

ZNAČAJ POČETNIH SIMPTOMA PARKINSONOVE BOLESTI U RAZVIJANJU MOTORNIH KOMPLIKACIJA DUGOTRAJNE TERAPIJE LEVODOPOM

Zorica Knežević¹, Mihailo Pantović¹, Gordana Tončev¹,
Gordana Zlatić¹, Vladimir Kostić²

¹ Centar za neurologiju, Kragujevac

² Institut za neurologiju, Beograd

SIGNIFICANCE OF BEGINNING SYMPTOM OF PARKINSON'S DISEASE IN DEVELOPMENT OF MOTOR COMPLICATIONS OF LASTING THERAPY WITH LEVODOPA

Zorica Knezevic¹, Mihailo Pantovic¹, Gordana Toncevic¹,
Gordana Zlatic¹, Vladimir Kostic²

¹ Department of Neurology, Kragujevac

² Department of Neurology, Beograd

SAŽETAK

Parkinsonova bolest (PB) je hronična neurodegenerativna bolest. Etiologija je nepoznata. Patološki supstrat je degeneracija nigrostrijatnih dopaminergičkih vlakana. Lečenje je unekoliko kontraverzno, ali važi da je levodopa zlatno pravilo njenog lečenja. Međutim, dugotrajna terapija levodopom dovodi do pojave diskinezija i fluktuacija. Cilj ovog istraživanja je da pokaže vezu između inicijalnih kliničkih karakteristika obolelih i motornih komplikacija.

Analizirana je grupa od 100 bolesnika sa razvijenim komplikacijama dugotrajne terapije levodopom (56 muškaraca, 44 žene; prosečne starosti 50.3±11.0 godina). Bolesnici koji su bili najstariji na početku bolesti su brže razvijali diskinezije. Najveći broj bolesnika je za inicijalni simptom imao tremor, koji se statistički značajno češće javljao na rukama. Najčešće komplikacije dugotrajne terapije levodopom bile su pojava i nevoljnih pokreta i fluktuacija (59%). Kod 14% bolesnika javili su se samo nevoljni pokreti, a kod 27% samo fluktuacije. Diskinezije su najčešće bile distoničke forme i zahvatale noge ili su bile generalizovane. Nisu se češće javljale na delovima tela gde je bolest počela. Bolesnici sa hiperkinetskom formom bolesti su češće razvijali i diskinezije i fluktuacije, sa statistički značajno većim rizikom za pojavu horeičkih i distoničkih diskinezija.

Ključne reči: Parkinsonova bolest, levodopa, diskinezije, fluktuacije, inicijalni simptomi

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a chronic neurodegenerative disorder. The etiology is unknown. PD is defined by the histological degeneration of nigrostriatal dopaminergic pathways. The treatment of PD is somewhat controversial, but in general, levodopa is the gold standard therapy. However, the long-term treatment with levodopa leads to involuntary movements and response fluctuations. The aim of this investigation was to show the relationship between motor complications in levodopa-treated Parkinson's disease patients and initial clinical parameters of the disease.

We analysed the group of 100 levodopa-treated PD patients with dyskinesias and fluctuations (56 men, 44 women, the onset age 27-73, with mean of 50.3±11.0). The old onset PD patients developed greatly levodopa-associated motor complications. The disease usually occurs in the upper extremities and tremor was significantly frequent initial symptom. Dyskinesias developed most often in the lower extremities or they were generalized. Motor complications were strongly related to hyperkinetic form of Parkinson's disease, and significantly were choreic and dystonic form of dyskinesias.

Key words: Parkinson's disease, fluctuation, dyskinesias, levodopa, initial symptom

UVOD

Parkinsonova bolest (PB) je progresivno degenerativno oboljenje centralnog nervnog sistema (CNS). Kaže se da od nje boluje svaka stota osoba starija od 60 godina, sa rastom i incidence i prevalencije sa starošću. Najčešće počinje između 40. i 70. godine života, pa se

opisuje "klasični" i "young onset" parkinsonizam, koji se klinički i terapijski razlikuju (1). Etiologija je nepoznata. Patološki supstrat je lezija nigrostrijatnih projekcija i nedostatak dopamina u nivou strijatuma (2). Dijagnoza je klinička i postavlja se ako bolesnik ima najmanje dva od četiri kardinalna znaka (bradikineza, tremor, rigor, narušenost posturalnih mehanizama),

kao i dobar odgovor na terapiju levodopom. Socijalni značaj bolesti daje kako veliki broj bolesnika, tako i rani razvoj onesposobljenosti i invalidnosti, sa 2-5 puta većim mortalitetom u poredjenju sa nedementnim starijim osobama (3).

Upotreba levodope počinje šezdesetih godina nakon istorijske studije Cotziasa i sar. (4) i iz osnova menja tok i prognozu PB. "Rezultati su često bili dramatični. Gotovo nepokretni bolesnici sa rigiditetom i teškim tremorom, vezani za krevet ili kolica, postajali su sposobni da se kreću i svoje obaveze izvršavaju gotovo normalno..." (5). Levodopa danas predstavlja "zlatno pravilo" u lečenju razvijene i teške forme PB i predstavlja svakodnevnu i uglavnom, doživotnu terapiju (6).

Posle nekoliko godina redovne primene leka po pravilu se javljaju komplikacije njenog dugotrajnog davanja. Podaci iz studija pokazuju da samo petina bolesnika lečenih levodopom duže od 5 godina nije imala značajnije terapijske probleme (7). Komplikacije dugotrajne terapije levodopom su slabljenje kontrole simptoma i znakova parkinsonizma, psihičke promene i motorne komplikacije (ispoljavanje često voma teških nevoljnih pokreta diskinezija i dnevne fluktuacije odgovora na terapiju levodopom).

CILJ RADA

Cilj rada je da se pokaže kako karakteristike bolesnika kao što su starost na početku bolesti, simetričnost početka bolesti, inicijalni znak i deo tela koji zahvata i globalna slika bolesti utiču na pojavu motornih komplikacija (fluktuacija i diskinezija) hronične terapije levodopom.

MATERIJAL I METODE

U ispitivanje je uključeno 100 bolesnika lečenih na Institutu za neurologiju-odeljenje za neurodegenerativne bolesti u Beogradu, u periodu od februara 1999. do jula 2001.godine pod dijagnozom Parkinsonova bolest. Dijagnoza je potvrđena od strane dva nezavisna neurologa i postavljena prema sladećim kriterijumima:

- 1) prisustvo najmanje dva od četiri kardinalna znaka PB
- 2) odsustvo izloženosti neurolepticima
- 3) bez promena na kompjuterizovanoj tomografiji ili magnetnoj rezonanci koje bi upućivale na vaskularni parkinsonizam
- 4) odsustvo ranih padova
- 5) odsustvo ranih poremećaja govora
- 6) odsustvo autonomnih disfunkcija

Svi bolesnici su imali razvijene komplikacije dugotrajne terapije levodopom (fluktuacije, diskinezije ili oba), što je ujedno i bio kriterijum za njihovo uključivanje u studiju.

Svi bolesnici su testirani po originalnom upitniku ispitivača u kome se razmatraju kliničke karakteristike na početku bolesti kod svakog ispitanika, kao i vrsta i osobine komplikacija koju je bolesnik razvio, uz urađjen detaljan neurološki pregled.

Od ukupnog broja od 100 ispitanih bolesnika obolelih od Parkinsonove bolesti sa razvijenim komplikacijama dugotrajne terapije levodopom bilo je zastupljeno 56 muškaraca i 46 žena (tabela 1).

| pol | Broj | % | T | P |
|--------|------|-----|--------|-------|
| Muški | 56 | 56 | 28.864 | 0.689 |
| Ženski | 44 | 44 | | |
| Ukupno | 100 | 100 | | |

Tabela 1. Distribucija bolesnika prema polu

Prosečna starost bolesnika u trenutku ispitivanja bila je 61.7 godina (interval od 28 do 77 godina), pri čemu su muškarci bili stari 64.45, a žene 58.48 godina. Prosečna starost bolesnika na početku bolesti bila je 50.3 ± 11.0 godina (interval 26-73 godine), pri čemu se prosečna starost muškaraca (50.03 ± 10.3 godina) i žena (50.65 ± 10.9 godina) nije razlikovala. Zbog širokih varijacija u vremenu početka pojave prvih simptoma bolesti, bolesnici su podeljeni u tri starosne grupe: grupa A od 26 do 40 godina, grupa B od 41 do 65 godina i grupa C od 66 do 73 godina na početku bolesti.

Za testiranje značajnosti međugrupnih razlika za pojedinačna obeležja korišćeni su χ^2 test, Fišerov test, Studentov t-test i Mc Nemarov test. Značajnost korelacija između pojedinih obeležja procenjivana je Spirmanovim ili Pirsonovim koeficijentom korelacije, u zavisnosti od toga da li se radilo o neparametrijskim ili parametrijskim podacima. Prediktivni modeli testirani su multivarijantnom logističkom regresionom analizom.

REZULTATI

Bolesnici kod kojih je bolest počela u starijem životnom dobu (od 66 do 73 godine) su za znatno kraće vreme razvijali diskinezije. Fluktuacije i diskinezije su najkasnije razvijali bolesnici iz grupe sa ranim početkom. Nijedna relacija ne dostiže nivo statističke značajnosti, ali grupa bolesnika sa najkasnijim početkom bolesti pokazala je kraće vreme potrebno za razvoj diskinezija u odnosu na druge dve grupe i ova razlika je imala trend ka statističkoj značajnosti ($p=0.053$, $p=0.052$) (tabela 2).

| Starosna grupa | Broj bolesnika | Prosečno vreme do razvoja diskinezija (mes) | Prosečno vreme do razvoja fluktuacija (mes) |
|----------------|----------------|---|---|
| A (26 – 45) | 38 | 37.1 | 30.6 |
| B (46 – 65) | 53 | 26.5 | 26.9 |
| C (66 – 73) | 9 | 14.0 | 26.0 |

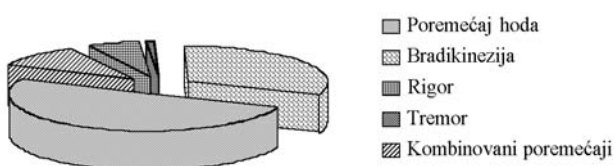
| | A – B | | A – C | | B – C | |
|---------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | T | p | T | P | T | P |
| Prosečno vreme do razvoja diskinezija | 1.63 | 0.053 | 1.65 | 0.052 | 0.93 | 0.178 |
| Prosečno vreme do razvoja fluktuacija | 0.77 | 0.221 | 0.59 | 0.279 | 0.12 | 0.451 |

Tabela 2. Distribucija bolesnika u odnosu na prosečnu starost na početku bolesti po grupama

Svih 100 ispitanih bolesnika sa Parkinsonovom bolešću i razvijenim komplikacijama hronične upotrebe levodope imalo je na početku bolesti motoru simptomatologiju.

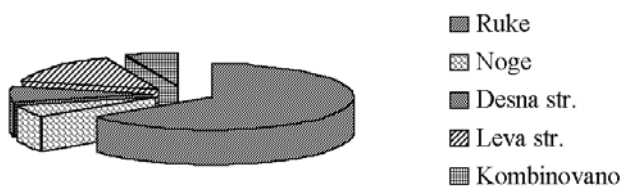
Kod većine bolesnika se radilo o unilateralnim poremećajima (94%), a kod samo 6% oboje početak bolesti je bio simetričan. Bolesnici sa simetričnim početkom bolesti su kasnije razvijali diskinezije (43.66 meseci) u odnosu na one sa unilateralnim početkom (37.16 meseci), ali bez statističkog značaja (T test, $p=0.245$), a fluktuacije su razvijali za približno isto vreme (34.3 odnosno 32.1 meseci; T test, $p=0.899$).

Na početku bolesti najveći broj bolesnika (51%) imalo je tremor, što dostiže nivo statističke značajnosti (χ^2 test, $p=0.0001$), a zatim po učestalosti slede bradikinezija (11%) i rigor (6%). Poremećaj hoda je samo kod jednog bolesnika bio početni simptom. Kod 31% bolesnika bilo je prisutno više poremećaja istovremeno (grafikon 1).



Grafikon 1. Distribucija bolesnika prema vrsti inicijalnih poremećaja pokreta

Motorni poremećaji bili su najizraženiji na desnoj (38%) i levoj (26%) ruci, zatim na levoj (15%) i desnoj (8%) strani tela. Inicijalni simptomi su se statistički visoko značajno češće javljali na rukama (χ^2 test, $p=0.0001$) (grafikon 2).



Grafikon 2. Distribucija bolesnika prema zahvaćenim delovima tela inicijalnim simptomima

Desna strana tela je nešto češće zahvaćena u odnosu na levu, ali nije dostignut nivo statističke značajnosti (χ^2 test, $p=0.066$).

Najčešće komplikacije dugotrajne terapije levodopom bile su pojava i nevoljnih pokreta i fluktuacija (59%). Kod 14% bolesnika javili su se samo nevoljni pokreti, a kod 27% samo fluktuacije (tabela 3).

| Vrsta komplikacija | Broj | % |
|--------------------|------|-----|
| Nevoljni pokreti | 14 | 14 |
| Fluktuacije | 27 | 27 |
| Oba | 59 | 59 |
| Ukupno | 100 | 100 |

Tabela 3. Vrsta i učestalost komplikacija

Od 73 bolesnika kod kojih su se razvili nevoljni pokreti kao komplikacija dugotrajnog lečenja levodopom, najveći broj bolesnika (38.4%) imao je distoničke, 20.5% horeične a 12.3% oromandibularne diskinezije. Kod trećine (28.8%) bolesnika javljale su se različite kombinacije nevoljnih pokreta (tabela 4).

| Vrsta nevoljnih pokreta | Broj | % |
|----------------------------|------|------|
| Oromandibularni | 9 | 2,3 |
| Horeički | 15 | 20,5 |
| Distonički | 28 | 38,4 |
| Oromandibularni + horeički | 11 | 15,1 |
| Horeički + distonički | 8 | 11,0 |
| Oromandibularni+distonički | 2 | 2,7 |
| Ukupno | 73 | 100 |

Tabela 4. Vrsta i učestalost nevoljnih pokreta

Nevoljnim pokretima su najčešće bile zahvaćene noge (24.7% bolesnika) ili su istovremeno bili zahvaćeni glava i vrat i/ili ruke i noge (24.7%). Desna strana tela je bila zahvaćena kod 36 bolesnika (69.2%), a leva strana kod 16 bolesnika (30.8%) od ukupno 73 bolesnika kod kojih su registrovane diskinezije (tabela 5).

| Zahvaćeni deo tela | Broj | % |
|---------------------------------|------|------|
| Glava i vrat | 8 | 11,0 |
| Ruke | 12 | 16,4 |
| Noge | 18 | 24,7 |
| ruke i noge | 17 | 23,3 |
| glava i vrat i /ili ruke i noge | 18 | 24,7 |
| Ukupno | 73 | 100 |

Tabela 5. Zahvaćeni deo tela nevoljnim pokretima

Mc Nemarovim testom je pokazano da se diskinezije ne javljaju češće na onim delovima tela gde je bolest počela ($p=0.021$)

U grupi od 100 bolesnika od Parkinsonove bolesti sa razvijenim komplikacijama dugotrajne terapije hiperkinetsku formu bolesti imalo je 78 bolesnika, a hipokinetsku 22 (tabela 6).

| Forma bolesti | Broj | % | P |
|---------------|------|-----|--------|
| Hiperkinetska | 78 | 78 | 0.005* |
| Hipokinetska | 22 | 22 | 0.522 |
| Ukupno | 100 | 100 | |

*p<0.05, ** p<0.01

Tabela 6. Distribucija bolesnika po formi bolesti

Statistička analiza rizika za pojavu diskinezija odnosno fluktuacija u odnosu na formu bolesti, pokazuje da su u većem riziku i za diskinezije (OR=2.3, 95%-interval poverenja 0.8-7.0, p=0.096) i za fluktuacije (OR=1.5, 95%-interval poverenja 0.3-6.1, p=0.522) bolesnici sa hiperkinetskom formom bolesti.

U korelaciji forme bolesti i vrste nevoljnih pokreta, uočeno je da bolesnici sa hiperkinetskom formom bolesti imaju nešto manji rizik za oromandibularne diskinezije (OR=0.9, 95% 0.6-1.3, p=0.461), ali istovremeno i statistički visoko signifikantan rizik za pojavu horeičnih (OR=7.8, 95% 2.7-24.1, p=0.0001) i distoničnih (OR=4.9, 95% 2.0-12.5, p=0.0001) nevoljnih pokreta.

DISKUSIJA

Odnos muškaraca (56) i žena (44) u našoj studiji je 5:4, što je u skladu sa podacima u literaturi o češćem obolevanju muškaraca od PB, u odnosu 3:2 (1, 8, 9).

Starost bolesnika na početku bolesti bila je u širokom rasponu od 26 do 73 godina (prosečna 50±11.0). Dobijene vrednosti se ne razlikuju od uobičajenog vremena javljanja PB opisanog u literaturi (7, 8, 9). Po pravilu, bolesnici od PB imaju između 40 i 70 godina na početku bolesti, a bolest najčešće započinje u šestoj deceniji života. To predstavlja takozvani "klasični" parkinsonizam i njemu je pripadao najveći broj bolesnika iz ispitivane grupe (67%). Kod 23 bolesnika bolest je počela pre 40. godine i oni pripadaju takozvanim "young onset" parkinsoničarima (10). Grupi bolesnika sa najkasnijim početkom bolesti (od 66 do 73 godine) bilo je potrebno kraće vreme za razvoj diskinezija. Komplikacije su najkasnije razvijali bolesnici iz grupe sa ranim početkom (tabela 2). Dobijeni rezultati se razlikuju od radova u kojima je pokazano da bolesnici sa ranim početkom bolesti odlično reaguju na levodopu u početku bolesti, ali brže i u većem procentu razvijaju i fluktuacije i diskinezije izazvane levodopom (10, 11). Moguće objašnjenje ovog rezultata bilo bi da oštećenje dopaminergičkog puta predstavlja pratioca i normalnog starenja, kao i patološki nalaz Lewyjevih tela u 7-10% autopsijskih nalaza osoba starijih od 60 godina (12), kao i opšteprihvaćeni stav o preosetljivosti starijih osoba prema lekovima.

Svi bolesnici iz naše grupe su za početak bolesti označili pojavu motornih simptoma. To je trenutak kada patološki proces uzrokuje pad od 80-90% dopamina u strijatumu, a kompenzatorni mehanizmi ne uspevaju da održe normalnu dopaminergičku transmisiju (13). Kod 94% bolesnika početak bolesti je bio jednostran, a u 6% je bio simetričan, što predstavlja uobičajeni način ispoljavanja ove bolesti, zapažen još u najranijim radovima (14).

Tremor je najčešći početni simptom u PB, relativno se stereotipno ispoljava i upoređuje sa "brojanjem novca" ili "pravljenjem pilula". U ispitivanoj grupi tremor je bio statistički značajno najčešći inicijalni mono simptom, a udružen sa rigorom i bradikinezijom javio se kod ukupno 68% bolesnika na početku bolesti. Slično je i u drugim radovima gde se navodi da je tremor prisutan kod oko dve trećine bolesnika (9). Drugi motorni poremećaji su se javili u znatno manjem procentu na početku bolesti. Inicijalni simptomi su značajno češće zahvatili ruke u odnosu na noge, više desnu nego levu. Desna strana tela je bila nešto češće zahvaćena početnim simptomima. Bolest inače obično počinje na jednoj ruci, a zatim se širi na istostranu nogu, da bi kasnije zahvatila drugu stranu tela (15). U literaturi se navodi da su ruke deset puta češće zahvaćene tremorom od nogu (7), što ukazuje da se bolesnici u ovoj grupi ne razlikuju od ostalih bolesnika od PB.

Najčešće komplikacije dugotrajne terapije levodopom bile su pojava i nevoljnih pokreta i fluktuacija (59%). Kod 14% bolesnika javili su se samo nevoljni pokreti, a kod 27% samo fluktuacije. Nevoljni pokreti (rana jutarnja distonija, akatizije, mioklonus) mogu se javiti i kod nelečenih bolesnika od PB, što nije nadjeno ni kod jednog bolesnika u ispitivanoj grupi. Patofiziologija nastanka diskinezija u PB je nerazjašnjena. Ni kod ljudi ni kod majmuna sa neoštećenim dopaminergičkim sistemom se na standardnoj dozi levodope ne javljaju diskinezije (16), pa se predpostavlja da je izvestan stepen dopaminergičke denervacije neophodan za pojavu diskinezija. Mišljenje je da je supersenzitivnost dopaminergičkih receptora u strijatumu usled denervacije osnovni uzrok diskinezija nije potvrđena studijama pozitronskom emisijom tomografijom (PET) (17). Kliničko iskustvo da su dužina uzimanja levodope i pojava nevoljnih pokreta u korelaciji (7), što ukazuje da hronična primena levodope modifikuje centralne dopaminergičke mehanizme tako da prag za pojavu diskinezija postaje sve niži sa napredovanjem bolesti, dok se prag za antiparkinsono delovanje levodope ne menja bitno (18). Moguće je da se ova dva svojstva levodope ostvaruju preko različitih mehanizama u strijatumu. Pretpostavljeno je da je aktivacija D1 receptora u osnovi mehanizma izazivanja diskinezija, a stimulacija D2 receptora u regulaciji parkinsonizma, ali klinički i

eksperimentalni podaci ne govore u prilog tako oštre razlike između D1 i D2 receptora. Postoji i pretpostavka da bi promena ravnoteže između ove dve populacije receptora mogla da ima ulogu u pojavi diskinezija (19).

Trećina bolesnika je imala distoničke diskinezije, koje se smatraju težim poremećajem. Horeičke, za pacijenta lakše podnošljive, imala je petina. U radu Kostića i sar. (20) horeične diskinezije su najčešće. Oromandibularne diskinezije, samostalno ili u kombinaciji sa horeičkim i distoničkim, imala je trećina bolesnika. One ne onesposobljavaju bolesnika bitno (15). Redje vrste, kao što su balizam i stereotipije, nisu nadjene u ovoj grupi.

U našoj grupi četvrtina bolesnika je imala diskinezije na nogama (inverzija stopala, bolne ekstenzije i fleksije palca) i isto toliko generalizovanih, nešto manje samo na rukama ili nogama. Desna strana je bila zahvaćenija (69.2%) od leve (30.8%). Mc Nemarovim testom je pokazano da se diskinezije ne javljaju češće na onim delovima tela gde je bolest počela. Ovakv nalaz se unekoliko razlikuje od uobičajenog stava i mnogih studija gde se navodi da kod većine bolesnika diskinezije započinju i izraženije su na strani koja je prva zahvaćena parkinsonizmom (7, 15).

U grupi od 100 bolesnika od Parkinsonove bolesti sa razvijenim komplikacijama dugotrajne terapije hiperkinetsku formu bolesti imalo je 78 bolesnika a hipokinetsku 22, pri čemu se hiperkinetska forma javljala 3.5 puta češće, što se sreće i u drugim grupama parkinsoničara (1). Statistička analiza rizika za pojavu diskinezija odnosno fluktuacija u odnosu na formu bolesti, pokazala je da su u većem riziku i za diskinezije i za fluktuacije bili bolesnici sa hiperkinetskom formom bolesti. U korelaciji forme bolesti i vrste nevoljnih pokreta, uočeno je da bolesnici sa hiperkinetskom formom bolesti imaju nešto manji rizik za oromandibularne diskinezije, ali istovremeno i statistički visoko signifikantan rizik za pojavu horeičnih i distoničnih nevoljnih pokreta.

ZAKLJUČAK

Motorne komplikacije kod dugotrajnog lečenja levodopom su ranije razvijali bolesnici koji su oboleli od Parkinsonove bolesti u starijem životnom dobu i imali asimetričan početak bolesti. Početni simptom je najčešće bio tremor, javljao se značajno češće na desnoj ruci, ali se diskinezije nisu češće javljale na mestima gde je bolest počela. Diskinezije i fluktuacije su se češće javljale u hiperkinetskoj formi bolesti, a horeičke i distoničke forme diskinezija su bile najzastupljenije.

Komplikacije terapije levodopom su, nesumnjivo, veliki problem u lečenju ove teške i progresivne bolesti, kako za bolesnika, tako i za lekara. Svaki, makar i mali napredak u njihovom razumevanju, može da unapredi lečenje. Nadajmo se da će neki novi pristupi u administriranju postojećih lekova, otkrivanje novih medikamentata, hirurške i genske terapije, razrešiti problem Parkinsonove bolesti.

LITERATURA

1. Paulson HL, Stern MB. Clinical manifestations of Parkinson's disease. U: Watts RL, Koller WC (eds) Movement disorders. McGraw-Hill, New York, 1996; 183-199.
2. Hassler R. Zur Pathologie de Paralysis agitans und des postenzephalitischen Parkinsonismus. J Psychol Neurol 1938; 48:387-455.
3. Bennett DA, Beckett LA, Murray AM, i sar. Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. N Engl J Med 1996; 334:71-76.
4. Cortzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. New Engl J Med 1967; 276:374-379.
5. Duvoisin RC. New strategies in dopaminergic therapy in Parkinson's disease. Neurology 1989; 39 (suppl 2):4-6.
6. K Guttman M, Kish SJ, Furukawa Y. Current concepts in the diagnosis and management of Parkinson's disease. CMAJ 2003; 168(3); 293-303.
7. Kostić VS, Šternić N. Terapija nevoljnih pokreta. Savremena Administracija, Beograd 1991.
8. Okada K, Kobayashi S, Tsunematsu T. Prevalence of Parkinson's disease in Izumo City, Japan. Gerontology 1990; 36:340-344.
9. Kostić VS, Nikolić M. Komplikacije dugotrajne terapije levodopom u Parkinsonovoj bolesti. Srpski Arhiv 1984; 112:975-982.
10. Quinn NP, Critchley P, Marsden CD. Young onset Parkinson's disease. Mov Disord 1987; 2:73-92.
11. Kostić VS, Przedborski S, Flaster E, Šternić N. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. Neurology 1991; 41:202-205.
12. Gibb WRG. Idiopathic Parkinson's disease and the Lewy body disorders. Neuropathol Appl Neurobiol 1986; 12:223-234.
13. Wooten FG. Neurochemistry and neuropharmacology of Parkinson's disease. In: Watts RL,

- Koller WC (eds) Movement Disorders. McGraw-Hill, New York, 1996; 153-160.
14. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. Neely & Jones, London, 1817.
 15. Kostic VS. Parkinsonova bolest i parkinsonizam. CIBIF, Beograd 1998.
 16. Boyce S, Rupniak MJ, Steventon MJ, Iversen SD. Nigrostriatal damage is required for induction of dyskinesias by L-dopa in squirrel monkeys. Clin Neuropharmacol 1990; 13:448-458
 17. Poewe WH. Clinical aspects of motor fluctuations in Parkinson's disease. Neurology 1996; 46:146-152.
 18. Mouradian MM, Heuser IJE, Baronti F, i sar. Pathogenesis of dyskinesias in Parkinson's disease. Ann Neurol 1989; 25:523-526.
 19. Mršulja BB, Kostić VS. Neurohemija u neurološkim bolestima. Medicinska knjiga, Beograd 1994.
 20. Kostić VS, Nikolić M. Komplikacije dugotrajne terapije levodopom u Parkinsonovoj bolesti. Srpski Arhiv 1984; 112:975-982.