

ANDRZEJ FRIEDMAN

*Klinika Neurologiczna*

*Akademia Medyczna w Warszawie*

*Banacha 1a, 02-097 Warszawa*

*e-mail: friedman@amwaw.edu.pl*

## CHOROBA PARKINSONA

Choroba Parkinsona (ch.P.) to postępujące schorzenie ośrodkowego układu nerwowego przejawiające się klinicznie spowolnieniem ru-

chowym, sztywnością mięśni i drżeniem spoczynkowym, będące następstwem zaniku komórek istoty czarnej śródmózgowia.

### EPIDEMIOLOGIA

Choroba Parkinsona należy do częstych chorób ośrodkowego układu nerwowego. Częstość jej występowania w całej populacji wynosi około 0.15%, natomiast w populacji ludzi powyżej 70-tego roku życia wzrasta 10-krotnie (KOLLER i współaut. 1986). Ostatnio publikowane wyniki badań epidemiologicznych wykonywanych metodą „od drzwi-do drzwi” w Hiszpanii, wskazują na jeszcze większą częstość występowania — 0.8% w całej populacji (CLAVERIA i

współaut. 1991). Zwraca uwagę mniejsza częstość występowania ch.P. w Chinach i Japonii (0.015–0.081%), co może sugerować mniejszą podatność na tę chorobę ludzi rasy żółtej (WANG 1991). Średni wiek zachorowania na ch. P. wynosi 58 lat (KOLLER i współaut. 1986. Znane są jednak przypadki znacznie wcześniejszego zachorowania, tak zwanego parkinsonizmu o wczesnym początku (przed 40 rokiem życia). Mężczyźni chorują częściej niż kobiety.

### OBRAZ KLINICZNY I ROZPOZNANIE

Rozpoznanie ch. P. jest rozpoznaniem klinicznym i nie istnieje żaden test pozwalający na jego potwierdzenie. Jedynie pozytronowa tomografia emisyjna (PET), dostępna tylko w kilku ośrodkach na świecie, pozwala przyżyciowo wykazać obniżenie metabolizmu dopaminy w układzie istota czarna — prążkowie (BROOKS 1996). Jednak nawet i w tych ośrodkach metoda nie jest używana dla potwierdzenia klinicznego rozpoznania, a jedynie do badań naukowych.

Kliniczne rozpoznanie ch. P. opiera się na:

1) stwierdzeniu co najmniej dwu z trzech klasycznych objawów parkinsonizmu:

- drżenia spoczynkowego,
- spowolnienia ruchowego,
- wzmożenia napięcia mięśniowego o charakterze plastycznym (napięcie ołowianego drutu).

Pomocne może być stwierdzenie obecności dodatkowych objawów takich jak:

- zaburzenia wegetatywne (ślinotok, łojotok, napady pocenia),
- mikrografia, czyli zmniejszanie się wielkości liter w miarę pisania (która jest szczególnym rodzajem ograniczenia amplitudy ruchu, typowego dla ch. P.);

2) charakterystycznym jednostronnym początku objawów (często drżenie jednej kończyny górnej);

3) wykluczeniu parkinsonizmu objawowego (toksyczny, polekowy, pośpiączkowy, w przebiegu zwyrodnienia wieloukładowego, w przebiegu wodogłowia normotensyjnego — tak zwanego zespołu Hakima);

4) stwierdzeniu dobrej klinicznej reakcji na leki stymulujące układ dopaminergiczny (lewodopa lub antagonisty receptora dopaminergicznego, na przykład bromokryptyna).

Należy przy tym podkreślić, że nawet w najlepszych ośrodkach na świecie w kilkunastu

procentach przypadków kliniczne rozpoznanie ch. P. jest negatywnie weryfikowane pośmiertnym badaniem neuropatologicznym (HUGHES i współaut. 1993).

Jak wynika z przedstawionego wyżej „algorytmu rozpoznania choroby Parkinsona”, na

obraz kliniczny choroby składają się objawy ruchowe i objawy nie związane z ruchem. W populacji chorych na ch. P. dość częste są zaburzenia emocjonalne (depresje), częściej też niż w populacji zdrowej stwierdza się występowanie otępienia (MAYEUX i współaut. 1981).

#### ETIOPATOGENEZA

Pomimo, że ch. P. znana jest i opisywana od wielu lat (pierwszy opis objawów choroby zanotowano na egipskich papirusach z XII wieku p.n.e., STERN 1989) oraz pomimo, że znany jest obraz neuropatologiczny choroby, nie jest znana ani przyczyna ani mechanizm zaniku komórek istoty czarnej śródmózgowia.

Istnieje wiele teorii na temat tego, co powoduje zanik komórek istoty czarnej. Niektóre objawy kliniczne choroby (spowolnienie ruchowe, wzmożenie napięcia mięśniowego, również drżenie) opisywane są w ramach „fizjologii starzenia” (FRIEDMAN 1994). Również obraz morfologiczny starzenia wykazuje pewne podobieństwa z obrazem morfologicznym choroby. Zdaniem niektórych autorów z wiekiem dochodzi do zaniku komórek nerwowych istoty czarnej (McGEER i współaut 1989) i do zmniejszenia ilości dopaminy w prądkowiu (HORNYKIEWICZ 1985). Ilość dopaminy zmniejsza się o 6–8% w każdej dekadzie życia. Pod koniec szóstej dekady, kiedy najczęściej zaczyna się choroba, zmniejszenie ilości dopaminy w prądkowiu wynosi 40–50%. Jednak ten „fizjologiczny” spadek poziomu dopaminy nie jest w stanie powodować objawów choroby. Objawy te pojawiają się dopiero wtedy, kiedy poziom dopaminy spada do około 20% wartości stwierdzanej w normie (BERNHEIMER i współaut 1973). Na tej podstawie zaczęto zastanawiać się, czy zanik w istocie czarnej nie jest następstwem przedwczesnego starzenia (BARBEAU 1973). Należy jednak podkreślić, że ostatnio ukazały się prace, w których stwierdzono na podstawie pozytronowej tomografii emisyjnej (PET), że starzenie nie powoduje zmniejszenia aktywności układu dopaminergicznego (EIDELBERG i współaut 1993).

Jest jednak wiele argumentów przeciwko teorii o przedwczesnym starzeniu jako przyczynie ch. P. Obraz kliniczny choroby o wczesnym początku różni się w istotny sposób od obrazu choroby z późnym początkiem (FRIEDMAN 1994). Różnice dotyczą częstszego występowania drżenia zarówno jako pierwszego objawu choroby, jak i dominującej postaci klinicznej u ludzi starych. Również odpowiedź na leczenie jest inna. Lewodopa u ludzi młodych powoduje znacznie częściej niż u ludzi starych dyskinezy

(ruchy mimowolne), zaś u ludzi starych częściej prowadzi do objawów psychotycznych. Świadczy to o inaczej wyrażonej nadwrażliwości receptora dopaminergicznego w starzeniu i w ch. P.

Badania biochemiczne również wskazują na różnice między starzeniem a ch. P. Starzenie powoduje wyraźnie większy spadek poziomu dopaminy w jądrze ogoniastym, podczas gdy u chorych z ch. P. spadek poziomu dopaminy jest znacznie większy w skorupie (HORNYKIEWICZ i współaut 1989). Innym argumentem przeciw hipotezie przedwczesnego starzenia jako przyczynie ch. P. może być stwierdzenie, że spadkowi poziomu dopaminy w prądkowiu o 80% towarzyszy spadek liczby komórek w istocie czarnej tylko o 50% (FORNO 1996). Sugeruje to, że neurony te są mniej „wydolne” w zakresie produkcji dopaminy niż w normie. Innymi słowy, pozostałe przy życiu neurony dopaminergiczne również wykazują cechy uszkodzenia. A zatem musi istnieć dodatkowy czynnik, niezależny od starzenia, powodujący ich postępującą degenerację. Również opisane przez McGEER i współaut (1988) pobudzenie mikrogleju w istocie czarnej chorych zmarłych w przebiegu ch. P. wskazuje na to, że choroba ta jest aktywnym procesem, a nie tylko zanikiem wynikającym ze starzenia.

W literaturze od dawna dyskutowana jest rola czynników genetycznych w indukcji ch. P. Zarówno CHARCOT (1880) w końcu ubiegłego stulecia, jak i DUVOISIN (1984) ponad sto lat później uważali czynnik genetyczny za mało istotny. Jak wynika z obserwacji bliźniąt jedno- i dwujajowych, współistnienie choroby u obydwójga występuje rzadko, przy czym nie ma różnicy w częstości współwystępowania choroby pomiędzy bliźniętami jedno- i dwujajowymi (TANNER i współaut 1996). Z kolei hipoteza o dziedziczeniu ch. P. poprzez materiał genetyczny mitochondriów poparta obserwacjami na temat uszkodzenia mitochondriów w ch. P. (SCHAPIRA i współaut 1990a) nie wydaje się być prawdopodobną. Materiał genetyczny mitochondriów jest dziedziczony od matki. Jeżeli zatem genetyczne uwarunkowanie ch. P. dotyczyłoby mitochondriów, przekazywanie choroby na



dziecko powinno występować częściej niż z ojca na dziecko. Tymczasem jak wynika z badań ZWEIGA i współaut. (1992) jest odwrotnie, w przypadkach rodzinnych obserwuje się dziedziczenia „po ojcu”.

Znane są jednak rodziny, w których choroba występuje u wielu osobników w licznych pokoleniach (BARBEAU i ROY 1984). Również dalsze losy obserwowanych uprzednio bliźniaków z ch. P. wskazują na możliwą rolę czynnika genetycznego (DUVOISIN 1991). U części z nich doszło po kilku latach do rozwoju pełnego klinicznego choroby, u innych stwierdzono jedynie badanie PRT obniżenie metabolizmu dopaminy w układzie nigrostriatalnym, co zapewne odpowiada przedklinicznej postaci choroby. Niedawno opublikowano wyniki badań genetycznych wiążących występowanie rodzinnej postaci ch. P. z genem ulokowanym na chromosomie 4q23 (POLYMERPOULOS i współaut. 1996). Autorzy ci nazwali nawet to miejsce genowe Parkin dla podkreślenia jego powiązania z ch. P. Znajdujący się tam gen jest odpowiedzialny za produkcję białka alfa-synukleiny. Nie znana jest rola tego białka, wiadomo jedynie, że analogiczne białko u ptaków odgrywa pewną rolę w procesie uczenia śpiewu (GEORGE i współaut. 1995). W ch. P. dochodzi do modyfikacji tego białka. Obecność tej zmienionej alfa-synukleiny stwierdzano w ciałkach Lewy'ego, będących neuropatologicznym „markerem” choroby. Nie jest jednak do końca jasne, czy zmieniona alfa-synukleina jest czynnikiem powodującym destrukcję, następstwem destrukcji, czy też jedynie jej znacznikiem bez istotnego związku z nią samą. Również kwestia lokalizacji genu ch. P. na 4 chromosomie poddawana jest w wątpliwość, na co wskazują badania genetyczne przeprowadzone w rodzinach z ch. P., w których wykluczono wiązanie z tym chromosomem (GASSER i współaut. 1997). Świadczy to, zdaniem tych autorów, o heterogenności genetycznej choroby.

Wariantem teorii genetycznego uwarunkowania ch. P. może być hipoteza o umieraniu komórek istoty czarnej w przebiegu apoptozy (BURKE 1996, MOCHZUKI i współaut 1996). Nie ma jednoznacznych dowodów pozwalających wierzyć, że główną przyczyną zaniku neuronów w ch. P. jest apoptoza. Co prawda w roku 1994 opublikowano wyniki badań, udowadniające wpływ dopaminy na stymulację procesu apoptozy wywołanej w hodowli tkankowej (ZIV i współaut 1994), ostatnie jednak badania wykonane przy pomocy metody TUNEL (która ujawnia fragmentację DNA) nie potwierdziły poprzednio stawianych hipotez (KOSEL i współaut 1997). Zagadnienie to nadal pozostaje otwarte.

Inną możliwą przyczyną śmierci komórek nerwowych istoty czarnej w mózgach chorych na ch. P. jest stres oksydacyjny prowadzący do zwiększonej ilości wolnych rodników. Wolne rodniki powstają w wyniku reakcji oksydoredukujących we wszystkich komórkach. Cechują się one dużą reaktywnością. Wolny rodnik hydroksylowy ( $\text{OH}^\bullet$ ) jest  $10^{14}$  razy bardziej aktywny biochemicznie niż jon hydroksylowy ( $\text{OH}^-$ ) (PRYOR 1984). Zagadnienie roli wolnych rodników było względnie niedawno omawiane w polskim piśmiennictwie (BARTOSZ 1995). Utrzymywanie równowagi pomiędzy powstawaniem wolnych rodników a ich unieczynnianiem („wymiataniem”) przez tak zwane „wymiatacze” zapobiega powstaniu stresu oksydacyjnego. Do wymiataczy wolnych rodników należą między innymi tokoferol i zredukowany glutation. Znane są jedynie pośrednie dowody na to, że u chorych na ch. P. w istocie czarnej dochodzi do stresu oksydacyjnego. Jednym z nich może być wykrycie zwiększonej ilości dialdehydu malonowego (DEXTER i współaut 1989), będącego produktem peroksydacji lipidów, do której dochodzić ma w wyniku stresu oksydacyjnego. Innym dowodem na stres oksydacyjny w ch. P. jest stwierdzenie zmniejszenia ilości nienasyconych kwasów tłuszczowych, będących substratem dla peroksydacji lipidów. Również wykrycie obniżenia zredukowanego glutationu w istocie czarnej chorych z ch. P. może świadczyć o stresie oksydacyjnym, jako przyczynie ch. P. (PERRY i współaut 1982). Przed kilku laty stwierdzono obniżenie poziomu zredukowanego glutationu w istocie czarnej u ludzi z „incidental Lewy bodies”, czyli u ludzi, którzy za życia nie mieli objawów choroby Parkinsona, a u których sekcyjnie stwierdzono obecność ciał Lewego (DEXTER i współaut 1994). Jeżeli prawdą jest założenie, że „incidental Lewy bodies” cechują przedkliniczną postać choroby Parkinsona, to można by przyjąć, że przyczyną choroby jest zmniejszona ilość tego właśnie wymiatacza wolnych rodników.

Wolny rodnik hydroksylowy powstaje w reakcji Fentona (HALLIWELL 1992):



Istotną rolę w tej reakcji odgrywa żelazo. Było to podstawą do przyjęcia przez niektórych autorów hipotezy o tym, że ch. P. powodowana jest wzrostem ilości żelaza w istocie czarnej. Niektórzy autorzy stwierdzili istotny wzrost ilości żelaza w istocie czarnej w chorobie w stosunku do kontroli (SOFIC i współaut 1988, 1991). Zdaniem innych takiego wzrostu ilości

żelaza nie ma (LOEFFLER i współaut 1995, GAŁĄZKA-FRIEDMAN i współaut 1996). Przegląd literatury poświęconej badaniom żelaza w chorobie Parkinsona (GAŁĄZKA-FRIEDMAN i FRIEDMAN 1997) wskazuje, że trudno jest mówić o znaczącym wzroście ilości żelaza w istocie czarnej u chorych z ch. P. Obliczana przez nas średnia wzrostu stężenia żelaza w istocie czarnej chorych z ch. P. w porównaniu do kontroli wynosi około 3%. Jak się również wydaje, nie można mówić o znaczących (rzędu 30–50% całego żelaza) ilościach żelaza dwuwartościowego w istocie czarnej i to zarówno u chorych na ch. P., jak i w kontroli (GAŁĄZKA-FRIEDMAN i współaut 1996). Nie wyklucza to jednak ewentualnej roli żelaza w inicjacji zaniku komórek istoty czarnej. Naszym zdaniem nie jest istotny wzrost całkowitej ilości żelaza dwuwartościowego dostępnego dla reakcji Fentona. Niewielkie nawet ilości tego żelaza mogą spowodować przesunięcie reakcji w kierunku nadmiernego wytwarzania wolnych rodników. Odrębnym zagadnieniem pozostaje, czy ewentualny wzrost ilości żelaza jest pierwotny w przebiegu tej choroby, czy też jest on wtórny do uszkodzenia komórek. Jak wiadomo, zwiększenie ilości żelaza opisywano również w innych chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak zwyrodnienie wieloukładowe, postępujące porażenie nadjądrowe czy płasawica Hutigtona (DEXTER i współaut 1991).

Nie wiadomo, skąd mogłoby pochodzić to dwuwartościowe, dostępne do reakcji Fentona żelazo. Teoretycznie istnieje kilka źródeł takiego żelaza. Może to być ferrytyna, neuromelanina oraz obecny w śródmózgowiu mikroglej, który zawiera żelazo związane z ferrytyną.

Jak wynika z naszych własnych badań (GAŁĄZKA-FRIEDMAN i współaut 1996) większość żelaza (co najmniej 80%) istoty czarnej, zarówno u chorych na ch. P., jak i w kontroli, jest związana z ferrytyną. Ferrytyna jest białkiem zbudowanym z ciężkich (H — heavy) i lekkich (L — light) łańcuchów aminokwasów. Przyjmuje się, że łańcuchy L związane są z magazynowaniem żelaza w ferrytynie, zaś łańcuchy H z metabolizmem żelaza. Wiadomo, że inny jest stosunek ilościowy łańcuchów H i L aminokwasów w ferrytynie mózgowej, sercowej i wątrobowej (HARRISON i AROSIO 1996). W wątrobie stwierdzono wyraźną przewagę łańcuchów L, zaś w mózgu — łańcuchów H. W naszych własnych badaniach (GAŁĄZKA-FRIEDMAN i współaut 1998) z użyciem mikroskopii elektronowej stwierdziliśmy istotną różnicę pomiędzy wielkością jądra żelaznego ferrytyny w mózgu i w wątrobie. Jądro żelazne ferrytyny mózgowej jest prawie dwukrotnie mniejsze ( $3.50 \pm 0.5 \text{ nm}$ ) od

jądra żelaznego ferrytyny wątrobowej ( $6.00 \pm 0.5 \text{ nm}$ ). Naszym zdaniem to również może wskazywać na inną rolę ferrytyny w mózgu. Jeżeli rzeczywiście ferrytyna mózgowa stanowi nie tylko magazyn żelaza, ale również bierze udział w metabolizmie żelaza pozwalając na jego uwalnianie do reakcji oksydoredukcyjnych, upośledzenie funkcji wiązania żelaza przez ferrytynę istoty czarnej mogłoby być czynnikiem inicjującym reakcję Fentona poprzez względny nadmiar wolnego dwuwartościowego żelaza. Skądinąd wiadomo, że żelazo może być uwalnianie z ferrytyny pod wpływem różnych obecných w komórce czynników, na przykład kwasu askorbinowego. Czy proces ten ulega nasileniu u chorych z ch. P., pozostaje kwestią otwartą.

Innym źródłem żelaza do reakcji Fentona może być neuromelanina. Należy przy tym podkreślić, że zanik komórek dopaminergicznych dotyczy właśnie komórek zawierających neuromelaninę (HIRSCH i współaut 1988). Neuromelanina jest związkami mającym dużą zdolność wychwytywania żelaza (ZECCA i współaut 1996). W tym mechanizmie powinna hamować reakcję Fentona, czyli przeciwdziałać inicjacji stresu oksydacyjnego. Można sobie jednak wyobrazić, że przy przekroczeniu pewnego poziomu nasycenia neuromelaniny żelazem, zaczyna ona uwalniać zgromadzone w niej żelazo, co może prowadzić do reakcji Fentona.

Komórki glejowe też mogą odgrywać rolę w inicjacji stresu oksydacyjnego. Pobudzenie komórek mikrogleju w istocie czarnej chorych na ch. P. opisano przed wielu laty (McGEER i współaut 1988). W komórkach glejowych stwierdza się obecność dużych ilości żelaza związanego z ferrytyną zarówno w mózгах ludzi zdrowych, jak i u ludzi z chorobami neurodegeneracyjnymi (CONNOR i współaut 1992). Pobudzenie komórek glejowych prowadzi do zwiększonej produkcji i uwalniania cytokin i tlenku azotu (NO) (BENVENISTE 1992). Tlenek azotu jest wolnym rodnikiem powstającym przy konwersji argininy do cytruliny w reakcji katalizowanej przez syntezę tlenku azotu. NO poprzez reakcję z wolnymi rodnikami tlenowymi może powodować powstawanie rodnika hydroksylowego (BECKMAN i współaut 1990). Wiadomo również, że tlenek azotu może uwalniać żelazo z ferrytyny (REIF i SIMMONS 1990), prowadząc w ten sposób do reakcji Fentona.

Niezależnie od możliwej roli gleju w inicjacji stresu oksydacyjnego należy jednak podkreślić, że glej pełni również rolę neuroprotektyną poprzez produkcję czynników neurotroficznych (HOU i współaut 1997).



Innym mechanizmem prowadzącym do stresu oksydacyjnego może być zahamowanie kompleksu I w mitochondriach komórek istoty czarnej u chorych na ch. P. (SCHAPIRA i współaut 1990a). Zaburzenie funkcji kompleksu I w chorobie Parkinsona dotyczyć ma jedynie mitochondriów komórek istoty czarnej i nie występuje w innych strukturach (jądro ogoniaste, skorupa, gałka biała) ani też w innych chorobach zwyrodnieniowych o podobnej do choroby Parkinsona symptomatologii, jak zwyrodnienie wieloukładowe (SCHAPIRA i współaut 1990b). Zahamowanie prawidłowej czynności kompleksu I może prowadzić do zwiększonej produkcji nadtlenku wodoru, co z kolei, poprzez reakcję Fentona może powodować nadprodukcję wolnych rodników.

Toksyczny mechanizm śmierci komórek istoty czarnej w ch. P. również był brany pod uwagę, szczególnie od czasu odkrycia pod koniec lat siedemdziesiątych (DAVIS i współaut 1979) trucizny mającej szczególne powinowactwo do istoty czarnej. Również obraz morfologiczny zmian powodowanych przez tę truciznę jest podobny do morfologii ch. P. Jedyną różnicą jest brak ciała Lewyego w tej postaci parkinsonizmu (LANGSTON i współaut 1984). Trucizna ta, 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyna (MPTP), nie występuje w warunkach naturalnych. Udało się natomiast zidentyfikować ponad 100 jej analogów. Niektóre z nich mogą mieć podobne toksyczne działanie. Nie udało się jednak udowodnić, że ch. P. może być powodowana przez któryś z nich. Z danych epidemiologicznych wynika, że ch. P. jest bardziej rozpowszechniona w krajach uprzemysłowionych o większym stopniu zanieczyszczeń, niż w Azji i Afryce (TANNER i współaut. 1989). Próbowano wiązać bezpośrednio chorobę z zanieczyszczeniem środowiska i stosowaniem pestycydów (RAJPUT i współaut 1987). Wydaje się jednak, że argumenty na rzecz toksycznego pochodzenia ch. P. są mało przekonujące.

Inną hipotezą odnośnie przyczyny ch. P. była koncepcja, że choroba powodowana jest

przez czynnik zakaźny. Znany z lat dwudziestych XX wieku parkinsonizm pośpiączkowy stał się podstawą do przyjęcia przez POSKANZERA i SCHWABBA (1963) założenia, że wszystkie przypadki choroby są następstwem kontaktu z wirusem śpiączkowego zapalenia mózgu i, wobec tego, należy przyjąć, że choroba powinna sama z siebie wygasnąć wraz ze śmiercią wszystkich, którzy mogli mieć kontakt z wirusem. Jak wiadomo, tak się nie stało i obecnie hipoteza o wirusowym pochodzeniu choroby nie jest brana pod uwagę.

Podsumowując należy podkreślić, że nadal nie jest znany czynnik powodujący postępujący zanik komórek istoty czarnej. Nie można też wykluczyć tego, że u każdego chorego działa na raz kilka różnych czynników i to niekoniecznie u wszystkich chorych. Częściowej odpowiedzi na pytanie, czy istota tkwi w samych komórkach dopaminergicznych podlegających zanikowi, czy w ich otoczeniu, może dać obserwacja, co dzieje się po domózgowym przeszczepie płodowych komórek śródmózgowia, stosowanym jako jedna z metod leczenia. Teoretycznie można bowiem zakładać, że przeszczepia się: „zdrowe” komórki, nie obciążone genetycznie (choć tego nie da się całkowicie wykluczyć).

Dzisiejszy stan wiedzy pozwala przyjąć, że choroba Parkinsona jest chorobą wieloczynnikową. Zapewne istotną rolę odgrywa w niej czynnik genetyczny warunkujący zarówno liczbę wyjściową komórek dopaminergicznych istoty czarnej, jak i sprawność systemu obronnego chroniącego przed działaniem stresu oksydacyjnego (wymiatacze wolnych rodników). Na to zaś zapewne nakłada się działanie czynników egzogennych (toksycznych?). Nadal jednak jesteśmy dalecy od poznania istoty mechanizmu śmierci komórek w tej chorobie. Może być również i tak, że w istocie jest wiele „chorób Parkinsona”, prowadzących do tego samego zespołu klinicznego, których przy obecnym stanie wiedzy nie umiemy zróżnicować.

## PARKINSON'S DISEASE

### Summary

This paper is a review of the theories of pathogenesis of Parkinson's disease, including the genetic one, and considering the possible role of a newly discovered alfa-synuclein, oxidative stress and apoptosis. Parkinson's disease is

probably caused in each case by a different combination of these factors, with genetic susceptibility playing an important role.

### LITERATURA

BARBEAU A., 1973. *Aging and extrapyramidal system*. J. Am. Geriatr. Soc. 21, 145-149.

BARBEAU A., ROY M., 1984. *Familial subsets of idiopathic Parkinson's disease*. Can. J. Neurol. Sci. 11, 144-150.

- BARTOSZ G., 1995. *Druga twarz tlenu*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
- BECKMAN J. S., BECKMAN T. W., CHEN J., 1990. *Apparent hydroxyl radical production by peroxy-nitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1620-1624.
- BENVENISTE E. N., 1992. *Inflammatory cytokines within the central nervous system: sources, function, and mechanism of action*. Am. J. Physiol. 263, 1-16.
- BERNHEIMER H., BIRKMAYER W., HORNYKIEWICZ O., JELLINGER K., SEITELBERGER F., 1973. *Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington*. J. Neurol. Sci. 20, 415-455.
- BROOKS D. J., 1996. *Neuroimaging of movement disorders*. [W:] *Movement disorders: neurologic principles and practice*. WAITS R. L., KOLLER W. C. (red.), MCGRAW-HILL, New York, str. 31-48.
- BURKE R. E., 1996. *Programmed cell death in dopaminergic neurons in vivo*. Movement Disorders 11, suppl 1, 3
- CHARCOT J. M., 1880. *De la paralysie agitante*. Leons sur les maladies du systeme nerveux, recueillies et publiées par Bourneville. Paris, str. 155-188.
- CLAVERIA L. E., DUARTE J., SEMPERE A. P., CABEZAS C., SEVILLANO D., RODRIGEZ F., DE PEDRO-CUESTA J., 1997. *Screening Parkinson's disease in the community. Prevalence studies*. Movement Disorders, 12 (Suppl. 1), 22.
- CONNOR J., SNYDER B., BEARD J., 1992. *Regional distribution of iron and iron-regulatory proteins in the brain in aging and Alzheimer's disease*. J. Neurosci. Res. 31, 327-335.
- DAVIS G. C., WILLIAMS A. C., MARKEY S. P., EBERT M. H., CAINE E. D., REICHERT C. M., KOPIN I. P., 1979. *Chronic parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues*. Psychiatry Res. 1, 649-654.
- DEXTER D. T., CARTER C. J., WELLS F. R., JAVOY-AGID F., AGID Y., LEES A., JENNER P., MARSDEN C. D., 1989. *Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease*. J. Neurochem. 52, 381-389.
- DEXTER D. T., CARAYON A., JAVOY-AGID F., AGID Y., WELLS F. R., DANIEL S. E., LEES A. J., JENNER P., MARSDEN C. D., 1991. *Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia*. Brain 114, 1953-1957.
- DEXTER D. T., SIAN J., ROSE S., JENNER P., 1994. *Indices of oxidative stress and mitochondrial function in individuals with incidental Lewy body disease*. Ann. Neurol. 35, 38-44.
- DUVOISIN R. C., 1984. *Is Parkinson's disease acquired or inherited?* Can. J. Neurol. Sci. 11, 151-155.
- DUVOISIN R. C., 1991. *The genetic of Parkinson's disease: a review*. [W:] *International Workshop on Parkinson's disease*. RINNE U. K., NAGATSU T., HOROWSKI R. (red.), Berlin, Medicom Europe, str. 38-60.
- EIDELBER D., TAKIKAWA S., DHAWAN V., CHALY T., ROBESON W., DAHL R., MARGOULEFF D., MOELLER J. R., PATLAK C. S., FAHN S., 1993. *Striatal 18F-dopa uptake: absence of an aging effect*. J. Cereb. Blood Flow. Metab. 13, 881-888.
- FORNO L. S., 1996. *Neuropathology of Parkinson's disease*. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 55, 259-272.
- FRIEDMAN A., 1994. *Old-onset Parkinson's disease compared with young-onset disease: clinical differences and similarities*. Acta Neurol. Scand. 89, 258-261.
- GALAŻKA-FRIEDMAN J., BAUMINGER E. R., FRIEDMAN A., BARCIKOWSKA M., HEHEL D., NOWIK I., 1996. *Iron in parkinsonian and control substantia nigra — Mössbauer spectroscopy study*. Movement Disorders 11, 8-16.
- GALAŻKA-FRIEDMAN J., FRIEDMAN A., 1997. *Controversies about iron in parkinsonian and control substantia nigra*. Acta Neurobiol. Exp. 57, 210-225.
- GALAŻKA-FRIEDMAN J., BAUMINGER E. R., TYMOSZ T., FRIEDMAN A., 1998. *Mössbauer spectroscopy, electron microscopy and electron diffraction studies of ferritin-like iron in human heart, liver and brawspóaut*. Hyperfine Interactions 3, 49-52.
- GASSER T., MÜLLER-MYHSOK B., WSZOLEK Z. K., DÜRR A., VAUGHAN J. R., BONIFATI V., MECO G., BEREZNAI B., OEHLMANN R., AGID Y., BRICE A., WOOD N., 1997. *Genetic complexity and Parkinson's disease*. Science 277, 388-389.
- GEORGE J. M., JIN H., WOODS W. S., CLAYTON D. P., 1995. *Characterization of a novel protein regulated during the critical period for song learning in the zebra finch*. Neuron. 15, 361-372.
- HALLIWELL B., 1992. *Oxygen radicals as key mediators in neurological disease: fact or fiction?* Ann. Neurol. 32, S10-S15.
- HAARRISON P. M., AROSIO P., 1996. *The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation*. Biochem. Biophys. Acta. 1275, 161-203.
- HIRSCH E., GRAYBIEL A. M., AGID Y. A., 1988. *Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease*. Nature 334, 345-348.
- HORNYKIEWICZ O., 1985. *Brain dopamine and aging*. Interdiscipl. Topics. Gerontol. 19, 143-155.
- HORNYKIEWICZ O., PIFL Ch., KISH S. J., SHANNAK K., SCHINGNITZ G., 1989. *Biochemical changes in idiopathic Parkinson's disease, aging and MPTP parkinsonism: similarities and differences*. [W:] *Parkinsonism and aging*. CALNE D. B., COMI G., CRIPPA D., HOROWSKI R., TRABUCCHI M. (red), Raven Press, New York, str. 57-67.
- HOU J-G. G., COHEN G., MYTILINEOU C., 1997. *Basic fibroblast growth factor stimulation of glial cells protects dopamine neurons from 6-hydroxydopamine toxicity: involvement of the glutathione system*. J. Neurochem. 69, 76-83.
- HUGHES A. J., DANIEL S. E., BLANKSON S., LEES A. L., 1993. *A clinicopathological study of 100 cases of Parkinson's disease*. Arch. Neurol. 50, 140-148.
- KOLLER W. C., O'HARA R., WEINER W., LANG A., NUTT J., AGID Y., BONNET A. M., JANKOVIC J., 1986. *Relationship of aging to Parkinson's disease*. Adv. Neurol. 45, 317-321.
- KOSEL S., EGENSERGER R., VON EITZEN U., MEHRAEIN P., GRAEBER M. B., 1997. *On the question of apoptosis in the parkinsonian substantia nigra*. Acta Neuropathol. 93, 105-108.
- LANGSTON J. W., FORNO L. S., ROBERT C. S., IRWIN I., 1984. *MPTP causes selective damage to the zona compacta of the substantia nigra in the squirrel monkey*. Brain Res. 292, 390-394.
- LOEFFLER D. A., CONNOR J. R., JUNEAU P. L., SNYDER B. S., KANALEY L., DEMAGGIO A. J., NGUYEN H., BRICKMAN C. M., LEWITT P. A., 1995. *Transferrin and iron in normal, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease brain regions*. J. Neurochem. 65, 710-716.
- MAYEUX R., STERN Y., ROSEN J., LEVENTHAL J., 1981. *Depression, intellectual impairment and Parkinson's disease*. Neurology 31, 645-650.
- MCGEER P. L., ITAGAKI S., AKIYAMA H., MCGEER E. G., 1989. *Comparison of neuronal loss in Parkinson's disease and aging*. [W:] *Parkinsonism and aging*. CALNE D. B., COMI G., CRIPPA D., HOROWSKI R., TRABUCCHI M. (red), Raven Press, New York, str. 25-34
- MCGEER P. L., ITAGAKI S., AKIYAMA H., MCGEER E. G., 1988. *Rate of cells — death indicates active neuropathological process*. Ann. Neurol. 24, 574-576.
- MOCHZUKI H., AKIYAMA H., KRAJEWSKI S., REED J. C., MIZUNO Y., 1996. *Bcl-2 expression in degenerative neurological diseases*. Movement Disorders, 11 (Suppl. 1), 186.
- PERRY T. L., GODIN D. V., HANSEN S., 1982. *Parkinson's disease: a disorder due to nigral glutathione deficiency?* Neurosci. Lett. 33, 305-310.
- POLYMERPOULOS M. H., HIGGINS J. J., GOLBE L. I., JOHNSON W. G., IDE S. E., DI IORIO G., SANGES G., STENROOS E. S.,



- PHO L. T., SCHAFFER A. A., LAZZARINI A. M., NUSSBAUM R. L., DUVOISIN R. C., 1996. *Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23*. *Science* 274, 1197-1199.
- POSKANZER D. C., SCHWAB R. S. 1963. *Cohort analysis of Parkinson's disease. Evidence for a single etiology related to subclinical infection about 1920*. *J. Chron. Dis.* 16, 961-973.
- PRYOR W. A., 1984. *Free radicals in autooxidation and aging*. [W:] *Free radicals in molecular biology, aging and disease*. ARMSTRONG D., SOHAL R. S., CUTLER R. G. (red.), Raven Press, New York, str. 13-42.
- RAJPUT A. H., UTTI R. J., STERN W., 1987. *Geography, drinking water chemistry, pesticides and herbicides, and etiology of Parkinson's disease*. *Can. J. Neurol. Sci.* 14, 414-418.
- REIF D. W., SIMMONS R. D., 1990. *Nitric oxide mediates iron release from ferritin spontaneously*. *Arch. Biochem. Biophys.* 283, 537-541.
- SCHAPIRA A. H. V., COOPER J. M., DEXTER D., CLARK J. B., JENNER P., MARSDEN C. D., 1990a. *Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease*. *J. Neurochem.* 54, 823-827.
- SCHAPIRA A. H. V., MANN V. M., COOPER J. M., 1990b. *Anatomic and disease specificity of NADH CoQ reductase (complex I) deficiency in Parkinson's disease*. *J. Neurochem.* 52, 2142-2145.
- SOFIC E., PAULUS W., JELLINGER K., RIEDERER P., YODIM M. B. H., 1991. *Selective increase of iron in substantia nigra zona compacta of parkinsonian brains*. *J. Neurochem.* 56, 978-982.
- SOFIC E., RIEDERER P., HEINSEN H., BECKMANN H., REYNOLDS G. P., HEBENSTREIT G., YODIM M. B. H., 1988. *Increased iron (III) and total iron content in post mortem substantia nigra of parkinsonian brains*. *J. Neural. Trans.* 74, 199-205.
- STERN G., 1989. *Did Parkinsonism occur before 1817?* *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry (Suppl.)*, 11-12.
- TANNER C. M., CHEN B., WANG W., 1989. *Environmental factors and Parkinson's disease: a case control study in China*. *Neurology* 39, 660-664.
- TANNER C. M., HUBBLE J. P., CHAN PIU 1996. *Epidemiology and genetics of Parkinson's disease*. [W:] *Movement Disorders — neurologic principles and practice*. WATTS R. L., KOLLER W. C (red.), McGraw-Hill, New York, str. 137-152.
- WANG Y., 1991. *The incidence and prevalence of Parkinson's disease in the People's Republic of China*. *Chin. J. Epidemiol.* 12, 363-365.
- ZECCA L., SHIMA T., STROPOLO A., GOJ C., BATTISTON G. A., GERBASI R., SARNA T., SWARTZ H. M., 1996. *Interaction of neuromelanin and iron in substantia nigra and other areas of human brain*. *Neuroscience* 73, 407-415.
- ZIV I., MELAMED E., NARDI N., LURIA D., ACHIRON A., OFFEN D., BARZILAI A., 1994. *Dopamine induces apoptosis like cell death in cultured chick sympathetic neurons — a possible novel pathogenetic mechanism in Parkinson's disease*. *Neurosci. Lett.* 170, 136-140.
- ZWIEG R. M., SINGH A., CARDILLO J. E., LANGSTON J. W., 1992. *The familial occurrence of Parkinson's disease — lack of evidence for maternal inheritance*. *Arch. Neurol.* 49, 1205-1207.