ОБЗОР / REVIEW

ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

РЕЗЮМЕ

ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

Ив. Миланов

Катедра по неврология – МУ, София
МБАЛНП „Св. Наум" – София

Болестността от Паркинсонова болест нараства поради подобрените диагностични методи, удължената продължителност на живота и наличие на повече вредности в околната среда. Заболяването е идиопатично, по-рядко (3-5%) има участие на генетични фактори. Патофизиологията е свързана с комплексните взаимоотношения от агрегирането на аберантен α-синуклеин протеин, дисфункцията на митохондриите, лизозомите и везикулния транспорт, нарушения синаптичен транспорт и невровъзпалението. Патофизиологията най-добре се обяснява с хипотезата на Braak. Според нея заболяването започва с поява на телца на Lewy в продълговатия мозък и bulbus olfactorius или в гастроинтестиналната система и се разпространяват чрез n. vagus към мозъчния ствол. Освен дефицита на допамин, възниква нарушение на серотонина, ацетилхолина и норадреналина. Около 10 години преди възникването на двигателните симптоми се проявяват недвигателните симптоми, които включват RBD, нарушение на обонянието, запек, уринарни нарушения, ортостатична хипотония, дневна сънливост и депресия. При засягане на над 50% от невроните в substantia nigra се проявяват и двигателните симптоми – тремор в покой, мускулна ригидност и брадикинезия. С прогресията на заболяването възникват периоди на влошаване на двигателните и недвигателни симптоми (off периоди) и дискинезии. Протичането на заболяването е хетерогенно, с бавно

ABSTRACT

PARKINSON'S DISEASE

I. Milanov

Department neurology, Medical University, Sofia
University Neurological and Psychiatric
Hospital „St. Naum", Sofia

The prevalence of Parkinson's disease is increasing due to improved diagnostic methods, extended life expectancy and the presence of more harmful substances in the environment. The disease is idiopathic, less often (3-5%) there are genetic factors. Pathophysiology is related to the complex relationships of aberrant α-synuclein protein aggregation, mitochondrial dysfunction, lysosomes and vesicular transport, synaptic transport disorders, and neuroinflammation. Pathophysiology is best explained by Braak's hypothesis. According to it, the disease begins with the appearance of Lewy bodies in the medulla oblongata and bulbus olfactorius or in the gastrointestinal tract and is spread by n. vagus to the brainstem. In addition to dopamine deficiency, there is a disorder of serotonin, acetylcholine and norepinephrine. About 10 years before the onset of motor symptoms, nonmotor symptoms appear, which include RBD, olfactory disturbances, constipation, urinary disorders, orthostatic hypotension, daytime sleepiness, and depression. When more than 50% of the neurons in the substantia nigra are affected, motor symptoms also appear – tremor at rest, muscle rigidity and bradykinesia. As the disease progresses, periods of worsening of motor and non-motor symptoms (off periods) and dyskinesias occur. The course of the disease is heterogeneous, with slowly and rapidly progressive forms. The diagnosis is made clinically, and the effect of levodopa symptoms is assessed.

Treatment of Parkinson's disease is symptomatic

и бързо прогресиращи форми. Диагнозата се поставя клинично, като се оценява и повлияването на симптомите от леводопа.

Лечението на Паркинсоновата болест е симптоматично и се започва при възникване на инвалидизиращи симптоми. Лечението се провежда основно с леводопа, допаминови агонисти, MAO-B и COMT инхибитори. Ранното прилагане на леводопа е спорно. При пациенти с тежки дизкинезии се прилага антагониста на глутаматните NMDA рецептори amantadine. Могат да се приложат също ентерална инфузия на суспензия levodopa/carbidopa, levodopa/carbidopa гел с entacapone или дълбока мозъчна стимулация на nucleus subthalamicus или globus pallidus internus. Едностранна фокусирана ултразвукова таламотомия или дълбока мозъчна стимулация на thalamus могат да се приложат при предимно изразен тремор. Лечението на немоторните симптоми не се различава от това на пациентите в общата популация.

В заключение през последните години болестността от Паркинсонова болест нараства, но не се установява напредък по отношение на лечението на заболяването.

Ключови думи: диагностика, етиология, патогенеза, Паркинсонова болест, лечение

and begins when debilitating symptoms occur. Treatment is mainly with levodopa, dopamine agonists, MAO-B and COMT inhibitors. The early use of levodopa is controversial. The glutamate NMDA receptor antagonist amantadine is used in patients with severe dyskinesia. Enteral infusion of levodopa/carbidopa suspension, levodopa/carbidopa gel with entacapone or deep brain stimulation of nucleus subthalamicus or globus pallidus internus may also be used. Unilateral focused ultrasound thalamotomy or deep brain stimulation of the thalamus may be used for predominantly tremor form. The treatment of non-motor symptoms does not differ from that of patients in the general population.

In conclusion, in recent years, the prevalence of Parkinson's disease has increased, but no progress has been made in the treatment of the disease.

Key words: diagnosis, etiology, pathogenesis, Parkinson's disease, treatment

Паркинсоновата болест е най-честата причина за паркинсонов синдром (5). Представлява бавно прогресиращо невродегенеративно заболяване. През последните години болестността нараства поради подобрените диагностични методи, удължената продължителност на живота и може би поради нарастващата индустриализация с наличие на повече вредности в околната среда. Болестността нараства след 50 годишна възраст и достига максимум около 90 годишна възраст, като засяга малко по-често мъжете (5).

В повечето случаи заболяването е идиопатично, по-рядко (3-5%) има участие на генетични фактори (7). Установени са мутации в около 10 гена (най-често SNCA, LRRK2, PRKN, PINK1 и GBA), които предизвикват моногенна Паркинсонова болест (7). Установени са около 90 други гена, които колективно допринасят за предразположението към заболяването (45). Генетичните фактори взаимодействат с различни фактори от околната среда, които действат в продължение на години (7). Повишеният риск от заболяването е свързан с MPTP, хербициди, пестициди и експозиция на тежки метали, а намаленият риск – с тютюнопушене, консумация на кафе и кофеинови напитки, високи плазмени нива на урати, прием на НСПВС и физическа активност (5). Паркинсоновата болест вероятно не е единна общност (7). Различни причини могат да доведат до Паркинсонов синдром, проявя-

ващ се със сходни симптоми, но протичането на заболяването е много вариабилно (5).

Патофизиологията е свързана с комплексните взаимоотношения от агрегирането на аберантен α-синуклеин протеин, дисфункцията на митохондриите, лизозомите и везикулния транспорт, нарушения синаптичен транспорт и невровъзпалението (33). Патофизиологията на заболяването най-добре се обяснява с хипотезата на Braak (9). Според нея Паркинсоновата болест започва от продълговатия мозък и bulbus olfactorius с поява на телца на Lewy. Този ранен стадии (1 и 2) се проявява с ранни симптоми, преди появата на двигателните нарушения – нарушено обоняние и поведенчески нарушения по време на REM съня (RBD). През следващите стадии (3 и 4) патологията прогресира към substantia nigra pars compacta и други структури на mesencephalon и базалната част на предния мозък (вентралните базални ганглии, nucleus basalis, диагоналната панделка на Broca, substantia innominata, медиалното септално ядро), свързан с продукцията на ацетилхолин. Настъпва ускорена смърт на допаминергичните и неврони в другите засегнати области. Увреждането но тези области води до поява на типичните симптоми на заболяването. Настъпва дисбаланс между директния (възбуждащ) и индиректния (потискащ) път през базалните ганглии. С прогресията на заболяването патологията прогресира към мозъчната кора, с поява на когнитивни нарушения и халюцинации (9). В ранните стадии на заболяването подобни патохистологични промени се установяват в множество органи (colon, кожа и слюнчени жлези), което показва, че засягането е мултисистемно (14). В засегнатите неврони се образуват агрегати от патологично нагънат α-synuclein протеин (телца на Lewy), които предизвикват загиване на допаминергичните неврони. При някои пациенти телцата на Lewy първоначално възникват не в ствола, а в гастроинтестиналната система и се разпространяват чрез n. vagus към мозъчния ствол (9). Възможно е да се дължат на промени в микробиотата на червата (30). Някои пептиди, отделяни от α-synuclein протеин се превръщат в антигенни епитопи и предизвикват цитотоксични Т-клетъчни и хелперни отговори. При 40% от пациентите с Паркинсонова болест се установяват имунни отговори към α-synuclein протеин, както при класическите автоимунни заболявания (34).

Освен дефицита на допамин, възниква нарушение на серотонина (21, 40, 45, 49), ацетилхолина (21, 44, 49) и норадреналина (49). Предполага се също нарушение на канабиноидните, опиоидните и глутаматергичните системи (32). Най-много проучвания има по отношение на серотониновата система и нейното участие в някои от симптомите на заболяването (тремор, когниция, депресия и психоза) и в някои от усложненията (дискинезии), предизвикани от лечението с леводопа (32). Проучванията са насочени предимно към 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A} рецепторите, както и към модулацията на серотониновия 5-HT-специфичен транспортер (SERT).

Клинично около 10 години преди възникването на двигателните симптоми постепенно в продължение на години се проявяват недвигателните симптоми, които включват RBD, нарушение на обонянието, запек, уринарни нарушения, ортостатична хипотония, дневна сънливост и депресия (6, 7). Тези ранни симптоми не са специфични за Паркинсонова болест и не са достатъчни за поставяне на диагнозата (5, 7). Над 90% от пациентите с RBD развиват Паркинсонова болест, деменция с телца на Lewy или множествена системна атрофия (25). При засягане на над 50% от невроните в substantia nigra се проявяват и двигателните симптоми – тремор в покой, мускулна ригидност и брадикинезия (23). При някои от пациентите с тремор в покой възниква и тремор с известно забавяне след протягане на ръцете пред тялото, който се нарича отново появяващ се тремор (48). Този тремор е свързан

с активност на първичната моторна кора и има общи патофизиологични механизми с тремора в покой (35).

С прогресията на заболяването възникват периоди на влошаване на двигателните и недвигателни симптоми (off периоди) и дискинезии по време на по-високите концентрации на приеманата леводопа (15). Дискинезиите са свързани с по-дългата продължителност на заболяването и приема на високи дози леводопа, а не толкова с продължителността на лечението с леводопа (20). Двигателните флуктуации и дискинезии възникват вследствие на дълготрайния перорален прием на леводопа с последващи структурни промени в пластичността на стриарните неврони и нарушения в глутаматергичната и допаминергична трансмисия (12, 52). Значение има пулсовата стимулация на допаминергичните рецептори от леводопа с къс полуживот, но също така и прогресията на невродегенерацията (13). Прилагането на леводопа щадяща терапия отлага появата на двигателните усложнения (13).

Немоторните симптоми, които възникват още в продромалния стадии (хипосмия, RBD, запек и депресия) с прогресията на заболяването също се засилват (49). Други сетивни симптоми са зрителни и соматосензорни нарушения и болка. Автономните симптоми освен запек включват ортостатична хипотония и уринарни нарушения (ноктурия, спешно и често уриниране), които също нарастват с прогресията на заболяването. Невропсихичните симптоми са тревожност, апатия и депресия, а в по-късните стадии на заболяването – и психози (49). Леки когнитивни нарушения могат да се наблюдават още в началото на заболяването и по-късно да прогресират до деменция с телца на Lewy (57).

Напредналата Паркинсонова болест се характеризира с тежки off периоди, дискинезии, когнитивни нарушения, апатия, халюцинации, ексцесивна дневна сънливост, автономни нарушения, дизфагия, дизартрия, постурални нарушения, „замръзване" на походката и чести падания (38). Тези симптоми трудно се повлияват от терапия, защото не са свързани с допаминергичната система.

Протичането на заболяването е хетерогенно, с бавно и бързо прогресиращи форми (5). Липсата на прогресия или много бързата прогресия налагат ревизиране на диагнозата (7). При пациентите с бавно прогресиращи форми обикновено има добро повлияване от медикаменти, докато при бързо прогресиращите форми повлияването е по-лошо (5). Пациентите могат да се разделят на три форми, според тежестта на двигателните и недвигателни симптоми, скоростта на прогресия и повлияването от лечение (17). Леките форми се наблюдават при около 50% от пациентите, междинните – при 35% и тежките – при 15% (17). Средната продължителност на живота на пациентите е от 3,5 до 20 години, в зависимост от формата на заболяването (39). Най-честата причина за смъртен изход е аспирационната пневмония (47).

Пациентите с Паркинсонова болест не са с повишен риск от инфекция със SARS-CoV-2 вирус, предизвикваща COVID-19 (7). Те обаче развиват по-тежки респираторни усложнения, особено пациентите с напреднала Паркинсонова болест (3, 22). При някои пациенти симптомите на Паркинсоновата болест се влошават по време на COVID-19 инфекцията, поради намалената физическа активност и стреса (22, 29). Спорно е дали COVID-19 повишава риска от развитие на Паркинсонова болест, но засега няма сериозно потвърждение на тази хипотеза (11, 16, 42). Бъдещи проучвания ще докажат дали SARS-CoV-2 тригерира каскада от невродегенерация след навлизането си през назалната мукоза и достигане до мозъка чрез n. olfactorius. Тази теза се лансира по аналогия с пандемията от т.н. Испански грип 1918 г., която се последва от Паркинсонова болест при много пациенти (11).

Диагнозата се поставя клинично, като се оценява и повлияването на симптомите от леводопа (5, 7). За

да се прецени че симптомите не се повлияват от леводопа е необходимо да се приложи в доза от 1000 mg дневно в продължение на 4 седмици (7). Клиничните диагностични критерии изискват наличие на брадикинезия, тремор в покой и мускулна ригидност (48). Пациентите трябва да отговарят на 2 от 4 подкрепящи критерии: – тремор в покой, – драматично подобрение на симптомите при прилагане на допаминергична терапия (леводопа), – наличие на дискинезии, индуцирани от приема на леводопа, – нарушено обоняние или сърдечна симпатикова денервация, която се установява с iodine-123-meta-iodobenzylguanidine миокардна сцинтиграфия. С това изследване се оценява поемането на норадреналин от сърцето, което зависи от интактната функция на постганглионарните симпатикови неврони (48). Дискинезиите обаче възникват години след прилагане на лечението с допаминергични медикаменти и нямат стойност за ранната диагноза на заболяването (2). Анамнезата за роднини от първа линия с Паркинсонова болест повишават вероятността за поставяне на диагнозата (6).

Наличието на някои допълнителни симптоми поставя диагнозата под въпрос и изисква повече внимание (7). Един от типичните симптоми насочващи към атипичен Паркинсонов синдром е походката на широка основа, придружена от нарушена тандемна походка и невъзможност за 10 последователни стъпки в една линия (1).

За отдиференциране от есенциален тремор може да се приложи в трудните случаи еднофотонна емисионна компютърна томография с допаминов транспортер (SPECT). SPECT установява пресинаптичната невронна дисфункция при Паркинсонова болест и другите невродегенеративни Паркинсонови синдроми. Установява се намалено поемане на радиолиганда, който се свързва с допаминовия транспортер в базалните ганглии. Това изследване не може да разграничи Паркинсонова болест от други Паркинсонови синдроми (множествена системна атрофия и прогресивна супрануклеарна парализа), които също протичат със засягане на допаминовата транспортна система.

Магнитно резонансната томография се прилага за отдиференциране на съдов паркинсонизъм, множествена системна атрофия и прогресивна супрануклеарна парализа (5).

Лечението на Паркинсоновата болест е симптоматично и се започва при възникване на инвалидизиращи симптоми (7). Насочено е основно към повлияване на двигателните симптоми (5). Лечението се провежда основно с леводопа, допаминови агонисти и MAO-B инхибитори (24). Ранното прилагане на леводопа е спорно (19, 28, 56), но прилагането във високи дози води до възникване на дискинезии, за разлика от допаминовите агонисти и MAO-B инхибиторите (28). Допаминовите агонисти обаче често предизвикват нарушения на импулсния контрол (26). С прогресията на заболяването са необходими почести приеми на леводопа, поради загуба на възможността за складиране на допамина и загуба на дълготрайния отговор към допаминергични медикаменти (15). Възникват флуктуации в отговора към допаминергичните медикаменти, с on и off периоди и дискинезии (7). Някои пациенти с времето развиват резистентност към леводопа, поради наличие на бактериални декарбоксилази в червата, вследствие на хроничен запек, бактериално разрастване и ензимна индукция вследствие на дълготрайния прием на леводопа (41, 54).

MAO-B и COMT инхибиторите удължават ефекта от приложената леводопа. Прилагането обаче на комбинацията от levodopa/carbidopa и COMT инхибитора entacapone (който удължава периферния полуживот на levodopa) не води до забавяне на възникването и тежестта на дискинезиите (53). При пациенти с тежки off периоди се прилагат подкожни инжекции от апо-

morphine или инхалационна леводопа (36). При пациенти с тежки дизкинезии се прилага антагониста на глутаматните NMDA рецептори amantadine (24, 46). Могат да се приложат също ентерална инфузия на суспензия levodopa/carbidopa (24) или дълбока мозъчна стимулация на nucleus subthalamicus или globus pallidus internus (10). Прилагането на ентерална инфузия води до намаляване на off периодите и нарастване на on периодите без дискинезии (55). Подобряват се съня, настроението и гастроинтестиналните нарушения (4). При до 50% от пациентите може да възникне хронична полиневропатия, която се повлиява от лечение с витамин B_1 и B_{12} (43). Подобна полиневропатия възниква по-рядко и при пациенти получаващи перорално леводопа (37). Разработена е и нова формула комбинираща levodopa/carbidopa гел с entacapone с оглед удължаване на полуживота на леводопа (50). При тази тройна комбинация количеството на леводопа може да се намали с 20% (50). Провеждат се клинични проучвания за подкожно приложение на леводопа (27). При пациенти с предимно изразен тремор могат да се приложат едностранна фокусирана ултразвукова таламотомия или дълбока мозъчна стимулация на thalamus (8).

Лечението на немоторните симптоми не се различава от това на пациентите в общата популация. При пациенти с деменция си прилага rivastigmine (18). Няма сигурни данни за ефекта от приложението на donepezil и galantamine (51). Депресията се повлиява от трициклични, SSRI и SNRI антидепресанти и репетитивна транскраниална магнитна стимулация (51). Допаминовият агонист pramipexole също повлиява депресията (51). Няма проведени проучвания за лечение на тревожността и апатията. Лечението на психозата започва със спиране на медикаментите, които могат да допринасят за нея (антихолинергични, amantadine, допаминови агонисти, MAO-B инхибитори и понякога леводопа). Това може да доведе до влошаване на симптомите на заболяването. При необходимост се прилагат clozapine, quetiapine или pimavanserin (51). Няма проведени проучвания за повлияване на инсомнията, умората и дневната сънливост (51). RBD се повлиява от melatonin (6-15 mg) и clonazepam (0,5-1,0 mg), въпреки че няма сигурни данни (31).

Лечението на автономните нарушения не е специфично. При ортостатична хипотония, която се влошава от допаминергични медикаменти, се прилагат fludrocortison, midodrine и droxidopa (51). При запек се използват лаксативи, при сексуална дисфункция – sildenafil (51). Няма проучвания за лечение на уринарните нарушения. За лечение на сиалореята се прилагат инжектиране на ботулинов токсин, glycopyrrolate и сублингвално atropin (51).

Все още не съществуват медикаменти модифициращи хода на заболяването, които да могат да забавят неговата прогресия (51).

В заключение през последните години болестността от Паркинсонова болест нараства, но не се установява напредък по отношение на лечението на заболяването. Разработват се нови форми на леводопа за инхалационен и субкутанен прием, както и агонисти и антагонисти на серотониновите рецептори, но те все още не намират клинично приложение.

Литература

1. Abdo, W.F., Borm, G.F., Munneke, M., Verbeek, M.M., Esselink, R.A., Bloem, B.R. Ten steps to identify atypical parkinsonism. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2006, 77, 1367-1369.
2. Ahlskog, J.E., Muenter, M.D. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. Mov. Disord., 2001, 16, 3, 448-458.
3. Antonini, A., Leta, V., Teo, J., Chaudhuri, K.R. Outcome of Parkinson's disease patients affected by COVID-19. Mov. Disord., 2020, 35, 905-908.

4. Antonini, A., Poewe, W., Chaudhuri, K.R., Jech, R., Pickut, B., Pirtosek, Z., Szasz, J., Valldeoriola, F., Winkler, C., Bergmann, L., Yegin, A., Onuk, K., Barch, D., Odin, P., GLORIA study co-investigators. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry. Parkinsonism Relat. Disord., 2017, 45, 13-20.
5. Armstrong, M.J., Okun, M.S. Diagnosis and treatment of Parkinson disease a review. JAMA, 2020, 323, 6, 548-560.
6. Berg, D., Postuma, R.B., Adler, C.H., Bloem, B.R., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C.G., Halliday, G., Joseph, L., Lang, A.E., Liepelt-Scarfone, I., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C.W., Poewe, W., Stern, M., Deuschl, G., MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. Mov. Disord., 2015, 30, 12, 1600-1611.
7. Bloem, B.R., Okun, M.S., Klein, C. Parkinson's disease. Lancet, 2021, 397, 2284–303.
8. Bond, A.E., Shah, B.B., Huss, D.S., Dallapiazza, R.F., Warren, A., Harrison, M.B., Sperling, S.A., Wang, X.Q., Gwinn, R., Witt, J., Ro, S., Elias, W.J. Safety and efficacy of focused ultrasound thalamotomy for patients with medication-refractory, tremor-dominant Parkinson disease: a randomized clinical trial. JAMA Neurol., 2017, 74, 12, 1412-1418.
9. Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R.A., Jansen Steur, E.N., Braak, E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol. Aging, 2003, 24, 2, 197-211.
10. Bratsos, S., Karponis, D., Saleh, S.N. Efficacyand safety of deep brain stimulation in the treatment of parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Cureus, 2018, 10, 10, e3474.
11. Brundin, P., Nath, A., Beckham, J.D. Is COVID-19 a perfect storm for Parkinson's disease? Trends Neurosci., 2020, 43, 931-933.
12. Calabrese, V., Santoro, A., Monti, D., Crupi, R., Di Paola, R., Latteri, S., Cuzzocrea, S., Zappia, M., Giordano, J., Calabrese, E.J., Franceschi, C. Aging and Parkinson's disease: inflammaging, neuroinflammation and biological remodeling as key factors in pathogenesis. Free Radic. Biol. Med., 2018, 115, 80-91.
13. Cenci, M.A., Riggare, S., Pahwa, R., Eidelberg, D., Hauser, R.A. Dyskinesia Matters. Movement Disorders, 2019.
14. Chahine, L.M., Beach, T.G., Brumm, M.C., et al. In vivo distribution of alpha-synuclein in multiple tissues and biofluids in Parkinson disease. Neurology, 2020, 95, e1267-1284.
15. Chou, K.L., Stacy, M., Simuni, T., Miyasaki, J., Oertel, W.H., Sethi, K., Fernandez, H.H., Stocchi, F. The spectrum of "off" in Parkinson's disease: what have we learned over 40 years? Parkinsonism Relat. Disord., 2018, 51, 9-16.
16. Cohen, M.E., Eichel, R., Steiner-Birmanns, B., Janah, A., Ioshpa, M., Bar-Shalom, R., Paul, J.J., Gaber, H., Skrahina, V., Bornstein, N.M., Yahalom, G. A case of probable Parkinson's disease after SARS-CoV-2 infection. Lancet Neurol., 2020, 19, 804-805.
17. DePablo-Fernández, E., Lees, A.J., Holton, J.L., Warner, T.T. Prognosis and neuropathologic correlation of clinical subtypes of Parkinson disease. JAMA Neurol., 2019, 76, 4, 470-479.
18. Emre, M., Aarsland, D., Albanese, A., et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. N. Engl. J. Med., 2004, 351, 24, 2509-2518.
19. Espay, A.J., Lang, A.E. Common myths in the use of levodopa in Parkinson disease: when clinical trials misinform clinical practice. JAMA Neurol., 2017, 74, 6, 633-634.
20. Espay, A.J., Morgante, F., Merola, A., Fasano, A., Marsili, L., Fox, S.H., Bezard, E., Picconi, B., Calabresi, P., Lang, A.E. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: current and evolving concepts. Ann. Neurol., 2018, 84, 6, 797-811.
21. Factor, S.A., McDonald, W.M., Goldstein, F.C. The role of neurotransmitters in the development of Parkinson's disease–related psychosis. Eur. J. Neurol., 2017, 24, 10, 1244-1254.
22. Fasano, A., Antonini, A., Katzenschlager, R., Krack, P., Odin, P., Evans, A.H., Foltynie, T., Volkmann, J., Merello, M. Management of advanced therapies in Parkinson's disease patients in times of humanitarian crisis: The COVID-19 experience. Movement Disorders Clinical Practice, 2020, 7, 4, 361-372.
23. Fearnley, J.M., Lees, A.J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. Brain, 1991,

114, 5, 2283-2301.

24. Fox, S.H., Katzenschlager, R., Lim, S.Y., Barton, B., de Bie, R.M.A., Seppi, K., Coelho, M., Sampaio, C. Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. Mov. Disord., 2018, 33, 8, 1248-1266.
25. Galbiati, A., Verga, L., Giora, E., Zucconi, M., Ferini-Strambi, L. The risk of neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Sleep Med. Rev., 2019, 43, 37-46.
26. Garcia-Ruiz, P.J., Martinez Castrillo, J.C., Alonso-Canovas, A., Alonso-Canovas, A., Barcenas, A.H., Vela, L., Alonso, P.S., Mata, M., Gonzalez, N.O., Fernandez, I.M. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2014, 85, 8, 840-844.
27. Giladi, N., Caraco, Y., Gurevich, T., Djaldetti, R. Pharmacokinetics and safety of ND0612L (levodopa/carbidopa for subcutaneous infusion): Results from a phase II study in moderate to severe Parkinson's disease. [abstract]. Neurology, 2015, 84, Suppl. P1, 187.
28. Gray, R., Ives, N., Rick, C., Patel, S., Gray, A., Jenkinson, C., McIntosh, E., Wheatley, K., Williams, A., Clarke, C.E. PD Med Collaborative Group. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. Lancet, 2014, 384 (9949), 1196-1205.
29. Helmich, R.C., Bloem, B.R. The impact of the COVID-19 pandemic on Parkinson's disease: hidden sorrows and emerging opportunities. J. Parkinsons Dis., 2020, 10, 351-354.
30. Horsager, J., Andersen, K.B., Knudsen, K., et al. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. Brain, 2020, 143, 3077-3088.
31. Howell, M.J., Schenck, C.H. Rapid eye movement sleep behavior disorder and neurodegenerative disease. JAMA Neurol., 2015, 72, 6, 707-712.
32. Huot, P., Sgambato-Faure, V., Fox, S.H., McCreary, A.C. Serotonergic Approaches in Parkinson's Disease: Translational Perspectives, an Update. ACS Chem. Neurosci., 2017, 8, 5, 973-986.
33. Kalia, L.V., Lang, A.E. Parkinson's disease. Lancet, 2015, 386, 896-912.
34. Kam, T.I., Mao, X., Park, H., et al. Poly(ADP-ribose) drives pathologic alpha-synuclein neurodegeneration in Parkinson's disease. Science, 2018, 362, 8407.
35. Leodori, G., Belvisi, D., De Bartolo, M.I., Fabbrini, A., Costanzo, M., Vial, F., Conte, A., Hallett, M., Berardelli, A. Re-emergent Tremor in Parkinson's Disease: The Role of the Motor Cortex. Movement Disorders, 2020, 35, 6,1002-1011.
36. LeWitt, P.A., Hauser, R.A., Pahwa, R., Isaacson, S.H., Fernandez, H.H., Lew, M., Saint-Hilaire, M., Pourcher, E., Lopez-Manzanares, L., Waters, C., Rudzínska, M., Sedkov, A., Batycky, R., Oh, C., PAN-PD Study Investigators. Safety and efficacy of CVT-301 (levodopa inhalation powder) on motor function during off periods in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurol., 2019, 18, 2, 145-154.
37. Loens, S., Chorbadzhieva, E., Kleimann, A., Dressler, D., Schrader, C. Effects of levodopa/carbidopa intestinal gel versus oral levodopa/carbidopa on B vitamin levels and neuropathy. Brain Behav., 2017, 7, e00698.
38. Luquin, M.R., Kulisevsky, J., Martinez-Martin, P., Mir, P., Tolosa, E.S. Consensus on the definition of advanced Parkinson's disease: a neurologists-based Delphi study (CEPA Study). Parkinsons Dis., 2017, 4047392.
39. Macleod, A.D., Taylor, K.S., Counsell, C.E. Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov. Disord., 2014, 29, 13, 1615-1622.
40. Maillet, A., Krack, P., Lhommée, E., Météreau, E., Klinger, H., Favre, E., Le Bars, D., Schmitt, E., Bichon, A., Pelissier, P., Fraix, V., Castrioto, A., Sgambato-Faure, V., Broussolle, E., Tremblay, L., Thobois, S. The prominent role of serotonergic degeneration in apathy, anxiety and depression in de novo Parkinson's disease. Brain, 2016, 139, 9, 2486-2502.
41. Maini Rekdal, V., Bess, E.N., Bisanz, J.E., Turnbaugh, P.J., Balskus, E.P. Discovery and inhibition of an inter-

species gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. Science, 2019, 364.
42. Merello, M., Bhatia, K.P., Obeso, J.A. SARS-CoV-2 and the risk of Parkinson's disease: facts and fantasy. Lancet Neurol., 2021, 20, 94-95.
43. Merola, A., Romagnolo, A., Zibetti, M., Bernardini, A., Cocito, D., Lopiano, L. Peripheral neuropathy associated with levodopa-carbidopa intestinal infusion: A long-term prospective assessment. Eur. J. Neurol., 2016, 23, 501-509.
44. Morris, R., Martini, D.N., Madhyastha, T., Kelly, V.E., Grabowski, TJ., Nutt, J., Horak, F. Overview of the cholinergic contribution to gait, balance and falls in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat. Disord., 2019, 63, 20-30.
45. Nalls, M.A., Blauwendraat, C., Vallerga, C.L., et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. Lancet Neurol., 2019, 18, 1091-102.
46. Pahwa, R., Tanner, C.M., Hauser, R.A., Isaacson, S.H., Nausieda, P.A., Truong, D.D., Agarwal, P., Hull, K.L., Lyons, K.E., Johnson, R., Stempien, M.J. ADS-5102 (amantadine) extended-release capsules for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease (EASE LID study): a randomized clinical trial. JAMA Neurol., 2017, 74, 8, 941-949.
47. Pennington, S., Snell, K., Lee, M., Walker, R. The cause of death in idiopathic Parkinson's disease. Parkinsonism Relat. Disord., 2010, 16, 7, 434-437.
48. Postuma, R.B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C.W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A.E., Halliday, G., Goetz, C.G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B.R., Adler, C.H., Deuschl, G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease: MDS-PD Clinical Diagnostic Criteria. Mov. Disord., 2015, 30, 1591-1601.
49. Schapira, A.H.V., Chaudhuri, K.R., Jenner, P. Non-motor features of Parkinson disease. Nat. Rev. Neurosci., 2017, 18, 7, 435-450.
50. Senek, M., Nielsen, E.I., Nyholm, D. Levodopa- entacapone-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: A randomized crossover study. Mov. Disord., 2017, 32, 283-286.
51. Seppi, K., Ray Chaudhuri, K., Coelho, M., Fox, S.H., Katzenschlager, R., Lloret, S.P., Weintraub, D., Sampaio, C., the collaborators of the Parkinson's Disease Update on Non-Motor Symptoms Study Group on behalf of the Movement Disorders Society Evidence-Based Medicine Committee. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. Mov. Disord., 2019, 34, 2, 180-198.
52. Stansley, B.J., Yamamoto, B.K. L-DOPA and brain serotonin system dysfunction. Toxics, 2015, 3, 75-88.
53. Stocchi, F., Rascol, O., Kieburtz, K., Poewe, W., Jankovic, J., Tolosa, E., Barone, P., Lang, A.E., Olanow, C.W. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. Ann. Neurol., 2010, 68, 1, 18-27.
54. Van Kessel, S.P., Frye, A.K., El-Gendy, A.O., Castejon, M., Keshavarzian, A., van Dijk, G., El Aidy, S. Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. Nat. Commun., 2019, 10, 310.
55. Van Wamelen, D.J., Grigoriou, S., Chaudhuri, K.R., Odin, P. Continuous drug delivery aiming continuous dopaminergic stimulation in Parkinson's disease. Journal of Parkinson's Disease, 2018, 8, S65-S72.
56. Verschuur, C.V.M., Suwijn, S.R., Boel, J.A., et al. for the LEAP Study Group. Randomized delayed-start trial of levodopa in Parkinson's disease. N. Engl. J. Med., 2019, 380, 315-324.
57. Williams-Gray, C.H., Mason, S.L., Evans, J.R., Foltynie, T., Brayne, C., Robbins, T.W., Barker, R.A. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2013, 84, 11, 1258-1264.

Адрес за кореспонденция:
Акад. И. Миланов
Многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия „Св. Наум",
Ул. "Любен Русев" 1, София 1113
e-mail: milanovivan@yahoo.com

Address for correspondence:
Acad. I. Milanov
University Neurological and Psychiatric Hospital "St. Naum"
1, Louben Roussev str., Sofia 1113, Bulgaria
e-mail: milanovivan@yahoo.com