

АПОЛИПОПРОТЕИН E ϵ 4 И ДВИГАТЕЛНИ СИМПТОМИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН С КЪСНО НАЧАЛО

Р. Павлова¹, М. Петрова¹, Я. Желев¹, Е. Бояджиева², О. Белчева² и Л. Трайков¹

¹Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, МУ – София

²Център по молекулярна медицина и Катедра „Медицинска химия и биохимия“, МУ – София

APOLIPOPROTEIN E ϵ 4 AND MOTOR SYMPTOMS IN PATIENTS WITH LATE-ONSET PARKINSON'S DISEASE

R. Pavlova¹, M. Petrova¹, Ya. Zhelev¹, E. Boyadzhieva², O. Belcheva² and L. Traykov¹

¹Department of Neurology, Alexandrovsk Hospital, Medical University – Sofia

²Molecular Medicine Centre and Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University – Sofia

Резюме:

Болезтта на Паркинсон (БП) е невродегенеративно заболяване, характеризиращо се с моторни и немоторни симптоми. Моторните симптоми – статичен тремор, бради-/акинезия, ригидност и постурална нестабилност, се дължат на дегенерация на допаминергични неврони в субстанция nigra. Ролята на аполипопротеин E ϵ 4 алела (APOE ϵ 4), като рисков фактор за когнитивен спад и някои невропсихиатрични симптоми, като немоторни прояви при БП, са обект на изследване в ограничен брой проучвания с нееднозначни резултати. В достъпната до момента литература почти липсват проучвания, изследващи ефекта на APOE ϵ 4 алела по отношение на моторните прояви при това заболяване. Целта на настоящото проучване е да изследва влиянието на APOE ϵ 4 алела върху моторните симптоми при пациенти с БП с късно начало (> 40 г.). Проучването бе проведено в Клиниката по нервни болести, УМБАЛ „Александровска – София. Скринирани бяха общо 54 пациенти с БП с късно начало и с давност на заболяването от 2 до 5 год. APOE генотипът беше определен чрез PCR и RFLP анализ. В зависимост от наличието или отсъствието на APOE ϵ 4 алел, пациентите бяха разпределени в две групи: първа група – 18 носители на един APOE ϵ 4 и един APOE ϵ 3 алел (ϵ 4/ ϵ 3), втора група – 36 пациенти, хомозиготни по най-честия вариант – APOE ϵ 3 алела (ϵ 3/ ϵ 3). В посочената кохорта не бяха установени хомозиготни по APOE ϵ 4 алела индивиди (ϵ 4/ ϵ 4). Наличието и тежестта на двигателните нарушения бяха определяни чрез приложение на „Unified Parkinson's Disease Rating Scale“, Част III (UPDRS III) и скалата на Hoehn&Yahr. Резултатите от това проучване показват асоциация на APOE ϵ 4 алела, в хетерозиготно състояние и тежестта на някои двигателните симптоми, при пациенти с БП с късно начало и давност на заболяването 2-5 год.

Ключови думи:

APOE ϵ 4 алел, APOE ϵ 3 алел, болест на Паркинсон с късно начало, моторни симптоми

Адрес за кореспонденция:

Д-р Радка Павлова, Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“, бул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София, тел. 0893564375, e-mail: r1312@abv.bg

Summary:

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder, characterized by motor and non-motor symptoms. Motor symptoms include rest tremor, brady-/akinesia, rigidity and postural instability, caused by degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra. The role of apolipoprotein E ϵ 4 (APOE ϵ 4) allele as a risk factor for cognitive decline and neuropsychiatric features in PD has been widely discussed, although the studies have shown conflicting results. Studies focusing on the effect of APOE ϵ 4 allele on the motor symptoms in PD are still lacking. The aim of the study was to investigate the impact of APOE ϵ 4 allele on the motor symptoms in patients with late-onset PD (LOPD, age at onset > 40 yrs). The study was performed at the Clinic of Neurology, University

<p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>Hospital „Aleksandrovska“, in Sofia, Bulgaria. A total number of 54 patients with LOPD and disease duration of 2-5 years were screened. The APOE genotype was tested by PCR and RFLP analyses. Based on the genotype data, all patients were separated into two groups. The first group consisted of 18 patients that carried one APOE $\epsilon 4$ allele ($\epsilon 4/\epsilon 3$), and the second – 36 patients homozygous for the commonest of the APOE alleles – $\epsilon 3$ ($\epsilon 3/\epsilon 3$). There were no patients with $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotype in our cohort. The presence and the severity of motor symptoms (MS) were evaluated by Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part III (UPDRS III) and Hoehn & Yahr rating scale. The results of the study showed association of APOE $\epsilon 4$ allele with the severity of some motor symptoms in heterozygous LOPD patients, with 2-5 yrs duration of the disease.</p> <p>APOE $\epsilon 4$ allele, APOE $\epsilon 3$ allele, late-onset Parkinson's disease, motor symptoms</p> <p><i>Radka Pavlova, M. D., Department of Neurology, University Hospital "Aleksandrovska", 1 "G. Sofiyski" St., Bg-1431, Sofia, tel. +359 893564375, e-mail: r1312@abv.bg</i></p>
--	---

ВЪВЕДЕНИЕ

Болестта на Паркинсон (БП) е невродегенеративно заболяване, характеризиращо се с моторни и немоторни симптоми. Моторните симптоми – статичен тремор, бради-/акинезия, ригидност и постурална нестабилност се дължат на дегенерация на допаминергични неврони в субстанция нигра. Освен това в резултат на прогресията на заболяването или на допаминергичната терапия могат допълнително да се наблюдават и двигателни флукутации, дискинезии и дистонии.

Аполипопротеин Е (АпоЕ) е протеин с 3 изоформи, кодирани от 3 алела на *APOE* гена (19q.13) – съответно $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$, комбинирани в 6 възможни генотипа ($\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 4/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 4$). В централната нервна система (ЦНС) АпоЕ се секретира от астроцитите и микроглията и има определяща роля в невроналния растеж, репарация и реорганизация [2]. Освен това той е главен транспортер на холестерола в човешкия организъм, с афинитет на АпоЕ $\epsilon 4$ към VLDL (very low density lipoprotein) и LDL (low density lipoprotein), а АпоЕ $\epsilon 3$ и АпоЕ $\epsilon 2$ – към HDL (high density lipoprotein) [5]. Хомозиготите по *APOE* $\epsilon 4$ алела имат 3-15% по-висок холестерол и LDL в общата популация спрямо хомозиготите по *APOE* $\epsilon 3$. Cardiovascular Health Cognition Study показва, че АпоЕ $\epsilon 4$ има намалена анти-инфламаторна и повишена проинфламаторна активност и представлява рисков фактор за развитието на атеросклероза [15]. Едно японско проучване съобщава за роля на АпоЕ $\epsilon 4$ в апоптозата на невронални клетки, опосредствана от LDL рецептор-свързан протеин (LRP) и хетеротримерната гуанинтрифосфатаза [8].

Ролята на *APOE* $\epsilon 4$ алела като рисков фактор за когнитивен спад и някои невропсихиатрични симптоми при БП, е обект на изследване

в ограничен брой проучвания, резултатите от които са нееднозначни. Още по-малко са изследванията, фокусирани върху връзката на *APOE* $\epsilon 4$ алела и двигателните прояви при БП. В достъпната литература има данни само от едно проучване, което не установява статистически значим ефект на *APOE* $\epsilon 4$ алела, за развитието на дискинезии и дистонии при 231 пациенти с БП [5].

Настоящото проучване има за цел да изследва ролята на *APOE* $\epsilon 4$ алела върху моторните симптоми (статичен/постурален тремор, брадикинезия, ригидност, постурална нестабилност) при пациенти с БП, с начало след 40-годишна възраст и давност на заболяването 2-5 год.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването бе проведено в Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“ – София. Скринирани бяха общо 54 пациенти с БП с начало след 40-годишна възраст и давност на заболяването 2-5 год.

Диагнозата БП при всеки пациент бе потвърдена въз основа на подробна анамнеза, соматичен и неврологичен статус, лабораторни изследвания и компютърна томография (КТ) и/или магнитнорезонансна томография (МРТ) на главен мозък, в съответствие с "UK Parkinson's disease society brain bank" клинични диагностични критерии [15].

Генетичното изследване бе извършено в Център по молекулярна медицина, МУ – София. От всички пациенти бе изолирана геномна ДНК, след получаването на информирано съгласие. *APOE* генотипът бе определен чрез амплификация на ДНК от пациентите с полимеразна верижна реакция (PCR) и анализ на полимор-

физмите по дължината на рестрикционните фрагменти (RFLP) по метода на Hixson и Powers [14].

В зависимост от наличието или отсъствието на APOE $\epsilon 4$ алел пациентите бяха разпределени в две групи: първа група – 18 носители на един APOE $\epsilon 4$ и един APOE $\epsilon 3$ алел ($\epsilon 4/\epsilon 3$), втора група – 36 пациенти, хомозиготни по най-честия APOE алел – $\epsilon 3$ ($\epsilon 3/\epsilon 3$). Група с хомозиготни по APOE $\epsilon 4$ алела ($\epsilon 4/\epsilon 4$) пациенти не бе обособена, тъй като лица с този генотип не бяха установени в изследваната кохорта.

Оценката на моторните симптоми беше направена чрез прилагането на UPDRS, III част (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) и скалата на Hoehn & Yahr.

Статистическата обработка на получените резултати е с „Independent – Samples T Test“/IBM SPSS Statistics 20.0.

РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от проведеня анализ (табл. 1) не показват статистически значими разлики между двете групи пациенти по отношение на средноаритметичните показатели за възраст, давност на заболяването и образователни години. По отношение на пола на изследваните лица – и в двете групи броят на мъжете е по-висок.

Таблица 1. Характеристика на включените групи

Показател	Генотип	Mean (SD)	p
Възраст	$\epsilon 4/\epsilon 3$	66,87 (7.6)	0.933
	$\epsilon 3/\epsilon 3$	57,63 (8.9)	
Давност	$\epsilon 4/\epsilon 3$	2.75 (1.1)	0.984
	$\epsilon 3/\epsilon 3$	2.74 (1.3)	
Образование	$\epsilon 4/\epsilon 3$	12.3 (3.7)	0.183
	$\epsilon 3/\epsilon 3$	13.9 (4.0)	
Пол	$\epsilon 4/\epsilon 3$	13 м/5 ж	0.657
	$\epsilon 3/\epsilon 3$	22 м/14 ж	

Таблица 2. Тежест на двигателни прояви в зависимост от APOE $\epsilon 4$ генотипа

Двигателна оценка	$\epsilon 4/\epsilon 3$ Mean (\pm SD)	$\epsilon 3/\epsilon 3$ Mean (\pm SD)	p
Говор	1.5 (0.52)	0.97 (0.66)	0.004
Мимика	2.00 (0.73)	1.66 (0.68)	0.127
Стат. тремор на главата	0.13 (0.34)	0.16 (0.49)	0.810
Стат. тремор на дясна ръка	1.25 (1.24)	0.89 (0.86)	0.307
Стат. тремор на лява ръка	0.00 (0.00)	0.32 (0.66)	0.229
Стат. тремор на десен крак	1.00 (0.89)	0.74 (0.64)	0.229
Стат. тремор на ляв крак	0.13 (0.34)	0.11 (0.45)	0.826
Пост. тремор на дясна ръка	1.00 (0.89)	0.74 (0.64)	0.229
Пост. тремор на лява ръка	0.75 (0.86)	1.00 (0.87)	0.337
Ригидност на врата	1.25 (0.86)	0.95 (0.80)	0.207
Ригидност на дясна ръка	1.63 (0.89)	1.26 (0.92)	0.188
Ригидност на лява ръка	1.63 (1.36)	1.00 (0.81)	0.102
Ригидност на десен крак	1.75 (0.86)	1.63 (0.87)	0.615
Ригидност на ляв крак	1.63 (1.36)	1.00 (0.81)	0.102
Пръсти на дясна ръка	2.25 (0.45)	1.77 (0.94)	0.004
Пръсти на лява ръка	2.13 (1.09)	1.68 (0.87)	0.122
Лява длан	1.75 (0.86)	1.51 (0.81)	0.303
Дясна длан	2.00 (0.00)	1.60 (0.69)	0.000
Лява ръка	1.75 (0.96)	1.17 (0.80)	0.008
Дясна ръка	1.00 (0.73)	0.86 (0.55)	0.379
Движ. на десен крак	1.25 (0.86)	0.89 (0.67)	0.127
Движ. на ляв крак	1.00 (0.73)	0.86 (0.55)	0.379
Ставане	1.25 (0.45)	0.42 (0.70)	0.070
Поза	1.1 (0.76)	1.2 (0.56)	0.784
Походка	1.25 (0.45)	0.91 (0.70)	0.070
Постурална нестабилност	1.75 (0.45)	1.31 (0.58)	0.006
Обща брадикинезия	2.75 (0.68)	1.95 (0.77)	0.282
UPDRS – сумарна оценка	36.8 (10.70)	29.3 (9.59)	0.008
Hoehn&Yahr скор	2.75 (0.45)	2.49 (0.56)	0.081

Резултатите на пациентите от скалата за оценка на двигателна активност (UPDRS Part III) в зависимост от техния генотип са представени на табл. 2.

Проучването не показва статистически значима разлика между групата на ε4/ε3 и ε3/ε3 носителите по отношение на: сумарната средноаритметична оценка за мимика (p = 0.127), статичен тремор на главата (p = 0.827), статичен тремор на дясна ръка (p = 0.307), статичен тремор на лява ръка (p = 0.229), статичен тремор на десен крак (p = 0.229), статичен тремор на ляв крак (p = 0.826) постурален тремор на лява ръка (p = 0.337), постурален тремор на дясна ръка (p = 0.229), ригидност на вратна мускулатура (p = 0.207), ригидност на дясна ръка (p = 188), ригидност на лява ръка (p = 0.102), ригидност на десен крак (p = 615), ригидност на ляв крак (p = 0.102), подвижност на I-II пръст на лява ръка (p = 0.122), подвижност на лява длан (p = 0.303), пронация/супинация на дясна ръка (p = 0.379), подвижност на десен крак (p = 0.127), подвижност на ляв крак (p = 0.379), ставане (p = 0.070), поза (p = 0.784), походка (p = 0.70), обща брадикинезия (p = 0.282), Hoehn & Yahr скор (p = 0.081).

Проучването установи статистически значима разлика между двете групи в сумарната средноаритметична оценка по отношение на: говор (p = 0.004), подвижност на I-II пръст на дясната ръка (p = 0.004), сгъване/разгъване на дясна длан (p = 0.000), пронация/супинация на лява ръка (p = 0.008), постурална нестабилност (p = 0.006) и сумарна оценка по UPDRS III част (p = 0.008).

ОБСЪЖДАНЕ

Болестта на Паркинсон е невродегенеративно заболяване с прогресивен ход. Давността на заболяването е основен фактор, свързан със спектъра и тежестта на клиничните прояви, в т. ч. и моторните симптоми. В публикуваните резултати от малкото налични до момента тематично свързани проучвания не става ясно разпределението на пациентите по този показател.

В нашето проучване, с цел по-добра съпоставимост, са включени само пациенти в ранна фаза на БП. Резултатите показват тенденция за по-високи средноаритметични стойности на оценките от някои проби за брадикинезия в групата с APOE ε4/ε3 генотип, в сравнение с групата с APOE ε3/ε3 генотип. Статистически значима разлика между двете групи се установява по отношение на засягането на говора и скоростта на движенията в дисталните части на горните крайници. Прави впечатление известна асиметрия в показателите по отношение на леви/десни

и горни/долни крайници. Тя би могла да бъде обяснена с характерните за БП асиметрично начало и прогресия – с първоначално ангажиране на един крайник и постепенното въвличане на останалите.

Също така статистически значим ефект се отчита и по отношение на по-изразените прояви на постурална нестабилност и по-високата сумарна двигателна оценка по UPDRS в групата с APOE ε4 алел. Това ни дава основание да приемем, че носителите на този алел са предразположени към по-тежко клинично протичане на заболяването в сравнение с носителите.

Съгласно скалата за стадиране на патологичните промени в нервната система при БП засягането на допаминергичните неврони на субстанция нигра (SN), съответстващо на развитието на моторни белези, става в стадии 3 и 4 по Braak [4]. Първоначалната изява на моторните симптоми, както е известно, започва при 80% дефицит на допамин в путамена и възниква при загуба на над 60% от допаминергичните неврони в компактната част на SN. Прави впечатление, че степента на допаминергичния дефицит в стриатума не съответства на нивото на невронална загуба в SN, което подсказва, че именно допаминергичните терминали на стриатума са основната мишена на патологичния процес и че невроналната загуба в субстанция нигра вероятно става по т. нар. „dying back” механизъм. Характерен е патернът на клетъчна смърт, като най-засегнатата структура от допаминергичната депривация се оказва дорзолатералният путамен [2]. По-малко засегнати са мезолимбичните допаминергични неврони във вентралния тегментум, както и основната проекционна структура на допаминергичните неврони – опашатото ядро [20, 26]. Допълнително невропатологичните изследвания при БП описват характерна топология на патологичния процес, различна от патерна на невронална загуба при нормалното стареене. В първия случай се засяга предилекционно вентролатералната и каудалната част на SN, а във втория – предимно нейната дорзомедиална част [10]. Други структури в ЦНС, като дорзолатералния префронтален кортекс (ДПК), които също получават допаминергични проекции, са по-малко засегнати от дегенеративния процес. ДПК е основна проекционна структура за допаминергичните неврони от вентралния тегментален регион, който остава относително съхранен при БП. Освен това в стриатума механизъмът на отстраняване на допамина от синапсите е силно зависим от участието на допаминовия транспортер за разлика от ДПК например където и други моноаминергични транспортери

и ензимът катехол-ортометилтрансфераза имат значителна роля в този процес [8].

Проучванията върху модели на токсично-индуциран паркинсонизъм и при генетичните форми на БП насочват към две основни хипотези за патогенетичните механизми за развитие на заболяването. Според едната хипотеза в основата на дегенеративния процес стои формирането на протеини с дефектна структура и отлагането им под формата на агрегати в чувствителните неврони. Втората хипотеза акцентира върху значението на митохондриалната дисфункция, свързана с отделяне на високи нива на свободни радикали и оксидативен стрес. Тези два механизма не са взаимно изключващи се и вероятно между тях съществуват причинно-следствени връзки, които са обект на проучвания [8].

Все още не е ясно дали многото молекулярни механизми, водещи до невронална загуба при БП в крайна сметка конвергират върху универсални процеси, какъвто например е апоптозата, или съществуват множество дивергентни пътища за загуба на неврони. Както е известно, апоптозата, като форма на програмирана клетъчна смърт, се активира от вътреклетъчни сигнални механизми и има ключова роля в поддържането на хомеостазата в различни системи от човешкото тяло. Съществува предположение, че дисрегулация на този процес в ЦНС може да доведе до развитието на невродегенерация и в частност на БП. Някои автори допускат роля и на други, неапоптозни форми на програмирана клетъчна смърт [6, 21].

Данните от нашето проучване насочват към влияние на *APOE* $\epsilon 4$ алела върху тежестта на някои двигателни симптоми в ранния стадий на БП. По какъв начин този алел би могъл да модифицира основния патологичен процес, е все още неясно. Значението на липопротеина за много процеси – на невронален растеж, репарация, реорганизация, апоптоза, отлагане на протеини и др., както и вероятната функционална нееквивалентност на трите изоформи, насочват към различни възможни патогенетични механизми, във взаимодействие с други генетични, епигенетични фактори и фактори на средата.

Основен лимитиращ фактор в проучването е сравнително малкият брой пациенти. Това намалява възможността да бъде обхваната по-широка гама от двигателни прояви при болни с БП с късно начало. От друга страна, липсата на група, хомозиготна по *APOE* $\epsilon 4$ алела ($\epsilon 4/\epsilon 4$) не дава възможност за оценка на евентуален кумулативен ефект.

В заключение, данните, получени при изследването на нашата група, са в подкрепа на хипотезата за връзка между *APOE* $\epsilon 4$ алела и тежестта на определени двигателни прояви при БП. Допълнително потвърждаване и уточняване на ролята на *APOE* алелите изисква провеждането на проучвания върху по-големи групи пациенти, в различни стадии на заболяването.

По-голямата част от средствата за осъществяването на това проучване е осигурена от Проект № 25/2012 г., МУ – София.

Библиография

1. Aarsland, D. et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. – J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, **67**, 1999, 492-496.
2. Bernheimer, H. et al. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. – J. Neurol. Sci., **20**, 1973, 415-455.
3. Boyles, J., L. Notterpek et L. Anderson. Accumulation of apolipoproteins in the regenerating and remyelinating mammalian peripheral nerve: identification of apolipoprotein D, apolipoprotein A-IV, apolipoprotein E, and apolipoprotein A-I. – J. Biol. Chem., **265**, 1990, № 29, 17805-17815.
4. Braak, H. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. – Neurobiol. Aging, **24**, 2003, 197-211.
5. Cervantes-Arriaga, A. et al. Association of apolipoprotein E polymorphisms and dopamine replacement therapy complications in Parkinson's disease. – Mov. Disord., **27**, 2012, Suppl. 1, 1369.
6. Clarke, P. G. H. Apoptosis versus necrosis. – In: Cell Death and Diseases of the Nervous System. V. E. Koliatsos and R. R. Ratan (Eds.). New Jersey, Humana Press, 1999, 3-28.
7. Cole, S. A. et al. Depression and disability in Parkinson's disease. – J. Neuropsych., **8**, 1996, 20-25.
8. Dauer, W. et S. Przedborski. Parkinson's Disease. – Rev. Mechanisms and Models Neuron, **39**, 2003, 889-909.
9. Dong, L. et K. Weisgraber. Human apolipoprotein E4 domain interaction. Arginine 61 and glutamic acid 255 interact to direct the preference for very low density lipoproteins. – J. Biol. Chem., **271**, 1996, № 32, 19053-19057.
10. Fearnley, J. M. et A. J. Lees. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. – Brain, **114**, 1991, 2283-2301.
11. Feldman, B., J. Chapman et A. D. Korczyn. Apolipoprotein epsilon4 advances appearance of psychosis in patients with Parkinson's disease. – Acta Neurol. Scand., **113**, 2006, 14-17.
12. Goetz, C. G. et al. Genetic variation analysis in Parkinson disease patients with and without hallucinations: case-control study. – Arch. Neurol., **58**, 2001, 209-213.
13. Hashimoto, Y. et al., Neuronal Apoptosis by Apolipoprotein E4 through Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein and Heterotrimeric GTPases. – J. Neurosci., **20**, 2000, 8401-8409.
14. Hixson, J. E. et P. K. Powers. Restriction isotyping of human apolipoprotein A-IV: rapid typing of known isoforms and detection of a new isoform that deletes a conserved repeat. – J. Lipid Res., **32**, 1991, 1529-1535.

15. Hughes, A. J. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. – JNNP, 55, 1992, 181-184.
16. Kuhl, D. E. et al. In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. – Ann. Neurol., 40, 1996, 399-410.
17. Levy, M. et al. Apathy is not depression. – J. Neuropsych. Clin. Neurosci., 10, 1998, 314-319.
18. Papapetropoulos, S. et al. Phenotypic associations of tau and ApoE in Parkinson's disease. – Neurosci. Letters, 414, 2007, 141-144.
19. Perry, E. K. et al. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? – Trends Neurosci., 22, 1999, 273-280.
20. Price, K. S., I. J. Farley et O. Hornykiewicz. Neurochemistry of Parkinson's disease: relation between striatal and limbic dopamine. – Adv. Biochem. Psychopharmacol., 19, 1978, 293-300.
21. Sperandio, S., I. de Belle et D. E. Bredesen. An alternative, nonapoptotic form of programmed cell death. – Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97, 2000, 14376-14381.
22. Starkstein, S. E. et al. Reliability, validity and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. – J. Neuropsych. Clin. Neurosci., 4, 1992, 134-139.
23. Starkstein, S. E. et al. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. – Mov. Disord., 13, 1998, 29-33.
24. Szekely, C. et al. NSAID use and dementia risk in the Cardiovascular Health Study: role of APOE and NSAID type. – Neurology, 70, 2008, № 1, 17-24.
25. Tandberg, E. et al. Risk factors for depression in Parkinson's disease. – Arch. Neurol., 54, 1997, 625-630.
26. Uhl, G. R. et al. Dopamine transporter messenger RNA in Parkinson's disease and control substantia nigra neurons. – Ann. Neurol., 35, 1994, 494-498.
27. Van der Mast, R. C. et D. Fekkes. Serotonin and amino acids: partners in delirium pathophysiology? – Semin. Clin. Neuropsych., 5, 2000, 125-131.
28. Walker, L. et al. Apolipoprotein E4 promotes the early deposition of A-beta42 and then A-beta40 in the elderly. – Acta Neuropathol., 100, 2000, № 1, 36-42.
29. Whitehouse, P. J. Clinical and neurochemical consequences of neuronal loss in the nucleus basalis of Meynert in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. – Adv. Neurol., 45, 1987, 393-397.
30. Wisniewski, T. et al. Apolipoprotein E: binding to soluble Alzheimer's β amyloid. – Biochem. Biophys. Res. Commun., 192, 1993, № 2, 359-365.
31. Zahodne, L. et H. Fernandez. A review of the pathophysiology and treatment of psychosis in Parkinson's disease. – Drugs Aging., 25, 2008, 665-682.
32. Zoldan, J. et al. Psychosis in advanced Parkinson's disease: treatment with ondansetron, a 5-HT3 receptor antagonist. – Neurology, 45, 1995, 1305-1308.

Постъпила за печат на 5 април 2013 г.



**От 2010 г. в Централна медицинска библиотека
се изгражда репозиториум на дигитални публикации
(книги, статии, лекции, презентации и други научни
и образователни материали).**

Целта на нашия репозиториум, както на всички подобни институционални архиви, е свободно разпространение на научни публикации в глобалната мрежа; популяризиране на българската медицинска наука; дълготрайно съхранение на електронни документи (които има голяма вероятност да са неизвестни за читателите и съответно да не се ползват); преодоляване на икономическите препятствия пред издателската дейност.

<http://nt-cmb.medun.acad.bg:8080/jspui>