




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
 www.em-consulte.com



Journées internationales de la SFN 2010

# Quelles pistes pharmacologiques non-dopaminergiques pour le traitement de la maladie de Parkinson ?

## Non-dopaminergic treatments for Parkinson's disease

P. Derkinderen<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Inserm, U 913, 44093 Nantes, France

<sup>b</sup> Université de Nantes, 1, Quai-de-Tourville, 44000 Nantes, France

<sup>c</sup> Service de neurologie, CHU de Nantes, boulevard Jacques-Monod, 44093 Nantes cedex 1, France

### INFO ARTICLE

Mots clés :

Maladie de Parkinson

Signes non-moteurs

Dyskinésies

Keywords:

Parkinson's disease

Non-motor symptoms

Dyskinesias

### R É S U M É

Il est désormais clairement établi que la maladie de Parkinson ne se limite pas à l'atteinte des neurones dopaminergiques de la substance noire. De nombreuses structures extranigrales sont touchées par le processus pathologique de la maladie et cette atteinte serait responsable de la survenue des signes non-moteurs et moteurs doparésistants. Les bases physiopathologiques et la prise en charge pharmacologique de ces atteintes non-dopaminergiques sont discutées dans cette revue.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### A B S T R A C T

It has become increasingly evident over the past years that the pathological process in Parkinson's disease extends well beyond the substantia nigra and involves non-dopaminergic neurotransmitter systems that mediate motor and non-motor symptoms. In this article, both the pathophysiology and the pharmacological management of these non-dopaminergic symptoms are discussed.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

La maladie de Parkinson est classiquement considérée comme une pathologie qui touche essentiellement la voie dopaminergique nigrostriée, cette atteinte étant responsable des signes moteurs de la maladie (bradykinésie et hypertonie). Toutefois, il est désormais clairement établi que les lésions au cours de la maladie de Parkinson vont bien au-delà de la substance noire et

affectent de nombreuses régions dont la neurotransmission et la communication intercellulaire ne sont pas dopaminergiques (Beach et al., 2009 ; Dickson et al., 2009). Bien que cela soit à prouver définitivement, il est suggéré que ces lésions extranigrales sont à l'origine de symptômes non-moteurs, tels que les troubles cognitifs et la dysautonomie, et de symptômes moteurs, en particulier, l'instabilité posturale (Dickson et al., 2009 ; Lim et al., 2009). Ces symptômes, pour la plupart non

\* Inserm, U913, 1, place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes cedex 1, France.

Adresse e-mail : [derkinderen@yahoo.fr](mailto:derkinderen@yahoo.fr).

0035-3787/\$ – see front matter © 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

doi:10.1016/j.neurol.2010.08.002

améliorés par la lévodopa, ont un retentissement fonctionnel très important dans les formes évoluées de la maladie où ils prennent le pas sur les symptômes moteurs classiques (Chaudhuri et al., 2006).

La transmission dopaminergique n'est pas la seule impliquée dans les signes moteurs de la maladie. Certains neuromédiateurs et leurs récepteurs, tout particulièrement l'adénosine et le glutamate sont impliqués dans le contrôle moteur ainsi que dans les complications motrices provoquées par la lévodopa (Linazasoro et al., 2008). Il y a donc un double intérêt au développement de traitements non-dopaminergiques : mieux prendre en charge les signes non-moteurs dont la sévérité et la fréquence augmentent avec l'évolution de la maladie et mieux prendre en charge les complications motrices provoquées par la lévodopa.

## 2. Traitements non-dopaminergiques des symptômes non-moteurs

Nous le verrons dans ce chapitre, la stratégie thérapeutique actuelle et en cours de développement pour les signes non-moteurs de la maladie repose sur le postulat que les lésions neuropathologiques situées en dehors de la substance noire (neurites et corps de Lewy) sont responsables de ces signes non-moteurs en suivant l'équation « lésions = dysfonction » mais cela reste spéculatif (Dickson et al., 2009 ; Lim et al., 2009).

### 2.1. Troubles cognitifs

L'atteinte cognitive est très fréquente au cours de l'évolution de la maladie avec plus de trois patients sur quatre déments après dix ans d'évolution (Aarsland et Kurz, 2010). Le substrat anatomique des troubles cognitifs serait la présence de corps de Lewy de façon diffuse dans le cortex ainsi qu'une perte importante des neurones cholinergiques, cette dernière étant même plus importante qu'au cours de la maladie d'Alzheimer (Nakano et Hirano, 1984). C'est donc logiquement que les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et tout particulièrement, la rivastigmine ont été étudiés chez les parkinsoniens avec troubles cognitifs. Leur efficacité modérée sur la composante cognitive s'accompagne d'une diminution des hallucinations visuelles (Emre et al., 2004). La mémantine, un antagoniste des récepteurs glutamatergiques ionotropiques NMDA (N-méthyl D aspartate) du glutamate est utilisé dans la maladie d'Alzheimer. Son mode d'action est complexe puisqu'elle agirait en facilitant la « bonne » transmission dopaminergique et en inhibant la « mauvaise », à savoir l'excitotoxicité (Chen et Lipton, 1997). Une étude contrôlée avec un nombre relativement faible de patients a montré une amélioration de l'impression clinique globale sous mémantine par rapport aux patients qui ont reçu le placebo (Aarsland et al., 2009).

### 2.2. Hallucinations visuelles

Plus de la moitié des patients parkinsoniens présentent des hallucinations visuelles à un moment ou un autre de l'évolution (Diederich et al., 2009). Leur physiopathologie est complexe impliquant non seulement le traitement dopaminergique mais aussi l'extension du processus pathologique à

certaines régions néocorticales. Ainsi, des corps de Lewy et une augmentation de l'expression des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> sont retrouvés chez les parkinsoniens avec hallucinations (Cheng et al., 1991 ; Harding et al., 2002). Cela expliquerait l'efficacité de la clozapine, un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> sur ces symptômes (Pollak et al., 2004).

### 2.3. Somnolence diurne excessive

L'effet sédatif de certains traitements dopaminergiques ainsi qu'une atteinte du cycle veille-sommeil secondaire aux lésions de noyaux diencephaliques et du tronc cérébral seraient à l'origine de la somnolence diurne excessive (Arnulf et al., 2008). Parmi les traitements pharmacologiques proposés pour améliorer la somnolence diurne, les modulateurs de la transmission histaminergiques tiennent la corde. Les neurones histaminergiques projettent de l'hypothalamus vers de nombreuses régions corticales et ils sont actifs durant les phases d'éveil (Haas et Panula, 2003). Le modafinil, qui améliore l'efficacité de la transmission histaminergique, a une efficacité modérée et débattue dans la prise en charge de l'hypersomnolence des patients parkinsoniens (Adler et al., 2003 ; Happe et al., 2001 ; Hogg et al., 2002 ; Ondo et al., 2005). Les récepteurs H<sub>3</sub> de l'histamine sont des autorécepteurs pré-synaptiques dont l'activation diminue la libération d'histamine (Parmentier et al., 2007). Diminuer leur activité, par exemple, en utilisant un agoniste inverse, le BF 2,649 est un moyen élégant d'améliorer la transmission histaminergique. Les premiers résultats obtenus avec ce traitement sont encourageants (Ligneau et al., 2007).

### 2.4. Dysautonomie et troubles gastro-intestinaux

La physiopathologie de l'hypotension orthostatique au cours de la maladie de Parkinson est relativement claire. Des études autopsiques ont montré l'existence de corps et neurites de Lewy dans les neurones des ganglions sympathiques, ainsi qu'une perte neuronale (Orimo et al., 1999 ; Orimo et al., 2008). Ces anomalies s'accompagnent d'une diminution de la transmission noradrénergique et d'un dysfonctionnement de l'arc baroreflexe (Goldstein, 2007). Les deux traitements classiquement proposés pour traiter l'hypotension orthostatique sont un sympathomimétique, la midodrine et un minéralocorticoïde, la fludrocortisone. Toutefois, ces traitements n'ont jamais fait l'objet d'études contrôlées (Mostile et Jankovic, 2009).

Il est habituellement proposé que la présence de corps et prolongements de Lewy dans les neurones du plexus myentérique soit responsable des troubles de la motricité digestive des patients parkinsoniens, en particulier, gastro-parésie et constipation. Toutefois, aucune modification reproductible du phénotype neurochimique des neurones entériques qui pourrait expliquer ces troubles digestifs, n'a été mise en évidence (Lebouvier et al., 2008 ; Singaram et al., 1995). Il est donc tout à fait possible que les troubles digestifs résultent d'une atteinte centrale (noyau dorsal moteur du vague et centres sympathiques de la moëlle épinière) et non d'une atteinte périphérique (Lebouvier et al., 2009). Les troubles de la motilité digestive et, en particulier, la constipation sont particulièrement fréquents au cours de la maladie de

Parkinson (Pfeiffer, 2003). L'activation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>4</sub> entraîne une libération d'acétylcholine dans le système nerveux entérique et logiquement, des agonistes 5-HT<sub>4</sub> ont été évalués pour la prise en charge des troubles gastro-intestinaux des parkinsoniens (Gershon et Tack, 2007). Deux études, une ouverte et une contrôlée, incluant un petit nombre de patients, ont montré une discrète amélioration des signes fonctionnels digestifs chez des patients atteints de maladie de Parkinson traités par le mosapride et le tegaserod, deux agonistes 5-HT<sub>4</sub> (Liu et al., 2005 ; Sullivan et al., 2006).

### 3. Traitements non-dopaminergiques des symptômes moteurs

Au-delà de la dopamine, de nombreux neuromédiateurs et messagers intercellulaires sont utilisés par les ganglions de la base. Ces voies extradopaminergiques seraient non seulement importantes dans le contrôle moteur au cours de la maladie de Parkinson mais elles auraient un rôle clef dans la physiopathologie des mouvements anormaux involontaires provoqués par la lévodopa. Les traitements utilisés ou en cours de développement ciblent principalement des récepteurs de neurotransmetteurs présents sur les neurones moyens épineux du striatum et tout particulièrement, les récepteurs de l'adénosine, du glutamate et les récepteurs sérotoninergiques (Fox et al., 2008 ; Fox et Lang, 2008).

Les récepteurs de l'adénosine A<sub>2A</sub> sont couplés d'un point de vue fonctionnel avec les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> et leur activation diminue l'efficacité de la transmission dopaminergique (Schwarzschild et al., 2006). Par conséquent, les antagonistes des récepteurs A<sub>2A</sub> pourraient avoir un effet symptomatique sur les signes moteurs des parkinsoniens (Morelli et al., 2007). À ce titre, l'istradefylline est efficace en association à la lévodopa chez les patients avec des fluctuations d'efficacité motrice en diminuant significativement le temps passé en « off » (Hauser et al., 2008). Il a été montré que les antagonistes A<sub>2A</sub> permettaient de diminuer les dyskinésies dans un modèle animal de maladie de Parkinson (Xiao et al., 2006). Toutefois, les premiers résultats disponibles chez l'homme ne semblent pas confirmer ces résultats.

Une augmentation de la transmission glutamatergique est impliquée dans le développement des symptômes moteurs de la maladie et dans la survenue des dyskinésies (Johnson et al., 2009). Le safinamide, un IMAO-B qui a aussi la propriété de diminuer la libération de glutamate, s'est montré efficace tant en monothérapie qu'en *add-on therapy* dans des études de phase III (Stocchi et al., 2004 ; Stocchi et al., 2006). La stratégie antidyskinétique s'est plutôt focalisée sur le versant post-synaptique, en s'intéressant tout particulièrement aux récepteurs ionotropiques NMDA du glutamate. L'efficacité antidyskinétique de l'amantadine est prouvée bien qu'il ait été suggéré qu'elle soit de durée relativement courte (Da Silva-Junior et al., 2005 ; Luginger et al., 2000 ; Thomas et al., 2004). Pour ce qui est de la mémantine, les résultats sont controversés (Merello et al., 1999 ; Varanese et al., 2010). Bien que la sérotonine joue un rôle important dans la physiologie des noyaux gris de la base, le seul traitement disponible qui ait montré une efficacité sur les dyskinésies provoquées par la

lévodopa est la clozapine, effet probablement expliqué par son effet antagoniste sur les récepteurs 5HT<sub>2A/C</sub> (Durif et al., 2004).

### 4. Perspectives thérapeutiques et conclusion

Nous l'avons vu, les pistes pharmacologiques non-dopaminergiques sont relativement nombreuses dans la maladie de Parkinson. En ce qui concerne la prise en charge des signes non-moteurs, il est probable que la mise au point de nouveaux traitements sera délicate et gênée par en raison de la complexité des processus physiopathologiques sous-jacents. Par exemple, si l'on envisage les troubles cognitifs, leur physiopathologie est complexe, met en jeu de nombreux types neuronaux et neurotransmetteurs et est vraisemblablement différente entre chaque patient. Certains systèmes neuronaux, un peu plus « simples » pourraient à moyen terme, être plus accessibles à une thérapeutique. Le système nerveux entérique, par exemple, est un réseau neuronal dont l'organisation est moins complexe que le système nerveux central. Des travaux récents ont montré que le système nerveux entérique adulte était capable de se modifier (plasticité neuronale) sous l'effet de facteurs nutritionnels. Ainsi, le butyrate modifie le phénotype neurochimique des neurones entériques en induisant un phénotype cholinergique, prokinétique (Soret et al., 2010), qui peut être particulièrement intéressant chez le patient parkinsonien.

Les traitements pharmacologiques des dyskinésies provoquées par la lévodopa ont, quant à eux, de beaux jours devant eux. Le nombre de sous-types et de sous-unités des récepteurs glutamatergiques doit permettre la mise au point d'antagonistes de plus en plus sélectifs (Johnson et al., 2009).

### Conflit d'intérêt

Pas de conflit d'intérêt.

### R É F É R E N C E S

- Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2010;289:18-22.
- Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2009;8:613-8.
- Adler CH, Caviness JN, Hentz JG, Lind M, Tiede J. Randomized trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:287-93.
- Arnulf I, Leu S, Oudiette D. Abnormal sleep and sleepiness in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2008;21:472-7.
- Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White Iii CL, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2009;119:689-702.
- Chaudhuri KR, Healy DG, Chapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235-45.

- Chen HS, Lipton SA. Mechanism of memantine block of NMDA-activated channels in rat retinal ganglion cells: uncompetitive antagonism. *J Physiol* 1997;499(1):27-46.
- Cheng AV, Ferrier IN, Morris CM, Jabeen S, Sahgal A, McKeith IG, et al. Cortical serotonin-2 receptor binding in Lewy body dementia, Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neurol Sci* 1991;106:50-5.
- Da Silva-Junior FP, Braga-Neto P, Sueli Monte F, de Bruin VM. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:449-52.
- Dickson DW, Fujishiro H, Orr C, DelleDonne A, Josephs KA, Frigerio R, et al. Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(S3):S1-5.
- Diederich NJ, Fenelon G, Stebbins G, Goetz CG. Hallucinations in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2009;5:331-42.
- Durif F, Debilly B, Galitzky M, Morand D, Viallet F, Borg M, et al. Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2004;62:381-8.
- Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *New Engl J Med* 2004;351:2509-18.
- Fox SH, Lang AE. Levodopa-related motor complications-phenomenology. *Mov Disord* 2008;23(S3):S509-514.
- Fox SH, Brothie JM, Lang AE. Non-dopaminergic treatments in development for Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2008;7:927-38.
- Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007;132:397-414.
- Goldstein DS. Cardiac denervation in patients with Parkinson disease. *Cleve Clin J Med* 2007;74(S1):S91-94.
- Haas H, Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:121-30.
- Happe S, Pirker W, Sauter C, Klosch G, Zeitlhofer J. Successful treatment of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease with modafinil. *J Neurol* 2001;248:632-4.
- Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002;125:391-403.
- Hauser RA, Shulman LM, Trugman JM, Roberts JW, Mori A, Ballerini R, et al. Study of istradefylline in patients with Parkinson's disease on levodopa with motor fluctuations. *Mov Disord* 2008;23:2177-85.
- Hogl B, Saletu M, Brandauer E, Glatzl S, Frauscher B, Seppi K, et al. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep* 2002;25:905-9.
- Johnson KA, Conn PJ, Niswender CM. Glutamate receptors as therapeutic targets for Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2009;8:475-91.
- Lebouvier T, Chaumette T, Paillusson S, Duyckaerts C, Bruley des Varannes S, Neunlist M, et al. The second brain and Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2009;30:735-41.
- Lebouvier T, Chaumette T, Damier P, Coron E, Toucheffeu Y, Vrignaud S, et al. Pathological lesions in colonic biopsies during Parkinson's disease. *Gut* 2008;57:1741-3.
- Ligneau X, Perrin D, Landais L, Camelin JC, Calmels TP, Berrebi-Bertrand I, et al. BF2.649 [1-{3-[3-(4-Chlorophenyl)propoxy]propyl}piperidine, hydrochloride], a nonimidazole inverse agonist/antagonist at the human histamine H3 receptor: preclinical pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;320:365-75.
- Lim SY, Fox SH, Lang AE. Overview of the extranigral aspects of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009;66:167-72.
- Linazasoro G, Van Blercom N, Ugedo L, Ruiz Ortega JA. Pharmacological treatment of Parkinson's disease: life beyond dopamine D2/D3 receptors? *J Neural Transm* 2008;115:431-41.
- Liu Z, Sakakibara R, Odaka T, Uchiyama T, Uchiyama T, Yamamoto T, et al. Mosapride citrate, a novel 5-HT4 agonist and partial 5-HT3 antagonist, ameliorates constipation in parkinsonian patients. *Mov Disord* 2005;20:680-6.
- Luginger E, Wenning GK, Bosch S, Poewe W. Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;5:873-8.
- Merello M, Nouzeilles MI, Cammarota A, Leiguarda R. Effect of memantine (NMDA antagonist) on Parkinson's disease: a double-blind crossover randomized study. *Clin Neuropharmacol* 1999;22:273-6.
- Morelli M, Di Paolo T, Wardas J, Calon F, Xiao D, Schwarzschild MA. Role of adenosine A2A receptors in parkinsonian motor impairment and l-DOPA-induced motor complications. *Prog Neurobiol* 2007;83:293-309.
- Mostile G, Jankovic J. Treatment of dysautonomia associated with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(S3):S224-232.
- Nakano I, Hirano A. Parkinson's disease: neuron loss in the nucleus basalis without concomitant Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1984;15:415-8.
- Ondo WG, Fayle R, Atassi F, Jankovic J. Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease: double blind, placebo controlled parallel trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1636-9.
- Orimo S, Ozawa E, Nakade S, Sugimoto T, Mizusawa H. (123I)-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:189-94.
- Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, Mori F, Kakita A, Wakabayashi K, et al. Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain* 2008;131:642-50.
- Parmentier R, Anaclet C, Guhenec C, Brousseau E, Bricout D, Giboulot T, et al. The brain H3-receptor as a novel therapeutic target for vigilance and sleep-wake disorders. *Biochem Pharmacol* 2007;73:1157-71.
- Pfeiffer RF. Gastro-intestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:107-16.
- Pollak P, Tison F, Rascol O, Destee A, Pere JJ, Senard JM, et al. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomized, placebo-controlled study with open follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:689-95.
- Schwarzschild MA, Agnati L, Fuxe K, Chen JF, Morelli M. Targeting adenosine A2A receptors in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2006;29:647-54.
- Singaram C, Ashraf W, Gaumnitz EA, Torbey C, Sengupta A, Pfeiffer R, et al. Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation. *Lancet* 1995;346:861-4.
- Soret R, Chevalier J, De Coppet P, Poupeau G, Derkinderen P, Segain JP, et al. Short-chain fatty acids regulate the enteric neurons and control gastro-intestinal motility in rats. *Gastroenterology* 2010;138:1772-82.
- Stocchi F, Vacca L, Grassini P, De Pandis MF, Battaglia G, Cattaneo C, et al. Symptom relief in Parkinson disease by safinamide: biochemical and clinical evidence of efficacy beyond MAO-B inhibition. *Neurology* 2006;67:S24-9.
- Stocchi F, Arnold G, Onofri M, Kwiecinski H, Szczudlik A, Thomas A, et al. Improvement of motor function in early Parkinson disease by safinamide. *Neurology* 2004;63:746-8.
- Sullivan KL, Staffetti JF, Hauser RA, Dunne PB, Zesiewicz TA. Tegaserod (Zelnorm) for the treatment of constipation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:115-6.

Thomas A, Iacono D, Luciano AL, Armellino K, Di Iorio A, Onofri M. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:141-3.

Varanese S, Howard J, Di Rocco A. NMDA antagonist memantine improves levodopa-induced dyskinesias and "on-off"

phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:508-10.

Xiao D, Bastia E, Xu YH, Benn CL, Cha JH, Peterson TS, et al. Forebrain adenosine A2A receptors contribute to L-3,4-dihydroxyphenylalanine-induced dyskinesia in hemiparkinsonian mice. *J Neurosci* 2006;26:13548-55.