

# Późne powikłania ruchowe w chorobie Parkinsona

Jarosław Sławek

Oddział Neurologii, Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha oraz Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego, Wydział Nauk o Zdrowiu Akademii Medycznej w Gdańsku

## STRESZCZENIE

Leczenie w późnym okresie choroby Parkinsona jest szczególnie trudne. Optymalizacja leczenia zaburzeń ruchowych często niesie ryzyko nasilenia zaburzeń pozaruchowych, szczególnie wywołania zaburzeń psychotycznych czy spadków ciśnienia tętniczego. Leczenie musi być indywidualizowane w zależności od sytuacji chorego, jego profilu objawów ruchowych, pozaruchowych czy innych oraz przyjmowanych leków. Farmakoterapia obejmuje głównie leczenie zespołów skrócenia czasu działania leków (zwiększenie dawek lewodopy, ich częstości, dodanie leków zmniejszających rozkład lewodopy, dodanie agonistów dopaminy) oraz dyskinez płasawicznych (mniejsze i częstsze dawki lewodopy, zmniejszenie dawki lewodopy i dodanie agonisty, podanie amantadyny lub klozapiny). W leczeniu skrajnie nasilonej niesprawności stosuje się pompy ampomorfinowe, dojelitowe podawanie lewodopy oraz zabiegi neurochirurgiczne.

*Polski Przegląd Neurologiczny 2008; 4 (3): 119–124*

**Słowa kluczowe:** choroba Parkinsona, fluktuacje, dyskinezy

## Wprowadzenie

Leczenie zaburzeń ruchowych późnego okresu choroby Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) stwarza wiele problemów. O ile w pierwszym okresie, w tak zwanym miodowym miesiącu (który trwa 3–5 lat) obserwuje się stabilną reakcję na leki do-

paminergiczne, o tyle w okresie późnym, w miarę ubytku neuronów dopaminergicznych, wykazujących zdolność metabolizowania lewodopy do dopaminy, pojawiają się uciążliwe powikłania ruchowe. Pierwszy okres choroby to dominacja przede wszystkim zaburzeń ruchowych, niekiedy powikłana obniżeniem nastroju. W tym okresie takie osiowe objawy PD, jak: sztywność, spowolnienie ruchowe, drżenie (choć nie zawsze), dobrze reagują na leczenie dopaminergiczne. Do objawów od początku słabo poddających się takiej terapii należą: dyzartria i zaburzenia równowagi, za które — być może — odpowiadają inne, niedopaminergiczne mechanizmy regulacji. W okresie późnym, wraz z rozszerzaniem się procesu neurodegeneracji na inne struktury mózgowia (poza układ nigrostriatalny), w tym na korę mózgową i układ autonomiczny, dochodzi dodatkowo do wystąpienia uciążliwych objawów pozaruchowych (tab. 1) [1]. Pojawienie się barwnych marzeń sennych, objawy niepokoju ruchowego w nocy (RBD, *REM sleep behavior disorder*) często zapowiadają nadejście zaburzeń poznawczych, które są z kolei czynnikiem ryzyka rozwoju zaburzeń psychotycznych. Te ostatnie są stymulowane przez leki (częściej antycholinergiczne, ale także dopaminergiczne) — zmniejszenie dawek lub odstawienie leków staje się często niemożliwe z uwagi na natychmiastowy „koszt uboczny” takiego działania w postaci pogorszenia sprawności ruchowej. Zazwyczaj pogarszający się stan ruchowy prowokuje do zwiększania dawek leków dopaminergicznych lub dodawania nowych leków, a to z kolei stwarza ryzyko bądź pogorszenia funk-

**Adres do korespondencji:** dr hab. med. Jarosław Sławek  
 Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego AMG  
 ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a, 80-210 Gdańsk  
 e-mail: jaroslawek@amg.gda.pl  
 Polski Przegląd Neurologiczny 2008, tom 4, 3, 119–124  
 Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.  
 Copyright © 2008 Via Medica

**Tabela 1. Pozaruchowe objawy choroby Parkinsona charakterystyczne dla późnego stadium choroby**

Zaburzenia autonomiczne (hipotonia ortostatyczna, częste nocne oddawanie moczu, impotencja, zaparcia, zaburzenia termoregulacji)
Zaburzenia nastroju (lęk, depresja, apatia)
Zaburzenia poznawcze (łagodne wybiórcze deficyty, otępienie)
Zaburzenia psychiatryczne (omamy, urojenia)
Zaburzenia snu

cji poznawczych, bądź wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych. Całość obrazu wiktła częstsza w tym okresie depresja, szczególnie w okresach pogorszenia ruchowego (tzw. *off*), oraz zaburzenia autonomiczne. Leki dopaminergiczne mogą być także przyczyną spadków ciśnienia tętniczego, zaparcia mogą nasilać zaburzenia wchłaniania leków dopaminergicznych z przewodu pokarmowego, a zaburzenia w oddawaniu moczu mogą wymagać podawania środków, na przykład takich, jak oksybutynina, które wykazują działanie antycholinergiczne, a więc prowokujące psychozy i pogarszające funkcjonowanie poznawcze. Zatem, późny okres choroby jest szczególnie trudny do leczenia i wymaga od lekarza balansowania między optymalnym stanem ruchowym i psychicznym chorego.

### Powikłania ruchowe późnego okresu choroby Parkinsona i sposoby ich zwalczania

Do późnych powikłań ruchowych PD można zaliczyć: fluktuacje ruchowe (skrócenie czasu działania leków), zaburzenia hiperkinetyczne związane z ich niedoborem, na przykład dystonię końca dawki, oraz — związany z niekontrolowanym ich działaniem — nadmiar ruchów w postaci ruchów płasawicznych (tab. 2). Fluktuacje i dyskinezy pojawiają się u ponad 50% chorych z PD w ciągu pierwszych 3 lat leczenia [2]. W okresie rozwiniętych objawów PD chorzy zwykle przyjmują średnie lub większe dawki lewodopy, duże dawki agonistów lub różne kombinacje tych i innych leków.

W okresie wstępnym PD i jej terapii zachowana jest płynność działania leków, związana najpewniej z możliwością tak zwanego buforowania ilości napływającej do zakończeń dopaminergicznych lewodopy i wydzielania dopaminy w postaci ciągłej, zależnie od potrzeb. W okresie tym pominięcie jednej dawki leku przez chorego zazwyczaj nie pogarsza automatycznie jego sprawności ruchowej. W okresie późniejszym, kiedy zmniejsza się liczba

**Tabela 2. Powikłania ruchowe późnego okresu choroby Parkinsona**

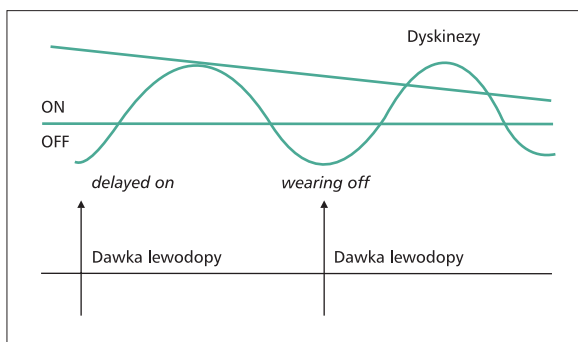
<b>Fluktuacje</b>
Opóźnienie działania leku ( <i>delayed on</i> )
Skrócenie działania leku ( <i>wearing off</i> )
Brak efektu ( <i>dose failure</i> )
Nagle pogorszenia niezwiązane z lekiem — tak zwany zespół przetłoczenia ( <i>on-off</i> )
<b>Dyskinezy</b>
Płasawicze (szczytu dawki, dwufazowe)
Dystoniczne ( <i>early morning dystonia, off dystonia during day</i> )
Nagle zatrzymanie chodu — w okresie działania leków ( <i>freezing-on</i> ) lub w okresie, kiedy leki już nie działają ( <i>freezing-off</i> )

neuronów dopaminergicznych, ta zdolność buforowania maleje; lewodopa jest przekształcana w dopaminę przez inne neurony niedopaminergiczne, a przetrwałe neurony dopaminergiczne nie mają zdolności jej buforowania i efekt kliniczny zależy wprost od przyjęcia lub nie pojedynczej dawki leku [3]. Wiąże się to również z krótkim okresem półtrwania samej lewodopy (ok. 2 h). Dodatkowym mechanizmem, być może w ogóle kluczowym dla pojawiania się fluktuacji, są zaburzenia wchłaniania lewodopy w przewodzie pokarmowym, a więc faza farmakokinetyczna jej działania. Opóźnione opróżnianie żołądka (wolna perystaltyka jest jednym z objawów choroby, niekiedy dodatkowo nasilanym przez leki antycholinergiczne — także te stosowane w leczeniu samej PD, takie jak: triheksyfenidyl, biperiden czy amantadyna) oraz konkurencja we wchłanianiu lewodopy z aminokwasami (lewodopa też jest aminokwasem) z białka pokarmowego wpływają na jej dostępność biologiczną i są odpowiedzialne za wahania stanu ruchowego chorych [4]. Sposobem na ich zmniejszenie jest przyjmowanie lewodopy na czczo (min. 0,5 h przed lub 2 h po posiłku), popijanie jej dużą ilością wody, najlepiej gazowanej, oraz jednoczesowe podawanie domperidonu (lek, niestety, niezarejestrowany w Polsce), który przyspiesza opróżnianie żołądka. Innym sposobem może być podawanie lewodopy w postaci rozpuszczalnej (np. rozpuszczalna forma Madoparu w dawce 62,5 mg lub 125 mg) [5]. Dyskinezy dystoniczne, zwykle objawiające się jako dystonia wczesnoporanna (po nocnej przerwie w działaniu leków), zapowiadają pojawienie się



Rycina 1. Dystonia końca dawki

fluktuacji ruchowych w ciągu dnia. Niekiedy mogą występować po każdej niemal dawce leku i być bardzo bolesne (ryc. 1). Kolejnym etapem powikłań ruchowych są właśnie zespoły skrócenia czasu działania leków (*wearing off*), do których dołączają się potem dyskinezy pląsawicze. Fluktuacje ruchowe polegają na opóźnieniu momentu zadziałania leku (*delayed on*) bądź skróceniu czasu jego działania (*wearing off*) (ryc. 2). W przypadku wystąpienia tej ostatniej formy zaleca się zwiększenie częstości i dawek przyjmowanych leków (niestety, szybko powoduje to pojawienie się dyskinez pląsawicznych), dodanie postaci o przedłużonym uwalnianiu (np. Madopar HBS, Sinemet CR) lub dodanie leków wydłużających czas działania lewodopy (inhibitorów monoaminooksydazy typu B [MAO-B, *monamine oxidase B*]: selegiliny, rasagiliny, inhibitorów katecholo-tleno-metyltransferazy [COMT, *catechol-O-methyltransferase*] — entakaponu, tolkaponu). Innym sposobem działania może być dodanie do lewodopy agonisty dopaminy. W badaniu klinicznym, w którym porównywano entakapon i rasagilinę (badanie *Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily* [LARGO]), w przypadku obu leków stwierdzono skrócenie dobowego czasu *off* o około 1,2 godziny (o 21%), znacząco statystycznie większe w porównaniu z placebo (o 7%) [6]. Leki te w terapii fluktuacji ruchowych, według zaleceń Amerykańskiej Akademii Neurologii (AAN, *American Academy of Neurology*), zaliczono do tak zwanej klasy A (wg zasad medycyny opartej na dowodach [EBM, *evidence-based medicine*]) jako leki o najlepiej udokumentowanej skuteczności. Na poziomie B umieszczono agonistów dopaminy (pergolid, pramipeksol i ro-



Rycina 2. Zaburzenia ruchowe późnego okresu choroby Parkinsona

pinirol) oraz inhibitor COMT — tolkapon. [7]. Oczywiście, w codziennej praktyce o wyborze leku decyduje nie tylko jego udowodniona skuteczność w badaniach klinicznych, ale także interakcje, profil działań niepożądanych, profil działań klinicznych, czas działania itd. Zatem, wybór leku zawsze do jakiegoś stopnia pozostaje sprawą indywidualną i powinien być dostosowany do konkretnej sytuacji. Na przykład, konieczność optymalizacji leczenia dopaminergicznego u pacjenta w zaawansowanym stadium choroby, ale ze znaczną dysautonomią i spadkami ciśnienia tętniczego, lepiej zrealizować, dodając inhibitor COMT (np. entakapon) niż dodając lek z grupy agonistów, o większym potencjale obniżającym ciśnienie. Jeśli jednak chory, oprócz objawów *wearing off*, ma znacznie nasilone dyskinezy, lepszą opcją będzie dodanie właśnie agonisty niż wzmacnianie działania lewodopy, która wykazuje najsilniejsze działanie dyskinetyczne.

Wśród leków wymienionych w zaleceniach jako skuteczne w leczeniu stanu *wearing off* są dwa inhibitory COMT. Należy pamiętać, że entakapon (tabl. 200 mg, maksymalnie 8 razy na dobę, zawsze łącznie z lewodopą) wykazuje jedynie działanie obwodowe, tolkapon (tabl. 100 mg, zawsze łącznie z lewodopą) także ośrodkowe, jednak ten ostatni — z uwagi na doniesienia o hepatotoksyczności — nie jest lekiem pierwszego rzutu [8]. Jego wprowadzenie powinno być poprzedzone nieudaną próbą zastosowania entakaponu, a podawanie leku trzeba stale monitorować, mierząc stężenie transaminaz. Z uwagi na brak refundacji w Polsce i wysoką cenę leki te mają, niestety, znacznie ograniczone zastosowanie w codziennej praktyce.

Agoniści dopaminy to duża grupa leków stosowanych od lat 80. ubiegłego stulecia (bromokryptyna), natomiast ich nową generację (ropinirol, pramipeksol) wprowadzono na rynek około 10 lat temu. Leki te pod względem skuteczności działa-

Tabela 3. Agoniści dopaminy

Pochodne sporyszowe
Bromokryptyna (Bromocorn, Bromergon, Parlodel)
Lizuryd (dostępny także w formie s.c.)
Pergolid (Permax)
Kabergolina (Cabaser, Dostinex)
Pochodne niesporyszowe
Leki doustne:
• ropinirol (Requip)
• pramipeksol (Mirapexin)
• piribedil (Pronoran)
W plastrach — rotygotyna (Neupro)
W iniekcjach s.c., i.m. — apomorfina (APO-GO, Apokyn)

nia zajmują drugie miejsce po lewodopie. Ich starsze pochodne, tak zwane ergotaminowe — z uwagi na powikłania (zwłóknienie zastawek serca i pozaotrzewnowe) — wychodzą już z użycia, natomiast nowsze mają bardzo dobre notowania w licznych badaniach klinicznych i uznano je za skuteczne w leczeniu powikłań ruchowych późnego okresu choroby [9–11]. Przegląd dostępnych agonistów oraz zasady ich stosowania przedstawiono w tabelach 3 i 4. Leki te mogą powodować jako powikłanie napady senności, o czym przepisujący je lekarz powinien powiadomić chorego (szczególnie ważne, jeśli pacjent prowadzi samochód) [12]. Istnieją też opisy tak zwanego zespołu dysregulacji dopaminergicznej (*dopamine dysregulation syndrome*), na który składają się: hiperoralność, patologiczny hazard, hiperseksualność. Dotyczą one około 7% chorych leczonych agonistami z powodu PD [13].

W ostatnim okresie pojawiło się kilka prac dotyczących wpływu zakażenia *Helicobacter pylori* na wchłanianie leków i wywoływane tym samym fluktuacje. Eradykacja u zakażonych chorych z PD może poprawić wchłanianie leków i skuteczność terapii lewodopą [14].

Kolejnym problemem do rozwiązania (w praktyce często jednocześnie z *wearing off*) są dyskinezy. Mogą one mieć charakter dystoniczny (ryc. 2) lub płasawiczy. W patogenezie dyskinez płasawiczych nie bez znaczenia są mechanizmy postsynaptyczne (zmiany we wrażliwości receptorów dopaminowych) [15–19]. Niestąła pulsacyjna stymulacja powoduje ich nadwrażliwość i nadmierną reakcję w postaci nadmiaru ruchów, najczęściej w formie dyskinez płasawiczych szczytu dawki.

Tabela 4. Agoniści dopaminy — zasady dawkowania

Powolne włączanie (stopniowe zwiększanie dawki)!
Pramipeksol: od 3 × 0,125 mg do 3 × 1,5 mg
Ropinirol: od 3 × 0,25 mg do 3 × 8,0 mg
Piribedil: od 1 × 50 mg do 5 × 50 mg
Nowe formy dawkowania:
• lek o przedłużonym działaniu — Ropinirol ModuTab (raz dziennie)
• lek podawany przezskórnie w postaci plastra — Rotygotyna: od 2 mg/d. do 8 mg/d.

Dyskinezy płasawicze są efektem niekontrolowanego, nadmiernego działania leków (dyskinezy szczytu dawki) (ryc. 2) lub również zbyt słabego ich działania na początku lub pod koniec (dyskinezy dwufazowe), co jest rzadszą sytuacją i wymaga od lekarza bardzo szczegółowego wypymania chorego o czas pojawiania się ruchów mimowolnych. Jest to ważne, ponieważ w dyskinezach płasawiczych szczytu dawki postępowaniem z wyboru jest zmniejszenie pojedynczej dawki leku (zwykle lewodopy) i częstsze podawanie mniejszych dawek, natomiast w dyskinezach dwufazowych sytuacja jest odwrotna i zaleca się raczej zwiększenie pojedynczej dawki lewodopy. W rozwiniętej PD dochodzi niekiedy do sytuacji, w której u chorego nie występują okresy poprawy *on* (bez dyskinez i fluktuacji) i przechodzi od stanu *off* do stanu *on* z fluktuacjami, który kończy się także przejściem w fazę *off*. Z czasem obserwuje się zężenie się okna terapeutycznego i przejście w fazę nagłych przełączeń *on-off* (ryc. 2). Postępowanie w dyskinezach szczytu dawki obejmuje następujące działania [20]:

- zamianę standardowej lewodopy na preparat o przedłużonym uwalnianiu (Madopar HBS, Sinemet CR) (niestety, często może to przynieść odwrotny skutek, kiedy z powodu zaburzeń wchłaniania poszczególne dawki przyjmowane w ciągu dnia skumulują się wieczorem, powodując jeszcze większe nasilenie dyskinez);
- odstawienie selegiliny;
- zmniejszenie dawki lewodopy;
- jednocześnie zmniejszenie dawki lewodopy i dołączenie lub zwiększenie dawki agonisty;
- dodanie amantadyny;
- leczenie operacyjne.

W zaleceniach terapeutycznych panelu ekspertów Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (EFNS, *European Federation of Neurological Societies*), wśród leków skutecznych w leczeniu dyskinez, jako skuteczne wymienia się poda-

wane doustnie 200–400 mg amantadyny (Aman-tix, Viregyt K) na dobę lub dodanie klozapiny 12,5–75 mg na dobę [21]. Niektórzy stosują także strategię okresowego odstawienia lewodopy z jednoczesnym podaniem dożylnego wlewu amantadyny, co na jakiś czas przynosi poprawę ze zmniejszeniem nasilenia dyskinez [22].

Zjawisko przymrożenia (ang. *freezing*) polega na nagłych zatrzymaniach w czasie chodu, niekiedy blokady związanej z rozpoczęciem chodu (kończyny dolne są jakby przymrożone do podłoża). Powoduje to zwiększone ryzyko upadków (górną część ciała przesuwa się do przodu, a kończyny pozostają w miejscu). Zdarza się to częściej przy przechodzeniu przez drzwi czy ciasne korytarze; zwykle towarzyszy temu lęk, co jeszcze zwiększa ryzyko upadku. Niestety, zjawisko to ma najpewniej charakter „niedopaminergiczny”, ponieważ zdarza się także w okresie *on*, kiedy leki działają, i nie poddaje się leczeniu, na przykład poprzez modyfikację dawki. Postępowanie w stanach przymrożenia w okresie *off* może polegać na zwiększeniu dawki leków, natomiast w okresie *on*, niestety, tylko na pouczeniu chorego o możliwości upadku oraz że w takiej sytuacji powinien odczekać chwilę i ponownie spróbować ruszyć. Niekiedy pomocne bywają triki polegające na wykonaniu pierwszego kroku przez linie na ziemi (próg, linie chodnika, pasy na jezdni), co uruchamia automatyczny chód. W sprzedaży są też specjalne laski rzutujące laserową linię przed stopami chorego, co pozwala na wykonanie wyżej wymienionego triku w każdych okolicznościach. Zjawisko *freezingu* i związanego z nim upadku jest również mniejsze, kiedy chory idzie pod rękę, w rytm marszu partnera.

### Metody leczenia w skrajnie zaawansowanej chorobie Parkinsona

W badaniach eksperymentalnych stwierdzono, że stałe niepulsacyjne pobudzenie receptorów dopaminowych zmniejsza nasilenie fluktuacji i dyskinez [19]. Obserwacje te zmierzają do opracowywania leków o przedłużonym okresie działania (nowe postacie agonistów: ropinirolu, pramipeksolu, postać transdermalna — rotigotyna), leków podawanych we wlewach podskórnych (apomorfina) czy dojelitowych (Duodopa). Terapie, w których leki podaje się w sposób ciągły za pomocą różnego rodzaju pomp, nazywane są niekiedy „metodami ratunkowymi” (ang. *rescue therapies*). Podawanie apomorfiny w postaci ciągłego podskórnego wlewu bądź lewodopy dojelitowej (Duodopy) przez stomię żołądkową może być alternatywną metodą

leczenia operacyjnego dla chorych, którzy nie spełniają kryteriów pozwalających na wykonanie u nich zabiegów. Podawanie apomorfiny z jednoczesną terapią lewodopą lub bez niej skraca okresy niesprawności *off*, zmniejsza nasilenie dyskinez i poprawia stan ruchowy chorych. Średnie skuteczne dawki w kombinacji z małymi dawkami lewodopy to 4–6 mg na godzinę. Co istotne, badania wskazują, że apomorfina może być bezpiecznie stosowana także u chorych z zaburzeniami poznawczymi i halucynacjami [23]. Dojelitowe podawanie Duodopy (lewodopa z karbidopą zawieszona w specjalnym żelu i dawkowana za pomocą zewnętrznej pompy), prawdopodobnie dzięki stałemu stężeniu leku, podobnie jak apomorfina skraca okresy *off*, zmniejszając nasilenie fluktuacji i dyskinez. Istotną zaletą jest możliwość prowadzenia chorych tą metodą w monoterapii [24]. Metody te są, niestety, drogie i wiążą się z pewnymi uciążliwościami dla chorego (noszenie pompy i codzienna zmiana wkłucia podskórnego z częstymi reakcjami skórnymi w przypadku apomorfiny, konieczność założenia stomii do żołądka w przypadku Duodopy i możliwość wysunięcia się drenu) [5].

Metodą leczenia zaawansowanych postaci PD jest także leczenie neurochirurgiczne. Obecnie do standardu w tej dziedzinie należy obustronna głęboka stymulacja jąder niskowzgórzowych (STN DBS, *subthalamic nucleus deep brain stimulation*). Metoda ta pozwala na poprawę w *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) po 6 miesiącach o 27–64%, ograniczenie dyskinez o 41–86% i zapewnia — długotrwałą i możliwą do modulowania poprzez zmianę ustawienia parametrów stymulacji (w przeciwieństwie do metod ablacyjnych) — poprawę, a ponadto jest obciążona małą liczbą powikłań [10, 25]. W ostatnim okresie szuka się nowych celów anatomicznych leczenia tą metodą, dających jeszcze większą poprawę ruchową, szczególnie w zakresie zaburzeń równowagi i chodu (brak poprawy po STN DBS). Takim celem wydaje się jądro konarowe mostu (PPN, *pedunculopontine nucleus*) [26]. Kierowanie na leczenie neurochirurgiczne powinno być ostrożne, po spełnieniu niezbędnych warunków kwalifikacji. Wspólna grupa neurologów i neurochirurgów określiła je także dla warunków polskich. Do najważniejszych należą: przynajmniej 5-letni okres choroby, wykluczenie atypowych zespołów parkinsonowskich, brak otępienia, depresji i ciężkiej psychozy, brak nasilonego zaniku mózgu w badaniu rezonansu magnetycznego oraz wyczerpanie możliwości leczenia zachowawczego [27]. W okresie późnych powikłań ru-

chowych PD zawsze trzeba pamiętać o wielu objawach pozaruchowych, które szczególnie w tym czasie się ujawniają bądź ulegają nasileniu, utrudniając prowadzenie leczenia zaburzeń ruchowych. Zagadnienie to omówiono w innym artykule zamieszczonym w niniejszym numerze.

## PIŚMIENNICTWO

- Braak H., Rub U., Gai W.P., Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by the unknown pathogen. *J. Neural. Transm.* 2003; 110: 517–536.
- McCull C.D., Reardon K.A., Shiff M., Kempster P.A. Motor response to levodopa and evolution of motor fluctuations in the first decade of treatment of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2002; 17: 1227–1234.
- Fabbrini G., Juncos J., Mouradian M.M. i wsp. Levodopa pharmacokinetic mechanisms and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 1987; 21: 370–376.
- Nutt J.G., Woonward W.R., Carter J.H. i wsp. Influence of fluctuations of plasma large neutral aminoacids with normal diets on the clinical response to levodopa. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1989; 52: 481–487.
- Van Laar T. Parkinson's disease-related pharmacotherapy. W: Wolters E.H., Van Laar T., Berendse H.W. (red.). *Parkinsonism and related disorders*. VU University Press, Amsterdam 2007: 219–240.
- Rascol O., Brooks D.J., Melamed E. i wsp. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005; 365: 947–954.
- Pahwa R., Factor S.A., Lyons K.E. i wsp. Practice parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66: 983–995.
- Assal F., Spahr L., Hedengue A. i wsp. Tolcapone and fulminant hepatitis. *Lancet* 1998; 352: 958.
- Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov. Disord.* 2002; 17 (supl. 4): S1–S166.
- Goetz C.G., Poewe W., Rascol O., Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov. Disord.* 2005; 20: 523–539.
- Stawek J. Agoniści dopaminy w leczeniu powikłań ruchowych choroby Parkinsona. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2007; 41, 22: S29–S33.
- Bassetti C.L., Clavdetscher S.C., Gugger M. i wsp. Pergolide-associated "sleep attacks" in a patient with restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2002; 3: 275–277.
- Voon V., Hassan K., Zurowski M. i wsp. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66: 1750–1752.
- Pierantozzi M., Pietroiusti A., Brusa L. i wsp. *Helicobacter pylori* eradication and L-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations. *Neurology* 2006; 66: 1824.
- Mouradian M.M., Heuser I.J.E., Baronti F. i wsp. Pathogenesis of dyskinesias in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 1989; 25: 523–526.
- Chase T.N., Oh J.D. Striatal mechanisms and pathogenesis of parkinsonian signs and motor complications. *Ann. Neurol.* 2000; 47 (4 supl. 1): S122–S129.
- Chase T.N., Mouradian M.M., Engber T.M. Motor response complications and the function of striatal efferent systems. *Neurology* 1993; 43 (supl. 6): S23–S27.
- Chase T.N. The significance of continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease. *Drugs* 1998; 55: 1–9.
- Chase T.N., Oh J.D., Konitsiosis S. Antiparkinsonian and antydyskinetic activity of drugs targeting central glutamatergic mechanisms. *J. Neurol.* 2000; 247: 36–42.
- Olanow C.W., Watts R.L., Koller W.C. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001; (56) 11 (supl. 5): S1–S88.
- Horstink M., Tolosa E., Bonuccelli U. i wsp. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: Late (complicated) Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 1186–1202.
- Koziorowski D., Friedman A. Levodopa "drug holiday" with amantadine infusions as a treatment of complications in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007; 22: 1033–1036.
- Ellis C., Lemmens G., Parkes J.D. i wsp. Use of apomorphine in parkinsonian patients with neuropsychiatric complications to oral treatment. *Parkinsonism Rel. Disord.* 1997; 3: 103–107.
- Nyholm D., Nilsson Remahl A.I., Dizdar N. i wsp. Duodenal L-dopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 64: 216–223.
- Rodriguez-Oroz M.C., Obeso J.A., Lang A.E. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005; 128: 2240–2249.
- Stefani A., Lozano A.M., Peppe A. i wsp. Bilateral deep brain stimulation of the pedunclopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130: 1596–1607.
- Friedman A., Harat M., Opala G., Stawek J., Ząbek M. Konsensus w zakresie wskazań do leczenia operacyjnego choroby Parkinsona. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2003; (supl. 5): 11–17.