

## L'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques induite par des injections chroniques unilatérales intracaudales de l'anticorps anti-idiotypique dopaminergique

Oulaya MRABET<sup>1</sup>, Claude MESSIER<sup>2</sup> & Mohamed Khaled CHOULLI<sup>1</sup>

(Reçu le 16/05/2000 ; Accepté le 17/10/2000)

### حقن الدماغ بمضادات الأجسام الدوبامينية يسبب أعراضا مماثلة لمرض باركينسون

يعد مرض "باركينسون" من الأمراض العصبية الخطيرة التي يتعذر إلى يومنا هذا الخلاص منه. وتبقى الأسباب التي ينتج عنها موت الخلايا العصبية الدوبامينية غير واضحة. وفي النظريات الحديثة لتفسير الموت المفاجيء لهاته الخلايا العصبية، يُعطى حيز كبير للإضطرابات التي قد تحصل في جهاز المناعة ومدى انعكاسه على الجهاز العصبي. وفي إطار عمل تجريبي قمنا به، تبين النتائج مدى أهمية ميكانيزمات جهاز المناعة وذلك بإفراز مضادات أجسام تؤثر بشكل مباشر على الخلايا العصبية الدوبامينية، الشيء الذي قد يؤدي إلى موتها وبالتالي ظهور أعراض تماثل وبشكل كبير مانعرفه في المراحل الأولى لظهور مرض باركينسون.

**الكلمات المفتاحية :** باركينسون - مضادات أجسام دوبامينية - حساسية المستقبلات الدوبامينية

### L'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques induite par des injections chroniques unilatérales intracaudales de l'anticorps anti-idiotypique dopaminergique

La contribution des mécanismes immunologiques dans la genèse de la maladie de Parkinson est très controversée. Des injections chroniques unilatérales dans le noyau caudé (1 injection par semaine pendant 5 semaines) de l'anticorps anti-idiotypique de la dopamine conjuguée (AIDA) ou de l'halopéridol semblent induire, une semaine après la dernière injection, une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques révélée par l'injection de faibles doses d'apomorphine. Cette hypersensibilité se traduit par un comportement de rotation controlatérale au site d'injection.

**Mots clés :** Maladie de Parkinson - Hypersensibilité des récepteurs - Anticorps dopaminergiques - Noyau caudé - Souris

### Dopaminergic receptors supersensitivity produced by repeated intracaudate injections of polyclonal dopamine anti-idiotypic antibodies

The potential role of immune mechanisms in the pathogenesis of Parkinson's disease is still a matter of controversy. In the present study the effect of repeated intracaudate injection of polyclonal dopamine anti-idiotypic antibodies (AIDA) was investigated on behavioural hypersensitivity. Mice were injected in caudate nucleus with either AIDA or Ig or haloperidol once a week for 5 weeks, their behavioural hypersensitivity to apomorphine (0.05 mg/kg) were measured. The results showed that repeated intracaudate nucleus injections of either AIDA or haloperidol produced hypersensitivity to apomorphine.

**Key words :** Parkinson's disease - Receptors supersensitivity - Dopamine antibodies - Caudate nucleus - Mice

<sup>1</sup> Unité de Pharmacologie et Essais Biologiques, Faculté des Sciences, Université Ibn Tofail, Kénitra, Maroc

<sup>2</sup> Laboratoire de Psychology, University Ottawa, 275 Nicholas ST., Room 215 Vanier, Ottawa, Ontario, K1H 8M5, Canada

<sup>□</sup> Auteure correspondante, e-mail : oulaya.mrabet@caramail.com

## INTRODUCTION

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative caractérisée principalement par la mort cellulaire des neurones dopaminergiques (DA) du système nigrostriatal. Son étiologie reste énigmatique. Mais de nombreux arguments existent en faveur d'une pathogénie multifactorielle, associant des facteurs de vieillissement, génétiques, environnementaux, viraux et immunologiques.

La contribution des mécanismes immunologiques dans la genèse de cette maladie est très controversée. Durant ces dernières années, plusieurs travaux ont étudié l'implication des processus immunologiques centraux ou périphériques dans la pathogénie de la MP.

Abramsky & Litvin (1978) furent parmi les premiers auteurs à proposer l'hypothèse d'une réponse auto-immune comme mécanisme causal de la MP : ils suggèrent l'existence d'anticorps dirigés contre les récepteurs DA qui peuvent induire un blocage immunopharmacologique des récepteurs DA. D'autres travaux ont examiné l'existence d'anomalies immunologiques chez des malades parkinsoniens. Des anticorps dirigés contre les neurones DA ont été trouvés dans le liquide céphalorachidien (LCR) (McRae-Degueurce *et al.*, 1986 ; 1988). Par ailleurs, dans la substance noire il a été montré une augmentation du nombre de microglies HLA-DR-positives (McGeer *et al.*, 1988) et la présence d'anticorps anti-complément capables de reconnaître les corps de Lewy et d'activer les oligodendroglies (Yamada *et al.*, 1992). Des anomalies de l'immunité humorale et cellulaire dans le sérum (périphérique) ont été également montrés (Kuperman *et al.*, 1980 ; Martilla *et al.*, 1984 ; Kuhn *et al.*, 1988 ; Fiszer *et al.*, 1991, 1994 ; Hasegawa *et al.*, 2000).

L'approche expérimentale en vue de comprendre la contribution des processus immunitaires dans la genèse des maladies neurodégénératives est basée sur l'induction de la maladie ou de ses symptômes par immunisation d'animaux à l'aide d'anticorps dirigés contre les constituants du système nerveux atteints.

Cette approche a été utilisée pour développer un modèle de la myasthénie par immunisation des animaux par l'anticorps monoclonal anti-récepteur de l'acétylcholine (Gomez *et al.*, 1979 ;

Lindstrom, 1985) ou un anticorps monoclonal dirigé contre une région immunogénique du récepteur nicotinique de l'acétylcholine (Tzartos *et al.*, 1987).

On a précédemment utilisé une approche similaire afin de comprendre la contribution des processus immunitaires dans la genèse de la maladie de Parkinson. En effet, on a montré que l'injection répétée intracérébroventriculaire de l'anticorps monoclonal anti-dopamine conjuguée induit une hypersensibilité des récepteurs DA, en absence d'une dégénérescence des neurones DA centraux (Mrabet *et al.*, 1995). Ces résultats nous ont amené à suggérer l'hypothèse d'une synthèse d'anticorps anti-idiotypiques de la dopamine (DA) qui se fixeraient sur les récepteurs DA dans les noyaux caudés (régions proches des ventricules) en induisant un blocage chronique de ces récepteurs et *a posteriori* une hypersensibilité de ces récepteurs DA.

Ce travail tente de vérifier l'hypothèse suivante : les injections chroniques dans le noyau caudé d'anticorps anti-idiotypiques dopaminergiques (AIDA) induiraient-elles l'hypersensibilité des récepteurs DA?

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

### 1. Animaux

Les animaux utilisés sont des souris Balb/c, provenant du centre d'élevage IFFA-CREDO (Lyon), par lots homogènes de 25 sujets, âgés de 4 à 5 semaines. Dès son arrivée au laboratoire, chaque lot est placé dans une cage collective avec nourriture et boisson à volonté dans une animalerie climatisée (22 – 23°C) comportant un cycle automatique lumière – obscurité (7 – 19 h). À l'âge de 12 semaines, elles sont isolées en cages individuelles. Après une période d'adaptation à ces nouvelles conditions de vie d'au moins une semaine, elles sont soumises aux différentes expériences.

### 2. Fixation des canules d'injection

Une canule guide (diamètre externe : 0,45 mm ; diamètre interne : 0,24 mm) est placée unilatéralement à demeure dans le noyau caudé. Les coordonnées stéréotaxiques (CS) d'après Lehman (1974) sont déterminées en prenant le bregma comme point de référence. Les CS sont les suivantes : les coordonnées antéro-postérieures (+0,8) et latérales ( $\pm 1,7$ ) et le point de trépanation pour la coordonnée verticale (- 1,5).

La canule guide est maintenue sur le crâne par du ciment dentaire (Palladur). La fixation est assurée par le placement préalable de deux vis d'ancrage. La peau est ensuite refermée par deux points de sutures. Les animaux sont laissés au repos pendant 10 jours afin de récupérer leurs poids initial.

Les injections sont réalisées sur des animaux éveillés à l'aide d'une canule longue de 9 mm (diamètre externe : 0,23 mm; diamètre interne : 0,12 mm) qui coulisse dans le guide canule. La canule d'injection est reliée à un tube en polyéthylène (diamètre externe : 0,70 mm; diamètre interne : 0,30 mm) qui est lui-même relié à une seringue Hamilton de 5 µl. L'ensemble est fixé à une micropompe automatique (modèle Roucaire, Perfusor VI). Le débit des injections est égal à 0,14 µl/mn. Afin de maximiser la diffusion du liquide, la canule est maintenue en place dans le guide 5 mn après la fin de l'injection.

### 3. Substances injectées

#### 3.1. Anticorps anti-idiotypiques de la dopamine conjuguée (AIDA)

La production d'AIDA est induite chez le lapin par immunisations alternées d'anticorps mono-ou polyclonaux anti-dopamine conjuguée (Mons *et al.*, 1989 b; 1991). Avant leur utilisation, les AIDA sont purifiés par immunoprécipitation en présence d'immunoglobulines non immunes de lapins et de souris afin d'éliminer les anticorps anti-allotypiques et anti-isotypiques présents dans le sérum polyclonal.

#### 3.2. Immunoglobulines non immunes (Ig)

Les fractions d'Ig provenant de sérums de souris non immunisées ont été purifiées successivement par précipitation avec du sulfate d'ammonium et par chromatographie échangeuse d'ions de type DEAE-cellulose, suivie d'une dialyse contre le TPS.

#### 3.3. Halopéridol

10 mg d'Halopéridol (Sigma) ont été dissous dans du diméthyl sulfoxyde (0,5 ml). La solution a été ensuite diluée dans 0,5 ml de tampon phosphate salin ( $\text{CaCl}_2 : 10^{-2} \text{ M}$  ;  $\text{NaCl} : 10^{-2} \text{ M}$ ).

#### 3.3. Apomorphine

À 1 mg d'Apomorphine (Sigma) dans 50 ml d'eau pure, on ajoute 0,5 mg d'acide ascorbique (anti-oxydant).

### 4. Injections intracaudales

Les animaux reçoivent 5 injections intracaudales de 1 µl soit de l'anticorps anti-idiotypique de la dopamine conjuguée (AIDA, n=6), soit des immunoglobulines non immunes (Ig, n= 10) ou d'halopéridol (n=5), à raison d'une injection par semaine.

Une semaine après la 5<sup>ème</sup> et dernière injection intra-caudale, tous les animaux sont soumis à un test du comportement de rotation destiné à évaluer une éventuelle hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques après injection intrapéritonéale (i.p.) préalable d'apomorphine.

### 5. Comportement de rotation et révélation pharmacologique de l'hypersensibilité

Les souris sont placées dans des récipients en plastique (côté : 14 cm ; hauteur : 8 cm) dont le fond carré est recouvert de litière. Par inspection visuelle, on mesure l'activité locomotrice des animaux, en comptant le nombre et le sens (droit ou gauche) des rotations effectuées au cours des 3 périodes d'observation de 15 mn. Celles-ci sont réparties de la façon suivante :

- 1<sup>ère</sup> période de 15 mn (les 15 minutes préalables à l'injection d'apomorphine);
- 2<sup>ème</sup> période de 30 mn (les 15 premières minutes qui suivent l'injection intra-péritonéale d'apomorphine à la dose de 0,05 mg/kg);
- 3<sup>ème</sup> période de 45 mn (les 15 minutes qui suivent la 2<sup>ème</sup> période).

Le nombre de rotations à droite ou à gauche (par période d'observation) est transformé en nombre de rotations controlatérales au côté du noyau caudé dans lequel ont été effectuées les injections d'AIDA, d'Ig ou d'halopéridol. On calcule ensuite le pourcentage de rotations controlatérales au site d'injection en divisant le nombre de rotations controlatérales (RC) par le nombre total de rotations (ipsi ou controlatérales = TR), le nombre ainsi obtenu étant multiplié par 100.

$$\% \text{ RC} = \frac{\text{RC}}{\text{TR}} \times 100$$

### 6. Histologie

Afin de vérifier l'emplacement de l'extrémité des canules d'injection dans le noyau caudé, les animaux sont perfusés, par voie intra-aortique d'abord avec du chlorure de sodium 0,9 %, puis avec une solution de fixation (formol 10 %). Les

cerveaux sont ensuite prélevés, et fixés dans une solution contenant du formol à 10 % et du saccharose à 30 % pendant quelques jours, puis coupés au cryostat en coupes frontales de 60  $\mu$ m d'épaisseur. Les coupes sont ensuite colorées à la thionine puis examinées au microscope photonique. L'emplacement de l'extrémité des canules d'injection est soigneusement vérifiée.

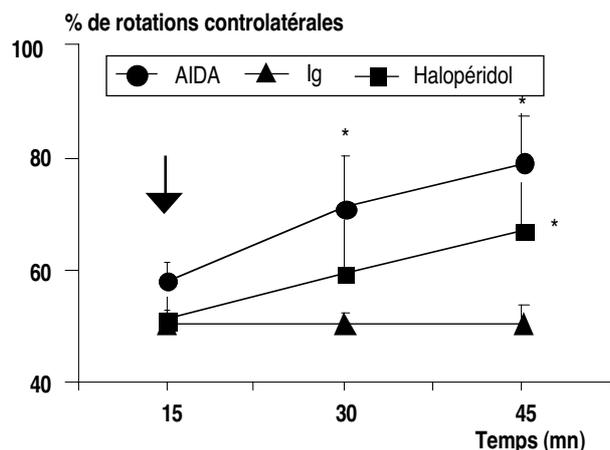
## 7. Traitement des résultats et analyses statistiques

Les comparaisons statistiques du pourcentage de rotations controlatérales et des valeurs moyennes observées pour les différents groupes d'animaux ont été effectuées à l'aide d'une analyse de variance (ANOVA) à 2 facteurs (effet groupe - effet temps), suivie du test des effets simples, du test de Tukey modifié par Spjotvoll et Stoline (SPS) (1973) (*in* Kirk, 1982) pour évaluer 2 à 2 les différences inter-groupes aux différents délais.

## RÉSULTATS

### 1. Hypersensibilité des récepteurs DA induite par l'injection chronique de l'AIDA

La figure 1 montre l'hypersensibilité des récepteurs DA induite par l'injection chronique de l'anticorps anti-idiotypique de la dopamine conjuguée dans le noyau caudé, révélée par le comportement de rotation.



**Figure 1. Effet de l'injection intrapéritonéale d'apomorphine (0,05 mg/kg) sur le pourcentage de rotations controlatérales**

Les animaux ont reçu préalablement des injections chroniques intra-caudées soit d'AIDA, soit d'halopéridol ou d'Ig. La flèche indique l'injection d'apomorphine. Valeurs moyennes  $\pm$  e.s.m. Probabilités associées aux tests SPS : \* < 0,01.

L'analyse de variance montre qu'il existe une différence significative globale entre :

- le pourcentage de rotations controlatérales effectuées par les 3 groupes ( $F(2,18) = 4,29$  ;  $p < 0,03$ ) ;
- les différentes périodes d'observation ( $F(2,36) = 4,89$  ;  $p < 0,03$ ).

Par contre, il n'y a pas d'interaction significative entre les groupes et les périodes d'observations ( $F(4,36) = 1,17$  ; n.s.). Du fait de l'existence d'une différence entre les groupes, des analyses par le test des effets simples ont été effectuées. Les résultats obtenus montrent que cette différence n'est pas significative pendant la première période de 15 mn précédant l'injection i.p. d'apomorphine ( $F(2,45) = 0,45$  ; n.s.) et pendant la 1<sup>ère</sup> période de 15 mn consécutive à l'injection i.p. d'apomorphine (30 mn) ( $F(2,45) = 2,85$  ; n.s.), mais portant sur la période consécutive à l'injection i.p. d'apomorphine (45 mn) ( $F(2,45) = 5,35$  ;  $p < 0,01$ ).

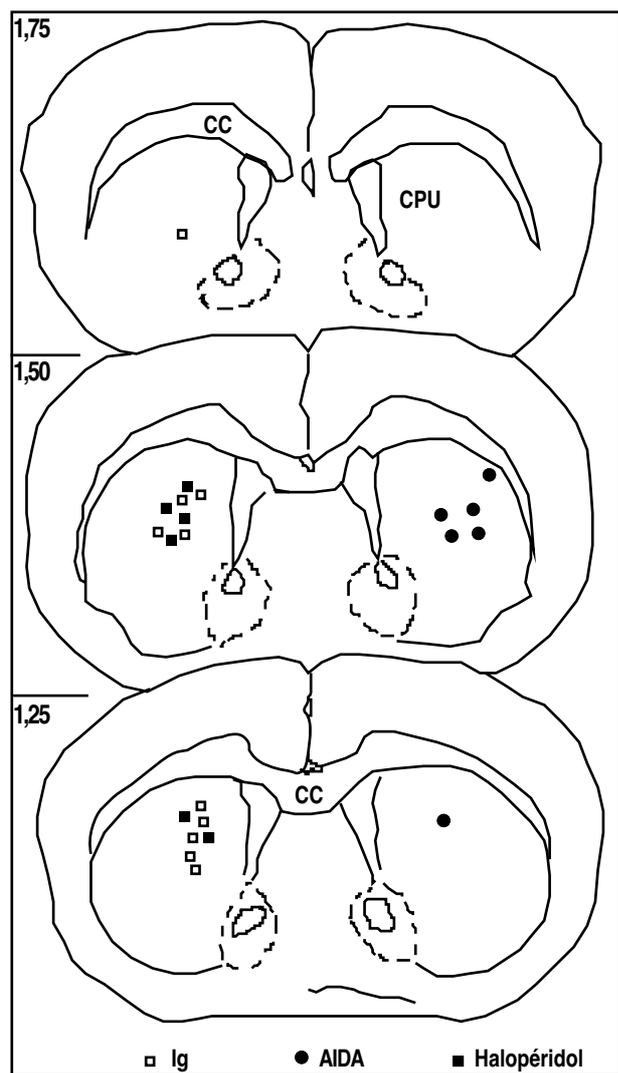
Les tests de SPS montrent que l'injection i.p. d'apomorphine à 0,05 mg/kg induit, chez les animaux ayant reçu des injections répétées intra-caudées d'AIDA, un pourcentage significativement plus élevé de rotations controlatérales, au cours des 2 périodes d'observations (30 et 45 mn), que les animaux ayant reçu des injections répétées intra-caudées d'Ig ( $p < 0,01$  dans les 2 périodes). Au cours de la 2<sup>ème</sup> période post-injection (45 mn), les animaux ayant reçu des injections répétées intra-caudées d'halopéridol effectuent, à la suite d'injection i.p. d'apomorphine, un pourcentage de rotations controlatérales plus élevé que les animaux traités avec les Ig ( $p < 0,01$ ).

### 2. Contrôle histologique

La figure 2 présente les emplacements des canules d'injection pour les 3 groupes d'animaux qui ont reçu soit les anticorps anti-idiotypiques de la dopamine conjuguée (AIDA), soit de l'halopéridol ou les immunoglobulines non immunes (Ig). Les extrémités de toutes les canules sont correctement localisées dans le noyau caudé.

## DISCUSSION

Les injections chroniques d'AIDA dans le noyau caudé induisent, une semaine après l'arrêt des injections, un comportement de rotation controlatérale au site d'injection, révélée par l'apomorphine. Ce comportement est comparable à



**Figure 2. Schéma de 3 coupes frontales (1,25; 1,50; 1,75 mm en avant du bregma) présentant les emplacements des canules d'injections des animaux recevant l'halopéridol, les Ig (à gauche) ou les AIDA (à droite)**

CC: corps calleux; ACB: noyau accumbens; CA: noyau caudé; SL: septum latéral; BDB: bande diagonale de Broca

celui induit par les injections chroniques d'halopéridol (un antagoniste dopaminergique) dans le noyau caudé. Par contre, les injections chroniques des immunoglobulines non immunes n'ont aucun effet sur ce comportement. Ceci met en évidence l'existence d'une hypersensibilité des récepteurs DA au niveau du noyau caudé suite aux injections d'AIDA et d'halopéridol.

L'hypersensibilité des récepteurs DA est une adaptation physiologique des éléments post-synaptiques qui se manifeste lors d'une déficience en DA. Par exemple, suite à une lésion

neurotoxique des terminaisons DA dans le striatum par la 6-hydroxydopamine, on observe une hypersensibilité des récepteurs (Axelsson & Thesleff, 1959 ; Ungerstedt, 1971 ; Kuffler *et al.*, 1971). Chez les malades parkinsoniens, les premiers signes de la dégénérescence réside justement dans ce phénomène de l'hypersensibilité des récepteurs post-synaptiques (Muller & Seeman, 1978).

Par ailleurs, l'hypersensibilité peut être induite par des injections chroniques de neuroleptiques, comme l'halopéridol, qui bloquent les récepteurs dopaminergiques centraux (Köhler *et al.*, 1994).

Nos résultats montrent que les injections chroniques d'AIDA dans le noyau caudé induisent une hypersensibilité des récepteurs DA.

Dans la littérature, il a été montré que les AIDA reconnaissent les récepteurs DA *in vitro* (Mons *et al.*, 1989a, 1989b, 1991) et *in vivo* (Mrabet *et al.*, 1991). Ces AIDA se fixent préférentiellement sur les épines dendritiques au niveau des membranes post-synaptiques du striatum chez le rat (Mons *et al.*, 1989b) et sont capables de reconnaître les récepteurs dopaminergiques dans le noyau accumbens en induisant un effet antagoniste (Mrabet *et al.*, 1991).

L'hypersensibilité observée serait donc due à un blocage chronique immunologique des récepteurs dopaminergiques par les AIDA. Cette hypothèse est confortée par les travaux d'Abramsky & Litvin (1978).

On peut très bien imaginer que dans le cas où le blocage immunopharmacologique est maintenu de façon continue par les AIDA, il pourrait éventuellement engendrer une dégénérescence des neurones dopaminergiques (caractéristique de la maladie de Parkinson).

Ces résultats montrent que l'injection chronique d'anticorps anti-idiotypes dopaminergiques entraîne une symptomatologie analogue à celle d'une déplétion en DA. Une telle réponse immunitaire pourrait éventuellement intervenir dans la pathogénie de la maladie Parkinson.

L'ensemble de ces résultats montrent que les mécanismes immunologiques contribuent à la genèse de la maladie de Parkinson ou à d'autres maladies neurodégénératives.

## RÉFÉRENCES CITÉES

- Abramsky O. & Litvin Y. (1978) Autoimmune response to dopamine-receptor as a possible mechanism in the pathogenesis of Parkinson's disease and schizophrenia. *Perspect. Biol. Med.* 22 : 104 -114
- Axelsson J. & Thesleff S. (1959) A study of supersensitivity in denervated mammalian skeletal muscle. *J. Physiol.* 147: 178-193
- Fiszer U., Piotrowska K., Korlak J. & Czlonkowska A. (1991) The immunological status in Parkinson's disease. *Med. Lab. Sci.* 48: 196-200
- Fiszer U., Mix E., Frederikson S., Kostulas V. & Link H. (1994) Parkinson's disease' and immunological abnormalities: increase of HLA-DR expression on monocytes in cerebrospinal fluid and of CD 45RO+ T cells in peripheral blood. *Acta Neurol. Scand.* 90 : 160- 166
- Gomez C.M., Richman D.P. & Berman P.W. (1979) Monoclonal antiacetylcholine receptor antibodies can cause experimental myasthenia. *Nature* 286 : 738
- Hasegawa Y., Inagaki T., Sawada M. & Suzumara A. (2000) Impaired cytokine production by peripheral blood mononuclear cells and monocytes/macrophages in Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 101: 159-164
- Köhler U., Schröder H., Augustin W. & Sabel B.A. (1994) A new model of dopamine supersensitivity using implantation of haloperidol releasing polymers. *Neurosc. Lett.* 170: 99-102
- Kuffler S.W., Dennis M.J. & Harris A.J. (1971) The development of chemosensitivity in extrasynaptic areas of the neuronal surface after denervation of the parasympathetic ganglion cells in the heart of frogs. *Proc. Roy. Soc. London, Ser. B.* 177 : 555 - 63
- Kuhn W., Martin R., Müller G., Kappos L. & Przuntek H. (1988) Further characterization of immune function in Parkinson's disease. *9<sup>th</sup> Int. Symposium on Parkinson's disease*, Jerusalem. p. 133 (Abstract)
- Kuperman O., Herishanu Y., Abarbanel J. & Rosenberg P. (1980) Cellular and humoral immunity in Parkinsonism. *J. Israel Med Ass.* 69 : 1-2 (Abstract)
- Lehman A. (1974) Atlas stéréotaxique du cerveau de la souris
- Lindstrom J. (1985) Immunobiology of myasthenia gravis, experimental autoimmune myasthenia gravis and Lambert-Eaton syndrome. *Ann. Rev. Immunol.* 3 : 109-131
- Martilla R.J., Eskola J., Paivarinta M. & Rinne U.K. (1984) Immune functions in Parkinson's disease. *Adv. Neurol.* 40: 315-323
- McGeer P.L., Hagaki S., Boyes B. E. & McGeer E. G. (1988) Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology* 38 : 1285-1291
- McRae-Degueurce A., Gottfries C.G. & Karlsson (1986) Antibodies in the CSF of Parkinson patient recognizes neurons in rat mesencephalic regions. *Acta Physiol Scand* 123 : 313-315
- McRae-Degueurce A., Rosengren E. & Haglid K. (1988) Immunocytochemical investigations on the presence of neuronspecific antibodies in the CSF of Parkinson's disease cases. *Neurochem Res.* 13 : 679-684
- Mons N., Campistron G., Dubourg P., Geffard M. & Calas A. (1989a) Application en immunocytochimie ultrastructurale d'anticorps anti-idiotypiques dopamine et glutamate: images internes de neurotransmetteurs. *3<sup>ème</sup> Colloque National des Neurosciences*, Montpellier 9-12 Mai , B 125
- Mons N. & Geffard M. (1989b) Développement et caractérisation d'un anticorps polyclonal anti-idiotypique anti-anti-dopamine conjuguée. *3<sup>ème</sup> Colloque National des Neurosciences*, Montpellier 9-12 mai , B 126
- Mons N., Dubourg P., Messier C., Chiavari C., Calas A. & Geffard M. (1991) Polyclonal anti-idiotypic antibodies as internal images of dopamine. Applications for biochemical and morphological studies of DA receptors in the rat brain. *J. Hirnforschung* 32 (5) : 617-625
- Mrabet O., Messier C., Mons N., Destrade C & Geffard M. (1991) Locomotor bias produced by intra-accumbens and intra-caudate injection of polyclonal dopamine anti-idiotypic antibodies. *J. Für . Hirnforschung* 32 (5) : 627-633
- Mrabet O., Messier C., Mons N., Destrade C & Geffard M. (1995) Effet à long terme d'injections intracérébroventriculaires d'anticorps dopaminergiques sur l'hypersensibilité comportementale chez la souris. *Act. Inst. Agr. Vet.(Maroc)* 15 (1) : 5-12
- Tzartos S., Hochschwender S. & Vasquez P. (1987) Passive transfert of experimental autoimmune myasthenia gravis by monoclonal antibodies to the main region of the acetylcholine receptor. (1987). *J. Neuroimmunol.* 15 : 185- 195
- Ungerstedt U. (1971) Post-synaptic supersensitivity after 6-hydroxydopamine induced degeneration revealed by rotational behaviour. *Acta. Physiol. Scand. Suppl.* 367 : 69-93
- Yamada T., McGeer P.L. & McGeer E.G. (1992) Lewy bodies in Parkinson's disease are recognized by antibodies to complement proteins. *Acta Neuropathol.* 84: 100-104