

## **Gioco d'azzardo patologico e malattia di Parkinson: considerazioni sulla Sindrome da Disregolazione della Dopamina**

### ***Pathological gambling and Parkinson's disease: what is Dopamine Dysregulation Syndrome?***

**MAURIZIO AVANZI<sup>1</sup>, SILVIA CABRINI<sup>1</sup>, MARIO BARATTI<sup>2</sup>, ELENA UBER<sup>1</sup>, ROSSANA SPOTTI<sup>1</sup>, ALESSANDRA ZIONI<sup>1</sup>, DINA SPERONI<sup>1</sup>, FLAVIO BONFÀ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *SerT Levante e Ponente, Dipartimento di Salute Mentale e Dipendenze Patologiche, AUSL di Piacenza,*

<sup>2</sup> *U.O. Neurologia, Ospedale Ramazzini di Carpi, AUSL di Modena.*

*Indirizzo per la corrispondenza: Dott. Maurizio Avanzi, Ser.T Levante e Ponente, Dipartimento di Salute Mentale e Dipendenze Patologiche, AUSL di Piacenza, via Libertà, 6, 29016, Cortemaggiore, tel: 0523 832861, fax: 0523 832863, e-mail: maurizioava@hotmail.com.*

#### **Riassunto**

Le dipendenze comportamentali, quali il gioco d'azzardo patologico, lo shopping compulsivo e l'ipersessualità determinano significative ripercussioni sulla salute pubblica. Negli anni passati numerose ricerche hanno riportato evidenze di dipendenze patologiche in pazienti neurologici, in particolare nella malattia di Parkinson. In questa patologia, la degenerazione del sistema dopaminergico e l'indispensabile assunzione di farmaci dopaminergici può causare disfunzioni nel sistema della gratificazione. La sindrome da disregolazione della dopamina è una condizione in cui il paziente parkinsoniano assume quantitativi di farmaco decisamente superiori a quanto necessario per gestire la disabilità motoria. Questo comportamento può sfociare in una dipendenza da farmaci dopaminergici, con disturbi comportamentali associati al sistema della regolazione degli impulsi. La sindrome da disregolazione dopaminergica rappresenta un punto d'incontro tra neurologia e medicina delle dipendenze e diventa cruciale incoraggiare la precoce individuazione e la gestione sinergica di questo disturbo.

Parole chiave: Gioco d'azzardo patologico, Malattia di Parkinson, Sindrome da disregolazione della dopamina, Dopamina, Dipendenza comportamentale.

#### **Abstract**

*Behavioural addictions such as pathological gambling, compulsive buying, and compulsive sexual behaviours represent significant public health concerns. Over the past years several studies have reported behavioural addictions in neurological patients, particularly those with Parkinson's disease. In this disease, degeneration of the dopaminergic system together with dopamine replacement therapy may cause reward system malfunction. Dopamine dysregulation syndrome is one such condition in which the patient with Parkinson's disease takes increasing quantities of medication far beyond those required to treat their motor disabilities. This may manifest as addiction to dopamine replacement therapy and behavioural disorders associated with the impulse control system. Dopamine dysregulation syndrome represents an emerging common field of interest for neurology and addiction medicine and early identification and treatment of such a disease should be encouraged.*

*Keywords: Pathological gambling, Parkinson's disease, Dopamine dysregulation syndrome, Dopamine, Behavioural addiction.*

La parola addiction, che può ormai essere considerata sinonimo di dipendenza patologica (1), deriva dal latino *addictus*, che designava lo schiavo o il servo che diveniva tale per debiti e lo rimaneva fino alla loro estinzione (2). Niente di meglio per descrivere la schiavitù acquisita da sostanze, ma anche da comportamenti quali il gioco d'azzardo patologico (GAP).

È stato proposto di inserire nella prossima versione del Manuale Diagnostico Statistico dei disturbi mentali, tra le dipendenze patologiche, anche le dipendenze non correlate all'uso di sostanze (3, 4).

Negli ultimi anni è comunque all'ordine del giorno che si rivolgano al Ser.T. pazienti che lamentano dipendenze di tipo comportamentale: gioco d'azzardo patologico, shopping compulsivo, dipendenza da videogiochi o da internet e ipersessualità.

Se inizialmente l'interesse per possibili sovrapposizioni tra malattia di Parkinson (MP) e GAP appariva aneddótico (5-10), recentemente è stato osservato che questa prevalenza è superiore a quanto precedentemente ipotizzato (11), e che fa parte di una più vasta sindrome caratterizzata dall'emergere di diversi comportamenti impulsivi (12, 13) scatenata dalla terapia farmacologica. Oltre a questo sono state avanzate e consolidate ipotesi che permettono di comprendere meglio questa connessione, e rendono conto di come altre patologie neurologiche (come la Sindrome delle gambe senza riposo) possano essere ugualmente implicate (14).

Non è quindi influente sulla diagnosi e sulle strategie terapeutiche che il paziente con GAP abbia o non abbia una comorbilità neurologica, quale ad esempio la MP, così come occorre valutare la presenza di GAP e altri manifestazioni impulsive in pazienti con MP.

## Malattia di Parkinson e Sindrome da Disregolazione Dopaminergica

I farmaci dopaminergici (levodopa, agonisti della dopamina e inibitori enzimatici del metabolismo della dopamina) sopperiscono la perdita di dopamina conseguente alla degenerazione della *substantia nigra*. Nei primi stadi della patologia, la terapia farmacologica allevia i sintomi motori e migliora la qualità della vita, tuttavia sono poco chiari gli effetti dei farmaci dopaminergici sulle proiezioni dei neuroni dell'Area Vento Tegmentale.

La malattia di Parkinson è associata a deplezione dei neuroni dopaminergici striatali, e in modo meno importante, mesocorticolimbici. Queste ultime aree, relativamente intatte, possono essere sovrastimate dai farmaci, e questo può portare ad alterazioni neuropsicologiche e a disfunzioni comportamentali (15, 16).

Più specificamente, i farmaci dopaminergici migliorerebbero il funzionamento dei sistemi neurali con bassi livelli basali di dopamina, mentre gli stessi farmaci porterebbero a un dannoso sovradosaggio in altri sistemi dove i livelli di dopamina sono già ottimali (17).

La disfunzione dei circuiti dopaminergici mesocorticolimbici è considerata una caratteristica distintiva di tutte le dipendenze da sostanze (18), in analogia è stato suggerito che l'abuso di farmaci dopaminergici in pazienti neurologici possa iper-stimolare le vie mesolimbiche, portando ad un disturbo simile a quello associato con la dipendenza da sostanze (19). Effettivamente, in un sottogruppo di pazienti affetti da malattia di Parkinson, i farmaci dopaminergici presentano l'insidiosa potenzialità di essere usati compulsivamente.

*Questi pazienti richiedono e si somministrano dosi aggiuntive di farmaco, a dispetto*

dell'apparenza di essere ben compensati farmacologicamente. Questa modalità di auto-trattamento può predisporre a una vera e propria sindrome di dipendenza da dopamina, e porta a comportamenti sociali inadeguati. Il sovradosaggio ha effetti positivi immediati, in quanto produce una maggiore disponibilità di energia, maggiore produttività e attenuazione dei sintomi motori, e dal punto di vista emotivo, uno stato euforico ipomaniacale. Nel lungo periodo, tuttavia si manifestano, da un punto di vista motorio, movimenti involontari disabilitanti (discinesie) o ripetitivi e, da un punto di vista emotivo e comportamentale, atti impulsivi e compulsivi.

Un ampio numero di dipendenze comportamentali possono essere associate a questa sindrome, come gioco d'azzardo patologico, shopping compulsivo, ipersessualità, abbuffate, guida spericolata e condotte dannose di vario genere (20-22).

Questa sindrome, conseguente l'uso compulsivo dei farmaci dopaminergici, è stata inizialmente chiamata con il nome di *Disregolazione edonistica omeostatica* (23) e viene attualmente identificata con il nome di *Sindrome da Disregolazione della Dopamina* (SDD) (20). Le sue caratteristiche sono riassunte in tabella 1.

È importante sottolineare che molti di questi individui soddisfano i criteri per il disturbo da dipendenza da sostanze, così come viene classificato nel Manuale Diagnostico Statistico per i disturbi mentali (DSM-IV-TR)(24), in primo luogo a causa degli effetti negativi che questo uso compulsivo esercita sul funzionamento sociale, psicologico e fisico. In alcuni casi, inoltre, i pazienti adottano strategie per poter avere accesso a maggiori quantità di farmaco. Tra queste si possono segnalare simulazioni di acinesie o tremori, posture distoniche o addirittura comportamenti aggressivi (20).

Questo uso compulsivo del farmaco è più comune negli uomini con un'insorgenza precoce della MP, con tratti di novelty seeking o con storia personale o familiare di dipenden-

za da alcool (25). In realtà non sono ancora stati individuati chiari fattori di vulnerabilità e sono necessari studi epidemiologici su larga scala per esaminare meglio questa associazione (12).

### **Prevalenza di gioco d'azzardo patologico nei pazienti con malattia di Parkinson**

Per valutare la prevalenza di GAP nei pazienti italiani con MP in trattamento farmacologico, nel 2005 abbiamo attivato una collaborazione tra la divisione di Neurologia dell'Ospedale di Carpi, il Ser.T di Cortemaggiore ed alcuni medici di Medicina Generale. Il nostro scopo è stato quello di mettere a confronto la prevalenza di GAP in 98 pazienti con MP e 392 soggetti di controllo, omologhi per età e sesso. La diagnosi di GAP è stata eseguita utilizzando un'intervista basata sui criteri del DSM-IV-TR (24) e supportata dal South Oaks Gambling Screen (SOGS). La prevalenza ottenuta nei malati di Parkinson (6,1%) è risultata significativamente più alta ( $p=.00001$ ) rispetto a quella dei soggetti di controllo (0,25%). I nostri risultati ci hanno permesso di evidenziare che il GAP nei pazienti con MP in trattamento con farmaci dopaminergici è una comorbilità emergente e non dipende dal tipo di farmaco utilizzato (11).

### **SDD nella malattia di Parkinson: alcune ipotesi esplicative**

Le proiezioni dopaminergiche dirette al nucleo accumbens sono implicate in comportamenti orientati alla gratificazione, sia direttamente come per rinforzi primari quali cibo, sesso (implicati per alimentazione incontrollata, ipersessualità), sia indirettamente come per i rinforzi secondari come soldi e *status symbol* (implicati per GAP e shopping compulsivo), sia in relazione alle proprietà gratificanti delle sostanze (come

nel caso dell'abuso di farmaci dopaminergici e nell'abuso di sostanze).

Il legame tra GAP e MP è la dopamina. La dopamina è un neurotrasmettitore che ha una distribuzione cerebrale molto selettiva (26). Le principali vie dopaminergiche cerebrali originano nel mesencefalo. La via implicata nel controllo motorio dalla *substantia nigra* si proietta allo striato (nucleo caudato e putamen) e la sua degenerazione è associata alla MP. La via implicata nella gratificazione, nel controllo degli impulsi, nei processi decisionali e nella dipendenza è la mesolimbica – mesocorticale, che dall'area ventro-tegmentale si irradia allo striato ventrale e alla corteccia prefrontale (26). Nello striato ventrale c'è un'area molto complessa: il nucleo *accumbens*, divisibile in due sezioni, una centrale (*core*) e una ventrale laterale (*shell*). Da studi compiuti sui ratti da Di Chiara e collaboratori negli anni '80, con la tecnica della microdialisi, è risultato che tutte le sostanze d'abuso stimolano il rilascio di dopamina preferenzialmente nello striato ventrale (27). Studi successivi degli anni '90 hanno permesso di precisare che l'effetto è estremamente specifico per la *shell* dell'*accumbens* (28, 29), inversamente a quanto accade per gli stimoli naturali, che stimolano il rilascio dopaminergico nel *core* (26). In questo modo le sostanze psicotrope riescono ad aggirare il meccanismo adattivo di abitudine agli stimoli naturali. Questo processo porta all'acquisizione di eccessive proprietà incentive da parte degli stimoli associati alle sostanze e rappresenta l'inizio del processo di dipendenza.

Questi dati sono stati confermati nell'uomo recentemente, con tecniche meno invasive (come la tomografia a emissione di positroni e il [C11] raclopride come ligando), benché una localizzazione più accurata dello striato ventrale non sia possibile con gli attuali strumenti di indagine (30, 31).

È stato ipotizzato (19, 32) che l'uso dei farmaci dopaminergici, in soggetti con malattia di Parkinson, può stimolare in modo

eccessivo le vie mesolimbiche, portando ad un disturbo comportamentale simile a quello associato alla dipendenza da sostanze, e effettivamente la SDD può essere meglio compresa se si considerano alcune teorie relative all'uso di sostanze psicostimolanti. Molti modelli sostengono che il fattore motivante principale relativamente all'assunzione di sostanze sia la sua capacità di indurre uno stato di piacevolezza o eliminare uno stato negativo (20). Il ruolo della dopamina nel mediare i sistemi di gratificazione è stato ultimamente rivisitato, mettendo in crisi l'idea che la dopamina possa essere considerato il "neurotrasmettitore del piacere" (33-35). Questi autori mostrano che, nel corso dell'assunzione di sostanze, avviene sia un'abitudine all'effetto rinforzante della sostanza, sia una sensibilizzazione dei circuiti cerebrali per i rinforzi di fronte a incentivi. In definitiva, le alterazioni negli input corticali e limbici al sistema striato ventrale porterebbero, nel tempo, a una scissione tra *desiderio* (*wanting*, associato al rilascio di dopamina) di sostanza e l'aspetto soggettivo del *piacere* (*liking*, associato al rilascio di endorfine). Più che il piacere, sembra che il desiderio o la ricerca di rinforzi edonici sia maggiormente associata a questo neurotrasmettitore. Questa dissociazione tra piacere e desiderio è stata confermata in pazienti parkinsoniani e correla con l'attività dopaminergica (36).

Numerosi lavori si stanno recentemente concentrando sul concetto di dipendenza comportamentale (37). Reuter et al. (38) hanno osservato attraverso studi di neuroimmagine che l'alterazione sottostante il gioco d'azzardo patologico sia da imputarsi, in analogia con quanto riscontrato per la dipendenza da sostanze, ad una riduzione della sensibilità del sistema delle ricompense.

In condizioni in cui il sistema striato ventrale sia scarsamente attivato (come nel caso del GAP, della dipendenza da sostanze e – da ultimo – della malattia di Parkinson), i rinforzi naturali non sono in grado di stimolare sufficientemente il sistema dopaminergico. Di

conseguenza, gli individui possono cercare rinforzi ulteriori e molto più forti, come sostanze psicostimolanti, gioco d'azzardo, o altro per compensare la mancanza di attivazione.

In sostanza, la denervazione dopaminergica striatale, e le alterazioni corticalmente mediate nei processi di presa di decisione, che si osservano in pazienti con MP, possono interagire nel mantenere una maggiore *sensibilizzazione* nei confronti della terapia dopaminergica.

## Conclusioni

Una popolazione con MP più consistente di quanto previsto soffre di GAP e di altre patologie impulsive.

Si ipotizza che questi pazienti soffrano di SDD. I pazienti con SDD richiedono maggiori dosi di farmaco, e si lamentano in breve tempo della tolleranza agli effetti positivi. Tuttavia l'assunzione di farmaco dopaminergico porta a un circolo vizioso in cui l'assunzione tende a peggiorare la tolleranza e porta nel tempo a un aumento della frequenza dei periodi di blocco motorio (*"off"*). Evans et al. (36) hanno confermato che, in pazienti con SDD, l'aumento della trasmissione dopaminergica nel sistema ventrale striato sia associata a un aumento del *desiderio* di farmaco, ma non del *piacere* ad esso associato.

L'aumentata responsività a rinforzi naturali e secondari trovata in pazienti con SDD è coerente con le osservazioni cliniche che mettono in relazione i farmaci dopaminergici con diversi comportamenti additivi (ipersessualità, gioco d'azzardo) e pongono un'evidenza a favore del substrato comune tra dipendenze chimiche e comportamentali.

Questo ambito di ricerca offre una delle uniche condizioni in cui si può osservare come l'esposizione a una sostanza, sebbene per usi terapeutici, possa modificare il sistema di rinforzi cerebrale e portare a una sta-

bile suscettibilità all'uso compulsivo della sostanza.

Bonci (19) sintetizza lo stato dell'arte sulla sindrome da disregolazione dopaminergica e riprende alcuni punti in sospeso in quest'area. Innanzitutto non è chiaro come solo una parte di pazienti con malattia di Parkinson incorrano in SDD. In alcuni casi, esistevano precedenti di abuso di sostanze, e questo può aver agito come richiamo per le vie mesolimbiche, o costituire una predisposizione genetica per l'abuso di sostanze.

La prevalenza di questo fenomeno è significativa. Per esempio un nostro recente studio (11) evidenzia che il gioco d'azzardo patologico in questi pazienti è significativamente più frequente che nella popolazione generale della stessa età e sesso (6% contro 0,25%). Altri studi evidenziano che la SDD si manifesta nel 2-5% dei pazienti con MP. Secondo numerosi autori (39) questa sindrome è attualmente largamente sottodiagnosticata perché non adeguatamente conosciuta o non indagata. Tutti i farmaci dopaminergici usati per la cura della MP possono scatenare la SDD (11, 40). In molti casi questi pazienti si aumentano autonomamente i dosaggi dei farmaci, per affrontare il deterioramento da MP.

Quando si manifesta questa comorbilità si può curare solo con la stretta collaborazione tra paziente, neurologo, medico del Ser.T., psicologo e familiari.

Per gli operatori che si occupano di dipendenze patologiche è importante sapere che in pazienti come questi non sono sufficienti le terapie standard, ma bisogna associare un aggiustamento severo della terapia dopaminergica (riducendo il dosaggio o sostituendo il principio attivo) e un serio controllo sulla sua corretta assunzione da parte dei familiari.

Due obiettivi risultano centrali al fine di gestire l'impatto sociale, finanziario e emotivo della SDD. In primo ordine, una corretta informazione e definizione della sintomatologia a tutti i neurologi e ai medici dei Ser.T.

può permettere di effettuare una quanto più precoce individuazione di sintomi da abuso di farmaci. Una gestione combinata della dipendenza comportamentale può inoltre portare a risultati positivi in tempi relativamente brevi, con una riduzione dei sintomi accessori indotti dalla dipendenza (disforia, senso di colpa).

Infine, l'identificazione di quei pazienti con MP che potrebbero prospetticamente divenire vulnerabili a sviluppare uno schema

di uso compulsivo del farmaco, insieme allo studio delle caratteristiche comportamentali e neurofunzionali di pazienti con SDD, rappresenta il prossimo passo della ricerca in questo ambito.

Infatti, l'identificazione di fattori di vulnerabilità rappresenta il nucleo chiave della ricerca, non solo nell'ambito della sindrome da disregolazione della dopamina, ma in tutto l'ambito della medicina delle dipendenze.

**Tabella 1.** Criteri di inclusione per la Sindrome da Disregolazione Dopaminergica.

<b>A</b>	Malattia di Parkinson con documentata responsività alla levodopa.
<b>B</b>	Bisogno di aumentare il dosaggio del farmaco, oltre la dose normalmente richiesta per alleviare i sintomi motori.
<b>C</b>	Utilizzo patologico della terapia caratterizzato da: <ul style="list-style-type: none"> <li>• esplicite richieste di aumentare il dosaggio farmacologico anche in presenza di eccessive e significative discinesie anche in fase "on",</li> <li>• comportamenti quali l'accumulo o ricerca del farmaco,</li> <li>• assenza di volontà di ridurre il dosaggio.</li> </ul>
<b>D</b>	Alterazione nel funzionamento sociale o lavorativo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• litigi o comportamenti violenti,</li> <li>• perdita delle amicizie,</li> <li>• problemi legali,</li> <li>• assenze o perdita del lavoro,</li> <li>• difficoltà familiari.</li> </ul>
<b>E</b>	Sviluppo di sindromi ipomaniacali, quando il paziente è in fase "on", o uno dei seguenti: gioco d'azzardo patologico; shopping compulsivo; ipersessualità; guida spericolata; comportamenti violenti, punding (stereotipie comportamentali quali collezione, sistemare e smaltire oggetti, o pulire ossessivamente), walkabout (camminate lunghe e senza meta).
<b>F</b>	Sviluppo di uno stato di astinenza caratterizzato da disforia, depressione, irritabilità e ansia relativa alla possibilità di abbassare il dosaggio del farmaco.
<b>G</b>	Durata di almeno 6 mesi del disturbo.

## Bibliografia

- 1) Koob G.F. The neurobiology of addiction: a neuroadapational view relevant for diagnosis, *Addiction* 2006, 101: 23-30.
- 2) Pulvirenti L. *Il cervello dipendente*, Salani Editore, Milano, 2007.
- 3) Potenza M.N. Should addictive disorders include non-substance-related conditions? *Addiction* 2006,101:142-151.
- 4) Hollander E., Allen A. Is Compulsive Buying a Real Disorder, and Is It Really Compulsive? *Am J Psychiatry* 2006, 163: 1670-1672.
- 5) Avanzi M., Uber E., Bonfà F. Pathological gambling in two patients on dopamine replacement therapy for Parkinson's disease, *Neurol Sci*, 25: 98-101.
- 6) Seedat S., Kesler S., Niehaus D.J., Stein D.J. Pathological gambling behaviour: emergence secondary to treatment of Parkinson's disease with dopaminergic agents, *Depress Anxiety* 2000, 11: 185-186.
- 7) Molina J.A., Sainz-Artiga M.J., Fraile A., et al. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord* 2000, 15: 869-872.
- 8) Gschwandtner U., Aston J., Renaud S., Fuhr P. Pathologic gambling in patients with Parkinson's disease, *Clin Neuropharmacol* 2001, 24: 170-172.
- 9) Dodd M.L., Kevin J.K., Bower J.H., et al. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease, *Arch Neurol* 2005, 62: 1377-1381.
- 10) Driver-Dunckley E., Samanta J., Stacy M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease, *Neurology* 2003, 61: 422-433.
- 11) Avanzi M., Baratti M., Cabrini S., Uber E., Brighetti G., Bonfà F. Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease, *Mov Disord*, 21: 2068-2072.
- 12) Pontone G., Williams J.R., Bassett S.S., Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease, *Neurology* 2006, 67: 1258-1261.
- 13) Ondo W.G., Lai D. Predictors of impulsivity and reward seeking behavior with dopamine agonists, *Parkinsonism Relat Disord* 2008, 14: 28-32.
- 14) Evans A.H., Butzkueven H. Dopamine agonist-induced pathological gambling in restless legs syndrome due to multiple sclerosis, *Mov Disord* 2007; 22: 590-591.
- 15) Swainson R., Rogers R.D., Sahakian B.J., Summers B.A., Polkey C.E., Robbins T.W. Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication, *Neuropsychologia* 2000, 38: 596-612.
- 16) Cools R., Barker R.A., Sahakian B.J., Robbins T.W. Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands, *Cereb Cortex*. 2001, 11: 1136-1143.
- 17) Cools R., Lewis S.J.G., Clark L., Barker R.A., Robbins T.W. L-DOPA disrupts activity in the Nucleus Accumbens during reversal learning in Parkinson's disease, *Neuropsychopharmacology* 2007, 32: 180-189.
- 18) Kauer, J.A. Malenka, R.C. Synaptic plasticity and addiction, *Nature Reviews Neuroscience* 2007, 8: 844-858.
- 19) Bonci, A., Singh V. Dopamine Dysregulation Syndrome in Parkinson's Disease Patients: From Reward to Penalty, *Ann Neurol* 2006, 59: 733-734.
- 20) Evans, A.H., Lees, A.J. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease, *Curr Opin Neurol* 2004, 17: 393-398.
- 21) Avanzi M., Baratti M., Cabrini S., Uber E., Brighetti G., Bonfà F. The thrill of reckless driving in patients with Parkinson's disease: An additional behavioural phenomenon in dopamine dysregulation syndrome? *Parkinsonism Relat Disord*. 2008, 14: 257-258.
- 22) Avanzi M., Baratti M., Uber E., Bonfà F. Pathological gambling and Parkinson's disease: an update, *Neurology & Cognitive Neuroscience* 2005, 2: 42-47.
- 23) Giovannoni G., O'Sullivan J.D., Turner K., et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies, *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000, 68: 423-428.
- 24) American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed. Text Revision*, APA ed., Washington D.C., 2000.
- 25) Voon V., Thomsen T., Miyasaki J.M. et al.

- Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease, *Arch Neurol* 2007, 64: 212-216.
- 26) Di Chiara G., Bassareo V. Reward system and addiction: what dopamine does and doesn't do, *Curr Opin Pharmacology* 2007, 7: 69-76.
- 27) Di Chiara G., Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats, *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988, 85: 5274-5278.
- 28) Pontieri F.E., Tanda G., Di Chiara G. Intravenous cocaine, morphine, and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the "shell" as compared with the "core" of the rat nucleus accumbens, *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995, 92: 12304-12308.
- 29) Pontieri F.E., Tanda G., Orzi F., Di Chiara G. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs, *Nature* 1996, 382: 255-257.
- 30) Drevets W.C., Gautier C., Price J.C., et al. Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria, *Biol Psychiatry* 2001, 49: 81-96.
- 31) Brody A.L., Olmstead R.E., London E.D. et al. Smoking-induced ventral striatum dopamine release, *Am J Psychiatry* 2004, 161: 1211-8.
- 32) Lawrence A.D., Evans A.H., Lees A.J. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry?, *Lancet Neurol* 2003, 2: 595-604.
- 33) Robbins, T.W., Everitt B.J. Drug addiction: bad habits add up, *Nature* 1999, 398: 567-570.
- 34) Robinson T.E., Berridge K.C. Addiction, *Annu Rev Psychol* 2003, 54: 25-53.
- 35) Berridge K.C. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience, *Psychopharmacology (Berl)* 2007, 191: 391-431.
- 36) Evans A.H., Pavese N., Lawrence A.D., et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission, *Ann Neurol* 2006, 59: 852-858.
- 37) Holden C. Behavioral addictions: do they exist?, *Science* 2001; 294: 980-982.
- 38) Reuter J., Raedler T., Rose M., Hand I., Glascher J., Büchel C. Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system, *Nat Neur* 2005, 8: 147-148.
- 39) Merims D., Giladi N. Dopamine dysregulation syndrome, addiction and behavioral changes in Parkinson's disease, *Parkinsonism Relat Disord* 2008, 14: 273-280.
- 40) Ferrara J.M., Stacy M. Impulse-Control Disorders in Parkinson's Disease, *CNS Spectr* 2008, 13: 690-698.