

Praca pogładowa

Review

URSZULA FISZER

Zaburzenia ruchowe w trakcie leczenia lewodopą u osób z chorobą Parkinsona

Movement disorders during levodopa treatment among patients with Parkinson's Disease

Klinika Neurologii i Epileptologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

STRESZCZENIE

Zaburzenia ruchowe są podstawowym problemem w chorobie Parkinsona (chP), mogą być one wyrazem choroby, a także objawem niepożądanym leczenia lewodopą, co znalazło odzwierciedlenie w kryteriach diagnostycznych. Wyrażna odpowiedź na lewodopę oraz występowanie fluktuacji i dyskinez, związanych z jej stosowaniem, uznane są za typowe objawy tego schorzenia. Powstawanie zaburzeń ruchowych po lewodopie związane jest z ośrodkowym i obwodowym mechanizmem. Mechanizmy ośrodkowe obejmują progresję zwyrodnienia nigrostriatalnego, zmiany w receptorach dopaminergicznych oraz działanie lewodopy. Mechanizmy obwodowe związane są z wchłanianiem oraz metabolizmem lewodopy. Celem postępowania terapeutycznego w chP jest zmniejszanie objawów klinicznych oraz niepożądanych skutków stosowanej farmakoterapii.

SUMMARY

Movement disorders constitute a main issue in the Parkinson's Disease (PD). They may be considered as an expression of the disease, as well as a side effect of the levodopa treatment, which was reflected in the diagnosis criteria. A clear response to levodopa and occurrence of dyskinesias related to its application are recognized as typical syndromes of this disease. Movement disorders occurring after the levodopa treatment is connected with the central and peripheral mechanisms. Central mechanisms include progression of nigrostriatal degeneration, changes in the dopaminergic receptors and levodopa impact. Peripheral mechanisms are related to absorption and levodopa mechanism. The purpose of therapeutic procedure in PD is the reduction of clinical symptoms and undesired effects of the applied pharmacotherapy.

Słowa kluczowe: zaburzenia ruchowe, choroba Parkinsona, lewodopa

Key words: movement disorders, Parkinson's Disease, levodopa

Choroba Parkinsona (chP) jest schorzeniem o nieustalonej etiologii. Jej istotą jest obniżenie poziomu dopaminy w istocie czarnej. W chP ulegają stopniowemu uszkodzeniu różne struktury mózgu: pień mózgu, jądra podkorowe oraz kora mózgu. Korelacje kliniczno-neuropatologiczne zostały przedstawione w pracy Braaka i wsp. (2004). U chorych występują zaburzenia węchu, układu autonomicznego, ruchowe oraz neuropsychiatryczne (Jankovic, 2008).

Celem postępowania terapeutycznego w chP jest zmniejszanie objawów klinicznych oraz działań niepożądanych stosowanej farmakoterapii. Prowadzenie skutecznego leczenia u pacjenta zależy od różnych czynników, a zwłaszcza od stosowanego leku (Dewey, 2008).

Obecnie w terapii chP stosowanych jest wiele leków: **lewodopa** (z inhibitorem dekarboksylazy dopy: lewodopa + karbidopa lub lewodopa + benserazyd), **inhibitory metylotransferazy katecholowej** (entakapon, tolkapon), **agoniści dopaminy** (bromokryptyna, pergolid, kabergolina, pramipeksol, ropinirol, piribedil, apomorfina, rotygotyna), **leki cholinolityczne** (triheksyfenidyl, biperiden) **inhibitory monoaminooksydazy** (selegilina, rasagilina) oraz **amantadyna** (siarczan amantadyny). Leki te są stosowane powszechnie w leczeniu chP zgodnie z zaleceniami leczenia farmakologiczne, opartymi o dowody naukowe (Horstink i wsp., 2006; Pahwa i wsp., 2006).

Zaburzenia ruchowe są podstawowym problemem w chP, mogą być one wyrazem choroby, a także objawem niepożądanym leczenia lewodopą, co znalazło odzwierciedlenie w kryteriach diagnostycznych choroby (Litvan i wsp., 2003). Wyrażna odpowiedź na lewodopę oraz występowanie fluktuacji i dyskinezy związanych z jej stosowaniem uznane są za typowe objawy tego schorzenia.

Wprowadzenie lewodopy uzupełniającej niedobór dopaminy było największym przełomem w leczeniu chP. Po kilku latach jej stosowania pojawiają się jednak zaburzenia ruchowe (fluktuacje ruchowe lub dyskinezy – u około 50% pacjentów po 3–5 latach leczenia lewodopą). Zaburzeniom ruchowym towarzyszą: fluktuacje objawów pozaruchowych: czuciowych, autonomicznych i neuropsychiatrycznych.

Obecnie sugeruje się utrzymywanie dawki lewodopy na poziomie 600 mg na dobę, lub poniżej w okresie początkowej terapii, w celu zmniejszenia ryzyka powikłań motorycznych – National Institute for Health and Clinical Excellence Parkinson's Disease Society (NICE) (2006). Istotne jest przyjmowanie leku w niewielkich ilościach w dawce 100 mg 6 razy dziennie, w krótkich odstępach czasu, co ma zapewnić stałą stymulację dopaminergiczną. Uważa się, że podczas początkowej terapii lewodopą nie występują różnice w zakresie odsetka zaburzeń ruchowych przy stosowaniu preparatów o natychmiastowym i kontrolowanym uwalnianiu (Horstink i wsp., 2006).

Zaburzenia ruchowe w trakcie leczenia lewodopą obejmują:

1. fluktuacje ruchowe określone jako końca dawki („wyczerpania”) (*end of dose*) („*wearing off*”), nieprzewidywalne fluktuacje ruchowe (zjawisko „włączania” i „wyłączania”) („*on-off*” *phenomenon*), brak odpowiedzi na dawkę (*dose failures*) oraz epizody zamrożenia (*freezing episodes*)

2. dyskinezy: szczytu dawki (*peak dose dyskinesia*), dwufazowe (*diphasic dyskinesia*) oraz dystonia (*dystonia*).

Prowadzone są badania mające na celu wyjaśnienie tego zagadnienia, dotyczą one oceny wielkości uszkodzenia nigrostriatalnego układu dopaminergicznego, stężenia dopaminy w istocie czarnej, zmian w obrębie receptorów, obrotów dopaminy oraz znaczenia pulsacyjnego podawania lewodopy (Fabbrini i wsp., 2007, 1988; Mouradian i wsp., 1988; Roach, 2007). Powstawanie zaburzeń ruchowych po lewodopie związane jest z ośrodkowym i obwodowym mechanizmem. Mechanizmy ośrodkowe obejmują progresję zwyrodnienia nigrostriatalnego, zmiany w receptorach dopaminergicznych oraz działanie lewodopy. Mechanizmy obwodowe związane są z wchłanianiem oraz metabolizmem lewodopy.

Zwolennicy poglądu o decydującym znaczeniu mechanizmów postsynaptycznych w powstawaniu dyskinezy podkreślają, że zaburzenia ruchowe po lewodopie prawie wyłącznie występują w chP po kilku latach leczenia oraz zazwyczaj występują w częściach ciała najbardziej zajętych przez chorobę (Brawi i wsp., 1994). Częściej występują u chorych o wczesnym początku choroby, a rzadziej u chorych leczonych agonistami o dłuższym okresie działania niż lewodopa. Ciągła stymulacja receptorów poprawia i odwraca zaburzenia ruchowe, neuroleptyki blokują dyskinezy, a pogarszają parkinsonizm. Opisywano zjawisko internalizacji receptorów D1, nadekspresję preproenkefalin oraz receptorów D3 (Guigoni i wsp., 2005).

Inni badacze uważają, że decydującą rolę odgrywają mechanizmy presynaptyczne, gdyż fluktuacje ruchowe są związane z wzrostem obrotów dopaminy i powiązane nie tylko z ciężkością uszkodzenia dopaminergicznej drogi nigrostriatalnej, ale także mechanizmów kompensacyjnych presynaptycznych (np. stopnia uwalniania dopaminy), a dyskinezy powstają w wyniku dramatycznych zmian w stymulacji postsynaptycznych receptorów dopaminergicznych (de la Fuente-Fernandez, 2007). Opracowano nawet probabilistyczny model oparty na dynamice uwalniania dopaminy z pęcherzyków, wyjaśniający zjawisko *on-off* oraz zjawisko *yo-yoing* w trakcie leczenia lewodopą (de la Fuente-Fernandez i wsp., 2004).

Stwierdzono także, że w chP wahania synaptycznego poziomu dopaminy poprzedzają wystąpienie fluktuacji motorycznych. Przy użyciu pozytronowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET) badano zmiany w synaptycznym poziomie dopaminy, indukowane lewodopą w dawce 250 mg oraz stopień redukcji wiązania [¹¹C]-rakloprydu w skorupie, wyróżniono dwie grupy chorych, tj. grupę stabilną oraz tzw. fluktuatorów, gdzie zarejestrowano wzmożone obroty dopaminy rejestrowane (de la Fuente-Fernandez i wsp., 2001).

Określono także czynniki ryzyka niezależne od wystąpienia dyskinezy po lewodopie: płeć żeńską, wczesny początek choroby, dłuższą terapię i wyższą dawkę lewodopy. Wykryto czynnik genetyczny DRD2 CA-STR13,14 ochronny dla mężczyzn (Zappia i wsp., 2005). Badania doświadczalne wpływu płci na ekspresję genów w istocie czarnej wykazały zwiększoną ekspresję genów, związanych z sygnałami transdukcji i dojrzewaniem neuronów u kobiet oraz patogenezą chP (alfa – synukleina i PINK) u mężczyzn, co pozwala na wniosek, że predyspozycja rozwoju chP u mężczyzn oraz natura choroby i odpowiedź na leczenie uzależniona jest od płci (Cantuti-Castelvetri i wsp., 2007). Różny jest także obraz kliniczny i przebieg chP u kobiet i mężczyzn (Haaxma i wsp., 2007).

Wiadomo, że biodostępność lewodopy (wyższe stężenie w surowicy i większe pole pod krzywą stężenie leku-czas) jest większa u kobiet. Należy uwzględnić ten fakt przy dawkowaniu lewodopy u kobiet, aczkolwiek żadne rekomendacje tego jeszcze nie uwzględniają (Martinelli i wsp., 2003; Rubin, 2007; Shulman, 2007). Zauważono, że estrogen poprawia niesprawność u kobiet z chP i fluktuacjami ruchowymi (Tsang i wsp., 2000).

W chP badano wpływ czynników genetycznych na zaburzenia w trakcie leczenia lewodopą (Paus i wsp., 2008). Wykazano zależność polimorfizmu genu transportera dopaminy na objawy niepożądane (dyskinezy, psychoza) (Kaiser i wsp., 2003) oraz polimorfizmu enzymu konwertującego angiotensynę (psychoza) (Lin i wsp., 2007).

Przy leczeniu chP we wczesnym okresie zalecane jest dążenie do unikania powstawania zaburzeń ruchowych jako objawu niepożądanego leczenia lewodopą. W ocenie ekspertów Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (EFNS) w leczeniu chP należy uwzględnić prewencję tych zaburzeń ruchowych. Istotnym problemem jest leczenie w późniejszym okresie chP z fluktuacjami i dyskinezami (Horstink i wsp., 2006).

LECZENIE CHOROBY PARKINSONA W POCZĄTKOWYM OKRESIE

	kontrola objawów	prewencja zaburzeń ruchowych
Selegilina	poziom A	nie (poziom A)
Rasagilina	poziom A	brak danych
Entakapon [#]	brak danych	brak danych
Tolkapon ^{**}	brak danych	brak danych
Amantadyna	poziom B	brak danych
Cholinolityczne	poziom B	brak danych
Rehabilitacja	brak danych	brak danych
Operacja	–	–

[#] stosowane wyłącznie z lewodopą

^{*} nie rekomendowany (hepatotoksyczność)

LECZENIE CHOROBY PARKINSONA Z FLUKTUACJAMI I DYSKINEZAMI

Wyczerpanie (wearing – off)
 modyfikacja dawki lewodopy
 włączenie lewodopy o kontr. uwalnianiu (poziom C)
 dodanie entakaponu, rasagiliny (poziom A)
 dodanie agonisty dopaminy (poziom B/C)
 dodanie leku cholinolitycznego lub amantadyny

inne sposoby:
 apomorfina sc. (poziom A), pompa (poziom C)
 lewodopa – zawiesina doustna (poziom C)
 duodopa (poziom B)

Dyskinezy szczytu dawki

dodanie amantadyny (poziom A)
 częstsze, mniejsze dawki lewodopy (poziom C)
 zwiększenie dawki agonisty (zmniejszenie lewodopy) (poziom C)
 zmniejszenie lub odstawienie inhibitora MAO-B lub COMT
 dodanie atypowego neuroleptyku:
 klozapina (poziom A), kwetiapina (poziom C)
 DBS (poziom B)

Dyskinezy dwufazowe

jw.
 zwiększenie dawki i częstości lewodopy
 rzadsze, większe dawki lewodopy

Dystonia okresu wylączania („off”) i poranna

jak w wyczerpaniu
 dodatkowe dawki lewodopy lub agonisty nocą, wczesnym rankiem
 DBS (poziom B)
 toksyna botulinowa

Nieprzewidywalne włączanie i wylączanie („on-off”)

preparaty lewodopy – zawiesina doustna (poziom C)

Zamrożenia (freezing)

w fazie „off” jak przy wyczerpaniu
 bodźce wizualne i słuchowe (poziom C)
 w fazie „on” zmniejszenie dawki leczenia dopaminergicznego

Istnieją także zalecenia postępowania w chP w okresie zaawansowanym, opracowane przez Amerykańską Akademię Neurologii (AAN) (Pahwa i wsp., 2006).

CHOROBA PARKINSONA Z FLUKTUACJAMI RUCHOWYMI I DYSKINEZAMI

Zmniejszenie czasu „off”

entakapon, rasagilina	tak	poziom A
pergolid, pramipeksol, ropinirol, tolkapon	tak	poziom B
apomorfina, kabergolina, selegilina	tak	poziom C
lewodopa/karbidopa o kontr. uwalnianiu i bromokryptyna	nie	poziom C

Zmniejszenie dyskinez

amantadyna	tak	poziom C
DBS - STN	tak	poziom C

Inny sposób leczenia dyskinez u osób z chP to stymulacja głęboka mózgu (DBS) – jest to metoda skuteczna, zwłaszcza u kobiet, w przeciwieństwie do leczenia bradykinezji, gdzie lepszy efekt opisano u mężczyzn poddanych temu zabiegowi (Accolla i wsp., 2007).

W trakcie terapii chP może pojawić się także zespół związany z fluktuacjami: zespół dysregulacji dopaminergicznej, skargi na brak efektywności leczenia dopaminergicznego (chorzy żądają wyższej dawki leków), występują zaburzenia poznawcze i zachowania (Pezzella i wsp., 2005). Innym zjawiskiem związanym z fluktuacjami ruchowymi jest występowanie zjawiska bólu. Może mieć on charakter bólu mięśniowo-szkieletowego, korzeniowego, neuropatycznego, dystonicznego, pierwotnie ośrodkowego i związanego z akatyzią. Zaobserwowano związek bólu ze stopniem powikłań ruchowych. Leczenie przeciwparkinsonowskie może powodować różny efekt: zmniejszać lub nasilać objawy bólowe, dlatego u takiego pacjenta powinna być prowadzona obserwacja w zakresie leczenia fluktuacji, przeciwdepresyjnego i przyczynowego (Lim i wsp., 2008). Fluktuacje występują także w zakresie czynności układu krążenia (Pursiainen i wsp., 2007).

W JAKI SPOSÓB MOŻNA ZAPOBIEGAĆ POWSTAWANIU FLUKTUACJI?

Badanie oceniające wczesne vs późne podawanie lewodopy wykazało, że lewodopa zwalnia progresję zmian, ma korzystne działanie na objawy chorobowe (Fahn, 2006, 2005). Istnieją różne sposoby podawania lewodopy jak: częste małe dawki, używanie preparatów o kontrolowanym uwalnianiu, dojelitowe, podskórne lub dożylnie (Melamed i wsp., 2007; Stocchi, 2005).

Ostatnio opracowano metodę leczenia polegającą na podawaniu żelu, zawierającego lewodopę (Dudopa), bezpośrednio do dwunastnicy przy pomocy sondy żołądkowej lub gastrokopii. Badania wykazały znaczącą poprawę w zmniejszeniu czasu „off” oraz ciężkości dyskinez u pacjentów z chP w okresie 2 letniej obserwacji. Cechą pozytywną tego leczenia jest uzyskanie ciągłej stymulacji dopaminergicznej, cechą ujemną koszt (wyższy niż leczenie apomorfina oraz obustronnej, niskowzgórzowej stymulacji mózgu) (Antonini i wsp., 2008).

Agoniści dopaminy stosowani są od wielu lat, ale dopiero wprowadzenie preparatów nowej generacji, powodujących mniejsze działania niepożądane (ropinirol, pramipeksol), pozwoliło zwiększyć wskazania do ich stosowania w chP. Uważa się, że u chorych, wymagających terapii dopaminergicznej, może być stosowana lewodopa lub agonista dopaminy. Zalety stosowania agonisty to: mniejsze ryzyko rozwoju dyskinez i fluktuacji ruchowych, natomiast lewodopy to: większa skuteczność, mniejsze ryzyko omamów, mniejsze ryzyko wystąpienia nadmiernej senności i mniejsze ryzyko wystąpienia obrzęków nóg. W celu uniknięcia zwłóknienia płuc, przestrzeni zaotrzewnowej i osierdzia, powodowanych głównie przez leki z grupy alkaloidów sporyszu (2–5 % przez 5 lat leczenia), zaleca się kontrolne badanie rtg płuc oraz USG serca. Ostatnio wprowadzono do leczenia chP system przezskórny (transdermalny) z agonistą dopaminy – rotygotyną, co pozwala na uzyskanie stabilnego stężenia leku we krwi przez 24 godz. i powoduje stałą stymulację dopaminergiczną (Steiger, 2008). Wydaje się, że leki z grupy agonistów dopaminy w przyszłości zwiększą swoje znaczenie w terapii chP. Najbardziej racjonalnym sposobem terapii – z wyjątkiem osób w zaawansowanym wieku – będzie rozpoczęcie leczenia preparatami z grupy agonistów dopaminy i jego ewentualne uzupełnienie lewodopą, w sytuacji, gdy monoterapia agonistami dopaminy nie będzie już dawała skutecznych efektów.

Inhibitory metylotransferazy katecholowej (COMT) hamują rozkład enzymatyczny lewodopy, co powoduje podwyższenie jej poziomu w organizmie. Są znane dwa inhibitory COMT – tolkapon, który działa obwodowo i ośrodkowo (stosowany z licznymi ograniczeniami ze względu na prawdopodobną hepatotoksyczność) oraz entakapon działający tylko obwodowo. Entakapon jest stosowany wyłącznie w połączeniu z preparatami lewodopy. Uważa się, że zmniejsza dawkę dzienną lewodopy, pożyteczne jest stosowanie go u chorych z fluktuacjami. Jeżeli z upływem czasu w chP leczenie agonistami dopaminy i lewodopą nie daje zadawalających efektów, to sugeruje się uzupełnienie go inhibitorem COMT (Horstink i wsp., 2006; Pahwa i wsp., 2006).

Inny lek – rasagilina – inhibitor monoamino-oksydazy typu B (MAO-B) może być stosowany w monoterapii we wczesnym stadium chP lub jako lek wspomagający, gdy pojawią się powikłania motoryczne, powiązane z lewodopą, w przeciwieństwie do selegiliny jej metabolitami nie są pochodne amfetaminy, co zmniejsza działanie niepożądane (Horstink i wsp., 2006; Pahwa i wsp., 2006). Siarczan amantadyny – antagonist receptorów glutaminergicznych

jest obecnie stosowany przede wszystkim do zmniejszenia nasilenia dyskinez u chorych z zaawansowaną chP, a nie jak uprzednio – w celu odroczenia leczenia lewodopą.

Badany jest nowy lek – istradefillina (KW-6002) z grupy antagonistów receptora adenozyiny A₂. Zauważono poprawę u osób z zaburzeniami ruchowymi po lewodopie. Działanie zmniejszające dyskinezy wykazano w próbach z sarizotanem (agonista receptora 5-HT 1A) (Schapira, 2007). Bardzo ważna jest obiektywna ocena działania nowych leków, wprowadzane są nowe skale oceniające chorych (Katzenschlager i wsp., 2007).

Zaobserwowano także, że zakażenie bakterią *Helicobacter pylori* może zaburzać wchłanianie lewodopy i nasilać dyskinezy, a leczenie zakażenia poprawia stan kliniczny chorych w zakresie zaburzeń ruchowych (Lee i wsp., 2008).

Wiadomo, że przezczaszkowa magnetyczna stymulacja (1Hz) dodatkowego pola ruchowego zmniejsza występowanie dyskinez u osób z zaawansowaną chP (Koch i wsp., 2005), jednakże ze względu na sposób techniczny tego leczenia nie jest to metoda powszechnie stosowana.

Nowe strategie leczenia chP obejmują próby terapii genowej, zastosowania czynników przeciwzapalnych oraz nanotechnologię, ale zastosowanie praktyczne tych sposobów jest jeszcze odległe (Fiandaca i wsp., 2008; Linazasoro, 2007). W leczeniu chP obserwuje się niewątpliwą poprawę, zostają wprowadzane do użycia nowe leki, które znacznie poprawiają jakość życia pacjentów. Jednakże niestety ciągle nie znamy etiologii choroby – nie wiemy co inicjuje proces uszkodzenia neuronów, nie potrafimy więc skutecznie wyleczyć osób cierpiących na to ciężkie schorzenie neurologiczne (Maguire-Zeiss i wsp., 2008; Marras i wsp., 2008).

PIŚMIENNICTWO

- Accolla E, Caputo E, Cogiamanian F, Tamma F, Mrakic-Spota S, Marceglia S i wsp. Gender differences in patients with Parkinson's disease treated with subthalamic deep brain stimulation. *Mov Disord* 2007; 22(8): 1150-1156.
- Antonini A, Mancini F, Canesi M, Zangaglia R, Isaias IU, Manfredi L i wsp. Duodenal levodopa infusion improves quality of life in advanced Parkinson's disease. *Neurodegenerative Dis* 2008; 5: 244-246.
- Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Tredici DD. Stages of the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004; 318: 121-134.
- Bravi D, Mouradian MM, Roberts JW, Davis TL, Sohn YH, Chase TN. Wearing-off fluctuations in Parkinson's disease: contribution of postsynaptic mechanisms. *Ann Neurol* 1994; 36(1): 27-31.
- Cantuti-Castelvetri I, Keller-McGandy Ch, Bouzou B, Asteris G, Clark T, Frosch M i wsp. Effects of gender on nigral gene expression and Parkinson disease. *Neurobiology of Disease* 2007; 26: 606-614.
- Dewey RB. Medical management of motor fluctuations. *Neurol Clin* 2008; 26: 15-27.
- Fahn S. A new look at levodopa based on the ELLDOPA study. *J Neural Transm Suppl.* 2006; 70: 419-426.
- Fahn S. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease? *J Neurol* 2005; 252, Suppl. 4: 37-42.
- Fiandaca M, Forsayeth J, Bankiewicz K. Current status of gene therapy trials for Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2008; 209: 51-57.
- Fabbrini G, Brotchie JM, Grandas F, Nomoto M, Goetz CG, Levodopa-induced dyskinesias. *Mov Disord* 2007; 30, 22(10): 1379-1389.
- Fabbrini G, Mouradian MM, Juncos JL, Schlegel J, Mohr E, Chase TN. Motor fluctuations in Parkinson's disease: central pathophysiological mechanisms. Part I. *Ann Neurol* 1988; 24(3): 366-371.
- de la Fuente-Fernandez R, Lu JQ, Sosso V, Jivan S, Schulzer M, Holden JE i wsp. Biochemical variations in the synaptic level of dopamine precede motor fluctuations in Parkinson's disease: PET evidence of increased dopamine turnover. *Ann Neurol* 2001; 49: 298-303.
- de la Fuente-Fernandez R, Schulzer M, Mak E, Calne DB, Stoessl AJ. Presynaptic mechanisms of motor fluctuations in Parkinson's disease: a probabilistic model. *Brain* 2004; 127: 888-899.
- de la Fuente-Fernandez R. Presynaptic mechanisms of motor complications in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 141-143.
- Guigoni C, Aubert I, Li Q, Gurevich VV, Benovic JL, Ferry S i wsp. Pathogenesis of levodopa-induced dyskinesia: focus on D1 and D3 dopamine receptors. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11, Suppl. 1: 25-29.
- Haaxma ChA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJG, Leenders K.L. Eshuis S i wsp. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 819-824.
- Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P 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 I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurology* 2006; 13: 1170-1185. Part II: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurology* 2006; 13: 1186-1202.
- Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79 (4):368-376.
- Kaiser R, Hofer A, Grapengiesser A, Gasser T, Kupsch A, Rots I i wsp. L-dopa-induced adverse effects in PD and dopamine transporter gene polymorphism. *Neurology* 2003; 10, 60(11): 1750-1755.
- Katzenschlager R, Schrag A, Evans A, Manson A, Carroll CB, Ottaviani D i wsp. Quantifying the impact of dyskinesias in PD: the PDYS-26: a patient-based outcome measure. *Neurology* 2007; 7, 69(6): 555-563.
- Koch G, Brusa L, Caltagirone C, Peppe A, Oliveri M, Stanzione P i wsp. rTMS of supplementary motor area modulates therapy-induced dyskinesias in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 23, 65(4): 623-625.
- Lee WY, Yoon WY, Shin HY, Jeon SH, Rhee PL. *Helicobacter pylori* infection and motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008, vol. 23, 12: 1696-1700.
- Lim SY, Farrell MJ, Gibson SJ, Helme RD, Lang AE, Evans AH. Do dyskinesia and pain share common pathophysiological mechanisms in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2008, vol 23, 12: 1689-1695.

24. Linazasoro G. Pathophysiology of motor complications in Parkinson Disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 137-140.
25. Lin JJ, Yueh KC, Lin SZ, Harn HJ, Liu JT. Genetic polymorphism of the angiotensin converting enzyme and L-dopa-induced adverse effects in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2007; 252: 130-134.
26. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, i wsp. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2003; 18(5): 467-486.
27. Maguire-Zeiss KA, Mhyre TR, Federoff HJ. Gazing into the future: Parkinson's disease gene therapeutics to modify natural history. *Exp Neurol* 2008; 209: 101-113.
28. Marras C, Lang A. Changing concepts in Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70: 1996-2003.
29. Martinelli P, Contin M, Scaglione C, Riva R, Albani F, Baruzzi A i wsp. Levodopa pharmacokinetics and dyskinesias: are there sex-related differences? *Neurol Sci* 2003; 24(3): 192-193.
30. Melamed E, Ziv I, Djaldetti R. Management of motor complications in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; vol. 22, Suppl. 17: 379-384.
31. Mouradian MM, Juncos JL, Fabbrini G, Schlegel J, Bartko JJ, Chase TN. Motor fluctuations in Parkinson's disease: central pathophysiological mechanisms, Part II. *Ann Neurol* 1988; 24(3): 372-378.
32. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's Disease: National Clinical Guideline for Management in Primary and Secondary Care. London: Royal College of Physicians, 2006.
33. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H i wsp.: Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: 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 (7): 983-995.
34. Paus S, Grünewald A, Klein C, Knapp M, Zimprich A, Janetzky B i wsp. The DRD2 Tag1A polymorphism and demand of dopaminergic in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 15, 23(4): 599-602.
35. Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, Di Rezze S, Chianese M, Fabbrini G i wsp. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20(9): 1230-1231.
36. Pursiainen V, Korpelainen JT, Haapaniemi TH, Sotaniemi KA, Myllylä VV. Blood pressure and heart rate in parkinsonian patients with and without wearing-off. Blood pressure and heart rate in parkinsonian patients with and without wearing-off. *Eur J Neurol* 2007; 14: 373-378.
37. Roach ES. Both postsynaptic and presynaptic dysfunction contribute to Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 143.
38. Rubin SM. Parkinson's disease in women. *Dis Mon* 2007; 53: 206-213.
39. Schapira A.H.V. Future directions in the treatment of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2007; 22, Suppl. 17: 385-391.
40. Shulman LS. Gender differences in Parkinson's disease. *Gend Med* 2007; 4: 8-18.
41. Steiger M. Constant dopaminergic stimulation by transdermal delivery of dopaminergic drugs: a new treatment paradigm in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurology* 2008; 15: 6-15.
42. Stocchi F. Optimising levodopa therapy for the management of Parkinson's disease. *J Neurol* 2005; 252, Suppl. 4: 43-48.
43. The Parkinson Study Group. The POETRY study: The safety, tolerability and efficacy of estrogen replacement therapy in post-menopausal women with Parkinson disease. *Mov Disord* 2006; 21: 1545.
44. Tsang KL, Ho SL, Lo SK. Estrogen improves motor disability in parkinsonian postmenopausal women with motor fluctuations. *Neurology* 2000; 54: 2292-2298.
45. Zappia M, Annesi G, Nicoletti G, Arabia G, Annesi F, Messina D i wsp. Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson's disease: an exploratory study. *Arch Neurol* 2005; 62(4): 601-605.

Adres korespondencyjny:

Urszula Fiszer

Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP

SPSK im. Prof. W. Orłowskiego

ul. Czerniakowska 231

00-416 Warszawa

tel. (0-22) 629-43-49, fax (022) 584 13-06

e-mail: kl.neurologii@szpital-orlowskiego.pl
