

漫談巴金森氏症診治的今日觀一

兼論腸道菌群失調所扮演致病機制角色的探討(上)

¹宏恩綜合醫院家庭醫學科暨胃腸肝膽科 ²林口長庚紀念醫院神經肌肉疾病科
³三軍總醫院 宏恩綜合醫院神經外科 ⁴蔡凱宙自然骨科
譚健民¹ 陳瓊美² 林恩能³ 蔡凱宙⁴

前言

根據世界醫史的記載，詹姆斯-巴金森 (James Parkinson) 是第一個於1817年在其關於顫抖性麻痺論文 (An Essay on the shaking palsy) 中，描述六名神經系統疾病病人具有某些症狀與表徵病例的作者，James Parkinson 並將其所發現的疾病命名為巴金森氏症 (Parkinson's disease)。

在臨床上，巴金森氏症最早的症狀或許僅是單側手指出現不明顯的顫抖，並逐漸導致全身僵硬或運動緩慢的一種症候群，其主要原因是由於大腦中某些特定神經元所衍生的病變，使得連合後殼核 (post-commissural putamen) 與基底神經節 (basal ganglia) 多巴胺能神經元 (dopaminergic neurons) 減少，並進一步伴隨血清多巴胺 (dopamine) 濃度的下降，甚至缺失與不足的臨床現象。

巴金森氏症人口群年齡都在60歲或以上才逐漸發病，估計約有5-10%巴金森氏症病人在50歲前，就已被診斷出來，而稱之為早發性巴金森氏症 (young onset Parkinson's disease)，其中未被診斷或被誤診的個案也不在少數。巴金森氏症在診斷後，通常還可存活10-20年，男性比女性容易罹患巴金森氏症，但巴金森氏症病人的死亡風險並沒有性別上的差異，大多數認為與遺傳變化與環境因素可能是造成巴金森氏症衍生的主要原因，尤其是早發性巴金森氏症通常與遺傳有關，其形式與特定基因變異有著不等程度的關聯，但這些因素究竟如何使某些人更容易罹患上巴金森氏症，目前而言尚不

很清楚^{1,2}。

巴金森氏症的症狀與表徵³

基本上，巴金森氏症的首發症狀通常是在手指、拇指、手部或是下巴呈現輕微早期的顫抖現象，休息時顫抖是巴金森氏症常見的早期症狀，但在初步診斷與疾病過程的早期，大多數巴金森氏症病人都會展現出難以置信或震驚的表情。事實上，每個巴金森氏症病人的症狀類型、嚴重程度與進展有著很大的差異，每個巴金森氏症病人受到的影響也都不盡相同，某些個案則僅出現常見的症狀如靜止性顫抖。在臨床上，巴金森氏症早期症狀包括有無法控制的不自主運動症狀如節奏性顫抖，通常始於手部、手臂、腿部、下巴與頭部位置，其手部表現如捲滾藥丸似的靜態震顫，病人看起來就像試圖在拇指與食指間滾動藥丸的手部不自主習慣性動作，而肌肉更因長時間保持在收縮肌肉僵硬狀態，而導致動作緩慢，最終會衍生成姿態平衡的不穩定，行動與運動協調能力也受損，有時甚至容易導致意外跌倒事件，甚至失去自主性的動作症狀，即所謂共濟失調 (ataxia)。患有共濟失調者會出現不等程度的手臂與腿部上肌肉的非自主性控制，而在手指、手臂、小腿、軀幹、言語，甚至眼球運動上，呈現某些非自主性的平衡、協調性與行走上的困難。

再者，某些巴金森氏症的非運動性症狀可能在出現上述運動症狀前的10-20年間，就已逐漸展現出來，其中包括有嗅覺減退、憂鬱、感覺障礙、認知困難、睡眠障礙、言語變化與字越寫越小 (micrographia) 變化的窘境，而擾

亂睡眠與失眠在巴金森氏症中更為常見。近些年來，更發現聽力損失與無預期癲癇也是巴金森氏症的早期可尋徵兆⁴。

此外，胃輕癱(gastroparesis)所引起的症狀在巴金森氏症中亦很常見，其中有高達50%病人會出現腹部飽脹感，15%病人報告有噁心與嘔吐症狀，也有報導伴隨所謂的傾食症候群(dumping syndrome)，此因胃快速排空使食物（尤其是含糖量高的食物）由胃快速移動到十二指腸後，所引起胃腸道症狀如腹瀉、噁心、飯後頭暈與疲倦感。

基本上，巴金森氏症主要是由於大腦神經細胞本身所產生的退化性疾病，而導致巴金森氏病的病因亦非罕見，其中包括有藥物的副作用、慢性頭部外傷、代謝性疾病與職業作業環境毒物如高劑量錳暴露的焊接作業，亦會導致一種稱為錳中毒與鉛中毒的巴金森氏症類似的後遺症。少數巴金森氏症的衍生亦與長期接觸農藥與空氣污染等毒素有關。此外，長期或反覆接觸一種乾洗化學物質如三氯乙烯(trichloroethylene)不僅會導致腎癌、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)甚至肝癌的風險增加，而其中直接暴露在三氯乙烯的長期作業員罹患巴金森氏症的風險亦較高。

巴金森氏症的診斷⁵

由於在早期臨床實務作業上，並沒有特定測試檢查用以確診巴金森氏症，而只有經過受過神經系統疾病培訓的醫生（即神經內外專科醫師）來做最後症狀與表徵的臆斷。如今，

巴金森氏症的診斷不僅基於病人本身的過往病史、症狀回顧與神經系統檢查之外，則特定的實驗室或影像學檢測亦可以用以確診巴金森氏症。

近些年來，有某些測試如腦部核磁共振影像掃描(magnetic resonance imaging, MRI)、多巴胺轉運體掃描(99mTc-TRODAT-1 SPECT)，再加上血清化學檢查，可用於確認巴金森氏症診斷。由近些年來的研究發現，腦部MRI可以比其他方法更早發現與診斷巴金森氏症。腦部MRI可以尋找大腦中顯示巴金森氏症的某些特定標記物，而通常這些標記物在巴金森氏症病人症狀出現之前就已存在。雖然某些時候，腦部MRI無法確認是否罹患上巴金森氏症，但可以排除可能出現某些類似巴金森氏症的巴金森症候群(parkinsonism)的疾病。

此外，通過實驗室測試分析腦脊髓液中一種名為 α -突觸核蛋白(alpha-synuclein)的蛋白質團塊，此種血清標記物可在即使未出現震顫與運動緩慢症狀的人口群中，可用以準確地檢測巴金森氏症。某些時候，巴金森氏症病人的腦部掃描通常看起來似乎是正常的，但 α -突觸核蛋白可以排除診斷是否是其他類型的巴金森症候群^{6,7}。

巴金森氏症與巴金森症候群的分野⁸

在臨床上，巴金森症候群是一個類似巴金森氏症疾病的總稱，用於涵蓋一系列與巴金森氏症與其相類似症狀的疾病群。許多臨床研究人員認為巴金森氏症是遺傳與環境因素共同

作用的結果。巴金森氏症候群以巴金森氏症的主要特徵為特徵包括有運動遲緩、共濟失調、靜止性震顫與強直(rigidity)，有時會伴隨失智症、認知缺陷與其中樞與周邊神經的損傷。

由病理組織學的研究得知，巴金森氏症是由於位於中腦背蓋部(tegmentum)與大腦腳間的一個特定神經核團稱之為黑質(substantia nigra)的部分神經細胞喪失，並導致其負責產生一種叫做多巴胺的化學物質減少之故。反之，所謂巴金森症候群是指常見於一次或多次小中風所衍生的併發症，而巴金森氏症主要是由神經細胞逐漸喪失所引起的。在臨床上，巴金森症候群與巴金森氏症最主要的區別是巴金森症候群並非進行性神經退化性疾病，而巴金森氏症則會隨著時間的推移而變得更加嚴重。此外，大部分巴金森症候群在臨床上並無顯著出現肢體震顫的表徵與症狀。

基本上，由於其他原因如多系統性萎縮(multiple system atrophy)與路易體失智症(dementia with Lewy bodies)而導致類似巴金森氏症症狀者有時亦被稱之為巴金森症候群。因此，巴金森症候群是一個通義用詞，其本身是指一組神經系統疾病，而這些疾病會導致與巴金森氏症相類似的神經運動功能障礙如震顫、運動緩慢與僵硬。在臨床上，巴金森症候群有4個最主要的特點，其中包括有如靜止性震顫、運動遲緩、僵硬與姿勢反射行動的喪失，這些症狀與表徵亦通常被認為是巴金森氏症的主要症狀，也因而可以由此特異性的表徵與症狀具體的將巴金森氏症與巴金森症候群做一番

鑑別診斷。

在病理顯微鏡下觀察，巴金森氏症的病理學標誌可以發現其神經元細胞存有異常細胞質的沉積物，而這些沉積物對蛋白質 α -突觸核蛋白具有特殊的免疫反應。巴金森氏症是一種有關影響運動的神經退行性疾病，主要是由於大腦中促進運動區域所產生的多巴胺濃度較低之故，一旦身體無足夠的多巴胺存在，大腦就無法傳輸訊息來正確展現與協調相關運動的作業。在動物研究中，亦得知急性壓力會增加多巴胺細胞的損害，並進一步使得多巴胺合成與釋放的減少，並進一步導致更嚴重的巴金森氏症。

由於神經細胞損失是一個緩慢進行的過程，而巴金森氏症症狀通常只有在黑質中僅存有50%的神經細胞活性喪失時，其症狀與表徵才會逐漸開始展現出來。黑質在緻密部的多巴胺能神經元會逐漸退化與喪失，以及隨後紋狀體中多巴胺濃度降低與巴金森氏症的運動缺陷有關。

有些研究認為環境因素可能會增加個體罹患巴金森氏症的風險，而農業與交通中所使用的殺蟲劑與除草劑，或工業污染可能會導致這種情況，但將環境因素與巴金森氏症聯繫起來的證據尚無絕對的定論。基本上，與巴金森氏症的其他原因所衍生的巴金森症候群，則是用於描述震顫、肌肉僵硬與運動緩慢等症狀疾病的總稱。在臨床上，巴金森氏症與巴金森症候群可能很難區分，但隨著症狀變得更加清晰時，可能需要隨著時間的進展，而加以修正診

斷，其中巴金森症候群通常不包括震顫，並且影響身體兩側，而巴金森氏症通常對一側的影響多於對另一側。

此外，在臨床上有某些原因可能會引起巴金森氏症，其中最常見的有藥物誘發巴金森症候群，由於服用某些藥物如抗精神病藥物後所出現異常症狀，通常在停止服藥後則會逐漸改善，其次由於某些潛在性進行性腦部疾病如進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy)、多系統萎縮(multiple system atrophy)與皮質基底節變性(corticobasal degeneration)，而腦血管疾病中的小中風所導致大腦的多個部位傷害的後遺症也應要加以考慮在內。目前巴金森氏症與巴金森症候群是無法完全治癒的，但可以通過某些治療來幫助緩解症狀並維持生活品質，其中包括有支持性療法、物理治療與特定藥物的治療。

巴金森氏症致病機制的神經病理學^{5,7,9-12}

在臨床上，巴金森氏症是一種神經退行性疾病，其神經變性主要是由於蛋白質與粒線體途徑的障礙，並進一步導致黑質紋狀體多巴胺能的神經支配(nigrostriatal dopaminergic innervation)功能的喪失。

由腦神經病理學的研究中，亦得知50%的巴金森氏症病人的大腦中存有異常的tau內含物，一旦在當tau蛋白過度磷酸化時，則會導致神經元功能的障礙。此外，老年人的步態障礙與黑質中的tau蛋白聚集有關。巴金森氏症最初並不被認為是典型的tau蛋白疾病，但近年來由多項臨床研究中顯示，巴金森氏症的

大腦內存有異常的tau蛋白病理學的證據。此外，在臨床病理學亦得知 α -突觸核蛋白(alpha-synuclein, α -Syn)是參與衍生巴金森氏症的關鍵蛋白質，主要是由於巴金森氏症病人的黑質緻密部(substantia nigra pars compacta)中的多巴胺能神經元細胞(dopaminergic neuronal cells)的喪失，以及 α -突觸核蛋白、路易氏體(Lewy bodies)與路易神經突(Lewy neurites)的異常累積與聚集之故。

目前已確認巴金森氏症的致病機制包括有 α -突觸核蛋白聚集、氧化應激(oxidative stress)、鐵依賴型細胞死亡(ferroptosis)、粒線體功能障礙(mitochondrial dysfunction)、神經炎症反應、環境毒素與以及創傷性腦損傷。近些年來的臨床研究亦發現巴金森氏症與腸道菌群失調(gut dysbiosis)有著不等程度的密切關聯。

此外，巴金森氏症的神經變性不僅只限於黑質多巴胺能神經元，還涉及位於其他區域的細胞神經網絡運作功能的障礙。無可厚非，與巴金森氏症相關的症狀是許多神經傳遞物質（尤其是多巴胺）喪失的結果，其症狀亦會隨著時間的推移而逐漸惡化。

巴金森氏症的藥物治療^{13,14}

事實上，巴金森氏症本身是一種進行性且無法完全治癒的神經退化性疾病，但如今已有效果極為顯著的特定藥物可以適當適時的協助巴金森氏症病人症狀的緩解與控制，並維持應有的生活品質。

由於多巴胺本身不能穿過血腦屏障，因此不能直接用於治療巴金森氏症。反之，左旋多巴(Levodopa)是多巴胺的前體，可以穿過血腦屏障，因此巴金森氏症最常見而有效的治療方法就是左旋多巴的攝取，而左旋多巴也是治療巴金森氏症最常用的處方用藥，其可以緩和運動與身體的僵硬。左旋多巴在大腦中會轉化為多巴胺，以達到控制身體運動與活動的作用機制。左旋多巴的外源性藥物可以補充大腦中所產生不足量的多巴胺，使得日常生活中的運動與活動逐漸緩和下來，並得以避免巴金森氏症病人可能衍生的震顫、遲緩與僵硬的症候群。

在此，由巴金森氏症近49年以來的臨床實務治療經驗中，常見處方相關治療巴金森氏症的藥物治療做一番簡單扼要的介紹如下：

Sinemet於1975年獲批准上市。基本上，Sinemet(Levodopa+Carbidopa)是最早成為最主要而有效治療巴金森氏症明顯的運動遲緩症狀的聯合藥物之一。實際上，多巴胺激動劑會模仿體內多巴胺的作用而欺騙大腦，讓大腦認為正在接收所需要的多巴胺。由於多巴胺無法穿越血腦屏障(blood brain barrier)而進入腦部組織中，但左旋多巴是多巴胺的前驅物，可以穿越血腦屏障，而得以進入大腦後，並可經由大腦酵素轉換成多巴胺而達到治療的目的。此外，左旋多巴是一種天然化學物質，可以進入大腦並轉化為多巴胺，而左旋多巴與Carbidopa合併使用，可防止左旋多巴在腦外過早轉化為多巴胺，而得以防止或減輕噁心的副作用。在临床上，過量服用Sinemet的不良

反應可能包括有嚴重頭暈、心跳過速、以及精神與情緒的變化如憂鬱、焦慮、煩躁、幻覺、記憶障礙甚至伴隨失智症候群。

基本上，Sinemet的聯合作用的藥物卡比多巴(Carbidopa)可以阻止左旋多巴在中樞神經系統以外被轉化為多巴胺，從而在治療巴金森氏症期間可抑制左旋多巴對中樞神經外器官產生的不良反應。Carbidopa本身不易進入中樞神經部位，僅能抑制周邊左旋多巴被轉化為多巴胺的過程，而使得進入大腦中樞的左旋多巴含量增多。因此，Carbidopa不僅可以減少左旋多巴在大腦周邊神經的消耗，更可促使增加多巴胺進入腦部的流通量，同時亦可減少對周邊神經的可能副作用。一旦Carbidopa與左旋多巴一起合用時，能降低左旋多巴在心血管方面的副作用如血壓降低與心跳過速，但單獨使用Carbidopa來治療巴金森氏症反而是無效的，因為巴金森氏症被認為是由大腦中天然存在的多巴胺缺失過多所引起的。反之，單獨使用左旋多巴會產生噁心與嘔吐的副作用，但與Carbidopa合用時這些副作用都會顯得較為減輕。因此，Sinemet中的Levodopa與Carbidopa的聯合使用，可防止左旋多巴在大腦外過早轉化為多巴胺。一旦有更多左旋多巴進入大腦內，即可達到緩解巴金森氏症神經症狀的目的。

Mirapex(Pramipexole)於1997年獲批准上市。在臨床實務經驗中，臨床醫師會合併使用一種非麥角多巴胺激動劑如Mirapex以做為有效的對抗中度至晚期巴金森氏症病人

的靜止性震顫症狀。在臨床上，因意外攝取Mirapex的中毒情況很少見，但服用Mirapex治療劑量病人的副作用可能出現嗜睡、頭暈、噁心、嘔吐、頭痛、失眠、錐體外系效應(extrapyrmidal effects)、幻覺甚至人格行為失常。

Entacapone於2003年獲批准上市。Entacapone是一種選擇性兒茶酚鄰甲基轉移酶(catechol-o-methyl-transferase, COMT)抑制劑，其活性主要作用於週邊神經系統，對中樞神經系統影響不大。兒茶酚鄰甲基轉移酶抑制劑(catechol-o-methyl-transferase inhibitor, COMTI)則可抑制COMT對多巴胺的分解。在臨床上，巴金森症病人常會出現不自主的運動障礙(dyskinesias)如臉部、手臂、小腿或軀幹的不自主、不穩定或扭動的突發性運動，這些運動障礙或許是流暢或像舞蹈一樣，但也可能導致快速抽搐，或緩慢長期的肌肉痙攣。再者，由於巴金森氏症病人的前額葉皮質缺乏多巴胺轉運蛋白(dopamine transporter)，而COM可對前額葉皮質具有增加突觸間隙中可用多巴胺量的影響作用。因此，COMTI可通過抑制COMT來防止左旋多巴在中樞神經外周組織的分解，從而允許更多左旋多巴能夠穿越血腦屏障。因此，Entacapone與Sinemet的聯合使用，可以達到減少病人服用左旋多巴藥物劑量的目的。有些時候在sinemet藥效逐漸減弱，而在下一次服藥時間之前，巴金森氏症病人會出現動作緩慢或震顫症狀的加劇現象，而在藥效逐漸消失之際，也會增加巴金森氏症相關症

狀如疲勞加劇與肌張力失調所引起的肌肉筋骨疼痛。

基本上，一旦巴金森氏症病情惡化，COMTI通常是巴金森氏症的第一線救援與補給的治療藥物。在臨床上，服用過量的Entacapone所衍生的症狀可能包括有煩躁、攻擊性行為，嚴重嗜睡、精神錯亂甚至意識喪失。長期服用COMT抑制劑時，則應定期每六個月監測肝功能。此外，服用COMTI可能引起的副作用如噁心、不自主動作的異動甚至腹瀉。COMTI必須與左旋多巴藥物如Sinemet一起服用才能達到預期的效果。在臨床上，為了減少左旋多巴相關的不良反應，可以在初期服用COMTI數天至數週內，可適當調整好左旋多巴服用的劑量。再者，COMTI必需搭配足量的白開水一起吞食服用，才能達到最好的吸收成效。

Rasagiline於2003年獲批准上市。Rasagiline被歸類為B型單胺氧化酶抑制劑(monoamine oxidase inhibitors B, MAOI-B)，其作用是用以減緩大腦多巴胺的分解，可以幫助神經細胞更能適當的利用所擁有的多巴胺。B型單胺氧化酶(monoamine oxidase B, MAO-B)是一種錯誤地吸收大腦未使用的多巴胺的催化酶，而MAOI-B抑制劑會阻止這類催化酶的產生，從而使得身體擁有更多的多巴胺存量，並進一步讓更多神經細胞能夠充分利用現存的多巴胺。Rasagiline過量症狀可能會在服用後1-2天後才出現，其服用過量症狀可能會出現睡意、頭暈、視力模糊、易怒、多動

症、煩躁不安、嚴重頭痛甚至幻覺的產生。

在臨床上，少數巴金森氏症病人會在接受左旋多巴胺治療的一段時間後，或許可能會開始出現藥效逐漸消失與症狀表徵呈現急性惡化的現象，而稱之為運動波動(motor fluctuations)現象，即所謂在運動狀態呈現起動/關閉現象(on/off phenomenon)。換言之，「起動時間」是指左旋多巴能夠發揮其固有良好作用的時刻，此時巴金森氏症會因而得以症狀控制的時段，而「關閉時間」是指左旋多巴不再發揮作用時，並且使得病人再次出現震顫、僵硬與運動緩慢等症狀的時段，不僅症狀會復發，甚至有些時候還會變得更加嚴重。

在臨床上，倘若與食物一起服用左旋多巴時，可能會減少藥物在體內的吸收。有些臨床醫師觀察到巴金森氏症病人在服用Sinemet(Levodopa+Carbidopa)期間，使得Sinemet本身在含有蛋白質組成的部分，會與食物中蛋白質相互競爭吸收，並進一步導致運動波動的異動與起動與關閉現象（特別是在晚期病人）。因此，對巴金森氏症病人而言，同時伴隨大量攝取富含高蛋白質與高脂肪類食物，似乎要考慮其可能潛在干擾身體吸收相關藥物效應所帶來的副作用。因此，飯前或飯後相隔30-60分鐘前後服用巴金森氏症藥物可能會是比較妥當的時段。此外，某些綜合感冒藥中所含的化學藥劑成份如dextromethorphan、pseudoephedrine、phenylephrine與ephedrine，亦會干擾Sinemet的吸收。比方說，由於Sinemet與氨基酸具有相類似的結構與形狀，

兩者可共同使用同一交通工具運輸進入血液循環與大腦組織中，但一旦交通工具在其巔峰時間時的座位已經客滿，從而導致同一餐中所攝取的蛋白質與Sinemet互相競爭，則勢必使得Sinemet本身的吸收量減少，這意味著當飲食中蛋白質含量較多時，血清左旋多巴濃度可能會較低，或許每餐只限制少量蛋白質，或限制當天最後一餐中攝取每日必須的蛋白質量，才是上策。如今，隨著巴金森氏症的進展與藥物的改良，左旋多巴所引起的起動與關閉現象的異動現象有逐漸緩解的趨勢，在臨床上不再有那麼明顯症狀的展現出來。雖然某些巴金森氏症病人可能會注意到他們的症狀在早上會惡化，而其他病人可能根本沒有任何變化。

阿撲嗎啡(apomorphine)於2004年批准上市。阿撲嗎啡是一種巴金森氏症藥物多巴胺的激動劑。多巴胺激動劑作用於大腦，使其認為阿撲嗎啡是多巴胺，而由此減輕巴金森氏病症狀。阿撲嗎啡可以抑制脂質過氧化物酶，並進行自由基清除活性，主要是保護動脈血管平滑肌的完整性，並由此作用機制來減少可能誘發巴金森氏症的氧化壓力。因此，可以通過欺騙輸送阿撲嗎啡，用以代替受體脈衝刺激，來平穩多巴胺刺激，但服用這種多巴胺激動劑可能會衍生在白天出現過度嗜睡的副作用。

有些巴金森氏症病人在接受多巴胺治療時，會出現某些強迫性行為如暴飲暴食、強迫性賭博或購物或性慾亢進。此外，有些病人在服用維他命B6後，或許會發生斷斷續續的異動症狀，此時則應對所攝取的蛋白質量要加以

重新調整與分配，以避免因蛋白質攝取不足所造成的營養失調與體重減輕的併發症¹⁵。

參考文獻

1. Deng H, Wang P, Jankovic J: The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res Rev* 2018; 42: 72–85.
2. Kalia LV, Lang AE: Parkinson's disease. *Lancet* 2015; 386(9996): 896–912.
3. Beaulieu-Boire I, Lang AE: Behavioral effects of levodopa. *Mov Disord* 2015; 30(1): 90–102.
4. De Lazzari F, Bisaglia M, Zordan MA, et al: Circadian rhythm abnormalities in Parkinson's disease from humans to flies and back. *Int J Mol Sci* 2018; 19(12): 3911.
5. Bissonette GB, Roesch MR: Development and function of the midbrain dopamine system: what we know and what we need to. *Genes Brain Behav* 2016; 15(1): 62–73.
6. Duka T, Rusnak M, Drolet RE, et al: Alpha-synuclein induces hyperphosphorylation of Tau in the MPTP model of parkinsonism. *FASEB J* 2006; 20(13): 2302–12.
7. Goris A, Williams-Gray CH, Clark GR, et al: Tau and α -synuclein in susceptibility to, and dementia in, Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2007; 62(2): 145–53.
8. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, et al: Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2021; 20(5): 385–97.
9. Dirx MF, Bologna M: The pathophysiology of Parkinson's disease tremor. *J Neurol Sci* 2022; 435: 120196.
10. Mulak A, Bonaz B: Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21(37): 10609–20.
11. Olanow CW, Stocchi F: Levodopa: A new look at an old friend. *Mov Disord* 2018; 33(6): 859–66.
12. Waninger S, Berka C, Stevanovic Karic M, et al: Neurophysiological biomarkers of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2020; 10(2): 471–80.
13. Orayj K, Akbari A, Lacey A, et al: Factors affecting the choice of first-line therapy in Parkinson's disease patients in Wales: A population-based study. *Saudi Pharm J* 2021; 29(2): 206–12.
14. Rossano F, Caiazza C, Sobrino A, et al: Efficacy and safety of selegiline across different psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of oral and transdermal formulations. *Eur Neuropsychopharmacol* 2023; 72: 60–78.
15. Lees AJ: The on-off phenomenon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; Suppl(Suppl): 29–37. 🇬🇧