

Waarom de neurochirurg ook rekening moet houden met de buik

Bron: *Sahuquillo J, Arikan F, Poca MA, Noguer M, Martinez-Ricarte F. Intra-abdominal pressure: the neglected variable in selecting the ventriculoperitoneal shunt for treating hydrocephalus. Neurosurgery 2008;62:143-50.*

Door: *dhr. drs. H. Delye, assistent in opleiding neurochirurgie, en dhr. prof. dr. F. Van Calenberg, neurochirurg, beiden te Leuven*

Doel: Bij de selectie van een ventriculo-peritoneale (VP)-shunt voor de drainage van liquor wordt de intra-abdominale druk ('intra-abdominal pressure'; IAP) van oudsher genegeerd vanuit de gedachte dat deze druk vrijwel gelijk is aan 0 mmHg. Het doel van deze bijdrage is de relatie te onderzoeken tussen de 'body mass index' (BMI) en de IAP om klinisch relevante data te verkrijgen die neurochirurgen kunnen helpen om de IAP te schatten en de juiste shunt te selecteren voor patiënten met hydrocefalus en patiënten met 'normal-pressure hydrocephalus' (NPH).

Methoden: Zestig patiënten, die plaatsing van een VP-shunt nodig hadden, werden geïncludeerd in deze studie. Het gewicht, de BMI en IAP werden bepaald. De IAP werd gemeten via een intraperitoneale katheter tijdens de shuntoperatie. Om te bepalen of er een lineaire samenhang bestond tussen de kwantitatieve variabelen werd gebruikt gemaakt van lineaire regressieanalyse.

Resultaten: De BMI was $28,1 \pm 4,8$ kg/m². Achttien patiënten (30%) hadden een normaal gewicht, 21 (35%) hadden een matig overgewicht en 21 (35%) waren obees. De IAP werd gerelateerd aan de BMI van de patiënten. Een significante, positieve, lineaire correlatie werd gevonden tussen de BMI en de IAP ($r=0,52$; $p=0,018$) met een helling van 0,31 ($p<0,001$) en een intercept van -5,5.

Conclusie: In deze studie is aangetoond dat de IAP een sterk positieve lineaire relatie heeft met de BMI. Deze correlatie was onafhankelijk van geslacht. Een IAP van 0 mmHg kan daarom alleen worden verondersteld voor patiënten met een normale BMI in liggende houding. Bij obese patiënten of patiënten met overgewicht zouden neurochirurgen rekening moeten houden met de IAP bij het selecteren van zowel het meest adequate drukventiel dat geïmplanteerd zal worden, als de juiste holte waar de distale katheter geplaatst moet worden, om onderdrainage als gevolg van een hoge IAP te voorkomen.

Commentaar:

Dit artikel geeft een goed overzicht van de belangrijkste hydrodynamische principes die een rol spelen in de stroming van liquor via een shunt. Zoals de auteurs aangeven, wordt door de neurochirurgen gewoonlijk geen rekening gehouden met het abdomen. Bij kinderen kan de intra-abdominale druk misschien genegeerd worden, maar bij de bejaarde, vaak obese patiënt met NPH zou deze druk toch een belangrijke rol kunnen spelen.

Het debiet van een vloeistof door een buisvormige structuur wordt bepaald door de wet van Haagen-Poiseuille :

$$\phi = \frac{dV}{dt} = v\pi R^2 = \frac{\pi R^4}{8\eta} \left(\frac{-\Delta P}{\Delta x} \right) = \frac{\pi R^4}{8\eta} \frac{|\Delta P|}{L}$$

waarbij :

V =het volume van het doorstromende vocht in m³, t =de tijd in seconden, v =de gemiddelde stroomsnelheid over de gehele lengte van de buis in m/sec, x =de afstand volgens de stroomrichting in meters, R =de inwendige straal van de buis in meters, ΔP =het drukverschil tussen de 2 uiteindes van de buis in Pascal (1 Pascal $\approx 7,5 \times 10^{-3}$ mmHg), η =de dynamische viscositeit van het vocht in pascalseconden (Pa·s), en L =de totale lengte van de buis in meters.

Toegepast op een klassieke VP-shunt betekent dit dat het debiet (ϕ) door de shunt enerzijds bepaald wordt door de drukgradiënt (ΔP) en anderzijds door de afmetingen van de katheter (de straal R , maar ook de lengte L). Ook de viscositeit van het hersenvocht speelt een rol: hoe groter de viscositeit, hoe trager het debiet. Dit verklaart gedeeltelijk dat een shunt bij een patiënt met eiwitrijke of bloederige liquor vaak faalt.

Bij het bepalen van de lengte van de katheter houden we weinig rekening met het feit dat een langere katheter een lager debiet zal veroorzaken. Toch verdient dit misschien ook aandacht, bijvoorbeeld wanneer we bij een kind overwegen om een langere katheter te gebruiken om de groei te anticiperen. Dit aspect werd nog niet bestudeerd. Misschien speelt dit een rol als verklaring van het hoge revisiepercentage bij kinderen in vergelijking met volwassenen?

De drukgradiënt is de perfusiedruk over de shunt, zoals in dit artikel wordt aangegeven :

$$PPshunt = (ICP + HP) - (CP + IAP)$$

waarbij:

ICP=intracranieële druk, HP=hydrostatische druk over de shunt, gemeten als de verticale afstand tussen het foramen van Monro en de spina iliaca anterior superior. Deze druk is dus afhankelijk van de houding!, IAP=de 'intra-abdominale pressure', en CP=sluitingsdruk van de valve.

De perfusiedruk over de shunt wordt dus niet alleen bepaald door de openingsdruk van de shunt, die door de producent wordt aangegeven en bij regelbare kleppen kan worden aangepast, maar ook door de positie van de patiënt en de IAP. De houdingsgebondenheid is een bekende factor, waarvoor verschillende anti-siphondevices zijn ontworpen, om overdrainage in staande houding te voorkomen. De IAP wordt echter altijd over het hoofd gezien.

De auteurs tonen aan dat er een zwak-positieve correlatie bestaat tussen de BMI en de IAP. Wij denken dat de gemeten IAP-waarden eerder indicatief zijn dan absoluut, aangezien zij bepaald werden bij gesedeerde en gecurariëerde patiënten. Vermoedelijk is de IAP nog hoger.

Het is de verdienste van dit artikel om deze 'vergeten' factoren van de hydrodynamiek in de belangstelling te brengen. Bij patiënten met NPH die niet verbeteren na het plaatsen van een VP-shunt, moet dus ook beoordeeld worden of de drukweerstand van de shunt voldoende rekening hield met het abdomen. Duidelijke richtlijnen kunnen echter nog niet gegeven worden.

Niet 'wait and scan', maar 'drape and cut'

Bron: Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 2008;26:1338-45.

Door: dhr. dr. W.R. van Furth, neurochirurg, Amsterdam

In de periode van 1989 tot 2005 werden in de University of California, San Francisco meer dan 800 patiënten met een laaggradig glioom behandeld. 216 patiënten werden geïncludeerd in een retrospectieve analyse naar de effecten van mate van

resectie op uitkomst. Exclusiecriteria waren: alleen biopsie, gemistocytair histologie en gliomatosis cerebri. De patiënt moest direct postoperatief een MRI hebben gehad, waarbij volumetrische analyse gedaan werd.

Bij de operaties werden in 71% de motorfunctie en in 35% de taalfunctie in kaart gebracht. Er was geen operatieve mortaliteit, 36 patiënten (17%) had nieuwe postoperatieve neurologische uitval, die slechts bij 4 patiënten blijvend was.

De mediane follow-up was 4,4 jaar; bij 87% van de patiënten meer dan 2 jaar. Vierendertig patiënten (16%) zijn in deze periode overleden. Progressie en maligne progressie was bepaald in 44 en 20% respectievelijk. Alleen patiënten met een subtotale resectie (bepaald op de FLAIR-gewogen MRI) kwamen in aanmerking voor bestraling.

Patiënten met een tumor in een eloquent gebied hadden significant slechtere 'overall survival' (OS) en 'progression free survival' (PFS). Na correctie voor leeftijd, karnofskyscore, tumorlokalisatie, en tumorsubtype, was groter preoperatief tumorvolume geassocieerd met een slechtere OS. Hoewel er een trend was dat grotere tumoren niet volledig verwijderd werden, werd toch een substantieel aantal grote tumoren (50 tot 150 cm³) volledig, of bijna volledig, verwijderd.

Patiënten met een complete resectie van de tumor, zoals gedefinieerd op de FLAIR-gewogen MRI, hadden een significante langere OS dan patiënten met een residu. Patiënten met een klein residu (0,1 tot 5,0 cm³) hadden een slechtere OS dan patiënten zonder residu en patiënten met een groter residu (5,1 tot 15,0 cm³) deden het weer slechter. De mate van resectie was een significante voorspeller van OS. Patiënten bij wie 90% van de tumor verwijderd was, hadden een 5 en 8 jaar OS van 97 en 91% respectievelijk. Bij patiënten bij wie minder verwijderd kon worden, waren deze percentages 76 en 60%. Na complete resectie was het 98 en 98%.

Concluderend kan gemeld worden dat deze studie aantoont dat een meer agressieve resectie van een laaggraadig glioom een significante verbetering van de overleving voorspelt, dan wanneer alleen een eenvoudige debulking wordt verricht. Zelfs een klein tumorresidu heeft al een negatieve invloed op de voorspelde OS.

Commentaar:

Deze langverwachte publicatie van Mitch Berger toont de resultaten van een studie die hij bij de Society of NeuroOncology in 2006 presenteerde.

Het beleid bij laaggradige gliomen is ook in Nederland verschillend. Er is een tendens om minder vaak het 'wait and scan' beleid te volgen om vaker tot een resectie over te gaan. Juist bij patiënten die weinig klachten of symptomen hebben, bijvoorbeeld met anti-epileptica aanvalsvrij zijn maar met een voor laaggradig glioom verdachte laesie op de scan, wordt operatie tegenwoordig overwogen. De technische mogelijkheden om veilig een tumor te verwijderen zijn steeds beter en dergelijke operaties kunnen veelal met beperkte blijvende toegenomen neurologische uitval worden verricht.

De boodschap van deze publicatie is: 1. resectie van een laaggradig glioom heeft een gunstige invloed op overleving; en 2. de mate van resectie is bepalend, hoe groter het tumorresidu hoe slechter de overleving.

Uiteraard is er iets aan te merken op deze studie, zo betreft het een retrospectieve studie en is het niet direct duidelijk hoe de selectie van 216 patiënten uit een totaal aanbod van meer dan 800 patiënten tot stand is gekomen. Anderzijds, het is een zeer indrukwekkende studie die niet snel door iemand anders herhaald kan worden. Een gerandomiseerde studie zal denk ik nooit gebeuren, prospectief onderzoek natuurlijk wel.

Op dit moment geeft deze studie de beste data om ons beleid op te baseren en ik verwacht dat ook in Nederland meer operaties voor laaggradige gliomen zullen worden verricht. Hierbij is peroperatieve neurofysiologische monitoring essentieel om radicaliteit met minimale morbiditeit na te streven.

Nieuw ontstane toegenomen interesse of drang naar gokken, shoppen, eten of seksuele activiteit bij parkinsonpatiënten: de rol van behandeling met dopamineagonisten en van leeftijd bij het ontstaan van de eerste motorische verschijnselen

Bron: Giladi N, Weitzman N, Schreiber S, Shabtai H, Peretz C. *New onset heightened interest or drive for*

gambling, shopping, eating or sexual activity in patients with Parkinson's disease: the role of dopamine agonist treatment and age at motor symptoms onset. J Psychopharmacol 2007;21:501-6.

Door: Mw. drs. M.H.M. Timmer, ANIOS neurologie, en dhr. dr. B.R. Bloem, neuroloog, beiden te Nijmegen

Achtergrond: In het beloop van de ziekte van Parkinson zijn diverse gedragsproblemen beschreven, zoals depressieve gevoelens, angst, problemen met impulscontrole, obsessieve compulsieve verschijnselen (OCD) en verslavingsproblematiek.¹ De exacte etiologie van deze verschijnselen is nog niet opgehelderd. Dit onderzoek richt zich op de rol van medicatiegebruik en leeftijd ten tijde van het optreden van de eerste motorische verschijnselen en het risico op het ontstaan van nieuwe gedragsproblemen, voornamelijk een verhoogde drang naar gokken, shoppen, eten en seksuele activiteit (GSES).

Methoden: 203 parkinsonpatiënten en 190 leeftijd- en geslachtgematchte controles werden geïncludeerd. Exclusiecriteria waren: dementie, Mini-Mental State Examination (MMSE) <25, een psychiatrische voorgeschiedenis waarvoor psychotrope medicatie vereist was en patiënten met gediagnosticeerde en behandelde OCD. Huidig medicatiegebruik en duur van de behandeling per medicijn werden genoteerd, gebaseerd op anamnese en medische verslaglegging.

Verslavingskenmerken werden onderzocht door middel van persoonlijke interviews met patiënt en partner/directe verzorger. Een toegenomen interesse of drang werd gediagnosticeerd als: 1. de patiënt frequent (>1 keer/week) aankopen deed die zowel patiënt als partner achteraf onnodig vonden; 2. de patiënt meermaals per week betrokken was bij gokken of zich hiertoe aangetrokken voelde; 3. de patiënt ongecontroleerde eetgewoontes ontwikkelde, met name ook nachtelijk eten, die ongewenst gewichtstoename tot gevolg hadden; en 4. de patiënt of partner een verhoogde seksuele drang meldde, of frequente seksuele gedachten samengaan met eisend gedrag.

Resultaten: Na exclusie bleven 193 patiënten over. De gemiddelde leeftijd was 67,5 ± 10,9 jaar (controles 66,7 ± 11,6 jaar). De gemiddelde duur van de motorische verschijnselen bedroeg 9,6 ± 6,3 jaar. Zeventwintig patiënten (14%) werden gediagnosticeerd met nieuw GSES-gedrag, waarbij een toegenomen seksuele activiteit het meest werd gerapporteerd. Na multivariate logistische regressie bleken de volgende risicofactoren significant bijdragend: 1. jongere leeftijd bij ontstaan van de eerste symptomen (OR=0,99, p=0,0172); 2. mannelijk geslacht

Tabel 1. Risicofactoren voor het ontwikkelen van een verhoogde drang naar gokken, shoppen, eten en seksuele activiteit (GSES) in het beloop van de ziekte van Parkinson. Resultaten van de multivariate regressieanalyse uit de bijdrage van Giladi et al.

Risicofactor	Aangepaste OR	95% BCI	p-waarde
leeftijd bij ontstaan van de eerste verschijnselen	0,99	(0,99-1,00)	0,0172
geslacht			
- man	1,10	(1,00-1,22)	0,0576
- vrouw	1,00	-	
behandelingsduur met dopamineagonisten			
- geen behandeling	1,00		
- <3 jaar	0,95	(0,84-1,08)	0,4317
- 3-5 jaar	1,04	(0,91-1,18)	0,5505
- >5 jaar	1,18	(1,00-1,39)	0,0459

(OR=1,10, p=0,0576); en 3. >6 jaar behandeling met dopamineagonisten (OR=1,18, p=0,0459).

Conclusies: In het beloop van de ziekte van Parkinson kan een verhoogde interesse of drang naar gokken, shoppen, eten en seksuele activiteit ontstaan. Jongere leeftijd bij ontstaan van de eerste motorische verschijnselen, het mannelijke geslacht en langdurige behandeling met dopamineagonisten verhogen het risico op het ontstaan van GSES-gedrag. Behandelaars, patiënten en familieleden moeten op de hoogte zijn van de mogelijkheid op het ontstaan van deze verschijnselen, zodat het probleem sneller onderkend kan worden en de medicamenteuze behandeling eventueel kan worden aangepast.

Commentaar:

In het beloop van de ziekte van Parkinson kunnen diverse gedragsproblemen optreden, zoals depressieve gevoelens en angst. In de afgelopen jaren is veel ophef ontstaan omtrent het optreden van problemen met de impulscontrole, obsessieve compulsieve verschijnselen (OCD) en verslavingsproblematiek.¹⁻⁶ Als gevolg van stoornissen in de impulscontrole zijn schrijnende ziektegeschiedenissen verschenen van patiënten die een verslaving ontwikkelden naar bijvoorbeeld seks of gokken, met alle gevolgen van dien (hoge schulden). Problemen met de impulscontrole hebben dan ook een grote impact op de kwaliteit van leven, niet alleen voor patiënten met dit probleem, maar ook voor hun naaste omgeving.

Naar het voorkomen van dergelijke verslavingen bij parkinsonpatiënten zijn diverse studies verricht. In een tweetal grote studies uit Canada en de Verenigde Staten met 250-300 parkinsonpatiënten werden prevalenties gevonden van 6-7%.^{7,8} De hier besproken studie van Giladi et al. toonde een nog indrukwekkender percentage van 14%, voor mensen die een nieuwe verhoogde behoefte hadden ontwikkeld aan gokken, winkelen, eten of seksuele activiteiten. De verschillen in prevalentie tussen de verschillende studies kunnen waarschijnlijk worden toegeschreven aan verschillen in de studiepopulatie, aan verschillen in de gehanteerde definities voor verslaving, en de toegepaste methoden om verslaving vast te stellen. Los van deze verschillen is duidelijk te zien dat de stoornissen in de impulscontrole een probleem van behoorlijke omvang betreffen.

Een andere belangrijke vorm van verslaving is die aan dopaminerge medicatie. Sommige patiënten ervaren in de ON-fase een boost aan energie en in de OFF-fase een intense 'OFF-period dysforie'. Zij verlangen naar de volgende gift, verhogen veelal zelf de dosering en houden zich obsessief bezig met het medicatieschema.⁹

Enkele subgroepen lopen met name een verhoogd risico (zie *Tabel 1*). De studie van Giladi et al. bevestigt dat het vooral gaat om patiënten met een 'young-onset' ziekte van Parkinson (arbitrair gesteld op een debuutleeftijd voor het 40^e levens-

Tabel 2. Belangrijkste adviezen voor in de praktijk.

1. Informeer patiënt en de directe familie over de mogelijkheid van het optreden van verslavingen (gokken, shoppen, eten, seks).
2. Maak het onderwerp in de spreekkamer bespreekbaar.
3. Wees met name beducht op het optreden van verslavingen bij jonge, mannelijke patiënten die behandeld worden met dopamineagonisten.
4. Zelfs na jaren van behandeling kunnen deze verslavingen nog optreden. Blijf daarom actieve navraag doen naar de ontwikkeling van nieuwe verslavingsdrang, en betrek de naaste omgeving van de patiënt hierin.
5. Overweeg bij het optreden van verslavingen de dosering van de dopamineagonisten te verlagen of het medicament te staken.
6. Indien ondanks aanpassingen van het medicatieregime de klachten onverminderd aanbleven, kan in geselecteerde gevallen stereotactische neurochirurgie worden overwogen.

jaar), mannen, patiënten die behandeld worden met dopaminereceptoragonisten en patiënten met een voorgeschiedenis van stoornissen in de impulscontrole.^{9,10}

Wat is hiervoor de pathofysiologische verklaring? De organisatie van het corticostriatale systeem wordt gezien als een aantal parallel aan elkaar geschakelde dopaminerge systemen, waaronder het nigrostriatale, het mesolimbische en het mesofrontale systeem. Bij de ziekte van Parkinson is sprake van een verlies van dopaminerge neuronen in de substantia nigra, met hoofdzakelijk een dopaminetekort in de nigrostriatale projecties, terwijl de andere systemen relatief gespaard blijven.¹¹ De mesolimbische en mesofrontale systemen vormen een onderdeel van het motivatiesysteem van de hersenen en zijn nauw betrokken bij reacties op 'natuurlijke beloning', zoals bijvoorbeeld op voedselinname of seksuele activiteiten, maar hiermee ook 'verantwoordelijk' voor het ontwikkelen van verslavingsgedrag. Als bij de ziekte van Parkinson het tekort aan dopamine in het nigrostriatale systeem medicamenteus wordt gecorrigeerd, kan dat voor sommige patiënten betekenen dat in het mesolimbische en mesofrontale systeem een relatief teveel aan dopamine ontstaat, met als gevolg een verhoogde gevoeligheid voor het ontwikkelen van verslavingsgedrag. Het feit dat dopaminereceptoragonisten hiervoor veel vaker verantwoordelijk zijn dan levodopa suggereert dat stimulatie van specifieke dopaminereceptoren mogelijk betrokken

is bij de ontwikkeling van het verslavingsgedrag. Een andere mogelijke verklaring is het verschil in halfwaardetijd (langer bij dopamineagonisten dan bij levodopa).

Wat betekenen deze bevindingen voor de praktijk (zie ook *Tabel 2*)? Aangevoerd is dat stoornissen in de impulscontrole bij parkinsonpatiënten geregeld voorkomen, en omdat specifieke subgroepen van patiënten kennelijk een verhoogd risico lopen, is extra voorzichtigheid bij deze patiënten geboden. Terughoudendheid met dopaminereceptoragonisten lijkt aangewezen bij patiënten met een gestoorde impulscontrole in de voorgeschiedenis, en hoge doseringen dienen waarschijnlijk te worden vermeden bij deze patiënten. In elk geval is het cruciaal om niet alleen de patiënt, maar ook zeker de directe familie, goed voor te lichten over het risico op het ontwikkelen van verslavingsgedrag, en te wijzen op de associatie met de medicamenteuze behandeling. Betrokkenheid van de familie of andere naasten is essentieel, want men kan zich afvragen of patiënten met medicatiegeïnduceerde verslavingen wel als beslissingsbevoegd kunnen worden beschouwd. Het is ook lastig om een heldere grens aan te geven tussen 'normaal' gedrag (bezoek aan een casino of veel eten komen überhaupt veel voor in de bevolking) en een pathologische verslaving. In dit opzicht benadrukt het artikel van Giladi en collegae het belang van navraag naar een nieuw ontwikkelde interesse in bijvoorbeeld eten, gokken

of winkelen. Het is verder goed om te weten dat parkinsonpatiënten niet altijd direct na de start van een nieuwe therapie een verslaving ontwikkelen, maar dat dit zich zelfs nog jaren na het starten van de medicamenteuze behandeling kan manifesteren. Een verder complicerende factor is dat stoornissen in de impulscontrole niet altijd direct met de ziekte van Parkinson worden geassocieerd en bovendien vaak schaamte met zich meebrengen, dus patiënten en familieleden zullen dit gedrag niet snel spontaan ter sprake brengen in de spreekkamer. Actieve screening is dan ook noodzakelijk. Screeningsinstrumenten specifiek voor parkinsonpatiënten zijn momenteel niet voorhanden, maar de Minnesota Impulsive Disorder Interview is mogelijk bruikbaar.

Naar de medicamenteuze behandeling van stoornissen in de impulscontrole bij parkinsonpatiënten zijn voornamelijk geen klinische trials verricht. In het algemeen geldt dat bij de behandeling van een gestoorde impulscontrole gebruik wordt gemaakt van opioïde antagonist, zoals naltrexone, en SSRI's, zoals fluvoxamine en paroxetine.^{12,13} Het gebruik van SSRI's voor stoornissen in de impulscontrole bij parkinsonpatiënten lijkt niet veelbelovend¹⁴ en het effect van cognitieve gedragstherapie in de parkinsonpopulatie moet nog worden onderzocht.

Wanneer een parkinsonpatiënt een gestoorde impulscontrole ontwikkelt tijdens de behandeling van de ziekte, kan overwogen worden de behandelingsstrategie aan te passen. Met name het verlagen van de dosering dopamineagonisten is geassocieerd met een verbetering van de gestoorde impulscontrole.¹⁵ Wanneer ondanks aanpassingen van het medicatieregime de gestoorde impulscontrole blijft aanhouden, kan stereotactische neurochirurgie ('deep brain stimulation') worden overwogen. Patiënten moeten hiervoor echter wel goed geselecteerd worden en postoperatief nauw gecontroleerd worden, in verband met een mogelijke toename van de gestoorde impulscontrole in deze periode.

Referenties

1. Alegret M, Junque C, Valldeoriola F, Vendrell P, Martí MJ, Tolosa E. Obsessive-compulsive symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:394-6.
2. Glosser G, Clark C, Freundlich B, Kliner-Krenzel L, Flaherty P, Stern M. A controlled investigation of current and premorbid personality: characteristics of Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 1995;10:201-6.
3. Gschwandtner U, Aston J, Renaud S, Fuhr P. Pathologic gambling in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:170-2.
4. Maia AF, Pinto AS, Barbosa ER, Menezes PR, Miguel EC. Obsessive-compulsive symptoms, obsessive-compulsive disorder, and related disorders in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003;15:371-4.
5. Menza MA, Forman NE, Goldstein HS, Golbe LI. Parkinson's disease, personality, and dopamine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1990;2:282-7.
6. Todes CJ, Lees AJ. The pre-morbid personality of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:97-100.
7. Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Canning S, de Souza M, Fox S, et al. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology* 2006;66:1750-1752.
8. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004;19:397-405.
9. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006;63:969-73.
10. Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *Lancet Neurol* 2003;2:595-604.
11. German DC, Manaye K, Smith WK, Woodward DJ, Saper CB. Midbrain dopaminergic cell loss in Parkinson's disease: computer visualization. *Ann Neurol* 1989;26:507-14.
12. Grant JE, Kim SW, Potenza MN, Blanco C, Ibanez A, Stevens L, et al. Paroxetine treatment of pathological gambling: a multi-centre randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:243-9.
13. Grant JE, Potenza MN. Impulse control disorders: clinical characteristics and pharmacological management. *Ann Clin Psychiatry* 2004;16:27-34.
14. Kurlan R. Disabling repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:433-7.
15. Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Potenza MN, Horn S, Stern MB, et al. Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:75-80.