

REVIEW ARTICLE

Caffeine Reduces Risk of Parkinson's Disease

Nuttiya Harnprasertpongse, Chaichan Sangdee

*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University,
Chiang Mai, Thailand*

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a chronic degenerative brain disease and there is no preventive measure against it. Treatment is only symptomatic to relieve movement disorders associated with the disease. Currently available drugs are effective for short period of time lasting only few years and cannot relieve non-movement disorders. Currently, there are several epidemiological studies both case-control and prospective, reported that coffee drinking can reduce risk of PD and this reduced risk is mostly related to the amount of coffee consumption. Coffee prevention of PD seems to be more remarkable in male than in female. However, in females who did not use hormone replacement therapy or in very old age, coffee consumption can reduce the risk equally in both sexes. Tea has recently also been found to reduce the risk of PD. Since both coffee and tea contain caffeine, therefore it is reasonable to imply its role in the prevention of PD albeit prevention of the disease of tea consumption is weaker than coffee consumption. The plausible explanation for this difference might be that the amount of caffeine per serving in tea is much less than in coffee. Experimentally induced PD in rats or mice by either 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine or 6-hydroxydopamine found that pretreatment with caffeine effectively prevents the development of PD. Caffeine is known to non-selectively block adenosine 1 and 2A receptors (A_1R and $A_{2A}R$) and that implication of caffeine's effect to prevent PD is blocking of $A_{2A}R$. Thereafter, new compounds with more selective $A_{2A}R$ blockade have been developed and currently are in Phase 2 and 3 clinical trials. Preliminary results indicate that these compounds can reduce several symptoms of PD but their long term efficacy and in larger number of patients are awaiting to validate their true efficacy.

Keywords: caffeine, Parkinson's disease, adenosine 1 receptor (A_1R),
adenosine 2A receptor ($A_{2A}R$)

แคฟเฟอีนลดความเสี่ยงการเกิดโรคพาร์กินสัน

ณัฐยา หาญประเสริฐพงษ์, ชัยชาญ แสงดี

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่

บทคัดย่อ

พาร์กินสันเป็นโรคสมองฝ่อแบบเรื้อรัง และยังไม่มียาที่สามารถป้องกันการเกิดโรคนี้ได้ การรักษาเป็นเพียงการบรรเทาอาการการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ ยาที่มีใช้ขณะนี้ได้ผลระยะสั้นเพียงไม่กี่ปี และไม่สามารถรักษาอาการนอกเหนือจากความผิดปกติของการเคลื่อนไหวได้ ปัจจุบันมีรายงานการศึกษาทางระบาดวิทยาทั้งแบบ case-control หรือการติดตามผลไปข้างหน้าจำนวนมากที่พบว่ากาแฟสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคพาร์กินสันได้ และผลการป้องกันโรคนี้นั้นส่วนใหญ่จะแปรตามปริมาณของกาแฟที่ดื่ม การดื่มกาแฟสามารถลดความเสี่ยงต่อโรคนี้ในผู้ชายได้ดีกว่าผู้หญิง แต่ในผู้หญิงที่ไม่ได้รับฮอร์โมนทดแทนหรือในกลุ่มที่สูงอายุมาก กาแฟสามารถลดความเสี่ยงได้พอทั้งทั้งสองเพศ ในระยะหลังพบว่าการดื่มชาก็สามารถลดความเสี่ยงต่อโรคพาร์กินสันได้เช่นกัน เนื่องจากทั้งกาแฟและชาต่างมีแคฟเฟอีน จึงคาดว่าแคฟเฟอีนน่าจะเป็นสารที่มีฤทธิ์ป้องกันความเสี่ยงต่อโรคพาร์กินสัน แต่ฤทธิ์ในการป้องกันโรคนี้น่าจะต่ำกว่ากาแฟ ซึ่งเหตุผลของความแตกต่างนี้อาจเป็นเพราะว่าในแต่ละถ้วย ชามีแคฟเฟอีนน้อยกว่าในกาแฟ การทดสอบในหนูทดลองที่เหนี่ยวนำให้เกิดอาการของโรคพาร์กินสันด้วยสารพิษ 1-methyl- 4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine หรือ 6-hydroxydopamine พบว่าแคฟเฟอีนสามารถป้องกันไม่ให้หนูทดลองเกิดอาการของโรคพาร์กินสันได้ จากการค้นพบว่าแคฟเฟอีนมีฤทธิ์ในการสกัดกั้น adenosine receptor ทั้งชนิด 1 (A_1R) และ 2A receptor ($A_{2A}R$) และฤทธิ์ของแคฟเฟอีนในการลดความเสี่ยงต่อโรคพาร์กินสันเกิดจากฤทธิ์สกัดกั้น $A_{2A}R$ จึงมีการพัฒนายาให้มีฤทธิ์สกัดกั้น $A_{2A}R$ ที่จำเพาะมากกว่าแคฟเฟอีนและขณะนี้กำลังทดสอบทางคลินิกอยู่ในขั้นตอนที่ 2 และ 3 ผลเบื้องต้นพบว่ายาเหล่านี้สามารถลดอาการของโรคพาร์กินสันได้ และยังต้องรอผลการศึกษาระยะยาวและในผู้ป่วยจำนวนมากเพื่อยืนยันผลเบื้องต้นดังกล่าว

คำสำคัญ: แคฟเฟอีน, โรคพาร์กินสัน, adenosine 1 receptor (A_1R), adenosine 2A receptor ($A_{2A}R$)

บทนำ

โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) เป็นโรคสมองเสื่อมฝ่อที่ความชุกเป็นลำดับที่สองรองจากโรคอัลไซเมอร์ ชื่อของโรคนี้ตั้งเป็นเกียรติแก่นายแพทย์ James Parkinson ซึ่งเป็นคนแรกที่อธิบายโรคนี้เมื่อกว่าศตวรรษมาแล้ว อาการที่เด่นชัดของโรคคืออาการที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว เช่น กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง (rigidity) เคลื่อนไหวช้า (bradykinesia) โดยเฉพาะเมื่อเริ่มต้นเคลื่อนไหว (initiation of movement) มือสั่นขณะพัก (resting tremor) การทรงตัวหรือท่าทางที่ผิดปกติ (gait disturbance) และการเสื่อมลงของรีเฟล็กซ์การทรงตัว (postural reflex impairment) นอกจากนั้น ยังมีความผิดปกติของการเดินที่ก้าวสั้น ๆ เดินทื่อ ๆ ไม่แกว่งแขน ความผิดปกติในการกลืน เป็นต้น และยังมีอาการผิดปกติอื่นนอกเหนือจากความผิดปกติของการเคลื่อนไหว (non-motor symptoms) ได้แก่ ซึมเศร้า ความจำเสื่อม การดมกลิ่นเสื่อมลง อ่อนเพลียง่าย การทำงานของระบบทางเดินอาหารผิดปกติ น้ำหนักตัวลดลง ความผิดปกติของการนอน ฯลฯ อาการต่าง ๆ เหล่านี้ทำให้ผู้ป่วยช่วยเหลือตัวเองไม่ค่อยได้ การดำรงชีวิตประจำวันค่อนข้างลำบาก และคุณภาพชีวิตเสื่อมลง เช่นเดียวกับโรคสมองเสื่อมฝ่อทั้งหลาย ผู้ป่วยต้องได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิด รักษาอย่างต่อเนื่องตลอดชีวิต ค่าใช้จ่ายในการรักษาที่สูง ทำให้เป็นภาระแก่ญาติหรือผู้ใกล้ชิดและแก่สังคมโดยรวม ความชุกของโรคนี้ประมาณ 0.5-1% ของประชากรทั้งโลก และเพิ่มขึ้นเป็น 4% ของผู้ที่อายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป¹ โรคนี้มักเกิดกับผู้ที่มีอายุเกิน 55 ปี เกิดกับผู้ชายมากกว่าผู้หญิง และความชราเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดของโรคนี้ ดังนั้น จึงคาดว่าในอนาคตจะมีผู้เป็นโรคนี้สูงขึ้น เนื่องจากขณะนี้ประเทศต่าง ๆ ในโลกอยู่ในสังคมของผู้สูงอายุ และมีจำนวนของผู้สูงอายุเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ขณะนี้ยังไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริงของโรคนี้ แต่ทราบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อโรคนี้ นอกเหนือจากความชราแล้ว ยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ได้แก่ การสัมผัสกับยาฆ่าศัตรูพืช การอาศัยอยู่ในชนบท การดื่มน้ำบาดาล การได้รับโลหะหนัก (เช่น แมงกานีส) เป็นต้น^{2,3} พยาธิสภาพในสมองของผู้ป่วยที่เด่นชัดคือ มีการตายของเซลล์ประสาทโดพามีน (dopamine) อย่างต่อเนื่องใน substantia nigra par compacta ทำให้สารสื่อประสาทโดพามีนใน striatum ลดลงอย่างมาก⁴ การรักษาโรคนี้มักจะให้ยาที่เพิ่มการสังเคราะห์โดพามีน (เช่น L-dopa + carbidopa, L-dopa + benserazide, entacapone) ยาที่ลดการกำจัดโดพามีน (selegiline) ยาที่กระตุ้นตัวรับโดพามีน (pramipexole, ropinirole) ซึ่งบางครั้งอาจเรียกว่าเป็นการรักษาโดยให้ยาทดแทนโดพามีนที่พร่องไป (dopamine replacement therapy) แม้ว่าการรักษาด้วยยาดังกล่าวจะให้ประสิทธิผลที่ดีในระยะแรกของโรคและเมื่อเริ่มใช้ยา แต่ประสิทธิผลของการรักษาจะค่อย ๆ ลดลงจนในที่สุดการรักษาจะล้มเหลวและอาการของผู้ป่วยจะทรุดลงอย่างรวดเร็ว เช่นเดียวกับโรคสมองเสื่อมฝ่ออื่น ๆ การรักษาด้วยยาที่มีใช้ในปัจจุบันเป็นการรักษาตามอาการโดยที่ไม่ได้กำจัดต้นเหตุของการเกิดโรคหรือการเกิดสมองเสื่อมฝ่อแต่อย่างใด⁵ นอกเหนือจากข้อจำกัดที่การรักษาที่ได้ผลระยะสั้นมักไม่เกิน 5 ปีแล้ว การรักษาโดยการเพิ่มการทำงานของระบบประสาทโดพามีนในระยะยาวไม่สามารถลดอาการนอกเหนือจากความผิดปกติของการเคลื่อนไหว⁶ และยังทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ที่เป็นอุปสรรคในการรักษาผู้ป่วยอีกหลายประการ เช่น การเคลื่อนไหวผิดปกติโดยไม่ได้ตั้งใจ (abnormal involuntary movements หรือบางครั้งเรียกว่า dyskinesia) ปรากฏการณ์ on-off (เมื่อการรักษานานขึ้น ช่วงเวลาที่ตอบสนองต่อยาจะสั้นลงเรื่อย ๆ ตาม

ด้วยภาวะแข็งทื่อที่เกิดยาวนานขึ้นทุกที) ภาวะคล้ายโรคจิต และพฤติกรรมผิดไปจากปกติ (ตัวอย่างเช่น หมกมุ่นกับการพนัน ความรู้สึกทางเพศสูงผิดปกติ)

จริง ๆ แล้ว โรคพาร์คินสันเริ่มก่อกำเนิดขึ้นนานหลายปีก่อนที่ผู้ป่วยจะแสดงอาการ โดยสมองพยายามปรับตัวเองด้วยการลดการทำงานของระบบประสาทโคลิเนอร์จิก (cholinergic nervous system) เมื่อระบบประสาทโคลิเนอร์จิกและระบบประสาทอื่น ๆ ไม่สามารถปรับตัวได้อีกต่อไป อาการของโรคจึงปรากฏขึ้น นอกเหนือจากการลดลงของจำนวนเซลล์ประสาทโดพามีนใน striatum แล้ว เซลล์ประสาทนอร์อิพิเนฟริน (norepinephrine) ใน locus ceruleus และในระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system) เซลล์ประสาทโคลิเนอร์จิกในระบบประสาทอัตโนมัติและในฮิปโปแคมปัส (hippocampus) และเซลล์ประสาทซีโรโทนิน (serotonin) ในราเฟนิวคลีไอ (raphe nuclei) ก็มีจำนวนเซลล์ประสาทลดลงด้วย จึงส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดอาการที่นอกเหนือจากความผิดปกติของการเคลื่อนไหวผิดปกติดังที่ได้กล่าวแล้วข้างต้น โดยทั่วไป อาการนอกเหนือจากความผิดปกติของการเคลื่อนไหวจะเกิดก่อนอาการการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของโรคพาร์คินสันนานหลายปีโดยที่ทั้งผู้ป่วย ผู้ใกล้ชิดผู้ป่วย และแพทย์อาจไม่ได้สังเกตพบ และยาที่ให้ทดแทนโดพามีนไม่สามารถลดอาการนอกเหนือจากความผิดปกติของการเคลื่อนไหวเหล่านี้ได้^{6,8}

จากข้อจำกัดของการรักษาโรคพาร์คินสันด้วยยาที่ให้ทดแทนโดพามีนดังกล่าวข้างต้น จึงทำให้มีการค้นคว้าวิจัยเพื่อค้นหาวิธีใหม่ที่ไม่ได้ออกฤทธิ์ผ่านทางโดพามีน โดยมีเป้าหมายว่ายาใหม่นี้จะช่วยรักษาได้ทั้งความผิดปกติของการเคลื่อนไหว และอาการอื่นนอกเหนือจากความผิดปกติของการเคลื่อนไหวด้วย และคาดหวังว่าจะค้นพบยาใหม่ที่มีผลข้างเคียงที่น้อยลง ประสิทธิภาพการรักษาไม่ลดลงตามเวลาที่ผ่านไป และถ้าสามารถกำจัดต้นเหตุของโรคพาร์คินสันได้จะเป็นประโยชน์อย่างยิ่ง ภาระนี้แม้จะไม่ง่าย แต่ขณะนี้เริ่มมีความหวังว่าเป้าหมายที่ตั้งไว้หรือที่คาดหวังไว้ว่าจะเป็นไปได้เนื่องจากมีงานวิจัยจำนวนมากที่รายงานว่าการดื่มกาแฟ ชา หรือเครื่องดื่มที่มีแคฟเฟอีนอื่น ๆ อาจช่วยป้องกันหรือช่วยรักษาโรคพาร์คินสันได้ ขณะนี้มีการสังเคราะห์ยาใหม่ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่จำเพาะมากกว่าแคฟเฟอีน และยาเหล่านี้กำลังทดสอบทางคลินิกอยู่ในขั้นตอนที่ 2-3 โดยหวังว่ายาใหม่เหล่านี้จะมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคพาร์คินสันทั้งอาการของการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติและอาการอื่น ๆ ที่ดีกว่ายาที่มีใช้อยู่เดิม รักษาได้นานโดยประสิทธิภาพไม่ลดลง หรือหยุดการดำเนินของโรค/ฟื้นฟูสมองที่เสื่อมให้กลับมาในสภาพปกติ และมีผลไม่พึงประสงค์ที่ต่ำ

กาแฟ ชา และแคฟเฟอีนในการป้องกันสมองฝ่อของโรคพาร์คินสัน

งานวิจัยเกี่ยวกับแคฟเฟอีนในการป้องกันหรือลดความเสี่ยงต่อโรคพาร์คินสันในคน ส่วนใหญ่มาจากพบมีความสัมพันธ์แบบผกผันของการดื่มกาแฟกับโรคพาร์คินสัน และในระยะหลังเริ่มมีงานวิจัยที่ศึกษาความสัมพันธ์ของการดื่มชากับโรคนี้ด้วย ส่วนเครื่องดื่มที่มีแคฟเฟอีนอื่น ๆ มีการศึกษาน้อยมาก และไม่มีการศึกษาความสัมพันธ์ของการบริโภคแคฟเฟอีนโดยตรงกับโรคนี้ เนื่องจากมีผู้บริโภคแคฟเฟอีนเดี่ยว ๆ เป็นประจำมีน้อยมาก ซึ่งการศึกษาบทบาทและกลไกของแคฟเฟอีนในโรคพาร์คินสันส่วนใหญ่ทำในรูปแบบจำลองของโรคนี้ในสัตว์ทดลองที่เหนี่ยวนำให้เกิดพยาธิสภาพหรืออาการที่เหมือนกับโรคพาร์คินสันขึ้น

การศึกษาที่จุดประกายถึงบทบาทของแคฟเฟอีนในโรคพาร์คินสันเกิดประมาณเกือบ 20 ปีที่แล้วเมื่อ ดร. W. Hellenbrand และคณะ (1996) ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอาหารที่บริโภคกับโรคพาร์คินสันและพบว่ามีการลดความเสี่ยงของโรคนี้ได้ ซึ่งหนึ่งในรายการอาหารนี้คือกาแฟ⁹ รายงานวิจัยของ ดร. P.A. Fall และคณะสนับสนุนว่าการดื่มกาแฟสามารถลดการเกิดโรคพาร์คินสันได้¹⁰ การศึกษาที่ได้รับการยอมรับมากคือการศึกษาในชาวอเมริกันเชื้อสายญี่ปุ่นในฮาวาย 8,004 คนของโครงการ Honolulu Heart Program ที่ติดตามผลนาน 30 ปี พบว่าการบริโภคแคฟเฟอีนจากกาแฟหรือจากแหล่งอื่นต่างลดความเสี่ยงการเป็นโรคพาร์คินสันได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่กาแฟที่สกัดแคฟเฟอีนออกไม่ลดความเสี่ยงนี้¹¹ ซึ่งสอดคล้องกับรายงานวิจัยขนาดใหญ่ที่ติดตามผลไปข้างหน้าในโครงการ the Health Professionals' Follow-up Study และ the Nurses' Health Study ที่ประกอบด้วยอาสาสมัครชาย 47,351 คนและหญิง 88,565 คนที่พบว่าผู้ชายที่บริโภคแคฟเฟอีน ดื่มกาแฟ หรือดื่มชาสามารถลดการเกิดโรคพาร์คินสันได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่การดื่มกาแฟที่สกัดแคฟเฟอีนออกไม่ลดความเสี่ยงต่อโรคนี้ ส่วนความสัมพันธ์ระหว่างการบริโภคแคฟเฟอีนหรือการดื่มกาแฟกับโรคพาร์คินสันในผู้หญิงเป็นแบบรูปตัว U โดยการดื่มกาแฟ 1-3 ถ้วยจะป้องกันได้ดีที่สุด¹² ส่วนการศึกษาแบบ case-control ของ ดร. M.D. Benedetti และคณะพบว่ากาแฟป้องกันโรคพาร์คินสันได้ถึง 65% และการป้องกันนี้สัมพันธ์กับปริมาณกาแฟที่ดื่มด้วย¹³ การศึกษาแบบ case-control ของ ดร. Paganini-Hill ในอาสาสมัครวัยเกษียณอายุที่อยู่ในหมู่บ้านทางตอนใต้ของมลรัฐแคลิฟอร์เนียก็ชี้ว่าการดื่มกาแฟวันละ 2 ถ้วยหรือมากกว่านี้สามารถป้องกันโรคพาร์คินสันได้อย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน¹⁴

ในปี 2002 Hernan และคณะวิเคราะห์ผลจาก 13 งานวิจัย (8 case-control และ 5 cohort) และสรุปผลการวิเคราะห์ว่าการดื่มกาแฟสามารถลดความเสี่ยงของโรคพาร์คินสันได้ประมาณ 31% (ความเสี่ยงสัมพัทธ์หรือ relative risk 0.69, ความเชื่อมั่น 95% หรือ 95% confidence interval = 0.59-0.80)¹⁵ หลังจากนั้น มีงานวิจัยจำนวนมากที่สนับสนุนว่าการบริโภคแคฟเฟอีนหรือการดื่มกาแฟสามารถป้องกันการเกิดโรคพาร์คินสันได้¹⁶⁻³¹ นอกจากแคฟเฟอีนและการดื่มกาแฟแล้ว ผลการวิจัยยังพบว่าการดื่มชาก็สามารถลดความเสี่ยงการเกิดโรคพาร์คินสันได้เช่นกัน^{19,22,29} และการลดความเสี่ยงนี้จะแปรผันไปตามปริมาณกาแฟหรือชาที่ดื่มมากขึ้น^{9,10,11,13,15,19,22,24,27,30} ผลลดความเสี่ยงต่อโรคพาร์คินสันของกาแฟและชา ถ้าปรับผลที่เกิดจากแคฟเฟอีนออกแล้ว จะพบว่าการดื่มกาแฟและชาจะไม่มีผลลดความเสี่ยงการเกิดโรคพาร์คินสันอีกต่อไป ซึ่งแสดงว่าผลของการดื่มกาแฟหรือชาเกิดจากแคฟเฟอีนในกาแฟหรือชา^{11,12,21,23,26,27,29,30} นอกจากนั้น การดื่มกาแฟที่สกัดแคฟเฟอีนออกจะไม่ลดความเสี่ยงในการเกิดโรคพาร์คินสัน^{11,12} ซึ่งช่วยสนับสนุนให้แน่นอนขึ้นว่าแคฟเฟอีนเป็นสารออกฤทธิ์สำคัญของกาแฟและชาในการป้องกันโรคพาร์คินสัน อย่างไรก็ตาม มีบางการศึกษาที่ไม่พบว่าการดื่มกาแฟหรือการบริโภคแคฟเฟอีนสามารถป้องกันโรคพาร์คินสันได้³²⁻³⁴

แคฟเฟอีนป้องกันโรคพาร์คินสันได้ต่างกันระหว่างผู้หญิงและผู้ชาย

ผลของกาแฟ ชา หรือแคฟเฟอีนในการป้องกันโรคพาร์คินสันจะแตกต่างกันในผู้หญิงและผู้ชาย โดยผลป้องกันนี้จะเด่นชัดในผู้ชายมากกว่าในผู้หญิง^{12,20,27,31} โดยเฉพาะในผู้หญิงวัยทอง

ที่ใช้เอสโตรเจนเป็นฮอร์โมนทดแทนเพื่อป้องกันอาการหมดประจำเดือนนั้น การดื่มกาแฟ ชา หรือ การบริโภคกาแฟอื่นไม่ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคพาร์กินสัน แต่ในผู้หญิงที่ไม่ได้ใช้ฮอร์โมนทดแทน กาแฟและกาแฟอื่นสามารถป้องกันโรคพาร์กินสันได้ดีเช่นเดียวกับผู้ชาย^{12,20,27,31} มีรายงานจำนวนมากที่แสดงว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนสามารถป้องกันโรคสมองฝ่อ เช่น อัลไซเมอร์³⁵⁻⁴⁰ และพาร์กินสันได้^{16,41-46} แต่บางรายงานวิจัยชี้ว่าฤทธิ์ของกาแฟ ชา หรือกาแฟอื่นในการป้องกันโรคพาร์กินสันไม่แตกต่างระหว่างเพศ²² มีรายงานวิจัยที่แสดงว่าผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เริ่มเป็นโรคพาร์กินสัน เมื่อได้รับเอสโตรเจนทดแทนจะทำให้อาการผิดปกติของการเคลื่อนไหวเกิดช้ากว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับเอสโตรเจน⁴¹ และยังทำให้อาการของโรคดีขึ้นด้วย^{41,42} แต่เมื่อหยุดให้ฮอร์โมนทดแทน อาการของโรคจะกำเริบขึ้นอีก⁴² บางการศึกษาวิจัยรายงานว่าผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับเอสโตรเจนเป็นฮอร์โมนทดแทน จะเป็นโรคพาร์กินสันน้อยกว่าผู้หญิงที่ไม่ได้รับฮอร์โมนทดแทน^{43,44} ความเสี่ยงต่อโรคพาร์กินสันของผู้หญิงที่ตัดรังไข่จะสูงกว่าผู้หญิงที่มีรังไข่สมบูรณ์⁴⁵ ความเสี่ยงนี้จะสูงขึ้นในผู้หญิงที่หมดประจำเดือนในวัยที่อายุน้อยกว่าเมื่อเทียบกับผู้หญิงที่หมดประจำเดือนเมื่ออายุน้อย^{45,46} นอกจากนั้น ผู้หญิงที่ใช้ยาคุมกำเนิดนานกว่า 5 ปีจะเสี่ยงต่อโรคพาร์กินสันน้อยกว่าผู้หญิงที่ไม่ได้ใช้ยาคุมกำเนิด¹⁶ ผลเหล่านี้ชี้ว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนสามารถป้องกันโรคสมองฝ่อ เช่น โรคพาร์กินสันได้ ทำให้บดบังจนไม่เห็นผลของกาแฟหรือกาแฟอื่นในการป้องกันโรคนี้ในผู้หญิงที่ใช้เอสโตรเจนเป็นฮอร์โมนทดแทนในการระงับอาการวัยทองในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน แต่เมื่อหยุดใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนหรือในผู้หญิงที่ไม่ได้ใช้ฮอร์โมนทดแทน ผลของกาแฟหรือกาแฟอื่นในการป้องกันโรคพาร์กินสันจึงปรากฏให้เห็นเด่นชัดขึ้น และส่งผลให้กาแฟและกาแฟอื่นสามารถลดความเสี่ยงต่อโรคพาร์กินสันในผู้หญิงและผู้ชายได้เท่ากัน^{12,20,27,31} ผลการศึกษาในสัตว์ทดลองก็สนับสนุนว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนสามารถป้องกันการลดลงของระดับโดพามีนใน corpus striatum ของหนูขาวที่ได้รับ 6-hydroxydopamine ซึ่งเป็นสารพิษต่อเซลล์ประสาทโดพามีน^{47,48} และป้องกันการทำลายสมองส่วนนี้จากสารพิษ ibotenic acid ได้⁴⁹ นอกจากนี้ เอสโตรเจนยังบดบังฤทธิ์ป้องกันสมองของกาแฟอื่นจากสารพิษ 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) ที่ทำให้เกิดอาการคล้ายโรคพาร์กินสันในหนูถีบจักรได้⁵⁰

กาแฟอื่นป้องกันสมองฝ่อในรูปแบบจำลองโรคพาร์กินสันในสัตว์ทดลอง

MPTP เป็นสารพิษต่อเซลล์ประสาทโดพามีน เมื่อให้สารนี้แก่สัตว์ทดลองโดยการฉีดเข้าช่องท้อง (intraperitoneal injection) จะทำให้มีการทำลายและลดจำนวนเซลล์ประสาทโดพามีนในสมองโดยเฉพาะที่ striatum และทำให้สัตว์ทดลองมีพยาธิสภาพและมีอาการบางอย่างคล้ายโรคพาร์กินสันในคน ดังนั้นจึงนิยมใช้ MPTP เหนี่ยวนำให้เกิดพาร์กินสันในสัตว์ทดลองเพื่อใช้ศึกษาพยาธิสภาพ รวมทั้งศึกษาป้องกันหรือรักษาโรคนี้ การศึกษาที่ให้กาแฟอื่นในขนาด 5-30 มก./กก. (ซึ่งเป็นปริมาณเทียบเท่ากับที่บริโภคปกติในคน) ก่อนการให้ MPTP แก่หนูถีบจักร จะสามารถต้านพิษที่ทำลายเซลล์ประสาทโดพามีนในสมองส่วน striatum ได้ตามขนาดของกาแฟอื่นที่หนูถีบจักรได้รับ⁵¹ ซึ่งสอดคล้องกับอีกงานวิจัยที่แสดงว่ากาแฟอื่นต้านพิษของ MPTP ในการทำลายเซลล์ประสาทโดพามีนในสมองส่วน substantia nigra ได้⁵²⁻⁵⁵ ที่น่าสนใจอย่างยิ่งคือ

ไม่มีการทน (tolerance) ต่อฤทธิ์ป้องกันการทำลายสมองนี้เมื่อได้รับแคฟเฟอีนติดต่อกันนาน ๆ ซึ่งต่างจากฤทธิ์การกระตุ้นสมองของแคฟเฟอีนที่มีการทนต่อฤทธิ์กระตุ้นสมองค่อนข้างเร็ว⁵³ นอกจากนี้ แคฟเฟอีนยังสามารถป้องกันการทำลายเซลล์ประสาทโดพามีนของสมองจากพิษของ 6-hydroxy-dopamine ที่ฉีดเข้าทางโพรงสมอง (intracerebroventricular injection) ของหนูขาว^{56,57} หรือจากพิษของสารกำจัดศัตรูพืช เช่น สารกำจัดวัชพืช (paraquat, พาราควอต) หรือสารกำจัดแมลงกลุ่ม carbamates ที่ฉีดเข้าช่องท้องของหนูถีบจักร⁵⁸

กลไกการออกฤทธิ์ของแคฟเฟอีนในการป้องกันโรคพาร์กินสัน

เนื่องจากยอมรับกันแล้วว่า แคฟเฟอีนในปริมาณที่บริโภคกันปกตินั้นออกฤทธิ์สกัดกั้นทั้ง adenosine 1 และ adenosine 2A receptor (A_1R และ $A_{2A}R$ ตามลำดับ) จึงคาดว่าแคฟเฟอีนป้องกันการเกิดโรคพาร์กินสันโดยการสกัดกั้นที่ A_1R และ $A_{2A}R$ อย่างไรก็ตาม มีความเป็นไปได้สูงว่าการสกัดกั้น $A_{2A}R$ มีบทบาทสำคัญในการลดความเสี่ยงต่อโรคพาร์กินสัน ส่วนการสกัดกั้นที่ A_1R ของแคฟเฟอีนสัมพันธ์กับฤทธิ์กระตุ้นสมองของสารนี้ Adenosine เป็นสารสำคัญที่ทำให้หน้าทีปรับการทำงานของสมอง (neuromodulator) การกระตุ้น A_1R โดย adenosine จะลดการหลั่งสารสื่อประสาท เช่น โดพามีน กลูตาเมต (glutamate) ฯลฯ ส่วนการสกัดกั้น A_1R จะทำให้เกิดผลตรงข้ามคือเพิ่มการหลั่งของสารสื่อประสาทเหล่านี้ ในสภาวะปกติจะมี A_1R กระจายอยู่ทั่วสมองในปริมาณค่อนข้างมาก ส่วน $A_{2A}R$ พบมีอยู่น้อย ยกเว้นที่ striatum ซึ่งพบมากกว่าสมองส่วนอื่น⁵⁹ ในทางสรีรวิทยา การกระตุ้น $A_{2A}R$ จะเพิ่มการหลั่งของสารสื่อประสาทต่าง ๆ ซึ่งทำให้การทำงานของสมองมีประสิทธิภาพ ในสัตว์ทดลองที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพของสมองอย่างเรื้อรังขึ้น เช่น โรคลมชัก⁶⁰ โรคพาร์กินสัน⁶¹⁻⁶³ โรคอัลไซเมอร์⁶⁴ โรคฮันติงตัน (Huntington's disease)⁶⁵ สมองขาดเลือด^{66,67} เป็นต้น จะเพิ่มการแสดงออกและเพิ่มปริมาณของ $A_{2A}R$ มากขึ้นกว่าปกติหลายเท่า และ $A_{2A}R$ ที่มากขึ้นนี้เชื่อว่ามีส่วนในการทำลายเซลล์ประสาทในสมองและทำให้เกิดโรคของสมองหลายชนิด และการสกัดกั้น $A_{2A}R$ สามารถป้องกันการเกิดโรคเหล่านี้หรือทำให้พยาธิสภาพเหล่านี้กลับสู่สภาพปกติได้⁶⁰⁻⁶⁷ นอกจากนี้ การทำลายเซลล์ประสาทโดพามีนและเซลล์ประสาทอื่น ๆ ในโรคพาร์กินสัน เช่น เซลล์ประสาทโคลิเนอร์จิก, อะดรีเนอร์จิก (adrenergic) รวมทั้งซีโรโทนเนอร์จิก ซึ่งทำให้เกิดอาการที่นอกเหนือจากความผิดปกติของการเคลื่อนไหว ซึ่งไม่อาจรักษาด้วยยาที่เพิ่มการทำงานของระบบประสาทโดพามีน⁶ ดังนั้น การที่แคฟเฟอีนสามารถสกัดกั้น $A_{2A}R$ นอกจากจะเป็นกลไกสำคัญในการป้องกันการทำลายเซลล์ประสาทโดพามีนใน striatum ซึ่งจะช่วยป้องกันการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของโรคพาร์กินสันได้แล้ว ยังป้องกันการทำลายเซลล์ประสาทอื่น ๆ ซึ่งอาจจะช่วยลดอาการนอกเหนือจากความผิดปกติของการเคลื่อนไหวได้อีกด้วย

ดังที่ได้กล่าวข้างต้นแล้วว่าแคฟเฟอีนสามารถป้องกันการทำลายเซลล์ประสาทโดพามีนในสัตว์ทดลองจากการให้สารพิษต่าง ๆ เช่น MPTP, 6-hydroxydopamine หรือสารกำจัดศัตรูพืช และเชื่อว่าฤทธิ์นี้เกิดจากการสกัดกั้น $A_{2A}R$ ซึ่งสมมติฐานนี้ได้รับการสนับสนุนจากงานวิจัยจำนวนมากที่พบว่ายาที่สกัดกั้น $A_{2A}R$ อย่างจำเพาะสามารถป้องกันการทำลายสมองของสัตว์ทดลองที่

เหนี่ยวนำโดย MPTP^{51,52,65,68} หรือ 6-hydroxydopamine ได้⁶⁹ นอกจากนั้น ในสัตว์ทดลองที่กำจัดยีนที่สร้าง A_{2A}R ทำให้ไม่มี A_{2A}R พบว่าเมื่อไม่มี A_{2A}R แล้ว MPTP ไม่สามารถทำให้เกิดการทำลายเซลล์สมองและไม่ทำให้เกิดพยาธิสภาพของโรคพาร์กินสันได้^{51,61,65} จึงชี้แนะว่าการกระตุ้น A_{2A}R เกี่ยวข้องกับการทำลายเซลล์ประสาทและเกิดสมองฝ่อในโรคพาร์กินสัน และการสกัดกั้นหรือการกำจัด A_{2A}R นี้สามารถป้องกันการเกิดพยาธิสภาพของโรคพาร์กินสันได้ แม้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ของแคฟเฟอีนและยาที่สกัดกั้น A_{2A}R ในการป้องกันการทำลายเซลล์ประสาทโดพามีนและการเกิดโรคพาร์กินสันยังไม่สามารถยืนยันได้แน่ชัด แต่จากการที่พบ (1) ความเชื่อมโยงระหว่าง A_{2A}R กับรูปแบบจำลองโรคพาร์กินสันในสัตว์ทดลอง (2) ผลของแคฟเฟอีนและยาที่สกัดกั้น A_{2A}R อันและการกำจัด A_{2A}R ในการป้องกันการเกิดพยาธิสภาพของพาร์กินสัน และ (3) บทบาทของ A_{2A}R ในปรับการหลั่งกลูตาเมตจากเซลล์ประสาทและเซลล์เกลีย รวมทั้งการนำกลูตาเมตกลับเข้าเซลล์ประสาทและเซลล์เกลีย ทำให้มีการเสนอว่าการที่มี adenosine และ A_{2A}R เพิ่มขึ้นอย่างมากในขณะที่สมองอักเสบ ได้รับบาดเจ็บ หรือกระทบกระเทือนอย่างต่อเนื่อง และ adenosine ที่เพิ่มขึ้นนี้จะกระตุ้น A_{2A}R ทำให้มีการหลั่งกลูตาเมตออกจากเซลล์ประสาทและเซลล์เกลีย⁷⁰⁻⁷⁵ กลูตาเมตที่เพิ่มขึ้นอย่างมากมายนี้เป็นอันตรายต่อเซลล์ประสาท โดยจะกระตุ้นเซลล์ประสาทอย่างรุนแรงจนสามารถฆ่า (excitotoxicity) เซลล์ประสาทโดพามีนอย่างเฉียบพลันหรือทำให้เซลล์ประสาทเหล่านี้ตายลงอย่างช้า ๆ และต่อเนื่องได้^{76,77}

นอกจากนี้ยังพบว่า A_{2A}R ที่เซลล์เกลียมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดการอักเสบของสมอง ซึ่งเป็นสาเหตุของพยาธิกำเนิดของสมองเสื่อมฝ่อ เมื่อสมองเกิดพยาธิสภาพขึ้น เช่น พาร์กินสัน เซลล์เกลียจะถูกกระตุ้นอย่างมาก^{78,79} และจะเปลี่ยนรูปร่างและสภาวะการทำงานให้คล้ายกับเซลล์ macrophage โดยเพิ่มจำนวนเซลล์และเพิ่มการแสดงออกของ A_{2A}R บนพื้นผิวของเซลล์มากขึ้น เซลล์เกลียที่ถูกกระตุ้นเหล่านี้จะเพิ่มการสังเคราะห์และการหลั่งของสารตั้งต้นการอักเสบและสารพิษต่าง ๆ เช่น tumor necrosis factor α , interleukin I, สารอนุมูลอิสระไนโตรเจนและออกซิเจน (reactive nitrogen species, reactive oxygen species), eicosanoids (เช่น prostaglandins) และกลูตาเมต ซึ่งส่งผลให้มีการทำลายเซลล์ประสาท^{79,80} สิ่งที่น่าสังเกตคือ ในสมองส่วน substantia nigra ซึ่งเป็นที่อยู่ของเซลล์ประสาทโดพามีนจะมีปริมาณของเซลล์เกลียสูงกว่าสมองส่วนอื่นมาก ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่เซลล์ประสาทโดพามีนที่สมองส่วนนี้ไวต่อการถูกทำลายด้วยสารอนุมูลอิสระและสารพิษต่าง ๆ ที่หลั่งออกมาจากเซลล์เกลีย เมื่อมีพยาธิสภาพของสมองเกิดขึ้น⁸¹

ศักยภาพของแคฟเฟอีนและยาสกัดกั้น A_{2A}R ในการรักษาอาการเคลื่อนไหวผิดปกติของโรคพาร์กินสัน

ขณะนี้ มีรายงานวิจัยจำนวนมากที่แสดงว่าแคฟเฟอีนและยาสกัดกั้น A_{2A}R สามารถทำให้สัตว์ทดลองที่เหนี่ยวนำให้เกิดโรคพาร์กินสันมีการเคลื่อนไหวที่ดีขึ้น^{82,83} ในหนูทดลองที่ทำให้เกิดอาการของพาร์กินสันด้วยยา MPTP, reserpine หรือ haloperidol นั้น แคฟเฟอีนและยาสกัดกั้น A_{2A}R สามารถทำให้หนูทดลองเหล่านี้มีการเคลื่อนไหวดีขึ้น⁸⁴⁻⁸⁷ นอกจากนี้ ยาสกัดกั้น

A_{2A}R ยังทำให้สัตว์ทดลองจำพวกลิงที่ทำให้เกิดอาการพาร์กินสันด้วย MTPT มีการเคลื่อนไหวที่ดีขึ้น และไม่ทำให้มีการเคลื่อนไหวผิดปกติ (dyskinesia) ที่เหนียวนาโดย L-dopa อีกด้วย^{88,89} จึงคาดการณ์ว่าการให้ยาสกัดกัน A_{2A}R แก่ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติอาจทำให้ผู้ป่วยมีการเคลื่อนไหวดีขึ้นโดยไม่ทำให้เกิดอาการเคลื่อนไหวผิดปกติดังเช่นที่เกิดกับ L-dopa และยาที่เพิ่มการทำงานของระบบประสาทโดพามีน และข้อสันนิษฐานนี้ได้รับการยืนยันจากผลการศึกษาที่ให้ยาสกัดกัน A_{2A}R ร่วมกับ L-dopa หรือยากระตุ้นโดพามีน D₂ receptor (D₂R) แก่ลิงที่เหนียวนาให้เกิดอาการพาร์กินสัน ลิงเหล่านี้จะมีการเคลื่อนไหวดีขึ้นโดยไม่เกิดอาการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ^{90,91} ผลที่น่าพอใจในสัตว์ทดลองเหล่านี้ทำให้มีการศึกษาทางคลินิกกับยาสกัดกัน A_{2A}R ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของแคฟเฟอีน (KW-6002 หรือต่อมาชื่อว่า istradefylline) และพบว่า ยานี้เสริมฤทธิ์ L-dopa ในการทำให้ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันขั้นรุนแรงมีการเคลื่อนไหวที่ดีขึ้นได้^{92,93} ในขณะที่ผลจากอีกการศึกษาทางคลินิกพบว่า istradefylline ทำให้อาการผู้ป่วยพาร์กินสันดีขึ้นแต่ไม่มีนัยสำคัญ⁹⁴ แต่การศึกษานี้ทำในผู้ป่วยจำนวนน้อยและในเวลาที่ยาวเกินไป จึงน่าจะมีการศึกษาผลของ istradefylline กับผู้ป่วยจำนวนมากขึ้น และใช้เวลารักษานานขึ้น อย่างไรก็ตาม การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 และ 3 แบบสุ่ม บอดสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอก (randomized, double-blind, placebo-controlled phase II and phase III clinical studies) พบว่าเมื่อให้ istradefylline ขนาด 20-60 มก./วัน ร่วมกับ L-dopa ในผู้ป่วยพาร์กินสัน ทำให้ช่วงระยะเวลาที่ได้ผลในการรักษายาวขึ้น (ลด off time) 0.7-1.2 ชั่วโมง⁹⁵⁻⁹⁷ แต่ก็มีรายงานว่า istradefylline ไม่ลด off time⁹⁸

ศักยภาพของแคฟเฟอีนและยาสกัดกัน A_{2A}R ในการรักษาอาการที่นอกเหนือจากความผิดปกติของการเคลื่อนไหวของโรคพาร์กินสัน

ดังที่ได้กล่าวมาข้างต้นว่า อาการของโรคพาร์กินสันมิได้มีเพียงการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติเท่านั้น แต่ยังมีอาการอื่นที่เกิดร่วมด้วยเนื่องจากผู้ป่วยโรคนี้มีได้มีการสูญเสียเฉพาะเซลล์ประสาทโดพามีนใน basal ganglia เท่านั้น แต่ยังมีการตายของเซลล์ประสาทโคลิเนอร์จิก อะดรีเนอร์จิก และซีโรโทเนอร์จิกอีกด้วย แม้ว่าการตายของเซลล์ประสาทเหล่านี้จะน้อยกว่าเซลล์ประสาทโดพามีนก็ตาม^{99,100} ซึ่งดูเหมือนว่าจะสัมพันธ์กับอาการที่มีไขความผิดปกติด้านการเคลื่อนไหว เช่น การเสื่อมลงของความจำและการได้กลิ่น ความผิดปกติของการหลับนอน อาการซึมเศร้า และอาการผิดปกติของทางเดินอาหาร อาการเหล่านี้มักเกิดก่อนความผิดปกติด้านการเคลื่อนไหวและไม่ตอบสนองต่อยา L-dopa¹⁰⁰ ประมาณ 20-40% ของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันจะพัฒนาไปเป็นความจำเสื่อม¹⁰¹⁻¹⁰⁴ แต่อาการไม่รุนแรงเท่ากับโรคอัลไซเมอร์^{104,105} มีการศึกษาที่รายงานว่า L-dopa สามารถลดอาการเคลื่อนไหวผิดปกติในหนูขาวที่ทำให้มีอาการของพาร์กินสัน แต่ไม่สามารถทำให้อาการความจำเสื่อมดีขึ้น¹⁰⁶ ในขณะที่แคฟเฟอีน^{107,108} หรือยาสกัดกัน A_{2A}R¹⁰⁸ สามารถทำให้หนูที่มีอาการพาร์กินสันมีความจำดีขึ้นได้ นอกจากนี้ แคฟเฟอีนยังสามารถทำให้ประสาทการดมกลิ่นและความจำด้านกลิ่นของหนูพาร์กินสันดีขึ้นด้วย¹⁰⁹ ผู้ป่วยพาร์กินสันประมาณ 40% จะเกิดอาการซึมเศร้า¹¹⁰ ซึ่งสอดคล้องกับผลการทำลาย striatum ในหนูและทำ

ให้เกิดอาการซึมเศร้าขึ้น¹¹¹ และมีรายงานว่ายาสกัดกั้น A_{2A}R สามารถทำให้อาการซึมเศร้าในหนูขาวดีขึ้น¹¹² ทำให้เชื่อกันว่า A_{2A}R อาจมีส่วนเกี่ยวข้องในการเกิดพยาธิสภาพของโรคซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคพาร์คินสัน¹¹³ ดังที่ได้กล่าวมาข้างต้นว่ายารักษาโรคพาร์คินสันที่มีอยู่ในขณะนี้ไม่สามารถรักษาหรือบรรเทาอาการเหล่านี้ของผู้ป่วยโรคพาร์คินสันได้ และถ้าแคฟเฟอีนและยาสกัดกั้น A_{2A}R ได้รับการยืนยันว่าสามารถรักษาหรือลดอาการทั้งการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติและอาการนอกเหนือจากความผิดปกติของการเคลื่อนไหวของผู้ป่วยโรคพาร์คินสันได้ จะเป็นการเปิดแนวทางและเป็นความหวังใหม่ของการรักษาโรคนี้

สรุป

จากการที่มีหลักฐานจำนวนมากที่ชี้ว่ากาแฟ ชา หรือแคฟเฟอีน สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคพาร์คินสันได้ ทำให้เกิดความหวังใหม่ว่าในอนาคตจะมียาที่สามารถรักษาหรือป้องกันโรคนี้ได้ดีกว่ายาที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน เนื่องจากยาที่ใช้อยู่ในขณะนี้ส่วนใหญ่มีฤทธิ์เพิ่มการทำงานของระบบประสาทโดพามีน ซึ่งช่วยลดอาการการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติได้ในช่วงแรกของการรักษา และประสิทธิผลของการรักษาจะไม่ยั่งยืนเกินประมาณ 4-5 ปี หลังจากนั้นประสิทธิผลของยาจะลดลงเรื่อย ๆ นอกจากนั้นยาเหล่านี้ไม่สามารถลดหรือบรรเทาอาการนอกเหนือจากความผิดปกติของการเคลื่อนไหวได้ จึงมีการสังเคราะห์ยาใหม่ที่มีฤทธิ์ที่จำเพาะกว่าแคฟเฟอีนในการสกัดกั้น A_{2A}R ซึ่งเชื่อว่าเป็นกลไกของแคฟเฟอีนในการป้องกันการเกิดโรคพาร์คินสัน และยาใหม่เหล่านี้กำลังอยู่ในขั้นตอนการศึกษาทางคลินิกขั้นตอนที่ 2 และ 3 ข้อมูลจากการศึกษาเบื้องต้นพบว่ายาเหล่านี้สามารถบรรเทาอาการเคลื่อนไหวผิดปกติและอาการนอกเหนือจากความผิดปกติของการเคลื่อนไหวได้อีกด้วย ซึ่งคงต้องรอผลการศึกษาระยะยาวเพื่อยืนยันผลเบื้องต้นดังกล่าวในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5:525-35.
2. Chade AR, Kasten M, Tanner Cm. Nongenetic causes of Parkinson's disease. *Neural Transm.* 2006;70:147-51.
3. Elbaz A, Tranchant C. Epidemiologic studies of environmental exposures in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2007;262:37-44.
4. Hirsch E, Graybiel AM, Agid YA. Melanized dopamine neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature* 1988;334:345-8.
5. Allain H, Bentue-Ferrer D, Akwa Y. Disease-modifying drugs and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2008;84:25-39.
6. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH; National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006;5:233-45.

7. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesia and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* 2001;16:448-58.
8. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004;318:121-34.
9. Hellenbrand W, Seidler A, Boeing H, Robra BP, Vieregge P, Nischan P, Joerg J, Oertel WH, Schneider E, Ulm G. Diet and Parkinson's disease. I: a possible role for the past intake of specific foods and food groups. Results from a self-administered food-frequency questionnaire in a case-control study. *Neurology* 1996;47:636-43.
10. Fall PA, Fredrickson M, Axelson O, Granérus AK. Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease: a case-control study in southeastern Sweden. *Mov Disord.* 1999;14:28-37.
11. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Morens DM, Grandinetti A, Tung KH, Tanner CM, Masaki KH, Blanchette PL, Curb JD, Popper JS, White LR. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA* 2000;283:2674-9.
12. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, Willet WC. Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann Neurol.* 2001;50:56-63.
13. Benedetti MD, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Neurology* 2000;55:1350-8.
14. Paganini-Hill A. Risk factors for Parkinson's disease: the leisure world cohort study. *Neuroepidemiology* 2001;20:118-24.
15. Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isorna F, Gesta-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2002;52:276-84.
16. Ascherio A, Chen H, Schwarzschild MA, Zhang SM, Colditz GA, Speizer FE. Caffeine, postmenopausal estrogen, and risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2003;60:790-5.
17. Louis ED, Luchsinger JA, Tang MX, Mayeux R. Parkinsonian signs in older people: prevalence and associations with smoking and coffee. *Neurology* 2003;62:24-8.
18. Ragonese P, Salemi G, Morgante L, Aridon P, Epifanio A, Buffa D, Scoppa F, Savettieri G. A case-control study on cigarette, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease. *Neuroepidemiology* 2003;22: 297-304.
19. Tan EK, Tan C, Fook-Chong SMC, Lum SY, Chai A, Chung H, Shen H, Zhao Y, Teoh ML, Yih Y, Pavanni R, Chandran VR, Wong MC. Dose-dependent protective effect of coffee, tea, and smoking in Parkinson's disease: a study in ethnic Chinese. *J Neurol Sci.* 2003;216:163-7.

20. Ascherio A, Weisskopf MG, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Rodriguez, Thun MJ. Coffee consumption, gender, and Parkinson's disease mortality in the cancer prevention study II cohort: the modifying effects of estrogen. *Am J Epidemiol*. 2004;160:977-84.
21. Hancock DB, Martin ER, Stajin JM, Jewett R, Stacy MA, Scott BL, Vance JM, Scott WK. Smoking, caffeine, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in families with Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 2007;64:576-80.
22. Hu G, Bidel S, Jousilahti P, Tuomilehto J. Coffee and tea consumption and the risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22:2242-8.
23. Tan EK, Chua E, Fook-Ching SM, Teo YY, Yuen Y, Tan L, Zhao Y. Association between caffeine intake and risk of Parkinson's disease among fast and slow metabolizers. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:1001-5.
24. Powers KM, Kay DM, Factor SA, Zabetian CP, Higgins DS, Samii A, Nutt JG, Griffith A, Leis B, Roberts JW, Martinez ED, Montimurro JS, Checkoway H, Payami H. Combined effects of smoking, coffee, and NSAIDs on Parkinson's disease risk. *Mov Disord*. 2008;23:88-95.
25. Saaksjarvi K, Knekt P, Rissanen H, Laaksonen MA, Mannisto S. Prospective study of coffee consumption and risk of Parkinson's disease. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62:908-15.
26. Prediger RDS. Effects of caffeine in Parkinson's disease: From neuroprotection to the management of motor and non-motor symptoms. *J Alzheimer's Dis*. 2010;20:S205-20.
27. Costa J, Lunet N, Santos C, Santos J, Vaz-Carneiro A. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Alzheimer's Dis*. 2010;20:S221-8.
28. Skeie GO, Muller B, Haugarvoll K, Larsen JP, Tysnes OB. Differential effect of environmental risk factors on postural instability gait difficulties and tremor dominant Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25:1847-52.
29. Altman RD, Lang AE, Postuma RB. Caffeine in Parkinson's disease: a pilot open-label, dose escalation study. *Mov Disord*. 2011;26:2427-31.
30. Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M, the Fukuoka Kinki Parkinson's Disease study group. Intake of Japanese and Chinese teas reduces risk of Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Disord*. 2011;17:446-50.
31. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Rocca WA. Risk factors for Parkinson's disease may differ in men and women: an exploratory study. *Hormones Behav*. 2013;63:308-14.
32. Jimenez-Jimenez FJ, Mateo D, Gimenez-Roldan S. Premorbid smoking, alcohol consumption, and coffee drinking habits in Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord*. 1992;7:339-44.
33. Fink J, Bains L, Beiser A, Seshadri S, Wol P. Caffeine intake and the risk of incident Parkinson's disease: The Framingham study. Fifteenth annual symposia abstracts. *Mov Disord*. 2001;16:984.

34. Checkoway H, Powers K, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth Jr WT, Swanson PD. Parkinson's disease risks associated with cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 732-8.
35. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am J Epidemiol*. 1994;140:256-61.
36. Ohkura T, Isse K, Akazawa K, Hamamoto M, et al. Long-term estrogen replacement therapy in female patients with dementia of Alzheimer type: 7 case reports. *Dementia* 1995;6:99-107.
37. Paganini-Hill A. Oestrogen replacement therapy and Alzheimer's disease. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103(Suppl 13):80-6.
38. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gurland B, Andrews H, Mayeux R. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;348:429-32.
39. Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, Elble RJ, Reyes PF, Shoupe D, McCleary CA, Klein RA, Hake AM, Farlow MR. Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2000;54:295-301.
40. Brann DW, Dhandapani K, Wakade C, Mahesh VB, Khan MM. Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogen: basic mechanisms and clinical implications. *Steroids* 2007;72:381-405.
41. Saunders-Pullman R, Gordon-Elliott J, Parides M, Fahn S, Saunders HR, Bressman S. The effect of estrogen replacement on early Parkinson's disease. *Neurology* 1999;52:1417-21.
42. Sandyk R. Estrogens and the pathophysiology of Parkinson's disease. *Int J Neurosci* 1989; 45: 119-22.
43. Currie LJ, Harrison MB, Trugman JM, Bennett JP, Wooten GF. Postmenopausal estrogen use affects risk for Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2004;61:886-8.
44. Popat RA, Van Den Eeden SK, Tanner CM, McGuire V, Bernstein AL, Bloch DA, Leimpeter A, Nelson LM. Effect of reproductive factors and postmenopausal hormone use on the risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2005;65:383-90.
45. Benedetti MD, Maraganore DM, Bower JH, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. Hysterectomy, menopause, and estrogen use preceding Parkinson's disease: an exploratory case-control study. *Mov Disord*. 2001;16:830-7.
46. Ragonese P, D'Amelio M, Salemi G, Aridon P, Gammino M, Epifanio A, Morgante L, Savettieri G. Risk of Parkinson disease in women: effect of reproductive characteristics. *Neurology* 2004;62:2010-4.
47. Dluzen D. Estrogen decreases corpus striatal neurotoxicity in response to 6-hydroxydopamine. *Brain Res*. 1997;767:340-4.
48. Murray HE, Pillai AV, McArthur SR, Razvi N, Datla KP, Dexter DT, Gillies GE. Dose- and sex-dependent effects of the neurotoxin 6-hydroxydopamine on the nigrostriatal dopaminergic pathway of adult rats: differential actions of estrogen in males and females. *Neuroscience* 2003;116:213-22.

49. DeGeorgio LA, Attardi B, Shimizu Y, Ogata M, Volpe BT. 17β -estradiol treatment reatards excitotoxic delayed degeneration in substantia nigra reticulata neurons. *Brain Res.* 2002;936:15-20.
50. Xu K, Xu Y, Brown-Jermyn D, Chen JF, Ascherio A, Dluzen DE, Schwarzschild MA. Estrogen prevents neuroprotection by caffeine in the mouse 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease. *J Neurosci.* 2006;26:535-41.
51. Chen JF, Xu K, Petzer JP, Staal R, Xu YH, Beilstein M, Sonsalla PK, Castagnoli K, Castagnoli N Jr, Schwarzschild MA. Neuroprotection by caffeine and A_{2A} adenosine receptor inactivation in a model of Parkinson's disease. *J Neurosci.* 2001;21:RC143 (1-6).
52. Kalda A, Yu L, Oztas E, Chen JF. Novel neuroprotection by caffeine and adenosine A_{2A} receptor antagonists in animal model of Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006;248:9-15.
53. Xu K, Xu YH, Chen JF, Schwarzschild MA. Caffeine neuroprotection against 1-methyl-4phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine toxicity shows no tolerance to chronic caffeine administration in mice. *Neurosci Lett.* 2002;322:13-6.
54. Xu K, Xu YH, Chen JF, Schwarzschild MA. Neuroprotection by caffeine: Time course and role of its metabolites in the MPTP model of Parkinson disease. *Neuroscience* 2010;167:475-81.
55. Singh S, Singh K, Gupta SP, Patel DK, Singh VK, Singh MP. Effect of caffeine on the expression of cytochrome P450 1A2, adenosine A_{2A} receptor and dopamine transporter in control and 1-methyl-4-phenyl 1,2,3,6-tetrahydropyridine treated mouse striatum. *Brain Res.* 2009;1283:115-26.
56. Joghataie MT, Rogahani M, Negahdar F, Gashemi L. Protective effect of caffeine against neurodegeneration in a model of Parkinson's disease in rat: behavioral and histochemical evidence. *Parkinsonism Relat Disord.* 2004;10:465-8.
57. Aguiar LM, Nobre HV Jr, Macedo DS, Oliveira AA, Freitas RM, Vasconcelos SM, Cunha GM, Sousa FC, Viana GS. Neuroprotective effects of caffeine in the model of 6-hydroxydopamine lesion in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2006;84:415-9.
58. Kachroo A, Irizarry MC, Schwarzschild MA. Caffeine protects against combined paraquat and maneb-induced dopaminergic neuron degeneration. *Exp Neurol.* 2010;223:657-61.
59. Svenningsson P, Le Moine C, Fisone G, Fredholm BB. Distribution, biochemistry and function of striatal adenosine A_{2A} receptors. *Prog Neurobiol.* 1999;59:355-96.
60. Rebola N, Rodriguea RJ, Lopes LV, Richardson PJ, Oloveira CR, Cunha RA. Adenosine A1 and A2A receptors are co-expressed in pyramidal neurons and co-localized in glutaminergic nerve terminals of the rat hippocampus. *Neuroscience* 2005;133:79-83.
61. Pinna A, Corsi C, Carta AR, Valentini V, Pedata F, Morelli M. Modification of adenosine extracellular levels and adenosine A_{2A} receptor mRNA by dopamine denervation. *Eur J Pharmacol.* 2002;446:75-82.

62. Tomiyama M, Kimura T, Maeda T, Tanaka H, Kannari K, Baba M. Upregulation of striatal A_{2A} receptor mRNA in 6-hydroxydopamine-lesioned rats intermittently treated with L-DOPA. *Synapse* 2004;52:218-22.
63. Boison D. Adenosine as a neuromodulator in neurological diseases. *Curr Neuropharmacol.* 2008;8:2-7.
64. Albasanz JL, Perez S, Barrachina M, Ferrer I, Martin M. Up-regulation of adenosine receptors in the frontal cortex in Alzheimer's disease. *Brain Pathol.* 2008;18 211-9.
65. Fink JS, Kalda A, Ryu H, Stack EC, Schwarzschild MA, Chen JF, Ferrante RJ. Genetic and pharmacological inactivation of the adenosine A_{2A} receptor attenuates 3-nitropropionic acid-induced striatal damage. *J Neurochem.* 2004;88:538-44.
66. Gao Y, Phillis JW. CGS 15943, an adenosine A₂ receptor antagonist, reduces cerebral ischemic injury in the Mongolian gerbil. *Life Sci.* 1994;55:PL61-5.
67. Monopoli A, Lozza G, Forlani A, Mattavelli A, Ongini E. Blockade of A_{2A} adenosine receptors by SCH58261 results in neuroprotective effects in cerebral ischemia in rats. *NeuroReport* 1998;9:3955-9.
68. Pierri M, Vaudano E, Sager T, Englund U. KW-6002 protects from MTPT induced dopaminergic toxicity in the mouse. *Neuropharmacology* 2005;48: 517-24.
69. Ikeda K, Kurokawa M, Aoyama S, Kuwana Y. Neuroprotection by adenosine A_{2A} receptor blockade in experimental models of Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2002;80:262-70.
70. O'Regan MH, Simpson RE, Perkins LM, Phillis JW. Adenosine receptor agonists inhibit the release of gamma-aminobutyric acid (GABA) from the ischemic cerebral cortex. *Brain Res.* 1992;582:22-6.
71. Popoli P, Betto P, Reggio R, Ricciarello G. Adenosine A_{2A} receptor stimulation enhances striatal extracellular glutamate levels in rats. *Eur J Pharmacol.* 1995;287:215-7.
72. Sebastiao AM, Ribeiro JA. Adenosine A₂ receptor-mediated excitatory actions on the nervous system. *Prog Neurobiol.* 1996;48:167-89.
73. Li XX, Nomura T, Aihara H, Nishizaki T. Adenosine enhances glial glutamate efflux via A_{2A} adenosine receptors. *Life Sci.* 2001;68:1343-50.
74. Melani A, Pantoni L, Bordoni F, Gianfriddo M, Bianchi L, Vannucchi MG, et al. The selective A_{2A} receptor antagonist SCH 58261 reduces striatal transmitter outflow, turning behavior and ischemic brain damage induced by permanent focal ischemia in the rat. *Brain Res.* 2003;959:243-50.
75. Pintor A, Galluzzo M, Grieco R, Pezzola A, Reggio R, Popoli P. Adenosine A_{2A} receptor antagonists prevent the increase in striatal glutamate levels induced by glutamate uptake inhibitors. *J Neurochem.* 2004;89:152-6.
76. Olney JW. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science* 1969;164:719-21.

77. Bonfoco E, Krainc D, Ankarcrona M, Nicotera P, Lipton SA. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-D-aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:7162-6.
78. Kreutzberg GW. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci.* 1996;19:312-8.
79. Liu B, Hong JS. Role of microglia in inflammation-mediated neurodegenerative diseases: mechanisms and strategies for therapeutic intervention. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;304:1-7.
80. Merrill JE, Benveniste EN. Vytokines in inflammatory brain lesions: helpful or harmful. *Trends Neurosci.* 1996;19:331-8.
81. Lawson LJ, Perry VH, Dri P, Gordon S. Heterogeneity in the distribution and morphology of microglia in the normal adult mouse brain. *Neuroscience* 1990;39:151-70.
82. Schwarzschild MA, Agnati L, Fuxe K, Chen JF, Morelli M. Targeting adenosine A_{2A} receptors in Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 2006;29: 647-54.
83. Morelli M, Di Paolo T, Wardas J, Calon F, Xiao D, Schwarzschild MA. Role of adenosine A_{2A} receptors in parkinsonian motor impairment and L-dopa-induced motor complications. *Prog Neurobiol.* 2007;83:293-309.
84. Shiozaki S, Ichikawa S, Nakamura J, Kitamura S, Yamada K, Kuwana Y. Actions of adenosine A_{2A} receptor antagonist KW-6002 on drug-induced catalepsy and hypokinesia caused by reserpine or MTPT. *Psychopharmacology* 1999;147:90-5.
85. Hauber W, Neuscheler P, Nagel J, Muller CE. Catalepsy induced by a blockade of dopamine D₁ or D₂ receptors was reversed by a concomitant blockade of A_{2A} receptors in the caudate-putamen of rats. *Eur J Neurosci.* 2001;14:1287-93.
86. Wardas J, Konieczny J, Lorence-Koci E. SCH 58261, an A_{2A} adenosine receptor antagonist, counteracts parkinsonian-like muscle rigidity in rats. *Synapse* 2001; 41: 160-71.
87. Correa M, Wisniecki A, Betz A, Dobson DR, O'Neill MF, O'Neill MJ, Salamone JD. The adenosine A_{2A} antagonist KF17837 reverses the locomotor suppression and tremulous jaw movements induced haloperidol in rats: possible relevance to parkinsonism. *Behav Brain Res.* 2004;148:47-54.
88. Kanda T, Jackson MJ, Smith LA, Pearce RK, Nakamura J, Kase H, Kuwana Y, Jenner P. Adenosine A_{2A} antagonist: a novel antiparkinsonian agent that does not provoke dyskinesia in parkinsonian monkeys. *Ann Neurol.* 1998; 43: 507-13.
89. Grondin R, Benard PJ, Hdji Tahar A, Gregoire L, Mori A, Kase H. Antiparkinsonian effect of a new selective adenosine A_{2A} antagonist in MTPT-treated monkeys. *Neurology* 1999;52:1673-7.

90. Kanda T, Jackson MJ, Smith LA, Pearce RK, Nakamura J, Kase H, Kuwana Y, Jenner P. Combined use of the adenosine A_{2A} antagonist KW-6002 with L-dopa or with selective D₁ or D₂ dopamine agonists increases antiparkinsonian activity but not dyskinesia in MPTP-treated monkeys. *Exp Neurol*. 2000;162:321-7.
91. Bibbiani F, Oh JD, Petzer JP, Castagnoli N Jr, Chen JF, Schwarzschild MA, Chase TN. A_{2A} antagonist prevents dopamine agonist-induced motor complications in animal models of Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2003;184:285-94.
92. Bara-Jiminez W, Sherazai A, Dimitrova T, Favit A, Bibbiani F, Gillespie M, Morris MJ, Mouradian MM, Chase TN. Adenosine A_{2A} receptor antagonist treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 2003;61:293-6.
93. Hauser RA, Hubbie JP, Troung DD. Randomized trial of the adenosine A_{2A} receptor antagonist istradefylline in advanced PD. *Neurology* 2003;61:297-303.
94. Fernandez HH, Greeley DR, Zweig RM, Wojeiszek J, Mori A, Sussman NM; for the 6002-US-051 Study Group. Istradefylline as monotherapy for Parkinson disease: Results of the 6002-US-051 trial. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16:16-20.
95. LeWitt PA, Guttman M, Tetrud JW, Tuite PJ, Mori A, Chaikin P, Sussman NM; 6002-US-005 Study Group. Adenosine A_{2A} 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.
96. Stacy M, Silver D, Mendis T, Sutton J, Mori A, Chaikin P, Sussman NM. A 12-week, placebo-controlled study (6002-US-006) of istradefylline in Parkinson disease. *Neurology* 2008;70:2233-40.
97. Hauser RA, Shulman LM, Trugman JM, Roberts JW, Mori A, Ballerini R, Sussman NM; Istradefylline 6002-US-013 Study Group. Study of istradefylline in patients with Parkinson's disease on levodopa with motor fluctuations. *Mov Disord*. 2008;23:2177-85.
98. Guttman M. Efficacy of istradefylline in Parkinson's disease patients treated with levodopa with motor response complications: results of the KW-6002 US-018 study. *Mov Disord*. 2006;21:S585.
99. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004;318:121-34.
100. Chaudhuri KR, Kealy DG, Sehapiro AH, National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006;5:235-45.
101. Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol*. 1997;244:2-8.
102. Stebbins GT, Gabrieli JDE, Masciari F, Monti L, Goetz CG. Delayed recognition memory in Parkinson's disease: a role for working memory? *Neuropsychologia* 1999;37:503-10.

103. Lewis SJG, Dove A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM. Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *J Neurosci*. 2003;23:6351-6.
104. Bosboom JL, Stoffers D, Wolters ECh. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2004;111:1303-15.
105. Bondi MW, Kaszniak AW. Implicit and explicit memory in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1991;13:339-58.
106. Gevaerd MS, Miyoshi E, Silverira R, Canteras NS, Takahashi RN, Da Cunha C. L-Dopa restores striatal dopamine level but fails to reverse MPTP-induced memory deficits in rats. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2001;4:361-70.
107. Gevaerd MS, Takahashi RN, Silveira R, Da Cunha C. Caffeine reverses the memory disruption induced by intranigral MPTP-injection in rats. *Brain Res Bull*. 2001;55:101-6.
108. Prediger RD, Da Cunha C, Takahashi RN. Antagonistic interaction between adenosine A_{2A} and dopamine and dopamine D₂ receptors modulates the social recognition memory in reserpine-treated rats. *Behav Pharmacol*. 2005;16: 209-18.
109. Prediger RD, Batista LC, Takahashi RN. Caffeine reverses age-related deficits in olfactory discrimination and social recognition memory in rats. Involvement of adenosine A₁ and A_{2A} receptors. *Neurobiol Aging* 2005;26: 957-64.
110. Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13:S2-S7.
111. Tadaiesky MT, Dombrowski PA, Figueiredo CP, Cargnin-Ferreira E, Da Cunha C, Takahashi RN. Emotional, cognitive and neurochemical alterations in a premotor stage model of Parkinson's disease. *Neuroscience* 2008;156: 830-40.
112. El Yacoubi M, Ledent C, Parmentier M, Bertorelli R, Ongini E, Costentin J, Vaugeois JM. Adenosine A_{2A} receptor antagonists are potential antidepressants: evidence based on pharmacology and A_{2A} receptor knockout mice. *Br J Pharmacol*. 2001;134:68-77.
113. Cunha RA, Ferre S, Vaugeois JM, Chen JF. Potential therapeutic interest of adenosine A_{2A} receptors in psychiatric disorders. *Curr Pharm Res*. 2008;14: 1512-24.