

Dr. Gárdián Gabriella, Dr. Klivényi Péter, Dr. Jakab Katalin, Prof. Dr. Vécsei László

Adatok a Parkinson-kór pathomechanismusához

A Parkinson-kór olyan idegrendszeri megbetegedés, amely az életkor előrehaladtával a lakosság egyre nagyobb részét érinti. A betegség biokémiai defektusa – a dopamin termelő neuronok károsodása – régóta ismert, de a pontos ok és pathomechanizmus, mely e sejtek elhalásához vezet, egyelőre tisztázatlan. Az etiológiai tényezők között nem csak környezeti toxikus hatásokat, hanem genetikai faktorokat is feltételeznek. Összefoglalónk ezen elképzeléseket tekinti át.

Bevezetés

A Parkinson-kórnak nevezett betegség első tudományos leírása 1817-ben Londonban jelent meg. „An Essay on the Shaking Palsy” címmel James Parkinson munkájaként. A kórkép racionális kezelésében a hatvanas években minőségi változás történt a levodopa alkalmazásával. A végleges gyógyulást hozó farmakon, illetve terápia bevezetése egyelőre várat magára.

A Parkinson-kór egy progresszív jellegű, degeneratív kórkép, amelyben a substantia nigra pars compacta területén a dopaminerg neuronok, a locus coeruleus noradrenerg, a nucleus dorsalis nervi vagi melanintartalmú sejtei és a raphe magvak szerotoninerg sejtei különböző mértékben pusztulnak.

Patológiai szempontból a substantia nigra pars compacta területén a dopaminerg sejtek károsodása, a nigrostrialis pályák degenerációja a legjellemzőbb. Ezt az úgynevezett Lewy testek megjelenése a substantia nigra, valamint az agytörzsi magvak területén kíséri. A pusztulás főleg a substantia nigra pars compacta ventrolateralis és ventrointermedialis részét érinti, míg a korban megfelelő kontrollcsoport esetében dorsalis és pars lateralis régió sejtjei károsodnak. A patológiai elváltozás megjelenése akár 30 évvel (!) is megelőzheti a klinikai tünetek megjelenését.

Biokémiai szempontból döntően a striatalis dopaminerg átvitel zavara

áll az előtérben, amely a nigrostrialis rendszer degenerációjának a következménye. A dopamin mellett csökken a noradrenalin, szerotonin mennyisége, ugyanakkor relatív acetilkolin és glutamát túlsúly alakul ki. Az első klinikai tünetek megjelenéséig a striatum elveszítheti dopamintartalmának 70%-át is. A működészavar kompenzálása az épen maradt dopaminerg neuronok fokozott aktivitása révén és a postsynaptikus dopamin receptorok farmakológiai stimulálásával lehetséges.

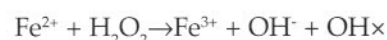
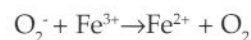
A betegség prevalenciája világszerte 100-200/100000, az incidenciája 10-20/100000, amely azt jelenti, hogy hazánkban kb. 10-20 ezer Parkinson-kórban szenvedő beteggel kell számolnunk. (A férfi:nő arány=3:2.) A kórkép a 40-70. életévek között alakul ki, az esetek többségében 60 éves kor után. A Parkinsonos tünetegyüttest a mozgásmeglassulás, rigor, nyugalmi tremor, tartási és járási instabilitás és kognitív hanyatlás jellemzi.

Pathomechanizmus

Oxidatív stressz^{1,2,6}

Az oxidatív stressznek jelentős szerepe van a Parkinson-kór kialakulásában. Ilyenkor a sejtben a kémiai folyamatok oxidatív irányba tolódnak el, míg a kompenzáló redukáló mechanizmusok kimerülnek. Az aerob anyagcseréjű szervezetek csak úgy tudtak fennmaradni, hogy az oxigénből keletkező szabadgyökökkel szemben egy hatékony védekező rendszer jött létre. A szabadgyökök olyan molekulák, melyek külső elektrónhéjukon párosítatlan elektront tartalmaznak. Mivel az elektronok párképződésben stabilizálódnak, a szabadgyökök kémiailag igen reakcióképesek. Elsősorban az oxigénből keletkező szabadgyökök játszanak jelentős szerepet az élő szervezetben. Ezek közül nem mindegyik felel meg a szabadgyök definíciójának (hidrogén peroxid), de reaktivitásuk hasonló azokéhoz. Ezért ezeket a termékeket a valódi szabadgyökökkel együtt reaktív oxigén-intermediereknek nevezzük. Az igen reaktív hidroxilgyök (OH[•]) keletkezésében a Haber-Weiss reakciónak tulajdonítanak sze-

repet, amely a szuperoxid anionból és hidrogén peroxidból keletkezik. A folyamatot vas ion (Fe³⁺) katalizálja, amelyet Fenton ismert fel és neveztek el róla Fenton reakciónak.



Az élő szervezetekben a lipidek könnyen oxidálódnak, ha azonban a lipidet egy iniciátor szabadgyök hidrogén elvonásával lipid-szabadgyök (R[•]) állapotba hoz, akkor már könnyebben képes reakcióba lépni a molekuláris oxigénnel, amely alapállapotban gyenge oxidáló. A reakció során peroxi-szabadgyök (ROO[•]) keletkezik. Ezt a folyamatot nevezzük lipidperoxidációnak. A lipidek közül a többszörösen telítetlen zsírsavak a legérzékenyebbek a peroxidatív károsodásra, mert a kettőskötés mellett lévő C-H kötés meggyengült, így az elektron elvonása innen szokott történni. Ez a reakció azonban nem csak a lipidekre korlátozódik, hanem az összes jelentős biomolekulát érinti.

A fiziológiás szabadgyök reakciók szigorú kontroll mechanizmusok alatt állnak. Általánosságban a szabadgyök fogókat „scavenger” molekuláknak nevezzük. Az egyes „scavengerek” jelentős mértékben szelektívek azokra a szabadgyökökre, amelyekkel reagálnak. Az antioxidánsok az oxigénből keletkező reaktív intermedierek toxikus hatásaival szemben védenek. Ezeket oldékonyságuk szerint csoportosíthatjuk:

1. Lipidoldékony (béta-karotin, E-vitamin, természetes kinonok-ubiquinon)

2. Vízoldékony (GSH, C-vitamin, szabad purinok-húgysav, NADPH/NADP-rendszer)

3. Enzimek – Ezek a fehérjék olyan fémiont tartalmaznak, melyek oxidációra és redukcióra képesek. (SOD – Mn²⁺, Fe²⁺, Cu²⁺/Zn²⁺, kataláz – Fe, peroxidáz)

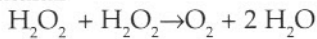
SOD olyan metalloprotein, mely a szuperoxid anion gyököt semlegesíti

$$2 O_2^- + 2 H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$$

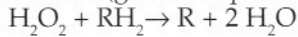
H₂O₂ semlegesítésére két enzim szolgálhat.

Dr. Gárdián Gabriella, Dr. Klivényi Péter,
Dr. Jakab Katalin, Prof. Dr. Vécsei László
Szegedi Tudományegyetem
Neurológiai Klinika,
6725 Szeged, Semmelweis utca 6.

Kataláz



Peroxidáz (glutation-peroxidáz)



Oxidatív stressz tehát akkor alakul ki az élő sejtben, ha a szabadgyök képződése és annak eliminálására szerveződött rendszerek közötti kényes egyensúly megbomlik. Mivel az aerob sejtek biokémiai folyamatai során szabadgyököket termelnek, melyek a sejt makromolekuláira és így végső soron annak életben maradására is veszélyesek, ezért kialakították saját védőrendszereiket.

A sejteknek superoxid anion, hidrogénperoxidot, valamint a hidroxil gyököt kell eliminálnia. Fiziológias körülmények között a superoxid anion hidrogénperoxiddá, majd oxigénné és vízzé alakul át a sejt enzimeitől, mint a superoxid dismutáz, kataláz, glutation peroxidáz. Az enzimeken kívül a védelmi vonalhoz tartozik a glutation, mint az egyik legfontosabb antioxidáns molekula; a „scavenger” anyagok, mint az E-vitamin, vagy C-vitamin; proteinek, mint a transferrin és ferritin, melyek viszonylag inaktív állapotban tartják a vasat; és a protooncogén bcl-2, amely az apoptózis folyamatát képes blokkolni. Ha ez az elimináló folyamat kimerül, akkor a hidrogénperoxid tovább alakul hidroxil gyökké, ami kifejezetten reakcióképes minden makromolekulával.

Az agy különösen érzékeny az oxidatív stressz okozta változásokra. Ennek okai a következőkben foglalhatók össze:

1. Az idegsejt membránja igen nagy arányban tartalmaz többszörösen telítetlen zsírsavakat, melyek rendkívül érzékenyek a szabadgyökökkel szemben.

2. Az agy antioxidáns rendszere meglehetősen gyenge: alacsony koncentrációban van jelen a glutation, alig van jelen kataláz, és alacsony a glutation peroxidáz és az E-vitamin koncentrációja is.

3. Az agy a legnagyobb oxigén felhasználó.

Ismert, hogy a substantia nigra igen gazdag dopaminban. A dopamin monoaminoxidáz (MAO) mediálta enzimátikus oxidáción, és autooxidáción megy át, miközben hidrogénperoxid és szabadgyök képződik.

Fiziológias körülmények között a lipidperoxidációt az E-vitamin vagy a glutation peroxidáz gátolja. Az utóbbi esetben az enzim co-substrátja – redukált glutation – vesz részt a folyamatban. Miközben ön-maga oxidálódik, addig a hidrogénperoxid redukálódik. Az oxidált glutationt a glutation reduktáz fogja ismét „reakcióképes” állapotba hozni.

Mitokondriális károsodás^{1,3,4,5}

A mitokondriumok szerepe a Parkinson-kór pathomechanizmusában akkor erősödött meg, amikor az MPTP (1 methyl-4 phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine) hatásmechanizmusát jobban megértették. Az MPTP-t a MAO-B alakítja át neurotoxicus formává, amely MPP⁺-iont a dopaminerg sejtek felveszik és a mitokondriumokban raktározzák. Itt a légzésilánc első elemét a Komplex I enzimrendszert gátolva ATP depoléción állapotot idéz elő. Ez a szelektív Komplex I aktivitás csökkenés a substantia nigra területére korlátozódik, azon belül is főleg a pars compacta érintett. Az oxidatív stressz hipotézis és a mitokondriális diszfunkció közötti kapcsolatot valószínűleg a glutation jelenti. A glutation a mitokondriumban az ott lévő enzim tiol (SH) csoportját védi az oxidációtól, ezzel fenntartva a szelektív membrán permeabilitást, valamint a kalcium homeosztázist. A sejt össz-glutation tartalmának csak kb. 10%-ával rendelkezik a mitokondrium. Ezért egy jelentősebb szabadgyök képződés képes felhasználni a jelen lévő glutation mennyiséget és ezzel lehetőséget ad a fehérjék tiol csoportjának az oxidációjára. Ez a mitokondriumok integritásának és működésének zavarát vonja maga után. Ez kihat a sejt citoplazmájában levő glutation koncentrációjára is, mivel a glutation szintézis ATP-t igénylő folyamat.

Excitotoxikus folyamat

Az excitátoros aminosavak neurotoxicus hatása jól ismert, melyek ionotrop receptorokhoz (NMDA, AMPA, kainát) kötöttek. Bár mind a három receptor képes neurotoxicus folyamatot indítani, ebből a szempontból az NMDA/glutamat subtípus emelendő ki. Fiziológias körülmények között az excitátoros aminosavak koncentrációja a szinaptikus

résben subtoxicus szinten van, melyhez társul még a glia és neuron sejtek gyors glutamat felvétele és inaktiválási mechanizmusai. A mitokondriális diszfunkció bioenergetikailag zavart okoz a dopaminerg sejtben, csökkentve ezzel a membránpotenciált fenntartó kapacitását. Minimális membránpotenciál emelkedés is elég ahhoz, hogy az NMDA receptorok érzékenyebbé váljanak, könnyebben aktiválódjanak, ami lassú excitotoxikus folyamatot indít el.

A Parkinson-kór pontos pathomechanizmusa azonban a mai napig nem ismert. A fentebb említett eredmények a post mortem, valamint a kísérletes állatmodellekre alapozott megfigyelésekre épülnek.

Vas (Fe²⁺/Fe³⁺) jelentősége³

A neurodegeneratív folyamatban prominens változás figyelhető meg a vas iont illetően. Ebben az esetben mind a vas sejtbe történő felvételében, mind pedig a sejtben belüli raktározásában zavar áll elő. Mivel a vasion képes a lipidek peroxidációs folyamatát, valamint a hidroxil gyök generálását katalizálni, a sejtek egy igen precíz és szigorúan működő szabályozó rendszert kell fenntartania. Erre szolgálnak a különböző raktározó és transzport fehérjék (ferritin, transferrin, valamint az ATP és ADP). A vas feltételezett szerepét a neurodegeneráció elindulásában illetve annak progressziójában arra alapozható, hogy meglehetősen megemelkedik a koncentrációja egészséges kontrollokhoz viszonyítva az érintett agyi régióban.

Genetika

Az 1990-es években előrelépés történt a genetikai kutatások területén is. Ezek eredményei a következőkben foglalhatók össze:

Parkinson-kórban szenvedők elsőfokú rokonainak 20-25%-ában szintén kialakul a betegség vagy az esszenciális tremor. Az ikerkutatások főleg a fiatal korban induló betegek esetében mutattak magasabb konkordancia szintet.

1996-ban egy nagy létszámú délolasz család vizsgálati adatait publikálták, ahol a betegségért felelős gént a 4q21 locusra lokalizálták. 1997-ben közölték, hogy a gén az alpha-synuclein nevű fehérjét kódolja.

Más vizsgálatok a Mn-SOD polimorfizmusát, illetve mutációját talál-

ták juvenilis parkinsonismusban, ami a betegség oxidatív stressz elméletét támogatná.

A jelen álláspont szerint a kórkép kifejlődésében a genetikai és környezeti faktorok együttesen játszanak szerepet.

Irodalomjegyzék:

1 Jenner P, Olanow CW: *Understanding cell*

death in Parkinson's disease.

Ann Neurol 1998;44(Suppl 1). S72-S84.

- 2 Jenner P, Dexter DT, Sian J, Schapira AH, Marsden CD: *Oxidative stress as a cause of nigral cell death in Parkinson's disease and incidental Lewy body disease.* The Royal Kings and Queens Parkinson's Disease Research Group. Ann Neurol 1992;32(Suppl). S82-S87.
- 3 Mann VM, et al: *Complex I, iron, and ferritin in Parkinson's disease substantia nigra.* Ann Neurol 1994; 36:876-881.

4 Schapira AH, Gu M, Taanman J-W, et al:

Mitochondria in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. Ann Neurol 1998;44(Suppl 1). S89-S98.

- 5 Schapira AH, et al: *Evidence for mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: a critical appraisal.* Movement Disorders 1994; 9:125-138.
- 6 Sian J, Dexter DT, Lees AJ, et al: *Alterations in glutathione levels in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders affecting basal ganglia.* Ann Neurol 1994; 36:348-355.

Dr. Jakab Katalin, Dr. Klivényi Péter, Prof. Dr. Vécsei László

A Parkinson-kór differenciál diagnózisa

Az akinetikus-rigoros tünetekkel járó extrapyramidális kórképek differenciál diagnosztikájában leggyakrabban probléma az idiopátiás Parkinson-kór és a parkinsonismus elkülönítése, melyre az adekvát terápia megválasztása és a prognózis megítélése szempontjából van szükség.

Parkinsonismusnak nevezzük azt a tünetcsoportot, amit rigor, bradykinesia, és nyugalmi tremor jellemez.¹ A parkinsonismus legáltalánosabb oka a Parkinson-kór, második leggyakoribb a gyógyszer-indukálta parkinsonismus. A dopamin receptor (D2) blokkoló neuroleptikumokkal kezelt betegek 10-15%-ában alakulnak ki parkinsonos tünetek.

Ennél lényegesen nagyobb diagnosztikus problémát jelent a multisystemas atrophia (MSA), a progresszív supranuclearis bénulás (PSP) és a corticobasalis degeneratio (CBD) elkülönítése.

Egyszerűbb az arterioscleroticus eredetű vascularis parkinsonismus diagnosztizálása, amely főleg idősebb, vasculáris rizikófaktorokkal terhelt betegeknél alakul ki. A koponya MRI lacunaris infarctusokat mutat ki a basalis ganglionok illetve a frontális lebeny területén.²

A dementiával járó kórképek is gyakran szövődnek extrapyramidális tünetekkel, mint például az Alzheimer-kór, és a ritkábban előforduló Pick-betegség. A Csendes-óceáni szigetvilágban (Guam, Rota) endemiás a parkinsonismus, dementia,

amyotrophias lateralsclerosis tünetegyüttese.³

Parkinsonismus fennállásakor feltétlenül ki kell zárni a nigro-striatalis pályát érintő tumort, valamint hydrocephalust internust, amely az oldalkamra tágulata révén okozza a nucleus caudatus károsodását.

Encephalitis lethargica (un. Economo-féle encephalitis, mely 1915-1927 között okozott járványt) infection átesett betegek 50%-ában alakult ki az encephalitis lezajlása után kb. 10 évvel akinetikus-rigoros parkinsonismus.

Toxicus tényezők is okozhatnak basalis ganglion károsodást, melynek parkinsonos tünetek lesznek a következményei. Acut szénmonoxid-mérgezést túlélőkön pallidum laesio alakulhat ki. Mangánmérgezés extrapyramidális mozgászavart okoz, melynek főként gombaölő szerekkel dolgozó mezőgazdasági munkások, és mangán bányászok vannak kitéve.

Intravénás kábítószer-élvezőkön fordult elő MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin) mérgezés. Az MPTP-t a MAO-B enzim alakítja át toxicus MPP⁺-vé (1-methyl-4-phenylpyridinium), ami a substantia nigra dopaminerg sejtjeit károsítja, így okoz súlyos parkinsonos tüneteket.

A parkinsonismus differenciál diagnosztikájában az alábbi pillérekre támaszkodhatunk:

Klinikum

Részletes anamnesis felvétel, neurológiai, majd pszichiátriai vizsgálat, melyet neuropsychológiai tesztek el-

végzésével kell kiegészíteni a kognitív funkciók megítélése (figyelem, gondolkodás, memória) és a hangulat-zavar, depressio felmérése céljából.

Koponya MRI

Jelentősége a morfológiai elváltozások kimutatásában van: cerebriális atrophia, corticalis atrophia, hydrocephalus internus, tumor, lacunaris infarctusok.

Agyi SPECT vizsgálatok

Az agyi regionális vérátáramlás vizsgálata a vasculáris tényezők kimutatása miatt fontos (gócós hypoperfusio), illetve az Alzheimer-kórral szövődött esetekben nyújt támpontot (kétoldali temporo-parietális hypoperfusio). Progresszív supranuclearis bénulásban jellemző a frontális hypoperfusio.

Megfelelő radiopharmakon (pl. ¹²³I-IBZM) alkalmazásával meghatározható a dopamin receptor-sűrűség (D2) a basalis ganglionokban. Parkinson-kórban normális vagy fokozott a striatalis D2 receptor-sűrűség, míg MSA- és PSP betegek esetében csökkent a D2 receptor-sűrűség.⁴

PET vizsgálatok

Ezzel a vizsgálattal a biokémiai változások in vivo detektálhatók, amely a legnagyobb segítséget jelent a Parkinson-kór, az MSA, PSP és CBD elkülönítésében.

Az agy glucose anyagcseretérképe határozható meg ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) adása után. MSA egyik típusában, az olivo-ponto-cerebellaris degeneratióban markáns glucose anyagcsere csökkenést mutattak ki az agytörzsben és a

Dr. Jakab Katalin, Dr. Klivényi Péter,
Prof. Dr. Vécsei László
Szegedi Tudományegyetem,
Neurológiai Klinika,
6725 Szeged, Semmelweis utca 6.