

Fluktuacje i dyskinezy w chorobie Parkinsona — fenomenologia, mechanizmy i metody postępowania

Jarosław Sławek

Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Oddział Neurologii i Oddział Udarowy Szpitala Specjalistycznego św. Wojciecha w Gdańsku

STRESZCZENIE

Choroba Parkinsona w swoim zaawansowanym okresie, z powodu występowania uciążliwych fluktuacji i dyskinez, sprawia znaczne problemy terapeutyczne. Leczenie chorego ma charakter indywidualny, ale w ostatnich latach ukazało się wiele wytycznych dotyczących postępowania w tym okresie choroby.

W leczeniu fluktuacji pomocne mogą być metody nefarmakologiczne, takie jak unikanie podawania lewodopy z posiłkami białkowymi czy unikanie stosowania leków spowalniających perystaltykę jelit. Optymalizacja leczenia dopaminergicznego obejmuje zwiększenie dawek lewodopy czy agonistów dopaminy lub podawanie leków ograniczających metabolizm lewodopy (entakapon, tolkapon, selegilina, rasagilina). W przypadku dyskinez płasawiczych szczytu dawki skuteczne opcje leczenia farmakologicznego to amantadyna i kłozapina. Jeżeli zawiodą metody farmakologiczne, to znaczną poprawę w zakresie obu tych rodzajów powikłań może spowodować głęboka stymulacja mózgu, a u osób z przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego można zastosować podskórne wlewy apomorfiny lub dojelitowe Duodopy.

Polski Przegląd Neurologiczny 2012; 8 (4): 145–155

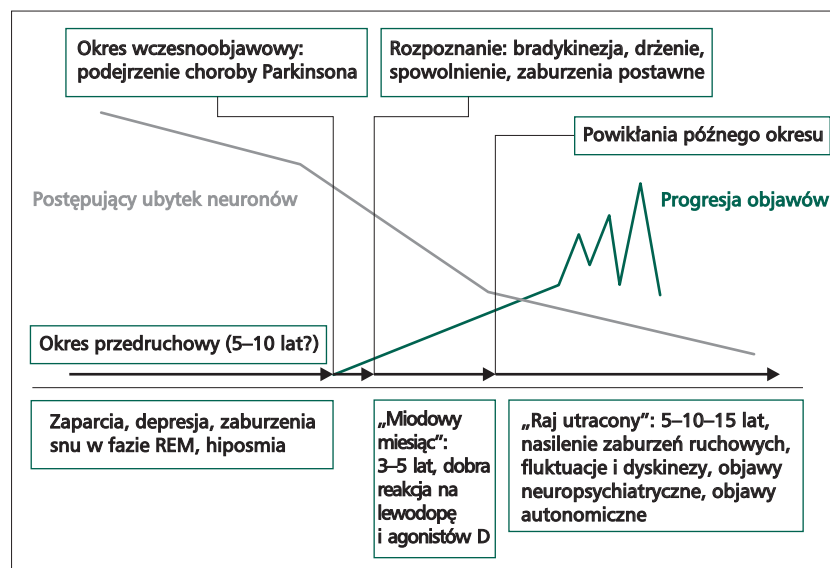
Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, fluktuacje, dyskinezy

Wprowadzenie

Późny okres choroby Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) jest szczególnie trudny zarówno dla chorego, jak i lekarza. Podstawowe, typowe dla PD zaburzenia ruchowe, takie jak: spowolnienie, sztywność, drżenie, zaburzenia postawne, chodu, pogłębiają się, a dodatkowo pojawiają się uciążliwe wahania w stanie ruchowym pacjenta — od znacznego pogorszenia sprawności do jej powrotu z nadmiarem ruchów (dyskinezy płasawicze). Wynika to z postępu procesu neurodegeneracyjnego i utraty znacznej części puli komórek dopaminergicznych, ale także z właściwości samych leków przeciwparkinsonowskich (np. krótkiego okresu ich półtrwania), których mechanizm działania nasila wahania sprawności ruchowej. Dodatkowo w okresie późnym dochodzi do rozwoju szerokiego spektrum objawów pozaruchowych (depresja, zaburzenia poznawcze, zaburzenia psychiczne, hipotonia ortostatyczna, nadpobudliwość płęcherza, zaburzenia snu *etc.*). Leki dopaminergiczne w dużych dawkach mogą nasilać wiele z nich, na przykład obniżyć ciśnienie (hipotonia ortostatyczna) czy prowokować zaburzenia psychiczne lub poznawcze (np. leki antycholinergiczne).

W przebiegu PD wyróżnia się kilka okresów — od okresu przedruchowego, w którym fizjologiczne mechanizmy kompensacyjne tak „modelują” układ nigro-striatalny, że mimo ubytku 50% neuronów dopaminergicznych nie dochodzi do rozwoju objawów, do okresu ruchowego z łatwą do leczenia wczesną fazą zwaną „miesiącem miodo-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek
 Oddział Neurologii i Oddział Udarowy
 Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha
 Al. Jana Pawła II 50, 80-462 Gdańsk
 tel./faks: 58 340 92 90
 e-mail: jaroslawek@gumed.edu.pl
 Polski Przegląd Neurologiczny 2012, tom 8, 4, 145–155
 Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
 Copyright © 2012 Via Medica



Rycina 1. Progresja choroby Parkinsona

wym” (ang. *honeymoon*) i późnego okresu choroby zwanego „rajem utraconym” (ang. *paradise lost*) [1] (ryc. 1). W pierwszym okresie choroby (tzw. miesiącu miodowym) leczenie jest stosunkowo łatwe, szczególnie gdy podaje się odpowiednie dawki leków. Nawet mimo ich krótkiego czasu działania odpowiedź na leczenie pozostaje stabilna. Jest to efektem podwójnej odpowiedzi na leczenie dopaminergiczne (lewodopa, agoniści dopaminy). Tak zwana krótka odpowiedź (bezpośrednio wynikająca z właściwości farmakologicznych stosowanego leku) jest uzupełniona odpowiedzią długą, która jest efektem „przebudowy” lub „przemodelowania” funkcjonowania układu nigro-striatalnego poprzez aktywację genów, a nawet zmiany strukturalne (np. *sprouting*, czyli tworzenie nowych zakończeń nerwowych). W tym okresie nawet odstawienie leku na 1 czy 2 i więcej dni nie wywołuje pogorszenia sprawności chorego. Wyniki nowych badań wskazują na potencjalne mechanizmy tak zwanej długiej odpowiedzi — zmiany genowe wywołane podawaniem lewodopy (jednorazowe podanie wpływa na funkcje 55 genów, a długotrwałe leczenie na 137 genów) oraz zjawisko uczenia się (ang. *motor learning*), związane z układem kary i nagrody (dopamina działa także w układzie limbicznym) [2].

W miarę postępu procesu zwyrodnieniowego dochodzi do zanikania odpowiedzi długiej oraz dominacji odpowiedzi krótkiej, co prowadzi do wahań w stanie ruchowym chorego.

W niniejszym artykule przedstawiono fenomenologię, patomechanizmy oraz sposoby postępowania w zaburzeniach ruchowych w późnym okresie PD.

Powikłania późnego okresu choroby Parkinsona

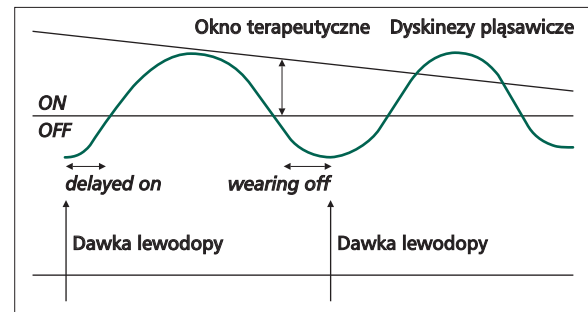
Fenomenologia

Wszystkie powikłania ruchowe późnego okresu PD należy w zasadzie rozpatrywać łącznie, ponieważ prędzej czy później fluktuacje i dyskinezy będą występować jednocześnie u tego samego chorego. Objawem często zapowiadającym fluktuacje jest dystonia wczesnoporanna, występująca po dłuższej przerwie nocnej w przyjmowaniu leków, mająca postać bolesnych skurczów mięśni stopy po dominującej stronie objawów. Jest to obserwacja zgodna z wzorcem i sekwencją zaniku unerwienia dopaminergicznego w grzbietowo-bocznej części prążkowania (pojawia się on tu najwcześniej w przebiegu choroby). Ten rejon somatotopicznie odpowiada właśnie reprezentacji stopy i otrzymuje unerwienie z brzuszno-bocznej części istoty czarnej [3]. Krótki czas działania leków dopaminergicznych (np. lewodopy) powoduje w godzinach wczesnoporannych niedobór leku. Następnie zwykle obserwuje się skrócenie czasu działania leku także w ciągu dnia (ang. *wearing off*) — zazwyczaj na początku związane z posiłkiem albo wysiłkiem fizycznym. Przyjęcie kolejnej dawki leku nie od razu przynosi poprawę i chory często czeka 30–40 minut lub dłużej na początek jego działania

(ang. *delayed on*). Później zdarza się, że lek w ogóle nie zadziała aż do kolejnej dawki (ang. *dose failure*). Na tym etapie często zwiększa się dawki leków, szczególnie lewodopy, co prowadzi do wydłużenia jej działania, ale także kosztem nadmiernego efektu ruchowego w postaci dyskinez płasawiczych szczytu dawki. Rzadszą formą (15–20% chorych) niedoboru leku są dyskinezy płasawicze dwufazowe (na początku i na końcu działania leku). Dyskinezy dwufazowe można rozpoznać po wnikliwym zebraniu wywiadu od chorego z dokładną analizą czasu pojawiania się dyskinez w okresie między kolejnymi dawkami lewodopy według wzorca: pogorszenie sprawności–dyskinezy–poprawa–dyskinezy–pogorszenie sprawności. W tym przypadku dyskinezy często mają charakter zarówno dystoniczny, jak i płasawiczy i dotyczą kończyn dolnych [4]. Niekiedy stan chorych zmienia się bardzo szybko — od dobrej sprawności (ang. *on*) do sztywności, drżenia, spowolnienia (ang. *off*). Te nagłe zmiany nazywa się stanami *on-off* (inaczej „zespół przełączenia”). W większości przypadków nie mają one związku czasowego z przyjmowaniem leków. Niekiedy objawiają się nagłym zatrzymaniem chodu — jakby przyklejeniem, przymrożeniem do podłogi (ang. *freezing*, czyli napady przymrożenia). Z czasem dochodzi do zawężania okna terapeutycznego i występowania bardzo krótkich okresów *on* bez dyskinez płasawiczych lub ich braku (ryc. 2). Najczęstsze powikłania ruchowe późnego okresu PD przedstawiono w tabeli 1. Fluktuacjom ruchowym bardzo często towarzyszą fluktuacje tak zwane czuciowe lub behawioralne. Mogą być one trudne do powiązania z samą PD i stanowić źródło niepotrzebnych badań dodatkowych. Szukając ich związku z PD, należy zapytać chorego o czas ich wystąpienia, który bardzo często pokrywa się ze stanem zmniejszonej sprawności ruchowej (*off*). W okresie *on* objawy te ustępują. Do fluktuacji czuciowych zalicza się parestezje i ból oraz niekiedy uczucie ucisku w klatce piersiowej czy brzuchu (wymagają czujności diagnostycznej), a do behawioralnych — napady depresji, lęku, dysforii czy wręcz paniki w okresie *off*. Zaburzenia behawioralne często skutkują przyjmowaniem nadmiernej ilości lewodopy, uzależnieniem i rozwojem zespołu dysregulacji dopaminergicznej [5].

Epidemiologia

Częstość występowania fluktuacji i dyskinez jest różnie podawana przez poszczególnych autorów. W dużym materiale, obejmującym 330 chorych z *Columbia University Hospital* w Nowym Jorku,



Rycina 2. Zaburzenia ruchowe późnego okresu choroby Parkinsona: opóźnienie w działaniu leku (ang. *delayed on*), jego krótsze działanie (ang. *wearing off*), dyskinezy płasawicze

Tabela 1. Zaburzenia ruchowe późnego okresu choroby Parkinsona

1. Zaburzenia tzw. dopaminergiczne (optymalizacja leczenia poprawia stan chorego)

Fluktuacje

- Opóźnienie zadziałania leku (*delayed on*)
- Skrócenie czasu działania leku (*wearing off*)
- Brak efektu (*dose failure*)
- Napady nagłego zatrzymania chodu w fazie *off* — tzw. napady przymrożenia (*freezing off*)

Dyskinezy

Płasawicze:

- szczytu dawki
- dwufazowe: początek i koniec działania lewodopy, zwykle w kończynach dolnych, często z bolesnymi dystoniami

Dystoniczne:

- dystonia wczesnoporanna (*early morning dystonia*)
- dystonia końca dawki w ciągu dnia (*off dystonia during day*)

Akatyzja

Kombinacja zaburzeń czuciowych (wewnętrzny niepokój i przymus poruszania się) oraz zaburzeń ruchowych o charakterze stereotypii, typowo występuje po lekach neuroleptycznych, w chorobie Parkinsona może występować w fazie *off* (niedobór dopaminy)

2. Zaburzenia tzw. niedopaminergiczne (optymalizacja leczenia nie przynosi zadowalających efektów)

- Nagłe zatrzymanie chodu w fazie poprawy stanu ruchowego i działania leków (*freezing on*)
- Nagłe pogorszenia (niezwiązane z przyjęciem leku — tzw. zespoły przełączenia [*on-off*])
- Zaburzenia równowagi i upadki
- Dyzartria
- Diplopia

po 5 latach choroby stabilna odpowiedź ruchowa utrzymywała się jedynie u 25% chorych. Uciążliwe fluktuacje występowały u 43%, a uciążliwe dyskinezy u 20% chorych [6]. W nowszym opracowaniu Schrag i Quinn [7] w okresie trwania choroby krótszym niż 5 lat fluktuacje i dyskinezy występowały odpowiednio u 14% i 7% chorych. Odsetki te jednak znacznie wzrastały w kolejnych latach i w okresie między 6. a 9. rokiem trwania choroby odsetek chorych z tymi powikłaniami wynosił odpowiednio 39% i 18%, a po 10 latach trwania PD — 67% i 57%. Dotyczyło to pacjentów przyjmujących lewodopę; w całej grupie chorych, szczególnie w okresie pierwszych 5 lat (ok. 30% nie przyjmowała lewodopy), wartości te były niemal 2-krotnie niższe (8% i 4%). Czynnikiem ryzyka rozwoju fluktuacji i dyskinez były czas trwania choroby i dawka lewodopy, ale w odniesieniu do dyskinez był to szczególnie czas leczenia lewodopą. Krótszy czas od pierwszych objawów do włączenia lewodopy oraz młodszy wiek chorych predysponowały do szybszego rozwoju dyskinez, natomiast rozpoczęcie leczenia od agonistów dopaminy powodowało opóźnienie ich pojawienia się. Autorzy jednak podkreślają, że ceną opóźnienia tych komplikacji jest niedostateczna kontrola objawów ruchowych [7].

Jednakże w badaniu o akronimie ELLDOPA (*Earlier vs Later LevoDOPA*), w obserwacji trwającej tylko 9 miesięcy, odsetki chorych z fluktuacjami i dyskinezami były znacznie wyższe, wynosząc 29,7% i 16,5% w grupie chorych przyjmujących największą dobową dawkę lewodopy, tj. 600 mg. U chorych przyjmujących dawkę 150 mg na dobę dyskinezy występowały znacząco rzadziej — jedynie u 3,3%, ale fluktuacje pojawiały się u 16,3%. Co interesujące, w grupie przyjmującej placebo występowały one odpowiednio u 3,3% i 13,3% [8].

W jednym z badań porównano pod względem ryzyka fluktuacji i dyskinez dwie grupy chorych: o wczesnym początku choroby, między 20. a 40. rokiem życia ($n = 88$), oraz o późnym początku choroby, powyżej 60. roku życia ($n = 110$). Młodszy chory lepiej odpowiadali na leczenie lewodopą, ale też szybciej rozwijały się u nich fluktuacje (*wearing off* u 73,8% v. 36,8%) i dyskinezy (dystoniczne: 25,8% v. 5,3%; płasawicze: 69,2% v. 41,1%) [9].

W najnowszym badaniu z 2012 roku (obserwacja 10-letnia) w 5. roku choroby w grupie, w której rozpoczęto leczenie lewodopą, fluktuacje stwierdzono aż u 76% (w 10. roku u 96%), a dyskinezy u 44% chorych (w 10. roku u 72%). W analizie wieloczynnikowej wykazano, że czynnikami pre-

dykcyjnymi ich pojawienia się były: dla fluktuacji i dyskinez — rodzaj terapii inicjującej (lewodopa lub bez lewodopy), a dla dyskinez — płeć żeńska oraz wiek zachorowania poniżej 59. roku życia [10].

Znaczenie rodzaju terapii początkowej i znaczący wpływ stosowania lewodopy (a co za tym idzie, wpływ leków o krótkim czasie działania, o pulsacyjnym charakterze pobudzania receptorów dopaminergicznych) uwydatniły także wyniki badań nad pramipeksolem i ropinirolem w monoterapii w stosunku do lewodopy w okresie 5 lat leczenia. Dyskinezy były prawie 2-krotnie częstsze u osób przyjmujących lewodopę, ale — podobnie jak we wcześniej omówionym badaniu — za cenę mniejszej sprawności ruchowej w grupie chorych przyjmujących agonistów dopaminy [11]. W innym badaniu, o akronimie STRIDE-PD, oceniano czas i częstość pojawienia się dyskinez w dwóch grupach chorych: leczonych tylko lewodopą z karbidopą (LC, *levodopa/carbidopa*) oraz leczonych lewodopą z karbidopą i entakaponem (LCE, *levodopa/carbidopa/entacapone*) podawanymi co 3,5 godziny (4 razy/d.). W zakresie objawu wyczerpania (*wearing off*) w grupie poddanej terapii LCE wystąpił on u 44,2% chorych ($p = 0,07$), a w grupie leczonej LC — u 50,8%. Średni czas do wystąpienia tego objawu wyniósł odpowiednio 72,9 i 78,5 tygodnia (brak różnic statystycznych). W obu grupach obliczono ekwiwalent dawki lewodopy i szukano korelacji wystąpienia dyskinez z jej dawką. Okazało się, że w grupie chorych otrzymujących dawki mniejsze niż 400 mg na dobę dyskinezy występowały u 26,4%, a w grupie przyjmującej ponad 400 mg na dobę — u 45,4%. Dyskinezy były częstsze u kobiet, osób młodszych (< 65 . rż.) i ważących poniżej 75 kg. Dyskinezy pojawiały się szybciej i były też znamienne częstsze (38,6 v. 33,1; $p = 0,1$) w grupie przyjmującej LCE, ale w grupie tej ekwiwalent dawki lewodopy był wyższy [12]. Czynniki ryzyka rozwoju fluktuacji i dyskinez przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Czynniki ryzyka rozwoju fluktuacji i dyskinez

Młodszy wiek w momencie zachorowania
Krótki okres do rozpoczęcia terapii lewodopą
Dłuższy czas leczenia lewodopą
Większa dobową dawkę lewodopy
Płeć żeńska
Podatność genetyczna

Niewystąpienie dyskinez płasawiczych mimo stosowania dużych dawek leku oraz dystonia dolnej połowy twarzy (tzw. oromandibularna) po podaniu lewodopy, a także dystonia tułowia z pochyleniem do przodu i boku mogą nasuwać podejrzenie parkinsonizmu atypowego (szczególnie zaniku wieloukładowego). Pojawienie się jednostronnej dystonii kończyny górnej może sugerować zwyrodnienie korowo-podstawne, a dystonii szyjnej o charakterze *retrocollis* — postępującego porażenia ponadjądrowego. Brak dyskinez u chorych z zanikiem wieloukładowym czy postępującym porażeniem ponadjądrowym może sugerować istotny udział części postsynaptycznej (receptorowej) w ich powstawaniu. Ta część jest dobrze zachowana w PD, natomiast ulega neurodegeneracji w parkinsonizmach atypowych.

Patomechanizmy

Mechanizmy odpowiedzialne za powikłania ruchowe późnego okresu PD są złożone i tylko częściowo wynikają z właściwości farmakologicznych samej lewodopy (krótki okres półtrwania). Głównym powodem utraty „płynności” w uwalnianiu endogennej dopaminy (i utraty efektu ciągłej stymulacji) jest postępujący zanik neuronów dopaminergicznych, w których lewodopa musi być przetworzona w dopaminę [13]. Degenerujące neurony dopaminergiczne są zastępowane przez neurony serotonergiczne, które nie mają zdolności buforowania nadmiaru dostarczanej lewodopy. Obserwacje kliniczne wskazują na szybkie pojawienie się dyskinez płasawiczych nawet po odroczeniu w czasie leczenia lewodopą. Przemawia to bardziej za rolę zaburzonych procesów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych związanych ze stopniem nasilenia ubytku neuronów dopaminergicznych oraz zmianą reaktywności receptorów dopaminowych w prążkowiu niż za rolę samej lewodopy [1, 14, 15].

Te zmiany zachodzą nie tylko na poziomie farmakokinetycznym, farmakodynamicznym czy neurofizjologicznym, ale także wiążą się z wymuszoną przez lewodopę neuroplastycznością neuronów. Udowodniono to w przypadku neuronów serotonergicznych, które pod wpływem tego leku tworzą dodatkowe połączenia (ang. *sprouting*) nadmiernie stymulujące neurony w prążkowiu, co może odpowiadać za dyskinezy [16]. Znaczne różnice w podatności na rozwój dyskinez mimo podobnego wieku, dawek leku i czasu leczenia lewodopą mogą wskazywać również na rolę czynników genetycznych w patogenezie dyskinez. Niektórzy

chorzy przyjmują bardzo duże dawki i dyskinezy się u nich nie rozwijają, u innych dyskinezy mogą się rozwinąć nawet w ciągu kilku tygodni czy miesięcy leczenia. Opublikowano wyniki badań dotyczących polimorfizmów genów receptora D2 wskazujące na takie różnice zarówno w rozwoju dyskinez, jak i fluktuacji (polimorfizm DRD2Taq1A) [17]. Zmiany ekspresji stwierdzono w przypadku preprodynorfiny, delta fos-b, delta c-fos, preproenkefaliny, a także obserwowano je w dyskinezy modelach zwierzęcych i u chorych z PD [18]. Interesujące wyniki opublikowali także Foltynie i wsp. [19], zgodnie z którymi pacjenci ze specyficznym polimorfizmem genu dla mózgowego czynnika wzrostu (BDNF, *brain derived neurotrophic factor*), skutkującym jego mniejszym uwalnianiem, wykazywali znamienne podatność i wcześniejszy rozwój dyskinez po lewodopie.

Wśród czynników ośrodkowych należy wymienić również zmiany receptorowe. Część postsynaptyczna układu nigro-striatalnego pozostaje w PD nienaruszona. Skutkiem denervacji może być nawet zwiększenie czułości czy gęstości receptorów (dyskinezy), ale z czasem, wskutek bombardowania ich nadmiernymi dawkami dopaminy, może dochodzić do ich desensytyzacji. Pulsacyjna stymulacja receptorów związana z krótkim okresem półtrwania leków odgrywa także istotną rolę — w badaniach porównujących lewodopę i agonistów dopaminy wykazywano znamienne różnice w zakresie częstości fluktuacji i dyskinez [11]. Im dłuższy jest czas działania leku (udowodniono to w odniesieniu do kabergoliny, apomorfiny we wlewie podskórnym czy lewodopy podawanej dojelitowo — tzw. system Duodopa), tym jest mniejsze ryzyko dyskinez i fluktuacji [20]. Dodatkowo, wskutek metabolizmu lewodopy, mogą powstawać produkty jej metabolizmu będące fałszywymi neurotransmiterami, które blokują te receptory (*wearing off* i zespoły *on-off*). Oscylacyjny charakter tych zmian może skutkować fluktuacjami stanu ruchowego. Być może, dochodzi także do efektu wyczerpania kofaktorów reakcji metabolizujących lewodopę do dopaminy związanego z długotrwałym podawaniem jej dużych dawek [1]. Wśród mechanizmów obwodowych potencjalnie zmniejszających dostępność lewodopy należy wymienić:

- konkurencję z białkami (aminokwasami pokarmowymi) o wchłanianie w przewodzie pokarmowym, ale także przechodzenie przez barierę krew-mózg (lewodopa jest aminokwasem i konkuruje głównie z leucyną, izoleucyną i waliną);

- konkurencję w przechodzeniu przez barierę krew–mózg z 3-O-metyldopą, produktem rozkładu przez katecholo-tleno-metylotransferazę (COMT, *catechol-O-methyl transferase*);
- spowolnienie perystaltyki jelit jako objaw samej PD oraz objaw stosowania leków antycholinergicznych (np. triheksyfenidylu i biperidenu) — powoduje to opóźnione przejście lewodopy z żołądka do dwunastnicy, gdzie jest ona wchłaniana;
- zmniejszenie wchłaniania lewodopy w wyniku jednoczesnego stosowania leków, takich jak: inhibitory pompy protonowej, leki zobojętniające, sole wapnia, żelazo;
- zakażenie *Helicobacter pylori* (mechanizm niejasny, ale eradykacja zmniejsza fluktuacje) [21, 22].

Za istotny element w patogenezie dyskinez trzeba także uznać rolę neuroprzekaźnika, jakim jest kwas glutaminowy oraz układ receptorów NMDA (*N-methyl-D-aspartate*), na który działa on pobudzająco. Niedobór dopaminy w prążkowie skutkuje nadmierną aktywnością jądra niskowzgórzowego (STN, *subthalamic nucleus*), które uwalnia właśnie glutaminian (stąd poprawa w zakresie dyskinez po założeniu stymulatora, który powoduje „wyłączenie” STN). Inny mechanizm powstawania dyskinez to modyfikacja podjednostek NR1/NR2B receptora NMDA na skutek jego pulsacyjnego pobudzania przez dopaminę powstałą z lewodopy [23]. Przeciwdyskinetyczny efekt amantadyny jest tłumaczony właśnie jej antagonistycznym oddziaływaniem w stosunku do kwasu glutaminowego. Według koncepcji Metmana i wsp. [24] niefizjologiczne, pulsacyjne pobudzanie receptorów dopaminowych przez lewodopę aktywuje transmisję glutaminergiczną w zakresie małych neuronów kolcowych w prążkowie i nasila fosforylację podjednostki receptora NMDA, co powoduje jego większą czułość i nadpobudliwość na stymulację glutaminergiczną płynącą z kory ruchowej do prążkowie. Antagonista receptora NMDA — amantadyna w badaniach klinicznych wykazywała dawkozależny efekt przeciwdyskinetyczny [24, 25].

W nowszych koncepcjach patogenetycznych podkreśla się także rolę receptorów adenylozynowych A2a, które współwystępują z receptorami D2 w drodze pośredniej (neurony GABA-ergiczne z prążkowie do gałki bladej). Modułują one odpowiedź na stymulację dopaminergiczną, a w PD antagoniści receptora A2a powodują zmniejszenie nadmiernego pobudzenia właśnie w drodze pośredniej. Nowe leki z grupy antagonistów receptorów A2a o potencjalnym przeciwdyskinetycznym charakterze to istradefyllina i preladenant [26].

Strategie postępowania — rekomendacje, zalecenia, dobra praktyka kliniczna

Nie wszyscy chorzy z PD doświadczający dyskinez czy innych wahań w stanie ruchowym mają świadomość ich występowania. W niektórych pracach stwierdzano, że około 2/3 chorych miało ograniczone poczucie ich występowania [27, 28].

Może się to wiązać ze stanem euforyzacji, który towarzyszy dyskinezom (pobudzenie także dopaminergicznego układu limbicznego w okresie *on*) bądź po prostu z wyborem raczej sprawności z dyskinezami niż stanu niesprawności ze spowolnieniem i sztywnością. Niekiedy na dyskinezy bardziej zwracają uwagę opiekunowie chorych niż oni sami. Badania własne w tym zakresie wskazują jednak, że stosując w miarę obiektywną ocenę w postaci materiału filmowego (a nie werbalnego — trudno wytłumaczyć większości chorych, o jakie ruchy pytamy i chorzy często myślą płasawicze dyskinezy z drżeniem) stwierdzano, że tylko 28% badanych chorych nie zauważało dyskinez (miało ich gorszą samoświadomość; ang. *self-awareness*). Byli to chorzy bez otępienia, a więc bez ograniczeń w postrzeganiu, co mogłoby tłumaczyć tak niski odsetek w porównaniu z innymi pracami. Czynnikiem ryzyka w tej grupie był dłuższy czas trwania PD, zatem, być może, narastające zaburzenia poznawcze mogłyby potęgować brak samoświadomości tych objawów [29]. Potwierdzono to w ostatnich badaniach, w których stwierdzono związek gorszej samoświadomości objawów zaburzeń chodu i stabilności postawy z nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych [30]. Ten czynnik ograniczonej samoświadomości spowodowany brakiem krytycznego oglądu sytuacji zagrożeń może dodatkowo stwarzać ryzyko upadków i złamań. Wydaje się także, że dyskinezy w znaczący sposób stygmatyzują chorych, którzy mimo dobrej sprawności ruchowej (*on*) nie chcą uczestniczyć w spotkaniach zawodowych czy towarzyskich z racji występowania tych ruchów. Nie jest też do końca jasny wpływ dyskinez i fluktuacji na jakość życia chorych z PD. W niektórych publikacjach dyskinezy [31] i fluktuacje [32] były czynnikiem pogarszającym jakość życia, w innych zaś nie znajdowano takiej zależności [33].

Leczenie zaburzeń ruchowych w zaawansowanej fazie PD jest bardzo trudne. W praktyce klinicznej raczej rzadko ma się do czynienia z izolowanym występowaniem fluktuacji i dyskinez. Zwykle po krótkim okresie optymalizacji terapii lekami dopaminergicznymi z powodu fluktuacji (zwykle przez zwiększenie dawki) szybko docho-

dzi do rozwoju dyskinez płasawiczych szczytu dawki. Należy pamiętać, że przedstawione w niniejszym artykule zalecenia czy rekomendacje są oparte nie tylko na badaniach klinicznych (nie zawsze dostępnych), ale także na doświadczeniu i praktyce klinicznej ekspertów (tzw. *good clinical practice*). Brak rekomendacji popartej badaniami klinicznymi wysokiej klasy niejednokrotnie wynika nie z negatywnego wyniku, ale po prostu z braku takich badań.

Leczenie chorego z PD jest wysoce indywidualne i nie zawsze ten sam schemat oparty na rekomendacjach znajdzie zastosowanie u konkretnego chorego. W praktyce klinicznej jest to często wybór między poprawą w zakresie jednych a potencjalnym (lub realnym) pogorszeniem w odniesieniu do innych objawów. Jeżeli chory ma nasilone zaburzenia poznawcze i dyskinezy, to raczej zrezygnuje się z amantadyny jako leku przeciwdyskinezy na korzyść lepszego funkcjonowania poznawczego i nieprovokowania zaburzeń psychotycznych. Leczenie powikłań ruchowych zawsze musi być planowane w kontekście objawów pozaruchowych. Chory z hipotonią ortostatyczną nie powinien otrzymywać agonistów dopaminy w dużych dawkach lub w ogóle, a chory z otępieniem i obciążony ryzykiem zaburzeń psychotycznych nie powinien być leczony amantadyną, lekami antycholinergicznymi czy też selegiliną. Wybór powinien być kompromisem między wskazaniami i wiedzą lekarza a potrzebami i priorytetami pacjenta.

Dostępne są dwa dokumenty opracowane w 2006 roku przez Amerykańską Akademię Neurologii (AAN, *American Academy of Neurology*) [34] oraz Europejską Federację Towarzystw Neurologicznych (EFNS, *European Federation of Neurological Societies*) [35] na podstawie wyników badań klinicznych, które dotyczą zmniejszenia się fluktuacji i dyskinez w wyniku zastosowanego leczenia. W 2009 roku w czasopiśmie „Neurology” ukazał się suplement przedstawiający naukowe i kliniczne podstawy leczenia PD [14].

W tabeli 3 przedstawiono w praktycznej formie (bez podawania siły zaleceń) najważniejsze strategie postępowania w zaburzeniach ruchowych późnego okresu PD. W zakresie leczenia fluktuacji wymieniono różne leki i sposoby postępowania. Rekomendacje amerykańskie i europejskie różnią się nieco od siebie. W zaleceniach AAN w zakresie zespołu *wearing off* rekomenduje się zastosowanie w pierwszej kolejności entakaponu i rasagiliny, natomiast w zaleceniach EFNS, oprócz entakaponu, poleca się wszystkie inhibitory monoaminooksyda-

Tabela 3. Postępowanie w zaburzeniach ruchowych (w kolejności) (wg [1, 34–37])

Fluktuacje

Zwiększenie dawek lewodopy i/lub agonisty
Dodanie lewodopy do agonisty lub agonisty do lewodopy
Łączenie standardowego preparatu lewodopy z preparatem o powolnym uwalnianiu
Podanie lewodopy w postaci rozpuszczalnej (w opóźnionym działaniu — *delayed on*)
Dodanie do lewodopy inhibitora COMT (entakapon, tolkapon)
Dodanie do lewodopy inhibitora MAO-B (selegilina, rasagilina)

Dystonia końca dawki i dystonia wczesnoporanna

Wydłużenie czasu działania leków poprzez łączenie standardowych preparatów lewodopy z preparatami o przedłużonym uwalnianiu
Dodanie do lewodopy agonisty o przedłużonym uwalnianiu (Pramipeksol ER, Ropinirol Modu Tab) w pojedynczej dawce, rano
Dodanie inhibitora COMT (200 mg entakaponu do każdej dawki lewodopy, ale nie więcej niż 8 razy/d., lub 100 mg tolkaponu 3 razy dziennie co 8 h)

Dyskinezy szczytu dawki

Zmniejszenie pojedynczej dawki lewodopy i częstsze podawanie leku
Unikanie lewodopy o przedłużonym uwalnianiu oraz inhibitorów COMT
Odstawienie inhibitorów MAO-B (selegilina, rasagilina)
Dodanie agonisty (najlepiej o przedłużonym uwalnianiu) i zmniejszenie dawki lewodopy
Dodanie amantadyny (zwykle w dawce 300 mg/d.)
Dodanie klozapiny (w dawce od 6,25–75 mg/d.)

Dyskinezy dwufazowe

Zwiększenie dawki lewodopy (unikanie preparatów o przedłużonym uwalnianiu oraz inhibitorów COMT)
Dodanie agonisty dopaminy (?)

Fluktuacje i dyskinezy — po wyczerpaniu innych możliwości leczenia

Zabieg obustronnej głębokiej stymulacji jąder niskowzgórzowych (STN DBS)
Podskórne wlewy apomorfiny
Dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą w żelu (system Duodopa)

Napady przymrożenia w fazie on (*freezing on*)

Przejście przez „przeszkodę” (linie chodnika, progu itp. — stosowanie lasek z rzeczywistą lub laserową poprzeczką, która umożliwia przejście przez nią i tym samym rozpoczęcie chodu)
Rozpoczęcie chodu po odliczeniu (raz, dwa...)
Rozpoczęcie chodu na sygnał pod rękę z partnerem
Leczenie przeciwłękowe

Napady przymrożenia w fazie off (*freezing off*)

Zwiększenie dawek leków dopaminergicznych

Akatzja

Zwiększenie dawek leków dopaminergicznych
Czuciowe i behawioralne stany off
Optymalizacja leczenia dopaminergicznego
Dołączenie leczenia przeciwdepresyjnego i/lub przeciwłękowego

MAO-B (*monoamine oxidase B*) — monoaminooksydaza B; COMT (*catechol-O-methyl transferase*) — katecholo-tleno-metylotransferaza; STN DBS — *subthalamic nucleus deep brain stimulation*

Tabela 4. Praktyczne wskazówki dla klinicysty w zakresie optymalizacji wchłaniania lewodopy (źródło [1])

Podawanie lewodopy na czczo z dużą ilością wody, z dodatkiem witaminy C, do wypicia na stojąco
Unikanie pokarmów bogatobiałkowych w okresie przyjmowania leku
Unikanie leków spowalniających perystaltykę (np. jednoczesnego podawania leków antycholinergicznych)
Unikanie leków zubożających kwas żołądkowy, jonów żelaza i wapnia, które zmniejszają przyswajalność lewodopy
Podawanie dyspersyjnych (tzw. rozpuszczalnych) form lewodopy
Połamanie (pokruszenie) tabletki lewodopy i podanie do popicia wodą gazowaną
Podawanie proleków w formie rozpuszczalnej, takich jak ester metylowy czy etylowy lewodopy (nie dostępne w Polsce)

zy B (MAO-B, *monoamine oxidize B*), a także nieerogotaminowe postacie agonistów dopaminy. We wszystkich zaleceniach (oprócz AAN i EFNS, także *Movement Disorders Society*) w przypadku dyskinez jako lek pierwszego rzutu poleca się amantadynę; taki sam poziom rekomendacji w zaleceniach europejskich ma także głęboka stymulacja mózgu (DBS, *deep brain stimulation*) [36].

Pewne wyobrażenie o możliwościach terapeutycznych w skracaniu okresu niesprawności (*off*) daje zestawienie czasu działania poszczególnych opcji leczenia. Skrócenie czasu *off* po rasagiline i entakaponie wynosi mniej niż godzinę (średnio 0,9 h), po agonistach dopaminy (Ropinirol Modu Tab) — 2,1 godziny, ale już po głębokiej stymulacji jądra niskowzgórzowego (STN DBS *subthalamic nucleus deep brain stimulation*) w porównaniu z optymalną terapią lekową (*best medical treatment*) — 4,2 godziny [37, 38].

Kilka z leków wymaga szczególnego omówienia z racji specyficznych ostrzeżeń i sposobów ich stosowania.

W leczeniu fluktuacji ruchowych można wydłużyć czas działania lewodopy poprzez jej częstsze podawanie (nawet 6–8 razy/d.) lub zastąpienie postaci standardowych postaciami o przedłużonym uwalnianiu (Madopar HBS, Sinemet CR). Należy jednak pamiętać, że biodostępność tych ostatnich jest mniejsza i planując zamianę, trzeba zwiększyć dawkę o około 50%, aby była ekwiwalentna. Leki te mogą się wchłaniać w sposób nieprzewidywalny i skumulowany (np. dopiero po południu), co może skutkować nasilonymi dyskinezami w drugiej połowie dnia. Zatem w przypadku dyskinez płasawicznych szczytu dawki nie zaleca się preparatów o przedłużonym uwalnianiu, a jedynie preparaty standardowe (często i w małych dawkach). Podczas łączenia preparatu standardowego z postacią o przedłużonym uwalnianiu powinny być one podawane w jednej dawce. Preparaty Madopar HBS i Sinemet CR, których działanie trwa do 6 godzin,

są dobrą opcją leczenia zaburzeń nocnych (trudności w obracaniu się w łóżku, sztywność, trudność we wstaniu do toalety). Sposoby optymalizacji leczenia lewodopą przedstawiono w tabeli 4.

Stosowanie w zespole *wearing off* inhibitorów COMT jest w Polsce w znaczny sposób ograniczone z uwagi na brak ich refundacji. Działający obwodowo entakapon jest tu lekiem pierwszego rzutu, a tolkapon (działający także ośrodkowo) — ze względu na doniesienia o hepatotoksyczności — lekiem drugiego rzutu, którego stosowanie wymaga częstych kontroli aktywności transaminaz. Czas *on* można również wydłużyć za pomocą inhibitorów MAO-B, ale rasagilina także jest lekiem drogim i nier refundowanym, choć lepiej tolerowanym niż selegilina, która metabolizuje się do pochodnych amfetaminy i może nasilać zaburzenia psychiatryczne i bezsenność. Wśród agonistów dopaminy — zarówno standardowych, jak i nowszej generacji o długim, całodobowym czasie działania (Ropinirol Modu Tab, Pramipeksol ER) — są dostępne leki o udowodnionym potencjale odsuwania w czasie pojawienia się fluktuacji i dyskinez, przeznaczone do stosowania w monoterapii oraz w terapii dodanej do lewodopy. W terapii w okresie późnym dają one także możliwość zmniejszenia istniejących już fluktuacji i dyskinez (dane zebrane wg zasad medycyny opartej na dowodach [EBM, *evidenced-based medicine*]) (tab. 5) [36].

Leki te mogą niejako zastąpić zmniejszoną dawkę lewodopy bez ryzyka nasilenia dyskinez. Ze względu na częściową refundację w Polsce dostępne cenowo są jedynie preparaty ropinirolu i piri-bedilu. Dla osób z zaburzeniami połykania opcją leczenia może być także rotygotylna w systemie transdermalnym. Agoniści mogą powodować napady senności (ostrzeżenia dla kierowców), obrzęki kończyn dolnych oraz zespół zaburzeń zachowania — zespół utraty kontroli impulsów (u 7–14% chorych przyjmujących te leki), polegający na patologicznym hazardzie, zakupach, korzystaniu

Tabela 5. Rola agonistów dopaminy w prewencji i leczeniu fluktuacji ruchowych i dyskinez (źródło [36])

Preparat	Wpływ na postęp choroby	Skuteczność w monoterapii	Skuteczność w terapii dodanej do lewodopy	Prewencja fluktuacji i dyskinez	Leczenie fluktuacji i dyskinez
Piribedil	Brak danych	Skuteczny	Skuteczny	Brak danych	Brak danych
Pramipeksol	Brak danych	Skuteczny	Skuteczny	Skuteczny	Skuteczny (F) Brak danych (D)
Pramipeksol ER	Brak danych	Skuteczny	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Ropinirol	Brak danych	Skuteczny	Skuteczny	Skuteczny (D) Brak danych (F)	Skuteczny (F) Brak danych (D)
Ropinirol PR	Brak danych	Skuteczny prawdopodobnie	Skuteczny	Skuteczny (D) Brak danych (F)	Skuteczny (F) Brak danych (D)
Rotygotyna	Brak danych	Skuteczny	Skuteczny	Brak danych (F, D)	Skuteczny (F) Brak danych (D)

F — fluktuacje; D — dyskinezy

z internetu, hiperoralności, hiperseksualności [39]. Jest on w większości przypadków odwracalny po odstawieniu agonisty, a jeśli się utrzymuje, to zaleca się podawanie amantadyny [40].

Wśród leków przeciwdyskinetycznych, których skuteczność w przeglądzie EFNS oceniono na poziomie A (jako jedyne opcje tak wysoko pozycjonowane), wymienia się amantadynę oraz klozapinę. Amantadynę, która jest antagonistą jonotropowego receptora NMDA, zaleca się podawać w dawce 200–400 mg na dobę, a klozapinę, atypowy neuroleptyk nowej generacji, w dawce 12,5–75 mg (maksymalnie 200 mg) na dobę. W starszym piśmiennictwie zwraca się uwagę na stosunkowo krótki okres skuteczności (do 8 miesięcy) amantadyny w zwalczaniu dyskinez. Wyniki nowszych badań wskazują jednak, że odstawienie jej po roku przyjmowania powodowało znaczące nasilenie dyskinez i po ponownym włączeniu lek ten działał skutecznie przez $4,8 \pm 2,9$ roku terapii [41].

Amantadyna może nasilać zaburzenia poznawcze i psychotyczne, powodować obrzęki wokół kostek oraz zmiany na skórze o charakterze marmurkowatych plam (*livedo reticularis*), których znaczenie nie jest w pełni poznane (nie jest to jednoznaczna sytuacja, w której należy odstawić lek). Ostatnia dawka amantadyny nie powinna być przyjmowana później niż o godzinie 17:00 z uwagi na ryzyko wystąpienia bezsenności. Amantadyna może być też zastosowana jako terapia zastępcza przy nagłym, niezamierzonym odstawieniu leków dopaminergicznych (jest dostępna w formie parenteralnej) lub w okresie odstawienia lewodopy w celach terapeutycznych (zmniejszenie dyskinez) w postaci tak zwanych wakacji od leku (ang. *drug holidays*). Strategia ta (odstawienie lewodopy

na 3 dni) może być skuteczna w ograniczaniu dyskinez na okres do 4 miesięcy, a jednocześnie jest bezpieczna dzięki dożylnemu wlewowi amantadyny (600 mg/d.), która działa także przeciwdyskinetycznie [42].

Klozapinę powinno się stosować ostrożnie z uwagi na ryzyko leukopenii (konieczne kontrolowanie morfologii krwi — rutynowo oraz przy każdej infekcji) oraz zapalenia mięśnia sercowego, co nieco ogranicza jej długotrwałe stosowanie. Natomiast kwetiapina w tym zakresie ma jedynie siłę dowodu C (rekomendacje EFNS). Zatem ostatnio zaleca się, aby leki przeciwpsychotyczne nowej generacji odstawiać, gdy tylko ustąpią zaburzenia psychotyczne.

W leczeniu powikłań późnego okresu PD istotne miejsce zajmują także metody infuzyjne oraz chirurgiczne. Do metod infuzyjnych należy zaliczyć podskórne wlewy apomorfiny i dojelitowe wlewy zawieszonej w żelu lewodopy z karbidopą (system Duodopa). Ciągły dojelitowy lub podskórny wlew leku pozwala na osiągnięcie stabilnego stężenia w surowicy i zmniejszenie fluktuacji i dyskinez. Obie metody wydają się (porównanie pośrednie) jednakowo skuteczne w zwalczaniu powikłań ruchowych późnego okresu PD. W przypadku apomorfiny jest jednak zaskakująco mało badań kontrolowanych, spełniających wymogi poziomu I według EBM. Jednym z nowszych badań spełniających te wymogi jest praca Dewey i wsp. [43], w której oceniano skuteczność apomorfiny w grupie chorych z fluktuacjami (przynajmniej 2 h w stanie *off* w ciągu dnia). Apomorfina podawana w iniekcjach w średniej dawce 5,4 mg. Jej skuteczność była znamienne większa niż placebo. W części ruchowej (cz. III) *Unified Parkinson*

Disease Rating Scale (UPDRS) poprawa wyniosła 62% (39,7 pkt. przed podaniem leku v. 15,8 pkt. po iniekcji); nie zanotowano istotnej zmiany po podaniu placebo. W fazie otwartej uzyskano nawet 95-procentowe skrócenie czasu *off* w porównaniu z 23% w grupie przyjmującej placebo [43].

Porównując skuteczność Duodopy w zakresie redukcji okresów niesprawności (*off*), w badaniu włoskim (Antonini i wsp.) po 12 miesiącach leczenia osiągnięto 9,5-krotne skrócenie okresu niesprawności (z 284 do 30 min) oraz niemal 4-krotne skrócenie czasu występowania dyskinez (ze 156 do 40 min) po 6 miesiącach leczenia [44].

Metody operacyjne to rzadko już dziś wykonywane zabiegi ablacyjne (pallidotomia, talamotomia) oraz znacznie częściej stosowana DBS w zakresie STN lub w zakresie wewnętrznej części gałki bladej (GPI, *globus pallidus interna*). Za pomocą DBS można stopniować efekt „wyłączenia” aktywności określonego celu anatomicznego i modulować jego aktywność w kolejnych latach, co powoduje poprawę nawet w perspektywie 5–10 lat od implantacji stymulatora [45]. Poprawa w zakresie dyskinez sięga 41–86%, a skrócenie czasu *off* wynosi nawet 4,6 godziny na dobę [46].

W badaniu z obserwacją 5-letnią wykazano utrzymującą się poprawę w stosunku do pierwszego roku po zabiegu (UPDRS, część III — poprawa po 5 latach wynosiła 54% v. 66% po roku), poprawę w zakresie fluktuacji ruchowych (o 40% po 5 latach) oraz uciążliwych dyskinez (o 58% po 5 latach) [47]. Leczenie metodą DBS pozwala także na znamienne zmniejszenie dawek leków dopaminergicznych. W polskim badaniu 6 miesięcy po zabiegu zaobserwowano poprawę w części ruchowej (III) skali UPDRS średnio o 45%, z redukcją dawek lewodopy w zakresie od 15% do 100% [48]. Wskazania do leczenia trzema wymienionymi metodami są dość podobne (tab. 6), ale w przypadku metod infuzyjnych nie ma ścisłych ograniczeń wiekowych, dopuszczalne są zmiany zanikowe i hiperintensywne w badaniu rezonansu magnetycznego mózgowia oraz łagodne otępienie. Metody te mogą również znaleźć zastosowanie u chorych z przeciwwskazaniami do zabiegu chirurgicznego.

Podsumowanie

Mimo braku nowych, skutecznych metod farmakologicznego leczenia fluktuacji i dyskinez, na rynku farmaceutycznym są dostępne leki, takie jak agoniści dopaminy o przedłużonym działaniu, lewodopa, inhibitory MAO-B czy COMT, do stosowania

Tabela 6. Kryteria kwalifikacji do leczenia operacyjnego choroby Parkinsona za pomocą głębokiej stymulacji mózgu

Okres trwania choroby > 5 lat (wykluczenie parkinsonizmu atypowego)
Wiek < 70 lat (lepszy efekt zabiegów u młodszych chorych, niższe ryzyko powikłań)
Wyczerpanie możliwości leczenia farmakologicznego (maksymalne dawki leków lub trudne do zaakceptowania działania niepożądane)
Brak otępienia i ciężkiej depresji oraz psychozy (po zabiegu mogą się nasilić)
Brak zaniku mózgu i nasilonych zmian ogniskowych (np. niedokrwiennych) w badaniu rezonansu magnetycznego
Zachowana odpowiedź na lewodopę (nawet w niewielkim stopniu)
Różnica w stanie ruchowym między fazami <i>on</i> i <i>off</i> wynosząca 30% (konieczność hospitalizacji i odstawienia leków)

wania w leczeniu fluktuacji oraz amantadyna i klozapina, które mogą być skuteczne w dyskinezach płasawicznych. W przypadku chorych opornych na leczenie farmakologiczne dostępne są również metody leczenia operacyjnego (DBS), a, być może, w przyszłości będą to także stereotaktycznie wszczepiane wektory wirusowe z odpowiednimi genami (terapia genowa) czy stereotaktyczne podawanie czynników wzrostowych.

PIŚMIENNICTWO

- Melamed E., Ziv I., Djaldetti R. Management of motor complications in advanced Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007; 22 (supl. 17): S379–S384.
- Anderson E., Nutt J. The long-duration response to levodopa: phenomenology, potential mechanism and clinical implications. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011; 17: 587–592.
- Fearnley J.M., Lees A.J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283–2301.
- Zesiewicz T.A., Hauser R.A. Complications of long-term therapy in PD and the continuous dopaminergic stimulation hypothesis. W: Hauser R.A. (red.). *Parkinson's disease questions and answers*. Merit Publishing International, Weybridge 2006: 69–83.
- Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Mov. Disord.* 2005; 20 (supl. 11): S11–S16.
- Fahn S. A comprehensive review of movement disorders for clinical practitioner. 11th Annual Teaching Course, Aspen, USA 2011 [materiały].
- Schrag A., Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 2000; 123 (Pt 11): 2297–2305.
- The Parkinson Study Group: ELLDOPA, Earlier vs Later LevoDOPA trial. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2498–2508.
- Silver G.A., Vuong K., Jankovic J. Young-onset versus late-onset Parkinson's disease: clinical features and disease progression. *Mov. Disord.* 2004; 19 (supl. 9): S264.
- García-Ruiz P.J., Del Val J., Fernández I.M., Herranz A. What factors influence motor complications in Parkinson disease?: a 10-year prospective study. *Clin. Neuropharmacol.* 2012; 35: 1–5.

11. Rascol O., Brooks D.J., Korczyn A.D. i wsp. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 study group. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1484–1491.
12. Stocchi F., Rascol O., Kieburtz K. i wsp. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann. Neurol.* 2010; 68: 18–27.
13. Bialecka M., Adamiak U., Gawrońska-Szklarz B. Optimisation of treatment of Parkinson's disease with levodopa. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2009; 43: 446–459.
14. Olanow W.C., Stern M.B., Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 2009; 21 (supl. 4).
15. Nyholm D., Askmark H., Gomes-Trolin C. i wsp. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin. Neuropharmacol.* 2003; 26: 156–163.
16. Rylander D., Parent M., O'Sullivan S.S. i wsp. Maladaptive plasticity of serotonin axon terminals in levodopa induced dyskinesia. *Ann. Neurol.* 2010; 68: 619–628.
17. Oliveri R.L., Annesi G., Zappia M. i wsp. Dopamine D2 receptor gene polymorphism and the risk of levodopa induced dyskinesias in PD. *Neurology* 1999; 53: 1425–1430, Wang J., Liu Z.-L., Chen B. Association study of dopamine D2, D3 receptor gene polymorphisms with motor fluctuations in PD. *Neurology* 2001; 56: 1757–1759.
18. Henry B., Duty S., Goldberg J.A. i wsp. Increased striatal pre-proenkephalin B expression is associated with dyskinesia in Parkinson's diseases. *Exp. Neurol.* 2003; 183: 458–468.
19. Foltynie T., Cheeran B., Williams-Gray C.H. i wsp. BDNF val66met influences time to onset of levodopa induced dyskinesia in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80: 141–144.
20. Waters C. Other pharmacological treatments for motor complications and dyskinesias. *Mov. Disord.* 2005; 20 (supl. 11): S38–S44.
21. 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: 1824–1829.
22. Lee W.Y., Yoon W.T., Shin H.Y., Jeon S.H., Rhee P.L. Helicobacter pylori infection and motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2008; 23: 1696–1700.
23. Calabresi P., Di Filippo M., Ghilieri V., Picconi B. Molecular mechanism underlying levodopa-induced dyskinesia. *Mov. Disord.* 2008; 23: S570–S579.
24. Metman L.V., Del Dotto P., LePoole K., Konitsios S., Fang J., Chase T.N. Amantadine for levodopa induced dyskinesias: a 1-year follow-up study. *Arch. Neurol.* 1999; 56: 1383–1386.
25. Snow B.J., Macdonald L., Mcauley D., Wallis W. The effect of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin. Neuropharmacol.* 2000; 23: 82–85.
26. Hauser R.A. Future treatments for Parkinson's disease: surfing the PD pipeline. *Int. J. Neurosci.* 2011; 121: 53–62.
27. Vitale C., Pellecchia M.T., Grossi D. i wsp. Unawareness of dyskinesias in Parkinson's and Huntington's diseases. *Neurol. Sci.* 2001; 22: 105–106.
28. Amanzio M., Monteverdi S., Giordano A., Soliveri P., Filippi P., Geminiani G. Impaired awareness of movement disorders in Parkinson's disease. *Brain Cogn.* 2010; 72: 337–346.
29. Sitek E., Softan W., Wiecek D., Schinwelski M., Robowski P., Sławek J. Assessing self-awareness of dyskinesias in Parkinson's disease through movie materials. *Funct. Neurol.* 2011; 26: 121–126.
30. Maier F., Prigatano G.P., Kalbe E. i wsp. Impaired self-awareness of motor deficits in Parkinson's disease: association with motor asymmetry and motor phenotypes. *Mov. Disord.* 2012; 27: 1443–1447.
31. Karlsen K.H., Tandberg E., Aarsland D., Larsen J.P. Health related quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000; 69: 584–589.
32. Sławek J., Derejko M., Lass P. Factors affecting the quality of life of patients with idiopathic Parkinson's disease—a cross-sectional study in an outpatient clinic attendees. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2005; 11: 465–468.
33. Marras C., Lang A.E., Krahm M., Tomlinson G., Naglie G. Quality of life in early Parkinson's disease: impact of dyskinesias and motor fluctuations. *Mov. Disord.* 2004; 19: 22–28.
34. Pahwa R., Factor S.A., Lyons K.E. i wsp. Practice parameter: treatment of Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review). *Neurology* 2006; 66: 983–995.
35. 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 and the Movement Disorder Society-European Section. Part II: late (complicated) Parkinson's disease. European Federation of Neurological Societies; Movement Disorder Society-European Section. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 1186–1202.
36. Fox S.H., Katzenschlager R., Lim S.Y. i wsp. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011; 26 (supl. 3): S1–S41.
37. Rascol O., Brooks D.J., Melamed E. i wsp.; LARGO study group. 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.
38. Deuschl G., Schade-Brittinger C., Krack P. i wsp. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 896–908.
39. Voon V., Sohr M., Lang A.E. i wsp. Impulse control disorders in Parkinson's disease: a multicenter case-control study. *Ann. Neurol.* 2011; 69: 986–996.
40. Thomas A., Bonanni L., Gambi F., DiLorio A., Onofrj A. Pathological gambling in Parkinson's disease is reduced by amantadine. *Ann. Neurol.* 2010; 68: 400–404.
41. Wolf E., Seppi K., Katzenschlager R. i wsp. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2010; 25: 1357–1363.
42. Kozirowski D., Friedman A. Levodopa drug holiday with amantadine infusions as a treatment of complications in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007; 22: 1033–1036.
43. Dewey R.B. Jr, Hutton J.T., LeWitt P.A., Factor S.A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch. Neurol.* 2001; 58: 1385–1392.
44. Antonini A., Isaías I.U., Canesi M. i wsp. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Mov. Disord.* 2007; 8: 1145–1149.
45. Castrioto A., Lozano A.M., Poon Y.Y., Lang A.E., Fallis M., Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Arch. Neurol.* 2011; 68: 1550–1556.
46. Goetz C.G., Poewe W., Rascol O., Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001–2004. *Mov. Disord.* 2005; 20: 523–539.
47. Krack P., Batir A., Van Blercom N. i wsp. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1925–1934.
48. Mandat T., Tykocki T., Koziara H. i wsp. Głęboka stymulacja jądra niesokowgórzowego w leczeniu choroby Parkinsona. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2011; 45: 32–36.