

Dyskinesier ved Parkinsons sygdom: opdatering om nye billeddannende metoder og behandlingsmuligheder

Birgitte Liang Chen Thomsen^{1,2}, Damian Marc Herz,^{3,4} Hartwig Roman Siebner^{1,2,5} & Annemette Løkkegaard^{1,2}

STATUSARTIKEL

- 1) Neurologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital
- 2) Det Sundhedsfaglige Fakultet, Københavns Universitet
- 3) Medical Research Council Brain Network Dynamics Unit at the University of Oxford, University of Oxford, UK.
- 4) Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford
- 5) MR Forskningssektion, Funktions- og Billeddiagnostisk Enhed, Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger
2017;179:V06160433

Parkinsons sygdom (PS) er en neurodegenerativ sygdom, som rammer 1-2% af befolkningen over 60 år [1]. Kardinalsymptomerne er bradykinesi, rigiditet, hviletremor og postural instabilitet. Andre vigtige manifestationer af sygdommen er demens, depression, nedsat lugtesans og autonome forstyrrelser [2]. Som sygdommen skrider frem, bliver almindelig daglig livsførelse kompromitteret, hvilket har stor indflydelse på livskvaliteten [3]. Sygdommen rammer mest udtalt de dopaminerge celler i substantia nigra pars compacta [2]. Dopaminerge neuroner projicerer til striatum via den nigrostriatale bane, hvorfra signalet fortsætter i basalgangliekredsløbet, som er involveret i kontrol af bevægelser [4]. Tabet af dopamin menes at medføre en ubalance mellem hæmmende og stimulerende signaler [5]. Herudover ses der også degeneration af andre neurotransmittersystemer, blandt andet det glutaminerge og serotonerge [2].

Da PS primært skyldes degeneration af dopaminerge neuroner, er det primære behandlingsprincip brug af dopaminsubstitution i form af levodopa eller dopaminagonister. Levodopa er et naturligt dopaminforstadium, som i modsætning til dopamin kan passere blod-hjerne-barrieren [6].

LEVODOPAINDUCEREREDE DYSKINESIER

Levodopa er den mest effektive medicin til behandling af PS [6]. Desværre udvikles der levodopainducerede dyskinesier (LID) hos en stor del af patienterne. Inci-

FORKORTELSER

5-HT = 5-hydroxytryptamin (serotonin)
 COMT = catechol-O-methyltransferase
 DAT = dopamintransporter
 DBS = *deep brain stimulation*
 LID = levodopainducerede dyskinesier
 M1 = primær motorisk cortex
 MAO = monoaminoxidase
 PET = positronemissionstomografi
 PS = Parkinsons sygdom
 rTMS = repetitiv transkraniel magnetisk stimulation
 SMA = supplementært motorisk område
 SPECT = *single-photon emission computed tomography*

densen bliver rapporteret med forskellig hyppighed; et stort studie har vist, at 45% får LID efter fem år og 78% efter ti års behandling [7]. Lægemidlet har en forholdsvis kort halveringstid på ca. 90 min. og absorberes uregelmæssigt. Det giver uhensigtsmæssige svingninger i plasmakoncentrationen, hvilket menes at bidrage til udviklingen af LID [1]. Efter længere tids behandling bliver det terapeutiske vindue snævrere, og til sidst kan der ikke opnås den ønskede effekt, uden at patienterne samtidig får LID [8]. Risikofaktorerne for udvikling af LID er tidlig debut og alvorligere grad af PS [6]. Der finder kompensatoriske mekanismer sted i de overlevende dopaminerge neuroner, hvilket modvirker pro-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Levodopainducerede dyskinesier (LID) er en hyppig og invaliderende bivirkning ved behandling af Parkinsons sygdom. I dag er det eneste lægemiddel, der direkte bruges til behandlingen af LID amantadin, som er en glutamatreceptorantagonist. Den mest effektive behandling af LID er dyb hjernestimulation af nucleus subthalamicus.
- ▶ Billeddiagnostiske forsøg har bidraget med viden om patofysiologien bag LID. Blandt andet har et funktionelt MR-skanningsstudie vist, at aktiviteten af feedbackforbindelserne fra putamen til det præ-supplementære motoriske område og den primære motoriske cortex under bevægelsesinhibition kan prædikere sværhedsgraden af LID. Ændringer af kortikal aktivitet kan muligvis bruges til at udpege, hvem der udvikler LID ved introduktion af levodopa.
- ▶ Repetitiv transkraniel magnetisk stimulation af kortikale områder er påvist at kunne forbedre dyskinesier kortvarigt. Desuden sker der en udvikling af nye lægemidler til behandling af LID.

gressionen af PS, men muligvis er med til at inducere LID ved introduktion af levodopa [4].

LID kan inddeles efter plasmakoncentrationen af levodopa i *peak dose*-dyskinesier, difasiske dyskinesier og *off*-dystoni. *Peak dose*-dyskinesier er den hyppigste form [1] og forekommer ved den højeste koncentration af levodopa, hvilket er 40-80 min efter oral administration. *Peak dose*-dyskinesier kan forekomme som chorea, ballistiske bevægelser og dystoni [6] (se video). Difasiske dyskinesier i form af dystone og ballistiske bevægelser er sjældnere og forekommer, når levodopakoncentrationen stiger eller falder, og de er derfor mere uforudsigelige og vanskelige at håndtere. *Off*-dystoni forekommer, når levodopakoncentrationen er lav, og viser sig især i ben og ankler som låste positioner. Med tiden kan LID blive lige så eller endda mere invaliderende end parkinsonsymptomerne.

Nuværende muligheder for forebyggelse og behandling af levodopainducerede dyskinesier

Ved den initiale behandling af patienter med PS tages der højde for risikoen for udvikling af LID. Levodopa bruges derfor sjældent i den primære behandling af patienter under 70 år, hvor der i stedet bruges dopaminagonister, som har en længere halveringstid og i mindre grad inducerer dyskinesier. Der er dog tvivl om, hvorvidt denne strategi har en effekt på længere sigt, da udskyldelse af levodopabehandling ikke beskytter mod LID i fremtiden, idet induktion af LID afhænger af graden af neurodegeneration snarere end varigheden af levodopabehandlingen. Valg af initial behandling har ej heller vist sig at være afgørende for sygdommen på lang sigt [9].

Da ufylogiske svingninger i dopaminkoncentrationen menes at være en væsentlig årsag til induktion af LID, er den overordnede behandlingsstrategi i dag at opretholde en kontinuerlig dopaminerg stimulation. Ud over dopaminsubstitution kan der ved anvendelse af levodopa tillægges enzymhæmmeren catechol-O-methyltransferase (COMT), som mindsker nedbrydningen af dopamin. Dermed forlænges virkningen af levodopa, hvorved dosis kan nedsættes [10]. Brug af COMT-hæmmere inden der opstår *wearing-off* eller *off*-fænomener (perioder på dagen med aftagende eller manglende effekt af medicin) kan imidlertid føre til tidligere udvikling af LID, hvorfor anvendelse af COMT-hæmmere ikke er indiceret, før *wearing-off* indtræder [11]. En lignende effekt kan opnås ved en monoaminoxidase (MAO) B-hæmmer, som tages en gang dagligt. Hvis peroral medicinsk behandling ikke er tilstrækkelig, vil man kunne anvende kontinuerlig medicinadministration eller dyb hjernestimulation (DBS). Der foreligger klinisk evidens for antiparkinsonistisk effekt af intra-duodenal infusion af levodopa-/carbidopagel og subkutan infusion af dopaminagonisten apomorphin [12].

VIDEO

Patienter med Parkinsons sygdom med dyskinesier.

Klik på eller scan koden for at se videoklip.



Amantadin

N-methyl-D-aspartatreceptorantagonisten amantadin er det eneste lægemiddel i Danmark, som bruges til behandling af LID i dag. Amantadin forringer ikke virkningen af levodopa og kan have en direkte antiparkinsonistisk effekt [13]. Amantadin menes at kunne nedsætte LID ved at mindske det glutaminerge input fra cortex til striatum [8]. Man vil ofte søge at anvende amantadin til behandling af LID i en periode, inden man går videre med mere avanceret behandling. Desværre er amantadin ikke egnet til alle patienter, og mange må stoppe behandlingen på grund af bivirkninger eller manglende effekt [4].

Dyb hjernestimulation

DBS af nucleus subthalamicus (STN) eller globus pallidus pars interna (GPi) er den mest effektive behandling til patienter med LID. GPi-DBS har muligvis en direkte antidyskinetisk virkning, mens den antidyskinetiske effekt af STN-DBS primært tilskrives, at dopaminerg medicin og dermed også risikoen for LID kan reduceres markant. STN er i dag det mest brugte område [14]. DBS menes at påvirke abnorm aktivitet i basalganglierne, hvilket genopretter den fysiologiske kortikale aktivitet [15]. I dag udvikles der teknik med adaptiv stimulation, som kan give en individualiseret behandling [15] (Tabel 1).

BILLEDDIAGNOSTIK

Billeddiagnostiske undersøgelser har forbedret vores viden om patofysiologien bag LID og kan muligvis bruges til at forudse, hvilke patienter der udvikler LID, og hvilken behandling der vil være optimal. Molekylær billeddiagnostik bruges til undersøgelse af processer i kroppen på cellulær og molekylær basis, for eksempel undersøgelse af membranbundne receptorer og transportere. Dopamintransporter (DAT)-*single-photon emis-*

TABEL 1

Behandling af Parkinsons sygdom i Danmark.

Behandling	Administrationsform	Virkning
Levodopa + decarboxylasehæmmer	Peroral	Naturligt dopaminforstadium, som kan passere blod-hjerne-barrieren + hæmning af perifer decarboxylering af levodopa til dopamin [4]
Dopaminagonister	Peroral	Aktiverer dopaminreceptorer
Apomorphin	Subkutan injektion med pen eller subkutan infusion med pumpe	Aktiverer dopaminreceptorer
Levodopa-/carbidopaintestinalgel	Intraduodenal infusion via sonde	Naturligt dopaminforstadium, som kan passere blod-hjerne-barrieren + hæmning af perifer decarboxylering af levodopa til dopamin [4]
Antikolinergika	Peroral	Modulerer striatale kolinerge interneuroner
MAO-B-hæmmer	Peroral	Hæmmer nedbrydningen af dopamin i centralnervesystemet
COMT-hæmmer	Peroral	Hæmmer den perifere omdannelse af levodopa til nedbrydningsproduktet 3-O-methyldopa
Glutaminreceptorantagonist: amantadin	Peroral	Blokerer excitatoriske NMDA-receptorer, øger dopaminfrigivelse og hæmmer dopamingenoptagelse, hvilket giver en svag antiparkinsonistisk effekt samt effekt på LID
STN-DBS	Kirurgi	Modulerer det stimulerede område og skaber forstyrrelser af patologiske oscillationer som resulterer i en normalisering af output

COMT = catechol-O-methyl-transferase; LID = levodopaindicerede dyskinesier; MAO = monoaminoxidase; NMDA = N-methyl-D-aspartat; STN-DBS = nucleus subthalamicus-deep brain stimulation.

sion computed tomography (SPECT) kan bruges til undersøgelse af den præsynaptiske dopaminerge nigrostriatale projektion ved at give et semikvantitativt mål for DAT og dermed også de dopaminerge terminaler. Påvisning af tab af DAT kan bruges i den diagnostiske udredning af PS [16]. Da patienter med mere udtalt PS har større risiko for at udvikle LID, kan det forventes, at disse patienter har et større tab af DAT, hvilket bekræftes i et enkelt DAT-PET-studie [17].

Samtidig har man i et andet PET-studie vha. ^{11}C -dihydrotrabenazin og ^{11}C -d-threo-methylphenidat påvist nedsat ekspression af DAT i forhold til densiteten af dopaminerge nerveterminaler hos patienter med LID. Man konkluderer i artiklen, at dette kan være en præsynaptisk, kompensatorisk mekanisme for at øge den synaptiske dopaminkoncentration. Dette kan imidlertid være medvirkende til at inducere LID [18].

Hjerne-PET med liganden ^{11}C -racloprid bruges til undersøgelse af in vivo-forandringer af synaptiske dopaminkoncentrationer og tilgængeligheden af D2-receptorer. Forsøg med denne ligand har vist, at koncentrationsstigningen i synapserne var højere hos patienter med LID end hos patienter uden LID. Dette skyldes præ- og postsynaptiske forandringer, som muligvis kompenserer for faldet af dopaminerge nerveterminaler, hvilket medfører større svingninger i koncentrationen [19].

Funktionel billeddannelse med f.eks. ^{133}Xe -SPECT og H_2^{15}O -PET bruges til undersøgelse af aktiviteten i forskellige områder i hjernen, ved at man detekterer ændringer i blodgennemstrømningen, mens patienter udfører en opgave. Et ^{133}Xe -SPECT-studie har blandt andet

vist overaktivitet af det supplementære motoriske område (SMA) og primær motorisk cortex (M1) efter levodopaindtagelse og under udførelse af bevægelser hos patienter med PS med LID sammenlignet med hos patienter uden. Dette passer til hypotesen om, at LID skyldes mangel på inhibition af SMA og M1 som resultat af et øget output fra basalgangliekredsløbet [20].

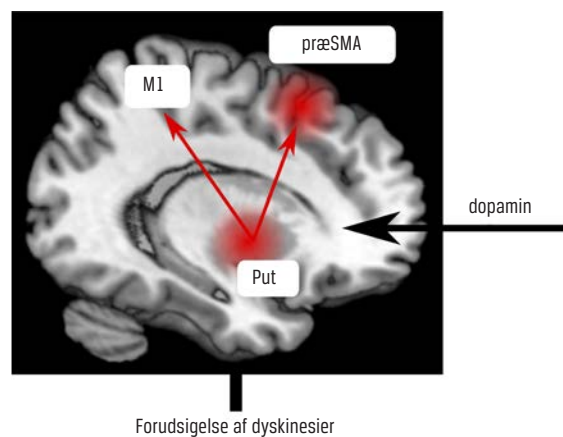
Med funktionel MR-skanning undersøges aktiviteten i hjernen ved at måle lokale ændringer i blodtilførslen ved hjælp af *blood oxygen level dependent*-signalet. I et nyt funktionelt MR-skanningsstudie har vi påvist større aktivitet af præ-SMA og putamen efter levodopa-administration hos patienter med LID end hos patienter uden LID, når et motorisk respons skulle tilbageholdes. Skanninger blev foretaget før og efter levodopaindtagelse, indtil dyskinesierne startede. Derved undgik vi problemer med bevægeforystyrrelser pga. LID og kunne afdække prædyskinetiske forhold [21]. Undersøgelserne viste ændret aktivitet af forbindelserne mellem putamen, M1 og præ-SMA under bevægeshæmning og hvile hos patienter med LID sammenlignet med hos patienter uden LID (Figur 1). Vha. disse forandringer kan man forudsige, om en patient vil få LID eller ikke, og hvor svære disse bliver [22, 23], hvilket muligvis kan bruges i fremtiden til, inden man starter levodopabehandlingen, at forudsige, hvilke patienter der vil rammes af bivirkninger.

MULIGE FREMTIDIGE MEDICINSKE BEHANDLINGER AF LEVODOPAINDUCEREDE DYSKINESIER

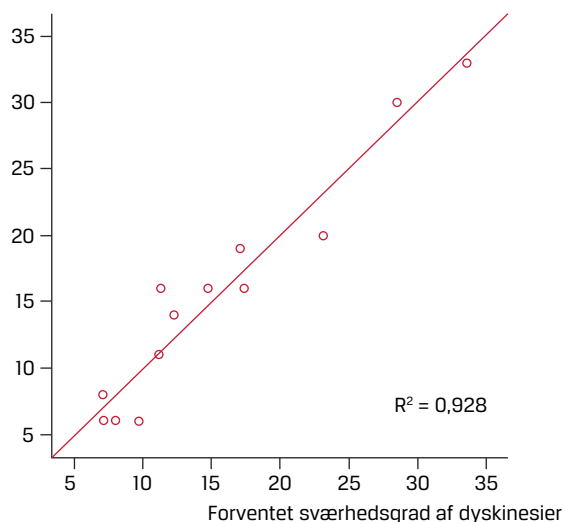
Serotonin menes at være den vigtigste nondopaminerge neurotransmitter, som er involveret i LID. PET-

FIGUR 1

Vha. dopaminerg modulation af neurale netværk kan man forudsige sværhedsgraden af levodopainducerede dyskinesier (LID) ifølge et nyt funktionelt MR-skanningsstudie. De røde felter indikerer ændret aktivitet i præsupplementært motorisk område (præSMA) og putamen (put), som er relateret til LID. De røde pile viser, at ændringer i neural aktivitet af feedbackforbindelserne fra putamen til den primære motoriske cortex (M1) og præ-SMA kan prædiktere LID, hvilket er vist ved regression. Reproduceret med tilladelse fra [22].



Observeret sværhedsgrad af dyskinesier



forsøg har vist, at som PS skrider frem, tabes dopaminerge neuroner, og serotonerge neuroner overtager omdannelsen af levodopa til dopamin. Dette er mest udtalt hos patienter med LID [24]. Altså er serotonerge neuroner essentielle for levodopas effekt i senere stadier af PS, men fører også til udfysiologiske svingninger i dopaminkoncentrationen, da de serotonerge neuroner ikke er reguleret på samme måde som de dopaminerge neuroner [4]. Eltoprazin er en kombineret serotonin 5-hydroxytryptamin (5-HT) 1A- og 5-HT1B-autoreceptorantagonist, som er påvist at kunne reducere LID [25].

TABEL 2

Potentielle lægemidler til behandling af levodopainducerede dyskinesier.

Lægemiddel	Virkningsmekanisme	Effekt	Markedsstatus	Billeddiagnostik
Eltoprazin	Kombineret 5-HT1A- og 5-HT1B-autoreceptorantagonist	Mindsker dyskinesier	Fase 1/2a [24]	PET-studie har vist øget serotonin/dopamin-ratio hos patienter med LID
Istradifyllin	Adenosin A2A-receptorantagonist	Forkorter <i>off</i> -tid	I gangværende fase 3-studie i Europa	PET-studie har vist øget adenosin 2A-tilgængelighed i striatum hos patienter med LID
Safinamid	Hæmning af monoaminoxidase, spændingsafhængige Na ⁺ -kanaler og glutamatfrigivelse	Forkorter <i>off</i> -tid samt direkte antidyskinesisk virkning	På markedet	Antiparkinsonmiddel til patienter med fluktuationer [29]

5-HT = 5-hydroxytryptamin; serotonin; LID = levodopainducerede dyskinesier.

Den tætte interaktion mellem det dopaminerge og det noradrenerge system ved kontrol af motorisk funktion kan teoretisk set spille en rolle ved udviklingen af LID, idet noradrenerge neuroner i nogen grad innervierer nigrostriatale, dopaminerge neuroner og striatum [8]. Alfa2-receptorantagonisten fibamezol er i dyremodeller påvist at forbedre LID, men i et fase 2-studie har man ikke kunnet eftervise denne effekt hos mennesker [26].

Istradifyllin er en adenosin 2A-receptorantagonist [27]. Et PET-studie har vist øget adenosin 2A-tilgængelighed i striatum hos patienter med LID [28]. Givet sammen med levodopa har lægemidlet vist at kunne forkorte *off*-perioderne uden at forværre LID. Istradifyllin virker ved at ophæve adenosins forstærkning af den indirekte bane, hvorved outputtet fra basalgangliekredsløbet normaliseres [27].

Safinamid har flere virkningsmekanismer, blandt andet hæmning af MAO B, spændingsafhængige Na-kanaler og glutamatfrigivelse. Safinamid kan bruges som supplerende behandling af PS, da den forlænger varigheden af levodopas virkning. Herudover menes lægemidlet at have en direkte og en indirekte antidyskinesisk effekt, da dosis af levodopa kan nedsættes, hvorved LID reduceres [29] (Tabel 2).

Repetitiv transmagnetisk stimulation

Repetitiv transkraniell magnetisk stimulation (rTMS) kan nedsætte aktiviteten i kortikale områder [30]. Som tidligere nævnt har man i billeddannende studier påvist overaktivitet af M1 og SMA ved LID [20, 21], og det har vist sig, at rTMS af disse områder har en god effekt på LID. Desværre er virkningen kun kortvarig. Længerevarende studier er nødvendige for at undersøge, om det er muligt at skabe blivende, plastiske forandringer [30].

KONKLUSION

Den mest effektive behandling af LID er stadig DBS og kontinuerte behandlinger med medicin. Øget viden om patofysiologien bag LID baseret på bl.a. billeddiagnostiske studier har bidraget til udviklingen af nye lægemidler mod LID. Herudover kan man muligvis bruge billeddiagnostiske undersøgelser til at forudse, hvilke patienter der er i risiko for at udvikle LID. rTMS kan med videre udvikling måske blive klinisk relevant, hvis det lykkes at udvikle en blivende effekt. Kontrol af effekten ved kliniske studier suppleret med billeddannede undersøgelser kan være med til at målrette behandlingen.

SUMMARY

Birgitte Liang Chen Thomsen, Damian Marc Herz, Hartwig Roman Siebner & Annemette Løkkegaard:

Dyskinesia in Parkinson's disease: an update on new neuroimaging methods and treatment possibilities
Ugeskr Læger 2017;179:V06160433

Levodopa-induced dyskinesia (LID) represents a severe adverse effect of long-term treatment of Parkinson's disease with levodopa. Neuroimaging studies have contributed to our understanding of LID and may help to identify patients at risk of developing LID. Amantadine can be used for the treatment of LID, and novel drugs are under development. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus and globus pallidus internus alleviates LID, the former indirectly by reducing levodopa intake, the latter through direct effects. Repetitive transcranial magnetic stimulation has been shown to transiently improve LID.

KORRESPONDANCE: Annemette Løkkegaard.
E-mail: annemette.lokkegaard@regionh.dk

ANTAGET: 20. december 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 6. marts 2017

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Pezzoli G, Zini M. Levodopa in Parkinson's disease: from the past to the future. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:627-35.
2. Hamani C, Lozano AM. Physiology and pathophysiology of Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2003;991:15-21.
3. Bhatia S, Gupta A. Impairments in activities of daily living in Parkinson's disease: implications for management. *NeuroRehabilitation* 2003;18:209-14.
4. Huot P, Johnston TH, Koprach JB et al. The pharmacology of L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Pharmacol Rev* 2013;65:171-222.
5. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989;12:366-75.
6. Aquino CC, Fox SH. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov Disord* 2015;30:80-9.
7. Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord* 2007;22:2409-17.
8. Iravani MM, Jenner P. Mechanisms underlying the onset and expression of levodopa-induced dyskinesia and their pharmacological manipulation. *J Neural Transm* 2011;118:1661-90.
9. Lang AE. When and how should treatment be started in Parkinson disease? *Neurology* 2009;72:S39-S43.
10. Jenner P. Treatment of the later stages of Parkinson's disease - pharmacological approaches now and in the future. *Transl Neurodegener* 2015;4:3.
11. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol* 2010;68:18-27.

12. Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:510-6.
13. Crosby N, Deane KH, Clarke CE. Amantadine in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003468.
14. Williams NR, Foote KD, Okun MS. STN vs. GPI deep brain stimulation: translating the rematch into clinical practice. *Mov Disord Clin Pract* 2014;1:24-35.
15. Little S, Beudel M, Zrinzo L et al. Bilateral adaptive deep brain stimulation is effective in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;87:717-21.
16. Gayed I, Joseph U, Fanous M et al. The impact of DaTscan in the diagnosis of Parkinson disease. *Clin Nucl Med* 2015;40:390-3.
17. Hong JY, Oh JS, Lee I et al. Presynaptic dopamine depletion predicts levodopa-induced dyskinesia in de novo Parkinson disease. *Neurology* 2014;82:1597-604.
18. Troiano AR, de la Fuente-Fernandez R., Sossi V. et al. PET demonstrates reduced dopamine transporter expression in PD with dyskinesias. *Neurology* 2009;72:1211-6.
19. de la Fuente-Fernandez R, Sossi V, Huang Z et al. Levodopa-induced changes in synaptic dopamine levels increase with progression of Parkinson's disease: implications for dyskinesias. *Brain* 2004;127:2747-54.
20. Rascol O, Sabatini U, Brefel C et al. Cortical motor overactivation in parkinsonian patients with L-dopa-induced peak-dose dyskinesia. *Brain* 1998;121:527-33.
21. Herz DM, Haagenen BN, Christensen MS et al. The acute brain response to levodopa heralds dyskinesias in Parkinson disease. *Ann Neurol* 2014;75:829-36.
22. Herz DM, Haagenen BN, Christensen MS et al. Abnormal dopaminergic modulation of striato-cortical networks underlies levodopa-induced dyskinesias in humans. *Brain* 2015;138:1658-66.
23. Herz DM, Haagenen BN, Nielsen SH et al. Resting-state connectivity predicts levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016;31:521-9.
24. Lee JY, Seo S, Lee JS et al. Putaminal serotonergic innervation: monitoring dyskinesia risk in Parkinson disease. *Neurology* 2015;85:853-60.
25. Svenningsson P, Rosenblad C, Af Edholm Arvidsson K et al. Etopazine counteracts L-DOPA-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a dose-finding study. *Brain* 2015;138:963-73.
26. Lewitt PA, Hauser RA, Lu M et al. Randomized clinical trial of fipamezole for dyskinesia in Parkinson disease (FJORD study). *Neurology* 2012;79:163-9.
27. Kondo T, Mizuno Y. A long-term study of istradefylline safety and efficacy in patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2015;38:41-6.
28. Ramlackhansingh AF, Bose SK, Ahmed I et al. Adenosine 2A receptor availability in dyskinetic and nondyskinetic patients with Parkinson disease. *Neurology* 2011;76:1811-6.
29. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29:1273-80.
30. Koch G. rTMS effects on levodopa induced dyskinesias in Parkinson's disease patients: searching for effective cortical targets. *Restor Neurol Neurosci* 2010;28:561-8.