

ENFERMEDAD DE PARKINSON, PROYECCIONES FUTURAS, DIAGNÓSTICO PRECOZ, TRATAMIENTO TEMPRANO

DR. OSCAR S. GERSHANIK

PROFESOR TITULAR DE NEUROLOGÍA

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES.

DIRECTOR CIENTÍFICO, INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN FAVALORO.

DIRECTOR, LABORATORIO DE PARKINSON EXPERIMENTAL

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN FARMACOLÓGICA, CONICET

BUENOS AIRES, ARGENTINA.

RESUMEN

La Enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo de expresión clínica compleja, con manifestaciones motoras y no motoras, de evolución crónica y progresiva. El crecimiento de la población mundial indica que en los próximos 20 años se experimentará un significativo incremento de individuos afectados por esta enfermedad, sobre todo en los países más populosos, lo que generará una demanda asistencial importante, haciendo que la Enfermedad de Parkinson sea un problema de salud pública prioritario. Recientemente se ha establecido que algunas de las manifestaciones no motoras pueden preceder a la aparición de los síntomas motores y podrían en un futuro ser un marcador de la etapa temprana de la enfermedad con vistas a la introducción de tratamiento precoz. En la actualidad se acepta que el inicio de la terapéutica debe hacerse al momento del diagnóstico ya que esto parece mejorar el pronóstico a largo plazo. Existen diversas opciones terapéuticas para el comienzo del tratamiento, y la elección del fármaco adecuado dependerá de las características individuales del paciente en cuestión. La edad, el estado cognitivo, el grado de afectación funcional y las demandas y exigencias personales y laborales son los factores principales a la hora de la elección del mismo.

SUMMARY

Parkinson's disease is a chronic, progressive neurodegenerative disorder of complex clinical expression, including motor and

non-motor symptoms. The rate of growth of the world population indicates that within the next 20 years the number of affected individuals will increase significantly, particularly in the most densely populated countries. The increasing demand for care will make Parkinson's disease a public health priority. Recently, it has been established that non-motor manifestations may precede the onset of motor symptoms and could eventually become a clinical marker of early disease thus allowing for prompt medical intervention. Evidences indicate the need for early introduction of pharmacological therapy once the diagnosis has been established, as this would apparently influence the long term prognosis. Among the many drugs available, the choice of which to use in an individual patient will depend on a number of factors, including age, cognitive status, severity of motor impairment and personal and labor demands.

Key words: Parkinson's disease, early diagnosis, early treatment.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo crónico y progresivo de comienzo insidioso, caracterizado por la presencia de sintomatología motora predominante (bradicinesia, temblor de reposo, rigidez y trastornos posturales) asociada a una variada gama de trastornos no motores (1). Algunos de estos últimos pueden estar presentes aun antes que los signos motores que conducen al diagnós-

PROYECCIONES FUTURAS, IMPACTO SOBRE LA SALUD PÚBLICA

La expectativa de vida se ha visto incrementada de manera significativa en los últimos años a nivel mundial, por lo que el impacto o peso de las enfermedades crónicas ha crecido y probablemente continúe creciendo a futuro, especialmente en los países en desarrollo, más populosos, y con un crecimiento vegetativo importante. El comprender y poder predecir este impacto es crucial a la hora de desarrollar adecuadas políticas de salud, sociales y económicas.

Un estudio recientemente publicado utilizando los datos disponibles sobre prevalencia edad-específica de la EP para Europa Occidental y para los países más populosos del mundo ha estimado que el número de individuos mayores de 50 años, afectado por la EP se duplicará de una actual aproximado de 4,1 millones a 8,7 millones en el año 2030. Las cifras resultan aun mayores si se toman los datos de prevalencia mediana

obtenidos mediante estudios puerta a puerta, resultando una proyección estimada de 9,3 millones de individuos afectados por la EP para el año 2030. Lo que es más importante es que el impacto sobre la Salud Pública de la EP, relacionado con el crecimiento estimado de la población, resultara menor para los países centrales (EE.UU. y Europa Occidental) que para países populosos de Oriente y de Latinoamérica (10).

VALOR DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ

La posibilidad de realizar un diagnóstico precoz, en la actualidad, depende por una parte de la consulta precoz por parte del paciente ante síntomas que despierten sospecha de una posible EP y de la sagacidad clínica del médico consultado. Lo primero está relacionado con las campañas de divulgación y la mayor concientización de la población acerca de cuáles síntomas deben ser tenidos en cuenta, mientras que estará en el médico la responsabilidad de aplicar los criterios diagnósticos establecidos a partir de una concienzuda y minuciosa interpretación de la historia clínica y de los hallazgos del examen físico. Al presente el diagnóstico de la EP sigue siendo clínico y es posible hacerlo con un alto grado de certidumbre en la mayoría de los casos si los criterios diagnósticos son empleados correctamente.

La presencia de trastornos olfatorios, fundamentalmente hiposmia, y de RBD, en un número importante de pacientes con EP, y el hecho que los mismos fueran referidos como presentes antes del inicio de los signos motores clásicamente usados en el diagnóstico de la EP, ha hecho especular a los especialistas acerca de la posibilidad de utilizar estos síntomas como marcadores precoces de la enfermedad (11, 12). Se plantea que ambos trastornos serían patognomónicos de aquellas enfermedades con acúmulo de alfa-sinucleína a nivel celular (sinucleinopatías). Hay que tener en cuenta que la EP se caracteriza por el acúmulo de esta sustancia en los cuerpos de Lewy y es quizás la más representativa de este grupo de patologías.

Asimismo se dispone en la actualidad de estudios de imágenes funcionales que permiten visualizar el compromiso de la vía nigroestriada "in vivo" tal como el SPECT (13), que utiliza como marcador sustancias que se ligan al transportador presináptico de la DA, o el PET con fluordopa marcada cuyo acúmulo en las terminales DA permite establecer la densidad de las mismas como indicador de integridad o de afectación de la vía (14). Estudios recientes también sugieren el uso de la ecosonografía mesencefálica como herramienta diagnóstica precoz ya que la detección de una hiperecogenicidad relativa de la sustancia nigra parece correlacionarse significativamente con la presencia de daño a la vía nigroestriada (15).

Es posible imaginarse que en un futuro no muy lejano, la detección de la enfermedad en etapas muy tempranas será posible gracias a la combinación de la identificación de poblaciones de riesgo (basándose en marcadores genéticos), signos clínicos precoces (no sólo hiposmia o RBD, sino que otra constelación de trastornos no motores como depresión, cambios en la personalidad, dolor, constipación, etc.) y estudios

funcionales de imágenes que den cuenta de afectación de la vía nigroestriada, inclusive en etapas preclínicas de la enfermedad.

Como discutiremos luego, el diagnóstico precoz y el inicio temprano del tratamiento influyen en el pronóstico a largo plazo, aún con los recursos terapéuticos que contamos en la actualidad y teniendo en cuenta que el diagnóstico se hace ante la presencia de signología motora, lo que ya es evidencia de un estadio evolutivo más avanzado. Pero, quizás lo más importante es que, si como se vislumbra, en un futuro cercano dispusiéramos de fármacos con efecto neuroprotector o modificador del curso evolutivo de la enfermedad, la posibilidad de hacer un diagnóstico preclínico o clínico en etapas muy precoces adquiriría una importancia crucial.

INICIO TEMPRANO DEL TRATAMIENTO

Cómo y cuándo iniciar el tratamiento farmacológico de la enfermedad es todavía un tema no resuelto y extremadamente controvertido. El debate acerca de cuál es la estrategia terapéutica mejor y más económica, no sólo en términos monetarios, para el paciente con EP de reciente diagnóstico está aun vigente.

La primera consideración a la hora de decidir el inicio de tratamiento es establecer cuáles serán los objetivos del mismo.

1. Es deseable y esperable que el tratamiento produzca un alivio sintomático a través de una reducción significativa del compromiso funcional motor.
2. Por otra parte, uno de los objetivos primordiales a largo plazo es lograr que la mejoría obtenida permita mantener al paciente funcionalmente independiente durante el mayor tiempo posible.
3. En condiciones ideales, el tratamiento debería además retrasar o prevenir la progresión de la enfermedad y de ser posible, restaurar la función motora comprometida más allá de lo logrado a través del alivio sintomático.

En el presente, sólo el primero de estos tres objetivos puede conseguirse con los recursos terapéuticos disponibles. La levodopa, asociada a inhibidores periféricos de la dopa decarboxilasa, es sin lugar a dudas la droga más efectiva para el tratamiento sintomático de la EP, a pesar de los problemas que conlleva su uso crónico (16). Los agonistas dopaminérgicos son drogas altamente efectivas, que aun cuando no tienen la potencia de la levodopa, son capaces de brindar un alivio sintomático significativo y tienen la ventaja de retrasar o prevenir el desarrollo de las complicaciones motoras cuando son utilizados "de novo", postergando la introducción de la levodopa por un periodo de hasta cinco años (17). La selegilina, rasagilina y la amantadina, a pesar de poseer efectos sintomáticos menores pueden ser también consideradas como drogas de uso temprano (18), en pacientes con compromiso funcional leve. A pesar de su uso generalizado en diversas regiones del mundo, los anticolinérgicos no deberían ser considerados entre las opciones terapéuticas de inicio en vista de su desfavorable perfil farmacológico (19).

Antes de tomar la decisión de cuál es la mejor estrategia terapéutica para un paciente en particular es necesario tener en consideración un conjunto de factores que influirán de manera significativa en nuestra decisión. La edad del paciente es un factor importante ya que los pacientes más jóvenes están más predispuestos a desarrollar complicaciones motoras de largo plazo con la levodopa, mientras que los pacientes de edades más avanzadas suelen tener menos disquinesias y en caso de tenerlas en general son menos severas e incapacitantes (20). Por otra parte los pacientes más jóvenes tienen una expectativa de vida mayor por delante por lo que estarán expuestos a la levodopa por más tiempo. Hay claras evidencias que demuestran que las complicaciones motoras dependen de la edad del paciente, de la severidad del cuadro acineto-rígido y de la duración del tratamiento (21). El otro factor importante a considerar es el estado mental del paciente. En los pacientes jóvenes esto no suele ser un problema, mientras que en los pacientes mayores hay una prevalencia mayor de compromiso cognitivo (3). Ante la presencia de deterioro cognitivo el balance de riesgo/beneficio es a favor de la levodopa ya que los agonistas dopaminérgicos se asocian más frecuentemente con el desarrollo de alucinaciones y otros efectos colaterales psiquiátricos (22). Las exigencias laborales, familiares y sociales son un factor importante a la hora de considerar cuál es el mejor tratamiento de inicio, sobre todo en los pacientes más jóvenes que más frecuentemente forman parte activa de la fuerza laboral. En este caso la severidad de la enfermedad y el impacto funcional que la misma ocasiona en la capacidad motora del individuo son los elementos determinantes.

Hasta no hace mucho el consenso entre los especialistas en el tema, era recomendar el inicio del tratamiento sintomático sólo cuando existiesen limitaciones funcionales que interfiriesen con las actividades de la vida diaria o que pudieran comprometer la capacidad laboral, y no antes. Sin embargo, en un estudio retrospectivo publicado hace ya más de 20 años los autores concluían que el retraso en el inicio del tratamiento conducía a una significativa reducción en la expectativa de vida en la población estudiada (23). En apoyo de estas conclusiones, un estudio reciente comparó pacientes con inicio precoz del tratamiento versus pacientes en los que el tratamiento se postergó hasta el momento de aparición de compromiso funcional motor. Fue evidente que a igual tiempo de evolución los pacientes en los que el tratamiento había sido postergado mostraban un deterioro mayor (en todos los dominios relacionados con calidad de vida) que aquellos que habían recibido tratamiento dopaminérgico al momento del diagnóstico (24). Estos dos estudios cuestionan seriamente la conveniencia de postergar el inicio del tratamiento aún en ausencia de compromiso motor significativo inicial. Más recientemente se han publicado dos estudios en los que se comparó la evolución de pacientes tratados desde el inicio con pacientes tratados con placebo o en los que se retraso el inicio de la droga activa. Uno de ellos, el estudio ELLDOPA comparó la evolución de pacientes que recibieron dosis variables de levodopa/carbidopa frente a los que recibieron placebo (25). Luego de 40 semanas de tratamiento los pacientes suspendieron la medicación y fueron evaluados luego de dos semanas. Aquellos que

habían recibido droga activa desde el inicio se encontraban significativamente mejor funcionalmente que los que recibieron placebo. En el estudio TEMPO, el diseño fue diferente al estudio previo, ya que en este caso los pacientes recibieron droga activa o placebo durante los primeros seis meses; luego de dicho periodo los que habían recibido placebo iniciaron en forma retrasada la droga activa, que en este caso era rasagilina (propargilamina con efecto IMAOB), hasta el final del periodo de evaluación, durante otros seis meses (26). Ambos grupos suspendieron la medicación al final del estudio y fueron evaluados luego de un periodo de varias semanas de "lavado" de medicación. Al igual que en el estudio ELLDOPA, los pacientes que recibieron la droga activa desde el inicio se encontraban funcionalmente mejor que los que la recibieron en forma retrasada. Ambos estudios parecen demostrar que el beneficio del inicio temprano no tendría que ver con un efecto sintomático de la droga, sino que quizás, a través de mecanismos poco claros (¿compensación?) influiría sobre la evolución de la enfermedad.

La elección de la droga más adecuada al inicio del tratamiento dependerá entonces de dos factores principales, la severidad de la enfermedad y la necesidad de postergar la introducción de la levodopa con el objetivo de prevenir la aparición de complicaciones motoras de largo plazo en aquellos pacientes con mayor riesgo de padecerlas.

La amantadina, selegilina y rasagilina pueden ser usadas en los casos más leves ya que sus efectos sintomáticos son menores que los de los agonistas dopaminérgicos, como fuera mencionado precedentemente. Desafortunadamente no hay publicados estudios prospectivos controlados que demuestren la efectividad de la amantadina en pacientes parkinsonianos "de novo" (27). La selegilina fue evaluada en forma sistemática en el momento de realizarse el estudio DATATOP en EE.UU. y en estudios adicionales llevados a cabo en países europeos (28, 29). Un estudio reciente (multicéntrico, aleatorizado, en grupos paralelos, a doble ciego, controlado contra placebo) demostró que la rasagilina, un novedoso congénere de la selegilina, utilizada en una única dosis diaria, resulta efectiva como tratamiento sintomático inicial en pacientes parkinsonianos en etapas tempranas de la enfermedad y que no requerían aún tratamiento dopaminérgico (30).

Los agonistas dopaminérgicos fueron inicialmente introducidos como drogas coadyuvantes del tratamiento con levodopa, sin embargo poco tiempo después comenzó a sugerirse su uso en monoterapia en las etapas tempranas de la enfermedad, no sólo por su efectividad terapéutica, sino por la creciente evidencia de una menor capacidad de inducción de fluctuaciones motoras y disquinesias (31). La introducción más reciente de nuevos agonistas dopaminérgicos permitió confirmar lo sugerido por la experiencia clínica a través de la realización de estudios controlados prospectivos. La cabergolina, el pergolide, y los nuevos agonistas con estructura no ergot, ropinirole y pramipexole fueron estudiados en ensayos clínicos de diseño similar (32-34). Las conclusiones de dichos estudios permitieron confirmar:

a) que los agonistas dopaminérgicos (específicamente pramipexole y

ropinirole) usados en monoterapia al inicio del tratamiento brindan un alivio sintomático capaz de postergar el uso de drogas más potentes como la levodopa entre 3 y 5 años.

b) que el uso temprano de estas drogas permite reducir el riesgo de desarrollo de complicaciones motoras, aun luego de la introducción de la levodopa. En la actualidad disponemos de dos tipos de agonistas dopaminérgicos; los derivados del ergot, dentro de este grupo sólo se comercializan la bromocriptina y la cabergolina ya que el pergolide fue recientemente retirado de la venta, a raíz del hallazgo de una alta incidencia de patología valvular cardíaca en pacientes bajo tratamiento crónico con este fármaco (34); y los derivados no ergot como el pramipexole, el piribedil y el ropinirole. El riesgo de desarrollo de valvulopatía cardíaca parecería estar relacionado con el efecto de ciertos fármacos sobre los receptores de serotonina 5-HT_{2B}, efecto que comparten tanto el pergolide como la cabergolina (36). Aun cuando este último fármaco también ha sido relacionado con una alta incidencia de patología valvular cardíaca, su uso todavía está permitido. A la hora de elegir entre los distintos agonistas dopaminérgicos disponibles debemos considerar diversos factores:

a) respecto a la potencia sintomática no existe suficiente información acerca de las dosis equipotentes entre distintos agonistas.

b) en relación a la estructura farmacológica (ergot vs. no ergot) las recomendaciones actuales sugieren el uso preferencial de los no ergot por por las consideraciones previamente hechas respecto al riesgo de valvulopatía cardíaca, y en menor medida por otros riesgos inherentes a su uso (fibrosis pulmonar y retroperitoneal).

c) la mayor facilidad en la dosificación y régimen de titulación así como el potencial beneficio adicional sobre síntomas no motores (37,38). Hay que tener en cuenta que los agonistas no ergot no están desprovistos de efectos colaterales, algunos de los cuales parecen ser más frecuentes dentro de su categoría (trastorno en el control de los impulsos, somnolencia diurna), además de los efectos adversos comunes a todos los agentes dopaminérgicos (39, 40).

En el informe recientemente publicado por la Fuerza de Tareas de la Federación de Sociedades Neurológicas Europeas (EFNS) acerca del manejo terapéutico de la EP temprana se hacen las siguientes consideraciones y recomendaciones, que confirman lo previamente discutido (41):

1. En pacientes de edad avanzada la relación entre riesgo y beneficio favorece el uso de la levodopa en el inicio del tratamiento.
2. En aquellos cuadros con sintomatología leve y escaso compromiso funcional, la amantadina, la selegilina, y la rasagilina pueden ser empleadas al inicio del tratamiento, antes de utilizar drogas más potentes.
3. Los agonistas dopaminérgicos (en particular pramipexole y ropinirole) resultan útiles en monoterapia y reducen el riesgo de desarrollo de complicaciones motoras (fluctuaciones y disquinesias), permitiendo la postergación del uso de la levodopa, particularmente en los pacientes más jóvenes.

CONCLUSIONES

La EP junto con otras enfermedades neurodegenerativas se presenta como un desafío para la salud pública en función del crecimiento significativo de la población mayor de 50 años esperada para los próximos años. Este desafío va a ser particularmente problemático para los países más populosos y que paradójicamente cuentan con estructuras asistenciales menos desarrolladas.

El diagnóstico precoz es recomendable ya que el inicio temprano de la terapéutica parece mejorar el pronóstico a largo plazo de los pacientes parkinsonianos. El diagnóstico, en la mayoría de los pacientes, es posible sin necesidad de recurrir a exámenes complementarios complejos y costosos, siempre y cuando se usen criterios diagnósticos estrictos en forma concienzuda.

Disponemos en la actualidad de recursos terapéuticos, que adecuadamente utilizados, permiten mejorar la calidad de vida de los pacientes y su pronóstico a largo plazo. Además de los fármacos debemos considerar la importancia que reviste el manejo integral de la enfermedad recurriendo a la rehabilitación física, al apoyo psicoterapéutico para el paciente y la familia, la participación en grupos de autoayuda y el mantenimiento de una vida activa en lo físico, intelectual y afectivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nutt JG, Wooten GF. Clinical practice. Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2005;353(10):1021-1027.
2. Chaudhuri KR, Yates L, Martinez-Martin P. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2005;5(4):275-283.
3. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:229-237.
4. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord.* 2005;20(2):190-199.
5. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989;12(10):366-375.
6. Gandhi S, Wood NW. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease. *Hum Mol Genet.* 2005; 2:2749-2755.
7. Marras C, Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease. In: *Movement Disorders, Neurologic Principles and Practice*, 2nd. ed. Watts RL, Koller WC, (eds.). McGraw Hill, New York 2004:177-196.
8. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003;157(11):1015-10.

9. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57(8):1497-1499.
10. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A, Tanner CM. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007;68(5):384-6.
11. Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 Mar 13; [Epub ahead of print].
12. Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol*. 2006 (5):24-32.
13. Van Laere K, De Ceuninck L, Dom R, Van den Eynden J, Vanbilloen H, Cleynhens J, Dupont P, Bormans G, Verbruggen A, Mortelmans L. Dopamine transporter SPECT using fast kinetic ligands: 123I-FP-beta-CIT versus 99mTc-TRODAT-1. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;(8):1119-27.
14. Ravina B, Eidelberg D, Ahlskog JE, Albin RL, Brooks DJ, Carbon M, Dhawan V, Feigin A, Fahn S, Guttman M, Gwinn-Hardy K, McFarland H, Innis R, Katz RG, Kieburtz K, Kish SJ, Lange N, Langston JW, Marek K, Morin L, Moy C, Murphy D, Oertel WH, Oliver G, Palesch Y, Powers W, Seibyl J, Sethi KD, Shults CW, Sheehy P, Stoessl AJ, Holloway R. The role of radiotracer imaging in Parkinson disease. *Neurology*. 2005;64(2):208-15.
15. Prestel J, Schweitzer KJ, Hofer A, Gasser T, Berg D. Predictive value of transcranial sonography in the diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(10):1763-5.
16. Olanow CW, Agid Y, Mizuno Y, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. *Mov Disord*. 2004 19(9), 997-1005.
17. Stern MB. Dopamine agonists modify the course of Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2004;61(12) 1969-71.
18. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C; European Federation of Neurological Societies; Movement Disorder Society-European Section. 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(11):1170-85.
19. Perry EK, Kilford L, Lees AJ, Burn DJ, Perry RH. Increased Alzheimer pathology in Parkinson's disease related to antimuscarinic drugs. *Ann Neurol*. 2003;54(2):235-8.
20. Gómez Arévalo G, Jorge R, García S, Scipioni O, Gershanik OS. Clinical and Pharmacological Differences in Early vs. Late Onset Parkinson's Disease. *Mov Disord* 1997;12(3):277-284.
21. Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Mov Disord*. 2005;20 Suppl 11:S11-6.
22. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2002; 8, 58(1):11-7.
23. Diamond SG, Markham CH, Hoehn MM, McDowell FH, Muentzer MD. Multi-center study of Parkinson mortality with early versus later dopa treatment. *Ann Neurol* 1987;22(1):8-12.
24. Chaudhuri KR, Taurah L, Forbes A, MacMahon D, Findley L; The Members of the PDLIFE Steering Group and Committee UK. Progressive deterioration in quality of life of untreated Parkinson's patients over 18 months clinical follow up: Results from PDLIFE, a multi-centre prospective study of 401 patients. *Mov Disord* 2005;20(Suppl 10), S95.
25. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Marek K; Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2498-508.
26. Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2004;61(4):561-6.
27. Crosby N, Deane KH, Clarke CE. Amantadine in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1):CD003468.
28. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med* 1993;328(3):176-83.
29. Przuntek H, Conrad B, Dichgans J, et al. SELEDO: a 5-year long-term trial on the effect of selegiline in early Parkinsonian patients treated with levodopa. *Eur J Neurol* 1999;6(2):141-50.
30. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002;59(12):1937-43.
31. Barone P. Clinical strategies to prevent and delay motor complications. *Neurology*. 2003;61(6 Suppl 3):S12-6.
32. Bracco F, Battaglia A, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti

Masso JF, Montastruc JL; PKDS009 Study Group. The long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease: final results of a 5-year, double-blind, levodopa-controlled study. *CNS Drugs* 2004;18(11):733-46.

33. Oertel WH. Pergolide versus levodopa monotherapy (PELMOPET). *Mov Disord* 2000;15(suppl 3): 4.

34. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000;342(20):1484-91.

35. Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al; Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61(7):1044-53.

36. Roth BL. Drugs and valvular heart disease. *N Engl J Med* 2007;356(1):6-9.

37. Bonuccelli U. Comparing dopamine agonists in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2003;16(Suppl 1):S13-9.

38. Lemke MR, Brecht HM, Koester J, Kraus PH, Reichmann H. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17(2):214-20.

39. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, Moberg PJ, Stern MB. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006;63(7):969-73.

40. Etminan M, Samii A, Takkouche B, Rochon P. Increased risk of somnolence with the new dopamine agonists in patients with Parkinson's disease. A metaanalysis of randomised controlled trials. *Drug Safety* 2001;24: 863-868.

41. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C; European Federation of Neurological Societies; Movement Disorder Society-European Section. 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(11):1170-85.