

Parkinsons sjukdom – en utmaning för anestesiologygen



SUSANNE SARTOV JENSEN, överläkare, anesthesi- och intensivvårdsenheten, Helsingborgs lasarett

OLE NAESH, docent, anesthesi- och intensivvårdsenheten, Hel-

singborgs lasarett
olenaesh.hendriksen
@skane.se

HÅKAN ASKMARK, professor, neurologikliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Parkinsons sjukdom är en viktig orsak till perioperativ morbiditet. Sjukdomen har en prevalens på 150–200 per 100 000 invånare. Prevalensen ökar med stigande ålder och är högst vid 75–80 års ålder. I en europeisk studie fann man att mellan 1,6 och 2,3 procent av befolkningen över 65 år hade Parkinsons sjukdom. Symtomdebuten är vanligast mellan 50 och 70 års ålder. Sjukdomen förekommer i hela världen, drabbar alla etniska grupper och är något vanligare bland män än bland kvinnor. Patienternas livslängd är bara något kortare än normalbefolkningens. Med en ständigt växande äldregrupp i sjukvården blir kunskap om hur man hanterar dessa patienter i samband med anesthesi allt viktigare. 24 procent av patienterna med Parkinsons sjukdom som kom till preoperativ anestesibedömning hade fått diagnosen nyligen [1–3].

Etiopatogenes och patofysiologi

Genetiskt orsakad Parkinsons sjukdom kan misstänkas vid debut i yngre ålder eller vid familjär anhopning. Orsaken till sporadiskt uppträdande Parkinsons sjukdom är fortfarande okänd, men troligen rör det sig om genetisk predisposition i kombination med olika miljöfaktorer [4].

Parkinsons sjukdom karakteriseras av förlust av dopaminerga neuron i mitthjärnan – pars compacta av substantia nigra. De kvarvarande nervcellerna innehåller ofta Lewy-kroppar (inklusioner med alfasynuklein). Den mekanism som är ansvarig för celldöden är i stort sett okänd men kan tänkas hänga samman med excitotoxiner, mitokondriell dysfunktion, oxidativ stress och inflammation [5]. Dopaminbristen vid Parkinsons sjukdom ger minskad aktivering av D1- och D2-receptorerna i neostriatum, vilket medför minskad hämning i den direkta förbindelsen med inre pallidumsegmentet respektive hyperaktivitet i nucleus subthalamicus – med minskad aktivering av premotoriska kortexområden, nedsatt kortikospinal aktivering och parkinsonsymtom som följd [6]. Degenerativa förändringar även i noradrenerga, serotonerga och kolinerga system kan ha betydelse för uppkomsten av autonom dysfunktion, depressionstendens och demens [4].

Klinik och diagnos

Kardinalsymtomen vid Parkinsons sjukdom, som beskrevs av James Parkinson 1817, är tremor, hypokinesi och rigiditet. Ett

positivt svar på dopaminerg behandling är viktigt för diagnosen. Diagnosen baseras på kliniska kriterier och kan ställas först efter kunskap om förloppet och observation av behandlingseffekten. Felaktig diagnos är relativt vanligt förekommande. Det är viktigt att känna till att varje lesion i dopaminsystemet, oavsett orsak eller mekanism, kan ge upphov till ovanstående symtom, vilka med ett samlingsnamn betecknas som parkinsonism. Den vanligaste orsaken är Parkinsons sjukdom, men parkinsonism förekommer också bla som neuroleptikabiverkan, vid cerebrovaskulär sjukdom och vid atypisk parkinsonism (tidigare kallat parkinson plus-syndrom).

Parkinsons sjukdom är i huvudsak en rörelsestörning men medför många icke-motoriska symtom, varav flera är särskilt viktiga för anesthesiologygen att känna till. Autonom dysfunktion kan tex medföra ortostatisk hypotension, blåstömningssvår och obstipation. Varierande grad av faryngeal muskeldysfunktion, kognitiv svikt och demens förekommer också ofta. Parkinsons sjukdom i tidig fas karakteriseras av ett bra och över dagen jämnt svar på dopaminerg medicinerig. Efter några år minskar det sk terapeutiska fönstret mellan över- och underdos, och symtomen kan under dagen komma att svänga mellan perioder av hypokinesi, tremor, dystoni, gång- och balanssvårigheter och perioder av överrörlighet (»on-off«-symtom).

Atypisk parkinsonism karakteriseras av snabb progress, symtom som inte brukar ses vid Parkinsons sjukdom (blickpares, cerebellära symtom, pyramidbanesyntom, kortikala bortfallssymtom, tidig demens, tidig falltendens, tidig ortostatism) och ett sämre svar på levodopabehandling [7].

Behandling

All behandling vid Parkinsons sjukdom är symtomlindrande, men tidigt insatt terapi, oavsett farmakologisk klass, är sannolikt gynnsam för symtomutveckling och livslängd [2, 8]. Neurokirurgisk behandling kan komma i fråga när den medicinska inte ger tillfredsställande funktionellt resultat, inte minst hos yngre patienter. Levodopa är det läkemedel som är mest effektivt mot de motoriska symtomen, men längre tids användning i hög dos medför ofta dyskinesier och motoriska symtomfluktuationer. Levodopa är en prekursor som måste omvandlas till dopamin i hjärnan.

De preparat som används i dag (Madopark, Sinemet) innehåller dekarboxylashämmare (benserazid, karbidopa) som

■ sammanfattat

Andelen äldre ökar i populationen, och härav följer att ett ökande antal patienter med Parkinsons sjukdom kommer att genomgå operation och anesthesi.

Parkinsonpatienter behandlas med farmaka som potentiellt interagerar med perioperativt använda läkemedel.

Abrupt perioperativ utsättning av antiparkinsonläkemedel ökar risken för försämring av grundsjukdomen och för neurologiska komplikationer (»malignt syndrom«).

Parkinsonpatienter har inte sällan autonom dysfunktion,

som kan komplicera det perioperativa förloppet.

Andra sjukdomar är vanliga i denna patientgrupp.

Det är viktigt att planera det perioperativa förloppet noggrant, likaså att fortsätta med antiparkinsonmedicinering under hela det perioperativa förloppet.

Det finns i dag ingen evidens för att en viss anestesimetod är att föredra framför en annan för denna patientgrupp. Regimen måste individualiseras och hänsyn tas till patientens grundmedicinering, grad av parkinsonkomplikationer och ingreppets natur.

motverkar perifer nedbrytning av levodopa. Ett alternativ, som används till patienter med motoriska fluktuationer trots optimerad peroral terapi, är att infundera levodopa i gelform (Duodopa) duodenalt/jejunalt via PEG (perkutan endoskopisk gastrostomi) och med bärbar pump. Katekol-O-metyltransferas (COMT)-hämmare (entakapon, tolkapon) och MAO (monoaminoxidas)-B-hämmare (selegilin, rasagilin) bromsar metabolismen av levodopa repektive dopamin och förlänger därigenom effekten av levodopa. Hos patienter med fluktuationer uppnås en minskning av dessa vid tillägg av ovan nämnda enzymhämmare till behandlingen med levodopa. MAO-B-hämmarna har dessutom en viss egen symptomlindrande effekt. Enstaka fall av hyperpyrexia och hypertensiv kris har rapporterats vid behandling med MAO-B-hämmare.

Dopaminagonister stimulerar dopaminreceptorerna direkt och kan användas såväl i monoterapi som i kombination med levodopa. Risken för dyskinesier är lägre om man börjar behandlingen med en dopaminagonist än med levodopa. Alla dopaminagonister kan ge illamående, ortostatisk hypotension, yrsel, psykotiska symtom och perifera ödem, och dessa biverkningar är vanligare än vid levodopabehandling, särskilt hos äldre. Kabergolin kan dessutom orsaka hjärtklaffibros vid längre tids behandling. Apomorfin är en kortverkande dopaminagonist, som kan ges subkutant (penna eller pump) och som används till patienter med mer komplicerade symptomfluktuationer. Det finns också en dopaminagonist (rotigotin) som ges transdermalt i form av 24-timmarsplåster.

Amantadin, en N-metyl-D-aspartat (NMDA)-antagonist, har viss antiparkinsonseffekt och reducerar också levodopaorsakade dyskinesier. I dag används detta läkemedel framför allt på grund av den senare effekten. Antikolinergika, som tillhör de äldsta antiparkinsonmedicinerna, medför risk för perifera och centrala biverkningar, varför de i dag används restriktivt.

Neurokirurgisk behandling består i dag av högfrekvent elektrostimulering i hjärnan (deep brain stimulation, DBS) [9]. DBS-tekniken innebär att elektroder implanteras stereotaktiskt i basalganglieområdet och ansluts till en programmerbar impulsgivare. I likhet med läkemedelsbehandling är denna behandling symtomatisk. Rekonstruktiv kirurgi med dopaminerg stamcellstransplantation är experimentell och inte rutinmetod.

Anestesiologiska problem

Parkinsonpatientens sjukdom och den medicinska behandlingen är en utmaning för anestesiologen på grund av sjukdomens natur, potentiella farmakologiska interaktioner och biverkningar av själva behandlingen. Försämring av de neurologiska symptomen efter inläggning på sjukhus orsakas ofta av bortglömd eller utsatt medicinering och ändrade doseringsintervall, typiskt i samband med operation och anestesi.

Malignt syndrom. Vid abrupt utsättning av levodopa men också av andra parkinsonläkemedel finns en risk för att patienten utvecklar malignt syndrom, som har vissa likheter med malignt neuroleptikasyndrom och malign hypertermi. Malignt syndrom är ett allvarligt tillstånd med potentiellt letal utgång om det inte behandlas i tid. Malignt syndrom karakteriseras av feber >38 °C, påverkad medvetenhetsgrad, ökad muskeltonus, höga nivåer av kreatinkinas (CK >10 000 IU/l) och autonom instabilitet.

Andra faktorer som kan utlösa malignt syndrom är dålig behandlingsföljsamhet, infektion, dehydrering och ileus. Behandlingen består primärt i tillförsel av levodopa och dantrolen. Intensiv symtomatisk terapi och sänkning av kroppstem-

fakta 1. Potentiella komplikationer inför anestesi

Centrala nervsystemet

Rigiditet
Postoperativ kognitiv dysfunktion
Förlängd dystoni, hallucinationer

Autonom dysfunktion

Ortostatisk hypotension
Ändrad temperaturreglering
Avsaknad av respiratorisk hjärtfrekvensvariabilitet
Gastropares, blåsdystoni

Respiratoriska

Aspirationspneumoni vanligt
Postoperativ lungdysfunktion
Laryngospasm vid extubation

Kardiovaskulära

Hemodynamisk instabilitet
Arytmier, ödem, hypovolemi

Gastrointestinala

Gastroesofageal reflux
Påverkad svalgreflexer
Tarmhypomobilitet

Farmakologiska interaktioner

Antikolinergika
Metoklopramid
Droperidol
Haloperidol
Sedativa
Petidin ~ selegilin
Tramadol ~ selegilin

peraturen har använts med framgång [10]. Fakta 1 summerar de potentiella komplikationer man bör beakta inför anestesi till patienten med parkinson.

Respiratoriska problem är vanliga. Aspirationspneumoni är den vanligaste dödsorsaken hos parkinsonpatienter. Obstruktivitet har observerats hos en tredjedel av patienterna. Övre luftvägsdysfunktion och faryngeal muskeldysfunktion förekommer ofta. Detta kan ge anledning till sekretstagnation, aspiration, atelektas och lunginflammation. Reducerad kraft och dyskoordination av de auxiliära respiratoriska musklerna orsakar ändringar i det expiratoriska och inspiratoriska flöde-volymförhållandet med ökat syrgasbehov, reducerad djupandning och ökat luftvägsmotstånd som följd. Komplikationer som laryngospasm efter extubation och postoperativ respirationssvikt finns beskrivna [3, 11].

Svikt i autonoma nervsystemet i samband med Parkinsons sjukdom medverkar till att patienterna har sämre förmåga att svara adekvat på hypovolemi och vasodilatation vid anestesi och kirurgi. Autonom dysfunktion bör misstänkas vid symptom på ortostatisk hypotension och påverkad temperaturreglering. Även nutritionsproblem och urologiska problem kan vara tecken på autonom dysfunktion [12, 13].

Kardiovaskulära problem. Kardiella arytmier och hjärtsvikt förekommer, men ortostatisk/postural hypotension är det vanligaste och ofta mest invalidiserande symtomet. Det kan förvärras eller vara utlöst av den medicinska behandlingen. Levodopa ökar hjärtats känslighet för katekolaminer. Effekten av levodopa kan reduceras av opioider. Direktverkande dopaminagonister kan utlösa hypotension genom perifer vasodilatation. Det finns risk för perioperativ hemodynamisk instabilitet, och ökad känslighet för noradrenalin har beskrivits [12].

Gastrointestinal och urologisk dysfunktion. Faryngeal muskeldysfunktion kan orsaka dysfagi. Dyskoordinerad esofageal motorik och refluxproblem ökar risken för aspiration. Salivering är ett vanligt sensymtom på Parkinsons sjukdom. Mängden av producerad saliv är normal, men på grund av antimuskulin läkemedelsbiverkan ökar viskositeten, vilket ytterligare försämrar förmågan att svälja. Obstipationsbenägenhet är vanlig. Dålig nutrition kan medföra viktminskning,

och inte sällan ses ett lågt serumalbumin [3]. Urologiska problem i form av vattenkastningsbesvär (detrusordysfunktion) kan vara ett symptom på autonom dysfunktion [13].

Centrala nervsystemet. Kognitiv dysfunktion är vanligt förekommande, och demens ses hos ca 40 procent [14]. Behandlingskrävande depression förekommer under sjukdomsförloppet hos 40–50 procent av patienterna. MAO-B-hämmare (selegilin, rasagilin) kan interagera med flera serotoninåterupptagshämmare (»serotoninsyndrom«), dock inte med citalopram. Synhallucinationer är en vanlig biverkan till dopaminerg behandling och förekommer hos ca 40 procent av patienterna [15]. Parkinsonpatienten har, jämfört med friska kontroller, visat sig ha ökad risk för postoperativ konfusion, ångest och hallucinatoriska vanföreställningar [16].

Allmän anestesi

Morbiditeten och mortaliteten perioperativt är ökad hos parkinsonpatienter i förhållande till patienter i samma åldersgrupp utan sjukdomen. Eftersom flertalet av parkinsonpatienterna är äldre bör även detta tas med i avvägningen av anestesiform [17]. Noggrann handläggning och noggrant omhändertagande pre-, per- och postoperativt minskar riskerna [3, 18]. Det finns ingen självklar anestesiregim för parkinsonpatienten. Randomiserade, prospektiva och kontrollerade studier som utvärderar de olika anestesimetoderna saknas.

Patientens normala medicineringsintervaller ska inte ändras, och levodopa ska på grund av av den korta halveringstiden (ca 1,5 h) ges så nära in på operationstidpunkten som möjligt. Det är också viktigt att medicineringen följs upp under det postoperativa förloppet.

Under preoperativ fasta kan T Madopark Mite 50 mg, 1–2 tabletter, ges upplöst i lite vatten (kan eventuellt appliceras med 5 ml spruta under tungan). Vid långvariga operationer, och om man förväntar att ventrikel och tarmar påverkas och det kan ta lång tid innan dessa kommer igång, måste man sätta en ventrikelsond och ge medicinen per- och postoperativt, upplöst i vatten [2]. Det är möjligt att uppnå stabilare plasmakoncentrationer av levodopa vid kontinuerlig duodenal eller jejunäl administration av levodopa i gelform (Duodopa) än med tabletter [19]. Man påbörjar dock inte sådan pumpbehandling pre-, per- eller postoperativt utan endast i lugnt skede, och indikationen är då motoriska symptomfluktuationer som inte kan bemästras med peroral behandling. Levodopa för intravenöst bruk kan beredas av vissa sjukhusapotek, men endast undantagsvis ges levodopa intravenöst perioperativt. För patienter som inte kan svälja kan dopaminagonisten rotigotin, som ges transdermalt, vara ett alternativ [20]. Dopaminagonisten apomorfin kan visserligen ges subkutan, men då man för att förhindra illamående samtidigt måste ge domperidon, som bara finns i tablettform, är det inget alternativ om patienten inte kan svälja.

Läkemedel som interagerar med grundsjukdomen eller medicineringen ska undvikas. Antikolinergika med central verkningsmekanism kan utlösa eller förvärra kognitiva symptom (konfusion, oro, somnolens). Glykopyrrolat har enbart perifer effekt och har i motsats till atropin använts utan problem till parkinsonpatienter. Kombinationen av selegilin och

»Noggrann handläggning och noggrant omhändertagande pre-, per- och postoperativt minskar riskerna ...«

fakta om parkinsons sjukdom

- Prevalensen är 150–200 per 100 000 invånare. Den ökar med stigande ålder.
- Orsaken är okänd, men troligen föreligger en kombination av genetisk predisposition och olika miljöfaktorer.
- Sjukdomen karakteriseras av förlust av dopaminerga neuron i mitthjärnan – pars compacta av substantia nigra.
- Diagnosen ställs på basen av kliniska kriterier.
- Kausal behandling saknas. All behandling är symptomlindrande.
- Anestesiologiska problem finns och beror på sjukdomens natur, potentiella farmakologiska interaktioner och biverkningar av själva behandlingen.
- Morbiditeten och mortaliteten perioperativt är ökad.
- Abrupt utsättning av parkinsonmedicinering kan förorsaka potentiellt letalt malignt syndrom.
- Regional anestesi är inte på ett evidensbaserat sätt verifierat bättre än generell anestesi.
- Inhalationsanestetikas blodtryckssänkande potential utgör en risk, inte minst vid autonom dysfunktion.
- Opioidutlöst muskelrigiditet svarar på neuromuskulär blockad.
- Inga rapporterade fall av försämring av parkinson finns vid användning av icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande medel.
- Det finns ingen självklar anestesiregim vid parkinson. Randomiserade, prospektiva och kontrollerade studier som utvärderar de olika anestesimetoderna saknas.

petidin eller tramadol har rapporterats kunna ge agitation, muskelrigiditet och hypertermi. Dopaminantagonister, som droperidol och metoklopramid, kan förvärra parkinsonsymtomen och är därför kontraindicerade. I stället kan en steroid och/eller ondansetron användas mot illamående.

Sedativa bör användas med försiktighet. Antihypertensiv medicinering bör vanligtvis fortsätta, men vid misstänkt autonom dysfunktion bör man vara försiktig med den [3, 12]. Autonom dysfunktion påverkar parkinsonpatientens förmåga att respondera på hypovolemi och vasodilatation associerad med anestesi och kirurgi. En relativt intensiv vätskebehandling, eventuellt som preoperativ uppvätskning, minskar risken för större blodtrycksfluktuationer. Noradrenalinivåerna är sänkta i perifera nerver hos parkinsonpatienter med ortostatisk hypotension, och denerveringshypersensitivitet kan förekomma [12]. Fenylefrin är en möjlig alternativ intraoperativ vasopressor. Påverkade sväljningsreflexer ger ökad risk för aspiration under den perioperativa perioden.

Postoperativt har rapporterats ofrivilliga rörelser av glottis och supraglottiska strukturer som resulterat i intermittent luftvägsobstruktion, laryngospasm och andningsstopp även flera timmar efter att anestesi avslutats. Respiration och sväljningsreflexer bör noggrant bedömas före extubationen, och patienten bör observeras minst sex timmar på postoperativ enhet.

Regional anestesi

Regional anestesi är inte på ett evidensbaserat sätt verifierat bättre än generell anestesi även om aspirationsrisken minskas. En omedelbar fördel med regional anestesi är dock att patienten kan fortsätta att få sin perorala medicin per- och postoperativt. Regional anestesi reducerar dock tremorn enbart i det anestesierade området, och problem med störningar i den perioperativa kardiovaskulära monitoreringen kan bli påtag-

liga. Uttalad tremor kan dessutom försvåra det kirurgiska ingreppet, särskilt i samband med sedering vid neurokirurgi, och speciella överväganden måste göras inför denna typ av ingrepp [9]. Vid anestesi för patienter som ska genomgå neurokirurgi (DBS) ställs speciella krav [9, 20], som inte avhandlas i denna artikel.

Alla lokalanestesimedel kan användas vid regional anestesi [3]. Sedering med difenhydramin (antihistamin) har beskrivits som användbar, men infusion av propofol anses vara optimal på grund av dess styrbarhet och korta eliminerings- och kränkningsreduceras dessutom genom propofols antiemetiska egenskaper. En dyskinesiinducerande effekt av propofol (och även av tiopental) har anförts som ett problem vid stereotaktisk neurokirurgi. Propofol och tiopental rekommenderas därför inte som sedering vid dessa ingrepp. Alfa-2-agonisten dexmedetomidin kommer möjligen att visa sig bli ett väl användbart alternativ vid intraoperativ sedering [9].

Inhalationsanestesi

Inhalationsmedel har en komplex verkningsmekanism på hjärnans dopaminkoncentration. De hämmar det synaptiska återupptaget av dopamin och ökar därigenom den extracellulära koncentrationen av dopamin – med påverkan på spontan såväl som depolarisationsutlöst dopaminfrisättning. Den vasodilaterande effekten av inhalationsanestetika ökar risken för hypotension, inte minst vid autonom dysfunktion. Behandling med fenylefrin kan som perifert verkande vasopressor med fördel startas i samband med anestesiinduktion, och profylaktisk preanestetisk vätskebehandling kan rekommenderas.

Intravenös anestesi

Tiopental har i djurförsök visats hämma dopaminfrisättning från striatala synaptosomer. Den kliniska relevansen av detta är oklar, och tiopental har inte varit direkt involverat i exacerbation av Parkinsons sjukdom. Ketamin är teoretiskt kontraindicerat vid Parkinsons sjukdom på grund av sympatikusstimulering men har dock rapporterats kunna användas utan observerbara biverkningar. Propofol är teoretiskt ett ideallikt medel på grund av snabb metabolism och snabbt uppvaknande men har, som nämnts ovan, vissa begränsningar.

Propofol är i likhet med inhalationsanestetika vasodilaterande och sänker hjärtats minutvolym, varför vätskestöd och eventuell användning av en vasopressor bör övervägas i samband med anestesiinduktion.

För närvarande pågår en studie vid Columbia-universitetet i USA där man jämför inhalationsanestesi (isofluran) med intravenös anestesi (propofol/remifentanyl). Innan resultatet av denna studie publicerats kan rekommendationer om anestesi metod baseras enbart på teoretiska överväganden och empiriska data, med härav följande begränsningar.

Opioider och neuromuskulär blockering

Det finns flera rapporter om muskelrigiditet hos patienter med och utan Parkinsons sjukdom efter användning av fentanyl. Opioidutlöst muskelrigiditet svarar på neuromuskulär blockad och tros vara förorsakad av presynaptisk hämning av dopaminfrisättning. Akut dystoni efter alfentanil är också beskriven, och den potentiellt svåra interaktionen mellan petidin och selegilin har redan nämnts [3, 9]. Än så länge finns inga data för remifentanyl vad gäller parkinsonpatienter.

Det finns inga rapporterade fall av försämring av Parkinsons sjukdom av icke-depolariserande neuromuskulärt block-erande medel. Succinylkolin har rapporterats ha utlöst hyperkalemi hos en patient med Parkinsons sjukdom.

Konklusion

Parkinsons sjukdom är vanligt förekommande i den äldre delen av befolkningen, och med ett ökande antal äldre kan man förvänta sig att allt fler patienter med sjukdomen kommer att bli aktuella för operativa ingrepp och därmed anestesi. Det är då angeläget att anestesologen har god kunskap om sjukdomen, dess symtom och behandling. Noggrann preoperativ registrering, planering av den perioperativa parkinsonmediciner-ingen och värdering av patientens neurologiska, kardio-vasculära och respiratoriska status och av eventuella övriga sjukdomar är av största vikt för ett lyckat per- och postopera-tivt omhändertagande av denna utsatta patientgrupp.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

- de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa L, et al. Prevalence of Parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EURO-PARKINSON collaborative study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psych. 1997;62:10-5.
- Läkemedelsbehandling vid Parkinsons sjukdom – ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2008;19(2):15-59.
- Nicholson G, Pereira AC, Hall GM. Parkinson's disease and anaesthesia. Br J Anaesth. 2002;89(6):904-16.
- Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. Neuron. 2003;39:889-909.
- Olanow CW. Pathogenesis of cell death in Parkinson's disease. Mov Disord. 2007;22:S335-S42.
- Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Lanciego JL, Artieda J, Gonzalo N, et al. Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. Trends Neurosci. 2000;23(suppl 1):S8-S19.
- Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. Lancet. 2009;373:2055-66.
- Tolosa E, Katzschlager R. Pharmacological management of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. Parkinson's disease and movement disorders. 5th ed. Philadelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.110-45.
- Poon CC, Irwin MG. Anaesthesia for deep brain stimulation and in patients with implanted neurostimulator devices. Br J Anaesth. 2009;103:152-6.
- Yoshikuni M, Hideki T, Eiji M, Sadako K. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature. Parkinsonism Relat Disord. 2003;9 Suppl 1:S3-9.
- Easdown LJ, Tessler MJ, Sinuk J. Upper airway involvement in Parkinson's disease resulting in postoperative respiratory failure. Can J Anaesth. 1995;42(4):34-47.
- Niimi Y, Ieda T, Hirayama M, Koike Y, Sobue G, Hasegawa Y, et al. Clinical and physiological characteristics of autonomic failure with Parkinson's Disease. Clin Auton Res. 1999;9(3):139-44.
- Sakakibara R, Uchiyama T, Yamashita T, Shirai K, Hattori T. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. J Neural Transm. 2008;115(3):443-60.
- Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? Mov Disord. 2003;18(suppl 6):S63-S71.
- Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. Brain. 2000;123:733-45.
- Golden WE, Lavender RC, Metzger WS. Acute postoperative confusion and hallucinations in Parkinson disease. Ann Int Med. 1989;111:218-22.
- Burton DA, Nicholson G, Hall GM. Anesthesia in elderly patients with neurodegenerative disorders: special considerations. Drugs and Aging. 2004;21:229-42.
- Murray CF, Murray MJ. Parkinson's disease. In: Atlee JL, editor. Complications in anesthesia. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 490-2.
- Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, Lennernäs, Nyström C, et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. Clin Neuropharmacol. 2003;26(3):156-63.
- Kalenka A, Schwarz A. Anaesthesia and Parkinson's disease: how to manage with new therapies. Curr Opin Anaesthesiol. 2009;22:419-24.