

## Aurrerapen terapeutikoak Parkinson gaixotasunean

(Therapeutic advances in Parkinson's disease)

*Maialen Duque, Ainhoa Sagarduy, Jorge E. Ortega, Teresa Morera-Herreras\**

Farmakologia Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea.  
Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Leioa, Bizkaia

**LABURPENA:** Parkinson gaixotasuna (PG) adinarekin erlazionatutako gaixotasun neurodegeneratiboa da. PGren prebalentzia gorantz doa, eta hurrengo 40 urteetan kasuak bikoiztuko direla uste da. Gaur egun, farmako erabilgarrien artean, L-dopa tratamendurik eraginkorrena izaten jarraitzen du, baina ez du endekapena geldiarazten edo moteltzen. Horrez gain, denbora pasatu ahala, haren eraginkortasuna murriztu egiten da, eta ondorio kaltegarriak eragiten ditu: esate baterako, diskinesiak. Berrikuspen honek PG tratatzeko aurrerapen terapeutiko berriak laburbiltzen ditu; besteak beste, farmako serotonergikoak eta glutamatergikoak, farmakozinetika hobetzeko forma farmazeutikoak edo garezurrean zeharreko estimulazio magnetikoa.

**HITZ GAKOAK:** Parkinson gaixotasuna, diskinesiak, L-dopa, serotonina, glutamatoa, farmakozinetika.

**ABSTRACT:** *Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder related to age which prevalence is increasing, estimating that the cases will double in the next 40 years. Currently, among drugs available, L-dopa continues being the most effective therapy, but does not stop or slow down the degeneration. Moreover, its efficacy diminishes over time of treatment while mayor side effects appear, as dyskinesia. This review provides an overview of new therapeutic advances to treat PD, including serotonergic and glutamatergic drugs, pharmacokinetic optimizing pharmaceutical preparations or transcranial magnetic stimulation.*

**KEYWORDS:** *Parkinson's disease, dyskinesia, L-dopa, serotonin, glutamate, pharmacokinetic.*

\* **Harremanetan jartzeko / Corresponding author:** Teresa Morera-Herreras, Farmakologia Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. (UPV/EHU), Sarriena Auzoa, zg (48940 Leioa-Bizkaia). – [teresa.morera@ehu.eus](mailto:teresa.morera@ehu.eus) – <https://orcid.org/0000-0002-7601-4914>.

**Nola aipatu / How to cite:** Duque, Maialen; Sagarduy, Ainhoa; Ortega, Jorge E.; Morera-Herreras, Teresa (2019). «Aurrerapen terapeutikoak Parkinson gaixotasunean»; *Ekaia*, 36, 2019, 49-64. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.20833>).

Jasoa: 9 maiatza, 2019; Onartua: 11 uztaila, 2019.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2019 UPV/EHU



Obra hau *Creative Commons Atribución 4.0 Internacional*-en lizentziapean dago

## 1. PARKINSON GAIXOTASUNA

### 1.1. Epidemiologia

Parkinson gaixotasuna (PG) gaixotasun neurodegeneratiboen artean ohikoena da, Alzheimer gaixotasunaren atzetik. PGren kasu gehienak esporadikoak dira, hau da, asaldua genetikoekin erlaziorik ez dutenak, eta zahartzea arrisku du faktore nagusia [1]. Horren ondorioz eta Mendebaldeko munduaren batezbesteko bizi itxaropena luzatzea aintzat hartuta, PG pairatzen duten gaixoen kopuruak gorakada esanguratsua izan du. Gaixotasunaren prebalentzia biztanleria orokorraren % 0.3koa dela uste da, eta munduko intzidentzia 1.5-22 paziente 100.000 biztanlekoa urtean [2, 3]. Zahartzean, prebalentzia eta intzidentzia modu esponenzialean areagotzen dira; gorakada maximoa 80 urterekin gertatzen da [4]. Estatu Espainiarrean 150.000 gaixo inguru daude, eta Euskadin zehazki 7.000 kasu baino gehiago diagnostikatu dira, % 90 esporadikoak. Etorkizunera begira, hurrengo 40 urteetan PG pairatzen duen biztanleriaren kopurua eta horrekin erlazonaturiko baliabide soziosanitarioak bikoiztu egingo dela uste da. Hori dela eta, terapia berrien garapenak eta optimizazioak garrantzi berezia hartu du.

### 1.2. Fisiopatologia eta sintomatologia klinikoa

Gaixotasunaren zeinuak eta sintomak ezaugarri patologiko nagusiarekin erlazonatzen dira, hau da, *substantia nigra pars compacta* (SNc) nukleoaren neurona dopaminergikoen endekapenarekin. Galera horrek gune ildaskatuan dopamina eza eragiten du, eta, horren ondorioz, gongoil basaletako zirkuitu motorretan aldaketa funtzionalak sortzen dira, eta PGren sintomatologia agertzen. Klinikian, ezaugarri kardinal bereizgarrienak hauek dira: bradikinesia, dardara, zurruntasuna eta ezegonkortasuna [4-6]. SNc-aren endekapen neuronala zein gune ildaskatuko dopamina mailaren galera % 50-80koa denean, lehenengo sintomak agertzen dira, eta, normalean, une horretara arte ez da gaixotasuna diagnostikatzen, eta beraz, ezta tratatu ere.

Sintoma motor klasikoak agertu aurretik, gaixotasunaren aldi goiztiarrean, baliogabetze handiagoa eragin dezaketen sintoma ez motorrak agertzen dira, gutxietsiak badira ere [7]. Sintoma horiek pazientearen bizi-kalitatea nabarmenki murrizten dute. Sintoma ez-motor esanguratsuenak honako hauek dira: disfuntzio autonomoa (hipotentsio ortostatikoa eta esfinterren disfuntzioa), ezohiko jokaera psikiatrikoa, hondatze kognitiboa, begien mugimendu azkarrarekin lotutako lo-asaldurak eta aldaketa sentso-rialak [6].

### 1.3. Gaur egungo tratamenduak

PGren etiologia ezezaguna denez, tratatzeko eskuragarri dauden terapiak soilik sintomak tratatzen dituzte, hau da, tratamendu sintomatikoak baino ez dira. Kasu gehienetan, gaur egun, egindako ikerketetan oinarrituta, gaixotasunaren aldi goiztiarra tratatzeko, tratamendu farmakologikoa da lehenengo aukera. Tratamendu kirurgikoa, aldiz, medikamentuak onarzen ez dituzten pazienteei, eragin kaltegarri bortitzak edo onura terapeutiko eskasa aurkezten dutenei zuzendua dago.

Gaur egun, eskuragarri dagoen tratamendurik eraginkorrena L-dopa da. Bereziki, mugimenduen geldotasuna eta zurruntasuna hobetzen ditu, baina baita dardara eta jarrera-asaldurak ere neurri txikiagoan. L-dopa, muga hematoentzefalikoa zeharkatuz, dopamina endogenoaren gabezia ordezkatzeko helburu duen dopaminaren aitzindaria da [8]. Farmakoa edozein paziente-rengan eta gaixotasunaren edozein alditan erabil daiteke. Farmako honek gune ildaskatuko transmisio dopaminergikoa hobetzen du, sintoma motoren berehalako hobekuntza eraginez. Alabaina, L-dopak gaixotasunaren garapena ez gelditzeaz gain, denborak aurrera egin ahala, haren eraginkortasuna murriztu egiten da, eta pazienteen % 50ean tratamendua hasi eta 5 urtera fluktuazio motorrak eta kaltegarriagoak diren diskinesiak eragiten ditu.

Diskinesia mugimendu hiperzinetikoak sortzen dituen nahasmendua da, zeinetan zenbait ezohiko eta nahigabeko mugimendu agertzen baitira. Mugimendu hauek lotan bakarrik eteten dira, eta antsietatearekin edo estresarekin okertzen diren mugimendu etengaitzak, estereotipatuak eta automatikoak direlako bereizten dira [9]. Gaur egun, amantadina farmakoa, afinitate baxuko azido N-metil-D-aspartiko (NMDA) hartzaile glutamatergiko ionotropikoen antagonista ez-lehiakor eta ez-selektiboa dena, eragin anti-glutamatergikoak dituen, kontsideratzen da L-dopak eragindako diskinesiari aurre egiteko farmakorik eraginkorrena [10,11].

PG tratatzeko, beste aukera terapeutiko bat agonista dopaminergikoak erabiltzea da. Haien artean, ez-ergotikoak dira erabilienak (rotigotina, ropirinola eta pramipexola). Hauek hasiera goiztiarreko gaixoengan aukerazko tratamendua izan ohi da, bereziki gazteengan. Farmako hauek erabiltzeak L-doparen tratamendua atzeratzea ahalbidetzen du, eta ondorioz, epe luze-rako eragin kaltegarrien agerpena. Agonista dopaminergikoek hartzaile dopaminergikoak era jarraian kitzikatzen dituztenez, hartzaileen estimulazio fisiologikoagoa ahalbidetzen dute hasiera goiztiarreko pazienteengan. Gainera, aldi berantiarretan dauden gaixoengan fluktuazio motorren kontrola eragiten dute. Apormorfina praktika klinikoan dagoen agonistarik indartsuena da, eta haren aldizkako administrazioak paziente askoren OFF gertaeren kontrola ahalbidetzen du, OFF gertaera pazienteak sintomak kontrolpean ez dituen garaia delarik.

Bestalde, badira aukera terapeutiko ez-dopaminergikoak ere. Alde batetik, L-doparekin batera administratzen diren B motako monoamina oxidasaren inhibitzaileak (rasagilina edo selegilina) eta katekol-o-metil-transferasaren inhibitzaileak (entakapona eta tolkapona); hauek, dopaminaren degradazioa inhibituz, bere ekintza denbora luzeagoz mantentzea ahalbidetzen dute. Bestetik, antikolinergikoak (proziklidina, biperidenoa, trihexifenidiloa), azetilkolinak dopaminaren efektuak antagonizatzen ditu eta. Bere eragin kaltegarriak aintzat hartuta ez dira adineko pertsonengan gomendagarriak, baina paziente gazteentzat erabil daitezke zurruntasuna eta distonia nagusitzen direnean [12].

## **2. AURRERAPEN TERAPEUTIKOAK PARKINSON GAIXOTASUNEAN**

Zalantzarik gabe, azken 30 urteotan L-dopa funtsezkoa izan da, eta horri esker PG pairatzen duten gaixoen bizi-kalitatea hobea izan da. Hala eta guztiz ere, L-dopak, esan bezala eragozpenak ere badituenez, azken ikerketa klinikoek horiei aurre egiteko estrategia terapeutiko desberdinak probatu dituzte (farmako serotonergiko eta glutamatergikoak, farmakozinetika hobetzeko formulazioak edota garezurrean zeharreko estimulazio magnetikoa, besteak beste), betiere PGren terapeutika hobetzeko helburuarekin.

### **2.1. Farmako serotonergikoak**

PGean, sistema dopaminergikoarekin batera, sistema serotonergikoak ere asaldurak nozitzen ditu, eta badirudi L-dopak eragindako diskinesien etiopatologian parte hartzen duela. L-doparekin tratatutako animalietan, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> edo 5-HT<sub>2A</sub> hartzaile serotonergikoen modulazioak, L-dopak eragindako diskinesiak murrizten zituela ikusita, 2004tik aurrera farmako serotonergikoekin egindako entsegu klinikoak aurrera eraman ziren.

Sarizotan 5-HT<sub>1A</sub> hartzaile serotonergikoen agonista totala da, D<sub>2</sub> eta D<sub>4</sub> hartzaile dopaminergikoekiko nolabaiteko afinitatea duena. Sarizotaren efektu akutuak PGren etapa aurreratuak pairatzen dituzten pazienteengan ebaluatu ziren lehen aldiz, itsu bikoitza den eta plazeboarekin kontrolatutako II. faseko entsegu kliniko batean. Entsegu honetan, 3 astez, sarizotaren dosi gorakorrak (plazeboa, 2 mg eta 5 mg, 2 aldiz egunean) L-doparekin batera administratu zitzaizkien PGren etapa berantiarretan zeuden 18 pazienteri. Dosi altuenak (5 mg) L-dopak eragindako diskinesien % 40ko murrizketa eta parkinsonaren aurkako efektuaren luzapena (L-doparen erdibizitzaren luzapena) erakutsi zituen. Paziente gutxi batzuk, bereziki farmakoaren dosi altuena jasotzerakoan, eragin kaltegarriak aurkeztu zituzten, besteak beste, OFF aldien areagotzea, depresioa eta loezina, baina hauek jada sintoma hauen aurrekariak zituzten pazienteak ziren [13]. Pla-

zeboarekin kontrolaturiko beste entsegu multizentriko batean, sarizotan tratamenduak ON aldiak luzatuz L-dopak eragindako diskinesien hobekuntza eragin arren, pazienteen portzentaia handiak tratamendu aldaketa edo dosi murrizketa behar izan zuen parkinsonaren okerragotzearen ondorioz [14]. Azkenik, farmako honen 3 dosi ezberdinekin (2, 4 eta 10 mg/egun) eta plazeboarekin kontrolatutako II. faseko beste ausazko entsegu multizentriko batean, administratutako hiru dosiak ondo onartu zirela ondorioztatu zen. Dosirik baxuenak, sintoma batzuk arintzeko gaitasuna aurkeztu zuen, OFF aldiak luzatu gabe. Dosi handiagoek ez zituzten emaitza hain onuragarriak lortu; izan ere, OFF aldien emendioarekin erlazionatu ziren, efektu antidiskinetiko gehigarriak aurkeztu gabe [15]. Hala ere, iaz argitaratutako eskala handiagoan egindako bi ikerketatan, 2 mg-ko dosiak ez zuen erakutsi plazeboarekin konparatuz ezberdintasunik [16].

Ondoren, 2015ean eltoprazin farmakoarekin ere zenbait entsegu kliniko aurrera eraman ziren. Eltoprazin 5-HT<sub>1A</sub> eta 5-HT<sub>1B</sub> hartzaille serotonergikoen agonista selektiboa da, 5-HT<sub>2A</sub> azpimotako hartzaille serotonergikoen nolabaiteko afinitatea aurkezten duen arren. PG pairatzen duten pazienteengan, ausazkoa eta itsu bikoitza den I/IIA faseko entsegu klinikoan frogatu zen. 22 pazienterengan plazeboa edo eltoprazinen aho-bidezko dosi bakarra (2,5, 5 eta 7 mg/kg) L-doparekin batera administratzerakoan (5 eta 7,5 mg/kg dosiak) «dosi altueneko» diskinesiak zein diskinesia totalaren murrizpen esanguratsua eragiten zuela ondorioztatu zen, L-doparen eraginkortasuna murriztu gabe eta kalte edo ondorio nabarmenik eragin gabe [17].

Bestalde, serotoninaren garraiatzaile (SERT) bidezko tonu serotonergikoaren manipulazioa L-dopak eragindako diskinesien tratamendurako itu terapeutiko gisa proposatu da. Zitalopram, fluoxetina eta paroxetina helburu honetarako eredu ezberdinen bidez gehien ikertu eta ebaluatu diren printzipio aktiboak dira. Ikerketa klinikoan, paroxetinaren eraginkortasuna soilik frogatu da. Paroxetina serotoninaren birxurgapenaren inhibitzaile selektiboa izateaz gain, dopamina eta noradrenalinaren garraiatzaileetan bai eta adenosina zein 5-HT<sub>2A</sub> hartzailleetan ere burutzen du bere ekintza-mekanismoa. Farmakoaren 10 eta 20 mg-ko administrazioak, PG idiopatikoa-ren diagnostikoa zuten eta L-doparekin 5 urtez baino gehiagoz trataturiko 14 pazienterengan 4 astez ebaluatu ziren. Plazeboa eta tratamendua jasotako pazienteen artean, L-dopak eragindako diskinesien murrizketari dagokionez, ez zen ezberdintasunik aurkitu [18].

## 2.2. Farmako glutamatergikoak

Beste itu terapeutiko bat sistema glutamatergikoa izan daiteke. Sistema honetan eraldaketak egitea eraginkorra suerta daiteke diskinesiei aurre egiteko. PGean zein hari lotutako diskinesietan hiperaktibitatea aurkitu da sis-

tema honetan, eta igorpen glutamatergikoaren normalizazioak diskinesiak murriztu ditzake [19,20]. Izan ere, lehen aipatu den bezala, diskinesiei aurre egiteko komertzializaturik dagoen aukera farmakologiko bakarra amantadina farmakoa da [21].

Hartzaile glutamatergiko metabotropikoen antagonisten gain arreta berezia jartzen ari da. Hauek gongoil basaletan zeharo zabaldua daude, eta, diskinesien garapenerako garrantzitsuak diren funtzio batzuk kontrolatzen dituzte: hartzaile dopaminergikoen aktibazioa,  $A_{2A}$  adenosina hartzaileen modulazioa, NMDA hartzaileen erregulazioa eta glutamatoaren askapena. 5. azpimotakoak (mGluR5) bereziki garrantzitsuak dira kortexetik eta talamotik gune ildaskatura doan igorpena modulatzeko dutelako [19]. Izan ere, mota honetako hartzaileen antagonista den mavoglurant (AFQ056) erabiliz animalietan egindako esperimenduetan [22-25] efektu antidiskinetikoa erakutsi ondoren zenbait entsegu kliniko burutu eta argitaratu dira. Ausazko, itsu bikoitza, plazeboz kontrolatutako eta paraleloak diren entsegu kliniko ezberdinak argitaratu dira. II. faseko bi entsegu klinikok PG eta diskinesia moderatuak edo larriak zituzten pazienteengan diskinesien aurkako nolabaiteko efektua erakutsi zuten L-doparen eraginkortasuna kaltetu gabe. Bi entsegu hauetan mavoglurant 25-150 mg edo plazebo erabili ziren 16 egunetan 31 eta 28 pazienterengan (lehenengo eta bigarren entsegua, hurrenez hurren) eta diskinesiak neurtzeko bi eskala ezberdin (LFADLDS eta mAIMS) eta parkinsona neurtzeko UPDRS aztertu ondoren, farmakoak efektu antidiskinetikoa erakutsi zuten sintoma motorrak kaltetu gabe [26]. Farmako honen dosi ezberdinekin (20, 50, 100, 150 edo 200 mg eguneko) 197 pazienterengan 13 astetan zehar egindako II. faseko beste entsegu kliniko batek, dosi altuenarekin (200 mg), efektu antidiskinetikoa erakutsi zuten [27]. Bada beste ikerketa bat, 5 astetan zehar PG eta diskinesia moderatu edo larriak zituzten 14 pazienterengan burututakoa (zazpi pazientek mavoglurant hartu zuten, eta beste zazpi plazebo), non mavoglurant (25-100 mg) eta L-dopa (dosi ezberdinak 300 mg ailegatu arte) erabili baitziren. Entsegua behar baino arinago bukatu bazen ere, emaitza positiboak ikusi ziren plazeboarekin alderatuta, bai OFF garaian bai diskinesiarik gabeko ON garaian [28]. Badira beste bi entsegu kliniko 12 astetan zehar PG eta diskinesia moderatu edo larriak zituzten 61 eta 154 pazienterengan burutu zirenak. Lehenengoan, mavoglurant farmakoaren 100 mg (berehalako askapenarekin) erabili ziren eta bigarreanean farmako beraren 150 edo 200 mg (askapen eraldatuarekin). Diskinesiak neurtzeko eskalaz baliatuta ez bata ez besteak ez zuten lortu diskinesiaren hobekuntzarik [29].

Dipraglurant hartzaile glutamatergiko metabotropikoen modulatzailerik alosteriko negatiboa da, hau da, hartzaileen aktibitatea murriztu egiten du, eta glutamato kontzentrazioak gutxitu. Farmako honekin tximinoetan egindako ikerketetan L-dopak eragindako diskinesien murrizketa ikusi ondo-

ren [30], entsegu kliniko ezberdinak egin izan ziren. II. faseko entsegu kliniko batek, zeinetan dipraglurant farmakoaren (dosia 50 mg-tik 300 mg-ra eguneko handituz) segurtasuna eta tolerantzia (plazeboarekin alderatuta) neurtzen baitziren, 76 pazienterengan 4 astean, segurua eta jasangarria zela erakutsi zuen. Entsegu kliniko honetan, farmakoaren eraginkortasuna ere aztertu zen, eta, lehenengo bi astetan diskinesiak murriztu zituen arren, 4. asterako murrizketa hori ez zen esanguratsua suertatu, eta ikerketa berrien beharra zegoela ondorioztatu zuten [31]. Azken urteotako entsegu klinikoek zalantzan jarri dute modulatzaille alosteriko negatiboetan jarrita zegoen hasierako itxaropena; nolana ere, eremu honetan ikerkuntzak zabalik jarraitzen du [32].

NMDA hartzaille glutamatergiko ionotropikoen antagonista ez-konpetitiboa den memantinaren inguruan ere ikerketa ezberdinak eta kontrajarriak argitaratu dira. Ikertzaile batzuek esaten dute farmako honek ez dituela diskinesiak murrizten [33]; beste batzuek, berriz, kontrakoa defendatzen dute [34].

Jada aipatutako NMDA hartzaille glutamatergiko antagonistez gain, azido propioniko  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol (AMPA) hartzailleen antagonistek ere propietate antidiskinetikoak aurkeztu dituzte [35]. Perampanel hartzaille hauen antagonista da, eta, entsegu kliniko ezberdinei begiratuta, haren efektu antidiskinetikoa zalantzan jarri da. 0.5, 1 edo 2 mg perampanel edo plazeboa erabili ziren 263 pazienterengan eta farmakoaren segurtasuna, tolerantzia eta eraginkortasuna neurtu ziren 12 astetan zehar. Farmakoak ondo toleratua eta segurua zela erakutsi zuen arren, ikerketa honetan ez zuen efektu antidiskinetikorik erakutsi [36]. Farmako honek animalietan egindako ikerketetan efektu antidiskinetikoa erakutsi badu ere [37,38], ondoren egindako beste 4 entsegu klinikorekin eta 2.266 partaiderekin egindako meta-analisi batek ondorioztatu du farmakoak ez duela efektu antidiskinetikorik erakusten [39].

### **2.3. Kontzentrazio plasmatikoen egonkortasunaren bila**

PG aztertzeko orduan agertzen den zailtasunik ohikoenetako bat sintoma motorrek dituzten gorabehera klinikoak dira (dardara, zurruntasuna, mugimendu-moteltasuna, ibiltzeko arazoak...), eta askotan gertatzen da gauza bera sintoma ez-motorrekin ere (estutasuna, nekea, mina, kontzentrazio-arazoak...). Gutxi gorabehera, pazienteen erdiak efektu hauek gartzatzen ditu L-dopa hasi eta 5 urtera, ikerketa berriek ohikoagoak direla ondorioztatu arren [40,41]. Gaixotasunaren bilakaeran zehar, paziente batzuek medikazioa hartzerakoan efektuak ordu batzuk bakarrik irauten duela nabaritzen dute, eta efektua ez dela hurrengo dosia hartzeko ordura arte ailegatzten (dosi-amaiera hondatzea esaten zaio). Hondatze horrek, goizeko azinesiarekin, OFF gertakari auresangarriak dakartza.

Hala ere, gaixotasunak aurrera egin ahala, tratamenduaren erantzuna aldakorra bilakatzen da, eta batzuetan ez du batere efekturik eragiten (har-tze-hutsa) edo denbora gehiago ematen du efektua lortzeko (erantzunaren atzerapena edo erantzun-atzerapena esaten zaio). Zenbaitetan, pazientea ondo egon arren (ON gertaeran), bat-batean okerrera egiten du, eta OFF gertaeran arren da. Hauek dira, aurretik jakin ezin diren eta medikazioa-ekin erlaziorik gordetzen ez duten OFF gertakariak. Gainera, ezohiko nahigabeko mugimenduak (diskinesiak) ager daitezke, kontrolatzen zailak izan daitezkeenak.

Gaur egun, badakigu L-doparen ezaugarri farmakozinetiko eta farma-kodinamikoak funtsezkoak direla gorabehera klinikoetan: erabakigarriak dira gaixotasunaren tratamendu klinikoan, besteak beste, administrazio ja-rraia, L-doparen erdibizitza laburra, bioerabilgarritasun eskasa eta tarte te-rapeutiko estua [42].

Azken urteotan, formulazio eta administratzeko bide berriak probatu dira bi helburu nagusirekin: alde batetik, etengabeko estimulazio dopami-nergikoa lortzea, eta bestetik, L-doparen berehalako askapen formulazioa aurkitzea.

### *2.3.1. ND0612 (NeuroDerm Ltd.): Larruazalean zehar administratzeko L-dopa/karbidopa formulazio likidoa*

Farmakologian, erronka izan da betidanik L-dopa larruazalean edo lar-ruazalean zehar administratzeko forma farmazeutikoak garatzea, honek duen disolbagarritasun eskasa dela eta. ND0612 formulazio likidoa da, zein-ek L-dopa/karbidopa askatzen baititu larruazaleko ponpa txiki baten bi-dez, kontzentrazio plasmaticoak egonkorrak mantenduz.

Entsegu klinikoetan dosi desberdinak frogatu dira: 0.24 ml/8 ordu infu-sio-gune batean (guztira 115 mg L-dopa) edo 0.64 ml/8 ordu bi infusio-gu-netan (guztira 307 mg L-dopa) karbidoparen dosi desberdinekin konbinatuta. I. faseko entsegu kliniko batean (54 boluntario osasuntsu) formulazio hauen jasangarritasuna eta segurtasuna onak izan ziren eta kontzentrazio plasma-tikoak egonkorrak mantendu zituzten (400-500 ng/ml) [43]. II. faseko iker-ketetan, ND0612 probatu zen PG pairatzen zuten pazienteengan (gorabehera klinikoekin). Eguneroko OFF gertaerak 2 orduz eta diskinesiak 0.47 orduz murriztu zituen tratamenduak. II. faseko entsegu kliniko gehiago egiten ari dira epe luzeko eraginkortasuna eta jasangarritasuna baieztatzeko [44].

### *2.3.2. IPX066 (Rytary®): aho-bidezko L-dopa/karbidopa askapen kontrolatutako formulazioa*

IPX066 (Rytary®) jada Estatu Batuetan merkaturatutako ahotik admi-nistratzeko L-doparen formulazio berria da [45]. Ordu batean kontzentrazio



plasmatico maximoa lortzen du, eta kontzentrazio-maila horiek epe askoz luzeagoan mantentzen dira. Modu horretan, L-doparen kontzentrazioaren aldaketa ere askoz txikiagoa da, eta horrek gorabeherak edo diskinesiak agertzeko aukerak murrizten ditu.

ADVANCED-PD ikerketan, IPX066 471 pazienterengan probatu zen (paziente hauek PG zuten, 63.4 urte, 7.4 urte inguruko bilakaera eta ia 6 ordu OFF gertakariekin egunean). Ohiko L-doparekin alderatuta, IPX066 jaso zutenek 1.17 ordu irabazi zituzten ON egoeran (OFF denbora 6 ordutik 4 ordura murriztu zen), eta, gainera, eguneko dosia txikiagoa izan zen [46]. ASCEND-PD entsegu klinikoan, IPX066rekin lortutako emaitzak L-dopa/karbidopa/entakaponarekin (Espainian Stalevo® izenpean merkaturatuta dago) lortutakoak baino hobekiak izan ziren (OFF denbora: 3.8 ordu IPX066-rekin vs. 5.2 ordu Stalevo-rekin) [47,48]. Bestalde, bizi-kalitatea hobetu egin zen, eta ikerketako pazienteek nahiago izan zuten. Etorkizun hurbilean Espainian merkaturatuta egotea espero da.

### 2.3.3. *CVT-301 (Acorda): L-dopa arnastua*

CVT-301 L-dopa mikro-partikulaz osatutako arnasteko hauts bat da. Oso azkar xurgatzen da, eta horrek 10-15 minututan efektua lortzea ahalbidetzen du. Hau horrela izanda, aurretik jakin ezin diren eta medikazioarekin erlaziorik gordetzen ez duten OFF gertakariak tratatzeko aukera oso aproposa dirudi. CVT-301-k ordubeteko iraupena duen hobekuntza moderatua eskaintzen du, eta efektu maximoa ordu erdira lortzen da. Ondorioen artean, eztula da arruntena (pazienteen % 15a), oro har jasangarria den arren [49], [50].

### 2.3.4. *ADS-5012 (Gocovri): Amantadinaren askapen kontrolatuko formulazioa*

Lehenago esan den bezala, diskinesiak PGren konplikazio arruntak dira, eta oso tratamendu erabilgarri gutxi dago. III. faseko entsegu kliniko berri batean, ADS-5012 formulazioarekin lortutako emaitzak argitaratu dituzte [51]. ADS-5012 gauean administratzen diren amantadinaren askapen kontrolatutako kapsulak dira, egunean zehar diskinesien kontrako efektua lortuz. Ikerlan hau entsegu multizentrikoa da: 37 pazienteek ADS-5012 hartu zuten eta 38k plazeboa. Farmakoa hartu zutenek diskinesiak (diskinesiak neurtzeko eskaletan) zein OFF denbora (0.5 ordu gutxiago) hobetu zituzten plazeboarekin alderatuz. Beraz, badirudi ADS-5012-k ohiko amantadinak baino efektu indartsuagoa duela. Horrez gain, hartzen erraza da, eta OFF denbora hobetzeko gaitasuna dauka. Segurtasun datu gehiago eta epe luzerako efekturik ezean, no-bedade interesgarria dirudi, gaur egun diskinesiak tratatzeko farmakoen gabezia kontuan hartuta.

### 2.3.5 *Opikapona (Ongentys®): Erdibizi luzeko COMT entzimaren inhibitzailea*

COMT entzimaren inhibitzaileak L-doparen bioerabilgarritasuna handitu dezaketen farmakoak dira. Modu horretan, asaldura motorrak eta OFF denbora murriztea ahalbidetzen dute. Opikapona merkatura atera den azken COMT inhibitzailea da. Entsegu klinikoetan (BIPARK-I eta BIPARK-II), opikaponak, plazeboarekin edo entokaponarekin alderatuta, OFF denbora txikitzea (2 ordu gutxiago) eta ON denbora luzatzea lortu zuen, ia diskinesiari eragin gabe. Horrekin batera, opikapona epe luzean hartu zuten pazienteek, urtebete igarota, ez zuten L-doparen dosia igo behar izan, ezta tratamendu gehigarrikerik erabili beharrik ere [52,53].

## 2.4. **Garezurrean zeharreko estimulazio magnetikoa**

Garezurrean zeharreko estimulazio magnetikoa (rTMS), indukzio elektromagnetikoaren teorian oinarritutako teknika ez inbaditzailea da, eta eremu magnetiko batez baliatuz garezurraren barruan korrante elektrikoa eragiten duen teknika neurofisiologikoa da. Ez du minik eragiten, eta ondo toleratzen da.

Pultsu errepikatu hauek garunaren kitzikakortasuna modulatu dute, eta, beraz, terapeutikaren aldetik garrantzitsua izan daiteke PGren sintomak kontrolatzeko orduan. Terapia honetan, estimulazio frekuentzia baxuekin (1 Hz edo gutxiago) edo altuekin (5 Hz edo altuagoak) lan egin daiteke, ekintza-mekanismoak ezberdinak direlarik. 1 Hz edo gutxiagoko frekuentziak kitzikakortasun kortikala murrizten duten bitartean [55], frekuentzia altukoek (5 Hz edo gehiago) kortex motorren kitzikakortasuna areagotu egiten dute [56]. 10 entsegu kontrolatuta oinarritutako metaanalisirik batek eta UPDRS eskalaz baliatuz, sintoma motorren hobekuntza erakutsi zuen frekuentzia altuko rTMS aplikatu ondoren, frekuentzia baxuetan efekturik ikusten ez zen bitartean [57]. Oro har frekuentzia altuko estimulazioek arrakasta handiagoa izan dute sintoma motorrak kontrolatzeko orduan [58,59]. Teknika hau kortex motor primarioan diskinesiari aurre egiteko erabili izan da PG aurreratuan [60].

rTMSak PGean zuen eraginkortasuna aztertzeko asmoz, ikerketa ezberdinak burutu izan ziren Japonian [61-63]. Ikerketa hauek zentro desberdinetan burutu ziren (multizentrikoak ziren), ausazkoak ziren, itsu bikoitzak erabili ziren eta prozedura bera baina estimulaziorik gabeko kontrolak ere erabili ziren. Teknika horrek epe jakin batean giza garuneko neurona sareak modula zitzaizkeela, hau da, nerbio-plastikotasuna eragin zezakeela erakutsi zuen. Azterketa horiek agerian utzi zuten modalitatearik egokiena sintoma motorrak hobetzeko 5 Hz-ko frekuentzia zela eremu motor osagarrietan aplikatuta. Beraz, 5 Hzko rTMSak eremu motor horren kitzikakortasuna normalizatzen du, gongoil basalaren funtzioa aldatuz. Gaur egun, III. fa-

seko proba bat egiten ari dira Japonian. Beraz, etorkizun hurbilean, 5 Hzko rTMSa modalitate terapeutiko gisa erabili ahal izango da PG tratatzeko. Horrez gain, beste rTMS indartsu batzuen garapena ikertzen ari dira, pultsu laukoitzaren estimulazioa (QPS), besteak beste [64].

### 3. ONDORIOAK ETA ETORKIZUNERAKO IKUSPEGIA

PGa gorantz doan gaixotasun neurodegeneratiboa da. Etiologia ezezaguna denez, nahiz eta azken urteotan ikertzen ari diren farmakoek gaixotasunaren sintomatologia gero eta gehiago arindu, orain arte ez dago hura prebenitzeko edo endekapen prozesua gelditzeko aukera terapeutikorik. Lehenengo sintomak oso berandu agertzen direla kontuan hartuta, ezinbestekoa izango litzateke diagnostiko goiztiarra egitea, tratamendu neurobablesleak erabili ahal izateko. Zoritxarrez, oraindik ez dago halako tratamendurik, eta neuronen heriotza iragartzeko gai diren biomarkatzaileak aurkitzeko beharra dago. Ikerketek, markatzaile gisa, usaimen-disfuntzioa edo disfuntzio sinpatikoa proposatu dute, baina ikerketa gehiago behar dira markatzaile hauen erabilgarritasuna baieztatzeko eta neuronak babesten dituzten estrategia terapeutikoak garatzeko.

### 4. BIBLIOGRAFIA

- [1] HINDLE, J. V. 2010(e)ko . «Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease», *Age and Ageing*, **39**, 156-161.
- [2] DE LAU, L. M. eta M. M. BRETILER. 2006(e)ko . «Epidemiology of Parkinson's disease», *The Lancet Neurology*, **5**, 525-535.
- [3] GARCÍA-RAMOS, R., E. LÓPEZ VALDÉS, L. BALLESTEROS, S. JESÚS, eta P. MIR. 2013(e)ko . «Informe de la Fundación del Cerebro sobre el impacto social de la enfermedad de Parkinson en España», Elsevier.
- [4] KALIA, L. V eta A. E. LANG. 2015(e)ko. «Parkinson's disease», *Lancet (London, England)*, **386**, 896-912.
- [5] OBESO, J. A., W. OLANOW, J. G. NUTT, eta G. GIVUP. 2000(e)ko. «INTRODUCTION Levodopa motor complications in Parkinson's disease», *Trends Neurosci*, **1931**, 2-7.
- [6] JANKOVIC, J. 2008(e)ko . «Parkinson's disease: clinical features and diagnosis.», *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, **79**, 368-76.
- [7] SULLIVAN, K. L., C. L. WARD, R. A. HAUSER, eta T. A. ZESIEWICZ. 2007(e)ko . «Prevalence and treatment of non-motor symptoms in Parkinson's disease», *Parkinsonism and Related Disorders*, **13**, 545.
- [8] LEÓN R. 2007(e)ko . «Actualidad en Farmacología y Terepeútica», *Historia de la levodopa: un tratamiento anunciado desde la antigüedad*, 205-207, 2007.

- [9] VIJAYAKUMAR, D. eta J. JANKOVIC. 2016(e)ko . «Drug-Induced Dyskinesia, Part 1: Treatment of Levodopa-Induced Dyskinesia», *Drugs*, **76**, 759-777.
- [10] PEREZ-LLORET, S. eta O. RASCOL. 2018(e)ko . «Efficacy and safety of amantadine for the treatment of l-DOPA-induced dyskinesia», *Journal of Neural Transmission*, **125**, 1237-1250.
- [11] PAIK, J. eta S. J. KEAM. 2018(e)ko . «Amantadine Extended-Release (GO-COVRTM): A Review in Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease», *CNS Drugs*, **32**, 797-806.
- [12] RIZEK, P., N. KUMAR, eta M. S. JOG. 2016(e)ko . «An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease.», *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, **188**, 1157-1165.
- [13] BARA-JIMENEZ, W. *et al.* 2005(e)ko . «Effects of serotonin 5-HT1A agonist in advanced Parkinson's disease», *Movement Disorders*, **20**, 932-936.
- [14] OLANOW, C. W. *et al.* 2004(e)ko . «Multicenter, Open-Label, Trial of Sarizotan in Parkinson Disease Patients With Levodopa-Induced Dyskinesias (the SPLENDID Study)», **27**, 58-62.
- [15] GOETZ, C. G. *et al.* 2007(e)ko . «Sarizotan as a treatment for dyskinesias in Parkinson's disease: A double-blind placebo-controlled trial», *Movement Disorders*, **22**, 179-186.
- [16] LANZA, K. eta C. BISHOP. 2018(e)ko . «Serotonergic targets for the treatment of l-DOPA-induced dyskinesia», *Journal of Neural Transmission*, **125**, 1203-1216.
- [17] SVENNINGSSON, P. *et al.* 2015(e)ko . «Eltoprazine counteracts l-DOPA-induced dyskinesias in Parkinson's disease: A dose-finding study», *Brain*, **138**, 963-973.
- [18] K.A., C., C. N.E., eta N. J.G. 2005(e)ko . «Short-term paroxetine treatment does not alter the motor response to levodopa in PD», *Neurology*, **64**, 1797-1798.
- [19] PICCONI, B. eta P. CALABRESI. 2014(e)ko . «Targeting metabotropic glutamate receptors as a new strategy against levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease?», *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, **29**, 715-9.
- [20] DELONG, M. R. eta T. WICHMANN. 2015(e)ko . «Basal Ganglia Circuits as Targets for Neuromodulation in Parkinson Disease.», *JAMA neurology*, **72**, 1354-60.
- [21] FOX, S. H. *et al.* 2011(e)ko . «The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease.», *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, **26 Suppl 3**, S2-41.
- [22] JOHNSTON, T. H., S. H. FOX, M. J. MCILDOWIE, M. J. PIGGOTT, eta J. M. BROTHIE. 2010(e)ko . «Reduction of L-DOPA-induced dyskinesia by the selective metabotropic glutamate receptor 5 antagonist 3-[(2-me-

- thyl-1,3-thiazol-4-yl)ethynyl]pyridine in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned macaque model of Parkinson's disease.», *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, **333**, 865-73.
- [23] RYLANDER, D. *et al.* 2010(e)ko. «A mGluR5 antagonist under clinical development improves L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian rats and monkeys», *Neurobiology of Disease*, **39**, 352-361.
- [24] MORIN, N., L. GRÉGOIRE, B. GOMEZ-MANCILLA, F. GASPARINI, eta T. DI PAOLO. 2010(e)ko . «Effect of the metabotropic glutamate receptor type 5 antagonists MPEP and MTEP in parkinsonian monkeys.», *Neuropharmacology*, **58**, 981-6.
- [25] GRÉGOIRE, L. *et al.* 2011(e)ko . «The acute antiparkinsonian and antidyskinetic effect of AFQ056, a novel metabotropic glutamate receptor type 5 antagonist, in L-Dopa-treated parkinsonian monkeys», *Parkinsonism & related disorders*, **17**, 270-6.
- [26] BERG, D. *et al.* 2011(e)ko . «AFQ056 treatment of levodopa-induced dyskinesias: results of 2 randomized controlled trials.», *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, **26**, 1243-50.
- [27] STOCCHI, F. *et al.* 2013(e)ko . «AFQ056 in Parkinson patients with levodopa-induced dyskinesia: 13-week, randomized, dose-finding study.», *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, **28**, 1838-46.
- [28] KUMAR, R. *et al.* 2016(e)ko . «Mavoglurant (AFQ056) in combination with increased levodopa dosages in Parkinson's disease patients.», *The International journal of neuroscience*, **126**, 20-4.
- [29] TRENKWALDER, C. *et al.* 2016(e)ko . «Mavoglurant in Parkinson's patients with l-Dopa-induced dyskinesias: Two randomized phase 2 studies.», *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, **31**, 1054-8.
- [30] BEZARD, E. *et al.* 2014(e)ko . «The mGluR5 negative allosteric modulator dipraglurant reduces dyskinesia in the MPTP macaque model», *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, **29**, 1074-9.
- [31] TISON, F. *et al.* 2016(e)ko . «A Phase 2A Trial of the Novel mGluR5-Negative Allosteric Modulator Dipraglurant for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease.», *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, **31**, 1373-80.
- [32] EMMITTE, K. A. 2017(e)ko . «mGlu5 negative allosteric modulators: a patent review (2013-2016)», *Expert opinion on therapeutic patents*, **27**, 691-706.
- [33] MERELLO, M., M. I. NOUZEILLES, A. CAMMAROTA, eta R. LEIGUARDA. 1999(e)ko . «Effect of memantine (NMDA antagonist) on Parkinson's disease: a double-blind crossover randomized study», *Clinical neuropharmacology*, **22**, 273-6.
- [34] HANAĞASI, H. A., G. KAPTANOGLU, H. A. SAHIN, eta M. EMRE. 2000(e)ko . «The use of NMDA antagonist memantine in drug-resistant dys-

- kinesias resulting from L-dopa.», *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, **15**, 1016-7.
- [35] KOBYLECKI, C., M. A. CENCI, A. R. CROSSMAN, eta P. RAVENS-CROFT. 2010(e)ko. «Calcium-permeable AMPA receptors are involved in the induction and expression of l-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease», *Journal of Neurochemistry*, **114**, 499-511.
- [36] EGGERT, K. *et al.* 2010(e)ko . «Safety and efficacy of perampanel in advanced Parkinson's disease: A randomized, placebo-controlled study», *Movement Disorders*, **25**, 896-905.
- [37] Y. HASHIZUME, M. OHGOH, M. UENO, T. HANADA, and Y. N. 2008(e)ko . «Effect of perampanel, a selective AMPA receptor antagonist, on L-DOPA-induced rotational behavior in L-DOPA primed 6-OHDA hemiparkinsonian rats», in *Proceedings of the Annual Meeting of the American Academy of Neurology*.
- [38] E. MIZUTA, M. UENO, T. HANADA, and S. K. 2008(e)ko . ««Effects of perampanel, a selective AMPA receptor antagonist, on L-DOPA induced dyskinesia in MPTP-treated cynomolgus monkeys», in *Proceedings of the Annual Meeting of the American Academy of Neurology*.
- [39] LATTANZI, S., E. GRILLO, F. BRIGO, eta M. SILVESTRINI. 2018(e)ko . «Efficacy and safety of perampanel in Parkinson's disease. A systematic review with meta-analysis», *Journal of Neurology*, **265**, 733-740.
- [40] HAUSER, R. A. 2009(e)ko . «Levodopa: Past, Present, and Future», *European Neurology*, **62**, 1-8.
- [41] CALABRESI, P., M. DI FILIPPO, V. GHIGLIERI, N. TAMBASCO, eta B. PICCONI. 2010(e)ko. «Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to-bedside gap.», *The Lancet. Neurology*, **9**, 1106-17.
- [42] TAMBASCO, N., M. ROMOLI, eta P. CALABRESI. 2018(e)ko . «Levodopa in Parkinson's Disease: Current Status and Future Developments.», *Current neuropharmacology*, **16**, 1239-1252.
- [43] CARACO, Y.; OREN, S.; LEWITT, P. 2013(e)ko . «Constant therapeutic levodopa (LD) plasma concentrations maintained by continuous subcutaneous (SC) administration of ND-0612, a novel formulation of LD/carbidopa (CD).», in *Movement Disorders*.
- [44] GILADI, N.; CARACO, Y.; GUREVICH, T.; DJALDETTI, R. 2015(e)ko. «Pharmacokinetics and safety of ND0612L (levodopa/carbidopa for subcutaneous infusion): results from a phase II study in moderate to severe Parkinson's disease», in *Proceedings of the Annual Meeting of the American Academy of Neurology*.
- [45] FREITAS, M. E., M. RUIZ-LOPEZ, eta S. H. FOX. 2016(e)ko . «Novel Levodopa Formulations for Parkinson's Disease», *CNS Drugs*, **30**, 1079-1095.
- [46] HAUSER, R. A. *et al.* 2013(e)ko . «Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients

- with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial.», *The Lancet. Neurology*, **12**, 346-56.
- [47] STOCCHI, F. *et al.* 2014(e)ko . «Comparison of IPX066 with carbidopa-levodopa plus entacapone in advanced PD patients», *Parkinsonism & Related Disorders*, **20**, 1335-1340.
- [48] NAUSIEDA, P. A. *et al.* 2015(e)ko . «Conversion to IPX066 from Standard Levodopa Formulations in Advanced Parkinson's Disease: Experience in Clinical Trials.», *Journal of Parkinson's disease*, **5**, 837-45.
- [49] LEWITT, P. A. *et al.* 2016(e)ko . «A randomized trial of inhaled levodopa (CVT-301) for motor fluctuations in Parkinson's disease.», *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, **31**, 1356-65.
- [50] LIPP, M. M., R. BATYCKY, J. MOORE, M. LEINONEN, eta M. I. FREED. 2016(e)ko . «Preclinical and clinical assessment of inhaled levodopa for OFF episodes in Parkinsons disease», *Science Translational Medicine*, **8**, 360ra136-360ra136.
- [51] OERTEL, W. *et al.* 2017(e)ko . «Randomized, placebo-controlled trial of ADS-5102 (amantadine) extended-release capsules for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease (EASE LID 3).», *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, **32**, 1701-1709.
- [52] FERREIRA, J. J. *et al.* 2016(e)ko. «Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial.», *The Lancet. Neurology*, **15**, 154-165.
- [53] LEES, A. J. *et al.* 2017(e)ko . «Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial.», *JAMA neurology*, **74**, 197-206.
- [54] WAGLE SHUKLA, A. *et al.* 2016(e)ko . «Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Therapy in Parkinson Disease: A Meta-Analysis», *PM&R*, **8**, 356-366.
- [55] CHEN, R., C. GERLOFF, J. CLASSEN, E. M. WASSERMANN, M. HALLETT, eta L. G. COHEN. 1997(e)ko . «Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters», *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, **105**, 415-421.
- [56] PASCUAL-LEONE, A., J. VALLS-SOLÉ, E. M. WASSERMANN, eta M. HALLETT. 1994(e)ko . «Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex», *Brain*, **117**, 847-858.
- [57] ELAHI, B., B. ELAHI, eta R. CHEN. 2009(e)ko . «Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function--systematic review of controlled clinical trials», *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, **24**, 357-63.
- [58] BENNINGER, D. H., K. ISEKI, S. KRANICK, D. A. LUCKENBAUGH, E. HOUDAYER, eta M. HALLETT. 2012(e)ko . «Controlled study of 50-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of Parkinson disease», *Neurorehabilitation and neural repair*, **26**, 1096-105.

- [59] SHIROTA, Y. 2013(e)ko . «Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) therapy for Parkinson disease», *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology*, **53**, 1050-2.
- [60] FLAMEZ, A. *et al.* 2016(e)ko . «Bilateral low frequency rTMS of the primary motor cortex may not be a suitable treatment for levodopa-induced dyskinesias in late stage Parkinson's disease», *Parkinsonism & related disorders*, **22**, 54-61.
- [61] SHIMAMOTO, H., TAKASAKI K., SHIGEMORI M., IMAIZUMI T., AYABE M., SHOJI H. 2001(e)ko . «Therapeutic effect and mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease», *J Neurol*, **248**, 48-52.
- [62] SHIMAMOTO, H., UGAWA Y eta KANAZAWA I. 2003(e)ko. «0.2-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation has no add-on effects as compared to a realistic sham stimulation in Parkinson's disease», *Mov disord*, **18**, 382-388.
- [63] HAMADA M., UGAWA Y., TSUJI S. 2008(e)ko . «High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease», *Mov Disord*, **23**, 1524-1531.
- [64] MATSUMOTO, H. eta Y. UGAWA. 2017(e)ko . «Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Parkinson's Disease: A Review», *Brain and nerve = Shinkei kenkyu no shinpo*, **69**, 219-225.