

Adenosin A_{2A} Rezeptorantagonisten als Therapieoption beim idiopathischen Parkinson-Syndrom?

Adenosine A_{2A} Receptor Antagonists as a Treatment Option for Parkinson's Disease?



Autoren

Wolfgang H. Jost¹, Lars Tönges²

Institute

- 1 Parkinson-Klinik Ortenau, Wolfach, Germany
- 2 Klinik für Neurologie, Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital, Bochum, Germany

Schlüsselwörter

idiopathisches Parkinson-Syndrom, nicht-motorische Symptome, Adenosin A_{2A} Rezeptorantagonisten

Key words

Parkinson's disease, non-motor symptoms, adenosine A_{2A} receptor antagonists

eingereicht 10.09.2021

akzeptiert 06.12.2021

online publiziert 28.02.2022

Bibliografie

Fortschr Neurol Psychiatr 2022; 90: 565–570

DOI 10.1055/a-1771-6225

ISSN 0720-4299

© 2022. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution License, permitting unrestricted use, distribution, and reproduction so long as the original work is properly cited. (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Wolfgang Jost
Parkinson-Klinik Ortenau
Kreuzbergstr. 12-16
77709 Wolfach
Germany
w.jost@parkinson-klinik.de

ZUSAMMENFASSUNG

Beim Parkinson-Syndrom wurde sich lange Zeit auf die motorischen Symptome und die Therapie mit dopaminergen Substanzen fokussiert. In den letzten Jahren gewannen die nicht-motorischen Symptome immer mehr Bedeutung, da sie früh im Krankheitsverlauf auftreten und die Lebensqualität erheblich einschränken. Dadurch wurde aber auch die Notwendigkeit einer Behandlung nicht nur des dopaminergen Defizits offensichtlich. Als weitere therapeutische Option wurden die Adenosin A_{2A} Rezeptorantagonisten entwickelt, da Adenosin A_{2A} Rezeptorantagonisten nicht-dopaminerg und selektiv in den Basalganglien lokalisiert sind. Somit besteht die Möglichkeit striato-thalamo-kortikalen Schleifen zusätzlich zu modulieren. Bereits 2013 wurde ein Adenosin A_{2A} Rezeptorantagonist in Japan und in 2019 in den USA als Add-on zu L-DOPA zugelassen. Mit einer Zulassung in Europa wird in naher Zukunft gerechnet. In dieser Übersicht möchten wir die theoretischen Grundlagen dieses Therapieansatzes darstellen und die aktuellen Daten zur Wirksamkeit und dem therapeutischen Einsatz referieren.

ABSTRACT

In Parkinson's disease, the focus has long been on motor symptoms and therapy with dopaminergic substances. In recent years, the importance of non-motor symptoms has been increasingly recognized, as they occur early in the course of the disease and restrict considerably the quality of life. However, this also made the need for treatment of non-dopaminergic deficits obvious. Adenosine A_{2A} receptor antagonists were identified as an additional therapy, since the adenosine A_{2A} receptors are non-dopaminergic and selectively localized in the basal ganglia. This means that the striato-thalamo-cortical loops can be modulated. An adenosine A_{2A} receptor antagonist was already approved in Japan in 2013 and in the USA in 2019 as an add-on to L-DOPA. Approval for this drug in Europe is expected in the near future. In this overview, we present the theoretical basis and current data on its efficacy and therapeutic use.

Die Kardinalsymptome der Parkinson-Erkrankung sind Bradykinesie, Rigor und Ruhetremor sowie im Verlauf Haltungsinstabilität. Ein wesentlicher pathogenetischer Faktor ist der Verlust dopaminerger Neurone in der Substantia nigra. Bisherige medikamentöse Therapien fokussierten daher auf Mechanismen, die den Dopaminspiegel wieder erhöhen, wie L-DOPA und Dopaminagonisten oder Hemmer des Dopaminabbaus, die die Bioverfügbarkeit steigern [1]. Die motorischen Störungen der Betroffenen sprechen im Anfangsstadium der Erkrankung in der Regel gut auf die dopaminergen Therapien an, oft kommt es aber im weiteren Verlauf zu motorischen Komplikationen wie dem Wearing-off-Phänomen mit On- und Off-Phasen, Schwankungen zwischen starker Symptomatik und guter Beweglichkeit, sowie L-DOPA-induzierte Dyskinesien [2].

Nichtmotorische Symptome werden oft vernachlässigt und nicht adäquat behandelt

Neben den motorischen Symptomen leiden Parkinsonpatienten auch an nichtmotorischen Symptomen, wie kognitiven Beeinträchtigungen, Schmerzen, Angst, Depressionen, Schlafstörungen, erhöhter Tagesmüdigkeit oder Obstipation [2]. Häufig belasten diese die Lebensqualität der Betroffenen sogar noch stärker als die motorischen Symptome [3]. Lange Zeit wurden diese Symptome vernachlässigt – einerseits, weil Patienten sie nicht spontan berichten und andererseits, weil im Arztgespräch nur selten danach gefragt wird [4]. Dementsprechend werden diese Symptome oft nur selten behandelt. Die bisherigen dopaminergen Behandlungsoptionen beim Parkinson-Syndrom adressieren die nichtmotorischen Nebenwirkungen meist nur unzureichend [2, 5, 6]. Neben dem dopaminergen System sind auch andere Transmittersysteme bei der Parkinson-Erkrankung dysreguliert, wie das cholinerge, noradrenerge und serotonerge sowie das GABAerge System. Neue Einsichten in die Pathophysiologie der Erkrankung und die Entwicklung aussagekräftiger Parkinson-Tiermodelle mit progressiver Neurodegeneration und Lewy-Körperchen-Bildung haben dazu geführt, dass sich neue Behandlungsansätze entwickelt haben. Auf der Suche nach adäquaten Therapieoptionen zeichnet sich beispielsweise die Adenosin A_{2A} Rezeptorantagonisierung als potentieller Wirkmechanismus zur optimierten Behandlung motorischer und nichtmotorischer Symptome bei Parkinson ab [6].

Rationale: Rolle des Adenosin A_{2A} Rezeptors auf motorische und nichtmotorische Symptome

Adenosin A_{2A} Rezeptoren sind ein vielversprechendes nicht-dopaminerges Angriffsziel, da sie selektiv in den Basalganglien lokalisiert sind und die striato-thalamo-kortikalen Schleifen modulieren, die nicht nur für die Entwicklung motorischer Symptome bei Parkinson relevant sind [1]. Die Blockade der Adenosin-Rezeptoren A_1 , A_{2A} , A_3 und A_{2B} der Gliazellen, Astrozyten, Oligodendrozyten und Neurone moduliert die Freisetzung von Dopamin, Serotonin, Acetylcholin, GABA, Adrenalin und Noradrenalin im Nucleus accumbens (NAc), Hippocampus und anderen Gehirnregionen [7–9]. Zudem spielt sie eine Rolle bei synaptischer Plastizität und Neuroprotektion [9].

Extrazelluläres Adenosin, das bei der Dephosphorylierung von Adenosintriphosphat, Adenosindiphosphat und Adenosinmonophosphat entsteht, fungiert als ubiquitär exzitatorischer Neuromodulator im Nervensystem [10]. Darüber hinaus ist Adenosin an

der Modulation des Schlaf-Wach-Rhythmus beteiligt [11]. Entsprechend finden sich Adenosinrezeptoren in nahezu jeder Zellart [11]. Für die Parkinson Erkrankung scheint insbesondere der A_{2A} Rezeptor, der überwiegend im Striatum aber auch in anderen Schlüsselbereichen wie Nucleus accumbens, Tuberculum olfactorius, Amygdala, Hippocampus, Hypothalamus, Thalamus, frontaler Kortex und Kleinhirn exprimiert wird, ausschlaggebend zu sein. A_{2A} Rezeptoren finden sich ebenfalls in Astroglia, Mikroglia und Oligodendrozyten und sind an der Kontrolle einer Reihe verschiedener Neurotransmitter beteiligt [11].

So modulieren A_{2A} Rezeptoren die Freisetzung und den Transport von exzitotoxischem Glutamat und sind damit an Signalwegen beteiligt, die mit neuropsychiatrischen Symptomen wie Depressionen und Psychosen sowie kognitiven Beeinträchtigungen, Depressionen und übermäßiger Tagesschläfrigkeit assoziiert sind [11].

Wirkmechanismus von A_{2A} Rezeptorantagonisten auf Motorik

Die Motorik unterliegt der Regulation durch Aktivitäten der Basalganglienschleife. Ein Charakteristikum dieses neuronalen Schaltkreises ist einerseits der striatonigrale Weg (direkter Weg), der durch Dopamin-D1-Rezeptoren reguliert wird, und der striatopallidale Weg, der durch Dopamin-D2-Rezeptoren moduliert wird (indirekter Weg). Eine gute Balance beider Wege ist wichtig für eine komplikationsarme motorische Funktion. Bei der Parkinson-Erkrankung kommt es zu einem zunehmenden Mangel an dopaminergen Signalen und damit zu einem Ungleichgewicht beider Wege. Die verringerte exzitatorische Aktivität des direkten Signalwegs und die erhöhte inhibitorische Aktivität des indirekten Signalwegs resultiert in motorischer Dysfunktion [12]. Der fortschreitende Verlust dopaminerger Neurone und damit der D2-Rezeptor-Hemmfunktion führt zu einer striatalen Enthemmung. Der therapeutische Wirkmechanismus von A_{2A} Rezeptorantagonisten, z. B. die in Kakao und Kaffee vorkommenden nicht-selektiven Adenosin A_{2A} Rezeptorantagonisten Koffein (1,3,7-Trimethylxanthine) sowie Theobromin (3,7-Dimethylxanthin) und Theophyllin (1,3-Dimethylxanthin), beruht dabei v. a. auf der funktionellen A_{2A} Rezeptor-vermittelten, dualen exzitatorischen Modulation des striatopallidalen GABAergen Systems [13].

In den letzten Jahren wurden Medikamente wie Istradefyllin, Tozadenant oder Preladenant entwickelt, die mit einer hohen Selektivität und Affinität die Adenosin A_{2A} Rezeptoren blockieren. Pharmakologische und klinische Untersuchungen konnten zeigen, dass diese A_{2A} Rezeptorantagonisten motorische Dysfunktionen und Komplikationen lindern können (für eine Übersicht siehe [13–15]). In Kombination mit L-Dopa können A_{2A} Rezeptorantagonisten sowohl die intrastriatale rezidivierende Hemmung als auch die D_2 -vermittelte direkte Hemmung der striatopallidalen Projektionsneurone sowie die aktivierende Wirkung durch D_1 -Rezeptoren wiederherstellen [13].

Evidenz von A_{2A} Rezeptorantagonisten bei motorischen und nichtmotorischen Symptomen der Parkinson Erkrankung

In mehr als 100 Studien an Tiermodellen sowie in zahlreichen klinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass A_{2A} Rezeptorantagonisten, zusammen mit der Einnahme von Levodopa oder

von Dopamin-Agonisten, die therapeutischen Effekte dieser amplifizieren können, und Off-Zeit verkürzen ▶ **Tab. 1**. Darüber hinaus können A_{2A} Rezeptorantagonisten bei der Parkinson-Erkrankung auch in Monotherapie motorische und nichtmotorische Beeinträchtigungen verbessern, wie im Folgenden gezeigt wird.

Studien zur Motorik

Im Tiermodell wurde belegt, dass A_{2A} Rezeptorantagonisten dopaminerge Therapien verstärken und die Motorik verbessern können [16–18].

Klinische Studien bestätigen, dass A_{2A} Rezeptorantagonisten, wie Istradefyllin, Tozadenant oder Preladenant, zusammen mit der Einnahme von L-Dopa oder D₂-Rezeptoragonisten, die therapeutischen Effekte dieser amplifizieren können [27–45].

Istradefyllin reduzierte in multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit insgesamt mehr als 3.000 Teilnehmern als Add-on zu dopaminergem Medikation die täglichen Off-Zeiten der Patienten [31–36, 46–48]. Häufigste Nebenwirkungen waren unwillkürliche Muskelzuckungen (Dyskinesien), Benommenheit, Verstopfung, Übelkeit, Halluzination und Schlaflosigkeit [49, 50]. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten nicht auf [15].

Für Tozadenant untermauern zwei klinische Studien ebenfalls eine synergistische Wirkung mit dopaminergen Medikamenten bei der Parkinson-Erkrankung [37, 45]. Die weitere Forschung wurde allerdings aufgrund von unerwünschten Ereignissen während der Entwicklungsphase eingestellt [15]. Preladenant verringerte in einer placebokontrollierten Phase-IIb-Studie bei Patienten mit Parkinson-Krankheit die „Off“-Zeit [42], Phase-III-Studien konnten dies

▶ **Tab. 1** Auswahl publizierter Studien zum Potential des A_{2A} Rezeptorantagonismus

	Autor	Jahr	Studiendesign	Substanz	Outcome
Mögliche Substanzen als Biomarker für die frühe Parkinson-Erkrankung	Bakshi et al. [19]	2020	Querschnitts-/Fallkontrollstudie mit 197 gesunden Kontrollen vs. 369 idiopathische Parkinson-Patienten	Koffein, Harnstoff	Robuste inverse Relation von idiopathischer Parkinson-Erkrankung, Koffeinmetabolismus und Harnsäure-Plasmaspiegel
	Fujimaki et al. [20]	2018	Klinische Studie/31 gesunde Kontrolle vs. 108 Parkinson-Patienten ohne Demenz	Koffein, Theophyllin, Theobromin, Paraxanthin und Metabolite	verringertes Koffeinspiegel und seiner Metaboliten, möglicherweise als Biomarker für die frühe Parkinson-Erkrankung
	Crotty et al. [21]	2020	Klinische Studie/Proben aus der „23andMe“-Studie, Längs- und Querschnittstudie von Personen mit LRRK2-Mutationen (n = 380)	Koffein, Theophyllin, Paraxanthin und andere Metabolite sowie Trigonellin (Nicht-Xanthin Bestandteil von Kaffee)	deutlich verringerte Plasma und CSF-Spiegel von Koffein und seinen Metaboliten bei Parkinson-Patienten
	Ohmichi et al. [22]	2018	klinische Studie/31 Parkinson-Patienten vs. 33 altersangepasste Kontrollen	Theophyllin	Theophyllin-Serumspiegel waren niedriger bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu Kontrollen
Untersuchungen für möglichen krankheitsmodifizierenden Wirkmechanismus	Bakshi et al. [19]	2020	Querschnitts-/Fallkontrollstudie mit 197 gesunden Kontrollen vs. 369 idiopathische Parkinson-Patienten	Koffein	Höherer Koffeinkonsum war mit einem späteren Start der Levodopa-Therapie verbunden
	Hong et al. [23]	2020	Metaanalyse aus 13 Studien (9 gesunde Kohorten, 4 Parkinson-Kohorten)	Koffein	Koffeinkonsum war mit geringerem Risiko für die Entwicklung der Parkinson-Erkrankung verbunden
	Maclagan et al. [24]	2020	Fallkontrollstudie von 14.866 Parkinson-Patienten und 74.330 gesunden Kontrollen zur Identifikation krankheitsmodifizierender Substanzen mittels künstlicher Intelligenz	Pentoxifyllin, Theophyllin, Dexamethason	Kortikosteroide und Methylxanthine als mögliche krankheitsmodifizierende Targets
Untersuchungen zur Besserung der Parkinson-Symptomatik	Bakshi et al. [19]	2020	Querschnitts-/Fallkontrollstudie mit 197 gesunden Kontrollen vs. 369 idiopathische Parkinson-Patienten	Koffein	Höherer Espresso-Konsum korrelierte mit verbesserter Motorik nach der UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) und ebenfalls mit nicht-motorischen Symptomen
	Sako et al. [25]	2017	Metaanalyse aus 6 Studien	Istradefyllin	Istradefyllin (20 und 40 mg/Tag) verkürzt „Off-Episoden“ bei Parkinson-Patienten
	Nagayama et al. [26]	2019	offene 12-wöchige Studie mit 30 Parkinson-Patienten	Istradefyllin	Verbesserte Motorik und Abnahme der depressiven Symptomatik

jedoch nicht konsistent betätigen [39–44]. Die laufenden Studien wurde aufgrund mangelnder Effizienz beendet [15].

Depression

Neben der Verbesserung der Motorik unter A_{2A} Rezeptorantagonisten gibt es auch Hinweise darauf, dass depressive Störungen, die bei der Parkinson-Erkrankung auftreten, verbessert werden können. Sowohl natürlich vorkommende als auch synthetische A_{2A} Rezeptorantagonisten verbesserten im Tiermodell das Auftreten depressiver Symptome [51–54]. In einer kleinen offenen 12-wöchigen Studie mit 30 Parkinson-Patienten bestätigten Nagayama und Mitarbeiter, dass der in Japan zugelassene A_{2A} Rezeptorantagonist nicht nur die Ergebnisse nach der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) verbesserte, sondern auch signifikante antidepressive Effekte hatte [26]. Die Werte anhand der Snaith-Hamilton Pleasure Scale Japanese version (SHAPS-J), der Apathie Skala und des Beck Depression Inventory (BDI) hatten sich innerhalb der Studiendauer signifikant verbessert. Die Ergebnisse korrelierten dabei nicht mit den Motorikwerten, was dafür spricht, dass die antidepressive Wirksamkeit auf andere Wirkmechanismen zurückzuführen ist [11].

Schläfrigkeit

Adenosin moduliert den Schlafrhythmus und wird ausgeschüttet, wenn der Körper lange Zeit wach war [55]. Adenosin hemmt die aktivierenden Neurotransmitter wie Noradrenalin. Die schlaffördernde Wirkung von Adenosin wird vor allem durch A_{2A} Rezeptoren vermittelt, wie im Tierexperiment und auch mit entsprechenden A_{2A} Knock-out-Modellen bestätigt werden konnte. So induziert der A_{2A} Agonist CGS21680 Schlaf bei Wildtyp- und A_{1A} -Knockout-Mäusen, aber nicht in A_{2A} Knock-out-Mäusen [56]. Das untermauert auch die Beobachtung, dass der bekannt wachmachende Effekt von Kaffee bei A_{2A} Knockout Mäusen ausbleibt [57]. Auch bei Parkinson-Patienten wird für A_{2A} Rezeptorantagonisten eine Reduktion der Tagesschläfrigkeit nach der Epworth Sleepiness Scale (ESS) berichtet, ohne dass der Nachtschlaf beeinträchtigt wird, wie anhand der Parkinson Disease Sleep Scale (PDSS) bestätigt wurde [58, 59]. Große, doppelblinde und placebokontrollierte Studien zu diesem Parameter stehen aus [11].

Neuroprotektion

Studien im Tiermodell deuten auf ein neuroprotektives Potential von spezifischen selektiven A_{2A} Rezeptorantagonisten hin, den Verlauf der Erkrankung oder vielleicht sogar die Entstehung einer Parkinson-Erkrankung verhindern zu können [60–64]. Humane klinische Studien, die eine Neuroprotektion dieser A_{2A} Rezeptorantagonisten eindeutig nachweisen können, stehen jedoch derzeit noch aus. Die Schwierigkeit besteht hierbei darin, dass Studien zur Neuroprotektion möglichst bei Menschen mit Parkinsonrisiko begonnen werden sollten, die noch nicht erkrankt sind und dann einer langen Behandlungsdauer unterzogen werden müssten [65]. Der potenzielle neuroprotektive Effekt der A_{2A} Rezeptorantagonisten ist durchaus spannend, aber noch nicht hinreichend wissenschaftlich untersucht.

Ausblick

Die A_{2A} Rezeptorantagonisten stellen eine wichtige, neue Therapieoption beim M. Parkinson dar und beeinflussen nicht nur motori-

sche Symptome wie Off-Zeit und Dyskinesien vorteilhaft, sondern können auch nichtmotorische Beeinträchtigungen lindern. Interessant sind die nach Tierversuchen postulierten neuroprotektive Effekte, die auch in humanen klinischen Studien untersucht werden sollten.

Interessenkonflikte

W. Jost ist oder war als Berater und Referent für folgende Firmen tätig: Abbvie, Bial, Desitin, Kyowa Kirin, Stada, UCB, Zambon. L. Tönges erhielt Honorare als wissenschaftlicher Berater, für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder Autorenschaften von Abbvie, Bayer, Boehringer, Bial, Desitin, GE, Kyowa Kirin, Stadapharm, UCB Pharma und Zambon.

Literatur

- [1] Kanda T, Jenner P. Can adenosine A_{2A} receptor antagonists modify motor behavior and dyskinesia in experimental models of Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2020; 80: S21–S27
- [2] LeWitt PA, Chaudhuri KR. Unmet needs in Parkinson disease: Motor and non-motor. *Parkinsonism Relat Disord* 2020; 80: S7–S12
- [3] Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM et al. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 399–406
- [4] Valkovic P, Harsanyi J, Hanakova M et al. Nonmotor symptoms in early- and advanced-stage Parkinson's disease patients on dopaminergic therapy: how do they correlate with quality of life? *ISRN Neurol* 2014; 2014: 587302
- [5] Uebelacker LA, Epstein-Lubow G, Lewis T et al. A survey of Parkinson's disease patients: most bothersome symptoms and coping preferences. *J Parkinsons Dis* 2014; 4: 717–723
- [6] LeWitt PA, Jenner P. Introduction. *Parkinsonism Relat Disord* 2020; 80: S1–S2
- [7] Solinas M, Ferre S, You ZB et al. Caffeine induces dopamine and glutamate release in the shell of the nucleus accumbens. *J Neurosci* 2002; 22: 6321–6324
- [8] Olopade F, Femi-Akinlosotu O, Adekanmbi A et al. Chronic Caffeine Ingestion Improves Motor Function and Increases Dendritic Length and Arborization in the Motor Cortex, Striatum, and Cerebellum. *Journal of Caffeine and Adenosine Research* 2021; 11: 3–14
- [9] Sheth S, Brito R, Mukherjee D et al. Adenosine receptors: expression, function and regulation. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 2024–2052
- [10] Liu YJ, Chen J, Li X et al. Research progress on adenosine in central nervous system diseases. *CNS Neurosci Ther* 2019; 25: 899–910
- [11] Jenner P, Mori A, Kanda T. Can adenosine A_{2A} receptor antagonists be used to treat cognitive impairment, depression or excessive sleepiness in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2020; 80: S28–S36
- [12] Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13: 266–271
- [13] Mori A. How do adenosine A_{2A} receptors regulate motor function? *Parkinsonism Relat Disord* 2020; 80: S13–S20
- [14] Gonzalez-Latapi P, Bhowmick SS, Saranza G et al. Non-Dopaminergic Treatments for Motor Control in Parkinson's Disease: An Update. *CNS Drugs* 2020; 34: 1025–1044

- [15] LeWitt PA, Aradi SD, Hauser RA et al. The challenge of developing adenosine A2A antagonists for Parkinson disease: Istradefylline, praladenant, and tozadenant. *Parkinsonism Relat Disord* 2020; 80: S54–S63
- [16] Uchida S, Soshiroda K, Okita E et al. The adenosine A2A receptor antagonist, istradefylline enhances the anti-parkinsonian activity of low doses of dopamine agonists in MPTP-treated common marmosets. *Eur J Pharmacol* 2015; 747: 160–165
- [17] Uchida S, Soshiroda K, Okita E et al. The adenosine A2A receptor antagonist, istradefylline enhances anti-parkinsonian activity induced by combined treatment with low doses of L-DOPA and dopamine agonists in MPTP-treated common marmosets. *Eur J Pharmacol* 2015; 766: 25–30
- [18] Uchida S, Tashiro T, Kawai-Uchida M et al. Adenosine A_{2A}-receptor antagonist istradefylline enhances the motor response of L-DOPA without worsening dyskinesia in MPTP-treated common marmosets. *J Pharmacol Sci* 2014; 124: 480–485
- [19] Bakshi R, Macklin EA, Hung AY et al. Associations of Lower Caffeine Intake and Plasma Urate Levels with Idiopathic Parkinson's Disease in the Harvard Biomarkers Study. *J Parkinsons Dis* 2020; 10: 505–510
- [20] Fujimaki M, Saiki S, Li Y et al. Serum caffeine and metabolites are reliable biomarkers of early Parkinson disease. *Neurology* 2018; 90: e404–e411
- [21] Crotty GF, Maciuga R, Macklin EA et al. Association of caffeine and related analytes with resistance to Parkinson disease among LRRK2 mutation carriers: A metabolomic study. *Neurology* 2020; 95: e3428–e3437
- [22] Ohmichi T, Kasai T, Kosaka T et al. Biomarker repurposing: Therapeutic drug monitoring of serum theophylline offers a potential diagnostic biomarker of Parkinson's disease. *PLoS One* 2018; 13: e0201260
- [23] Hong CT, Chan L, Bai CH. The Effect of Caffeine on the Risk and Progression of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients* 2020; 12:
- [24] MacLagan LC, Visanji NP, Cheng Y et al. Identifying drugs with disease-modifying potential in Parkinson's disease using artificial intelligence and pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020; 29: 864–872
- [25] Sako W, Murakami N, Motohama K et al. The effect of istradefylline for Parkinson's disease: A meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7: 18018
- [26] Nagayama H, Kano O, Murakami H et al. Effect of istradefylline on mood disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2019; 396: 78–83
- [27] Bara-Jimenez W, Sherzai A, Dimitrova T et al. Adenosine A(2A) receptor antagonist treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 61: 293–296
- [28] Factor S, Mark MH, Watts R et al. A long-term study of istradefylline in subjects with fluctuating Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 423–426
- [29] Fernandez HH, Greeley DR, Zweig RM et al. Istradefylline as monotherapy for Parkinson disease: results of the 6002-US-051 trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 16–20
- [30] Hauser RA, Hubble JP, Truong DD. Randomized trial of the adenosine A(2A) receptor antagonist istradefylline in advanced PD. *Neurology* 2003; 61: 297–303
- [31] Hauser RA, Shulman LM, Trugman JM et al. Study of istradefylline in patients with Parkinson's disease on levodopa with motor fluctuations. *Mov Disord* 2008; 23: 2177–2185
- [32] LeWitt PA, Guttman M, Tetrad JW et al. Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline (KW-6002) reduces "off" time in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, multicenter clinical trial (6002-US-005). *Ann Neurol* 2008; 63: 295–302
- [33] Mizuno Y, Hasegawa K, Kondo T et al. Clinical efficacy of istradefylline (KW-6002) in Parkinson's disease: a randomized, controlled study. *Mov Disord* 2010; 25: 1437–1443
- [34] Mizuno Y, Kondo T. Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline reduces daily OFF time in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28: 1138–1141
- [35] Pourcher E, Fernandez HH, Stacy M et al. Istradefylline for Parkinson's disease patients experiencing motor fluctuations: results of the KW-6002-US-018 study. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 178–184
- [36] Stacy M, Silver D, Mendis T et al. A 12-week, placebo-controlled study (6002-US-006) of istradefylline in Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70: 2233–2240
- [37] Michel A, Nicolas JM, Rose S et al. Antiparkinsonian effects of the "Radiprodil and Tozadenant" combination in MPTP-treated marmosets. *PLoS One* 2017; 12: e0182887
- [38] Hauser RA, Stocchi F, Rascol O et al. Praladenant as an Adjunctive Therapy With Levodopa in Parkinson Disease: Two Randomized Clinical Trials and Lessons Learned. *JAMA Neurology* 2015; 72: 1491–1500
- [39] Cutler DL, Tendolkar A, Grachev ID. Safety, tolerability and pharmacokinetics after single and multiple doses of praladenant (SCH420814) administered in healthy subjects. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37: 578–587
- [40] Factor SA, Wolski K, Togasaki DM et al. Long-term safety and efficacy of praladenant in subjects with fluctuating Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28: 817–820
- [41] Hattori N, Kikuchi M, Adachi N et al. Adjunctive praladenant: A placebo-controlled, dose-finding study in Japanese patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 32: 73–79
- [42] Hauser RA, Cantillon M, Pourcher E et al. Praladenant in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 2, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2011; 10: 221–229
- [43] Hauser RA, Stocchi F, Rascol O et al. Praladenant as an Adjunctive Therapy With Levodopa in Parkinson Disease: Two Randomized Clinical Trials and Lessons Learned. *JAMA Neurol* 2015; 72: 1491–1500
- [44] Stocchi F, Rascol O, Hauser RA et al. Randomized trial of praladenant, given as monotherapy, in patients with early Parkinson disease. *Neurology* 2017; 88: 2198–2206
- [45] Hauser RA, Olanow CW, Kieburtz KD et al. Tozadenant (SYN115) in patients with Parkinson's disease who have motor fluctuations on levodopa: a phase 2b, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 767–776
- [46] Isaacson S, Eggert K, Kumar R et al. Efficacy and safety of istradefylline in moderate to severe Parkinson's disease: A phase 3, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (i-step study). *Journal of the Neurological Sciences* 2017; 381: 351–352
- [47] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000817-20/results>. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000817-20/results>
- [48] Mizuno Y, Hasegawa K, Kondo T et al. Clinical efficacy of istradefylline (KW-6002) in Parkinson's disease: A randomized, controlled study. *Movement Disorders* 2010; 25: 1437–1443
- [49] Kondo T, Mizuno Y. A long-term study of istradefylline safety and efficacy in patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2015; 38: 41–46
- [50] Takahashi M, Fujita M, Asai N et al. Safety and effectiveness of istradefylline in patients with Parkinson's disease: interim analysis of a post-marketing surveillance study in Japan. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19: 1635–1642
- [51] Yamada K, Kobayashi M, Shiozaki S et al. Antidepressant activity of the adenosine A2A receptor antagonist, istradefylline (KW-6002) on learned helplessness in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2014; 231: 2839–2849
- [52] Yamada K, Kobayashi M, Mori A et al. Antidepressant-like activity of the adenosine A(2A) receptor antagonist, istradefylline (KW-6002), in the forced swim test and the tail suspension test in rodents. *Pharmacol Biochem Behav* 2013; 114-115: 23–30

- [53] Minor TR, Hanff TC. Adenosine signaling in reserpine-induced depression in rats. *Behav Brain Res* 2015; 286: 184–191
- [54] El Yacoubi M, Ledent C, Parmentier M et al. Adenosine A2A receptor antagonists are potential antidepressants: evidence based on pharmacology and A2A receptor knockout mice. *British journal of pharmacology* 2001; 134: 68–77
- [55] Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Thakkar M et al. Adenosine: A Mediator of the Sleep-Inducing Effects of Prolonged Wakefulness. *Science* 1997; 276: 1265–1268
- [56] Urade Y, Eguchi N, Qu W-M et al. Minireview: Sleep regulation in adenosine A2A receptor-deficient mice. *Neurology* 2003; 61: S94–S96
- [57] Huang Z-L, Qu W-M, Eguchi N et al. Adenosine A2A, but not A1, receptors mediate the arousal effect of caffeine. *Nature Neuroscience* 2005; 8: 858–859
- [58] Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T et al. Istradefylline improves daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: An open-label, 3-month study. *J Neurol Sci* 2017; 380: 230–233
- [59] Matsuura K, Kajikawa H, Tabei KI et al. The effectiveness of istradefylline for the treatment of gait deficits and sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2018; 662: 158–161
- [60] Sonsalla PK, Wong LY, Harris SL et al. Delayed caffeine treatment prevents nigral dopamine neuron loss in a progressive rat model of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2012; 234: 482–487
- [61] Rozan P, Hidalgo S, Nejdí A et al. Preventive antioxidant effects of cocoa polyphenolic extract on free radical production and cognitive performances after heat exposure in Wistar rats. *J Food Sci* 2007; 72: S203–S206
- [62] Chen JF, Xu K, Petzer JP et al. Neuroprotection by caffeine and A(2A) adenosine receptor inactivation in a model of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2001; 21: Rc143
- [63] Khadrawy YA, Salem AM, El-Shamy KA et al. Neuroprotective and Therapeutic Effect of Caffeine on the Rat Model of Parkinson's Disease Induced by Rotenone. *Journal of Dietary Supplements* 2017; 14: 553–572
- [64] Luan Y, Ren X, Zheng W et al. Chronic Caffeine Treatment Protects Against alpha-Synucleinopathy by Reestablishing Autophagy Activity in the Mouse Striatum. *Front Neurosci* 2018; 12: 301
- [65] Chen JF, Schwarzschild MA. Do caffeine and more selective adenosine A2A receptor antagonists protect against dopaminergic neurodegeneration in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord.* 2020; 80: S45–S53