

Parkinsonova bolezen

Parkinson's disease

Maja Trošt

Povzetek: Parkinsonova bolezen (PB) je neurodegenerativna bolezen pri kateri propadajo nevroni substance nigre (pars compacta), ki proizvajajo živčni prenašalec dopamin. Z napredovanjem bolezni propadejo tudi številni drugi nevroni v možganih. Vzrok bolezni ni znan. Klinični znaki PB so raznoliki in jih delimo na predklinične, motorične in nemotorične. Diagnozo PB postavimo klinično, na osnovi pogovora z bolnikom in nevrološkega pregleda. Strukturna slikanja možganov pri bolnikih s PB ne pokažejo abnormnosti. Funkcijska slikanja pa pokažejo motnjo v delovanju dopaminergičnega živčnega sistema ter spremenjemo aktivnost številnih delov možganov. PB ni ozdravljiva, obstajajo pa številna zdravila za simptomatsko zdravljenje PB, npr. levodopa in dopaminski agonisti. V zadnji letih se vse bolj uveljavlja nevrokirurško zdravljenje PB z globoko možgansko stimulacijo.

Ključne besede: Parkinsonova bolezen, substantia nigra, bazalni gangliji, levodopa, dopaminski agonisti, globoka možganska stimulacija

Abstract: Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease in which neurons of substantia nigra (pars compacta) that produce neurotransmitter dopamine, are degenerating. With the disease progression also other brain neurons degenerate too. The cause of disease is unknown. Clinical signs of PD are diverse and can be divided on preclinical, motor and non-motor. The diagnosis of PD is clinical, based on conversation with patients and the clinical examination. Structural brain imaging doesn't show any abnormalities in PD patients. Functional imaging however shows deterioration in dopaminergic brain system and changed metabolic activity in many brain regions. PD is not curable, but there are numerous symptomatic treatments available, for example levodopa and dopamine agonists. Recently, neurosurgical treatment with deep brain stimulation has been introduced.

Key words: Parkinson's disease, substantia nigra, basal ganglia, levodopa, dopamin agonists, deep brain stimulation

Uvod

Parkinsonova bolezen (PB) je kronična, počasi napredujoča, degenerativna bolezen možganov. Vzrok bolezni je heterogen in še ni povsem raziskan. Najverjetneje gre za kombinacijo dedne nagnjenosti in vplivov okolja (1). Na patoloških preparatih možganov obolelih s PB v možganskem deblu najdemo obledelo substanco nigro, kar je posledica propada živčnih celic - neurodegeneracije. V preživelih nevronih se pojavljajo značilni vključki, ki jih imenujemo Lewyjevi nevriti in Lewyjeva telesca (2). Nevroni substance nigre proizvajajo živčni prenašalec dopamin. Tega pri PB primanjkuje.

Z napredovanjem bolezni neurodegeneracija prizadene večji del možganov. Pomanjkanje dopamina povzroča motnje v delovanju funkcijskih zank (kortiko-striato-palido-talamo-kortikalne (KSPTK) zanke), ki povezujejo možgansko skorjo z globokimi jedri in skrbijo za normalno gibanje telesa (3). PB poleg težav z gibanjem bolnikom povzroča še številne druge težave, npr. motnje razpoloženja, spanja, spomina, prebave, bolečine, motnje spolnih funkcij,... Te nemotorične težave so večinoma posledica motnj v delovanju drugih sistemov živčnih prenašalcev: npr. serotonina in acetilholina.

Epidemiologija

Parkinsonova bolezen je dobila ime po angleškem zdravniku Jamesu Parkinsonu, ki je bolezen prvi opisal leta 1817. Prvi zapisi o bolezni pa segajo 2500 let pr.n.št. v obdobje indijske tradicionalne medicine

Ayurvede. Za PB obolevajo ljudje vseh narodnosti, nekoliko pogosteje moški. Povprečna starost obolelih je 58-60 let, zelo redko zbolijo mlajši od 40 let. V severni Ameriki je incidenca PB 13.4 na 100 000 prebivalcev (4) in strmo raste po 60. letu starosti. Prevalenca PB v Holandiji je 3100 na 100 000 v starosti 75 – 85 let (5). Ocenjujemo, da je v Sloveniji okoli 5000 bolnikov s PB.

Patologija

Najbolj tipična patološka značilnost PB je izguba obarvanih nevronov substance nigre v možganskem deblu. Nekateri od preživelih nevronov vsebujejo znotrajcitoplazemske Lewyjeve nevrite in Lewyjeva telesca (2). Njihova vloga pri razvoju PB ni jasna. Novejša odkritja kažejo, da se prve patološke spremembe pri PB začnejo v dorzalnem motoričnem jedru vagusa ter v olfaktornem jedru in traktusu (6). Tako ni čudno, da je motnja voha en prvih simptomov PB in se lahko pojavi že leta pred razvojem motenj gibanja. Z razvojem bolezni se neurodegeneracija širi v druge dele možganskega debla (substanco nigro), bazalna jedra (striatum, palidum, subtalamično jedro) in nazadnje v skorjo možganov (7).

Neravnovesje v delovanju KSPTK zank, ki nastane zaradi pomanjkanja dopamina privede do previsoke ali prenizke aktivnosti delov zank. Premočno aktivno je npr. subtalamično jedro, premalo pa možganska skorja (8).

Etiologija in patogeneza

Dedne oblike PB so redke. Znano pa je, da je v nekaterih družinah pogostnost PB večja, čeprav se bolezen ne deduje po klasičnih principih dedovanja. Poznamo že več kot deset genov, ki povzročajo PB. Dobro raziskani so tudi vplivi okolja na razvoj PB, rezultati študij pa raznoliki. Nekaj študij je pokazalo, da je življenje v ruralnih okoljih dejavnik tveganja za razvoj PB, najbrž zaradi večje izpostavljenosti pesticidom (9). Zastupitev z ogljikovim monoksidom lahko povzroči parkinsonizem dni ali tedne po izpostavljenosti strupu (10). En najbolj znanih nevrotoksinov, ki poškoduje nevrone substance nigre in povzroča parkinsonizem je 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). MPTP je sintetična droga, ki so jo odvisniki od heroina uporabljali kot nadomestilo heroinu v osemdesetih letih prejšnjega stoletja (11). MPTP se danes uporablja tudi za pridobivanje živalskih modelov PB. Tudi mangan lahko poškoduje bazalne ganglije in povzroča parkinsonizem. V telo pride z vdihovanjem manganovega prahu. Redki vnetni agensi lahko povzročajo parkinsonizem. Najbolj znan primer je bila epidemija *encefalitis letargica* v času španske gripe v začetku prejšnjega stoletja. Opisani so redki primeri razvoja parkinsonizma po raznih drugih možganskih vnetjih. Zanimivo je, da veliko študij kaže na zaščitni učinek kajenja cigaret, pitja kave in uživanja nesteroidnih antirevmatikov pred obolenjem za PB (12).

V substanci nigri obolelih s PB so bili odkriti številni patološki procesi: abnormno kopičenje železa, spremenjena koncentracija proteinov, ki vežejo železo, povečan oksidativni stres in oksidativne poškodbe, povečana tvorba dušikovega oksida (13).

Klinične značilnosti

Klinične značilnosti Parkinsonove bolezni lahko razdelimo v tri sklope: presimptomatske, motorične in nemotorične.

Presimptomatske težave so npr. motnja voha, motnja REM faze spanja in zaprtje. Pojavijo se lahko že več let pred motoričnimi znaki PB in so prvi znak te bolezni. Motnja voha ima 90 odstotkov bolnikov s PB. Študija zdravih sorodnikov bolnikov s PB je odkrila, da je deset odstotkov sorodnikov, ki so imeli motnjo voha v dveh letih razvilo PB, dvanajst odstotkov pa je imelo na funkcijskem slikanju že ugotovljeno motnjo v delovanju dopaminergičnega živčnega sistema (14). Motnja REM faze spanja pomeni, da pri bolniku v REM fazi spanjana ne nastopi običajna atonija mišic ampak bolnik med spanjem govori, kriči, maha z rokama in nogama okoli sebe in neredko v spanju poškoduje partnerja. Ko se bolnik zjutraj prebudi se svojih nočnih aktivnosti ne spomni. Ta motnja spanja lahko predhodi motorične znake PB pri 40 odstotkih bolnikov (2). Zaprtost prav tako prizadane veliko večino bolnikov s PB in se pojavi že leta pred motoričnimi težavami. Zaprtost pri zdravih ljudeh pa predstavlja trikratno povečanje tveganja za razvoj PB (16).

Glavne motorične klinične značilnosti PB so borno in počasno gibanje (akineza), povišan mišični tonus (rigidnost), tresenje (tremor) in v napredujevali fazi bolezni tudi motnje ravnotežja (posturalne motnje). Bolezenski znaki se tipično pojavijo asimetrično, najprej na eni strani telesa, s časom pa prizadanejo celo telo. Akineza se kaže na različne načine. Bolnikov obraz postane negiben kot maska, zelo malo je spontane mimike (hipomimija), utripanje vek je redkejše. Bolnik težko in z zakasnitvijo začne hotene gibe. Hoja se upočasni in koraki

postanejo kratki, podrsavajoči. Ni običajnega spremljanja hoje z rokama. Zgodaj v poteku bolezni se spremeni pisava. Postane manjša (mikrografija). Tudi glas postane tišji in monoton. Bolnik težko opravlja fina opravila, kot je npr. zapenjanje drobnih gumbov, šivanje. Od vseh kliničnih zankov PB, bolnike najbolj ovira prav akineza. Ko bolniku pasivno premikamo ude čutimo v njegovih mišicah enakomeren upor v celem obsegu giba, kot da bi premikali svinčeno cev. Če je rigidno zvišanemu tonusu mišic pridružen še parkinsonski tremor, preiskovalec začuti v mišicah bolnika značilen fenomen zobatega kolesa. Tresenje rok je najbolj značilen znak PB in je prisoten pri 70 odstotkih bolnikov s PB. Treseta se lahko tudi nogi, glava, jezik ali drugi deli telesa. Tresenje je tipično prisotno v mirovanju s frekvenco 4 do 6 Hz in izzveni, če se bolnik giblje. Parkinsonsko tresenje rok v angleški literaturi opisujejo kot »pill-rolling« tremor, saj je tresenje podobno gibom, ki so jih v 19. stoletju izvajali farmacevti, ko so ročno oblikovali tablete. V napredujevali fazi bolezni se pojavijo motnje ravnotežja in padci. Zaradi napredujoče rigidnosti mišic se spremeni bolnikov položaj telesa, glava in trup sta sklonjena naprej, kolena so rahlo upognjena. Med hojo se začno pojavljati nenadne »zamrzitve« (bolnik se ustavi in ne more nadaljevati hoje) ali pa festinacija (kratki koraki postajajo vedno hitrejši, da bolnik skoraj teče).

Nemotorične težave pogosto bolj prizadanejo bolnikovo kvaliteto življenja kot motorične. Te pa so številne in jih delimo v več sklopov. Motnje v delovanju avtonomnega živčevja so: zaprtje, motnje mokrena, erektilna disfunkcija, suha usta, motnje potenja, padec krvnega tlaka v stoje (ortostatska hipotenzija). Motnja REM faze spanja je že predklinični ali presimptomatski znak PB. Kasneje pa se pridružijo še nespečnost, pogosto zbujanje, prekomerna dnevna zaspanost in nenadni napadi spanja. Pogoste so tudi nevropsihiatrične in kognitivne težave: depresija, strah, panični napadi, apatičnost, motnje spomina, težave z načrtovanjem, demenca in psihoza. Bolniki s PB so bolj utrudljivi in imajo pogoste bolečine raznih delov telesa.

Diferencialne diagnoze

Diagnozo PB postavimo na osnovi tipičnih kliničnih znakov: asimetričnega akinetično-rigodnega sindroma s tipičnim tremorjem v mirovanju in dobrim odgovorom na zdravila. Vendar se kar pri četrtini bolnikov s časom diagnoza spremeni (17).

V začetni fazi PB lahko zamenjamo z esencialnim tremorjem (sindrom akcijskega in pozicijskega tremorja brez drugih znakov parkinsonizma) ali parkinsonizmi plus kot so npr. multipla sistemska atrofija, progresivna supranuklearna paraliza in kortikobazalna degeneracija. Parkinsonizmi plus so PB podobni sindromi z zgodaj pridruženo demenco in avtonomnimi motnjami, slabim odgovorom na zdravila in slabšo prognozo. Vaskularni parkinsonizem se razvije zaradi možganskih kapi v področju KSPTK zank in prizadane predvsem spodnji del telesa, npr. hojo. Gibljivost rok in obraza sta manj prizadeti. Demenca z Lewyjevimimi telesci je klinična kombinacija demence in parkinsonizma z značilnimi vidnimi halucinacijami zgodaj v poteku bolezni.

Pri vsakem bolniku, ki zboli s parkinsonizmom pred 50 letom moramo izključiti Wilsonovo bolezen, ki je posledica motnje v presnovi bakra. Pomembno je, da jo prepoznamo, ker jo lahko uspešno zdravimo. Parkinsonizem, pa lahko povzročilo tudi redke infekcije možganov

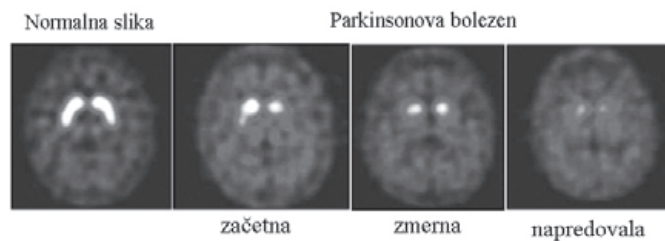
(post-encefalitični parkinsonizem) ali zastrupitve (ogljikov monoksid in mangan). Z zdravili povzročeni parkinsonizem (iatrogeni) je posledica jemanja klasični antipsihotikov, ki blokirajo dopaminske receptorje in je lahko klinično neločljiv od Parkinsonove bolezni.

Pomembno je prepoznati psihogeni parkinsonizem, pri katerem ni organske osnove bolezenskim znakom, pogosto pa so prisotni jasni psihološki sprožilni dejavniki (18).

Preiskave

Nobena preiskava z gotovostjo ne potrdi PB. Definitivno bolezen dokažemo edino s patološkim pregledom možganov po smrti bolnika. Strukturna slikanja možganov (računalniška tomografija in magnetno resonančna tomografija) pri bolnikih s PB normalna. Funkcijski slikanji: enofotonska izsevna računalniška tomografija (single photon emission computer tomography – SPECT) in pozitronska izsevna tomografija (positron emission tomography – PET) možganov pa pokaže motnjo v delovanju dopaminskega živčnega sistema in posledično motnjo v aktivnosti večnih predelov možganov. Slikanje dopaminskega prenašalca pokaže zmanjšano gostoto membranskega proteina, ki v dopaminergičnih sinapsah bazalnih jeter omogoča ponovni prevzem dopamina iz sinapse v presinaptični dopaminergični nevron (19). Gostota dopaminskih prenašalcev, ki so v možganih prisotni skoraj izključno v bazalnih ganglijih, se pri PB zmanjšuje sorazmerno z odmiranjem dopaminergičnih nevronov substance nigre oziroma z napredovanjem bolezni (Slika 1). Zmanjšano gostoto dopaminskih prenašalcev najdemo tudi pri večini parkinsonizmov plus.

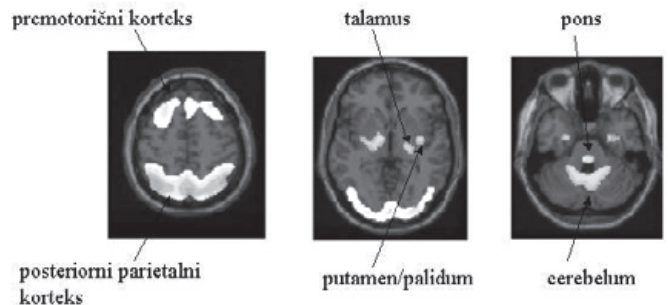
PET slikanje z radiofarmakom [¹⁸F]-fluorodeoksiglukoza (FDG) prikaže možgansko aktivnost bolnikov s PB. S statistično analizo skupine bolnikov s PB in skupine zdravih preiskovancev je bil odkrit za PB značilen vzorec področne presnovne aktivnosti, ki je povezana s PB (Parkinsons disease-related pattern – (PDRP)). PDRP je biološki marker PB. Izraženost PDRP se viša z napredovanjem bolezni in se zniža z



Slika 1: SPECT slikanje dopaminskega prenašalca z radiofarmakom 123J – ioflupanom (DaTSCAN) pri zdravem preiskovancu in pri bolnikih v različnih fazah Parkinsonove bolezni (PB). Slika prikazuje gostoto dopaminskega prenašalca v bazalnih ganglijih. Pri zdravem preiskovancu je normalna, pri PB pa z napredovanjem bolezni usiha.

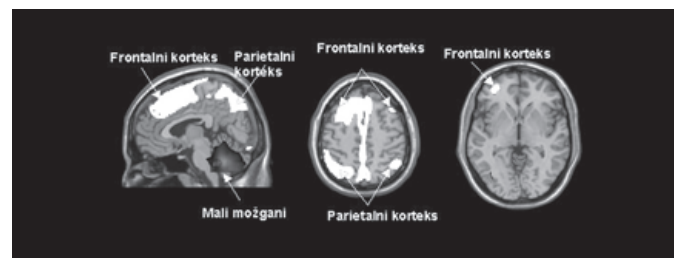
Figure 1: SPECT imaging of dopamine transporter with radiopharmak 123J – ioflupan (DaTSCAN) in healthy individual and in different stages of Parkinson's disease (PD). The picture shows the dopamine transporter density in basal ganglia. It is normal in healthy subject and is declining with PD progression.

različnimi načini zdravljenja PB (8) (Slika 2A). Pri bolnikih s PB in kognitivno motnjo pa je bil odkrit še drug vzorec področne presnovne aktivnosti, ki kaže spremembe v možganski aktivnosti, ki povzročajo motnje kognitivnih funkcij (Parkinsons disease-related cognitive pattern – (PDCP)) (20) (Slika 2B).



Slika 2A: FDG/PET slika možganov prikazuje vzorec aktivnosti možganov pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo (PB). Možganska aktivnost je pri PB v primerjavi z zdravimi preiskovanci zvišana v talamusu, putamnu, palidumu, ponu in cerebelumu, znižana pa v možganski skorji (korteksu).. Na sliki so trije prerezi skozi možgane. Presnovni vzorec na sliki je specifičen za PB. Imenuje se za PB značilen presnovni vzorec ali Parkinsons disease-related pattern – (PDRP).

Figure 2A: FDG/PET brain image shows a pattern of metabolic activity in patients with Parkinson's disease (PD). In PD brain activity is increased in thalamus, putamen, pallidum, pons and cerebellum and decreased in brain cortex, compared to healthy controls. There are three brain cuts on the picture. This metabolic pattern in specific for PD and is called Parkinsons disease-related pattern – (PDRP).



Slika 2B: Pri bolnikih s PB in kognitivnim vpadom najdemo s FDG/PET slikanjem možganov tudi drug presnovni vzorec, ki se imenuje za Parkinsonovo bolezen značilen kognitivni vzorec ali Parkinsons disease-related cognitive pattern – (PDCP). Na sliki so vidna področja spremenjene možganske aktivnosti na treh prerezih skozi možgane. Možganska aktivnost je znižana v večjih predelih možganske skorje (korteksa) in zvišana v cerebelumu.

Figure 2B: In PD patients with cognitive decline FDG/PET brain image shows additional metabolic pattern, called Parkinsons disease-related cognitive pattern – (PDCP). The picture presents regions with changed brain activity in three different cuts through the brain. Brain activity is decreased in many brain cortex regions and increased in cerebellum.

Zdravljenje in prognoza

Parkinsonove bolezni ne moremo ozdraviti in za zdaj tudi ne poznamo zdravila, ki bi ustavilo ali upočasnilo napredovanje bolezni. Imamo pa vrsto zdravil, s katerimi lahko blažimo simptome in znake bolezni. Osnovni princip medikamentoznega zdravljenja PB je nadomeščanje manjkajočega dopamina v možganih (21). Najučinkovitejše zdravilo je levodopa, ki pa po nekaj letih zdravljenja povzroča stranske učinke. To so nehoteni zgibki (diskinezije) in motorična nihanja (menjavanje obdobja »vklopa«, ko zdravilo učinkuje in se znaki bolezni umirijo in »izklopa«, ko učinek zdravila izzveni in se znaki bolezni vrnejo). Mlade bolnike (mlajše od 65 let) zato ponavadi začnemo zdraviti z dopaminskimi agonisti, ki so nekoliko manj učinkoviti a imajo bistveno manj dolgoročnih stranskih učinkov. Druga zdravila so COMT inhibitorji, MAO-B inhibitorji, antiholinergiki in amantadin.

V napredovali fazi PB, ko bolnik potrebuje visoke odmerke zdravil, ta pa hkrati povzročajo hude stranske učinke, postane bolnikova kvaliteta življenja zelo slaba. Obdobja »vklopa« so kratka in spremljana s hudimi diskinezijami, lahko pa tudi z iatrogeno psihozo. V takih primerih opustimo zdravljenje s tabletami in preidemo na eno od dveh vrst parenteralnega zdravljenja: subkutane injekcije ali infuzija dopaminskega agonista apomorfina (22) ali vnos levodope v obliki gela v tanko črevo preko gastrostome (Duodopa) (23).

Napredovalo PB lahko zdravimo tudi z nevrokirurškim posegom – globoko možgansko stimulacijo (24). Ta zmanjša prekomerno aktivnost nekaterih globokih možganskih jeder, npr. subtalamičnih. V subtalamični jedri nevrokirurg uvede tanki elektrodi, ki sta s podkožnim kablom povezani z baterijama, ki ju ima bolnik po eno v podkožju na vsaki strani prsnega koša (podobno kot bolniki s srčnim vzpodbujevalcem). Elektrodi z natančno določeno frekvenco in jakostjo električnega toka stimulirata subtalamični jedri in ju s tem inhibirata. Inhibicija subtalamičnega jedra povzroči takojšnje izboljšanje simptomov in znakov PB.

Nemotorične težave PD zdravimo simptomatsko. Npr. depresijo z antidepresivi, demenco z antideMENTIVI,... Nekatero nemotorično težavo npr. bolečina se izboljšajo po dopaminergičnem zdravljenju. Potekajo številne študije odkrivanja nevroprotektivnih zdravil.

Življenska dopa dobro zdravljenih bolnikov s PB ni pomembno krajša od zdrave populacije ljudi.

Literatura

1. Warner TT, Schapira AHV. Genetic and environmental factors in the cause of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;53 Suppl 3:16-25.
2. Olanow CW. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease--2007. *Mov Dis* 2007;22 Suppl 17:335-42.
3. DeLong MR, Alexander GE, Georgopoulos AP et al. Role of basal ganglia in limb movements. *Hum Neurobiol* 1984;2(4):235-44.
4. VanDen Eeden S, Tanner C, Bernstein A et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003;157(11):1015-22.
5. de Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA et al. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Neurology* 1995;45(12):2143-6.
6. Braak H, Del Tredici K, Rub U et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24(2):197-211.
7. Del Tredici K, Rub U, De Vos RA et al. Where does parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61(5):413-26.
8. Trost M, Su S, Su P et al. Evolving metabolic changes during the first postoperative year after subthalamotomy. *J Neurosurg* 2003;99(5):872-8.
9. Hancock DB, Martin ER, Mayhew GM et al. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: a family-based case-control study. *BMC Neurol* 2008;8:6.
10. Klawans HL, Stein RW, Tanner CM et al. A pure parkinsonian syndrome following acute carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol* 1982;39(5):302-4.
11. Singer TP, Salach JI, Castagnoli N Jr et al. Interactions of the neurotoxic amine 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine with monoamine oxidases. *Biochem J* 1986;235(3):785-9.
12. Logroscino G. The role of early life environmental risk factors in Parkinson disease: what is the evidence? *Environ Health Perspect* 2005;113(9):1234-8.
13. Wolters ECh, Bosboom JLW. Parkinson's Disease In: Wolters Ech, van Laar T, Berendse HW. Parkinsonism and Related disorders; VU University Press, 2007: 143-58.
14. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;56(2):173-81.
15. Albin RL, Koeppe RA, Chervin RD et al. Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2000;55(9):1410-2.
16. Abbott RD, Petrovitch H, White LR et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57(3):456-62.
17. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(5):529-34.
18. Thomas M, Jancovic J. Psychogenic movement disorders: diagnosis and management. *CNS Drugs* 2004;18(7):437-52.
19. Poewe W, Scherfler C. Role of dopamine transporter imaging in investigation of parkinsonian syndromes in routine clinical practice. *Mov Dis* 2003;18 Suppl 7:S16-21.
20. Huang C, Mattis P, Tang C et al. Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *Neuroimage* 2007;34(2):714-23.
21. Stacy M, Galbreath A. Optimizing long-term therapy for Parkinson disease: levodopa, dopamine agonists, and treatment-associated dyskinesia. *Clin Neuropharmacol* 2008;31(1):51-6.
22. Haq IU, Lewitt PA, Fernandez HH. Apomorphine therapy in Parkinson's disease: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(16):2799-809.
23. Nyholm D, Lewandre T, Johansson A et al. Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. *Clin Neuropharmacol* 2008;31(2):63-73.
24. Benabid AL. What the future holds for deep brain stimulation. *Expert Rev Med Devices* 2007;4(6):895-903.