

Revisión

Ingrid Estrada-Bellmann,¹
Carlos Cámara-Lemarroy,¹
Guillermo Delgado-García,²
Christopher Cerda-
Contreras.¹

¹Servicio de Neurología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

²Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Tlalpan, México.

Palabras clave

Enfermedad de Parkinson, dopamina, agonistas dopaminérgicos, levodopa, Historia de la medicina, Farmacología.

Contexto histórico de los agonistas dopaminérgicos

Historical context of dopaminergic agonists

Resumen

Introducción: Al corto tiempo de la introducción de la levodopa en la terapéutica de la EP, se volvió claro que su uso crónico se asociaba con efectos adversos. Considerando que los agonistas dopaminérgicos (AD) actúan directamente sobre el sistema nigroestriado y que sus vidas medias son más prolongadas, se hipotetizó que utilizándolos podrían evitarse estos efectos adversos.

Objetivo: Realizar una revisión narrativa acerca del desarrollo históricos de los AD.

Desarrollo: Aun cuando los AD han sido utilizados en el tratamiento de la EP sólo desde la década de los setenta, a principios del siglo pasado ya existían reportes sobre los efectos de la apomorfina. La búsqueda de fármacos moduladores de la prolactina llevó al descubrimiento de la bromocriptina, un AD derivado del ergot, en los años sesenta. Su utilidad en la EP se estableció en la década siguiente. En las últimas dos décadas del siglo pasado hubo un marcado avance con el desarrollo de AD no ergotamínicos (e.g., ropinirol, pramipexol y rotigotina). Actualmente el uso de éstos está en aumento gracias a su perfil más favorable. Sin embargo, estos AD se asocian a otras complicaciones.

Conclusiones: Como monoterapia, los AD no ergotamínicos son una alternativa segura en la EP temprana y en pacientes jóvenes. No obstante, suelen administrarse conjuntamente con levodopa en la EP avanzada. El desarrollo de nuevos AD continúa y esto ha permitido profundizar en el conocimiento de los receptores dopaminérgicos, posibilitando así la creación de fármacos más selectivos y específicos.

Abstract

Introduction: Shortly after the introduction of levodopa in the therapeutics of Parkinson's disease (PD), it became clear that its chronic use was associated with some adverse effects. Considering that dopamine agonists (DAs) act directly on the nigrostriatal system and that their half-lives are longer, it was hypothesized that using them could prevent these adverse effects.

Objective: To conduct a narrative review about the historical development of DAs.

Results: Even though DAs have been used in the treatment of PD only since the seventies, there were already reports on the effects of apomorphine at the beginning of the last century. The search for drugs that modulate prolactin led to the discovery of bromocriptine, a DA derived from ergocryptine, in the 1960s. Its effectiveness in PD was established in the following decade. In the last two decades of the last century there was a marked advance in the development of non-ergotamine DAs (e.g., ropinirole, pramipexole and rotigotine). Currently the use of these is increasing due to its more favorable profile. However, these DAs are associated with other adverse effects.

Keywords

Parkinson disease, dopamine, dopamine agonists, levodopa, history of medicine, pharmacology.

Conclusions: As monotherapy, non-ergotamine DAs are a safe alternative in early PD and in young patients. However, they are usually administered together with levodopa in advanced PD. The development of new DAs continues and this has allowed to deepen our knowledge on dopaminergic receptors, thus enabling the creation of more selective and specific drugs.

Correspondencia:

Dra. Ingrid Estrada-Bellmann
Servicio de Neurología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González",
Madero y Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460
Monterrey, Nuevo León, México.
correo-elecrrónico: ingridestmann@hotmail.com

Introducción

En la monografía clásica *An Essay on the Shaking Palsy*, publicada en 1817, el médico inglés James Parkinson documentó los síntomas de seis pacientes con temblor en reposo, lentitud en los movimientos, y alteraciones de la marcha y de la postura.¹ Ésta sería la primera descripción clínica de lo que aproximadamente cincuenta años después Jean-Martin Charcot bautizaría como “enfermedad de Parkinson” (EP).² No fue hasta finales de aquel siglo que aparecieron en la literatura médica las primeras observaciones relacionando las alteraciones de la sustancia nigra (SN) con la EP.² En Francia se reportaron casos de pacientes con parkinsonismo inducido por lesiones en la SN.³ Más tarde, Friedrich Lewy reportó la presencia de inclusiones eosinofílicas en el tallo cerebral de pacientes con EP,⁴ y posteriormente otros autores las encontraron en la SN.^{5,6}

El nexa con la dopamina

Luego de haber sido establecida la relación anatómica entre la EP y la SN, a mediados del siglo pasado surgió evidencia acerca de una relación fisiológica con el neurotransmisor dopamina.⁷ En este periodo se demostró la existencia de la dopamina en el cerebro, su localización principalmente en el neostriado y en la SN, y que ésta posee efectos sobre el sistema motor.⁸⁻¹¹ Basándose en estos datos, así como otras observaciones propias, Carlsson fue el primero en sugerir que la administración del precursor de dopamina DOPA pudiera resultar eficaz en el tratamiento de la EP.¹² Su trabajo en el área le valió el Premio Nobel en Fisiología o Medicina (2000). Algunos años después de las publicaciones de Carlsson, Cotzias y colaboradores reportaron el uso exitoso de DOPA en pacientes con EP.^{13,14} Esto dio inicio a la era dopaminérgica del tratamiento de la EP, la cual es aún la piedra angular del arsenal terapéutico.

Necesidad de alternativas

Al corto tiempo de la introducción de la levodopa en la terapéutica de la EP, se volvió claro que la terapia

crónica se asociaba con discinesias y fluctuaciones motoras debidas a la pérdida de las neuronas responsables del metabolismo de la levodopa en los ganglios basales. Considerando que los agonistas dopaminérgicos (AD) pueden actuar directamente sobre el sistema nigroestriado y que sus vidas medias son más prolongadas, se hipotetizó que utilizándolos podría evitarse en cierto grado estos efectos adversos.^{15,16}

Sin embargo, la complejidad en el estudio de los AD es clara al reconocer que existe más de un receptor dopaminérgico. Hace ya más de treinta años que los receptores dopaminérgicos fueron clasificados en D1 y D2 de acuerdo con sus efectos postreceptor sobre la producción de AMP cíclico.¹⁷ Hoy en día conocemos tres subtipos adicionales de receptores (D3-5). Los receptores dopaminérgicos tienen localizaciones distintas en el sistema nervioso central (SNC), pero se reconoce que los receptores D1 y D2 son el tipo predominante en el sistema nigroestriado. La modulación diferencial de este complejo sistema puede en principio tener efectos reguladores sobre los síntomas de la EP. Así, en conjunto con el descubrimiento de AD, se describieron sus propiedades fisiológicas y farmacológicas.

Historia de los AD: apomorfina

No cabe duda que, desde la antigüedad, los seres humanos conocían los efectos benéficos (o perjudiciales) de sustancias provenientes de diversas plantas. La historia nos remonta al periodo preclásico (2000 a. C. hasta 250 d. C.) en el que tanto los egipcios como los mayas conocían los efectos clínicos de la *Nymphaea*, principalmente de las variedades *N. caerulea* y *N. ampla*, plantas que contienen apomorfina y las cuales crecen muy cerca de los ríos y lagos.¹⁸

La apomorfina, un derivado de la morfina, probablemente fue el primer AD conocido. En 1845, la apomorfina fue sintetizada por Arppe, por primera vez, a partir de morfina y ácido sulfúrico; posteriormente Mathiesen y Wright la crearon artificialmente usando morfina y ácido clorhídrico.^{19,20} Alrededor de 1874, Eric Harnack publicó *Ueber die Wirkungen des Apomorphins am*

Saugerthier und am Frosch (Efectos de apomorfina en mamíferos y ranas), en el que describía los efectos eméticos en perros, gatos y humanos, cambios hemodinámicos en niños al emplear dosis bajas, y efectos motores en perros y gatos.²¹ Se percató de que a dosis más altas podrían causar hiperexcitación del SNC resultando en agitación psicomotriz, convulsiones, parálisis muscular y/o insuficiencia respiratoria. La primera referencia de la apomorfina como tratamiento antiparkinsoniano data de 1884, cuando Weill la sugirió en pacientes con esta enfermedad;²² previamente la había utilizado, con muy buenos resultados, en el manejo de la corea de Sydenham.

No fue hasta 1951 cuando Schwab y colaboradores reportaron los beneficios de la apomorfina en la EP.²³ Estudiaron a treinta pacientes con EP, quienes luego de la administración de apomorfina mostraron disminución en el temblor y en la rigidez, notando mayor efecto utilizando la vía subcutánea. En el año 1967, Ernst señaló que la apomorfina era estructuralmente similar a dopamina.²⁴ También, Cotzias demostró las similitudes de los efectos neurológicos de la levodopa y la apomorfina.²⁵ Estudios experimentales posteriores confirmaron que la apomorfina es un potente agonista D1 y D2. La formulación oral nunca demostró ser práctica: Cotzias desarrolló una apomorfina oral que fue proporcionada a quince pacientes con el objetivo de disminuir la toxicidad y los efectos adversos de su contraparte parenteral, pero luego fue abandonada por la nefrotoxicidad dependiente de la dosis.²⁶

El descubrimiento de la levodopa no disminuyó el interés por la apomorfina.

En 1970, Braham determinó que el efecto de la apomorfina en el temblor parkinsoniano era superior al de la levodopa; se les inyectó a trece pacientes 0.5-2mg de apomorfina subcutánea, de ellos ocho presentaron efecto total y tres parcial, la respuesta tardaba 5-10 min en aparecer y el efecto terapéutico duraba aproximadamente 1-2 h.²⁷ Se demostró más tarde que la apomorfina era capaz de disminuir el “off” y las dosis requeridas de levodopa,²⁸ y su rápido efecto la hizo atractiva como

un medicamento de rescate. En los últimos veinte años se ha establecido la utilidad de la apomorfina en ciertos grupos de pacientes: en el tratamiento del “off”, de estadios avanzados en forma de infusiones, y como medicamento de rescate.

Ergotamínicos

El ergot es una enfermedad fúngica causada el organismo parasítico *Claviceps purpurea* que afecta a múltiples tipos de cereales y hierbas.²⁹ En 1906 Dale mostro que el ergot (derivado de *C. purpurea*) inhibía el efecto vasopresor de la adrenalina, y Stoll aisló la ergotamina en 1918.³⁰ El mismo Stoll (junto con Hofmann) aisló el agente psicotrópico dietilamida de ácido lisérgico (LSD) de preparaciones de ergot; sin embargo, Fluckinger (en Sandoz) fue quien, en búsqueda de un alcaloide ergotamínico que pudiera inhibir la secreción de prolactina en la pituitaria, aisló la bromocriptina a partir de la ergocriptina en la década de los sesenta.³¹

Fuxe y Hökfelt demostraron que, en humanos, la bromocriptina reducía la recaptura de dopamina en neuronas hipotalámicas y nigroestriadas; y a partir de entonces, se estableció la farmacología ergótica.³² Poco después de que se demostrara que la bromocriptina tenía propiedades dopaminérgicas, se reportó que también tenía efectos favorables en la EP.³³ De esta forma la bromocriptina se convirtió en el primer agonista ergótico útil en el tratamiento de la EP, siendo aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) en 1978. Estudios posteriores demostraron efectos benéficos sobre pacientes tratados con levodopa, con reducción de “off” y discinesias.

Hacia los años ochenta se habían descubierto otros AD ergotamínicos. Kehr detalló los efectos de la lisurida y otros derivados ergóticos (e.g., LSD y metilsergida) sobre los mecanismos monoaminérgicos en cerebros de ratas en 1976,³⁴ y encontró que la lisurida estimulaba a los receptores pre- y postsinápticos DA y también a los receptores 5-HT, pero que era un antagonista de los receptores noradrenérgicos (NA) del SNC. Ya en 1980, Goldstein y colaboradores probaron

la actividad de un derivado de N-propilergolina, la pergolida, hallando que actuaba sobre los receptores D1 y D2 en el SNC.³⁵ Dos años más tarde, Lieberman y colaboradores demostraron que la pergolida era efectiva como terapia adjunta en pacientes con complicaciones motoras.³⁶ En 1983, Calde expuso en su trabajo *Lisuride and other dopamine agonists: Basic mechanism and endocrine and neurological effects* los efectos de la lisurida y la pergolida.³⁷ Ahí reportó que ambos estimulaban a los receptores DA presinápticos, y también reportó hiperactividad sexual asociada al uso de lisurida en ratas. Ese mismo año, los AD comenzaron a ser usados en la monoterapia de la EP temprana.

El estudio de la combinación de varios agonistas (o agonistas junto con levodopa) tomó fuerza en la misma década. Goetz y colaboradores realizaron en un ensayo clínico utilizando bromocriptina y pergolida como terapia agonista crónica, el cual fue publicado en 1985.³⁸ Por su parte, Lieberman y Goldstein realizaron una revisión sobre el uso de bromocriptina versus el uso combinado de bromocriptina y levodopa, reportando que la terapia dual mencionada era más efectiva.³⁹ En 1989, la pergolida fue aprobada por la FDA. Más tarde surgiría evidencia de cómo el uso de AD en fases tempranas de la EP podría retrasar la aparición de complicaciones motoras.^{40,41} Rabey reportó en 1990 los efectos benéficos de un nuevo derivado ergótico (cabergolina) en el tratamiento de la EP con fluctuaciones motoras.⁴²

No ergotamínicos

En los últimos años los derivados ergotamínicos (que tienen efectos secundarios diversos y potencialmente importantes a nivel cardiovascular) han sido casi completamente reemplazados por AD sintéticos como ropinirol, pramipexol y rotigotina. El ropinirol es un AD D2/D3 con mayor afinidad para el receptor D3 en receptores centrales y periféricos.⁴³ El pramipexol es un agonista de alta selectividad con actividad intrínseca para receptores de la familia D2 (D2, D3 y D4, con preferencia por D3).⁴⁴ Existen formulaciones estándar y de liberación prolongada. La rotigotina es única dada su vía de administración por medio

de un parche transdérmico. Fue retirada del mercado por un tiempo, pero ya está nuevamente disponible. Este fármaco es el enantiómero levógiro de un derivado de la aminotetralina (2-[N-propil-N-2-tieniletilamino]-5-hidroxitetralina), y es estructuralmente similar a la dopamina.⁴⁵ También es única por su actividad D1, aunque su mayor afinidad es hacia D3, aunque también activa el resto de los receptores dopaminérgicos.

En 1990 *The Lancet* publicó que la administración de ropinirol era tan efectiva como su combinación con levodopa,⁴⁶ y un año después se reportó la farmacología de este fármaco: AD selectivo de receptores D2.⁴⁷ También se demostró el efecto benéfico de la terapia conjunta (ropinirol con levodopa). Asimismo, se reportó la efectividad del pramipexol en pacientes de novo y con fluctuaciones.⁴⁸ *The Journal of Neurology* publicó un reporte sobre los mecanismos patológicos de la EP y el papel del piribedil,⁴⁹ este fármaco actúa sobre la SN y el núcleo accumbens, pero no sobre el cuerpo estriado, y produce mejoría en síntomas como temblor, náusea y mareo.

En 1994 un ensayo clínico multicéntrico que comparaba el uso de SINEMET® (carbidopa-levodopa) versus SINEMET® con pergolida fue reportado.⁵⁰ En este trabajo se evaluaron trescientos veintiséis pacientes con EP avanzada por seis meses y encontraron mejoría significativa en el grupo con pergolida. Esto permitió reducir la dosis de levodopa en un 24.7% sin mostrar efectos adversos. En 1995 Jenner publicó en *Neurology* un artículo sobre el uso racional de los AD en la EP y sus posibles acciones neuroprotectoras,⁵¹ este último punto es aun fuente de controversia. El pramipexol fue aprobado en 1997 por la FDA. Shannon⁵² demostró su eficacia como monoterapia en EP leve a moderada y, el mismo año, el *Journal of the American Medical Association (JAMA)* documentó su seguridad y eficacia en la EP temprana.⁵³

En 1998 la FDA aprobó el ropinirol para su uso en la EP. Posteriormente, en 2000, nuevamente el JAMA publicó otro ensayo clínico que evaluaba el pramipexol: *Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized*

controlled trial.⁵⁴ Tenía por objetivo determinar las complicaciones motoras después del tratamiento inicial, para lo cual se estudiaron trescientos un pacientes con EP temprana, ciento cincuenta y uno recibieron levodopa y el resto pramipexol. Los resultados arrojaron que el uso de pramipexol estaba asociado con menos discinesias (9.9%) y fenómenos de wearing-off (23.8%) que el de la levodopa (30.7% y 38%, respectivamente). Sin embargo, la mejoría en la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) fue mayor en el grupo con levodopa. En 2005 apareció en *Neurology*⁵⁵ un artículo acerca del uso de la rotigotina en parche transdérmico para el control de los síntomas motores de la EP. En ese mismo año, un estudio multicéntrico realizado en Sidney por Hely y colaboradores⁵⁶ señaló la presencia de síntomas que no respondían a levodopa en pacientes con más de quince años con EP, dentro de los cuales se encontraban (por orden de frecuencia): deterioro cognitivo, caídas, depresión, alucinaciones, demencia, entre otros.

La revista *Movement Disorders* publicó en 2006 un ensayo clínico doble ciego que evaluaba la eficacia de piribedil como monoterapia en pacientes con EP temprana.⁵⁷ En este estudio se encontró una respuesta superior del piribedil (42%) al compararlo con el placebo (14%), y se determinó que el piribedil era efectivo y seguro en la terapéutica de la EP temprana. Al año siguiente, Jankovic y Watts en sus trabajos *Transdermal rotigotine: Double-blind, placebo-controlled trial in Parkinson's Disease*⁵⁸ y *Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson's disease*⁵⁹ demostraron la superioridad del parche transdérmico de rotigotina sobre el placebo en términos de tolerancia y eficacia en EP temprano, y reportaron también efectos adversos similares a otros AD.

Los AD en la era de la medicina basada en la evidencia

Estudios recientes sugieren la presencia de efectos pleiotrópicos en los AD. En 2010 se publicó en *The Lancet Neurology* un estudio acerca del efecto antidepressivo del pramipexol.⁶⁰ Parejamente Yasui y colaboradores reportaron una mejoría en los

síntomas depresivos con el uso de pramipexol.⁶¹ Por otra parte, el estudio DOMINION⁶² señaló la relación de los AD con los trastornos del control de impulsos, y sus hallazgos reportaron un riesgo de 2 a 3.5 veces mayor en pacientes que recibían AD: 13.6% de los pacientes tenía un trastorno de control de impulsos, y 3.9% más de uno. Los trastornos más prevalentes fueron: compras compulsivas (5.7%), ludopatía (5%), trastorno de alimentación compulsivo (4.3%) y comportamiento sexual impulsivo (3.5%).

En el 2011, Ghys y colaboradores describieron, en un análisis post hoc del estudio RECOVER,⁶³ los efectos benéficos de rotigotina transdérmica usando la escala PDSS-2 y el cuestionario PDQ-8. Entre sus hallazgos reportaron mejoría en el dolor, la depresión, la calidad de vida y el sueño. De forma simultánea, otro análisis post hoc del mismo estudio⁶⁴ fue presentado en el octogésimo cuarto congreso anual de la Sociedad Alemana de Neurología. En este estudio evaluaron el efecto de la rotigotina sobre el dolor en pacientes con EP. Los autores reportaron una mejoría en los pacientes con dolor moderado a grave atribuible a la mejoría en los síntomas motores y trastornos del sueño.

La revista *Movement Disorders* publicó en 2011 *The Movement Disorder Society Evidence-based Medicine Review Update: Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's Disease*.⁶⁵ Este documento hizo una revisión de varios artículos relacionados con los efectos de diferentes tratamientos usados en la EP, entre ellos, CALM-PD y REAL-PET. El primero señalaba que el uso de pramipexol en el tratamiento inicial retrasaba las complicaciones y la pérdida del transportador de dopamina (DAT). Sin embargo, en este estudio la levodopa mostró una mayor mejoría en la UPDRS. El segundo estudio comparó el ropinirol contra la levodopa y demostró un retardo en las complicaciones motoras y pérdida del DAT, empero, la levodopa resultó igualmente más eficaz. Ambos estudios sugirieron un papel neuroprotector para estos dos AD.

En 2013 se reportó en la revista *Brain* que el uso de piribedil (un agonista D2-D3) aliviaba

significativamente la apatía postoperatoria en pacientes a quienes se les había realizado estimulación cerebral profunda con implantes subtalámicos bilaterales.⁶⁶ A principios de 2016 se publicó A European Multicentre Survey of Impulse Control Behaviours in Parkinson's Disease Patients Treated with Short- and Long-acting Dopamine Agonists,⁶⁷ el cual determinó la asociación de trastornos de control de impulsos con el uso de agonistas de acción corta y acción prolongada. En este estudio se recabaron datos de distintos centros europeos que señalaron una menor tasa de trastornos del control de impulsos en los pacientes que utilizaban rotigotina transdérmica o agonistas de acción prolongada.

Los AD son el fármaco de elección en pacientes con EP de inicio en edades jóvenes. Sus vidas medias plasmáticas mayores posiblemente conduzcan a una estimulación dopaminérgica continua, lo que disminuye la ocurrencia y gravedad de fluctuaciones motoras y discinesias. Sin embargo, el miedo a las discinesias ha llevado al concepto de "levodopafobia".^{68,69} Al considerar los efectos secundarios asociado a los AD (como somnolencia, ortostatismo, alucinaciones y desordenes en el control de los impulsos), hoy en día se ha tomado una postura moderada, en donde se reconoce que existe un lugar tanto para la levodopa (aún el antiparkinsonico más potente) como para los AD en el tratamiento de la EP.^{68,69}

Conclusión

A lo largo de la historia, se ha documentado la evolución de la terapia antiparkinsoniana desde el uso de la apomorfina y la levodopa hasta los AD y la estimulación cerebral profunda. Considerando su vida media prolongada y los altos grados de especificidad en los receptores, los AD teóricamente ofrecerían más ventajas que la levodopa; es por esta razón que han sido investigados para su uso como monoterapia con diversos grados de éxito. Sin embargo, estudios como CALM-PD y REAL-PET han mostrado que, si bien el uso de AD retrasa las complicaciones motoras de la EP y la pérdida del DAT, la levodopa es clínicamente más efectiva. Muchos pacientes que reciben AD terminarán necesitando de levodopa para controlar su parkinsonismo.

Los AD ergóticos no se consideran el tratamiento de primera línea por sus efectos fibróticos a nivel cardíaco y pulmonar. Aunque se ha reportado asociación con trastornos del control de impulsos, el uso de AD no ergotamínicos es preferible por su amplio margen de seguridad y tolerancia. Los AD ergóticos hoy en día han caído en desuso y han sido reemplazados por los AD sintéticos no ergotamínicos. Como monoterapia, los AD son una alternativa segura en la EP temprana y en pacientes jóvenes. No obstante, suelen administrarse conjuntamente con levodopa en la EP avanzada. Debido a estos grandes aportes, el desarrollo de nuevos AD continúa y esto ha permitido profundizar en el conocimiento de los receptores dopaminérgicos, posibilitando así la creación de fármacos más selectivos y específicos. Valdría entonces la pena preguntarnos, ¿podrían los AD ser el tratamiento de la EP del siglo XXI?

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Fuentes de financiamiento

No se recibió ningún financiamiento para la realización de este trabajo.

Referencias

1. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. Londres: Whittingham and Rowland; 1817.
2. Lanska DJ. Chapter 33: the history of movement disorders. *Handb Clin Neurol*. 2010;95:501-46.
3. Blocq P, Marinescu G. Sur un cas de tremblement parkinsonien hémiplégique : symptomatique d'une tumeur du pédoncule cérébral. *Comp Rend Soc Biol*. 1893;5:105-11.
4. Lewy FH. Zur pathologischen Anatomie der Paralysis agitans. *Dtsch Z Nervenheilk*. 1913;50:50-5.
5. Tretiakoff KN. *Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du Locus Niger de Soemmering avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson*. Paris: Jouve et Cie.; 1919.
6. Tretiakoff KN. Contribution à l'étude de l'anatomie du locus niger. *Rev Neurol*. (Paris) 1921;28: 592-600.
7. Kopin IJ. Parkinson's disease: past, present, and future. *Neuropsychopharmacology*. 1993;9:1-12.
8. Bertler A, Rosengren E. Occurrence and distribution of catechol amines in brain. *Acta Physiol Scand*. 1959;47:350-61.
9. Carlsson A. The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol Rev*. 1959;11:490-93.
10. Sano I, Gamo T, Kakimoto Y, Taniguchi K, Takesada M, Nishinuma K. Distribution of catechol compounds in human brain. *Biochim Biophys Acta*. 1959;32:586-7.
11. Foley P. The L-DOPA story revisited. Further surprises to be expected? The contribution of Isamu Sano to the investigation of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*. 2000;60:1-20.
12. Carlsson A. A half-century of neurotransmitter research: impact on neurology and psychiatry. In Jornvall H, ed. *Nobel Lectures: Physiology or Medicine*. 1996-2000. Singapur: World Scientific; 2003. p. 303-22.
13. Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med*. 1967;276:374-79.
14. Fahn S. The medical treatment of Parkinson disease from James Parkinson to George Cotzias. *Mov Disord*. 2015;30:4-18.
15. Tolosa E, Martí MJ, Valldeoriola F, Molinuevo JL. History of levodopa and dopamine agonists in Parkinson's disease treatment. *Neurology*. 1998;50:S2-10; discussion S44-8.
16. Horowski R. A history of dopamine agonists. From the physiology and pharmacology of dopamine to therapies for prolactinomas and Parkinson's disease - a subjective view. *J Neural Transm*. (Vienna) 2007;114:127-34.
17. Keibarian JW, Calne DB. Multiple receptor mechanism for dopamine. *Nature*. 1979;227:93-6.
18. Bertol E, Fineschi V, Karch SB, Mari F, Riezzo I (2004). Nymphaea cults in ancient Egypt and the New World: a lesson in empirical pharmacology. *J R Soc Med*. 2004;97:84-5.
19. Mathiesen A, Wright CR. Apomorphine. *Proc R Soc Med*. 1869;17:455.
20. Subramony JA. Apomorphine in dopaminergic therapy. *Mol Pharm*. 2006;3:380-5.
21. Taba P, Lees A, Stern G. Erich Harnack (1852-1915) and a short history of apomorphine. *Eur Neurol*. 2013;69:321-4.
22. Weill E. De l'apomorphine dans certains troubles nerveux. *Lyon Med*. 1884;48:411-19.
23. Schwab RS, Amador LV, Lettvin JY. Apomorphine in Parkinson's disease. *Trans Am Neurol Assoc*. 1951;56:251-3.
24. Ernst AM. Mode of Action of Apomorphine and Dexamphetamine on Gnawing Compulsion in Rats. *Psychopharmacologia*. 1967;10:316-23.
25. Cotzias GC, Papavasiliou PS. Similarities between neurologic effects of L-dopa and apomorphine. *N Engl J Med*. 1970;282:31-3.
26. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Tolosa ES, Mendez JS, Bellmidura M. Treatment of Parkinson disease with apomorphines: possible role of growth hormone. *N Engl J Med*. 1976;294:567-72.
27. Braham J, Sarova-Pinhas I, Goldhammer Y. Apomorphine in Parkinsonian tremor. *Br Med J*. 1970;3:768.
28. Rascol O, Lozano A, Stern M, Poewe W. Milestones in Parkinson's disease therapeutics. *Mov Disord*. 2011;26:1072-82.
29. Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. History of the use of ergotamine and dihydroergotamine in migraine from 1906 and onward. *Cephalalgia*. 2008;28:877-86.
30. Lee MR. The history of ergot of rye (*Claviceps purpurea*) I: from antiquity to 1900. *J R Coll Physicians Edinb*. 2009;39:179-84.

31. Lee MR. The history of ergot of rye (*Claviceps purpurea*) III: 1940-80. *J R Coll Physicians Edinb.* 2010;40:77-80.
32. Fuxe K, Hokfelt T. Central monoaminergic system and hypothalamic function. In Martini TL, Motta M, Fraschini F, eds. *The hypothalamus*. Nueva York: Academic Press; 1970. p. 123-38.
33. Calne DB, Teychenne PF, Claveria LE, Eastman R, Greenacre JK, Petrie A. Bromocriptine in parkinsonism. *Br Med J.* 1974;4:442-44.
34. Kehr W. Effect of lisuride and other ergot derivations on monoaminergic mechanism in rat brain. *Eur J Pharmacol.* 1976;41:261-73.
35. Goldstein M, Lieberman A, Lew JY, Asano T, Rosenfeld MR, Makman NH. Interaction of pergolide with central dopaminergic receptors. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1980;77:3725-8.
36. Lieberman AN, Goldstein M, Gopinathan G. Further studies with pergolide in Parkinson's disease. *Neurology.* 1982;32:1181-4.
37. Lieberman AN, Goldstein M, Gopinathan G, Neophytides A, Leibowitz M, Walker R, et al. *Lisuride in Parkinson's disease and related disorders*. In Calne DB, Horowski R, McDonald RJ, Wuttke W, eds. *Lisuride and other dopamine agonists: basic mechanisms and endocrine and neurological effects*. Nueva York: Raven Press; 1983. p. 419-29.
38. Goetz CG, Tanner CM, Glantz RH, Klawans HL. Chronic agonist therapy for Parkinson's disease: a 5-year study of bromocriptine and pergolide. *Neurology.* 1985;35:749-51.
39. Lieberman AN, Goldstein M. Bromocriptine in Parkinson disease. *Pharmacol Rev.* 1985;37:217-27.
40. Rinne UK. Early combination of bromocriptine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a 5-year follow-up. *Neurology.* 1987;37:826-8.
41. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. The PKDS009 Study Group. *Drugs.* 1998;55:23-30.
42. Rabey JM, Nissipenau P, Inzelberg R, et al. (1990). Beneficial effect of cabergoline in the treatment of Parkinson's disease. Preliminary data. *Adv Neurol.* 1990;53:451-5.
43. Nashatizadeh MM, Lyons KE, Pahwa R. A review of ropinirole prolonged release in Parkinson's disease. *Clin Interv Aging.* 2009;4:179-86.
44. Frampton JE. Pramipexole extended-release: a review of its use in patients with Parkinson's disease. *Drugs.* 2014;74:2175-90.
45. Waters C. The development of the rotigotine transdermal patch: a historical perspective. *Neurol Clin.* 2013;31:S37-50.
46. Vidailhet MJ, Bonnet AM, Belal S, Dubois B, Marle C, Agid Y. Ropinirole without levodopa in Parkinson's disease. *Lancet.* 1990;336:316-7.
47. Eden RJ, Costall B, Domeney AM, Gerrard PA, Harvey CA, Kelly ME, et al. Preclinical pharmacology of ropinirole (SK&F 101468-A) a novel dopamine D2 agonist. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991;38:147-54.
48. Albani C, Popescu R, Lacher R, et al. Single dose response to pramipexole in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1992;7:98.
49. Jenner P. Parkinson's disease. Pathological mechanisms and actions of piribedil. *J Neurol.* 1992;239:S2-8.
50. Olanow CW, Fahn S, Muenter M, Klawans H, Hurtig H, Stern M, et al. A multicenter double-blind placebo-controlled trial of pergolide as an adjunct to Sinemet in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1994;9:40-7.
51. Jenner P. The rationale for the use of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Neurol.* 1995;45:S6-12.
52. Shannon KM, Bennett JP Jr, Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. *Neurology.* 1997;49:724-8.
53. Parkinson Study Group. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease. A randomized dose-ranging study. *JAMA.* 1997;278:125-30.
54. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;284:1931-8.
55. Jenner P. A novel dopamine agonist for the transdermal treatment of Parkinson's disease. *Neurology.* 2005;65:S3-5.
56. Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord.* 2005;20:190-9.

57. Rascol O, Dubois B, Caldas AC, Senn S, Del Signore S, Lees A. Early piribedil monotherapy of Parkinson's disease: A planned seven-month report of the REGAIN study. *Mov Disord.* 2006;21:2110-5.
58. Jankovic J, Watts RL, Martin W, Boroojerdi B. Transdermal rotigotine: double-blind, placebo-controlled trial in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2007;64:676-82.
59. Watts R, Jankovic J, Waters C, Rajput A, Boroojerdi B, Rao J. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology.* 2007;68:272-6.
60. Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:573-80.
61. Yasui N1, Sekiguchi K, Hamaguchi H, Kanda F. The effect of pramipexole on depressive symptoms in Parkinson's disease. *Kobe J Med Sci.* 2010;56:214-9.
62. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse Control Disorders in Parkinson Disease: A Cross-Sectional Study of 3090 Patients. *Arch Neurol.* 2010;67:589-95.
63. Ghys L, Surmann E, Whitesides J, Boroojerdi B. Effect of rotigotine on sleep and quality of life in Parkinson's disease patients: post hoc analysis of RECOVER patients who were symptomatic at baseline. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12:1985-98.
64. Kassubek J, Ghys L, Chaudhuri KR, et al; on behalf of the RECOVER study investigators. Transdermal rotigotine improves pain in patients with Parkinson's disease: a post hoc analysis of the RECOVER Study. Poster presented at: Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), 84th Annual Congress; September 28-October 1, 2011; Wiesbaden, Germany.
65. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26:S2-41.
66. Thobois S, Lhommée E, Klingler H, Ardouin C, Schmitt E, Bichon A, et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. *Brain.* 2013;136:1568-77.
67. Rizos A, Sauerbier A, Antonini A, Weintraub D, Martinez-Martin P, Kessel B, et al. A European multicentre survey of impulse control behaviours in Parkinson's disease patients treated with short- and long-acting dopamine agonists. *Eur J Neurol.* 2016;23:1255-61.
68. Zhang J, Tan LC. Revisiting the Medical Management of Parkinson's Disease: Levodopa versus Dopamine Agonist. *Curr Neuroparmacol.* 2016;14:356-63.
69. Reichmann H. Modern treatment in Parkinson's disease, a personal approach. *J Neural Transm.* (Vienna) 2016;123:73-80.