

파킨슨병 환자의 ON, OFF상태와 임상양상의 연관성

동아대학교 의과대학 신경과학교실
서정화 천상명 김재우

The Correlation of ON and OFF Status With Clinical Characteristics in Patients With Parkinson's Disease

Jung-Hwa Seo, MD, Sang-Myung Cheon, MD, Jae Woo Kim, MD

Department of Neurology, School of Medicine, Dong-A University, Busan, Korea

Background: Status of the disease is the one of main concerns of clinicians, especially in the course of primary degenerative disorders. In Parkinson's disease (PD), Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) is a useful clinical score that can express severity of parkinsonian symptoms, but L-DOPA treatment and motor fluctuations can change the UPDRS scores. Even in the best 'on' state, there can be residual motor deficits, and it is very difficult to estimate the worst 'off' state due to long duration effect of L-DOPA. **Objective:** To find relevant examination scores of 'on' or 'off' state of PD patients which correlates with clinical and demographic variables those can represents the status of Parkinson's disease. **Methods:** Sixty-four patients with PD (24 male, age 63.0 ± 8.6 years, Hoehn and Yahr stage (HY) 2.8 ± 0.5) were examined UPDRS at 'on' and practically defined 'off' (12 hours after last medication) state. We evaluated the association between the 'on' and 'off' scores of UPDRS and duration of disease and treatment, and equivalent L-DOPA dose of the patients. Patients were grouped according to the presence of motor fluctuation to find the differences in those associations. **Results:** There were significantly strong correlations between UPDRS 'off' scores and clinical variables such as duration of disease and treatment. In 'on' state, only complication part of UPDRS was correlated with duration of disease and treatment, but activity of daily living (ADL) and motor part of UPDRS were correlated well with age of the patients. Age at disease onset showed significant negative association with the difference between 'off' and 'on' state UPDRS scores. Thirty-one patients who had motor fluctuation (9 male, age 62.7 ± 9.3 years, HY 3.0 ± 0.6) showed significantly increased duration of the disease, duration of L-DOPA treatment and equivalent DOPA dose compared to those of 33 patients without motor fluctuation (15 male, age 63.3 ± 8.1 years, HY 2.6 ± 0.3). In patients without motor fluctuation, both 'off' and 'on' UPDRS showed association with duration of disease and treatment, but 'off' and 'off' - 'on' difference of UPDRS were better correlated with duration of disease and treatment in patients with motor fluctuation. **Conclusion:** We found that the UPDRS scores of practically defined 'off' state significantly correlated with the duration of the disease and treatment. Patients with motor fluctuation revealed better responsiveness to medication than those without motor fluctuation. In patients without motor fluctuation, UPDRS scores of 'on' state can reflect the clinical presentation as much as those of 'off' state. *Journal of Movement Disorders 1(2):65-70, 2008*

Key Words: Parkinson's disease, Status, Motor fluctuation

• Address for correspondence: **Jae Woo Kim, MD**
Department of Neurology, School of Medicine, Dong-A University, 3-1, Dongdasin-dong, Seo-gu, Busan, 602-715, Korea
Tel: +82-51-240-5266, Fax: +82-51-244-8338, E-mail: jwkim@dau.ac.kr

서 론

파킨슨병은 대표적인 신경계 퇴행성 질환이다. 점차로 진행되는 퇴행성 질환에서 환자의 임상적인 상태는 현재 치료 그리고 앞으로의 치료 방향과 예후를 예측하는데 있어 아주 중요한 정보를 제공한다.[1,2] 파킨슨병 환자의 상태를 평가하기 위해 다양한 방법이 제안되고 있으나 각 검사에 따른 제한이 있고 환자의 상태를 대변하는 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) 점수와 잘 일치하지 않는 소견도 보인다.[3-8]

UPDRS 점수는 정신상태, 일상생활상태, 운동상태, 그리고 약물 복용으로 인한 합병증의 네 부분으로 구성되어 파킨슨병 환자의 종합적인 임상 상태를 대변하는 검사 소견이지만 도파민성 약물의 복용에 따라 그 상태가 달라지게 된다. 도파민성 약제에 의해 약물 효과를 나타내는 상태인 ON상태와 일정시간이 지난 뒤 약물의 효과가 줄어들어 OFF상태로 나눌 수 있는데 약물의 반감기를 훨씬 넘긴 후에도 지속되는 도파민성 약제의 효과 때문에 정확히 OFF상태에 이르기 위한 시간은 명확하지 않다.[9] 그러므로 OFF상태를 규정하기 위해 12시간 동안 약제를 복용하지 않은 상태를 'defined off' 상태로 임의로 규정하여 이를 기준으로 약물이나 수술 등의 치료효과를 검증하기 위해 이용하게 된다.[10] 하지만 언급하였듯이 장시간 지속되는 도파민성 약제의 효과로 인해 'defined off' 상태라 하더라도 약제효과가 포함되어 있으므로 정확한 상태를 대변한다고 보기 어렵다. 또한 ON상태이지만 도파민 약제에 반응이 없는 증상이나 반응하지만 남아있는 증상이 지속되므로 어느 정도는 질병 상태를 대변한다고 추측할 수 있다. 파킨슨병의 상태에 따른 도파민성 약제의 효과에 대한 변화를 보는 연구에서는 질병의 상태 즉 유병기간, 치료기간, L-도파 동등용량 등에 따라 이에 비례하여 ON상태와 OFF상태가 진행하고 ON상태와 OFF상태의 차이가 변화한다고 보고하였다.[1,11-13] 그러나 파킨슨병의 상태를 나타내는 지표와 비교하여 환자의 ON상태와 OFF상태 가운데 어떠한 상태가 파킨슨병의 상태와 연관성이 더 높은지를 직접 비교한 연구는 드물고 또한 운동변동이 있는 군과 운동변동이 없는 군을 비교하여 임상적인 지표와의 연관성이 있는지를 살펴본 연구는 없었다.

이에 본 연구에서는 파킨슨병 환자의 ON상태와 OFF상태에서 UPDRS 검사를 수행하고 질병의 상태를 나타내는 임상적인 지표와 연관성을 확인하고 운동변동이 있는 환자와 없는 환자를 구분하여 두 군에서 ON상태와 OFF상태의 연

관성이 차이가 있는지를 살펴보았다.

대상과 방법

1. 대상

Gelb 등이 제안한 진단 기준에 따라 임상적으로 파킨슨병으로 진단하고 외래를 통하여 12개월 이상 약물치료를 받고 있는 환자 가운데 연구에 동의를 하고 12시간 이상 약물복용을 중단하여 UPDRS 검사가 가능하였던 64명의 환자를 대상으로 하였다.[14]

2. 방법

평소 복용하는 약물을 기준으로 약제에 의한 효과가 가장 좋은 상태를 ON상태로, 12시간 이상 약제 복용을 중단한 상태를 OFF상태로 규정하고 각 상태를 기준으로 모든 대상환자에서 UPDRS 및 Hoehn and Yahr stage (HY), Schwab and England Activity of Daily Living (SEADL)을 확인하였다. 의무기록을 통해 나이와 발병 당시의 나이, 유병기간, 치료기간, L-도파 동등용량을 확인하여 환자의 검사소견과 비교하였다. 의무 기록과 면담을 통해 운동변동이 있는 환자를 확인하여 31명을 운동변동군으로, 그리고 33명을 운동변동이 없는 군으로 구분하였고 두 군을 비교하였다.

3. 통계분석

SPSS (version 14.0)를 이용하여 운동변동이 있는 군과 없는 군 사이의 연속변수는 Mann-Whitney U test를 시행하여 비교하였고 임상적인 지표와 검사소견 사이의 연관성은 Spearman correlation test를 통해 검증하였다($p < 0.05$).

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성 및 검사소견

전체 64명의 환자 가운데 40명이 여자환자였으며 나이는 63.0 ± 8.6 세였다. 질병이 시작된 나이는 53.6 ± 11.0 세였으며 유병기간은 114.5 ± 70.1 개월, 치료기간은 78.0 ± 61.9 개월, L-도파 동등용량은 631.1 ± 322.3 mg/day였다(Table 1).

운동변동이 있는 군과 없는 군을 비교한 결과 나이와 성

별은 차이가 없었으나 운동변동이 있는 군에서 발병 나이가 젊고 유병기간과 치료기간이 길었으며 L-도파 동등용량이 의미 있게 높았다(Table 1).

UPDRS 점수는 OFF상태에서 약물로 인한 합병증 점수를 뺀 나머지 전체 점수가 56.5±17.3점, HY 2.8±0.5, SEADL

70.2±14.3로 나타났고 ON상태에서는 UPDRS 전체 48.3±14.2로 나타나 도파민성 약제의 치료에 의한 효과를 확인할 수 있었다(Table 2). ON상태의 HY와 SEADL은 운동변동이 없는 군에서는 OFF상태와 차이가 거의 없어 운동변동이 있는 군에서만 비교하였다.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of subjects

	Total (n=64)	Motor Fluctuation (-) (n=33)	Motor Fluctuation (+) (n=31)	p ^a
Age (y)	63.0±8.6	63.3±8.1	62.7±9.3	.957
Sex (M : F)	24 : 40	15 : 18	9 : 22	.205
Age at disease onset (y)	53.6±11.0	56.9±7.3	50.0±13.0	.031
Duration of disease (m)	114.5±70.1	77.9±32.3	153.5±78.5	.000
Duration of treatment (m)	78.0±61.9	46.1±24.1	111.9±71.4	.000
L-DOPA equivalent dose (mg/day)	631.1±322.3	491.0±247.6	780.3±329.0	.000

^ap value from comparison between the group with or without motor fluctuation

Table 2. Examination results of subjects

	Total (n=64)	Motor Fluctuation (-) (n=33)	Motor Fluctuation (+) (n=31)	p ^a	
OFF	UPDRS Part I	3.3±1.7	2.8±1.5	3.9±1.8	.019
	UPDRS Part II	16.0±6.2	13.3±4.0	18.8±6.8	.001
	UPDRS Part III	34.1±10.4	31.4±10.3	37.1±9.9	.022
	UPDRS total	56.5±17.3	48.0±13.2	65.5±16.6	.000
	HY	2.8±0.5	2.6±0.3	3.0±0.6	.001
	SEADL	70.2±14.3	77.9±10.2	61.9±13.5	.000
ON	UPDRS Part I	3.1±1.6	2.7±1.5	3.5±1.7	.049
	UPDRS Part II	13.2±5.0	12.5±4.3	14.0±5.7	.475
	UPDRS Part III	28.8±9.5	28.4±10.3	29.2±8.8	.914
	UPDRS Part IV	3.1±3.4	0.5±0.9	5.8±3.0	.000
	UPDRS total	48.3±14.2	44.2±13.4	52.6±13.9	.047
	HY			2.8±0.4	
SEADL			73.9±9.0		

^ap value from comparison between the group with or without motor fluctuation.

Table 3. Results of correlation tests between clinical characteristics and examination results in all subjects

Correlation coefficients	Age	Age at onset	Duration of disease	Duration of treatment	L-DOPA dose	
OFF	UPDRS Part I	0.129	0.017	0.231	0.232	0.225
	UPDRS Part II	0.143	-0.078	0.461 ^b	0.393 ^a	0.119
	UPDRS Part III	0.114	-0.069	0.442 ^b	0.388 ^a	0.124
	UPDRS total	0.093	-0.156	0.580 ^b	0.522 ^b	0.229
	HY	0.088	-0.084	0.494 ^b	0.435 ^b	0.245
	SEADL	-0.038	0.155	-0.516 ^b	-0.485 ^b	-0.351 ^a
ON	UPDRS Part I	0.212	0.096	0.194	0.192	0.174
	UPDRS Part II	0.406 ^a	0.294 ^a	0.101	0.090	0.112
	UPDRS Part III	0.318 ^a	0.217	0.104	0.095	-0.076
	UPDRS Part IV	-0.115	-0.365 ^a	0.560 ^b	0.548 ^b	0.371 ^a
	UPDRS total	0.324 ^a	0.145	0.276 ^a	0.253 ^a	0.115
OFF-ON	UPDRS Part I	-0.225	-0.175	0.003	0.030	0.087
	UPDRS Part II	-0.203	-0.388 ^a	0.494 ^b	0.407 ^a	0.176
	UPDRS Part III	-0.149	-0.283 ^a	0.422 ^a	0.347 ^a	0.250 ^a
	UPDRS Total	-0.181	-0.376 ^a	0.528 ^b	0.432 ^b	0.279 ^a

^ap<0.05, ^bp<0.001

운동변동이 있는 군과 없는 군을 검사소견을 비교한 결과 OFF상태에서는 UPDRS 총점을 포함한 3항목 모두와 HY, SEADL 모두 두 군간에 유의한 차이를 보였고 ON상태에서는 UDPRS 전체 점수와 정신상태 그리고 합병증 항목에서 차이를 확인할 수 있었다(Table 2).

2. 임상적인 특성과 검사소견과의 연관성

전체 환자에서 나이, 발병 나이, 유병기간, 치료기간, L-도파 동등용량 등의 임상적인 특성과 UPDRS, HY, SEADL 등 검사소견의 연관성을 살펴보았을 때 OFF상태에서는 UPDRS 의 일상생활상태, 운동상태, 그리고 총점과 HY, SEADL의 검사항목이 유병기간과 치료기간이 밀접한 연관성을 보였으

나 나이와 발병 나이는 유의한 상관관계가 없었다(Table 3). ON상태에서는 UPDRS 일상생활상태와 운동상태 그리고 총점이 나이와 연관성이 높게 나타났고 발병 나이도 일상생활 상태와 치료로 인한 합병증과 연관성이 있음이 확인되었다. UPDRS 합병증 점수는 발병 나이 이외에도 유병기간, 치료 기간, 그리고 L-도파 동등용량과 높은 연관성을 보였고 UPDRS 총점수도 약하지만 유병기간 및 치료기간과 연관이 있었다. 약제에 의한 즉각적인 효과를 보여주는 OFF상태와 ON상태의 차이 점수는 발병 나이와는 역상관관계를 보였고 유병 기간, 치료기간, L-도파 동등용량과 연관이 있음을 확인하였다.

운동변동이 있는 군과 없는 군으로 나누어 임상적인 특성과의 상관관계를 비교하였을 때 OFF상태에서의 연관성은 두 군에서 전체 군과 비교하여 차이가 없었으나 ON상태에

Table 4. Results of correlation tests between clinical characteristics and examination results in patients without motor fluctuation

Correlation coefficients		Age	Age at onset	Duration of disease	Duration of treatment	L-DOPA dose
OFF	UPDRS Part I	-0.037	-0.135	0.190	0.150	0.208
	UPDRS Part II	0.233	0.169	0.281	0.151	0.089
	UPDRS Part III	0.182	0.042	0.465 ^a	0.369 ^a	0.103
	UPDRS total	0.211	0.073	0.472 ^a	0.347 ^a	0.155
	HY	0.286	0.241	0.300	0.154	0.082
	SEADL	-0.245	-0.229	-0.228	-0.205	-0.216
ON	UPDRS Part I	0.069	-0.030	0.201	0.214	0.208
	UPDRS Part II	0.357	0.308	0.241	0.139	0.170
	UPDRS Part III	0.247	0.141	0.381 ^a	0.384 ^a	0.142
	UPDRS Part IV	-0.113	-0.172	0.028	-0.042	-0.080
	UPDRS total	0.252	0.137	0.404 ^a	0.326	0.158
OFF-ON	UPDRS Part I	-0.458 ^a	-0.449 ^a	-0.063	-0.259	0.005
	UPDRS Part II	-0.343	-0.348 ^a	-0.011	-0.077	-0.170
	UPDRS Part III	-0.074	-0.129	0.155	0.000	-0.024
	UPDRS total	-0.217	-0.279	0.108	-0.022	-0.054

^ap<0.05

Table 5. Results of correlation tests between clinical characteristics and examination results in patients with motor fluctuation

Correlation coefficients		Age	Age at onset	Duration of disease	Duration of treatment	L-DOPA dose
OFF	UPDRS Part I	0.273	0.276	0.008	-0.019	-0.003
	UPDRS Part II	0.177	0.029	0.359 ^a	0.260	-0.168
	UPDRS Part III	0.018	-0.062	0.384 ^a	0.308	-0.026
	UPDRS total	0.079	-0.025	0.406 ^a	0.303	-0.070
	HY	-0.107	-0.198	0.479 ^a	0.348	0.075
	SEADL	0.104	0.220	-0.465 ^a	-0.313	-0.129
ON	UPDRS Part I	0.341	0.311	-0.004	-0.093	-0.072
	UPDRS Part II	0.452 ^a	0.417 ^a	-0.082	-0.032	0.005
	UPDRS Part III	0.380 ^a	0.360 ^a	-0.115	-0.115	-0.199
	UPDRS Part IV	-0.281	-0.344	0.254	0.237	0.014
	UPDRS total	0.397 ^a	0.343	-0.010	-0.005	-0.079
OFF-ON	UPDRS Part I	-0.117	0.007	-0.080	0.078	0.033
	UPDRS Part II	-0.214	-0.350	0.464 ^a	0.226	-0.199
	UPDRS Part III	-0.250	-0.346	0.544 ^a	0.460 ^a	0.176
	UPDRS Total	-0.210	-0.344	0.601 ^b	0.426 ^a	0.127

^ap<0.05, ^bp<0.001

서는 운동변동이 없는 군에서 UPDRS 운동상태가 유병기간과 치료기간에서 상관관계를, 운동변동이 있는 군에서 나이와 발병 나이가 UPDRS 일상생활 상태, 그리고 운동상태와 연관성이 있음을 보여 차이를 보였다(Table 4, 5). OFF상태와 ON상태의 차이 점수는 운동변동이 있는 군에서만 유병기간과 치료기간이 검사점수와 연관성이 있음을 확인하였다(Table 5).

고 찰

OFF상태와 ON상태를 비교하여 어떠한 상태가 질병의 심한 정도를 말해주는 임상적인 지표와 연관성이 있는지를 살펴본 본 연구에서 OFF상태의 검사소견이 ON상태에 비해 유병기간, 치료기간 그리고 L-도파 동등용량 등의 임상 지표와 상관관계가 더 높음을 확인할 수 있었다. OFF상태의 UPDRS 일상생활상태와 운동상태 항목, 그리고 총점은 유병기간, 치료기간과 높은 연관성을 보였다. 이는 도파민성 약제의 장시간 효과에도 불구하고 12시간 동안 약물을 복용하지 않고 검사한 OFF상태가 환자의 임상적인 상태를 비교적 잘 나타낸다고 볼 수 있겠다. OFF상태의 HY 역시 비교적 투박한 검사 도구임에도 유병기간과 치료기간 두 지표와 상관성이 높음을 확인할 수 있었다.

OFF상태가 질병의 상태를 나타내는 지표와 연관성이 높은 것에 반해 ON상태의 검사소견은 나이, 그리고 발병 나이와 더 연관이 있었다. 일상적인 약물 복용에 의해 호전된 상태에서 검사한 ON상태로 더 높은 용량의 도파민성 약제로 호전될 수 있는 증상이 있을 수 있어 최상의 ON상태라 말할 수 없는 상태이긴 하지만 UPDRS 일상생활상태와 운동상태가 나이와 상관관계가 있음을 확인할 수 있어서 약물에 반응하지 않는 증상이 연령에 따라 더 증가하는 것으로 추정된다. 이러한 상관관계는 나이에 따른 비도파민성 증상인 체간 증상의 악화로 인한 것으로 보고한 기존의 보고와 일치하는 소견으로 보인다.[15,16] ON상태의 UPDRS 총점은 유병기간, 치료기간과 약하지만 연관이 있음을 보여 비록 합병증 항목의 기여가 큰 것으로 보이지만 OFF상태에 비해 낮은 수준이긴 하나 임상지표를 어느 정도 반영해 줄 수 있다고 하겠다.

단기간의 약물 효과를 말해줄 수 있는 OFF상태와 ON상태의 차이 점수는 유병기간, 치료기간 그리고 L-도파 동등용량과 높은 상관관계를 보였다. 이는 질병이 진행함에 따라 장시간의 약물효과가 줄어들고 증상 호전의 효과가 점점 더 단기간의 약물효과에 의존하게 된다는 기존의 보고와 일치하는 소견이다.[12] 또 나이와의 뚜렷한 역상관관계는 관찰되지 않

아 연령이 증가하면서 비도파민성 효과가 증가할 수 있지만 반드시 약물에 대한 반응이 없는 것은 아니라는 추측을 가능하게 한다. 이에 반해 발병 나이는 두 상태의 차이 점수와 높은 역 상관관계를 보여 젊은 나이에 발병할수록 운동변동이 더 뚜렷해짐을 다시 확인할 수 있었다.

운동변동이 있는 군과 없는 군을 비교하였을 때 나이는 차이가 없었으나 유병기간 등의 임상적인 지표는 운동변동이 있는 군이 더 증가하여 있었다. UPDRS 검사소견은 OFF상태에서 뚜렷한 차이에도 불구하고 ON상태의 일상생활상태와 운동상태가 차이가 없음을 보여 운동변동이 있는 군이 장기간의 유병기간에도 약물에 대한 반응이 더 좋다는 사실을 알 수 있었다. 두 군 모두에서 OFF상태의 검사소견은 유병기간, 치료기간 등의 임상 지표와 연관성을 보여 전체 군에서 살펴본 소견과 차이가 없었으나 ON상태에서 확인된 나이와 연관성은 운동변동이 있는 군에서만 관찰이 되었고 운동변동이 없는 군은 도리어 유병기간, 치료기간과 연관성을 보였다. 이는 운동변동이 없는 군의 경우 ON-OFF상태의 점수 차이가 미약하여 두 상태 모두 질병을 나타내는 지표를 반영할 수 있다고 할 수 있겠다. 또한 운동변동이 있는 군의 경우 ON상태는 뚜렷한 약물 효과에도 불구하고 나이에 따른 비도파민성 증상이 지속된다고 추정되며 OFF상태나 ON상태보다는 두 상태의 차이점수가 유병기간, 치료기간과 더 밀접한 상관관계를 보였다. 그러므로 UPDRS 검사소견으로 질병의 상태를 말할 때 운동변동이 없는 환자는 ON상태와 OFF상태의 검사 결과 모두가, 운동변동이 있는 환자는 ON-OFF 두 상태의 검사 차이 점수가 더 반영해 줄 수 있다고 추정할 수 있겠다.

하지만 앞서 언급한대로 이번 연구에서의 ON상태는 도파민성 약제에 의한 최선의 ON상태가 아니라는 것과 운동변동이 있는 환자들을 발병 나이나 발병 시기에 따라 구분하여 약제에 대한 반응의 차이를 살펴보기 못하였다는 것이 아쉬운 점으로 남는다.[17] 그리고 이번 연구가 일정한 시간 동안 추적 관찰한 자료를 바탕으로 수행한 것이 아니라 한 시점에서 환자의 ON상태와 OFF상태를 평가한 것으로 진행되는 질병의 상태를 명확히 반영하기는 힘들다는 점 등을 제한점으로 들 수 있겠다.

결론적으로 본 연구에서는 OFF상태의 UPDRS 소견이 파킨슨병 환자의 상태를 반영하는 임상적인 지표와 연관성이 높다는 사실을 확인할 수 있었다. 또한 운동변동이 있는 환자가 운동변동이 없는 환자에 비해서 약물에 대한 반응이 더 좋은 사실을 알 수 있었고 운동변동이 없는 환자에서는 ON

상태의 UPDRS 소견이 OFF상태에 비하여 질병의 상태를 반영하는데 못지않다는 점을 확인할 수 있었다.

앞으로 추적 관찰을 통해 이들 검사소견이 진행되는 질병의 상태를 지속적으로 반영해 줄 수 있는 지 검증하고 운동변동이 있는 환자에서 약제의 반응과 질병지표와의 연관성을 밝히는 추가적인 연구가 필요하다 하겠다.

REFERENCES

1. Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease: a population-based study. *Neurology* 2005;65:1436-1441.
2. Sato K, Hatano T, Yamashiro K, Kagohashi M, Nishioka K, Izawa N, et al. Juntendo Parkinson Study Group. Prognosis of Parkinson's disease: time to stage III, IV, V, and to motor fluctuations. *Mov Disord* 2006;21:1384-1395.
3. Pirker W, Djamshidian S, Asenbaum S, Gerschlager W, Tribl G, Hoffmann M, et al. Progression of dopaminergic degeneration in Parkinson's disease and atypical parkinsonism: a longitudinal beta-CIT SPECT study. *Mov Disord* 2002;17:45-53.
4. Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. An [18F]dopa-PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease. *Brain* 1996;119:585-591.
5. Saiki S, Hirose G, Sakai K, Kataoka S, Hori A, Saiki M, et al. Cardiac ¹²³I-MIBG scintigraphy can assess the disease severity and phenotype of PD. *J Neurol Sci* 2004;220:105-111.
6. Frost JJ, Rosier AJ, Reich SG, Smith JS, Ehlers MD, Snyder SH, et al. Positron emission tomographic imaging of the dopamine transporter with 11C-WIN 35,428 reveals marked declines in mild Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1993;34:423-431.
7. Robinson R. Parkinson trials: neuroimaging data, often at odds with clinical evidence, deserves a closer look. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2003. p 24-26.
8. Morrish PK. The harsh realities facing the use of SPECT imaging in monitoring disease progression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1447.
9. Nutt JG, Carter JH, Van Houten L, Woodward WR. Short- and long-duration responses to levodopa during the first year of levodopa therapy. *Ann Neurol* 1997;42:349-355.
10. Defer GL, Widner H, Marié RM, Rémy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999;14:572-584.
11. Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2001;58:1611-1615.
12. Clissold BG, McColl CD, Reardon KR, Shiff M, Kempster PA. Longitudinal study of the motor response to levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:2116-2121.
13. Schrag A, Dodel R, Spottke A, Bornschein B, Siebert U, Quinn NP. Rate of clinical progression in Parkinson's disease. A prospective study. *Mov Disord* 2007;22:938-45.
14. Gelb DJ, Olivier E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999;56:33-39.
15. Levy G, Louis ED, Cote L, Perez M, Mejia-Santana H, Andrews H, et al. Contribution of aging to the severity of different motor signs in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005;62:467-472.
16. Levy G. The relationship of Parkinson disease with aging. *Arch Neurol* 2007;64:1242-1246.
17. Kempster PA, Williams DR, Selikhova M, Holton J, Revesz T, Lees AJ. Patterns of levodopa response in Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain* 2007;130:2123-2128.