

Dopamin, odměňování, poruchy chování a kognitivní deficit

Doc. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.

Centrum pro kognitivní poruchy

1. Neurologická klinika LF MU,

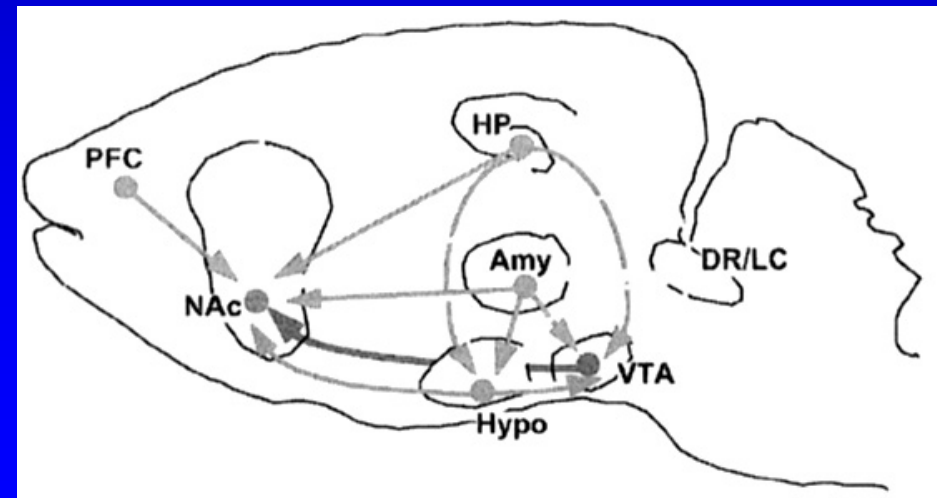
FN u sv. Anny, Brno

Rozhodování

- Rozhodování je proces, prostřednictvím kterého provádíme volbu z několika možných alternativ
- Výběr vhodné alternativy závisí na predikci výsledku - závislá na zkušenosti z minulosti, tj. na asociaci dané alternativy s odměnou nebo trestem
- Nedílnou součástí procesu je **schopnost učit se z pozitivní nebo negativní zpětné vazby** (asociace stimulu s odměnou nebo trestem)

Odměna, dopamin a učení

- Pro učení se na principu odměňování jsou důležité zejm. tyto struktury:
- **dopaminergní buňky ve ventrálním tegmentu (VTA)**
- **Ventrální striatum (VS)**
- **Prefrontální kortex (PFC)**
- **Limbický kortex**
- **Amygdala**

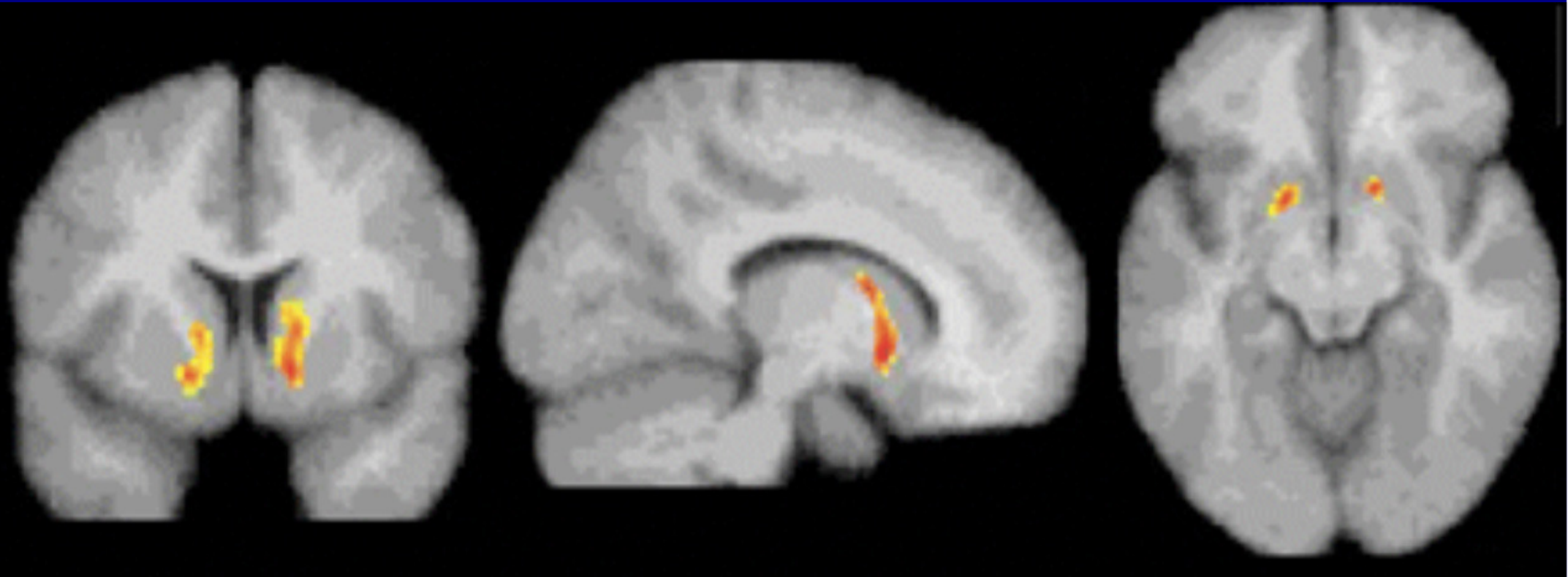


Syndrom závislosti

(závislost na substanci)

- **Seskupení behaviorálních, kognitivních a fyziol. fenomenů, které se vyvinou v opakované nadužívání látky**
- **Silná touha získat látku**
- **Obtíže s kontrolou jejího užívání, trvalé užívání i přes nebezpečné konsekvence, upřednostňování před jinými aktivitami**
- **Zvýšená tolerance**
- **Somatický odvykací stav**

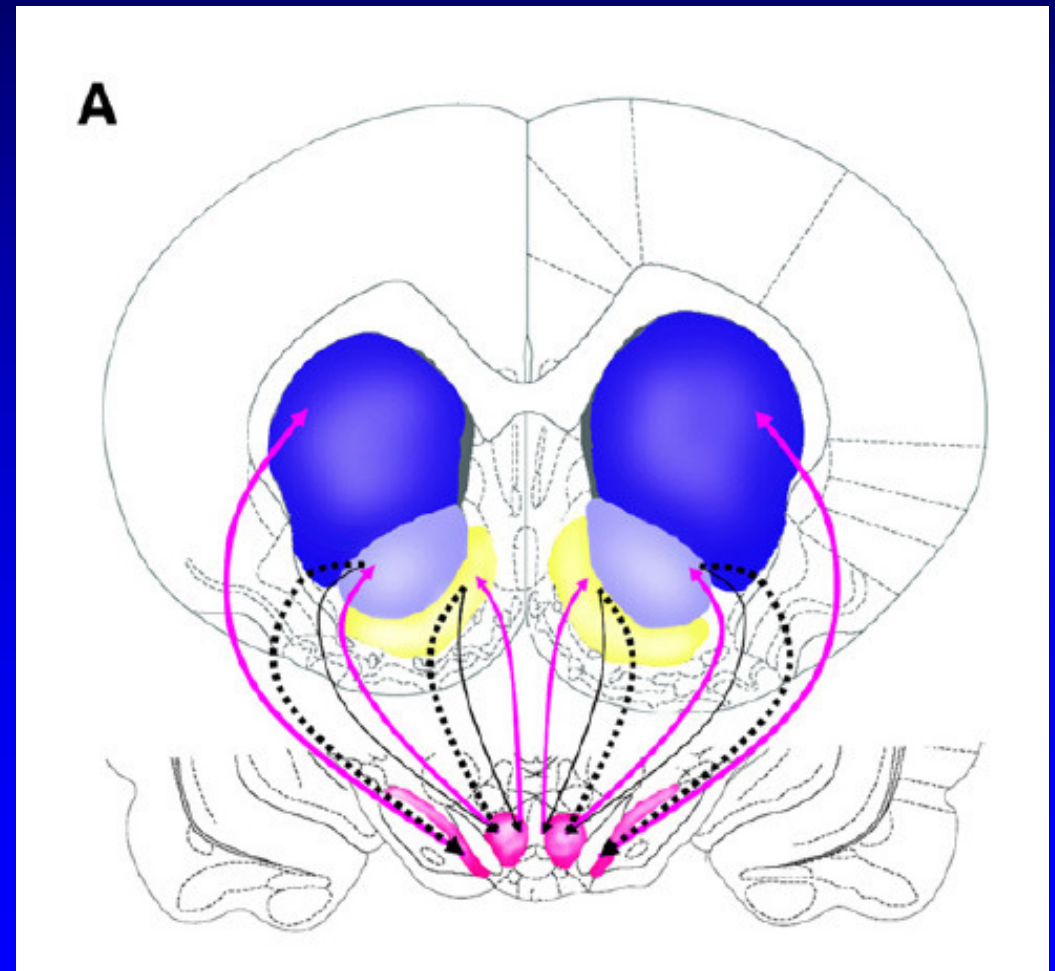
Snížení DA ve VS negativně koreluje s abusem kokainu u závislých



Martinez et al., 2007

Ventrální a dorsální striatum, spirální dráhy a závislost

- VS: zahájení procesu učení se na principu odměňování
- DS: vazba podnětu s odpovědí - habituální odpovědi
- **Aktivita směřující k cíli – habituální odpověď**
- Zevní podnět u závislého: aktivace DS, Amy, limbPFC



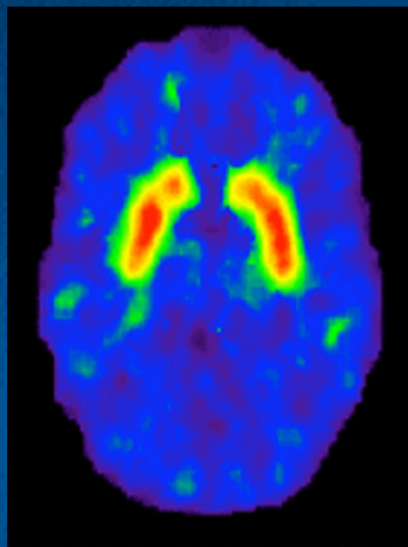
Rizikové faktory: osobnost

Temperamentová dimenze: „**novelty seeking behaviour**“ **vyhledávání nového**

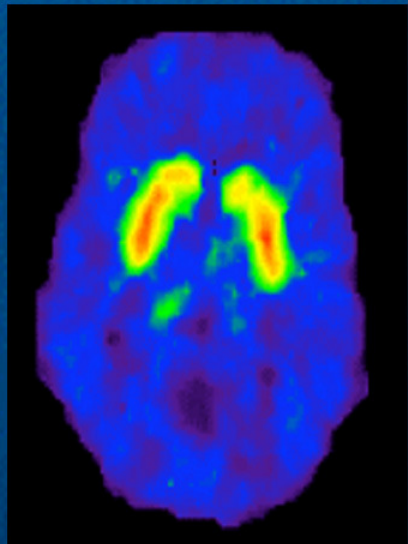
- dědičný základ pro explorační aktivitu, reagování na novou situaci
- impulzivní řešení problému
- prudké změny nálady
- výrazné reakce na příjemné podněty
- Vyhýbání se frustraci, potrestání a jednotvárnosti

(Psychobiologická teorie osobnosti, C.R. Cloninger)

C-raclopride PET: D2/3 receptor



High receptor
level =
unpleasant
response



Low receptor
level =
pleasant
response

Dopamine dysregulation syndrome (DDS)

Hedonistic homeostatic dysregulation

- **Kompulsivní nadužívání dopaminergní medikace – závislost na psychostimulanciích, prevalence 3-4%** (Giovannoni et al., 2000; Evan and Lees, 2004)
- **Zvýšené uvolňování dopaminu ve ventrálním striatu po dávce L-dopa - abnormální stimulace mesokortikolimbických drah - „drug wanting“** (Evans et al., 2006)
- **DDS lze vyvolat i u zvířecích modelů** (Carey, 1991)

Dopamine dysregulation syndrome

- **Klinická dg PN**
- **Potřeba zvyšovat dávky dopaminergní medikace, vyšší, než je nutné pro léčbu hybných symptomů PN**
- **Patologické užívání navzdory dyskinezím**
- **Interference s pracovními a sociálními aktivitami**
- **Těžké zhoršení (psychické, fyzické) po snížení dávek (somatický odvykací stav)**

Návykové a impulzivní poruchy

- Patologické hráčství
- Patologické zakládání požárů (pyrománie)
- Patologické kradení (kleptománie)
- Tricholománie
- Kompulzivní nakupování
- Impulzivní chování, které je zřetelně sexuální
- Impulzivní chování týkají se příjmu potravy

Návykové a impulzivní poruchy

- Neschopnost odolat impulsu nebo pokušení udělat něco, co je považováno za nebezpečné
- Postižený si uvědomuje narůstající napětí před provedením činu – sníženo provedením činu
- Postižený popisuje stav vzrušení nebo uspokojení ve chvíli, kdy provádí čin

PN a DA medikace: ↓ schopnost učit se z negativní zpětné vazby

- **Rizikové faktory pro impulsivní poruchy** (Evans et al., 2005)
- Anamnéza abusu léků
- Genetická predispozice
- Mladí muži
- Časný počátek nemoci
- Vyšší dávka dopaminergní medikace (LED)
- Depresivní symptomatika
- Temperament – novelty seeking

Efekt **DBS STN** – DDS, patologické hráčství (Ardouin, 2006)

ICD: impulzivní a návykové poruchy chování u PN

- Patologické hráčství (3-8%)
- Žravost
- Hypersexualita (2,5%)
- Kompulzivní nakupování
- MIDI (Minnesota Impulsive Disorders Interview)
- V průměru **prevalence 4 %**
- Při léčbě DA agonisty: **13,5%!!**

Punding u PN

- 1,5-14% ??? (*Evans, 2004*)
- Komplexní behaviorální stereotypie: zvýšená PM aktivita nesměřující k žádnému určitému cíli, subjekt je činností fascinován
- Poprvé popsáno u závislosti na kokainu a amfetaminu
- Na rozdíl od OCD: nejsou obsese, při provádění nepocítuje úlevu, jen anxieta, když nucen náhle přestat

Punding u PN: rizikové faktory

- Korelace s dávkou a kompulzivním nadužíváním medikace
- Korelace se zvýšeným uvolňováním dopaminu ve VS po dávce L-dopa (*Evans, 2006*)
- *Preexistující porucha osobnosti, mladí muži, insomnie, deprese, hypersexualita*
- *Kognitivní deficit?*

Deprese u PN – rizikový faktor ICD

- Prevalence **40%** (Cummings and Masterman, 1999)
- **DA, 5HT, NA** deficiency (Burn, 2002; Remy et al., 2005)
- **Asociace depresivních symptomů u PN s vazbou na levou hemisféru** (*Starkstein et al., 1990; Leentjens et al., 2002; Weintraub et al., 2005, Koerts 2007*)
- **Korelace mezi tíží deprese a vychytáváním DA v levém VS (C-RTI 32)** (*Remy, 2003*)

Deprese a hybné symptomy PN

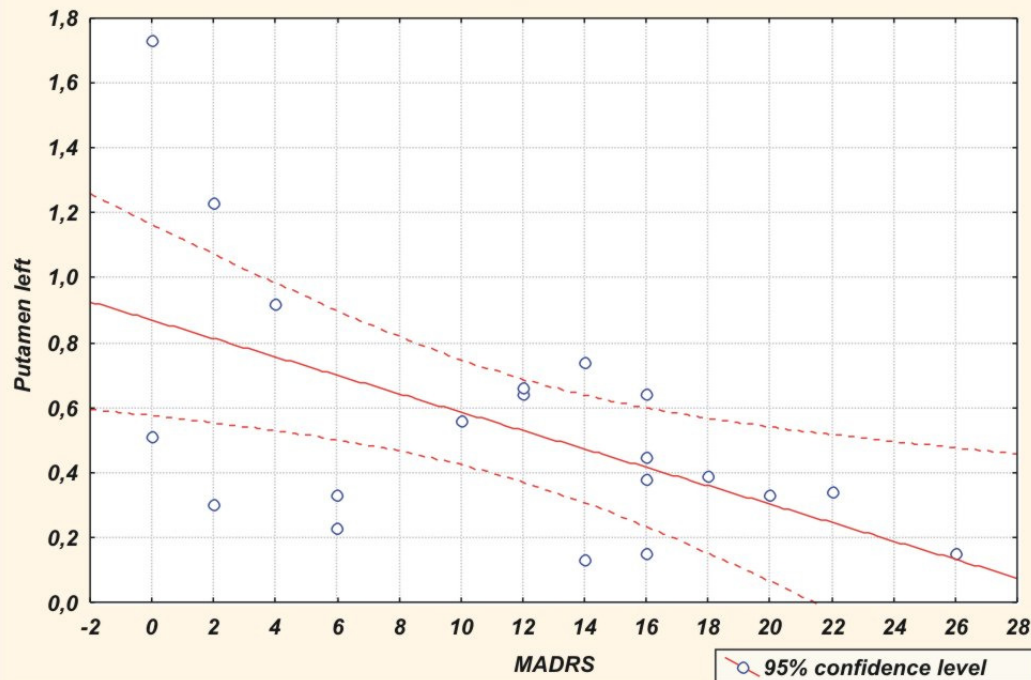
- **Nejasná korelace** mezi incidencí deprese a tíží motorického postižení PN/ délkou PN (Richard, 2000; Chaudhuri, 2006)
- Depresivní symptomy **předcházejí** rozvoji motorických symptomů PN ve 12-37% (Taylor et al., 1986); Shiba et al., Mov Disord 2000; Chaudhuri et al., Current Neurol Neurosci Reports, 2005)
- **Fluktuace nálady a anxiety mohou souviset s motorickými fluktuacemi** (Maricle et al., 1995, Kulisevsky et al., 2007)

Zdravý dobrovolník Parkinsonova nemoc

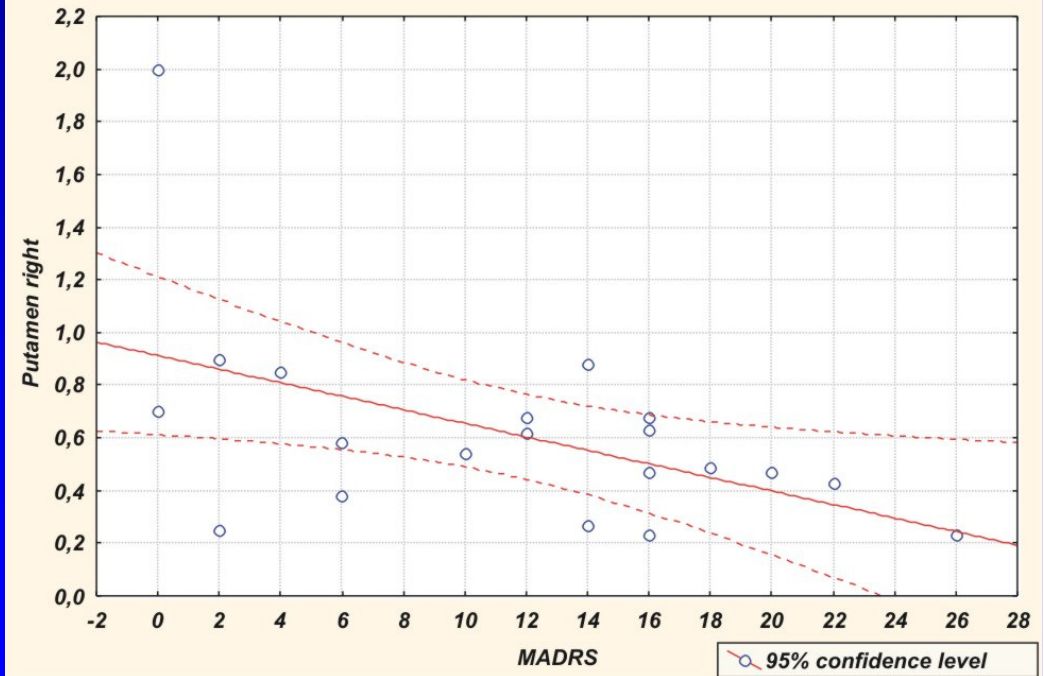


DAT scan a MADRS

MADRS vs. Putamen left
 $r = -0.55, p = 0.01$



MADRS vs. Putamen right
 $r = -0.50, p = 0.02$



Rektorová et al., 2008

DAT scan a poruchy nálady

Regresní analýza (MADRS vs. vychytávání radiofarmaka věk, délka PN)

MADRS: závislá proměnná

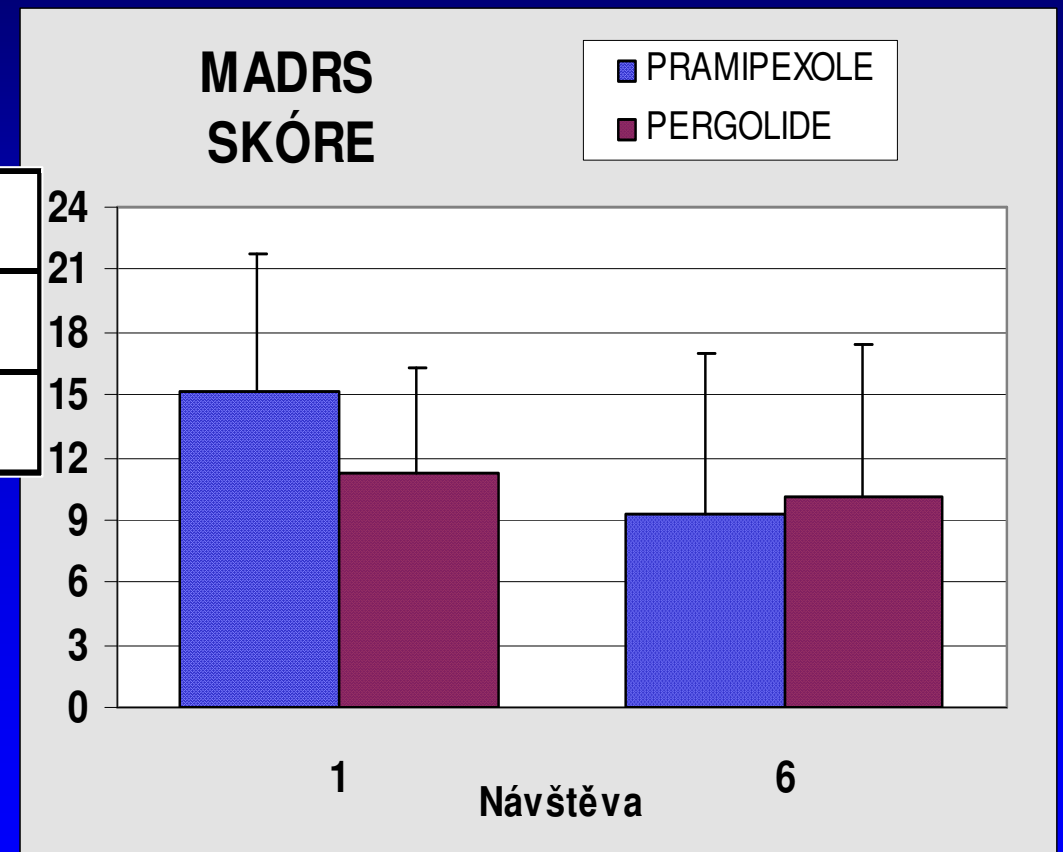
	p-value			
Striatum_right	0.0113	–	–	–
Striatum_left	–	0.0053	–	–
Putamen_right	–	–	0.0151	–
Putamen_left	–	–	–	0.0026
LN_Disease duration	0.7425	0.4216	0.7360	0.3419
Age	0.4772	0.6886	0.5279	0.8841

Rektorová et al., 2008

Pramipexol a Pergolid: osmiměsíční randomizovaná srovnávací studie u pacientů s pokročilou PN a mírnou nebo středně těžkou depresivní poruchou

Návštěva	1	SD	6	SD
Pramipexol	15,11	6,62	9,28	7,68
Pergolid	11,25	5,01	10,06	7,28

Celkový průměrný pokles v MADRS skóre byl signifikantní pouze ve skupině užívající PRAMIPEXOL.



Efekt ropinirolu na nemotorické funkce PN: multicentrická studie

Nemotorické symptomy PN

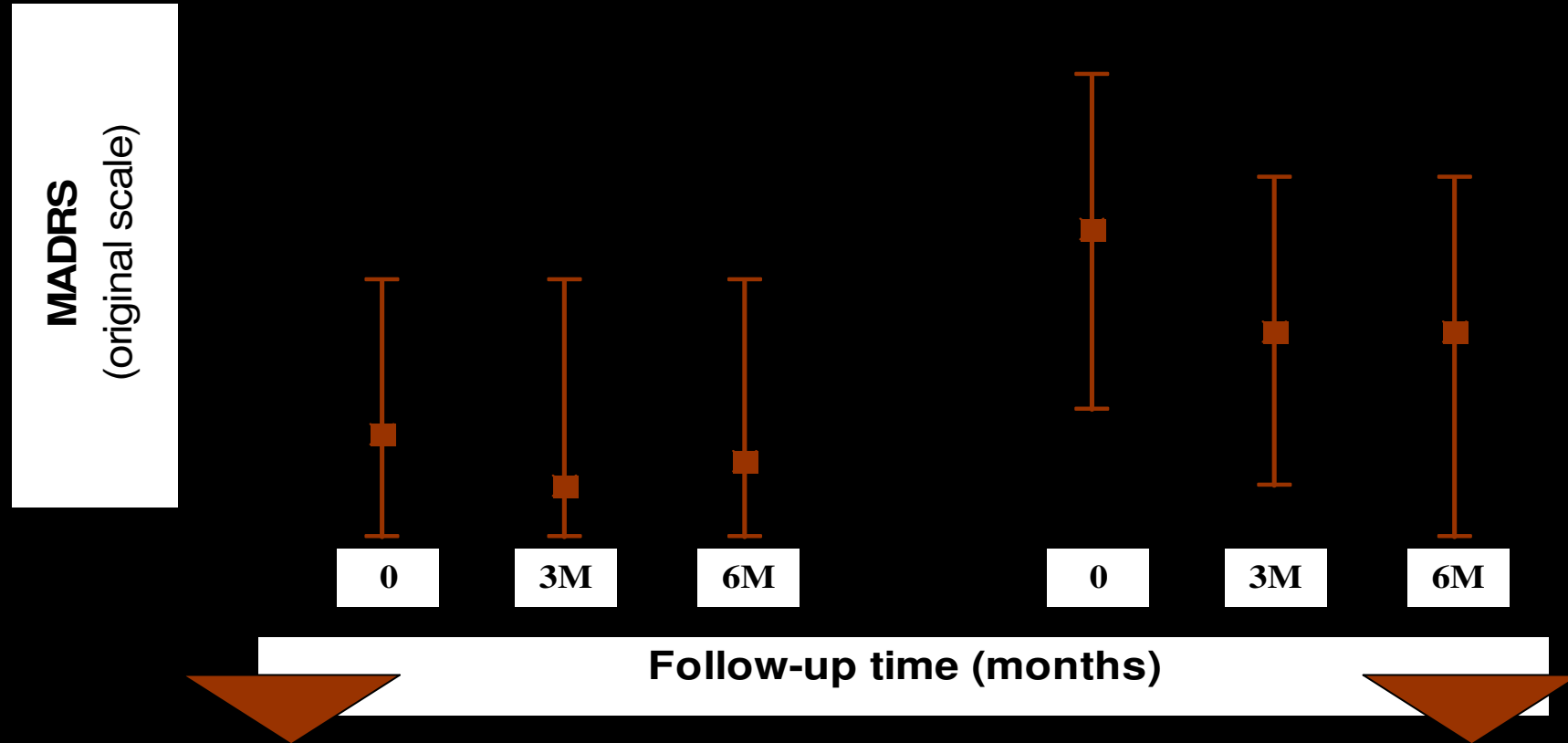
- **Anxieta, deprese:** HAMA, MADRS
- **Sexuální funkce:** IIED, FSFI, volný testosteron, DHEA, prolaktin,
- estradiol, SHGB
- **Spánek/ zvýšená denní spavost:** ESS, PDSS

Rektorová et al., 2008

MADRS: therapeutic response in different stages /median; 10 % - 90 % quantiles/

**Early disease
(stage A)**

**Advanced disease
(stage B)**



0 x 3M: $p = 0.278$
0 x 6M: $p = 0.913$
3M x 6M: $p = 0.199$

0 x 3M: $p = 0.004$
0 x 6M: $p = 0.007$
3M x 6M: $p = 0.359$

Spearman's rank correlation of changes in values of scales

<i>N</i> = 44	RQ dosage	UPDRS III	HAMA	MADRS	PDSS	ESS
RQ dosage	1.00					
UPDRS III	0.368	1.00				
HAMA	0.141	0.143	1.00			
MADRS	0.131	0.226	0.442	1.00		
PDSS	-0.178	-0.179	-0.340	-0.362	1.00	
ESS	-0.005	0.129	-0.021	0.087	-0.141	1.00

P < 0.05

Psychotická porucha a dopamin

- Porucha percepce a myšlení, obvykle zahrnuje halucinace (zrakové), iluze, paranoidní symptomy
- **20-40 %** pacientů s převážně pokročilou PN
- Živé sny a noční můry v úvodu
- Organické halucinace („pseudohalucinace“) versus pravé halucinace s paranoidními příznaky, anxietou

Psychotická porucha

- Zvýšená stimulace mesokortikolimbických dopaminergních a serotoninergních receptorů
- Asociace mezi LB v T laloku a vizuál. halucinacemi (*Harding et al., 2002*)
- **Všetchna antiparkinsonika mohou navodit dopaminomimetickou psychotickou poruchu!**
- *Anticholinergní léky*
- *Dopaminomimetika*
- *Serotoninergní léky*
- *Hluboká mozková stimulace (DBS)*

Rizikové psychotogenní faktory

- Věk, délka trvání a tíže onemocnění, kognitivní deficit, deprese, zrakové poruchy, poruchy spánkového rytmu (REM, EDS)
- Léky (antiparkinsonika)
- **Dif dg:**
- Preexistující chronická psychóza, stařecká psychóza a/nebo delirium
- **Demence s s Lewyho tělísky (DLB)**

DLB

(DLB Consortium, Neurology 2005)

Hlavní příznaky

- fluktuace kognitivních poruch (pozornost, bdělost při vyloučení deliria)
- vizuální halucinace
- spontánní motorické příznaky parkinsonismu

Příznaky podporující dg :

- behaviorální poruchy vázané na REM spánek
- senzitivita na neuroleptika
- pozitivní DAT scan

Poruchy kognitivních funkcí u PN

- Demence u PN 6x častěji než v běžné věkově vázané populaci (*Aarmland et al., 2001*)
- 15-40 (78)%: progrese do demence v pozdním stádiu onemocnění

(*Aarmland et al., Arch Neurol 2003*)

Léky, které mohou zhoršovat nebo navodit kognitivní deficit

- Anticholinergika
- Amantadine
- TCA

- Poruchy paměti, pozornosti, exekutivních funkcí *Dubois et al., 1987; Cooper et al., 1992*

- Blokáda muskarinových receptorů koreluje s NFT, AP *Perry et al., 2003*

Léky modulující DA systém

- **Efekt dopaminergní léčby v závoslosti na stádiu onemocnění** (Kulisevsky et al., 2000, Kulisevsky et al., 2000, Mattay et al., 2002, Taylor et al., 1987)
- **Efekt L-dopa na kognitivní funkce u PN, PND a DLB** (Molloy et al., 2007)

DAT scan a kognitivní funkce

Regresní analýza (TOL vs. vychytávání radiofarmaka věk, délka PN)

TOL: závislá proměnná

	p-value	
Putamen to caudate ratio_right	0.0028	–
Putamen to caudate ratio_left	–	0.0011
LN_Disease duration	0.6749	0.7874
Age	0.0020	0.0010

Rektorová et al., 2008

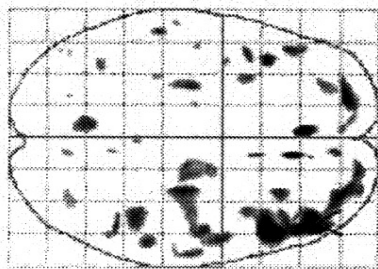
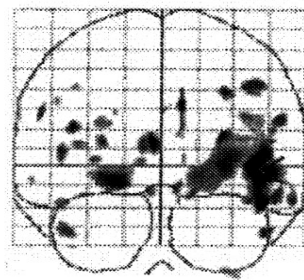
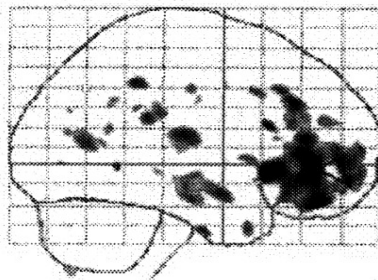
**Cognitive performance in people with
Parkinson's disease and mild or moderate
depression: effects of dopamine agonists in
an add-on to L-dopa therapy**

**Rektorová I, Rektor I, Bareš M, Dostál V, Ehler
E, Fanfrdlová Z, Fiedler J,
Klajblová H, Kulišťák P,
Ressner P, Svátová J, Urbánek K, Velísková J**

Eur. J. Neurol. 2004, 11:1-7

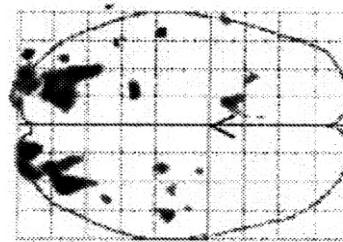
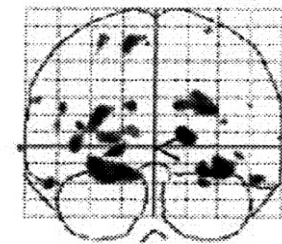
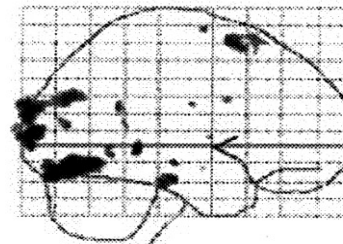
Kortikální atrofie: VBM u PND

(A) TIV: Loss in PD



$SPM\{T_{64}\}$

TIV: Loss in PDD



$SPM\{T_{53}\}$

(Burton et al., 2004)

Rivastigmin u PND

- **Prokázána účinnost rivastigminu na kognitivní funkce vč. exekutivních funkcí a na behaviorální projevy PND**
- **Míra efektu u PND srovnatelná s efektem rivastigminu u AN (ADAS-cog, ADCS-CGIC)**

Emre et al., 2004

Dopamin, poruchy chování a kognitivní deficit: závěr

- Učení se v závislosti na odměně (reward prediction error)
- Porucha dopaminové regulace a odměňování: DDS, ICD, punding
- Dopaminomimetická psychotická porucha
- *Deprese*
- *Kognitivní deficit vs. demence*