proLékaře.cz | 8.5.2024

L30 TOPICKÉ SYMPÓZIUM: DOPAMÍNOVÁ REGULÁCIA A DYSREGULÁCIA

L30-1 Neurobiologie dopaminu

Horáček J, Bubeníková-Valešová V, Páleníček T
Psychiatrické centrum Praha

Dopamin je neuromodulátor, který působí v mozku cestou dvou základních skupin dopaminových receptorů D1 a D5 receptory jsou podobné ve své struktuře a mechanizmu intracelulární signalizace (zvýšení cAMP) a jsou označovány za D1-like receptory; D2, 3, 4 receptory snižují cAMP a jsou označovány za D2-like. Teoretickým východiskem pro interpretaci neurobiologické role dopaminu je ovlivnění poměru signál/šum. Je-li poměr signál/šum nízký, dochází k potlačení nezpracování informací důležitých. Naopak, je-li poměr signál/šum vysoký, systém je exponován nedůležitými informacemi, kterým je chybně přiřazena informační hodnota. Optimálním poměrem signál/šum zajišťuje systém správné informační fungování. Dopamin je považován za mediátor, který poměr signál/šum zvyšuje a reguluje práh pro to, které informace budou potlačené a které naopak nabudou významu. Od této role dopaminu lze pak odvodit řadu psychologických procesů včetně regulace emocí, mechanizmus motivace a kognitivní výkon. D1 receptory jsou hlavními dopaminovými receptory v neokortextu a jejich tonická aktivita je spojována především s kognitivními procesy. D1 receptory prefrontálního kortextu mohou ovlivňovat vývojově a hierarchicky nižší (kaudálněji lokalizované) stupně nervového systému. D1 receptory interagují s D2 receptory již na celulární úrovni a regulují rovněž D2 aktivitu striata a limbických okruhů. Sdělení přiblíží interaktivní cestou výsledky experimentů, které asociovaly vybrané neuropsychologické procesy u člověka s hodnocením změny aktivity dopaminu s využitím zobrazení mozku. Hodnocení role dopaminu pak bude prezentováno ve třech osách: a) lokalizace změny aktivity mozku, b) změna v tonické nebo fázické aktivitě dopaminu, c) podíl D1-like a/nebo D2-like receptorů.
Práce byla podpořena granty IGA MZ ČR NR9324, NR8792 a projektem MZOPCP2005 MZ ČR.

L30-2 Hédonistická homeostatická dysregulace a dopaminergní terapie – aberantní „reward“ systém?

Kaňovský P
Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

Jako hédonistická homeostatická dysregulace je obvykle označována neuropsychologická behaviorální porucha, spojená s nadužíváním návykových substancí. Recentně byla tato porucha popsána jako následek dopaminergní substituční terapie u pacientů léčených pro Parkinsonovu nemoc. Syndrom se typicky rozvíjí u mužů, u kterých se Parkinsonova nemoc manifestovala časně (v mladším věku), a může být důsledkem jak perorální, tak parentální dopaminergní léčby. Takoví pacienti si sami postupně zvyšují jednotlivé dávky (nebo jejich počet) dopaminergního preparátu, bez ohledu na postupně se zvýrazňující až invalidizující dyskinetický syndrom. U těchto pacientů se časem manifestuje dysforie včetně hypomanie a manické psychózy, doprovázená závažnými poruchami ve sféře sociální a pracovní. Postupně se u těchto pacientů vyvíjí tolerance ke stoupajícím dávkám dopaminergního preparátu. Zároveň se významně zvyšuje riziko negativistického afektivního stavu při snížení dávky či vysazení dopaminergního preparátu v případě závažného ohrožení zdraví pacienta (ortostáza, poruchy srdečního rytmu). Léčba syndromu je obtížná stejně jako léčba jakékoliv jiné závislosti. Poslední výzkumy naznačují, že v případě dopaminergní terapie jde pravděpodobně o aberantní, významně hyperaktivní „reward“ systém, kdy pacient substituuje intrinsickou aktivitu dopaminu v oblasti sebeodměňování z exogenních zdrojů ve snaze navodit žádoucí stav.

L30-3 Poruchy impulzivity a chování – „gambling, punding, eating, shopping, risky sexual behavior and hypersexuality“ navozené dopaminergní léčbou

Bareš M, Gescheidt T
I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Ke klinickému obrazu PN kromě dominujících motorických příznaků patří i příznaky nemotorické – senzitivní, vegetativní i psychické (sem řadíme zejména depresi, demenci, halucinace, anxietu). Klinické zkušenosti i práce z posledních let ukazují, že u pacientů se s vyšší prevalencí oproti běžné populaci vyskytují určité vzorce nutkavého chování, které považujeme za patologické (v literatuře je užíván souhrnný termín Impulse Control Disorders) – jedná se zejména o patologické hráčství (gambling), hypersexualitu a rizikové sexuální chování, nutkavé nakupování, kompulzivní přejídání se, patologické zabývání se opakujícími se me-

proLékaře.cz | 8.5.2024

chanickými činnostmi (punding), nadměrné zabývání se koníčky a nadměrné kompulzivní nadužívání dopaminergní léčby bez ohledu na způsobené nežádoucí účinky – dyskineze a psychiatrické příznaky (tzv. dopaminový dysregulační syndrom). Uvedená patologická chování znamenají pro pacienty výrazný problém a značně prohlubují jejich handikep v sociální sféře. Patologické hráčství (PH) pak navíc představuje pro pacienty značné materiální ztráty. PH je dáváno do souvislosti zejména s léčbou dopaminergními agonisty (nebyly však shledány rozdíly mezi jednotlivými léky uvedené skupiny, rovněž není jednoznačně potvrzena závislost na výši dávky léku), dále za rizikové faktory považujeme zejména počátek onemocnění v nižším věku, osobní či rodinnou anamnézu abúzu alkoholu či tendenci k impulzivnímu jednání. V současné době nejsou k dispozici obecně platná doporučení pro prevenci či léčebná opatření v oblasti PH u pacientů s PN, považuje se za vhodné o riziku vzniku PH pacienty informovat a na příznaky se jich pravidelně dotazovat, aby případný problém byl včas odhalen. Účinným opatřením pak často bývá snížení dávky, popř. i záměna dopaminergního agonisty.

Podpořeno výzkumným záměrem Ministerstva školství MSM0021622404.

L30-4 Kontinuální dopaminergní terapie a její behaviorální komplikace

Farníková K, Obereignerů R
Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

Parkinsonova nemoc je progresivní neurodegenerativní onemocnění, jehož hlavní neurochemickou charakteristikou je nedostatek dopaminu v oblasti bazálních ganglií (striata) v důsledku primární poruchy, tj. zániku a úbytku melaninem zbarvených neuronů v oblasti pars compacta substantia nigra. Primární deficit dopaminu lze substituovat podáváním léčiv, buď prekurzoru dopaminu L-DOPA (který prostupuje hematoencefalickou bariérou, na rozdíl od dopaminu), nebo přímých agonistů dopaminu, které působí na dopaminových receptorech ve striatu. S progresí nemoci samotné a zároveň s pokračováním léčby (vždy většinou charakterizované zvyšováním dávek dopaminergní terapie) dochází k postupné manifestaci tzv. komplikací pokročilého stadia nebo komplikací léčby Parkinsonovy nemoci. Ke klasickým komplikacím jsou počítány motorické komplikace charakteru wearing-off fenoménu, dále on-off fluktuací, dystonie a všech typů dyskinezí. Kromě motorických jsou popisovány i non-motorické komplikace, jako je končetinová nebo útrobní bolest, parestezie a dysestezie, vegetativní poruchy, poruchy impulzivity a chování apod. Poměrně recentně byla popsána komplikace dlouhodobé dopaminergní terapie z oblasti behaviorálních poruch, nazvaná hédonistická homeostatická dysregulace. V důsledku této poruchy si pacient sám zvyšuje dávky dopaminergního léku až k vyvolání hypomanie nebo manické psychózy, a při snížení dávky se manifestuje negativistická afektivní reakce. Ještě větším problémem je tato porucha u pacientů, u kterých je nutno v zájmu dosažení stability sérové hladiny účinného preparátu převést terapii na kontinuální dopaminergní stimulaci, a to buď formou kontinuální podkožní infuze apomorfinu, nebo formou kontinuální intraduodenální infuze L-DOPA. Riziko vzniku poruchy je vyšší v důsledku vyšší kumulativní dávky preparátu a jeho kontinuálního podávání. Toto riziko lze do jisté míry predikovat pomocí vyhodnocení vyšetření za použití MMPI-2 dotazníku, jak prokázala naše pilotní studie u pacientů déledobě léčených pro Parkinsonovu nemoc pomocí kontinuální dopaminergní stimulace.