نقش گیرنده‌های A_{2A} آدنوزینی بر کاتالپسی ناشی از ٦- هیدروکسی دوپامین در موش صحرایی

سیامک ریحانی‌راد[1*]، جواد محمودی[2]

چکیده

بیماری پارکینسون دومین بیماری نورودژنراتیوی رایج در افراد مسن می‌باشد. علت اختلال حرکتی موجود در این بیماری دژنره شدن اعصاب دوپامینرژیک ناحیه پارس کومپاکتای جسم سیاه (SNc) است. مصرف کافئین با کاهش خطر این بیماری در ارتباط بوده و همچنین در مدل‌های جوندگان خاصیت محافظت کنندگی داشته است. در این مطالعه ما نشان داده‌ایم که کافئین و SCH58261 بعنوان آنتاگونیست‌های گیرنده‌های آدنوزینی A_{2A} اختلالات حرکتی ناشی از ٦- هیدروکسی دوپامین (مدل حیوانی پارکینسون) را بهبود می‌بخشند. مطالعه حاضر نقش گیرنده های آدنوزینیA_{2A} را بر اختلالات حرکتی ناشی از تزریق یکطرفه ٦- هیدروکسی دوپامین (۸ میکروگرم بازای هر موش‌صحرایی) بررسی نموده است. این مطالعه تجربی بر روی ۷۲ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۲۰-۱۸۰ گرم انجام شد. موش‌های صحرایی به گروههای ۸ تایی تقسیم و در شرایط استاندارد نگهداری شدند. کاتالپسی ناشی از ٦- هیدروکسی دوپامین توسط تست میله ارزیابی شد. نتایج نشان داد که کافئین با دوز ۳۰ میلی گرم بازای هر کیلوگرم وزن بدن و SCH58261 با دوز ۲ میلی گرم بازای هر کیلوگرم وزن بدن باعث بهبود کاتالپسی می شود ($P<۰/۰۰۱$) در حالیکه دوز۱۰ میلی گرم بازای هر کیلوگرم وزن بدن کافئین تاثیر معنی داری در کاهش علایم کاتالپسی نداشته است($P>۰/۰۵$). این نتایج نقش گیرنده های مذکور و دخالت آنها را در اختلالات حرکتی مانند کاتالپسی نشان می دهد. بنظر می رسد بهبود این اختلال حرکتی ناشی از مهار گیرنده‌های آدنوزینی A_{2A} و در نتیجه عدم تخریب نورون‌های دوپامینرژیک در ناحیه جسم سیاه باشد.

واژگان کلیدی: *کافئین، کاتالپسی، ٦-هیدروکسی دوپامین، گیرنده آدنوزینی، موش صحرایی*

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۰/٦ تاریخ پذیرش: ۹٤/۲/۲۷

مقدمه

بیماری پارکینسون (Parkinson's Disease) بیماری نورودژنراتیوی است که در ۱٪ افراد بالای ۵۰ سال دیده می‌شود. علامت عمده آن ترمور، سفتی عضلات (Rigidity) و برادی کینزیا (کندی حرکات) می‌باشد. این بیماری یک الگوی اختلال حرکتی است بطوریکه اکثر بیماران یک یا چند اختلال حرکتی اصلی را نشان می‌دهند. از نظر پاتولوژیکی مهمترین ویژگی این بیماری تخریب و دژنره شدن اعصاب دوپامینرژیک ناحیه پارس کومپاکتای جسم سیاه (substantia nigra, compact part یا SNc) است (۱۵). کافئین از جمله مواد موجود در طبیعت است که از آن در زمینه‌های تحقیقاتی با ابعاد مختلف از جمله بیماری پارکینسون، بیماری آلزایمر، سرطان، دیابت و آسم استفاده می‌شود. یافته‌های جدید نشان می‌دهد کافئین بعنوان یک ماده محرک مغز می‌تواند خاصیت محافظت کنندگی از سلول‌های عصبی را داشته باشد (۲۱و۱۹،٦). یافته‌های حاصل از مطالعات اپیدمیولوژیک در چند سال اخیر بر این نکته دلالت دارد که یک رابطه معکوس بین مصرف کافئین و خطر بیماری پارکینسون وجود دارد (۱۱و۳،۵). همچنین مطالعات فارماکولوژیکی مدارک مهمی را ارائه می‌دهند که گیرنده‌های آدنوزینی A_{2A} می‌توانند در دژنراسیون اعصاب دوپامینرژیک نیگرواستریاتال شرکت کنند، بطوریکه آنتاگونیست‌های گیرنده‌های مذکور و کافئین خصوصیات محافظت کنندگی سلول‌های عصبی را از خود نشان می‌دهند (۲۰). مطالعات نشان می‌دهد که مصرف کافئین در مدل‌های پارکینسونی موش‌های سوری، بصورت وابسته به دوز از کاهش میزان دوپامین استریاتوم جلوگیری می‌کند (٦). هدف از انجام این تحقیق بررسی نقش گیرنده‌های آدنوزینی A_{2A} بر روی رفتارهای حرکتی ناشی از مدل تجربی حیوانی بیماری پارکینسون می‌باشد که با توجه به روش‌های

* ۱. علوم آزمایشگاهی، واحد مرند، دانشگاه آزاد اسلامی، مرند، ایران rad.pharma@gmail.com

۲. مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

Archive of SID

www.SID.ir

فارماکولوژیک بکار رفته نتایج این تحقیق می‌تواند روش درمانی جدیدی را در بهبود اختلال حرکتی بیماران پارکینسونی پیشنهاد نماید.

مواد و روش کار

این مطالعه تجربی بر روی ۷۲ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۲۰-۱۸۰ گرم انجام شد. حیوانات به طور تصادفی در گروه‌های هشت تائی جا گرفتند و هر چهار حیوان در یک قفس استاندارد در سیکل روشنائی و تاریکی ۱۲ ساعتی، تهویه مناسب و دمای ۳± ۲۵ نگهداری شدند. در تمامی مراحل مطالعه، آب و مواد غذایی به میزان کافی در اختیارحیوانات قرار داشت. جهت انجام مطالعات رفتاری حیوانات ۲-۱ ساعت قبل به آزمایشگاه منتقل می‌شدند تا نسبت به شرایط فضای آزمایشگاه سازگاری حاصل شود. تمامی داروها شامل Caffeine(sigma), SCH58261(sigma) و 6-OHDopamine(sigma) در دوزهای مورد نظر تهیه و بصورت داخل صفاقی تزریق می‌شدند. پودر داروهای مذکور در حلال نرمال سالین و 6-OHDA در نرمال سالین حاوی ۰/۲٪ اسید اسکوربیک حل گردید (۱۷و۹).

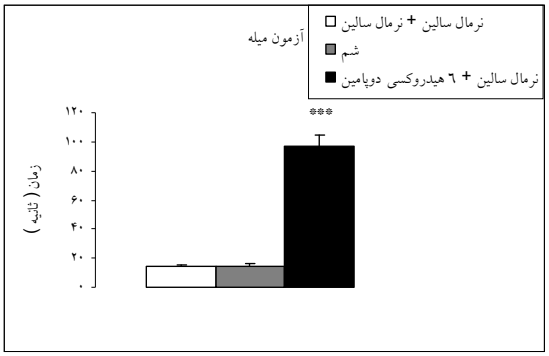
تزریق ٦- هیدروکسی دوپامین به داخل هسته جسم سیاه (SNc) به روش جراحی با کمک دستگاه استرئوتاکسی و توسط پمپ انفوزیون انجام شد. برای این کار ابتدا موش‌ها با استفاده از تزریق داخل صفاقی (Intraperitoneal یا .i.p) زایلازین (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و کتامین (۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. بعد از بیهوشی کامل (عدم وجود رفلکس قرنیه و انگشت پا) سر حیوان در دستگاه استرئوتاکسی (استولتینگ، آمریکا) ثابت گشته و سپس پوست جمجمه تراشیده شده و بعد از برش پوست آن ناحیه، جمجمه حیوان نمایان شد. تزریق ٦- هیدروکسی دوپامین به طور یک طرفه به ناحیه کمپکت جسم سیاه (SNc) با مختصات AP: -۵ mm، ۲/۱- ML : و ۷/۹- DV: بر اساس نقطه رفرانس برگما انجام گرفت (۱۳). برای این کار بعد از سوراخ کردن جمجمه توسط مته دستی به کمک سرنگ هامیلتون و پمپ میکرواینجکشن ٦- هیدروکسی دوپامین به مقدار ۸ میکروگرم در ۲ میکرولیتر و با سرعت ۰/٦ میکرولیتر در دقیقه از طریق کانول شماره ۲۳ کاشته شده استاینلس استیل به هسته مورد نظر تزریق شد. نیم ساعت قبل از تزریق ٦- هیدروکسی دوپامین، دزی پرامین به روش داخل صفاقی و با دوز ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلو گرم وزن تزریق گردید تا از ورود 6-OHDA به داخل اعصاب نورآدرنرژیک و آسیب آنها جلوگیری کند. پس از تزریق ٦- هیدروکسی دوپامین محل را بخیه زده و بعد از طی دوره ریکاوری ۳ هفته‌ای موش‌ها جهت بررسی اختلالات حرکتی به روش آزمون میله (Bar Test) مورد ارزیابی قرار می گرفتند (١٤). برای اثبات وجود ضایعه پارکینسونی آپومرفین با دوز ۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تزریق شد، که در صورت وجود ضایعه، موش صحرایی دریافت کننده آپومرفین به سمت مخالف چرخش می‌کرد(۱۸). در پایان مطالعات رفتاری برای اطمینان از تزریق صحیح دارو به ناحیه SNc، در دو گروه از حیوانات پس از فیکس کردن مغز در فرمالین ۷٪ و تهیه مقطع از محل تزریق، بررسی بافتی انجام می شد. آزمون میله برای ارزیابی کاتالپسی به کار گرفته شد. گفتنی است کاتالپسی وضعیتی است که با سفتی عضلانی و ثابت شدن موقعیت بدنی مشخص می‌شود. داروهای نورولپتیک، که قابلیت مسدود کردن گیرنده‌های D_2 دوپامینی را دارند و ٦- هیدروکسی دوپامین و عواملی دیگری که موجب تخریب مسیر نیگرواستریاتال می‌شوند، همگی می‌توانند موجب ایجاد کاتالپسی شوند. بنابراین در جوندگان می‌توان با ارزیابی کاتالپسی، وضعیت بی حرکتی حیوان را هم مورد مطالعه قرار داد. وسیله مورد استفاده در این آزمون، یک بارفیکس چوبی با یک سکو بود. در موش

www.SID.ir

صحرائی، ارتفاع بارفیکس، از سکو ۹cm و قطر میله بارفیکس ۰/۹cm است. برای انجام آزمایش، حیوان بر روی سکو قرار داده و دو دست آن به آرامی بر روی میله بارفیکس قرار داده می‌شد، مدت زمانی که حیوان در این وضعیت قرار می‌گرفت، به عنوان زمان آزمون میله (بار تست) در نظر گرفته می‌شد. زمان قطع آزمایش، موقعی بود که حیوان یکی و یا هر دو دست خود را از روی میله برمی-داشت و یا اینکه سر خود را به طور جستجوگرایانه حرکت می‌داد. بدیهی است، هر چه کاتالپسی حیوان شدیدتر باشد، مدت زمان بیشتری را در وضعیت اعمال شده سپری می‌کند. داده‌ها در هر گروه به شکل Mean±SEM نشان داده شده. برای آنالیز آماری داده ها از نرم افزارSigmaStat استفاده شده است. جهت مقایسه تفاوت آماری بین گروه های مورد بررسی آنالیزواریانس و پس آزمون Tukey مورد استفاده قرار گرفته و برای مقایسه بین دو گروه از Student t-test استفاده شده ($p<0.05$).

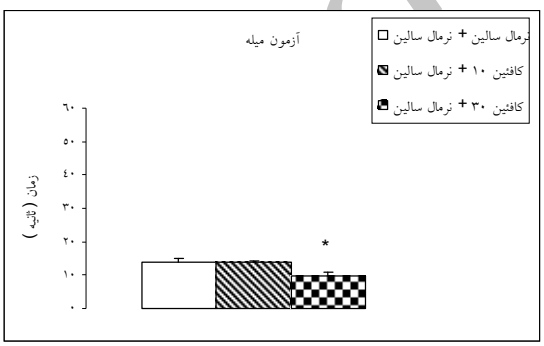
نتایج

در سه گروه ۸ تائی از حیوانات که به ترتیب عبارتند از گروه دریافت کننده نرمال سالین (۱ میلی لیتر به ازای هر کیلو گرم وزن)، گروه sham جراحی (تمامی مراحل جراحی بجز تزریق دارو انجام و در نهایت محل جراحی بخیه زده شد) و تزریق سم ٦- هیدروکسی دوپامین (۸ میکروگرم به ازای هر حیوان). اختلالات حرکتی به روش آزمون میله (Bar Test)، مورد بررسی قرار گرفت. همانطوریکه که در نگاره ۱ نشان داده شده است. ٦- هیدروکسی دوپامین در دوز مورد نظر توانست در آزمون میله باعث ایجاد کاتالپسی شود و مدت زمان بی حرکت ماندن با دو دست بر روی میله را در مقایسه با گروه سالین نرمال بطور معنی‌داری افزایش دهد ($P< ۰/۰۰۱$) (نگاره ۱ .)



نگاره ۱ـ تاثیر ٦- هیدروکسی دوپامین (۸ میکروگرم بازای هر رت) بر اختلالات حرکتی در آزمون میله، داده‌ها به شکل mean±SEM نشان داده شده‌اند(*** $P< ۰/۰۰۱$)

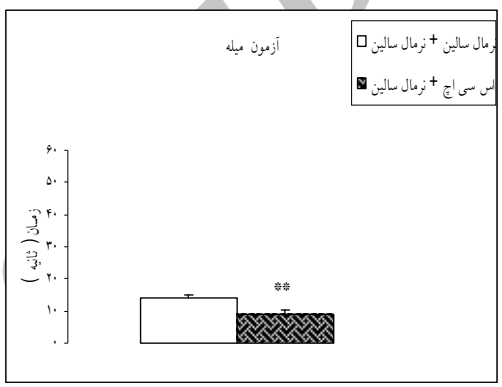
داروی کافئین با دوزهای ۱۰ و ۳۰ میلی گرم بازای هر کیلوگرم وزن بدن بصورت داخل صفاقی (.i.p) به دو گروه ۸ تایی موش‌های صحرایی نرمال در زمان های ۳۰،۱۰ و ٦۰ دقیقه قبل از آزمون بطور جداگانه تزریق و سپس توسط آزمون بارتست مورد مطالعه قرار گرفت. در آزمون بار تست نتایج حاکی از آن بود که دوز mg/kg ۱۰ کافئین تاثیری بر روی علایم حرکتی ندارد، در حالیکه دوز mg/kg ۳۰ آن باعث کاهش زمان توقف در بار تست در موش‌های سالم در مقایسه با گروه سالین نرمال شد ($P< ۰/۰۵$) (نگاره ۲).



نگاره ۲ـ تاثیر کافئین (۱۰و۳۰ میلیگرم بازای هر کیلوگرم وزن بدن، داخل صفاقی) بر علایم حرکتی در موش‌های سالم در آزمون میله، داده‌ها بشکل mean±SEM نشان داده شده‌اند (* $P< ۰/۰۵$).

www.SID.ir

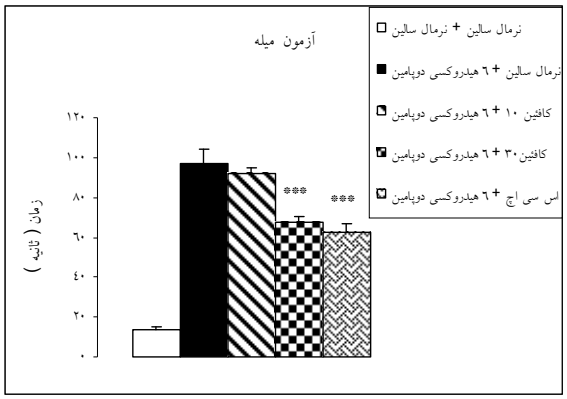
به منظور بررسی تاثیر SCH58261 بر روی علایم حرکتی داروی مذکور با دوز ۲ میلی گرم بازای هر کیلوگرم وزن بدن بصورت داخل صفاقی در زمان های ۳۰،۱۰ و ٦۰ دقیقه قبل آزمون به موش‌های سالم تجویز شد. علایم حرکتی توسط آزمون میله مورد ارزیابی قرار گرفت. در بار تست نتایج حاکی از آن بود که این دارو در مقایسه با گروه سالین نرمال مدت زمان ایستادن بر روی میله را کاهش داده است (P<۰/۰۱) (نگاره ۳).



نگاره ۳ـ تاثیراس سی اچ ۵۸۲٦۱ (۲ میلیگرم بازای هر کیلوگرم وزن بدن، داخل صفاقی) بر علایم حرکتی در موش‌های سالم در آزمون میله، داده‌ها به شکل mean±SEM نشان داده شده‌اند (** P<۰/۰۱).

نتایج نشان می‌دهد که داروی SCH با دوز۲ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بصورت داخل صفاقی(i.p) که در زمانهای۱۰، ۳۰ و ٦۰ دقیقه قبل از تزریق ٦- هیدروکسی دوپامین به موش‌ها تجویز شده است باعث بهبود کاتالپسی ناشی از ٦- هیدروکسی دوپامین می‌گردد و زمان بار تست را بطور معنی‌داری (P< ۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه نرمال سالین + ٦- هیدروکسی دوپامین کاهش می‌دهد.

دوز ۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم کافئین که در زمان‌های۱۰، ۳۰ و ٦۰ دقیقه قبل ازتزریق ٦- هیدروکسی دوپامین تجویز شد، بطور معنی‌داری باعث کاهش زمان سپری شده در آزمون میله در مقایسه با گروه موش‌های پارکینسونی شده با ٦- هیدروکسی دوپامین شد. (P< ۰/۰۰۱) و این نشان می‌دهد که این دارو اختلال حرکتی (کاتالپسی) را کاهش داده است، در حالیکه دوز ۱۰ میلیگرم بازای هر کیلوگرم وزن بدن کافئین تاثیری بر کاتالپسی در بار تست در مقایسه با موش‌های رت پارکینسونی نداشت (نگاره ٤).



نگاره ٤ـ تاثیراس سی اچ ۵۸۲٦۱ (۲ میلیگرم بازای هر کیلوگرم وزن بدن، داخل صفاقی) و دوزهای مختلف کافئین (۱۰و۳۰ میلیگرم بازای هر کیلوگرم وزن بدن، داخل صفاقی) بر اختلالات حرکتی ناشی از ٦- هیدروکسی دوپامین در آزمون میله. داده ها بشکل mean±SEM هستند(*** P< ۰/۰۰۱).

بحث

بیماری نورودژنراتیو پارکینسون که با اختلالات حرکتی چون سفتی عضلات، ترمور، کاتالپسی و کندی حرکات (برادی کاینزیا) همراه است، به علت تخریب اعصاب دوپامینرژیک ناحیه substantia nigra pars compacta و در نتیجه کاهش میزان دوپامین ایجاد می‌شود (۱٦). محققین معتقدند که اعصاب دوپامینرژیک از سایر سیستم‌های عصبی از جمله سیستم آدنوزینرژیک تاثیر می‌پذیرند. بنابراین در این مطالعه نقش گیرنده‌های A_{2A} آدنوزینی با استفاده از آنتاگونیست‌های آن (کافئین و SCH58261)بررسی شده است. در مطالعه حاضر بـرای ایجاد علائم بیماری پارکینسون از تزریق یکطرفه سم ٦ –هیدروکسی دوپامین به داخل ناحیه substantia nigra pars compacta استفاده شد، که یکی از روش‌های معمول برای ایجاد پارکینسون می‌باشد(۱۰ و ۲) و ارزیابی اختلالات

www.SID.ir

حرکتی با استفاده از روش استاندارد آزمون میله انجام گرفت(١٤). نتایج حاصل از مطالعه ما نشان می دهد که ٦ – هیدروکسی دوپامین در دوز بکار رفته قادر به ایجاد علائم پارکینسون در موش‌های صحرایی است بطوریکه در آزمون یاد شده بین گروه دریافت کننده ٦ – هیدروکسی دوپامین و گروه دریافت کننده سالین و شم جراحی (sham) تفاوت کاملا" معنی داری دیده شد، بدین صورت که زمان باقی ماندن در آزمون میله افزایش یافت. آزمون رفتاری میله نشان می دهد که کافئین بعنوان آنتاگونیست گیرنده های آدنوزینی A_{2A} با دوز ۳۰ mg/kg و SCH 58261 با دوز ۲ mg/kg حرکات حیوان را افزایش و شدت کاتالپسی را کاهش داده است. گزارشات قبلی نیز حاکی از آن است که فعال شدن این گیرنده ها موجب تخریب سلولهای عصبی (٨) و مهار آنها با جلوگیری از دژنراسیون سلولهای عصبی باعث افزایش فعالیت حرکتی در مدل‌های حیوانی پارکینسون می‌شود (١١و٧، ٤) و می‌تواند گزینه‌ای برای درمان بیماری پارکینسون باشند(١٢). نشان داده شده است که بلوکه کردن گیرنده‌های آدنوزینیA_{2A} آزادشدن نوروترانسمیترها در نواحی متعدد مغز را کاهش می‌دهد. بنابراین بنظر می‌رسد کاهش آزادسازی گلوتامات در ناحیه جسم سیاه از طریق بلوکه شدن گیرنده‌های آدنوزینی A_{2A} دلیلی بر مکانیسم حفاظتی آنتاگونیست‌های این گیرنده‌ها باشد (١).

بطور کلی می‌توان گفت نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که آنتاگونیزه کردن گیرنده‌های آدنوزینیA_{2A} توسط مهارکننده‌های آن یعنی کافئین و SCH 58261 موجب افزایش میزان مهارت‌های حرکتی و بهبود اختلالات حرکتی مانند کاتالپسی می‌گردد. بنظر می‌رسد بهبود این اختلال حرکتی ناشی از مهار گیرنده‌های آدنوزینی A_{2A} و در نتیجه عدم تخریب نورون‌های دوپامینرژیک در ناحیه جسم سیاه باشد.

تشکر و شپاسگزاری

بدینوسیله از حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرند در انجام این تحقیق کمال تشکر و قدردانی را داریم.

فهرست منابع

1. Alfinito, P.D.,Wang, S.P.,Manzino, L., Rijhsinghani, S., Zeevalk,G.D., Sonsalla, P.K. (2003): Adenosinergic protection of dopaminergic and GABAergic neurons against mitochondrial inhibition through receptors located in the substantia nigra and striatum, respectively. J. Neurosci. 23(34), 10982–10987.
2. Andreas, s. (2004): Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease:6-OHDA and MPTP. Cell Tissue Res. 318(1):215-224.
3. Andrzej, D., Martin., L. (2007): Modulation of l-DOPA-induced abnormal involuntary movements by clinically tested compounds: Further validation of the rat dyskinesia model. Behav. Brain Res. 179(1):76–89.
4. Anti, K., Liqun, Y., Emin O., Jiang-Fan C. (2006): Novel neuroprotection by caffeine and adenosine A2A receptor antagonists in animal models of Parkinson's disease. J. Neurol. Sci. 248(1):9–15.
5. Ascherio, A., Zhang, S.M., Hernan, M.A. (2001): Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. Ann. Neurol. 50(1):56–63.
6. Chen, J.F., Xu, K., Petzer, J.P., Staal, R. (2001): Neuroprotection by caffeine and A(2A) adenosine receptor inactivation in a model of Parkinson's disease. J. Neurosci. 21:RC143:1–6.
7. Corsi, C., Pinna, A., Gianfriddo, M., Melani, A. (2003): Adenosine A(2A) receptor antagonism increases striatal glutamate outflow in dopamine-denervated rats. Eur. J. Pharmacol. 464(1):33–38.
8. de Mendonca, A., Sebastiao, A.M., Ribeiro, J.A. (2000): Adenosine: does it have a neuroprotective role after all?. Brain Res. Rev. 33(2): 258–274.

Archive of SID

www.SID.ir

9. Foong, J.P., Bornstein, J.C. (2009): 5-HT antagonists NAN-190 and SB 269970 block alpha2-adrenoceptors in the guinea pig. Neuroreport. 20(3): 325-330.
10. Gloria, E. (2008): Animal models of Parkinson's disease progression. Acta Neuropathol. 115(4):385-398.
11. Jiang-Fan, C., Patricia, K., Felicita, P., Alessia, Melani. (2007): Adenosine A2A receptors and brain injury: Broad spectrum of neuroprotection, multifaceted actions and ''fine tuning'' modulation. Prog. Neurobiol. 83(5): 310–331.
12. Johnston, T. H., Mrotchie, J. M. (2006): Drugs in development for Parkinson's disease: an update. Curr. Opin. Invest. Drugs. 7: 25–32.
13. Paxinos, G., Watson, C. (2007): The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates 6th edition. P:150.
14. Pires, J.G., Bonikovski, V., Futuro-Neto, H.A. (2005): Acute effects of selective serotonin reuptake inhibitors on neuroleptic-induced catalepsy in mice. Braz. Med. Biol. Res. 38(12): 1867-1872.
15. Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J. (2007): Rang&Dale's pharmacology, Neurodegenerative disease 6th edition. Churchill Livingstone Elsevier. P:494-518.
16. Scholtissen, B., Verhey, F.R.G., Steinbusch, H.W.M. (2006): Serotonergic mechanisms in Parkinson`s Disease: opposing results from preclinical and clinical data. J. Neural Transm. 113(1):59-73.
17. Schuhler, S. (1998): In Syrian hamsters 5-HT fibres within the suprachiasmatic nuclei are necessary for the expression of 8-OH-DPAT induced phase-advance of locomotor activity rhythm. Neurosci. Lett. 256(1):33–6.
18. Schwarting, R.K., Huston, J.P. (1996): The unilateral 6-hydroxydopamine lesion model in behavioral brain research. Analysis of functional deficits, recovery and treatments. Prog. Neurobiol. 50(2-3):275–331.
19. Singh, S., Singh, K., Gupta, S.P., Patel, D.K. (2009): Effect of caffeine on the expression of cytochrome P450 1A2, adenosine A2A receptor and dopamine transporter in control and 1-methyl 4-phenyl 1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine treated mouse striatum. Brain Res. 1283:115–126.
20. Xu, K., Bastia, E., Schwarzschild, M.A. (2005): Therapeutic potential of adenosine A(2A) receptor antagonists in Parkinson's disease. Pharmacol. Ther. 105(3):267–310.
21. Xu, K., Xu, Y.H., Chen, J.F., Schwarzschild, M.A. (2002): Caffeine's neuroprotection against 1-methyl-4- phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine toxicity shows no tolerance to chronic caffeine administration in mice. Neurosci. Lett. 322(1):13–16.

Archive of SID

www.SID.ir