

SELEGILINA Y ENFERMEDAD DE PARKINSON (EP): LA INHIBICION DE LA MAO-B

Por FERNANDO DÍAZ*

RESUMEN

El rol de la inhibición de la enzima monoaminoxidasa B en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson aun no es claro. Diveresas investigaciones señalan un posible efecto neuroprotector aunque solo estudios posteriores lo confirmaran.

SUMMARY

The possible rrol of the inhibition if the enzyme MAO-B in the treatment of Parkinson`s disease is not clear. Many studies point to a possible neuroprotective effect although further works will confirm this.

PALABRAS-CLAVE : Monoamino-oxidase B, selegiline, DATATOP, neuroprotección.

KEY WORDS : Monoamine-oxidase B, selegiline, DATATOP, neuroprotección.

La Selegilina, un inhibidor selectivo de la enzima monoaminoxidasa-B, fué sintetizada por el Dr. J. KNOLL hace poco más de 30 años. Se ha usado en numerosísimos trabajos de investigación in vitro, en varias especies animales in vivo, y en clínica humana con diferentes propósitos.

Para comprender el mecanismo de acción y el eventual rol reuroprotector de la selegilina, es necesario hacer una somera reseña del metabolismo de las catecolaminas y la

participación de la isoformas de monoaminoxidasa (MAO).

La MAO fue descrita por HARE en 1928, es una enzima que participa en el metabolismo de las monoaminas y se localiza en la membrana mitocondrial externa de varios tipos de células¹⁰. En 1968, JOHNSTON, usando el recientemente descubierto inhibidor de MAO, Clorgilina, encontró que inhibía sólo una fracción de la enzima, que llamó MAO-A; la fracción restante fue denominada MAO-B^{10,29}.

* Neurología, Hospital Barros Luco Trudeau y Facultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago - Chile.

Estas isoformas tienen diferentes pesos moleculares y distribución en tejidos; la serotonina y la noradrenalina son buenos sustratos para MAO-A, la que es inhibida por clorgilina; la benzilamina y la feniletilamina son principalmente oxidadas por MAO-B, que es inhibida selectivamente por contracciones bajas de selegilina^{10,29}; la que fue sintetizada por KNOLL¹¹ a mediados de los 60.

Se ha observado que el 80% de la MAO del cerebro humano es MAO-B¹⁰ y que la concentración de la isoenzima va aumentando con el envejecimiento²⁸.

En los circuitos dopaminérgicos, la Dopamina (DA) liberada es metabolizada a ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) por la MAO intracelular después de la recaptación por el terminal nervioso³⁴; también es metabolizada a ácido homovanílico (HVA) en su sitio extraneuronal por la acción secuencial de la Catecol-O-Metiltransferasa (COMT) y la MAO³. Se ha planteado que en el envejecimiento y en la enfermedad de Parkinson (EP), el aumento de MAO-B es principalmente extraneuronal²⁹.

Entre las líneas de investigación respecto a las causas de la EP, hay dos que se relacionan con la MAO-B y su inhibición por selegilina.

a) Stress oxidativo: Uno de los mecanismos básicos para explicar la pérdida de células dopaminérgicas de la sustancia nigra (SN) en EP, es la producción de radicales libres tóxicos^{7,15,19,26}. Los radicales libres (RL) son moléculas que contienen un electrón, sin aparear en uno o más de sus órbitas externas, y que son capaces de reaccionar instantáneamente con moléculas vecinas a las que extraen un electrón, oxidándolas¹⁹, lo que puede conducir a daño tisular. En el sistema nervioso central (SNC) se ha planteado que los RL pueden interactuar con ácidos grasos poliinsaturados de membranas celulares, induciendo peroxidación de lípidos^{19,26}, con alteraciones estructurales de membrana que finalmente derivan en muerte celular.

La dopamina (DA) es capaz de contribuir al stress oxidativo de las neuronas al menos por dos vías: I) su metabolismo por deaminación oxidativa, principalmente por MAO-B, que produce peróxidos de hidrógeno (H2O2), que puede dañar las neuronas directamente por su conversión a radicales hidroxilo y superóxido, vía reacciones de FENTON y HABEWEISS^{2,19,26}. II) autooxidación de DA, que también produce H2O2^{19,26}.

Hay un cúmulo de evidencias que sugieren que en EP, los mecanismos protectores contra el estrés oxidativo de las células dopaminérgicas de la SN están alterados^{2,15,18,19,26}; entre éstos pueden citarse reducciones en la actividad de la catalasa y la glutatión peroxidasa¹⁸, cambios en la actividad de la superóxido-dismutasa¹⁵, y aumento del contenido de hierro^{19,26}.

La capacidad de la selegilina para inhibir la MAO-B conduce a una disminución del metabolismo de la DA y otras catecolaminas, y a una reducción de la producción de H2O2^{2,19,26}, cuando el recambio de DA se aumenta experimentalmente con la inyección de haloperidol en ratas, aumenta la concentración de glutatión oxidado, debido a la detoxificación de H2O2 por la glutatión peroxidasa, la preadministración de selegilina 18 horas antes, disminuye en un 71,9% el alza de glutatión oxidado³, lo que indica que la selegilina es capaz de disminuir el estrés oxidativo asociado al recambio de DA.

b) Neurotoxicidad por MPTP: Una de las formas de explicar la pérdida de las neuronas de la SN es que una o más neurotoxinas exógenas produzcan un daño que lleve a su muerte^{15,18,19,35}. Se conocen dos neurotoxinas con acciones específicas contra las neuronas dopaminérgicas nigroestriales en el hombre: el manganeso^{6,18} y el derivado meperidínico 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) daña selectivamente las neuronas dopaminérgicas de la SN a través de dos mecanismos:

1) por su metabolito -1-metil-fenil-iridino

(MPP⁺)^{8,13,15,19,35} que se produce en astrocitos o en células serotoninérgicas que captan el MPTP y lo oxidan vía MAO-B; el MPP⁺ se liberaría al espacio extracelular y sería captado por neuronas dopaminérgicas, en las que se uniría a la neuromelanina⁸; finalmente, el MPP⁺ interferiría con la síntesis de ATP en la mitocondria, inhibiendo el Complejo I de la respiración celular^{8,22}, un sistema que cataliza la transferencia de electrones de la forma reducida de la nicotinamida dinucleótido (NADH) a ubiquinona (coenzima Q)^{8,14}.

2) a través de la producción de RL en el metabolismo de MPTP por MAO-B^{8,19}. En un estudio en mitocondrias de plaquetas de pacientes con EP, PARKER²² encontró una significativa reducción en la actividad del complejo I; en otro trabajo, se encontró una reducción en la actividad del complejo I en neuronas de SN de pacientes con EP³⁰; ambos estudios, aunque realizados en un pequeño número de casos, dan respaldo a la hipótesis de la neurotoxina exógena en EP.

Dado que el MPTP es una protoxina que requiere una deaminación oxidativa por MAO-B para actuar, esto ha focalizado la atención hacia el rol de esta enzima en la patogenia de EP, especialmente porque se ha visto que la preadministración de la selegilina en animales es capaz de inhibir el daño por MPTP¹⁴.

La selegilina es el 1-isómero del inhibidor MAO, E-250, descrito por KNOLL^{9,11}, capaz de inhibir de modo reversible la MAO-B, formando un complejo con el sitio 8-alfa-cisteinil-flavin adenil dinucleótido de la enzima⁹. Como la unión es irreversible, después de un tratamiento prolongado, la actividad de la enzima pudiera tardar incluso más de un mes en ingresar a la actividad basal^{21,40}. Se puede obtener una inhibición completa de la actividad de la MAO-B plaquetaria (MAO-B pl) con dosis repetidas de 1 mg/d de selegilina²¹, pero esto no implica una inhibición de la MAO-B cerebral⁹. Cuatro horas después de la administración de 5mg de selegilina, se inhibe

un 90% de la actividad de la MAO-B pl; 24 horas después de 10 mg de selegilina, la inhibición es completa⁹.

Por su selectividad sobre MAO-B, la selegilina carece del "efecto queso", producido por la tiramina^{9,29}. En dosis altas, la selegilina pierde su selectividad y es capaz de inhibir a la MAO-A⁹; se ha calculado que las dosis usadas en clínica (10mg) darían concentraciones bajo ese nivel⁹, aunque cabe la posibilidad que con una administración prolongada se llegue a obtener una cierta inhibición de la MAO-A²⁹.

La selegilina es capaz de aumentar la concentración de DA en el cerebro de parkinsonianos tratados con 10 mg diarios en un 40-50% sobre los controles⁹; este efecto puede aplicarse no sólo por la inhibición irreversible de la MAO, sino que también por un efecto reversible de inhibición de la recaptación de la DA⁹. Por tanto, la selegilina aumenta la transmisión dopaminérgica cerebral, lo que es apoyado por un estudio en el que se encontró que hay un aumento sustantivo de la concentración de dopamina en los cerebros de parkinsonianos que recibieron selegilina poco antes de su muerte²⁷. Además, las experiencias clínicas apoyan la noción que todas las acciones clínicas de la levodopa son reforzadas por el uso concomitante de la selegilina¹⁷.

Se ha observado que la selegilina es capaz de aumentar las concentraciones de 2-feniletilamina (2-PEA) en cerebro de ratas⁹ por lo que parece ser un mecanismo independiente del metabolismo de la DA. La 2-PEA es un derivado anfetamínico encontrado normalmente en orina y en cerebro, especialmente en putamen⁹, aparentemente colocalizado en las neuronas dopaminérgicas, que es metabolizado por MAO-B y que en ratas causa movimientos estereotipados del ánimo⁹; se ha planteado que el alza de 2-PEA podría explicar algunos efectos elevadores del ánimo⁹ y el efecto antiparkinsoniano²⁴ de la selegilina, ya que se ha sugerido que la 2-PEA actúa como un regulador de la transmisión dopaminérgica en el estriado²⁴.

Después de su administración oral, la selegilina es rápidamente absorbida desde el tracto gastrointestinal, alcanzando concentraciones máximas a las 0,5-2 horas⁹; es una sustancia lipofílica de rápida penetración a los tejidos; se distribuye rápidamente, con un volumen aparente de distribución de 300 litros, con un 94% de unión a proteínas plasmáticas; su vida media de distribución es de 0.15 horas⁹.

La selegilina es metabolizada en el hígado, con un considerable efecto de primer paso; debido a la biotransformación hepática y a su importante volumen de distribución, las concentraciones plasmáticas de selegilina después de una dosis única de 10 mg son muy bajas para ser detectadas⁹. Sus productos de degradación son la L-desmetilselegilina (DES) y la L-metilamfetamina (MA), las que pueden ser transformadas en la L-anfetamina y ser recolectadas en muestras de orina de pacientes con EP tratados con selegilina¹⁹; dado que las anfetaminas pueden tener un efecto sintomático en la EP, se ha postulado que éste sería otro posible mecanismo de acción de la selegilina¹⁹.

También debe señalarse que la selegilina tiene un efecto anticolinérgico, por inhibición de la transmisión colinérgica en interneuronas del caudado.

En un estudio retrospectivo, BIRKMAYER¹ propuso que la selegilina prolongaría la vida de los pacientes con EP respecto a los tratados sólo con levodopa, y diversos grupos de investigación continuaron estudiando esta posibilidad de un efecto neuroprotector inclusive no relacionado a la inhibición de la MAO-B. En esta línea, un grupo sueco⁷ buscó cambios en la expresión de RNA.m del Factor de Crecimiento Neural y otras neurotrofinas en ratas tratadas con selegilina, sin evidenciar modificaciones de éstas, pero constataron un aumento en la expresión en hipocampo, cerebelo y capas superficiales de neocórtex del receptor C de la tirosina-proteinkinasa, receptor de alta afinidad por la neurotrofina 3, cuyo significado no está claro todavía⁷.

Como resumen de los anteriormente expuesto, podemos decir que al selegilina podría tener efectos en la EP por los siguientes mecanismo:

- Disminución de la degradación de DA.
- Disminución de la recaptación de DA.
- Metabolitos de tipo anfetamínico.
- Aumento de la concentración de 2-feniletilamina.
- Un efecto antidepresivo por inhibición de la MAO.
- Efecto anticolinérgico.

Además, del efecto que tendría sobre el estrés oxidativo, cuyo valor, como se verá, no se ha demostrado claramente in vivo.

Podemos considerar la prehistoria todo lo que antecede al DATATOP (*deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism*), hito en la investigación de la EP^{36,39}. Participaron 38 investigadores del más alto nivel en ese campo, de U.S.A. y Canadá, estudiando a 800 casos de *novo* en etapas 1 a 2 de la escala de Hoehn y Yahr, distribuidos equitativamente al azar en 4 grupos de terapia: selegilina 10 mg + placebo de tocoferol; tocoferol 2000 U.I. + placebo de selegilina; Selegilina 10 mg + tocoferol 2000 U.I, placebo de ambos fármacos, y manteniendo esta distribución hasta que la alteración funcional indicara al investigador la necesidad del uso de levodopa. Separando los casos según la administración o no de selegilina se tuvo 2 grupos de 400 pacientes cada uno comparables por edad, sexo, años de evolución y severidad de la afección. Sólo 97 casos con selegilina al cabo de 12 meses de seguimiento necesitaron iniciar tratamiento con L-Dopa, en franco contraste a 176 casos de los que estaban en el grupo sin selegilina al cabo de ese tiempo. Los autores concluyeron que la explicación más probable para esta diferencia se relacionaba a un efecto neuroprotector de la selegilina. El revuelo de la conclusión fué fenomenal. Se difundió rápidamente la noticia en el ámbito médico y en la prensa no especializada. El proyecto no continuó como estaba previsto, ya

que se consideró un atentado ético el privar de tan importante beneficio a quienes deberían seguir con placebo o tocoferol. El fármaco comenzó a venderse por toneladas a los largo y ancho del mundo, y su precio fue subiendo descaradamente llegando a los niveles de fármaco caro. La propaganda se centró en que era el primer y único fármaco capaz de detener o al menos frenar la evolución de la EP, agregando que solucionaba el problema tan de moda de los radicales libres y apoyaba las teorías que centran la etiopatogenia de la EP en el estrés oxidativo y la neurotoxicidad.

Pronto aparecieron las críticas, siendo las más destacables las de W.N. LANDAU¹², T.D. STERLING³³, ZWEIG, *et al.*⁴⁰ y M. SCHULZER *et al.*³¹ refiriéndose a las fallas metodológicas como que el elemento utilizado para iniciar el tratamiento con L-Dopa era subjetivo, que el período de lavado fue muy breve, que se partió considerando que la selegilina no tenía efecto sintomático y a que el análisis de los datos revela un moderado pero estadísticamente significativo efecto sintomático y no neuroprotector.

Pero hay más que agregar. SHOULSON³² hace un seguimiento más prolongado de los mismos pacientes del DATATOP, proporcionando un fuerte argumento contra el rol protector de la selegilina. Reclutaron 310 pacientes que no requirieron L-Dopa al cabo de 21 meses de seguimiento, de los cuales 189 se mantenían con selegilina y 121 con placebo, y fueron seguidos por un año durante el cual estuvieron recibiendo 10 mg de selegilina diariamente.

Durante ese período los sujetos originalmente adscritos a la selegilina alcanzaron antes que los otros que habían estado sólo con placebo la necesidad de usar L-Dopa, vale decir, el efecto en el tiempo de la selegilina en monoterapia tiende a extinguirse, no es acumulativo.

Ahora viene el remache para terminar con la creencia del posible efecto neuroprotector surgido del fenomenal DATATOP. Uno de los

requisitos para ingresar al estudio era aceptar una punción lumbar (PL) al inicio, pretratamiento y otra al término, vale decir al momento de necesitar la L-Dopa. Recién en marzo del año 1995 se publicaron los datos pertinentes (*Arch. Neurol.* 52:237-245, 1995). Los objetivos habían sido determinar si los niveles del ácido homovalínico (HVA) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los parkinsonianos tratados con selegilina difería del de los parkinsonianos controles que recibían placebo. La hipótesis era que si la selegilina tenía efecto neuroprotector los niveles de HVA no deberían disminuir en el tiempo más que en los que recibían placebo, tomando las muestras del LCR en la basal y 4 semanas después de la suspensión de la medicación, lo que se realizó con un n=265. Intraestudio se modificó el protocolo de tal modo de efectuar las PL en los días 0 o en las semanas 2, 6 ó 8 postdiscontinuaón de la selegilina, con un n=215. Las conclusiones fueron que no había base para sustentar un rol protector de la selegilina y, además, que ésta no proporciona suficiente inhibición de la MAO como para probar la hipótesis del estrés oxidativo como causa de la EP. También se pudo demostrar que la inhibición de la MAO dura alrededor de 2 meses, bastante más de lo que habían estimado inicialmente los investigadores. La vitamina E (tocoferol), en las dosis suficientes usadas, no tuvo efecto protector alguno, comportándose si diferencias con el placebo.

Dejado de lado, lo que se consideraba más importante, la segunda revolución en el tratamiento de la EP, y la puerta abierta para tratar otras enfermedades neurodegenerativas, y hasta parcialmente la vejez, caída ya la ilusión de una eventual neuroprotección en humanos, es prudente preguntarse si selegilina puede cumplir otro rol que sea útil en la relación a la EP, tal como prevenir o disminuir al menos, las complicaciones del tratamiento prolongado con L-Dopa, que en ocasiones son tan nefastas o aún peores que la enfermedad misma, o ayudar al tratamiento de éstas, o influir en una menor mortalidad.

J. PENNEY y el grupo de estudio de la enfermedad de Parkinson²⁵ pudieron seguir a 352 pacientes del DATATOP que llegaron al punto de necesitar L-Dopa, de los cuales 180 habían estado hasta ese momento con selegilina y 172 con placebo o tocoferol, y que aceptaron usarla asociada con selegilina. El seguimiento reveló que el pretamamiento con selegilina o tocoferol no redujo la aparición de los efectos adversos de la L-Dopa.

El grupo de Investigación de la Enfermedad de Parkinson en el Reino Unido estudió a 782 pacientes con EP inicial que no estaban recibiendo tratamiento dopaminérgico y los distribuyeron al azar en 3 grupos: L-Dopa / inhibidor de la descarboxilasa; ídem asociado a selegilina 10 mg diarios; bromocriptina en monoterapia. Al cabo de 3 años de tratamiento³¹, de sus resultados se pudo concluir el sinergismo de la selegilina con la L-Dopa y su capacidad de facilitar o al menos no prevenir la aparición de diskinesias y fluctuaciones. Así, el grupo 3 con dosis promedio de 36 mg/día de bromocriptina fue el que tuvo menos complicaciones del largo plazo, 2 y 5% de diskinesias y fluctuaciones, respectivamente; contra 27 y 33% de los que estaban con monoterapia de la L-Dopa + inhibidor de la descarboxilasa en dosis de 420 mg/día, y contra 34 y 35% del grupo con terapia asociada, y siendo destacable que los 10 mg de selegilina habían permitido reducir la L-Dopa a la significativa cifra de 352 mg/día, reveladora de evidente e inútil sinergismo.

A.J. LEES, en nombre del grupo de investigación antes citado, en diciembre del año 1995, comunicó los resultados al alcanzar 5,6

años de seguimiento¹⁶ y en relación a los grupos 1 y 2 que mantuvieron o exageraron las características señaladas para los 3 primeros años de evolución, hay que agregar ahora otro hecho inesperado e importantísimo: a esas alturas del seguimiento la mortalidad fue 60% mayor que el grupo L-Dopa-selegilina que en con L-Dopa como monoterapia. La causa precisa de esta mayor mortalidad aún está por ser determinada y ya hay trabajos en marcha al respecto, siendo los sistemas cardiovasculares y cerebrovasculares los más sospechosos.

En cuanto al uso de la selegilina en los pacientes con fluctuaciones hay numerosos trabajos⁵ que encontraron que en los fenómenos *on-off* no tendría utilidad clínica e incluso habría un riesgo de aparición de efectos secundarios, en contraste a un efecto definido, pero moderado y transitorio en los que con fluctuación del tipo *wearing off*. Dado los puntos en contra previamente formulados, nos parece más importante usar otra estrategia farmacológica, que no es del caso ahora señalar, antes de eventualmente probar la selegilina en estos pacientes ya complicados.

Las teorías etiopatogénicas que plantean el estrés oxidativo y la neurotoxicidad en la EP, origen del estudio DATATOP, no han sido comprobadas en el ser humano, así como tampoco pueden ser negadas.

La selegilina parece haber fracasado en todos los aspectos.

Hay quienes aún siguen viendo luces que no hace mucho perdieron su brillo.

REFERENCIAS

1. BIRKMEYER, W., KNOLL, J., RIEDERER, (1985) P. *et al.* "Increased life expectancy resulting from addition of L-deprenyl to Madopar treatment in Parkinson disease: a long-term study". *J. Neural Transm* 64:113-127.- 2. COHEN, G. (1983) "The pathobiology of Parkinson's disease: biochemical aspects of dopamine neuron senescence". *J. Neural Trans (suppl)* 19:89-103.- 3. COHEN, G., SPINA, M.B. (1989) "Deprenyl suppresses the oxidant stress associated with increased dopamine turnover". *Ann Neurol*, 26:689-690.- 4. COOPER, J.R., BLOOM, F.E. ROTH, R.H. Ch (1991) 10: Dopamine. En: Cooper JR; Bloom FE, Roth RH: "*The biochemical basis of neuropharmacology*, sixth de Oxford University Press", pp: 285-337.- 5. DIAZ, F., HERNANDEZ, J.E. (1994) Selegilina: "Una revisión clínica". *Rev. Chil Neuropsiquiat.* 32 supl. 85-104.- 6. DIAZ, L., GOMEZ, A. (1993) "Neurobiología de la intoxicación por manganeso".

- Rev. Chil. Neuro. Psiquiat, 31:351-358.- 7. EKBLUM, J., JOSSAN, S.S., EBENDAL, T. (1994) *et al.* m "RNA expression of neurotrophins and members of the *trk* family in the rat brain after treatment with L-deprenyl". *Acta Neurol Scand*, 89:147-148 (letter).- 8. FURTADO, J.C.S., MAZUREK, M.F. (1991) "MPTP-induced neurotoxicity and the quest for a preventative therapy for Parkinson's disease". *Can J Neurol Sci*, 18:77-82.- 9. HEINONEN, E.H., LAMMINTAUSTA, R.A. (1991) "Review of the pharmacology of selegiline". *Acta Neurol Scand*, 84 (suppl) 136:44-59.- 10. KALARIA, R., MITCHELL, M.J., SAMI, H. (1988) "Monoamine oxidases of the human brain and liver". *Brain*, 111:1441-1451.- 11. KNOLL, J., ECSERI, K., KELEMEN, K. (1965) *et al.* "Phenylisopropylme-thylpropilamine (E-250), a new spectrum psychic energizer". *Arch Int Pharmacodyn*, 155 (1): 154-164.- 12. LANDAU, W.M. (1990) "Pyramid sale in the bucket shop: DATATOP bottoms out". *Neurol*, 40:1337-1339.- 13. LANGSTON, J.W., BALLARD, P., TETRUD, J.W. (1984) *et al.* "Parkinsonism due to a product of mepridine-analog synthesis". *Science*, 225: 1480-1482.- 14. LANGSTON, J.W., IRWIN, I., LANGSTON, E.B., *et al.* "Pargyline prevents MPTP-induced parkinsonism in primates". *Science*, 255:1480-1482 (1984).- 15. LANGSTON, J.W. (1989) "Current theories on the cause of Parkinson's disease". *J Neurol Neurosurgery Psychiatry*, Special Suppl: 13-17.- 16. LEES, A.J., B.M.J. (1995) 311: 1602-1607.- 17. LeWITT, P.A., (1993) "Strategies to extend the duration of levodopa action". *American Academy of Neurology, Annual Courses*, Vol 4: Movement Disorders, Aging, Dementia Course 122, pp: 1-23.- 18. LeWITT, P.A. (1993) "Neuroprotective effects of MAO-B inhibition: clinical studies in Parkinson's disease". *American Academy of Neurology, Annual Courses*, Vol 4: Movement Disorders, Aging, Dementia Course 122, pp: 81-100.- 19. OLANOW, C.W., CALNE, D. (1991) "Does Selegiline monotherapy in parkinson's disease act by symptomatic or bay protective mechanisms?" *Neurol*, 42 (suppl 4): 13-26.- 20. ORELAND, L., YUICHIRO, A., STENSTROM, A. (1983) "The effect of Deprenyl (selegiline) on intra and extraneuronal dopamine oxidation". *Acta Neurol Scand (Suppl)* 95: 81-85.- 21. ORELAND, L., JOHANSSON, F., EKSTEDT, J. (1983) "Dose regime of deprenyl (selegiline) and platelet MAO activities". *Acta Neurol Scand (suppl)* 95:87-89.- 22. PARKER, W.D. JR., BOYSON, S.J., PARKS, J.K. (1989) "Abnormalities of the electron transport chain in idiopathic Parkinson's disease". *Ann Neurol*, 26:719-723.- 23. PARKINSON'S DISEASE RESEARCH GROUP IN THE UNITED KINGDOM (1993). "Comparisons of therapeutic effects of levodopa, levodopa and selegiline, and bromocriptine in patients with early, mild Parkinson's disease: three year interim report" *BMJ*, 207:469:472.- 24. PATERSON, I.A., JUORIO, A.V., BOULTON, A.A. (1990). "Possible mechanism of action of deprenyl parkinsonism". *Lancet*, 336:183.- 25. PENNEY, J., AND THE PARKINSON STUDY GROUP. (1993). "Effects of sustained deprenyl and tocopherol therapy inlevodopa-treated parkinsonian patients". *Ann Neurol*, 34 (2): 267 (abstract).- 26. POIRIER, J., KOGAN, S., GAUTHIER, S. (1991). "Environment, genetics and idiopathic Parkinson's disease". *Can J Neurol Sci*, 18:70-76.- 27. RIEDERER, P., YODIM, M.B (1986) "Monoamine oxidase activity and monoamine metabolism in brains of parkinsonian patients treated with L-deprenyl". *J. Neurochem* 46: 1359-1365.- 28. ROBINSON, D.S., (1975). "Changes in monoamine oxidase and monoamines with human development and aging". *Fed Proceed*, 34 (1):103-107.- 29. SANDLER, M. (1983). "Monoamine oxidase inhibitors and their pharmacologic significance". *Acta Neurol Scand*, Suppl 95:37-41.- 30. SCHAPIRA, A.H.V., COOPER, J.M., DEXTER, D. (1989) *et al.* "Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease". *Lancet*, 1:1269 (letter).- 31. SCHULZER, M., MAK, E., CALNE, D. (1992). "The antiparkinsonian efficacy of Deprenyl derives from transient improvement that is likely to be symptomatic". *Ann Neurol*, 32 (6): 765-798.- 32. SHOULSON, I., FOR THE PARKINSON STUDY GROUP. (1993). "The impact of extended deprenyl treatment in parkinson's disease patients not requiring levodopa therapy". *Ann Neurol*, 34(2):263 (abstract).- 33. STERLING, T.D. (1990). "Deprenyl for the treatment of parkinson's disease". *N. Eng J Med*, 322 (21): 1526 (letter).- 34. STERN, G.M., LEES, A.J., HARDIE, R.J., (1983) *et al.* "Clinical and pharmacological problems of Deprenyl (selegiline) treatment of parkinson's disease". *Acta Neurol Scand*, suppl 95:113-116.- 35. TANNER, C.M. (1989). "The role of environmental toxins in the etiology parkinson's disease". *Trends Neuro Sci*, 12:49-54.- 36. THE PARKINSON STUDY GROUP. (1989). "DATATOP: a multicenter controlled clinical trial in early Parkinson's disease". *Arch Neurol*, 46:1052-1060.- 37. THE PARKINSON STUDY GROUP. (1989). "Effect of Deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease". *N Eng J Med*, 321:1364-1371.- 38. THE PARKINSON STUDY GROUP. (1991). "Deprenyl's effect at slowing progression of parkinsonian disability: the DATATOP study". *Acta Neurol Scand*, 84 (Suppl 136): 79-86.- 39. THE PARKINSON STUDY GROUP. (1993). "Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease". *N Engl J Med*, 328 (3): 176-83.- 40. ZWEIG, R.M., CARMICHAEL, J.M., MORRIL, G.B. (1990). "Deprenyl for the treatment of Parkinson's disease". *N Eng J Med*, 322 (21): 1526 (letter).