АПОЛИПОПРОТЕИН Е ε4 И НЕМОТОРНИ СИМПТОМИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН С КЪСНО НАЧАЛО

Р. Павлова[1], М. Петрова[1], Ш. Мехрабиан[1], К. Михова[2], Р. Кънева[2], В. Митев[2] и Л. Трайков[1]

[1]Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска", Медицински университет – София
[2]Център по молекулна медицина, Катедра „Медицинска химия и биохимия",
Медицински университет – София

APOLIPOPROTEIN E ε4 AND NON-MOTOR SYMPTOMS IN PATIENTS WITH LATE ONSET PARKINSON`S DISEASE

R. Pavlova[1], M. Petrova[1], S. Mehrabian[1], K. Mihova[2], R. Kaneva[2], V. Mitev[2] and L. Traykov[1]

[1]Department of Neurology, UMHAt „Alexandrovska", Medical University – Sofia
[2]Molecular Medicine Centre and Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University – Sofia

***Резюме**. Болестта на Паркинсон (БП) е невродегенеративно заболяване, характеризиращо се с моторни и немоторни симптоми (НМС). Немоторните симптоми (вегетативни, когнитивни, невропсихиатрични, сетивни нарушения, нарушения в съня и др.) са често представени и имат пряко отношение към инвалидизацията и влошаването на качеството на живот на хората с БП. Резултатите от проведените проучвания показват, че носителството на ε4 алела на гена за аполипопротеин Е (APOE) е свързано с повишен риск от когнитивни и някои невропсихиатрични нарушения при болестта на Алцхаймер с късно начало (БА). Ролята на ε4 алела на APOE за развитието на НМС при БП все още не е детайлно проучена, а резултатите от малкото проведени изследвания до момента са противоречиви. Целта на настоящото проучване е да се изследва ролята на APOE ε4 алела за развитието на немоторни белези при БП с късно начало (след 40 год.). Проучването е проведено в Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска" – София. Скринирани са 79 пациенти с БП с късно начало, след подписване на информирано съгласие. APOE генотипът е определен чрез PCR и RFLP анализ. Въз основа на генотипната характеристика пациентите са разпределени в две групи: първа група – 19 пациенти с един APOE ε4 и един APOE ε3 алел (ε4/ε3), втора група – 60 пациенти хомозиготни по най-честия вариант – APOE ε3 алела (ε3/ε3). Наличието на НМС е определяно чрез приложение на специализиран „Въпросник за немоторни белези", под формата на интервю с пациента. Резултатите от това проучване показват статистически значима разлика по отношение на някои немоторни белези, в зависимост от APOE ε4 генотипа, при пациенти с БП с късно начало.*

***Ключови думи:** аполипопротеин Е, болест на Паркинсон/късно начало, немоторни белези*

***Summary.** Parkinso's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by the motor and non-motor symptoms (NMSs). NMSs (vegetative, cognitive, neuropsychiatric changes, sensory symptoms, sleep disturbances, other) are frequently presented and their severity is directly related to patient's disability and poor quality of life. Previous studies have shown that the presence of ε4 allele of apolipoprotein E (APOE) is a genetic risk factor for cognitive and neuropsychiatric changes in late onset Alzheimer's disease (LOAD). The role of APOE ε4 on NMS in PD is still unclear – there is a limited number of studies with controversial results. The aim of the study was to evaluate the presentation of NMSs in patients with late onset Parkinson's disease (LOPD), depending on their Apolypoprotein E ε4 genotype (APOE ε4). The study was performed*

at the Clinic of Neurology – University Hospital „Alexandrovska", Sofia. A total of 79 patients with LOPD was screened, after signing an informed consent form. APOE genotypes were tested by PCR and RFLP analyses. Based on the genotype data, all patients were allocated into two groups: the first – consisting of 19 patients carrying one APOE ε4 and one ε3 allele (ε4/ε3), the second – consisting of 60 patients homozygous for the commonest APOE allele – ε3 (ε3/ε3). The NMSs were evaluated by the "NMS Questionnaire". The results of the study show a statistically significant difference of the presentation of some NMSs in the LOPD patients, depending on their APOE ε4 genotype

Key words: *apolopoprotein E, late-onset Parkinson`s disease, non-motor symptoms*

Въведение

Болестта на Паркинсон (БП) клинично се характеризира с моторни и немоторни симптоми (НМС). Моторните симптоми са резултат от дегенерация на допаминергични неврони в компактната част на субстанция нигра с отлагането на т.нар. телца на Lewy, а немоторните – от въвличането и на други нервни структури и трансмитерни системи: норадренергична (locus coeruleus), серотонинергична (raphe), холинергична (nucleus basalis Meynert, дорзалното моторно ядро на nervus vagus), мозъчната кора, олфакторния булбус, автономната нервна система [7, 23].

Немоторни симптоми при БП са описани за първи път през 1817 г. от д-р James Parkinson. В „Essay on the shaking palsy" той обръща внимание на прояви като нарушения в съня, запек, говорни и гълтателни нарушения, повишено слюноотделяне и инконтиненция на урина [20]. Понастоящем е известно, че някои от НМС възникват много рано в хода на заболяването – години или дори десетилетия преди появата на двигателните симптоми, и могат да послужат за ранна идентификация на рискови пациенти. При наличието на ефективна допаминергична терапия за двигателните симптоми, НМС се оказват и основен прогностичен фактор при тези пациенти, свързан с тяхната инвалидизация [27, 30]. Някои НМС, като ортостатизъм, халюцинации, сомнолентност, инсомния, отоци по краката и др., биха могли да бъдат страничнен ефект от самата допаминергична терапия. Освен при БП подобни нарушения (когнитивни, поведенчески промени, дизавтономия и др.) могат да бъдат наблюдавани и при Паркинсон плюс синдромите и понякога да доведат до значителни диференциалнодиагностични затруднения [17].

При най-честото невродегенеративно заболяване (НДЗ) на централната нервна система (ЦНС) – болестта на Алцхаймер (БА), има данни, че носителството на ε4 алела на *APOE* гена (19q.13) представлява рисков фактор за поява на спорадични форми с късно начало, по-изразени когнитивни нарушения и специфичен патерн от невропсихиатрични прояви [1, 2]. Счита се, че този алел благоприятства развитието на патологичния процес, като способства за отлагането на екстрацелуларен бета-амилоид и формирането на интраневронни тау-депозити под формата на неврофибрилерни дегенерации [10, 22].

Болестта на Паркинсон, невропатологично, също се характеризира с интраневронни отлагания – на протеина алфа-синуклеин, под формата на т.нар. телца на Lewy. Изследванията по отношение на ролята на *APOE* ε4 алела при това заболяване са значително по-малко на брой и често – с противоречиви резултати [12]. Има проучвания, които установяват, че *APOE* ε4 алелът може да стимулира коровото разпространение на телцата на Lewy и да увеличи риска от развитие на деменция [14, 18, 21]. По отношение на друг НМС – обонятелните нарушения, данните от изследване при 295 пациенти с БП не потвърждават връзка с *APOE* ε4 носителство [11]. Според Feldman и сътр. *APOE* ε4 алелът може да благоприятства развитието на психоза при пациенти с БП [13]. В достъпната литература липсват данни за проведени изследвания, върху ролята на *APOE* ε4 алела за развитие на други НМС, извън олфакторните, когнитивните и някои невропсихиатрични нарушения.

Целта на представеното проучване е да се изследва ролята на *APOE* ε4 алела за развитието на немоторни белези при болестта на Паркинсон с късно начало (след 40 год.).

Материал и методи

Проучването бе проведено в Клиниката по нервни болести, УМБАЛ „Александровска" – София. Скринирани бяха общо 79 пациенти с БП с късно начало, след подписване на информирано съгласие. Те бяха разпределени в две групи, в зависимост от наличието или отсъствието на *APOE*

ε4-алел: първа група – 19 носители на един *APOE* ε4 и един *APOE* ε3 алел (ε4/ε3), втора група – 60 пациенти, хомозиготни по най-честия вариант на *APOE* – ε3 алела (ε3/ε3). Група с хомозиготни по *APOE* ε4 алела (ε4/ε4) не бе обособена, тъй като подобен генотип не бе открит.

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 главния мозък, в съответствие с "UK Parkinson`s disease society brain bank" клинични диагностични критерии [16].

APOE генотипът бе определен чрез PCR и RFLP по метода на Hixson и Powers [15]. Генотипизирането бе извършено в Център по молекулна медицина, МУ – София, насляпо спрямо резултатите от невропсихиатричното изследване.

Наличието на НМС бе определяно чрез приложение на специализиран „Въпросник за немоторни белези" (NMSQuest), под формата на интервю с пациента.

Допълнителна оценка на състоянието на пациентите е направена чрез прилагане на скринингова скала за общ когнитивен капацитет (MMSE) и скала за оценка на двигателни функции (UPDRS – III част).

Статистическата обработка на получените резултати е проведена чрез "Mann-Whitney test"/ IBM SPSS Statistics 20.0.

Резултати

Резултатите от проведения статистически анализ при носителите на *APOE* ε4 алел показват тенденция за по-ниски средни стойности на общия когнитивен статус и по-високи при скалата за оценка на двигателната активност, без да достигат ниво на статистическа значимост в представената извадка (табл. 1).

Подобна тенденция се наблюдава и по отношение на малко по-високата средна възраст в тази група, без отново да достига статистическа значимост.

Резултатите на пациентите от невропсихиатричната скала в зависимост от техния генотип са представени в табл. 2.

Проучването показва статистически значима разлика между двете групи по отношение на: диспептични прояви (p = 0.003), промяна в теглото (p = 0.005), халюцинации (p = 0.000) и сънливост през деня (p = 0.005) в посока на увеличение за *APOE* ε4/ε3 носителите.

Таблица 1. Характеристика на включените групи

Показател	Генотип	Mean (SD)	p
MMSE*	ε4/ε3	24,63 (5.2)	0.288
	ε3/ε3	27,87 (1.9)	
UPDRS** III част	ε4/ε3	47,25 (15.2)	0.603
	ε3/ε3	37,13 (16.5)	
Възраст	ε4/ε3	66,87 (7.6)	0.933
	ε3/ε3	57,63 (8.9)	
Давност	ε4/ε3	6,50 (2.2)	0.618
	ε3/ε3	5,25 (2.5)	
Образование	ε4/ε3	12.3 (3.7)	0.183
	ε3/ε3	13.9 (4.0)	
Пол	ε4/ε3	14 м/5 ж	0.657
	ε3/ε3	38 м/22 ж	

*MMSE – скала за оценка на общ когнитивен капацитет (макс. 30 т.);
**UPDRS III част – скала за оценка на двигателни прояви (макс. 108 т.)

Много близки до нивото на статистическа значимост са разликите между двете групи пациенти по отношение на: чувство за непълно изхождане (p = 0.69), нощно уриниране (p = 0.69), затруднена концентрация (p = 0.69), падания (p = 0.69), психотични прояви (p = 0.61).

Проучването не показва статистически значима разлика, между групата на *APOE* ε4/ε3 и *APOE* ε3/ε3 носителите, по отношение на: повишено слюноотделяне (p = 0.484), нарушен вкус и/или обоняние (p = 0.587), дисфагия (p = 0.107), обстипация (p = 0.441), изпускане по голяма нужда (p = 0.606), внезапни позиви за уриниране (p = 0.482), неприятни сетивни усещания (p = 0.176), субективни паметови нарушения (p = 0.392), апатия (p = 0.587), чувство на тъга (p = 0.159), чувство на безпокойство/напрегнатост/страх (p=0.145), нарушения в либидото (p = 0.189), нарушения в потентността (p = 0.191), причерняване пред очите/замайване (p = 0.392), нарушения в съня (p = 0.822), кошмарни сънища (p = 0.189), говор/движения по време на сън (p = 0.091), неприятни усещания в краката с необходимост от движение (p = 0.538), отоци по краката (p = 0.471), повишено потоотделяне (p = 0.657), епизоди на двойно виждане (p = 1.000).

Таблица 2. Честота на немоторните белези, в зависимост от APOE генотипа

АПОЕ	НМС	Mean Rank	p	НМС	Mean Rank	p	НМС	Mean Rank	p
ε4/ε3	Повишено слюноотделяне	23.25	0.484	Необяснима промяна в теглото	26.06	0.005	Сънливост през деня	26.06	0.005
ε3/ε3		20.45			17.05			17.05	
ε4/ε3	Нарушен вкус и/или обоняние	21.69	0.587	Субективни паметови нарушения	22.00	0.392	Нарушения в съня	20.69	0.822
ε3/ε3		19.56			18.83			19.82	
ε4/ε3	Дисфагия	25.50	0.107	Апатия	21.69	0.587	Кошмарни сънища	22.5	0.189
ε3/ε3		19.25			19.56			17.7	
ε4/ε3	Диспепт. прояви	26.75	0.003	Халюцинации	27.25	0.000	Говор/движение по време на сън	24.00	0.091
ε3/ε3		18.26			18.13			18.30	
ε4/ε3	Обстипация	21.75	0.441	Затруднена концентрация	25.56	0.069	Нериятни усещания в краката	20.25	0.538
ε3/ε3		18.90			18.56			18.00	
ε4/ε3	Изпускане по голяма нужда	19.00	0.606	Тъга	25.00	0.159	Отоци по краката	20.50	0.471
ε3/ε3		19.63			19.38			17.53	
ε4/ε3	Чувство за непълно изхождане	25.56	0.069	Безпокойство, напрегнатост, страх	23.50	0.145	Повишено потоотделяне	19.50	0.657
ε3/ε3		18.56			18.43			18.21	
ε4/ε3	Внезапни позиви за уриниране	21.06	0.482	Нарушено либидо	22.50	0.189	Епизоди на двойно виждане	18.00	1.000
ε3/ε3		18.43			17.70			18.00	
ε4/ε3	Нощно уриниране	25.56	0.069	Нарушена потентност	23.40	0.191	Причерняване пред очите, замайване	22.00	0.392
ε3/ε3		18.56			18.60			18.83	
ε4/ε3	Неприятни сетивни усещания	23.86	0.176	Падания	25.56	0.069	Психотични прояви	20.25	0.061
ε3/ε3		19.16			18.56			18.00	

Обсъждане

Резултатите от нашето проучване показват асоциация на *APOE* ε4 алела и НМС от психотичния спектър (халюцинации), вегетативни (диспептични прояви, промяна в теглото) и дневна сънливост.

Тяхната генеза би могла да се интерпретира в светлината на съвременните познания за подлежащите невропатологични промени при БП. Предложената 6-степенна невропатологична скала от Braak и сътр. [6] дава възможност да се проследи хронологията на засегнатите структури и по този начин да се обясни последователното развитие на наблюдаваните НМС в хода на заболяването. Съгласно тази скала най-рано, в първия стадий на БП, се засягат олфакторният булб и предното олфакторно ядро, което обяснява обонятелната дисфункция в премоторния стадий на БП. Във втория стадий патологичните промени обхващат ниските отдели на мозъчния ствол, където се намират регионите, регулиращи хомеостазата на съня и други автономни функции. Сънят може да се засегне и чрез нарушения в поддържане на цикъла сън–бодърстване, свързан с промени в таламокортикалните проекции. Въвличането на педункулопонтинното ядро, locus coeruleus и серотонинергичните ядра са ключови за възникване на зрителните халюцинации и нарушенията в REM съня [5, 24, 25]. Въвличането на дорзалното вагусово ядро може да обясни наличието на констипация при болни с БП. Типичната двигателна триада – статичен тремор, ригидност и брадикинезия, възниква едва в стадии 3 и 4 по Braak, когато невродегенеративният процес обхваща substantia nigra и другите базални ядра. Стадии 5 и 6 корелират с разпространение на телцата на Lewy в лимбичните структури и неокортекса, когато пациентите развиват невропсихиатрични нарушения като депресия, когнитивни нарушения и зрителни халюцинации.

Немоторните симптоми, показали асоциация с *APOE* ε4 алела в нашето проучване, са свързани с промени в анатомични структури от различни етажи на нервната система.

За ексцесивната дневна сънливост се предполага, че възниква в резултат на няколко фактора: от една страна, самия патологичнен процес, от друга – ефекта от нарушения нощен сън, и от трета – страничните ефекти на антипаркинсоновите медикаменти. Наблюдава се при до 50% от пациентите с БП и може да бъде предклиничен маркер на заболяването. Предполага се, че може да бъде резултат от въвличане в дегенеративния процес, в стадии 1 и 2 по Braak, на супрахиазматичното ядро, регулиращо денонощните ритми и хипоталамични неврони, продуциращи регулаторния пептид хипокретин (орексин) [3].

Халюцинации и делюзии се наблюдават при до 40% от пациентите с БП. До 20% от психозите при БП се дължат на антипаркинсоновата терапия – страничен ефект, който значително затруднява идентифицирането на други причини за това състояние. Те могат да се развият спонтанно или в асоциация с когнитивни нарушения, on-off феномен, нарушения в настроението, делир или под влияние на други психоактивни медикаменти [29].

Психотичните синдроми могат да бъдат категоризирани в три групи. *Първата група* включва зрителни халюцинации (цветни, вивидни описания на животни и хора) при запазена сетивност и критичност от страна на пациента. *Вторият тип* включва персистиращи халюцинации или делюзии при съхранена сетивност, но нарушена критичност на болния с БП. Това състояние често изисква трайна антипсихотична терапия. *Третият тип* халюцинации или делюзии възникват в състояние на делир [19].

Според едно проучване налице е асоциация на психотичните симптоми с възрастта, стадия, диагностичната подгрупа на БП, тежестта на депресия и когнитивното нарушение, но не и с антипаркинсоновата терапия. Това предполага по-широкото разпространение на патологичния процес като фактор за възникването на психоза [9, 13].

Промяната в теглото, без промяна в храненето, и наличието на диспептични прояви биха могли да се свържат с нарушени автономни функции на различни нива – от миентеричния плексус в храносмилателния тракт до дорзалното вагусово ядро и хипоталамичните центрове.

Вероятно при по-голям размер на изследваните групи пациенти статистическа значимост биха достигнали и разликите между тях по отношение на чувството за непълно изхождане, нощното уриниране, затруднената концентрация, паданията, психотичните прояви [13]. Възможно е тези разлики да бъдат демаскирани и чрез разработването и прилагането на по-чувствителни въпросници.

По какъв начин *APOE* ε4 алелът би могъл да влияе върху възникването и прогресията на НМС при БП, на този етап, може само да се предполага. Възможно е, аналогично на БА, да благоприятства отлагането на патологичен протеин – в случая с БП на алфа-синуклеин, или да опосредства развитието на алцхаймеров тип патология, в коекзистентност с паркинсоновата [18]. Възможно е *APOE* ε4 алелът да е с по-малка функционална ефективност и да не е в състояние пълноценно да участва в биохимичните процеси на чувствителни популации от неврони, с липсваща или слаба миелинизация и високи нива на оксидативен стрес [3]. Описаните функции на протеина са достатъчно разнообразни, за да се допуснат и други механизми на въздействие, водещи до загуба на неврони в посочените нервни структури.

В заключение, в достъпната литература липсват изчерпателни данни по отношение на ролята на *APOE* ε4 алела за развитието на НМС при пациенти с БП. Доколкото ни е известно, подобно проучване, обхващащо едновременно широк спектър от НМС, не е провеждано до момента. Данните от него насочват към влияние на *APOE* ε4 алела върху някои НМС, но те трябва да бъдат интерпретирани с известна предпазливост предвид малкия брой пациенти.

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

Библиография

1. Мехрабиан, Ш., А. Йорданова, М. Райчева, М. Петрова и Л. Трайков. Аполипопротеин Е и невропсихиатрични симптоми при болни с болест на Алцхаймер. – Българска неврология, **11**, 2011, № 1, 54-58.

2. Трайков, Л., Н. Раукс и А-С. Риго. Честота на ε4 алела на аполипопротеин Е при пациенти с леки когнитивни нарушения. – Българска Неврология, **6**, 2006, № 2, 88-91.

3. Abbott, R. D. et al. Excessive daytime sleepiness and the future risk of Parkinson's disease. – Mov. Disord., **20**, 2005, 101, 341.

4. Ahlskog, J. E. Challenging conventional wisdom: the etiologic role of dopamine oxidative stress in Parkinson's disease. – Mov. Disord., **20**, 2005, 271-282.

5. Del Tredici, K. et H. Braak. Idiopathic Parkinson's disease: staging an α-synucleinopathy with a predictable pathoanatomy. – In: Kahle P, Haass C, eds. Molecular mechanisms in Parkinson's disease. Landes Bioscience, 2004, 1-32.

6. Braak, H. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. – Neurobiol. Aging, **24**, 2003, 197-211.

7. Braak, H. et al. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. – Neurosci Lett **396**, 2006, 67-72.

8. Braak, H. et al. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. – Neurology, **64**, 2005, 1404-1410.

9. Chaudhuri, K. R., D. G. Healy et A. H. V. Schapira. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. – Lancet Neurol., **5**, 2006, 235-245.

10. Corder, E. H. et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. – Science, **261**, 1993, 921-923.

11. Dagmar, V. et al. Is olfactory impairment in Parkinson disease related to phenotypic or genotypic characteristics? – Neurology, **71**, 2008, 1877-1882.

12. Eerola, J. et al. APOE, PARKIN and COMT genes and susceptibility to idiopathic Parkinson's disease in Finland. – Neurosci Lett, **330**, 2002, 296-298.

13. Feldman, B., J. Chapman et A. D. Korczyn. Apolipoprotein epsilon4 advances appearance of psyhosis in patients with Parkinson's disease. – Acta Neurol. Scand., **113**, 2006, 14-17.

14. Harhangi, B. S. et al. APOE and the risk of PD with or without dementia in a population-based study. – Neurology, **54**, 2000, 1272-1276.

15. 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.

16. 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.

17. Jiguang, G. et. Proteomic analysis of the cerebrospinal fluid of Parkinson's disease patients. – Cell Research., **19**, 2009, 1401-1403.

18. Mattila, P. M. et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele frequency is increased in Parkinson's disease only with co-existing alzheimer pathology. – Acta Neuropathol., **96**, 1998, 417-420.

19. Olanow, C. W. et W. C. Koller. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. – Am. Academy of Neurology, Neurology, **50**, 1998, № 3,1-57.

20. Parkinson, J. An essay on the shaking palsy. – Medical Classics, **10**, 1817, 964-997.

21. Parsian, A. et al. Parkinson's disease and apolipoprotein E: Possible association with dementia but not age at onset. – Genomics, **79**, 2002, 458-461.

22. Poirier, J. et al. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. – Lancet, **342**, 1993, 697-699.

23. Probst, A., A. Bloch et M. Tolnay. New insights into the pathology of Parkinson's disease: Does the peripheral autonomic system become central? – Eur. J. Neurol., **15**, 2008, № 1, 1-4.

24. Rye, D. B. et J. Jankovic. Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source: PD. – Neurology, **58**, 2002, 341-346.

25. Saper, C., T. C. Chou et T. E.Scammell. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. – Trends in Neurosci, **24**, 2001, 726-731.

26. Tyvaert, L. et al. Sexual dysfunction and sub-thalamic stimulation in Parkinson's disease. – Park Related Disord, **11**, 2005, 116, 3-17.

27. Weintraub, D. Et al. Effect of Psychiatric and Other Nonmotor Symptoms on Disability in Parkinson's Disease. – J. Am. Geriatrics Society, **52**, 2004, 784-788, 1532-5415.

28. Wolters, et J. Braak. Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations. – Neural. Trans, **70**, 2006, 309-319.

29. Wolters, E. C. Dopaminomimetic psychosis in Parkinson's disease patients. – Neurology, **52**, 1999, № 3, 10-13.

30. Yu, M. et al. Dimensions of sexual dysfunction in Parkinson Disease. – Am. J. Geriatr. Psychiatry, **12**, 2004, 221-226.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
Д-р Радка Павлова
УМБАЛ „Александровска"
Клиника по неврология
ул. „Св. Г. Софийски" № 1
1431 София