

Motoriske symptomer ved Parkinsons sykdom

Sammendrag

Bakgrunn. Parkinsons sykdom er i den tidlige fasen dominert av et motorisk symptombilde som kalles parkinsonisme. Men når sykdommen utvikler seg, kan det også oppstå ikke-motoriske plager og motoriske komplikasjoner. I denne artikkelen beskriver vi diagnostikk av parkinsonisme og de ulike motoriske komplikasjonene ved Parkinsons sykdom og gir anbefalinger for behandling av de disse symptomene.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på internasjonale kunnskapsbaserte publikasjoner om behandling av Parkinsons sykdom og den norske behandlingsanbefaling utarbeidet av Interessegruppen for Parkinsons sykdom i Norge.

Resultater og fortolkning. Motoriske symptomer som hviletremor, akinesi, rigiditet og økt falltendens er kardinaltegnene ved Parkinsons sykdom. Når diagnosen er stilt, bør man vurdere sykdomsmodulerende behandling med selegilin hos yngre pasienter. Dersom symptomene gir vesentlig funksjonssvikt, starter man i tillegg symptomatisk behandling. Det anbefales primært å bruke dopaminagonist hos yngre pasienter og levodopa hos eldre. Når pasientene utvikler motoriske komplikasjoner, er det viktig å foreta en best mulig kartlegging av problemene for å komme frem til best mulig behandlingsstrategi. Det kan være vanskelig å oppnå en tilfredsstillende effekt i hvert enkelt tilfelle, og man må da overveie dyp hjernestimulering hos yngre eller ev. behandling med infusjon av apomorfin eller levodopa.

Jan Petter Larsen

jpl@sus.no
Nevrologisk avdeling
Stavanger universitetssjukehus
4068 Stavanger
og
Nasjonalt kompetansesenter
for bevegelsesforstyrrelser
Stavanger universitetssjukehus

Antonie Giæver Beiske

Nevrologisk avdeling
Akershus universitetssykehus

Svein Ivar Bekkelund

Nevrologisk avdeling
Universitetssykehuset Nord-Norge

Espen Dietrichs

Nevrologisk avdeling
Rikshospitalet
og
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

Ole-Bjørn Tysnes

Nevrologisk avdeling
Haukeland Universitetssykehus

Steinar T. Vilming

Nevrologisk avdeling
Ullevål universitetssykehus

Jan O. Aasly

Nevrologisk avdeling
St. Olavs Hospital
og
Institutt for nevromedisin
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Parkinsons sykdom er en kronisk og gradvis progredierende sykdom. Diagnosen forutsetter typiske patologiske forandringer i spesielle deler av hjernen og tilstedeværelse av et karakteristisk motorisk symptombilde som kalles parkinsonisme (1). I den tidlige fasen av sykdommen dominerer de motoriske symptomene, men når sykdommen utvikler seg, kan det oppstå ikke-motoriske plager som depresjon, søvnvansker og kognitiv svikt og det som kalles motoriske komplikasjoner. Disse kan være relatert både til selve sykdomsprosessen og til den medikamentelle behandlingen. Vi beskriver i denne artikkelen diagnostikk av parkinsonisme og de ulike motoriske komplikasjonene ved Parkinsons sykdom og gir anbefalinger for behandling av de motoriske symptomene.

Metode

Artikkelen er basert på internasjonale kunnskapsbaserte publikasjoner om behandling av Parkinsons sykdom (2–4) og vår norske behandlingsanbefaling, som sist ble revidert høsten 2006 (5). Da ulike ekspertgrupper kan

gi ulike forslag til behandlingsstrategier på noen av problemområdene pga. utilstrekkelig kunnskapsgrunnlag i litteraturen, er forfatterne egne behandlingserfaringer trukket inn i vurderingen.

Motoriske symptomer

Parkinsonisme kan mistenkes hos pasienter med gradvis utvikling av funksjonsproblemer med langsomme bevegelser og klossethet. Hos andre pasienter kan det være skjelling eller en påfallende rask aldring, som gjør at parkinsonisme mistenkes. Parkinsonisme diagnostiseres ved påvisning av to eller flere av følgende fire kardinaltegn (1): hviletremor, rigiditet, akinesi og posturale endringer. Den hviletremor man observerer ved parkinsonisme er relativt grov og langsom (4–6 Hz) og forsvinner ved aktivitet. Aksjonstremor og postural tremor kan også forekomme ved parkinsonisme, men er ikke typisk for tilstanden. Postural tremor er vanligvis forårsaket av essensiell tremor. Rigiditet defineres som økt motstand mot passive bevegelser. Ved innslag av tremor kan denne rigiditet føles som en tannhjulsrigiditet. Ved mistanke om parkinsonisme bør man undersøke med henblikk på rigiditet både i nakke og ekstremiteter. Akinesi betyr at pasientene har vansker både med å starte og gjennomføre bevegelser, og er vanligvis mest uttalt ved mindre og repeterte bevegelser. Redusert medsving av én eller begge armer ved gange og nedsatt ansiktsmimikk er typiske eksempler. Man tester best akinesi ved å be pasienten gjøre gjentatte raske bevegelser som f.eks. pekefinger mot tommel (fingertapping) og pronasjons-/supinasjonsbevegelser i underarm. Ved vurdering av akinesi er det viktig å legge vekt på side-

Hovedbudskap

- Motoriske symptomer dominerer sykdomsbildet ved tidlig Parkinsons sykdom
- Når diagnosen er stilt, bør man vurdere sykdomsmodulerende behandling med selegilin
- Yngre pasienter anbefales primært å bruke dopaminagonist, mens eldre bør få levodopa
- De fleste pasienter utvikler motoriske komplikasjoner (motoriske fluktuasjoner og/eller dyskinesier)

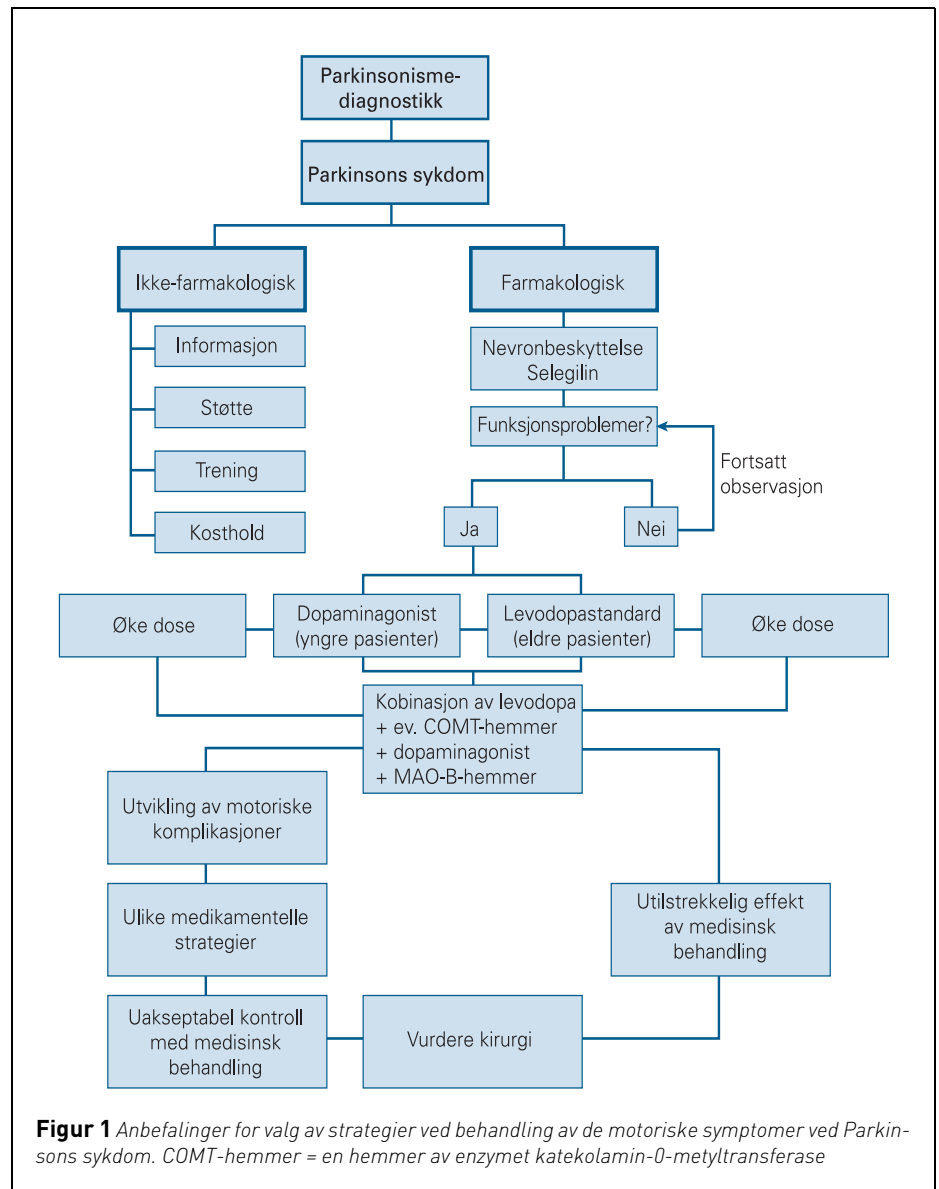
forskjeller. Posturale endringer ved parkinsonisme kan forårsake både økt falltendens og fremoverlutende kroppsholdning med fleksjonsmønster i armene og etter hvert også i knærne. Falltendensen skyldes svekkelse av posturale reflekser som normalt opprettholder kroppslivekten. Posturale endringer kommer gjerne litt ut i sykdomsforløpet.

Parkinsons sykdom er den hyppigste formen for parkinsonisme og utgjør kanskje 80% av tilfellene med parkinsonisme på nevrodegenerativt grunnlag. Sykdommen starter normalt asymmetrisk, ofte med hviletremor som et fremtredende symptom, og de motoriske symptomene responderer som regel godt på medikamentell behandling.

Initial behandling

Behandlingen av de motoriske symptomene ved Parkinsons sykdom kan enten være symptomatisk eller sykdomsmodulerende. Symptomatisk behandling søker å kompensere best mulig for den dopaminerge svikt i striatum, mens sykdomsmodulerende behandling søker å bremse utviklingen av sykdommen og dermed også alvorlighetsgraden av de motoriske symptomene. Figur 1 viser skjematisk de viktigste overveielser som er aktuelle. Anbefalingene er basert på den terapianbefaling som vi har utarbeidet i Interessegruppen for Parkinsons sykdom i Norge (5).

Parkinsons sykdom skyldes en kombinasjon av genetiske faktorer og miljøfaktorer. Den patologiske prosessen som fører til celledød i substantia nigra skjer sannsynligvis ved apoptose. Man antar at det kan være flere prosesser som fører til tap av dopaminerge nevroner. Disse inkluderer oksidativ stress, mitokondriedysfunksjon, eksitotoksitet med økt dannelse av nitrogenmonoksid, og inflammatoriske prosesser. Ulike tilnæringer har vært prøvd for å bremse den pågående nevrodegenerasjon, såkalt sykdomsmodulerende behandling. Selegilin er den substans som er mest omfattende undersøkt med tanke på dette. Prekliniske studier har vist at en selegilinmetabolitt motvirker apoptose i cellekulturer (6). Langtidsstudier har vist at behandling med selegilin i tidlige fase av Parkinsons sykdom gir klare fordeler sammenliknet med placebo. I en norsk-dansk femårsstudie utviklet pasienter behandlet med selegilin mindre uførhet og hadde mindre behov for levodopa (7). Dessuten syntes pasientene å ha redusert risiko for å utvikle motoriske fluktusjoner. En svensk undersøkelse publisert i 2006 viste nesten identiske resultater (8). Begge disse studiene synes å gi holdepunkter for at selegilin til en viss grad kan være med på å bremse sykdomsutviklingen. Rasagilin er et medikament nær beslektet med selegilin. Man håper at rasagilin har samme eller bedre effekt på sykdomsutviklingen som selegilin, men dette er foreløpig ikke så godt dokumentert at rasagilin har fått denne indika-



Figur 1 Anbefalinger for valg av strategier ved behandling av de motoriske symptomene ved Parkinsons sykdom. COMT-hemmer = en hemmer av enzymet katekolamin-*O*-metyltransferase

sjonen i Norge. Vi anbefaler derfor å starte med selegilin 10 mg daglig fra diagnosetidspunktet.

Verken i Norge eller internasjonalt er det enighet om når symptomatisk behandling av Parkinsons sykdom bør startes og hvilke medikamenter som bør velges initialt. De fleste mener nok likevel at oppstart med symptomatisk medikamentell behandling bør utsettes om sykdommen ikke innebærer et vesentlig sosialt funksjonstap. Av antiparkinsonistiske medikamenter har levodopa med dekarboksylasehemmer best effekt og minst bivirkninger. Grunnen til at mange likevel vil utsette behandlingen med levodopa, er risikoen for at behandlingen kan ha uheldige langtidseffekter, også i terapeutiske doser. Det er ikke entydige data på dette (9), men flere studier peker i retning av at motoriske komplikasjoner som oftest er forårsaket av pulset levodopastimulering. Det er også holdepunkter for at motoriske komplikasjoner inntreffer senere når behandlingen starter med dopaminagonist og levodopa

legges til ved behov, enn når pasientene får levodopa som monoterapi fra begynnelsen (10, 11). Dopaminagonister er derfor anbefalt av de fleste nevrologer som førstevalg hos yngre pasienter. Men hos eldre pasienter og hos pasienter som pga. andre sykdommer har kortere forventet levetid og dermed mindre risiko for langtidskomplikasjoner, er det vanlig å starte med levodopa. I Norge finnes det fem dopaminagonister på markedet. Medikamentene har god symptomatisk effekt den første tiden hos mange pasienter. Hos noen har disse legemidlene betydelige bivirkninger og beskjeden effekt, og forutsetningen for å fortsette med dopaminagonist er at medikamentet gir en effekt som minsker pasientens funksjonstap i en grad som er sosialt meningsfullt, og at ev. bivirkninger er akseptable. Om dette ikke er tilfelle, bør man velge levodopa. Medikamenter uten ergotbivirkninger foretrekkes (ropinirol, pramipexol og rotigotin).

Levodopa finnes både som standardpreparater og depotpreparater. Standardprepa-

Tabell 1 Norske og engelsk navn for de vanligste motoriske komplikasjoner som ses hos pasienter med Parkinsons sykdom

Norsk navn på manifestasjon	Engelsk navn	Kort beskrivelse
Doseavhengig forverring	End-of-dose deterioration eller wearing off	Forutsigbart fenomen der økende parkinsonistiske symptomer oppstår når virkningen av en levodopadose forsvinner
Overdoseringsdyskinesier	Peak dose dyskinesia	Forutsigbare hyperkinesier som oppstår ved serumkonsentrasjon over terapeutisk område
Morgendystoni	Early-morning dystonia	Forutsigbart fenomen som gir smertefulle, dystone vriddinger tidlig på morgenen, oftest i føttene
Difasiske dystonier eller dyskinesier	Diphasic dystonia and dyskinesia	Forutsigbare dystonier eller dyskinesier som forekommer både ved stigende og ved fallende serumkonsentrasjon
Plutselig av (off)	Sudden off	Rask uforutsigbar og tydelig forverring av parkinsonistiske symptomer
Jojo-fenomen	Jo-jo phenomena	Uforutsigbare raske svingninger mellom off- og on-faser
Tilfrysning	Freezing	En uforutsigbar uttalt tilstivning som kommer som oftest i av-fase, men kan i sjeldne tilfeller oppstå i på-fase (ukjent mekanisme)

rater gir muligens noe høyere pulsede levodopakonsentrasjoner i hjernen enn depotpreparatene, noe som teoretisk kan være uheldig med tanke på utvikling av motoriske komplikasjoner. Dette er imidlertid ikke vist i kliniske studier. Standardpreparat velges nå av de fleste pga. bedre absorpsjon, spesielt hos eldre, som ofte har uregelmessig ventrikkeløpning.

Doseringen av dopaminagonister og levodopapreparater må utprøves individuelt. Levodopa som initial monoterapi ved Parkinsons sykdom bør ikke doseres høyere enn 600 mg for standardpreparat og 800 mg for depotformulering. Om det er nødvendig med høyere dosering, bør man vurdere å legge til eller oppjustere en dopaminagonist. Om man ved oppstart av antiparkinsonbehandling velger å gi levodopa, har man i enkelte kretser internasjonalt anbefalt å gi tilskudd av en hemmer av enzymet katekolamin-0-metyltransferase (COMT-hemmer) for å oppnå jevnere tilførsel av levodopa til hjernen og det pågår studier for å avklare dette nærmere. Det er foreløpig usikkert om et slikt opplegg påvirker sykdomsforløpet i gunstig retning, og i Norge kan COMT-hemmere ikke skrives ut på denne indikasjonen.

Motoriske komplikasjoner

Motoriske komplikasjoner defineres som svingninger i motorisk funksjonsnivå og/eller ufrivillige bevegelser (dyskinesier). Når den totale dopaminerge stimulering (summen av dopamin og ev. tilførte dopaminerge medikamenter) ligger innenfor eller over det terapeutiske vinduet, er pasienten bevegelig («på» (on)). Når stimuleringen er utilstrekkelig og under det terapeutiske vinduet, dominerer de parkinsonistiske symptomene (pasienten er «av» (off)). Dyskinesier kan oppstå både når dopaminerg stimulering

er høyere eller lavere enn det terapeutiske vinduet. Lav alder ved sykdomsdebut, sykdommens alvorlighetsgrad, bruk av høye levodopadoser og varighet av sykdommen disponerer for utvikling av motoriske komplikasjoner.

Mange pasienter utvikler etter hvert motoriske fluktuasjoner og dyskinesier. Disse synes særlig å være forårsaket av behandling med levodopa, men noen typer motoriske fluktuasjoner kan også forekomme hos pasienter som ikke har fått levodopa.

Levodopa er avhengig av intakte nigrostriatale nerveterminaler for å omdannes til dopamin og lagres. Lagringskapasiteten reduseres når sykdommen forverres. Virketiden av hver levodopadose blir kortere og man blir mer avhengig av en jevn tilførsel av levodopa fra blodet. Man sier det terapeutiske vinduet har blitt smalere. Disse forandringene har sannsynligvis stor betydning for de fleste typer motoriske komplikasjoner.

Motoriske komplikasjoner kan være forutsigbare (dvs. relatert til medikamentvirkning) eller uforutsigbare og i tabell 1 beskrives de vanligste symptomene.

Behandling av motoriske komplikasjoner

Det finnes ingen enkel og meget effektiv behandling av motoriske komplikasjoner (motoriske fluktuasjoner og hyperkinesier). Når de er relatert til medikamentinntak, prøver man å justere medikamentdosene for å oppnå en mest mulig stabil dopaminerg stimulering gjennom dagen. Mange pasienter vil allerede fra starten av behandlingen ha fått medikamenter med tanke på en jevnest mulig dopaminerg stimulering, og nye tiltak vil da i stor grad måtte skreddersys til hver enkelt pasient, avhengig av allerede pågående behandling (3, 4).

Hvis pasienten ikke allerede bruker en dopaminagonist, er det rimelig å legge til dette. Dopaminagonister virker uavhengig av nigrostriatale terminaler og har lengre virketid enn levodopa. Derfor kan agonister gi en jevnere stimulering av dopaminreseptorene og således motvirke fluktuasjoner. En annen mulighet er å bedre den perifere farmakokinetikken ved å prøve å oppnå en jevnere serumkonsentrasjon av levodopa, og derigjennom en jevnere dopaminfrigjøring i striatum. Dette kan oppnås ved å dosere levodopa hyppigere og i mindre doser, eller å gi en COMT-hemmer sammen med levodopa. COMT-hemmeren øker biotilgjengeligheten av levodopa og forlenger virketiden av hver dose, uten at maksimalkonsentrasjonen av levodopa i plasma øker nevneverdig. Levodopadosen må da ofte reduseres med inntil 30 % pga. den økte biotilgjengeligheten, samtidig som de motoriske fluktuasjoner kan reduseres. Depotformuleringer av levodopa skal teoretisk også gi en jevnere frigjøring av medikament over tid, men i praksis har disse vist seg å gi et relativt lite bidrag til å stabilisere serumkonsentrasjonen. Depotpreparatene har dårligere biotilgjengelighet enn standardformuleringene av levodopa, og bruk av et slikt preparat krever derfor normalt en noe høyere døgndose. De sentralt virkende MAO-B-hemmerne selegilin og rasagilin kan også være med på å jevne ut forutsigbare motoriske fluktuasjoner.

Hver type motorisk komplikasjon må vurderes separat, slik at medikamentell justering blir mest mulig optimal. Man må unngå overdosering. En god behandling forutsetter kjennskap til pasientens tilstand gjennom hele døgnet. Det er nyttig at pasienten fyller ut bevegelsesskjema med angivelse av «av» og «på» i forhold til medikamentinntak i minst 3–4 dager, slik at man får best mulig kunnskap om pasientens problemer.

Hos noen pasienter kan det pga. alder og/eller helsetilstand være lite ønskelig å bruke mange forskjellige medikamenter. For disse kan det være hensiktsmessig bare å øke antall doseringer av levodopa uten at døgndosen blir vesentlig økt. Ytterligere økning av enkelt dosene fører sjelden frem, men det er likevel viktig at hver enkelt dose er stor nok til at pasientene kommer i sikker på-fase.

Ved noen forutsigbare motoriske komplikasjoner vil anbefalingen avvike noe (3, 4): Ved difasiske dystonier og dyskinesier er det viktig at pasientene tar store nok enkelt doser til å komme i sikker på-fase. Man kan også forsøke med COMT-hemmer eller dopaminagonist. Dersom fluktuasjonene ikke bedres ved andre tiltak, kan det bli aktuelt med dyp hjernestimulering eller å tilføre levodopa via pumpe og sonde direkte til duodenum gjennom perkutan endoskopisk gastroduodenostomi (PEG).

Ved dystonier tidlig om morgenen bør man først forsøke oppløselig levodopa profylaktisk tidligst mulig på morgenen. Ved stadig gjentatte, smertefulle og terapipresis-

tente fokale dystonier kan man vurdere lokal injeksjonsbehandling med botulinumtoksin eller apomorfin som subkutan injeksjon.

Uforutsigbare motoriske komplikasjoner er vanskelige å behandle. Generelt trenger denne type pasienter en balansert kombinasjon av agonist og levodopa med nedbrytningshemmere (entacapone, selegilin eller rasagilin). Ofte må pasientene benytte relativt hyppig dosering (minst fem ganger daglig). Absorpsjon av medikamenter påvirkes av gastrostase etter måltider, og pasientene må derfor tilpasse måltidene og type ernæring til medikamentinntaket. Proteinrike måltider kan føre til nedsatt tilgang av levodopa til hjernen. Dette skyldes redusert opptak over blod-hjerne-barrieren, fordi levodopa er en aminosyre som kommer i konkurranse med andre aminosyrer i et transportsystem med begrenset kapasitet. Dersom pasienten likevel har raskt innsettende uforutsigbare av-faser kan man forsøke oppløselig levodopa. Effekt kan forventes i løpet av 15–20 minutter. Dersom pasienten fortsatt opplever uttalte svingninger med ukontrollerbare parkinsonistiske symptomer (av-fase) kan man prøve apomorfin subkutan som injeksjon eller kontinuerlig infusjon. Ved første gangs bruk av apomorfin, må pasientene forbehandles med domperidon 20 mg × 3 i to dager. Dette hindrer de perifere bivirkningene av apomorfin. Domperidon kan reduseres og ofte seponeres gradvis etter noen uker/måneder. Apomorfin brukes gjerne i doser på 1–6 mg subkutan ved behov. Det kan være fysisk vanskelig for pasienten å sette dosen i av-fase og påførende bør derfor få opplæring.

Hvis medikamentell behandling ikke har tilstrekkelig effekt på de motoriske plagene, kan nevrokirurgisk behandling vurderes. Risiko for komplikasjoner gjør at nevrokirurgisk behandling bare er et alternativ for pasienter med besværlige symptomer som ikke lar seg kontrollere tilfredsstillende med medikamenter.

Dyp hjernestimulering (deep brain stimulation, DBS) er i dag nesten eneste aktuelle nevrokirurgiske behandling ved parkinsonisme (12–14). Behandlingen blir omtalt i en egen artikkel i denne serien (15). Dyp hjernestimulering hos parkinsonpasienter er

først og fremst aktuelt ved invalidiserende tremor og alvorlige motoriske fluktuasjoner. I begge tilfeller er nucleus subthalamicus (STN) som regel det foretrukne målområdet for stimuleringen, men Vim-kjernen i thalamus velges av og til som målområde hos eldre pasienter med invalidiserende tremor. Pasienter som opplever økt hjelpebehov i av-fasen, men er selvhjulpne i på-fasen, vil som regel ha god nytte av kirurgisk behandling dersom kriteriene for kirurgi ellers er til stede. Det er imidlertid svært viktig at det gjennomføres en grundig vurdering av mulige kontraindikasjoner som alder og redusert kognitiv funksjon.

Til pasienter med fluktuerende motoriske symptomer vil duodenal infusjon av levodopa gjennom PEG-sonde være et alternativ. Duodenal infusjon av levodopa gir jevnere serumnivå av levodopa og mindre motoriske fluktuasjoner (16). De fleste pasienter som tilbys denne behandling er allerede operativt behandlet og har STN-stimulator, eller de har kontraindikasjoner mot nevrokirurgisk behandling av sykdommen. Pasientene gjennomgår først uttesting med infusjon av levodopa gjennom nasoduodenal sonde. Dersom de opplever klar positiv effekt på de motoriske komplikasjonene og tolererer størrelsen på pumpen (ca. 400 g), søkes refusjon av levodopasuspensjonsgel fra NAV. Pasientene reinnlegges deretter for anleggelse av duodenal sonde via perkutan endoskopisk gastroduodenostomi. Behandlingen lar seg vanligvis gjennomføre uten større problemer, men duodenalsonden kan gå tilbake i ventrikkelen, og man ser ikke sjelden teknisk svikt av utstyret (spesielt tilstivning og lekkasje i slanger). Likeledes kreves en viss teknisk innsikt for å bruke pumpen, og det er vår erfaring at det bør være en nær pårørende som bistår pasienten med bruk av pumpen.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatterne har mottatt reisestøtte og/eller forelesningshonorarer fra ulike firmaer som forhandler legemidler eller utstyr til behandling av Parkinsons sykdom.

Litteratur

1. Quinn NP, Husain FA. Clinical algorithm. Parkinson's disease. *BMJ* 1986; 293: 379–82.
2. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U et al. 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 Neurol* 2006; 13: 1170–85.

3. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1186–202.
4. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE et al. 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: 983–95.
5. Revidert terapianbefaling ved Parkinsons sykdom, versjon IV. Nyhetsbulletin høsten 2006. Stavanger: Interesseguppen for Parkinsons sykdom i Norge, 2006.
6. Tatton WG, Greenwood CE. Rescue of dying neurons: a new action for deprenyl in MPTP parkinsonism. *J Neurosci Res* 1991; 30: 666–72.
7. Larsen JP, Boas J, Erdal JE and the Norwegian-Danish Study Group. Long-term observation shows that selegiline delays the clinical disease progression in patients with early Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 1999; 6: 539–47.
8. Pålhagen S, Heinonen E, Häggglund J and the Swedish Parkinson Study Group. Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66: 1200–6.
9. Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498–508.
10. Holloway RG, Shoulson I, Fahn S et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 1044–53.
11. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD et al. Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-dopa. *Mov Disord* 2006; 21: 1844–50.
12. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006; 21 (suppl 14): 290–304.
13. Goetz CG, Poewe W, Rascol O et al. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord* 2005; 20: 523–39.
14. Krack P, Batir A, Van Blercom N et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 1925–34.
15. Toft M, Lilleng B, Ramm-Petersen J et al. Behandling av bevegelsesforstyrrelser med dyp hjernestimulering. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2008; 128: 1972–6.
16. Lundquist C, Nystedt T, Reiersen O et al. Kontinuerlig behandling med levodopa ved Parkinsons sykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 2638–40.

Manuskriptet ble mottatt 7.2. 2008 og godkjent 21.4. 2008. Medisinsk redaktør Odd Terje Brustugun.