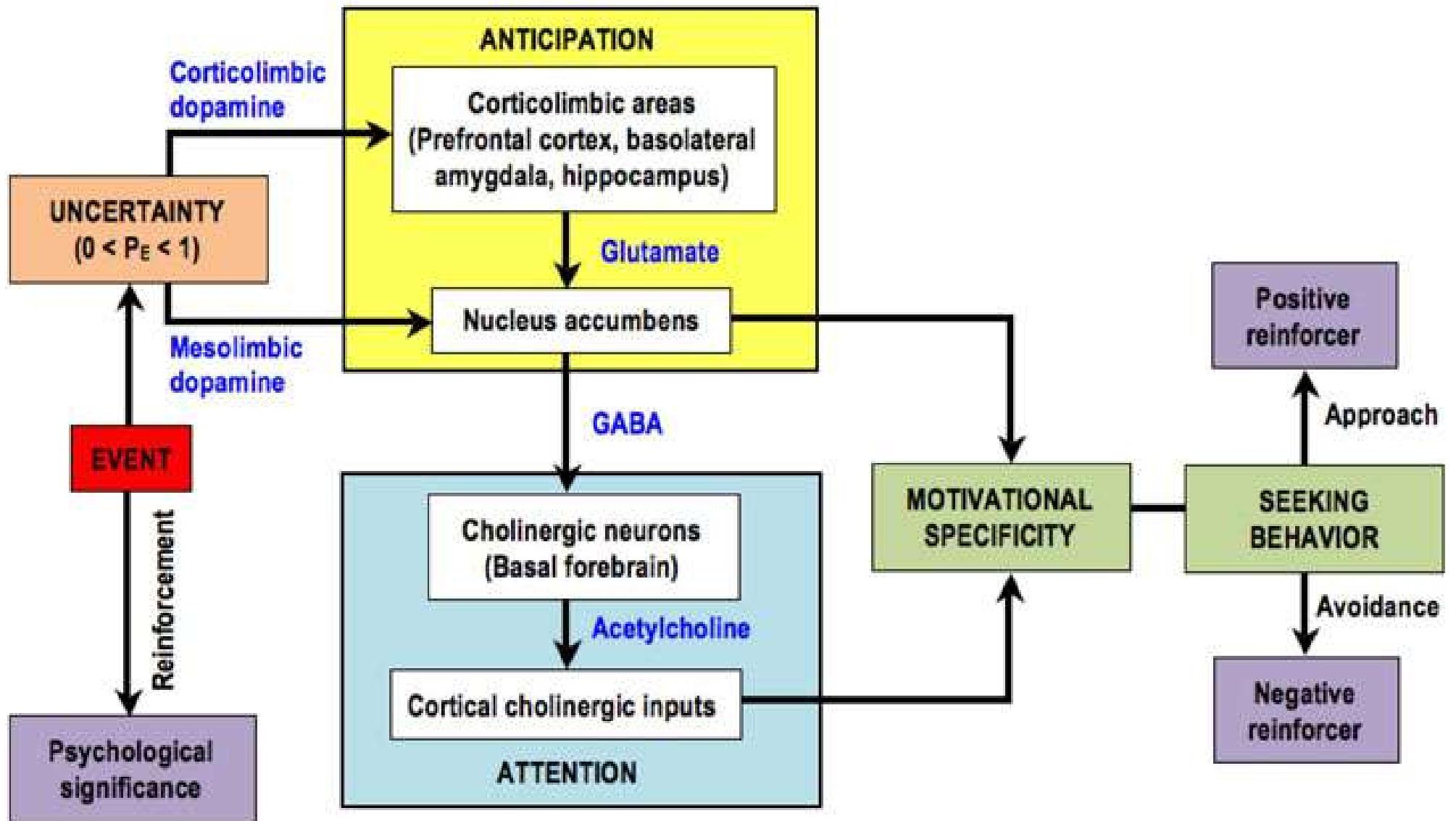
**COMPONENTE INCENTIVANTE  
(ATTIVAZIONE/ECCITAZIONE/APPROCCIO)**

**COMPONENTE CONSUMATORIA  
(PIACERE/SODDISFAZIONE/GRATIFICAZIONE)**

## Il ciclo della dipendenza (Koob&Volkow, 2010) → 3 stadi:

**intossicazione/abbuffata** (area tegmentale ventrale e striato ventrale),  
**astinenza/affetto negativo** (amigdala) , **preoccupazione/anticipazione**  
(corteccia prefrontale e striato dorsale )





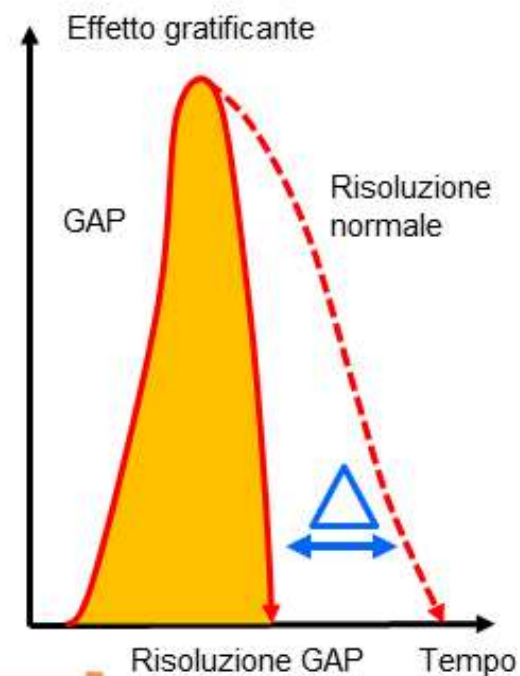


Stesso stimolo ma differenti fattori periferici =  
differente magnitudo/rilevanza personale dell'effetto gratificante

G.A.P.

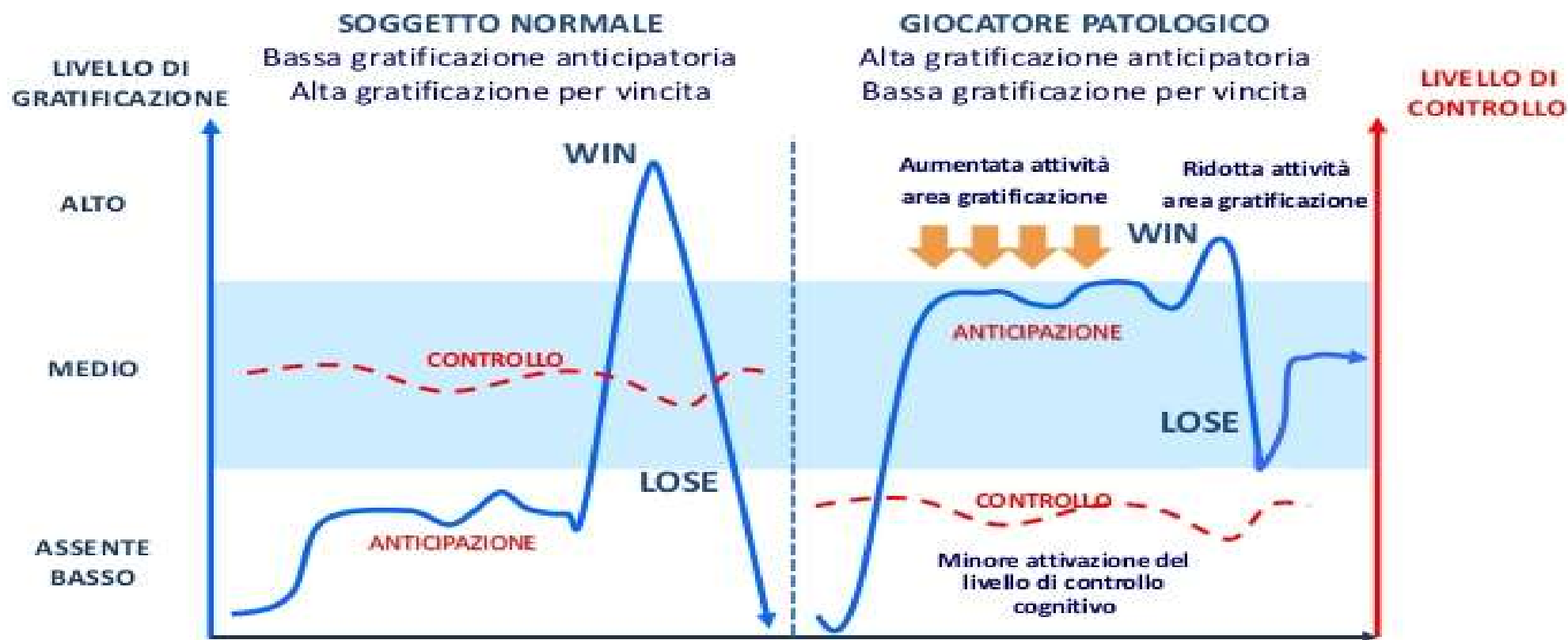
Dipendenza da sostanze

- Più rapida risoluzione della soddisfazione da ricompensa (rispetto alla popolazione non vulnerabile)
- Elevata riduzione della durata della soddisfazione derivata dalle ricompense



Ricerca di nuovi e ripetuti stimoli nell'immediato

# L'anomalia 1



Tempo di gioco e differente risposta gratificante

(Clark, Lawrence, Astley-Jones, Gray, 2009)

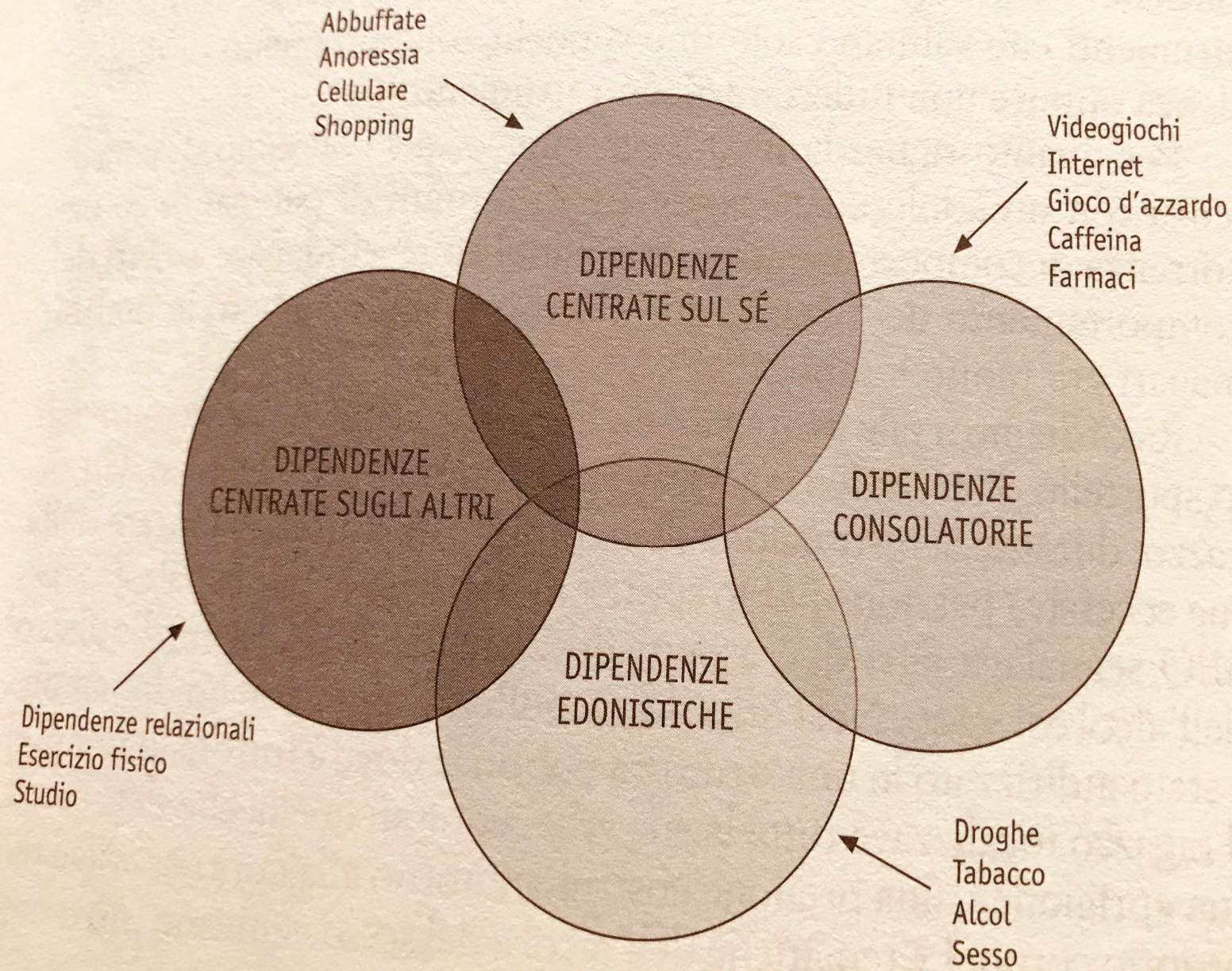
(G. Serpellari 2012)

# Dipendenze comportamentali

New addictions (Griffiths, 1995)







## Disturbi o Sintomi?

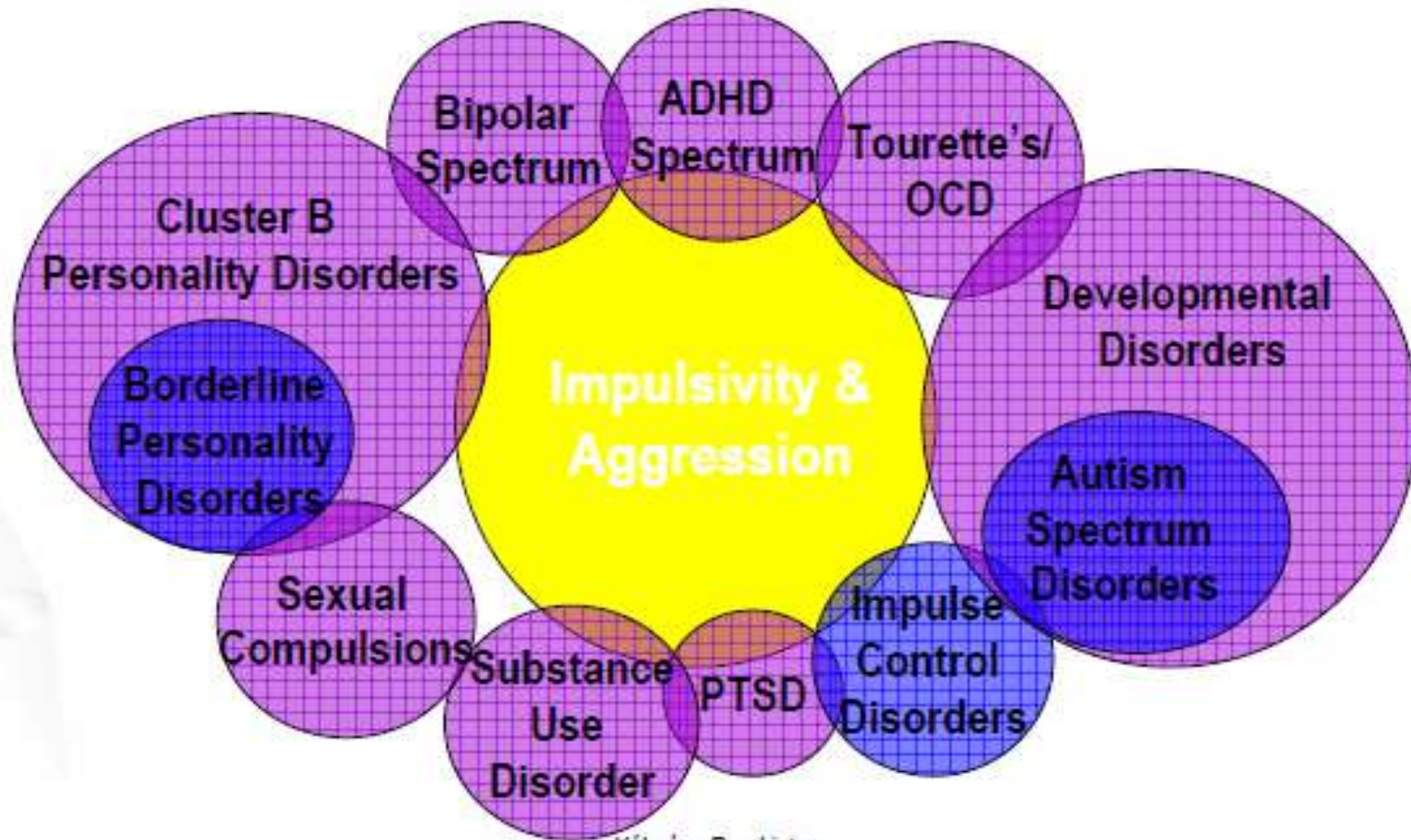
**Guida Sperimentata** tratto del Disturbo Borderline di Personalità (DBP)

**Esplosioni di Rabbia:** Disturbo Esplosivo Intermittente o tratto del DBP

**Sessualità patologica:** Parafilie, tratti cluster B, sintomo Disturbo Bipolare

**Shopping Compulsivo:** sintomo di bipolarità, tratto patologico Cluster B

# Impulsive-Aggressive Spectrum



# Attività ripetitive reiterate eccessivamente (pseudo)(a)finalistiche

***Punding***

Personalità premorbossa

***Gardening***

Ipfrofrontalismo

***Walkabout***

***Running***

Disinibizione motoria

***Jogging***

Contesto di vita

***Hobbistica***



— Li ho plagiati, ormai, questi scienziati: quando voglio mangiare, non devo far altro che suonare il campanello!



# COMPORAMENTI RIPETITIVI IN NATURA

- ✓ Gli atti ripetitivi sono specie-specifici
- ✓ Sono per lo più azioni finalizzate all'autoconservazione che, in assenza del *trigger*, vengono compiute in risposta ad un evento stressante o di disagio
- ✓ Prevalgono *patterns* motori associati alla locomozione, predazione, cura dell'igiene, comportamento sociale e sessuale
- ✓ Il comportamento può essere riconducibile alla natura del fattore causale anche se non logicamente correlato ad esso



**KEEP  
CALM  
AND  
BUY  
SHOES**

# La rete additiva?

**Credibilità e fiducia sul web**

## CHAT ROOMS

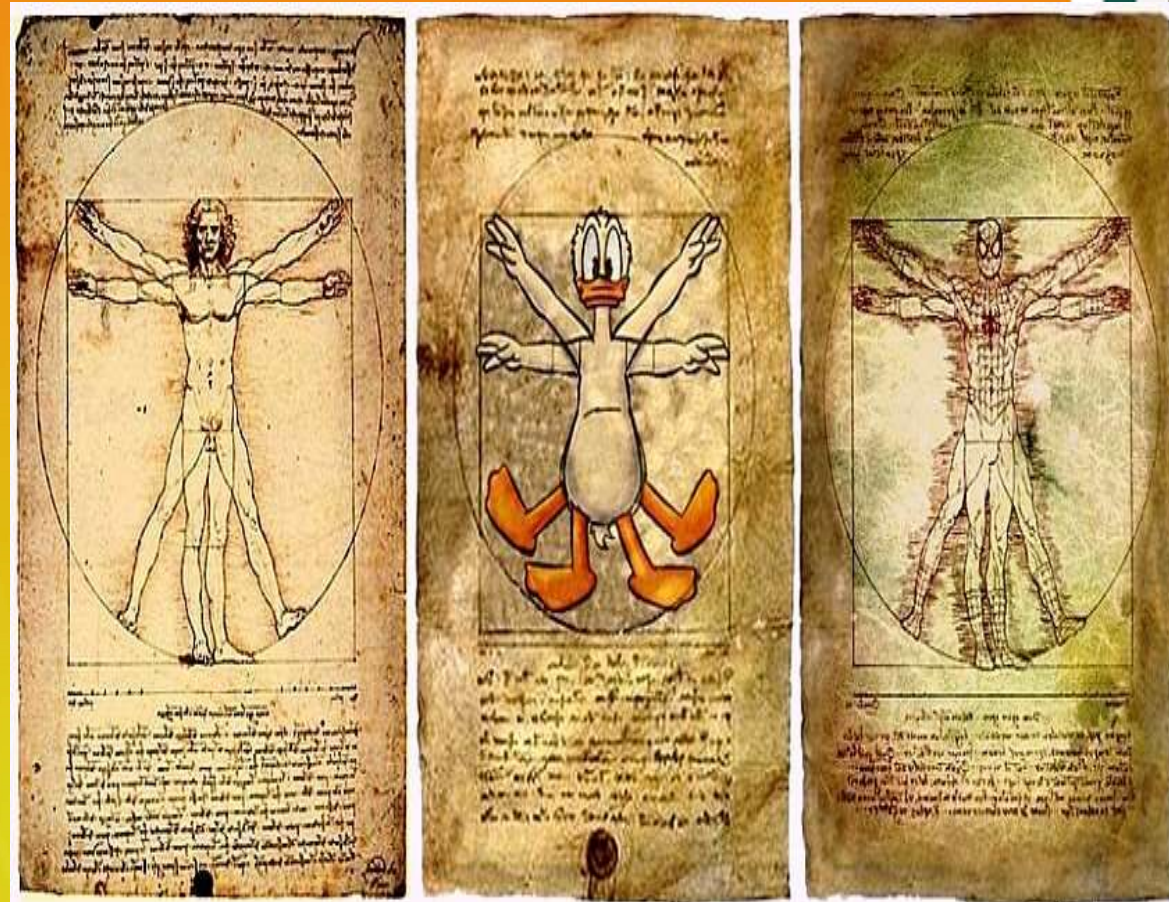


Hi. You sound real cute!!  
How old are you and what  
do you like doing after school?



I am 14 and a bit of a fitness  
fanatic, I often go power lifting  
after school.

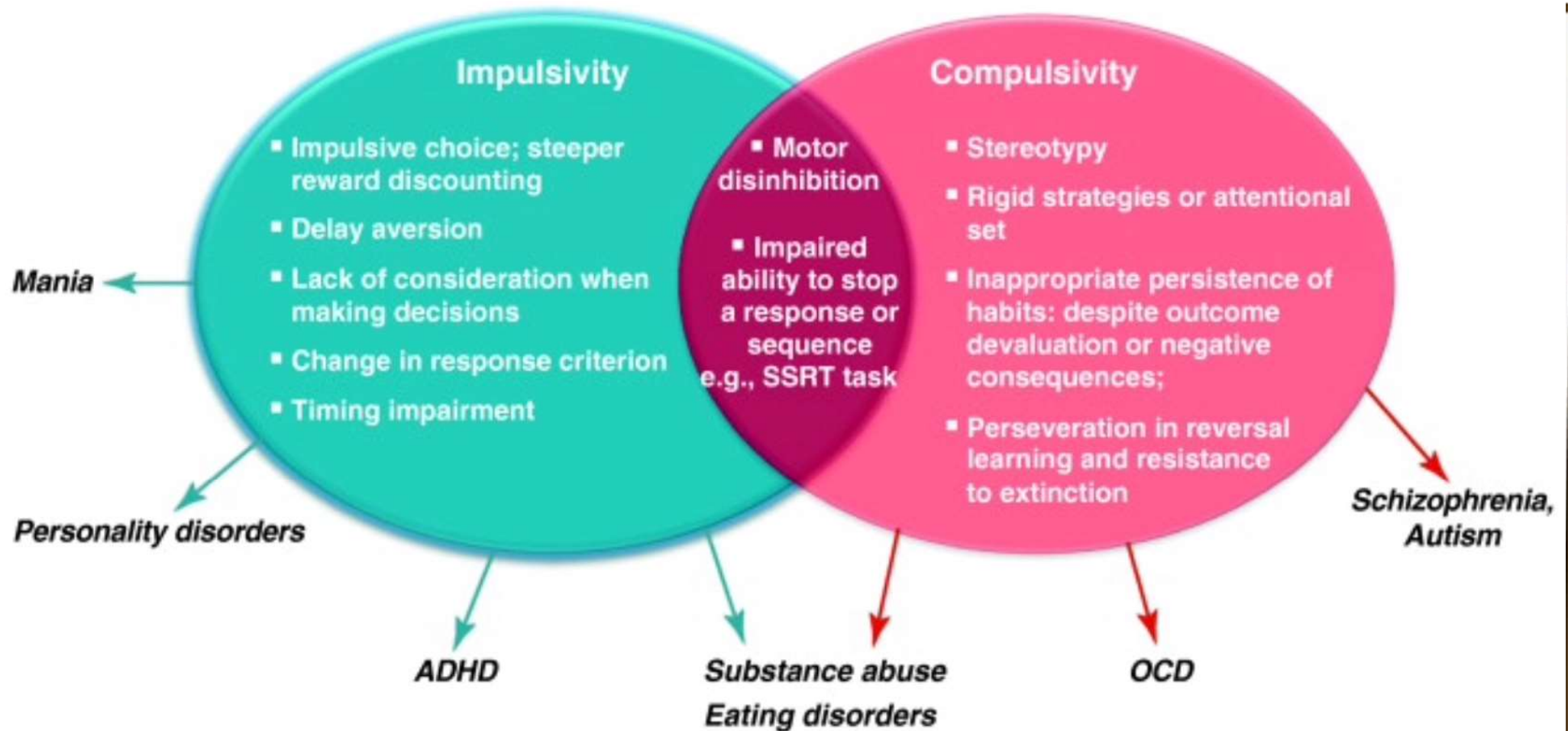
# New found talent



Che tu creda di farcela o di non farcela, avrai comunque ragione.

- Henry Ford





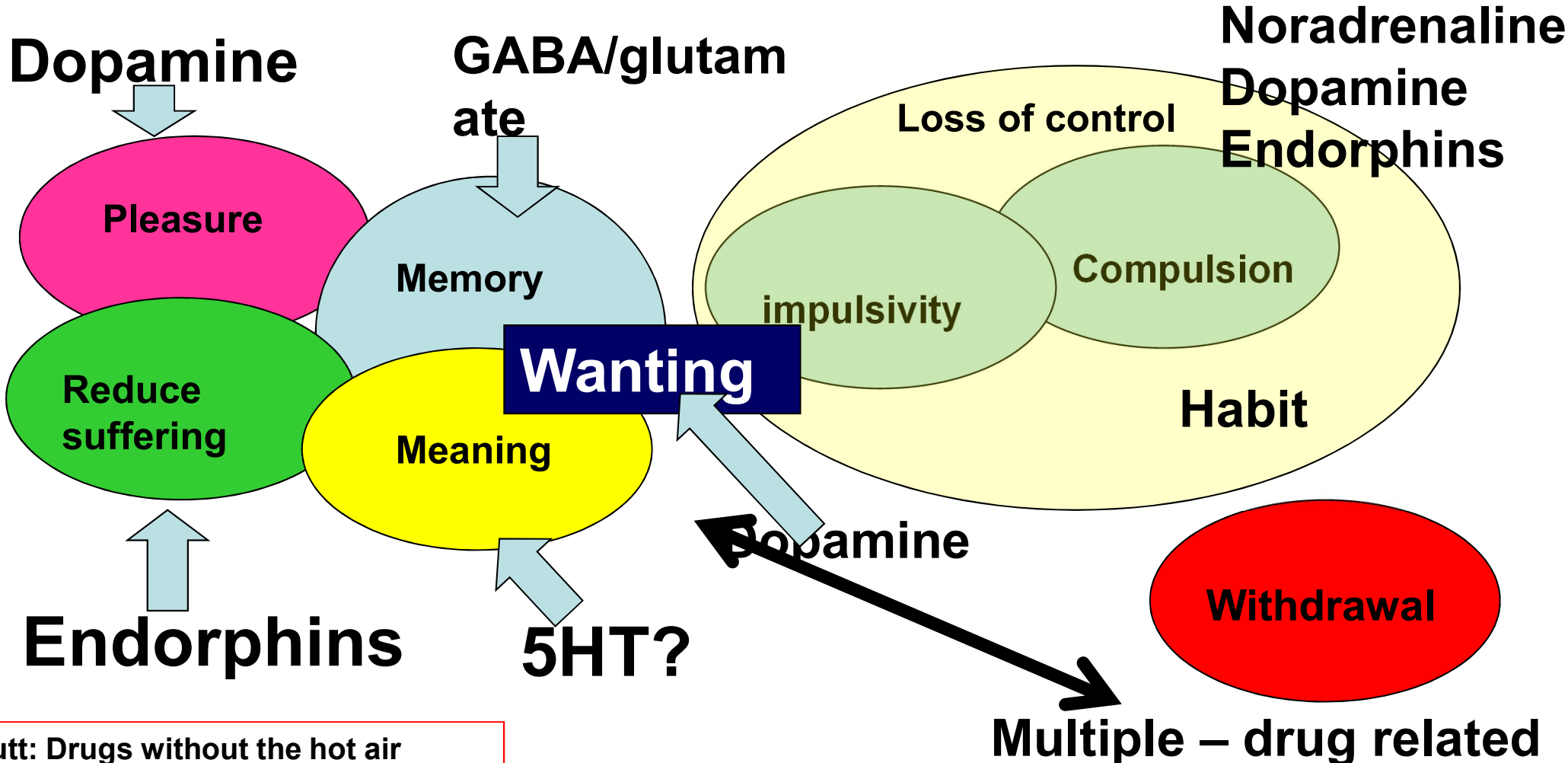
“Actions which are poorly conceived, prematurely expressed, unduly risky or inappropriate to the situation and that often result in undesirable consequences” [8]

“Actions which persist inappropriate to the situation, have no obvious relationship to the overall goal and which often result in undesirable consequences” [10]

# Possible Categorization of Impulsivity and Compulsivity Endophenotypes as Impulsive-Compulsive Disorders

Obsessive-compulsive related spectrum disorders	Substance/ behavioral addictions	Disruptive/impulse control	Sexual
OCD	Drug addiction	Pyromania	Hypersexual disorder
Hair pulling (trichotillomania)	Gambling	Kleptomania	Paraphilias
Skin picking	Internet addiction	IED	
Body dysmorphic disorder (BDD)	Food addiction (binge eating, obesity)	Impulsive violence	
Hoarding	Compulsive shopping	BPD	
Tourette's syndrome/ tic disorders		Self-harm/ parasuicidal behavior	
Stereotyped movement disorders		Antisocial behavior	
Autism spectrum disorders		Conduct disorder	
Hypochondriasis		ODD	
Somatization		Mania	
		ADHD	

# Possible neurotransmitters



Nutt: Drugs without the hot air

**Table 1** Subdividing Impulsivity and Compulsivity According to Neurocognitive Domains: Tasks and Neural/Neurochemical Correlates

**Neurocognitive domain    Definition    Task    Neural system    Neurochemistry**

*Impulsivity*

Motor impulsivity	Prepotent motor disinhibition	Stop signal reaction time task (SSRT)	Right inferior frontal cortex and subcortical connections	Norepinephrine
Decision-making impulsivity	Difficulty in delaying gratification and choosing immediate small rewards despite negative long-term consequences	Decision making or gambling tasks (eg Cambridge Gambling Task (CANTAB), Iowa gamble task)	Orbitofrontal cortex and subcortical connections	Cortex—serotonin Subcortical circuitry-serotonin/dopamine
Reflection impulsivity	Insufficient information sampling before making a choice	Reflection task, 5-CSRTT	Not known	Not known

*Compulsivity*

Cognitive inflexibility: reversal learning	Inability to adapt behavior after negative feedback	Reversal learning tasks	Orbitofrontal cortex and subcortical connections	Serotonin
Cognitive inflexibility: attentional set-shifting	Inability to switch attention between stimuli	Extra-dimensional attentional set-shifting (CANTAB)	Ventrolateral PFC—humans. Lateral PFC—primates and subcortical connections	Dopamine

# Impulsività

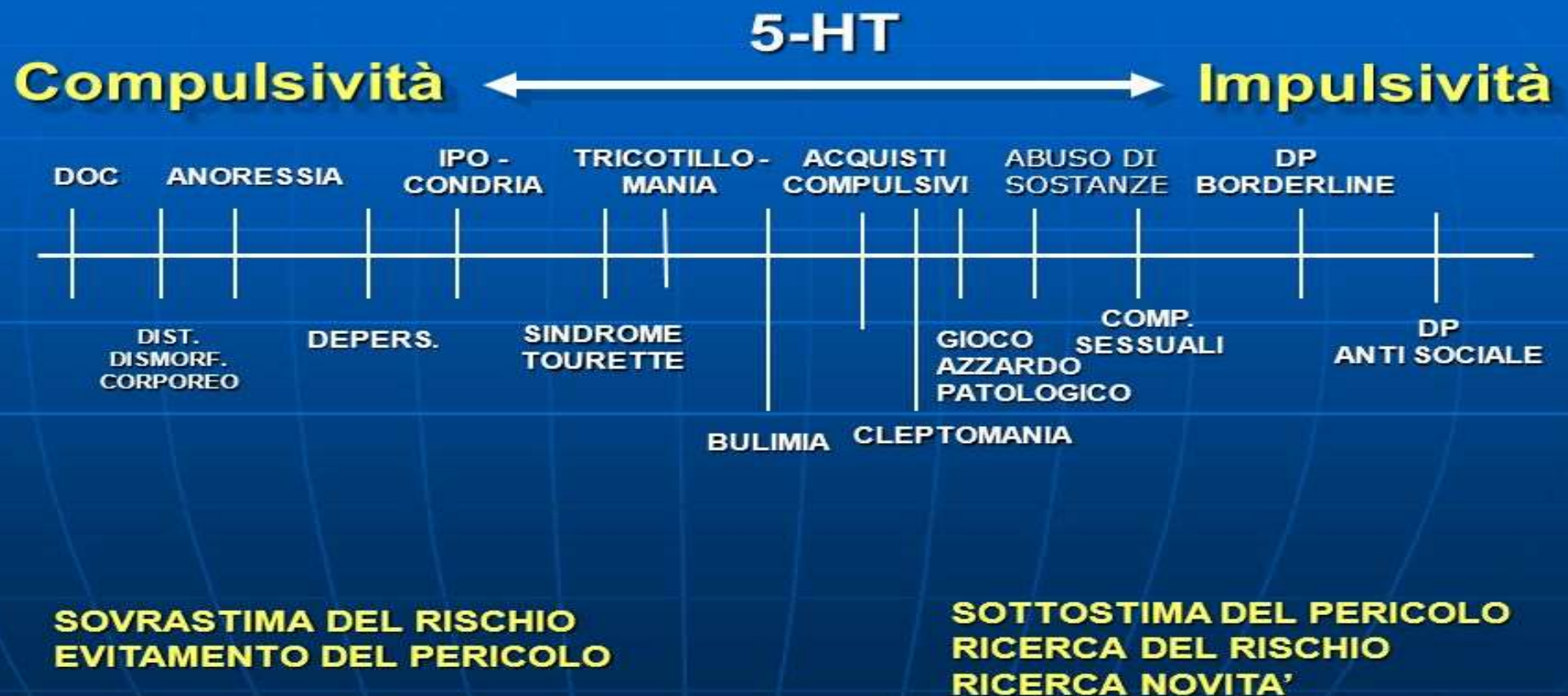
In ambito psicologico e psichiatrico, generalmente indica la **“predisposizione a reagire** a stimoli interni o esterni in maniera **rapida e non pianificata**, prestando **scarsa considerazione a ciò che di negativo può derivare, per sé e per gli altri, dall’esecuzione di tali azioni”** (Moeller, Barratt, Dougherty, Schmitz, & Swann, 2001; p. 1784).

Secondo Potenza (2006) i **meccanismi** che intervengono nello sviluppo e nel mantenimento di alcuni comportamenti impulsivi (i.e., GAP, ipersessualità, shopping compulsivo, internet addiction) sono simili a quelli delle dipendenze da uso di sostanze (DUS): **sensazione di craving precedente l’emissione del comportamento; perdita di controllo associata al comportamento; condotta protratta indipendentemente dalle conseguenze negative derivanti dalla stessa.**

Per **compulsività** si intende la “**tendenza a mettere in atto comportamenti ripetitivi in modo automatico o stereotipato, al fine di prevenire eventuali conseguenze negative, che determina compromissione del funzionamento**” (Fineberg et al., 2010, p. 591).

Grant e Potenza (2006) hanno sottolineato il mancato grado di accordo, presente in letteratura, rispetto alla relazione tra compulsività e impulsività: alcuni autori hanno ipotizzato che tratti compulsivi e impulsivi possano verificarsi all'interno della stessa psicopatologia (Fineberg et al., 2010; Stein & Hollander, 1995), mentre altri modelli tendono a concettualizzarli come dimensioni simili ma distinte (Leeman & Potenza, 2012).

# Il continuum Compulsività-Impulsività (adattata Hollander & Wong, 1995)



Nel passaggio dagli stadi precoci di tale ciclo, caratterizzati da un uso occasionale e controllato delle sostanze, agli stadi avanzati caratterizzati da un uso cronico e non controllato, si verifica uno spostamento da “impulsività” a “compulsività”.

L'impulsività, definita come una predisposizione verso una rapida e non programmata reazione a stimoli interni ed esterni, senza riguardo nei confronti delle conseguenze negative di queste reazioni verso se stesso o altri, è sostenuta da meccanismi di rinforzo positivo.



Inoltre, come dimostrato da Allen et al., nei soggetti con storia di dipendenza, la scelta di un rinforzo minore ma **immediato** prevale rispetto alla scelta di un rinforzo maggiore ma più lontano nel tempo.

La **compulsività**, definita come perseveranza all'azione, nonostante le conseguenze avverse, è sostenuta da meccanismi di rinforzo negativo (per es., astinenza).

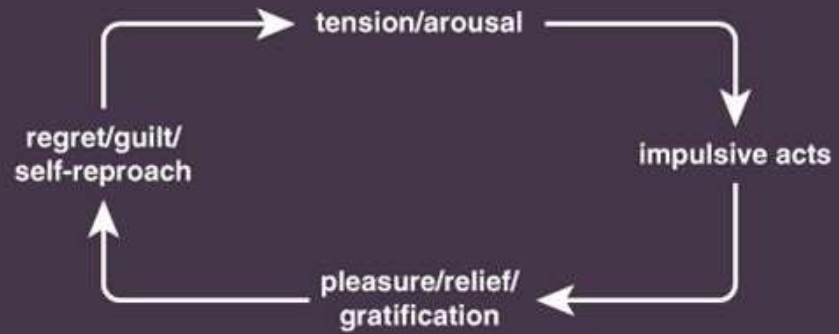
# Modello impulsivo

-disinibizione motoria, incapacità a rimandare azione senza insufficienti informazioni

# Modello compulsivo

-fallimento nel reversal learning, incapacità a dirigere l'attenzione

## Impulse Control Disorders



## Compulsive Disorders



Positive Reinforcement



Negative Reinforcement

From: Koob GF, *Alcohol Clin Exp Res*, 2003, 27:232-243.

- Tradizionalmente, i disturbi dell'impulsività e quelli connessi alla compulsività, apparentemente diametralmente opposti, sono stati considerati come poli posti agli estremi dello stesso continuum: da una parte rientrano i comportamenti messi in atto per evitare il pericolo e dall'altro quelli finalizzati all'ottenimento di un reward.

- Le recenti evidenze scientifiche suggerirebbero che alla base dei disturbi sia impulsivi che compulsivi vi sia una tendenza verso la disinibizione comportamentale, probabilmente determinata da disfunzioni nel controllo corticale "top-down" dei circuiti frontostriatali o dalla iperattivazione del circuito striatale



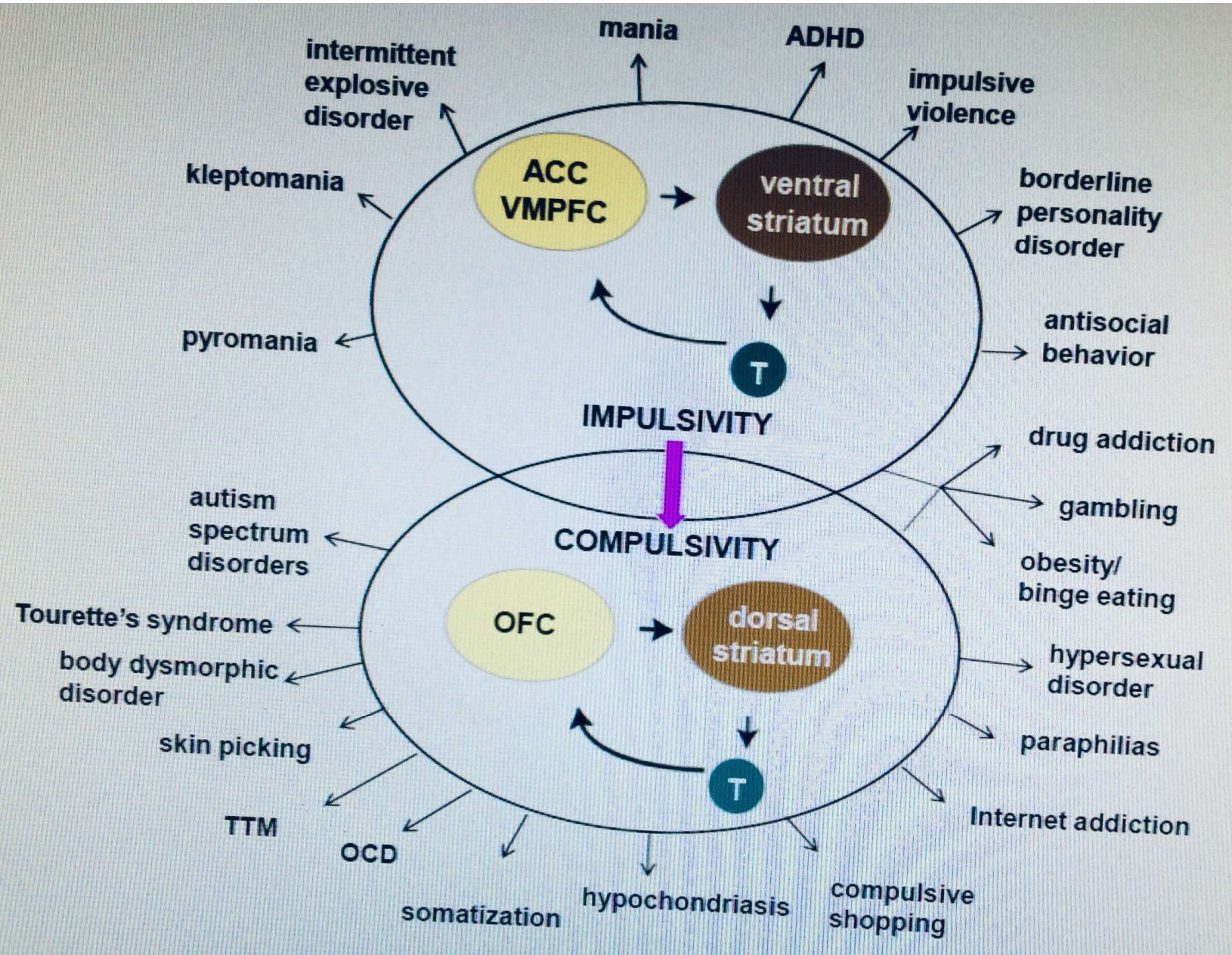
Piuttosto che come estremi di un continuum, la impulsività e la compulsività potrebbero essere meglio definite come fattori ortogonali che contribuirebbero a vari livelli nelle manifestazioni dei disturbi dello spettro impulsivo-compulsivo (Fineberg et al., 2010).

Modello impulsivo: striato ventrale(nucleo accumbens) controlla gli impulsi e la corteccia prefrontale ventromediale/cingolo anteriore inibisce gli stessi

Modello compulsivo: il nucleo caudato dello striato controlla i comportamenti e la corteccia orbitofrontale inibisce gli stessi

Un'iporeattività prefrontale o un'iperreattività striatale sviluppano un'iperattivazione delle 2 vie impulsiva e compulsiva

Ortogonalità nel fallimento del controllo frontale e un'iperreattività striatale





# Fattori di rischio degli ICDs

## Aspetti clinici e demografici

- Genere maschile
- Esordio precoce della MP [Voon, 2006].
- Dopaminoagonisti
- Storia personale e familiare di abuso di alcohol, di ICD [Gallagher, 2007; Evans, 2005; Giladi, 2007; Singh, 2007; Voon, 2007; Pontone, 2006].
- Durata della malattia [Weintraub, 2006]



# Fattori di rischio degli ICDs

Uno specifico profilo di personalità caratterizzato da tendenza a ricercare novità (novelty-seeking trait) e un tratto impulsivo [Voon, 2006; Isaias, 2008]

Umore depresso [Pontone, 2006; Isaias, 2008]

Ridotta prestazione a prove esploranti le funzioni frontali [Santangelo, 2009; Bentivoglio et al., 2014]

Deficit cognitivi la cui gravità si manifesta nel seguente ordine: multipli ICDs e ipersessualità > alimentazione compulsiva > GP [Vitale et al., 2011]

Ipersessualità è associata con disturbi della memoria e disfunzioni frontali, mentre il GP è solo connesso con le disfunzioni frontali [Vitale et al., 2011].

# FATTORI DI RISCHIO

**Table 1.** Risk factors for impulse control disorders in patients with Parkinson's disease

Factors	
Drugs	Dopamine agonist, high dose, oral non-ergot drugs
Personality traits	Novelty seeking trait, impulsivity, obsessive-compulsive trait
Psychiatric symptoms	Depression, anxiety, aggression, irritability, alexithymia
Past history	Smoking, alcohol use disorder, addiction or substance use disorder
Family history	Alcohol use disorder, substance use disorder
Genetic predisposition	<i>DRD3</i> , <i>GRIN2B</i> , <i>HTR2A</i>
Dopaminergic system	Low dopamine transporter densities at ventral striatum
Clinical features of PD*	Young age at onset, male gender, predominant parkinsonism on left side

\*controversial. PD: Parkinson's disease, *DRD3*: dopamine receptor D3 gene, *GRIN2B*: glutamate N-methyl-D-aspartate receptor type 2B gene, *HTR2A*: serotonin receptor type 2A gene.

Prevalenza di DCI nei pazienti con MP in trattamento dopaminergico del 13,6% (studio multicentrico 60 su 3090 pazienti; Grosset et al. 2006).

Lee JY, et al. 2014

# Aspetti da considerare

Personalità premorboza

Già sintomi della malattia di parkinson mascherati, tratti depressivi

Risk taking, alta novelty seeking in attività impulsive reward come guida, sesso, gioco, trading

Tratti ossessivi di personalità che vanno incontro a disinibizione o ad attività stereotipate e ripetitive

Quid novum senza aggancio con vita precedente

Tratti ossessivi di personalità con attività ripetitive stereotipate

Remissione sintomatologica legata al cambio di farmaco o sviluppo di dipendenza patologica

Augmentation con ssri, nalmefene, donezepil per aspetti di comorbidità



KEEP  
CALM  
AND  
GO  
SHOPPING



## Ipersessualità, shopping compulsivo e BED


Spesso ipersessualità e shopping compulsivo si associano a Disturbi dell'umore non si sa se però primari o secondari

Le terapie antidepressive migliorano la sintomatologia di entrambi i disturbi

Per shopping compulsivo si può dire che depressione precede il ICDs

Per ipersessualità forse il disturbo migliora con farmaci SSRI per diminuzione della libido

Se la stimolazione intracranica riduce la sindrome da disregolazione dopaminergica, ma aumenta

A photograph of a misty forest. The trees are tall and thin, with light-colored bark. The ground is covered in brown, fallen leaves. The atmosphere is hazy and soft, with light filtering through the trees. The text is overlaid on the upper half of the image.

Non seguire il sentiero già  
segnato; va invece, dove  
non vi è alcun sentiero, e  
lascia una traccia..

Anthony Robbins

# Perchè un questionario?

Monitoraggio

Ricerca

Anamnesi

Psicoeducazione

Eventuali problemi medico-legali

Vergogna sui sintomi non riferiti

Intervista incrociata con care giver per alleanza terapeutica e conferma del riferito

# Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP)

Weintraub D, et al., Mov Disord. 2009;24(10):1461-7.

**INFO:** strumento di screening per la ricerca clinica sui disordini impulsivi-compulsivi nella malattia di Parkinson.

**SCOPO:** breve test di autovalutazione sugli atteggiamenti impulsivi – compulsivi (ICD) nella malattia di Parkinson.

**DESCRIZIONE:** 30 domande su tre sezioni di valutazione  
*tempo:* 5 min.

**VALUTAZIONE:** punteggi sezioni

**VARIABILI:**

1. DISTURBI DEL CONTROLLO DEGLI IMPULSI  
(gioco d'azzardo, attività sessuale, acquisti, alimentazione);
2. ALTRI COMPORAMENTI;
3. USO DEI FARMACI.



# Minnesota Impulse Control Disorders Interview (MIDI)

- Intervista al paziente
- Composta da 5 moduli.
  - Shopping compulsivo
  - Ipersessualità
  - Punding
  - Gioco d'azzardo patologico
  - Alimentazione compulsiva

## Screening iniziale di monitoraggio del Disordine del Controllo degli Impulsi e Disturbo da Gioco d'Azzardo Patologico per pazienti con Malattia di Parkinson

Alcuni pazienti con Malattia di Parkinson in trattamento con farmaci dopaminergici potrebbero sviluppare nel tempo disordini del controllo degli impulsi o un disturbo da gioco d'azzardo patologico come effetti collaterali della terapia farmacologica.

Il seguente questionario serve a investigare aspetti della sua storia di vita e di malattia, delle sue abitudini quotidiane, della sua famiglia di origine e del suo carattere volti a formulare un migliore piano terapeutico personalizzato.

Data    /    /   

Luogo \_\_\_\_\_

Intervistatore \_\_\_\_\_

Paziente \_\_\_\_\_

Care Giver \_\_\_\_\_

**Dati Anagrafici**

Età \_\_\_\_\_

Sesso M F

**Anamnesi Familiare**

Alcol SI NO

Sostanze SI NO

Gioco d'Azzardo SI NO

**Anamnesi Neurologica**

Età di insorgenza della Malattia di Parkinson come prima diagnosi \_\_\_\_\_

Terapia Farmacologica in atto \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Assunzione autonoma della terapia SI NO

**Anamnesi Psichiatrica**

Episodi depressivi o ansiosi pregressi o attuali SI NO

se SI specificare \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Terapie Psichiatriche assunte o pregresse e/o attuali \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Ha mai pensato di avere un problema legato al controllo dei seguenti comportamenti ritenuti eccessivi e causa di disagio rispetto alla sua vita sociale, familiare, lavorativa o rispetto alla sua salute? Trova difficile trattenersi dal compiere tali attività che occupano gran parte della sua giornata e dei suoi pensieri? Le persone intorno a lei le hanno fatto notare come il suo coinvolgimento in tali occupazioni fosse disturbante? Ha mai tentato senza successo di ridurli, interromperli o rimandarli?

**Alimentazione incontrollata** come ingerire eccessive quantità di cibo anche senza lo stimolo della fame in un breve arco di tempo fino a sentirsi male SI NO

---

**Comportamento Sessuale** come pratiche sessuali e richieste sessuali eccessive nell'ambito della prostituzione, pornografia, promiscuità anche su internet o smartphones SI NO

---

**Spese** come acquisti eccessivi non necessari con la perdita di ingenti somme di denaro SI NO

---

**Gioco D'Azzardo** come slot machines, gratta e vinci, scommesse, giochi on line (Poker) e lotterie (Bingo) SI NO

---

**Trading on Line** come compravendita di titoli ed azioni con ingenti investimenti finanziari SI NO

---

**Punding** come maneggiare, pulire, riordinare, smontare e rimontare oggetti, spostarli in modo ripetitivo ed afinalistico SI NO

---

**Hoarding** come accumulo di una grande quantità di oggetti anche quando la loro conservazione riduce o impedisce le consuete attività domestiche come la possibilità fisica di spostamento SI NO

---

**Esplosioni di Rabbia** verso cose o persone SI NO

---

**Guida Sperimentata** come velocità e piacere del rischio SI NO

---

**Altre attività fisiche o domestiche ripetute in modo eccessivo** come camminare, correre, fare ginnastica, praticare giardinaggio o altri hobbies SI NO

---

# Spunti per intervento e riflessione etiopatogenetica

- Corretta identificazione del ICDs e follow up
- Psicoeducazione del paziente e del care giver
- Switch farmacologico
- Invio a Serdp e Csm se forme che si sono autonomizzate per presa in carico
- Significato del sintomo nel contesto di vita del paziente
- Valutazione di comorbidità con disturbi d'ansia e dell'umore, fattori confondenti
- Osservazione on e off
- Evoluzione dei sintomi ICDs nella storia di malattia

# “BREVI MANU”

CONSEGNATO A MANO PERSONALMENTE



**Scritto e interpretato da**

Maria Cristina Avanzini,  
Gianpaolo Bellanova, Giovanna Bettati,  
Giovanni Canetti, Simona Ferrari,  
Idajet Fiku, Ginetta Gianferrari,  
Anna Marchesini, Beppe Marcotti,  
Massimiliano Mezzadri, Nicoletta Ricci,  
Federica Savi, Roberta Sfulcini,  
Gigliola Torello.

Un grazie di cuore alle amiche  
Paola Chierici e Maura Coruzzi  
per aver condiviso con noi  
quest'esperienza.

**Adattamento  
drammaturgico  
e regia di Franca Tragni**

**SABATO 4 MAGGIO 2019**  
ore 17.00

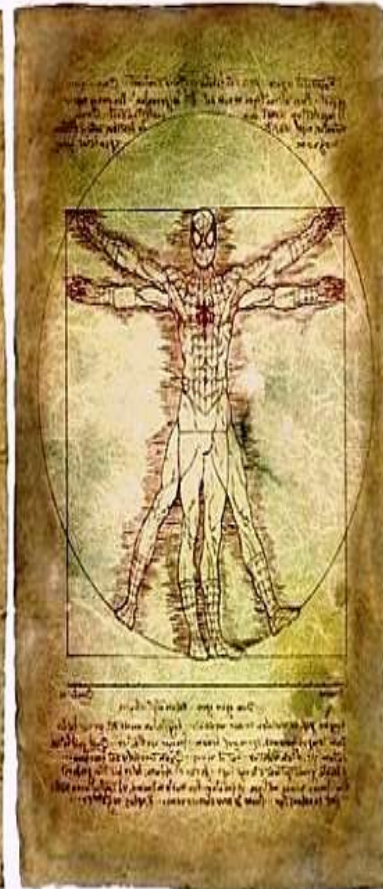
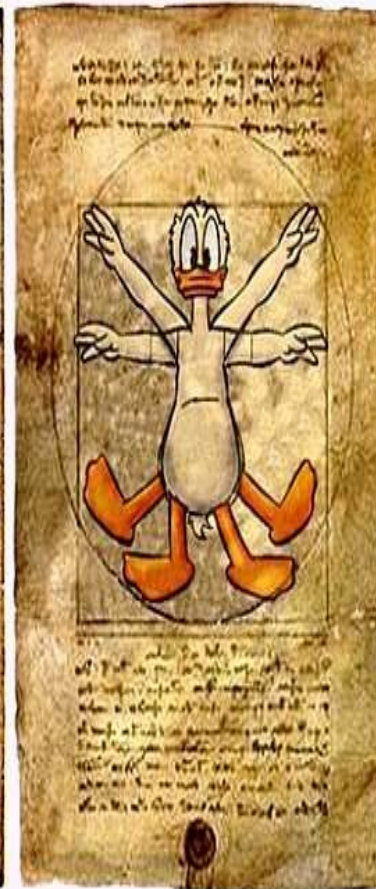
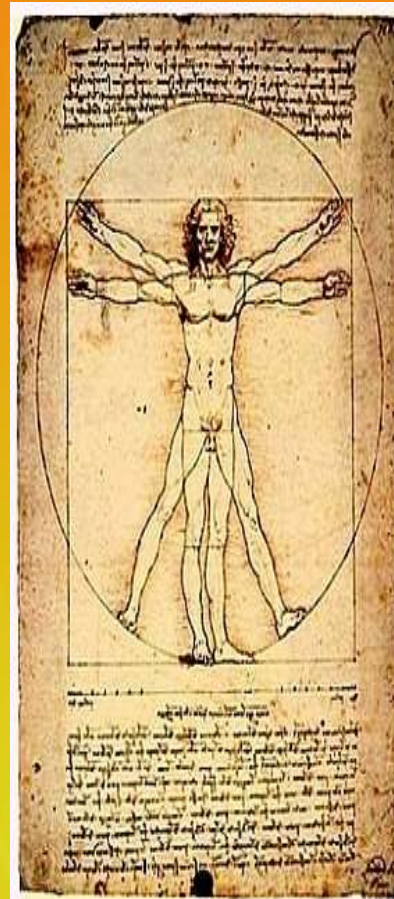
**Teatro M.Luigia**  
Borgo Lalatta n.14 Parma

**INGRESSO A  
OFFERTA LIBERA**  
fino ad  
esaurimento posti

Il ricavato verrà devoluto  
all'Unione Parkinsoniani



# New found talent

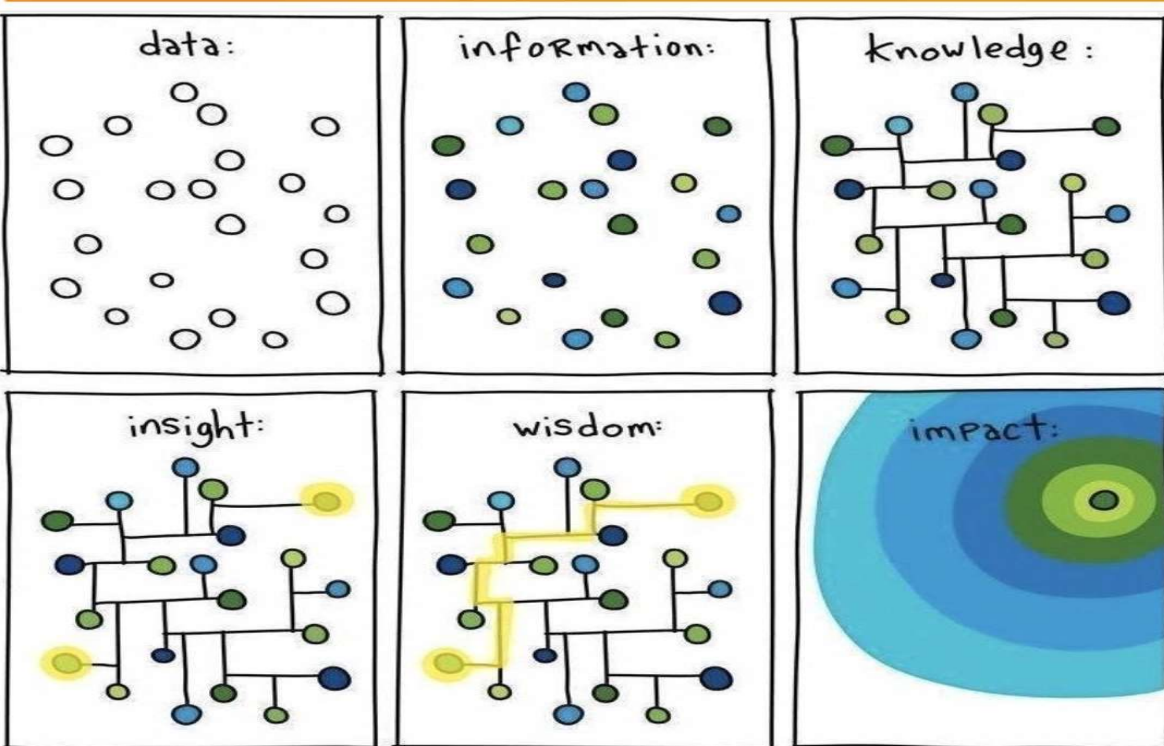


Che tu creda di farcela o di non farcela. avrai comunque ragione.

- Henry Ford

“ Non basta spalancare gli occhi,  
bisogna capire ciò che si vede. ”

Jean-François Millet



grazie

# Proposta per uno strumento di screening periodico dopo l'inizio della terapia dopaminergica

Silvia Cabrini  
Psicologa Psicoterapeuta  
AUSL Piacenza, SerDP Cortemaggiore

Aula magna, Via Aldo Moro 30, Bologna  
03 Ottobre 2019

Chi siete? Da dove venite?  
Cosa portate? Dove andate?  
Un Fiorino



✓ Operatori SerDP

✓ Curiosità per le  
coincidenze

Pathological gambling in two patients on DRT for Parkinson's disease, 2004; Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease, 2006; The thrill of reckless driving in patients with Parkinson's disease., 2008; Preliminary evaluation of the DDS-PC inventory., 2009

✓ Strumento di screening

✓ Buone prassi

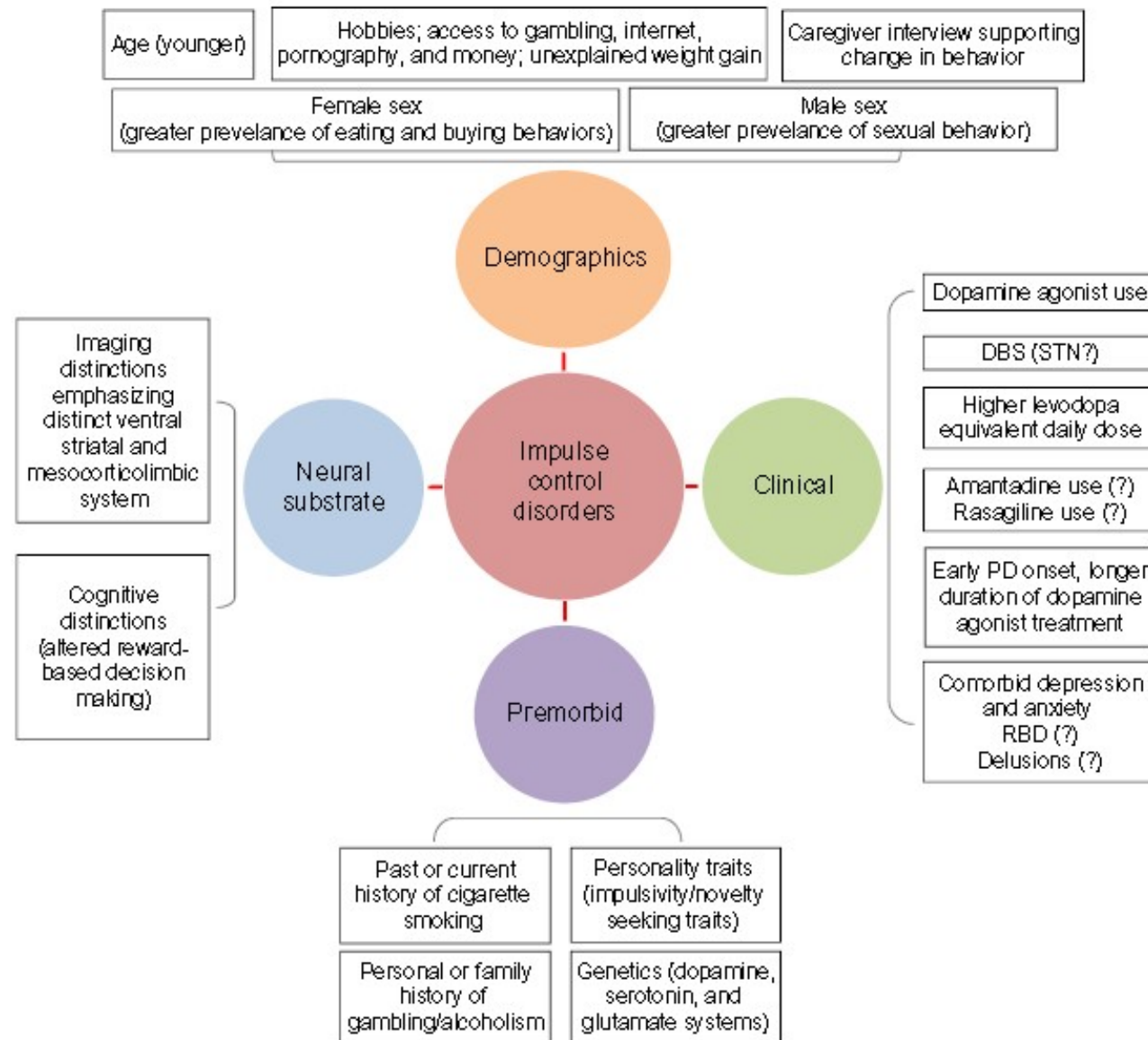
# Impulse control disorder in Parkinson's disease. A 20-years odyssey (MD,2019)

- The Beginning: Astute Clinical Observations
- Fundamental Epidemiological Research
- Overwhelming Evidence for Primary Etiology
  - Tutti i farmaci dopaminergici per il Parkinson, a vari livelli, aumentano il rischio di ICD.
  - Pazienti de novo, non trattati farmacologicamente, non hanno livelli di ICD diversi rispetto a persone sane.
- Neural Substrate: Compelling and Complicated
- Evolution in Conceptualization
  - Gli ICD sono stati descritti come “Dipendenze comportamentali ”(Holden, 2001)
- Advances in Assessment
- Common Refrain: Limited Management Options

## Chapter Twenty-Two - Impulse Control and Related Disorders in Parkinson's Disease. (Int Rev Neur,2017)

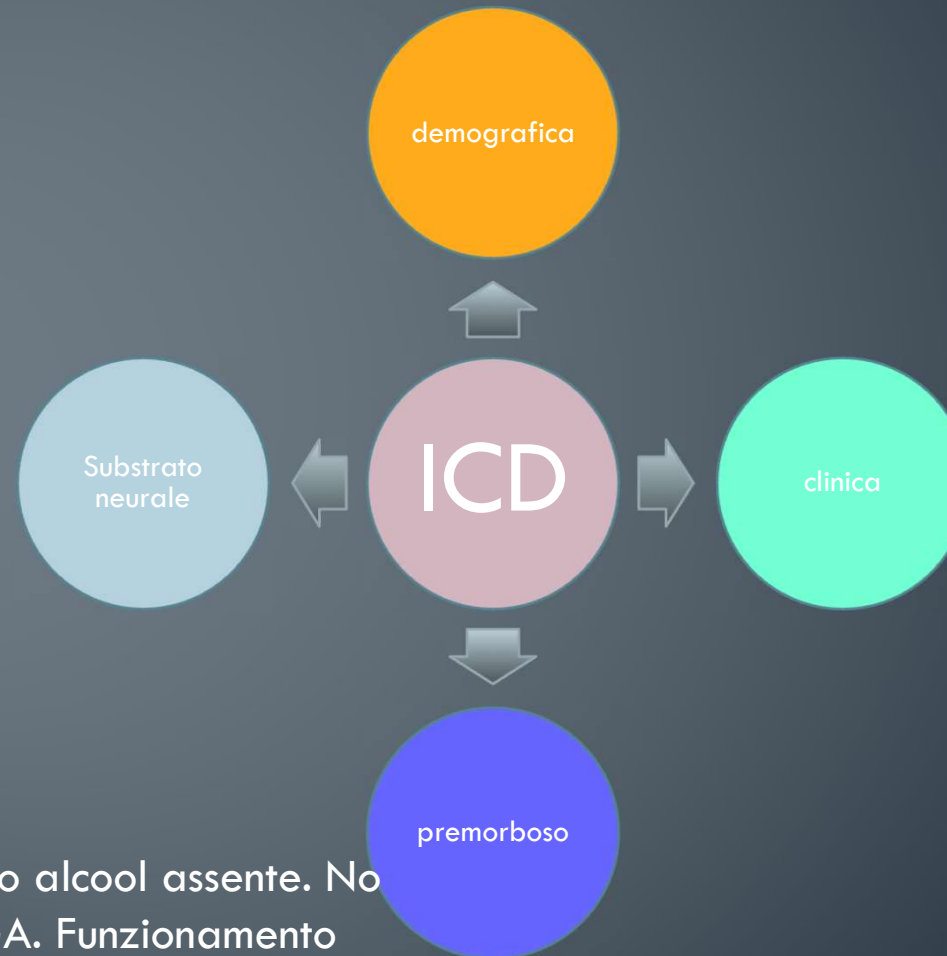
- Di cosa parliamo?
  - ICD /dipendenze comportamentali
  - Disturbo da gioco d'azzardo, shopping compulsivo, ipersessualità, disturbi del comportamento alimentare (bulimia), guida spericolata
  - Altre forme: Punding (comportamenti stereotipati, ripetitivi e senza scopo), Sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS), hobbismo eccessivo





**Fig. 1** Correlates or risk factors for ICDs and related disorders in Parkinson's disease.

54 anni.  
Giocatore sociale di ramino.



Inizialmente in  
terapia con Requip.  
Probabile  
sovradosaggio  
(autogestione) dei  
farmaci.  
Esordio PD nel 2008  
(43 anni).  
Importante stato  
depressivo in  
funzionamento di  
personalità di tipo  
narcisistico.

Dipendenza da fumo o alcool assente. No  
storia familiare di DGA. Funzionamento  
premorbo: buono, moderato livello di  
ricerca delle sensazioni ma compatibile.



Furti, prestiti (con menzogne come causali).

2 trattamenti in Comunità Terapeutica

Attualmente: terapia per il DGA e concomitante intervento psicologico di supporto alla MP.

ICD

Disturbo da gioco d'azzardo iniziato nel 2011 (prima G&V poi Newslot).

Alcune vincite importanti iniziali che hanno «cementato» il comportamento.

Il gioco d'azzardo ha la funzione di non fargli pensare alla MP.

Non accettazione della MP

## Weintraub, Claassen (Int Rev Neurobiology, 2017)

- Le dipendenze comportamentali e i comportamenti impulsivi nei pazienti con PD rimangono **poco riconosciuti** e quindi poco gestite nella pratica clinica (Avila, Cardona, & Martin-Baranera, 2003; Phu et al., 2014; Weintraub et al., 2006).
- Questo è dovuto al fatto che **non è comune un loro screening** nella prassi clinica.
- Inoltre i pazienti possono **non riferire o sottostimare** i sintomi per l'imbarazzo, scarsa consapevolezza o perchè non collegano i loro comportamenti ai farmaci per il Parkinson o ancora avere uno stile alessitimico (Goerlich-Dobre et al., 2014).
- Un ulteriore tema emergente è che il report dei sintomi da parte di **paziente e familiare è discordante** (Lim et al., 2011).

# Scales to assess impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease: Critique and recommendations. (MD,2019)

- The Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease—Rating Scale (QUIP-RS)
  - The QUIP-RS is recommended as a diagnostic screening tool for ICDs, except DDS, because it has been applied to a PD population, fulfills necessary clinimetric criteria, and has been used beyond the group that developed the scale. Likewise, it is recommended as a severity rating tool for measuring the magnitude of ICD impact
- Ardouin Scale of Behavior in Parkinson's Disease (ASBPD)
  - The scale for dopamine-dependent behaviors was used as a rating tool prior to validation studies. However, this scale fulfills the criteria for recommended as a severity scale on the basis that it has been studied for this purpose in PD studies and has adequate clinimetric properties.
- The Scale for Outcomes in Parkinson's Disease—Psychiatric Complications (SCOPA-PC)
  - The SCOPA-PC has not been used as a diagnostic screening tool. However, this scale fulfills the criteria for recommended as a severity scale for hyper-sexuality and the compulsive behaviors of gambling/shopping on the basis that it has been validated for this purpose in PD studies, used by more than 1 research group, and has adequate clinimetric properties.

# Impulse control disorders in Parkinson's disease: A systematic review on the psychometric properties of the existing measures. (Plos One, 2019)

Table 4. Methodological quality of reviewed studies according to the COSMIN checklist (Mokkink et al., 2010a, 2010b).

Instrument	Study	Properties assessed	IRT	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	Generalizability
ASBPD	Rieu et al. [42]	Internal consistency Reliability Structural validity Hypotheses testing Criterion validity	No	++	++			+	++		++			+++
DDS-PC	Cabrini et al. [51]	Content validity Hypotheses testing	No				+		++					++
ICDRC	Baumann Vogel et al. [53]	Hypotheses testing	No						++					++
PICS	Okai et al. [54]	Reliability Hypotheses testing Responsiveness	No		0				++			+		++
QUIP	Weintraub et al. [49]	Content validity Hypotheses testing	No				+++		++					++
	Papay et al. [55]	Reliability Hypotheses testing	No		++				++					++
	Tanaka et al. [56]	Hypotheses testing	No						++					++
	Probst et al. [57]	Hypotheses testing	No						+					++
QUIP-S	Weintraub et al. [49]	Hypotheses testing	No						++					++
	Krieger et al. [58]	Content validity	No				0							++
QUIP-RS	Weintraub et al. [50]	Reliability Hypotheses testing Responsiveness	No		+				++			0		++
	Probst et al. [57]	Reliability Content validity Hypotheses testing	No		+		0		+					++

Preliminary evaluation of the DDS-PC inventory: a new tool to assess impulsive-compulsive behaviours associated to dopamine replacement therapy in Parkinson's disease. (2009)

## PROLEGOMENI

- Emerge la necessità di uno strumento per l'intercettazione clinica di pazienti parkinsoniani con comportamenti impulsivi-compulsivi.
- Costruzione e valutazione preliminare
- L'esperienza con le dipendenze insegna: non si parla volentieri di comportamenti socialmente giudicabili...
  - Valutazione per il paziente e per il familiare

## Preliminary evaluation of the DDS-PC inventory....

- PROLEGOMENI
  - **Importanza del monitoraggio longitudinale**
    - Qualche indicazione sul modello di funzionamento della dipendenza da gioco d'azzardo nei pazienti con malattia di Parkinson...
  - **Confronto tra valutazione testale e diagnosi effettuata dal clinico tramite colloquio.**

## Preliminary evaluation of the DDS-PC inventory...

- CRITERI DI ESCLUSIONE
  - Indisponibilità di paziente o familiare
  - Parkinsonismo atipico
  - Demenza
  - Inabilità di completare l'indagine
- 10 pazienti con DDS e 28 non-DDS (21 M, 17 F) e loro familiari.

## Preliminary evaluation of the DDS-PC inventory...

Gli indicatori coprono le seguenti aree:

- Compulsive medication use (CMU)
- Disturbo da gioco d'azzardo (DGA)
- Ipersessualità (H)
- Bulimia(BE)
- Punding (P)
- Shopping compulsivo (CS)
- Guida spericolata (RD)
- Comportamenti violenti (VB)



È necessaria (Weintraub, Claassen ):

- Una forte educazione al paziente e al familiare
- Un monitoraggio attento delle DC (con modificazione della terapia con DA nel caso di pazienti con DC) e uso attento e limitato in pazienti con fattori di rischio
- Avere in mente che esistono trattamenti per ICD

Inoltre:

- ❖ Monitoraggio in copresenza/parallelo di pz e fam
- ❖ Lavoro parallelo sulla dipendenza (DGA) poiché il circolo vizioso si innesca rapidamente

## Questionario breve SDD-PC

(Questionario breve per la Sindrome da disregolazione della dopamina per paziente e caregiver)<sup>2</sup>

Cognome \_\_\_\_\_ Nome \_\_\_\_\_

Età \_\_\_\_\_ Sesso M  F

Terapia farmacologica completa \_\_\_\_\_

Indicare se il compilatore è: Paziente (P)  Caregiver (C)

Il paziente gestisce autonomamente i farmaci SI  NO

Per favore legga attentamente quanto segue e risponda a tutte le domande e risponda con sincerità.

Poiché i farmaci possono, in rari casi, avere un'influenza sul piano emotivo e comportamentale, nelle domande che seguono siamo interessati a indagare lo stato di salute del paziente con malattia di Parkinson durante questo ultimo periodo (negli ultimi 6 mesi), e con che frequenza ha riscontrato determinati comportamenti e atteggiamenti.

Risponda, per favore, a tutte le domande della pagina seguente semplicemente barrando per ogni domanda la risposta che lei ritiene più adeguata.

E' importante che tenti di rispondere a tutte le domande. Se ha dei dubbi chiedi tranquillamente un chiarimento.

La ringraziamo per la Sua collaborazione.

---

<sup>2</sup> Il questionario valuta le potenziali alterazioni comportamentali secondarie all'uso della terapia dopaminergica sostitutiva. Accanto alla Sindrome da Disregolazione della Dopamina propriamente detta (SDD o dipendenza da farmaci dopaminergici, conseguente al loro sovrautilizzo) vengono indagate le dipendenze comportamentali (comportamenti con esito gratificante rispetto ai quali viene percepito un senso di discontrollo degli impulsi) e il punding (stereotipie comportamentali quali collezionare, sistemare e smaltire oggetti, o pulire ossessivamente).

		Mai/ Quasi mai	Rara- mente	A volte	Spesso	Sempre/ quasi sempre
1	L'umore ha forti variazioni in relazione all'assunzione della terapia dopaminergica? (Fase on e fase off)					
2	Capita che abbia comportamenti fisicamente o verbalmente violenti?					
4	Capita che abbia comportamenti ripetitivi e stereotipati? (Collezionismo, accumulo di oggetti, smontaggio di oggetti, pulizie...)					
5	Capita che mangi di più o con maggior voracità che di consueto?					
6	Capita che faccia spese eccessive rispetto alla sua abitudine o rispetto alle sue possibilità?					
7	Capita che spenda soldi per giocare d'azzardo?					
8	Capita che aumenti le dosi dei farmaci nonostante effetti collaterali quali, ad esempio, l'accentuarsi di movimenti involontari?					
9	Capita che guidi in modo spericolato o imprudente (es. superare i limiti di velocità, passare con il semaforo rosso, fare incidenti)?					
10	Ha notato se il desiderio sessuale è aumentato rispetto a prima?					

# INDICAZIONE SEMAFORICA



Cautela



Allerta

		Mai/ Quasi mai	Rara- mente	A volte	Spesso	Sempre, quasi sempre
1	L'umore ha forti variazioni in relazione all'assunzione della terapia dopaminergica? (Fase on e fase off)					
2	Capita che abbia comportamenti fisicamente o verbalmente violenti?					
4	Capita che abbia comportamenti ripetitivi e stereotipati? (Collezionismo, accumulo di oggetti, smontaggio di oggetti, pulizie...)					
5	Capita che mangi di più o con maggior voracità che di consueto?					
6	Capita che faccia spese eccessive rispetto alla sua abitudine o rispetto alle sue possibilità?					
7	Capita che spenda soldi per giocare d'azzardo?					
8	Capita che aumenti le dosi dei farmaci nonostante effetti collaterali quali, ad esempio, l'accentuarsi di movimenti involontari?					
9	Capita che guidi in modo spericolato o imprudente (es. superare i limiti di velocità, passare con il semaforo rosso, fare incidenti)?					
10	Ha notato se il desiderio sessuale è aumentato rispetto a prima?					

