

帕金森病合并冲动控制障碍研究进展

唐晓梅 张燕辉 史冬梅 冯浩 王玮婧 孟晓梅 余秋瑾 闫紫

100080 北京市海淀区医院神经内科

通信作者:唐晓梅, Email: tangxiaomei0714@aliyun.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.08.022

【摘要】 冲动控制障碍(ICD)是在帕金森病患者诊治过程中需要关注的并发症,在使用多巴胺受体激动剂治疗后ICD发生率明显增加。帕金森病患者合并ICD,可能机制为中脑-纹状体-边缘系统-皮质区的纤维联系改变。多巴胺能药物治疗、性别、吸烟、多巴胺转运体的减少与ICD的发生可能相关。现就帕金森病中的ICD相关研究作一综述。

【关键词】 帕金森病; 冲动控制障碍; 综述

Research progress of Parkinson disease with impulse control disorder Tang Xiaomei, Zhang Yanhui, Shi Dongmei, Feng Hao, Wang Weijing, Meng Xiaomei, Yu Qiuji, Yan Zi
Neurology Department, Beijing Haidian Hospital, Beijing 100080, China
Corresponding author: Tang Xiaomei, Email: tangxiaomei0714@aliyun.com

【Abstract】 Impulse control disorder (ICD) is a complication in Parkinson disease requiring attention. There is a significant increase in the incidence of ICD after using dopamine agonists. In Parkinson disease patients with ICD, there are corresponding changes of fiber connections in the midbrain-striatum-limbic system-cortex. The occurrence of ICD in Parkinson disease is related to dopaminergic drug therapy, gender, smoking and the decrease of dopamine transporter. This review summarizes the relevant findings concerning ICD in Parkinson disease.

【Key words】 Parkinson disease; Impulse control disorders; Review

2017年英国国家健康与临床优选研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)对成人帕金森病(Parkinson disease, PD)诊断和治疗指南进行了更新^[1],新指南中用较大的篇幅强调了冲动控制障碍(impulse control disorder, ICD)可能与PD共存,并提供了治疗建议。ICD需要引起运动障碍病专科医师的重视。本文对临床关注的PD合并ICD的流行病学特点、危险因素、药物与ICD的关系、多巴胺受体激动剂诱发ICD机制、神经递质和不同脑区在ICD中的作用、多巴胺转运体与ICD的相关性、睡眠障碍与ICD的关系、PD合并ICD的评估、ICD的治疗进行综述。

一、PD合并ICD流行病学特点

PD患者合并ICD发生率为15%~20%^[2-3]。近年纵向研究表明,在对PD患者的5年随访发现,5年累计ICD的发病率约为46%,常见表现类型包括:强迫性嗜好、刻板行为(punding)和多巴胺失调综合征(dopamine dysregulation, DDS)^[2-4]。

强迫性嗜好包括病理性赌博,发生率为5.0%;

强迫性性行为,发生率为3.5%;强迫性进食,发生率为5.7%;强迫性购物,发生率为4.3%^[2-3,5]。

刻板行为是指在强烈意愿的驱使下,进行复杂的、有固定模式、通常没有目的的持续重复动作。比如不断地计数,拆解物品,清理整理,囤积物品等^[2-3]。

DDS是指已接受多巴胺治疗的PD患者,临床症状稳定,无进行多巴胺治疗剂量调整的必要性,但患者仍表现出强烈的增加服用多巴胺的欲望,表现为反复的自行加药,即使因为不合理加药导致患者出现严重的异动症也不能让患者停止加药的欲望^[2-3]。

由于上述症状会导致严重的经济、法律或精神方面的后果,所以越来越受到运动障碍疾病专家的重视。张宇等^[6]对142例PD患者进行ICD问卷调查,发现ICD的发生率为31%,最常见的ICD类型包括强迫药物使用(11.3%)和punding(9.2%),以及四处闲逛(1.4%)。与ICD发生相关的因素为:发病早(≤ 55 岁),严重认知障碍(MMSE 10~20分),多巴胺激动剂量(> 1 mg/d)和运动障碍。可见我国ICD发生类型较国外有差别。

二、PD合并ICD的危险因素

相关研究表明,导致PD患者出现ICD的危险因素包括:酒精或赌博的家族史;冲动或猎奇的特征;年轻;男性;早发型PD;独身;既往或现在的吸烟史^[2-3]。在DOMINION(dopamine-replacement therapise and other clinical correlates, a cross-section study DOMINION study)研究中发现,居住在美国的PD患者较居住在加拿大的PD患者更易患ICD,提示环境因素也是导致ICD的危险因素^[3]。虽然ICD发生的总频率在男性PD患者与女性PD患者无差别,但在不同的ICD表现形式中,男性PD患者和女性PD患者有显著性不同,强迫性性行为更发生在男性PD患者中,强迫性购物及强迫性进食更易发生在女性患者中^[2-4,7]。

三、神经递质及不同脑区在ICD中的作用

多巴胺通路中,中脑-纹状体-边缘系统-皮质的环路在PD合并ICD的患者中会发生改变。首先是纹状体,多涉及腹侧纹状体的伏隔核^[8-10],伏隔核与欲望冲动关系密切,伏隔核对冲动起到了强化、奖励的作用。当第一次冲动行为后获得奖励,腹侧纹状体(特别是伏隔核)内多巴胺水平增加,出现愉悦的奖励表现,多次反复后,导致背侧纹状体发生改变,导致冲动性行为转变为强迫性行为^[9]。在对可卡因成瘾的患者使用多巴胺阻滞剂,药物作用于背侧纹状体,可有效改变强迫性行为。由此可见冲动性行为与腹侧纹状体多巴胺水平上调有关,强迫性行为与背侧纹状体多巴胺水平有关^[11]。

同时,在PD合并ICD的患者中腹侧纹状体与包括岛叶、杏仁核、扣带回膝部、扣带回压部的边缘系统的联结明显增加,导致冲动增加,最后边缘系统的纤维投射到后眶额部皮质及腹正中前额部皮质^[7,11]。额叶与情绪调节密切相关,在PD合并ICD中脑-纹状体-边缘系统-皮质环路中,各个部位均存在相应的改变,导致患者出现明显的冲动和强迫行为^[11]。其中中脑-纹状体-边缘系统网络失调是导致临床冲动、强迫行为的核心^[11-12]。Leroi等^[13]也发现淡漠和ICD是PD患者的两种状态,脉冲式多巴胺替代治疗的过程中,使腹侧纹状体-边缘变得极其敏感,导致患者从淡漠转变为ICD。

四、多巴胺受体激动剂诱发ICD的机制

多巴胺受体,根据功能不同,被分为D1类受体(包括D1和D5亚型)和D2类受体(包括D2、D3、D4亚型)^[14-15],D1受体家族通过直接通路,D2样受体家族通过间接通路对肢体协调运动进行调节^[14-15]。与多巴胺相比,大多数一线使用的多巴胺受体激动剂显著激活纹状体多巴胺D2类受体中的D3受体。

合并ICD的患者D3受体主要分布在腹侧纹状体、内侧苍白球、腹侧壳核和丘脑中间背侧核,这些核团在中脑-边缘系统通路中的奖励机制形成过程中起重要作用^[11,14-15]。在对轻度或中度PD患者纹状体结构的研究中发现,背侧纹状体较腹侧纹状体病变更重,这就可以解释最常使用的多巴胺受体激动剂,能被激活位于纹状体背侧的改善运动能力的D1和D2类受体中的D2受体比例较小,多巴胺受体激动剂会更高比例的激活腹侧纹状体的D3受体,激活的D3受体通过与边缘系统的联系,诱发ICD的发生^[11,14-15]。在使用多巴胺受体激动剂时,合并ICD的患者增强了杏仁核与中脑的联系,奖励性学习可增强腹侧纹状体与边缘系统的联系,腹侧纹状体与冲动性决定有关^[16]。

Stark等^[15]研究中纳入了合并ICD和未合并ICD的PD患者,患者停用多巴胺治疗,单纯使用多巴胺受体激动剂进行药物治疗,通过PET成像与¹⁸F进行多巴胺D2类受体进行标记,观察多巴胺受体激动剂与D2类受体结合状态,发现合并ICD的PD患者,多巴胺受体激动剂与D2类受体结合状态明显高于未合并ICD的PD患者。

五、PD治疗与ICD的关系

药物导致ICD的发生有较多的报道,其中多巴胺受体激动剂相关性更为明显。尤其是选择性D2样受体激动剂(D3和D2受体)更易诱发ICD。在使用阿立哌唑进行抗精神病治疗时,由于也会部分激动D3受体,患者出现了ICD表现^[17]。多巴胺受体激动剂的使用剂量是否与ICD发生相关,研究结果尚存在争议,DOMINION研究中未发现剂量与ICD相关^[3]。改变多巴胺受体激动剂的给药途径和剂型(如长效制剂、贴剂、泵)可以减少ICD的发生风险^[17-18]。

在使用左旋多巴治疗PD时也有诱发ICD的可能性,特别是高剂量的左旋多巴与ICD的发生相关,但与多巴胺受体激动剂相比,左旋多巴诱发ICD的风险显著降低。此外,单胺氧化酶抑制剂特别是雷沙吉兰也与ICD的发生相关。改变左旋多巴的给药途径,可减少ICD的发生^[9],与口服给药途径相比,左旋多巴肠道混悬液可减少ICD的发生。

深部脑电刺激(deep brain stimulation, DBS)与ICD的相关性比较复杂,研究结果尚存在争议。丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)的DBS治疗可改善ICD的症状,原因是在术后减少了相关多巴胺替代药物的治疗,特别是多巴胺受体激动剂的使用^[19]。但近期的一些研究认为,DBS本身导致并加重ICD的恶化。在未合并ICD的PD患者完成了DBS治疗后,在DBS开

的状态时,患者在做出决定时显得更加冲动,提示STN在冲动和抑制冲动中起到一个动态的管理作用^[19]。

DDS的发生和使用高效能、短效的多巴胺替代治疗有关,如多巴胺、阿朴吗啡^[9]。

刻板动作的发生,尚未发现与某种特殊的多巴胺替代治疗明确相关,但有些研究认为,刻板动作与左旋多巴的使用可能有密切的相关性^[2-3]。在近期的前瞻性研究中发现,PD患者使用多巴胺受体激动剂治疗,发生ICD的PD患者中,有2/3的患者会出现刻板动作。研究者也发现,通过给予PD患者非连续性多巴胺受体激动剂治疗、减少多巴胺受体激动剂使用剂量的方式,可避免ICD症状的发生。这个发现提示,刻板动作可能与多巴胺受体激动剂使用有更紧密的相关性,刻板动作可能和ICD的发生作用于类似的底物,并在奖励性状态下出现强迫性行为的倾向^[3,17,20]。

六、多巴胺转运体与ICD的相关性

Voon等^[21]对15例PD合并ICD患者与PD未合并ICD患者通过¹²³I-FP-CIT标记多巴胺转运体进行比较,发现合并ICD的PD患者,多巴胺转运体较未合并ICD的PD患者明显降低,因为多巴胺的再摄取是由钠通道依赖的多巴胺转运体完成,多巴胺再摄取障碍则导致腹侧纹状体活动增加,而出现冲动的不断发放。这种现象在其他类似成瘾性行为中也可以发现,说明多巴胺转运体的减少和ICD密切相关。在未合并ICD的PD患者,研究者让患者完成赌博任务及其他不同的任务,患者在完成赌博任务时,可以通过下调D2/D3受体来调节多巴胺与受体结合的数量,从而抑制赌博的反复进行,使患者不能从赌博中获得鼓励性奖励反馈,从而不会导致成瘾。

七、睡眠障碍与ICD的关系

睡眠问题和ICD之间的关系复杂,相互影响。睡眠障碍和睡眠片段化可能在增加冲动行为的易感性中起了至关重要的作用,并且它们是PD患者发展为ICD的危险因素。此外,快动眼睡眠行为障碍(rapid-eye-movement sleep behavior disorder, RBD)和不宁腿综合征(restless leg syndrome, RLS)也是PD患者ICD的独立危险因素。而另一方面,ICD可能导致睡眠限制和片段化。在PD患者中,睡眠问题和ICD之间的关系还需要进一步的研究来证实这种关系及其病理生理机制^[22]。

八、PD合并ICD的评估

对PD进行是否合并ICD的评价时,多使用PD患者冲动-强迫疾病问卷(Questionnaire for Impulsive-compulsive Disorders in PD, QUIP)^[23]。QUIP包括两

大部分,包括全病程版和现况版,分别评价患者现有症状、既往症状、仅在目前发生的症状。不同版本有详细的评分说明。并通过询问的详细程度区分为详实版和精简版,但量表涉及症状表现均相同。评估时需要患者本人和照料者分别填写。根据评分标准,患者或照料者的任意一人对任意一项问题回答“是”则视为QUIP阳性。

九、PD合并ICD的治疗

由于使用多巴胺受体激动剂导致的ICD,治疗原则首先为减少多巴胺受体激动剂使用剂量,或采用非连续使用多巴胺受体激动剂的方式缓解ICD的相关症状。但部分患者不能耐受撤药,出现撤药综合征,即在撤药后出现焦虑、恐慌、抑郁、烦躁不安、虚弱、疼痛、对药物的渴望。患者的病症过于严重,严重影响患者的生活质量,即使有恢复多巴胺受体激动剂用药再次出现ICD的风险^[24],也被迫需要恢复多巴胺受体激动剂的使用。

阿片受体拮抗剂环丙甲羟二羟吗啡酮、纳美芬在治疗非PD患者的ICD症状(如强迫性赌博、性行为、酗酒和强迫性购物)有效。但在一个小样本随机安慰剂对照研究中,使用环丙甲羟二羟吗啡酮治疗PD合并ICD症状,从客观的量表测评未发现临床症状的改善,但在患者自评量表比较中发现有显著性差异^[25]。

另一些非药物认知行为治疗可以使患者ICD症状得到改善。Okai等^[26]发现在双侧前额叶外侧皮质进行经颅磁刺激治疗,可以短暂的改善PD患者的刻板性行为。

十、小结

越来越多的数据提示,PD的药物治与ICD相关行为相关,其中多巴胺受体激动剂与ICD关系更为密切,其他的PD药物或DBS也与ICD有关。在合并ICD的PD患者中脑-皮质-纹状体通路发生改变,从最初腹侧纹状体出现奖励相关反应,到最后形成与背侧纹状体相关的强迫行为。而且,PD患者合并ICD会是永久性的,因为患者由于运动症状的加重或者出现撤药综合征而不能中断多巴胺受体激动剂的治疗。

对于ICD的管理,更重要的是早期观察和预测研究去发现可能在使用多巴胺替代治疗后,哪些危险因素更易导致PD患者出现ICD。对PD患者的终结治疗目标是使患者最大的运动改善获益而无ICD或其他不良反应的发生。

PD患者出现ICD症状,很大一部分是与药物使用有关,但表现形式和行为模式与一般人群中的

ICD的表现形式一致。在普通人群中出现ICD行为后,相关多巴胺通路的改变与PD合并ICD的改变类似,所以对非PD患者中ICD患者进行研究,可以为PD合并ICD的患者提供相应的策略,明确神经生物学基础,为治疗PD合并ICD提供新的治疗策略。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文献检索为张燕辉、史冬梅、冯浩、王玮婧、孟晓梅、余秋瑾、闫紫,综述撰写、修订、校审为唐晓梅

参 考 文 献

- [1] National institute for Health and Care Excellence. Parkinson's disease in adults[M]. 2017, 19: 1-30. Eglad Bookshelf ID: NBK447153PMID:28787113.
- [2] Corvol JC, Artaud F, Cormier-Dequaire F, et al. Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease[J]. Neurology, 2018, 91(3): e189-e201. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005816.
- [3] Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients[J]. Arch Neurol, 2010, 67(5): 589-595. DOI: 10.1001/archneurol.2010.65.
- [4] Kon T, Ueno T, Haga R, et al. The factors associated with impulse control behaviors in Parkinson's disease: A 2-year longitudinal retrospective cohort study[J]. Brain Behav, 2018, 8(8): e01036. DOI: 10.1002/brb3.1036.
- [5] Solla P, Cannas A, Marrosu MG, et al. Dopaminergic-induced paraphilias associated with impulse control and related disorders in patients with Parkinson disease[J]. J Neurol, 2012, 259(12): 2752-2754. DOI: 10.1007/S00415-012-6691-3.
- [6] Zhang Y, He AQ, Li L, et al. Clinical characteristics of impulse control and related disorders in Chinese Parkinson's disease patients[J]. BMC Neurol, 2017, 17(1): 98. DOI: 10.1186/s12883-017-0874-6.
- [7] Hanganu A, Monchi O. Interaction Between Neuropsychiatric Symptoms and Cognitive Performance in Parkinson's Disease: What Do Clinical and Neuroimaging Studies Tell Us[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2018, 18(12): 91. DOI: 10.1007/S11910-018-0907-6.
- [8] Weintraub D, Nirenberg MJ. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease[J]. Neurodegener Dis, 2013, 11(2): 63-71. DOI: 10.1159/000341996.
- [9] Lee JY, Seo SH, Kim YK, et al. Extrastriatal dopaminergic changes in Parkinson's disease patients with impulse control disorders[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(1): 23-30. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305549.
- [10] Voon V, Sohr M, Lang AE, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case-control study[J]. Ann Neurol, 2011, 69(6): 986-996. DOI: 10.1002/ANA.22356.
- [11] Petersen K, Van Wouwe N, Stark A, et al. Ventral striatal network connectivity reflects reward learning and behavior in patients with Parkinson's disease[J]. Hum Brain Mapp, 2018, 39(1): 509-521. DOI: 10.1002/HBM.23860.
- [12] Filip P, Linhartová P, Hlavatá P, et al. Disruption of Multiple Distinctive Neural Networks Associated With Impulse Control Disorder in Parkinson's Disease[J]. Front Hum Neurosci, 2018, 12: 462. DOI: 10.3389/fnhum.2018.00462.
- [13] Leroi I, Andrews M, McDonald K, et al. Apathy and impulse control disorders in Parkinson's disease: a direct comparison[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2012, 18(2): 198-203. DOI: 10.1016/j.parkrelidis.2011.10.005.
- [14] Keeler JF, Pretsell DO, Robbins TW. Functional implications of dopamine D1 vs. D2 receptors: A 'prepare and select' model of the striatal direct vs. indirect pathways[J]. Neuroscience, 2014, 282(12): 156-175. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.07.021.
- [15] Stark AJ, Smith CT, Lin YC, et al. Nigrostriatal and Mesolimbic D2/3 Receptor Expression in Parkinson's Disease Patients with Compulsive Reward-Driven Behaviors[J]. J Neurosci, 2018, 38(13): 3230-3239. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3082-17.2018.
- [16] Schwartz JC, Diaz J, Bordet R, et al. Functional implications of multiple dopamine receptor subtypes: the D1/D3 receptor coexistence[J]. Brain Res Brain Res Rev, 1998, 26(2/3): 236-242. DOI: 10.1016/S0165-0173(97)00046-5.
- [17] Van Eimeren T, Pellecchia G, Cilia R, et al. Drug-induced deactivation of inhibitory networks predicts pathological gambling in PD[J]. Neurology, 2010, 75(19): 1711-1716. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181fc27fa.
- [18] Rizos A, Sauerbier A, Antonini A, et al. A European multicentre survey of impulse control behaviours in Parkinson's disease patients treated with short- and long-acting dopamine agonists[J]. Eur J Neurol, 2016, 23(8): 1255-1261. DOI: 10.1111/ene.13034.
- [19] Pan Y, Wang L, Zhang L, et al. Deep Brain Stimulation of the Internal Globus Pallidus Improves Response Initiation and Proactive Inhibition in Patients With Parkinson's Disease[J]. Front Psychol, 2018, 9(10): 351. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.00351.
- [20] Lee JY, Kim JM, Kim JW, et al. Association between the dose of dopaminergic medication and the behavioral disturbances in Parkinson disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2010, 16(3): 202-207. DOI: 10.1016/j.parkrelidis.2009.12.002.
- [21] Voon V, Rizos A, Chakravartty R, et al. Impulse control disorders in Parkinson's disease: decreased striatal dopamine transporter levels[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(2): 148-152. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305395.
- [22] Figorilli M, Congiu P, Lecca R, et al. Sleep in Parkinson's Disease with Impulse Control Disorder[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2018, 18(10): 68. DOI: 10.1007/S11910-018-0875-x.
- [23] Evans AH, Okai D, Weintraub D. Scales to assess impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease: Critique and recommendations[J]. Mov Disord, 2019, 34(6): 791-798. DOI: 10.1002/mds.27689.
- [24] Solla P, Fasano A, Cannas A, et al. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson's disease[J]. J Neurol Sci, 2017, 382: 47-48. DOI: 10.1016/j.jns.2017.08.3263.
- [25] Papay K, Xie SX, Stern M, et al. Naltrexone for impulse control disorders in Parkinson disease: a placebo-controlled study[J]. Neurology, 2014, 83(9): 826-833. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000729.
- [26] Okai D, Askey-Jones S, Samuel M, et al. Trial of CBT for impulse control behaviors affecting Parkinson patients and their caregivers[J]. Neurology, 2013, 80(9): 792-799. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182840678.

(收稿日期: 2019-05-20)

(本文编辑: 戚红丹)