proLékaře.cz | 13.11.2026

Mechanizmy neurodegenerácie pri Parkinsonovej chorobe

The Mechanisms of Neurodegeneration in Parkinson's Disease

Súhrn

Parkinsonova choroba patrí medzi najčastejšie sa vyskytujúce neurodegeneratívne ochorenie so závažnými socioekonomickými dôsledkami. Z hľadiska súčasných poznatkov ide o ochorenie nevyliečiteľné, avšak včasnou diagnostikou a vhodne zahájenou liečbou sa dá prispieť k zlepšeniu kvality života pacienta. Príčina vzniku Parkinsonovej choroby nie je dodnes presne známa. V súčasnosti sa množia dôkazy podporujúce teóriu, že oxidatívny stres a mitochondriálna dysfunkcia môžu mať zásadný význam v patogenéze ochorenia. Výskum mechanizmov zahrnutých v zložitom procese neurodogenerácie PCh by mohla priniesť možnosť identifikácie rizikových a presymptomatických jedincov, ako aj identifikovanie terapeutického cieľa a následnej neuroprotektívnej liečby.

Abstract

Parkinson's disease is the most common neurodegenerative disorder, with serious socio-economic consequences. At present the disorder appears incurable, but well-timed diagnostics and appropriate therapy can improve the quality of life for those who suffer from it. Recent research appears to support a hypothesis that oxidative damage and mitochondrial dysfunction may play a primary role in the pathogenesis of PD. Further investigation of the mechanisms implicated in the complex process of neurodegeneration may result in the possibility of identifying individuals at risk and presymptomatic patients, and also determining proper therapeutic targets and subsequent neuroprotective treatments.

D. Petrleničová,
K. Gmitterová, J. Benetin

II. neurologická klinika
LF UK a FNsP Bratislava

✉
doc. MUDr. Ján Benetin, CSc.
II. neurologická klinika
LF UK a FNsP Bratislava
Nemocnica akad. L. Dérera
Limbová 5
833 05 Bratislava
e-mail: benetin@stonline.sk

Prijato k recenzii: 10. 3. 2010
Prijato do tlače: 10. 6. 2010

Kľúčové slová

Parkinsonova choroba – neurodegenerácia – oxidatívny stres – mitochondriálna dysfuncia – neuroprotektívna liečba

Key words

Parkinson's disease – neurodegeneration – oxidative damage – mitochondrial dysfunction – neuroprotective treatment

Benetin.indd 645 18.11.2010 10:47:34

proLékaře.cz | 13.11.2026

Úvod

Neurodegeneratívne ochorenia sú asociované s degeneráciou a zánikom neurónov v postihnutých oblastiach mozgu. Mechanizmy tejto, často selektívnej, vulnerability neurónov, ako aj ich smrti však dodnes nie sú presne známe.

Parkinsonova choroba (PCh) je druhé najčastejšie sa vyskytujúce neurodegeneratívne ochorenie, ktorého prevalencia sa zvyšuje vekom. Špecifický proces neurodegenerácie pri tomto ochorení postihuje periférny, enterický a centrálny nervový systém. V dôsledku degeneratívneho zániku neurónov v pars compacta substancie nigrae a ďalších pigmentovaných jadrách mozgového kmeňa dochádza k nedostatku dopamínu (DA) a iných neuromediátorov v bazálnych gangliách mozgu. Klinicky sa to prejavuje tzv. extrapyramídovým hypokineticko-rigídnym (parkinsonským) syndrómom, pozostávajúcim z hypokinézy, rigidity, trasu a posturálnej poruchy.

V posledných rokoch sa detekovalo veľa možných príčin tohto relatívne selektívneho zániku neurónov, medzi ktorými dominuje oxidatívny stres ako zjednocujúci moment. Posledný výskum v genetickej oblasti ukázal, že tieto príčiny sú zahrnuté v etiopatogenéze ako sporadickej, tak i familiárnej formy ochorenia. Je teda zrejmé, že PCh je spôsobená kombináciou genetických a environmentálnych faktorov. Otvorenou otázkou zostáva, či tieto faktory predstavujú rôzne mechanizmy vzniku Parkinsonovej choroby, alebo sa zbiehajú v jednom bode, ktorý je spoločným patogenetickým menovateľom PCh.

V nasledujúcich riadkoch sa budem zaoberať vplyvom oxidatívneho stresu na mechanizmy neurodenegerácie, z ktorého vyplývajú potenciálne nové diagnostické i terapeutické možnosti.

Proteínová agregácia – proteolytický stres

Charakteristickou črtou neurodegeneratívnych ochorení je aberantná agregácia špecifických proteínov. Vo forme inklúzií sa ukladajú ako intra- a extraneuronálne telieska. Mechanizmus, ktorý spúšťa abnormálnu agregáciu uvedených proteínov, nie je jasný. Iniciálnym spoločným krokom je konverzia natívneho proteínu z jeho pôvodnej alfa-špirálovitej formy na toxickú fibrilárnu beta-formu, ktorá je náchylná k agregácii [1]. Pre Parkinsonovu chorobu sú typické tzv. Lewyho telieska, ktoré sa postupne objavujú v rôznych oblastiach mozgu. Braak et al rozdelili tento proces do šiestich štádií s postihnutím vzostupne od predĺženej miechy až po neocortex [2]. Hlavnou štrukturálnou súčasťou Lewyho teliesok je modifikovaný alfa-synukleín [3]. Bol pozorovaný pri sporadickej, aj pri familiárnej forme ochorenia [4]. Fyziologická funkcia alfa-synukleínu nie je úplne jasná, ale zdá sa, že sa podieľa na udržiavaní synáps a ich plasticity. Nadmerná expresia zmutovaného alfa-synukleínu je pre dopaminergné neuróny toxická, obzvlášť indukciou apoptózy [5,6] prostredníctvom oxidatívneho stresu, mitochondriálnej dysfunkcie a alterácie bunkového transportu [7].

Ubiquitín-proteazómový systém (UPS) spolu so chaperonmi a lyzozómami funguje ako odstraňovač zmutovaných, poškodených či iným spôsobom nepotrebných intracytoplazmatických proteínov [8]. Pri prekročení kapacity UPS nadmernou produkciou nežiaducich proteínov vzniká tzv. proteolytický stres, dochádza k akumulácii a agregácii týchto proteínov, čoho dôsledkom môže byť poškodenie rôznych bunkových funkcií a spustenie apoptózy. Mutácie v génoch kódujúcich alfa-synukleín, parkin (ubiquitin ligáza) a UCH-L1 (ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1) boli pozorované u familiárnej formy PCh a sú spojené s proteolytickým stresom [9]. U pacientov so sporadickou PCh sa zistil defekt v proteazóme, ktorý pozostával z redukcie alfa-subjednotky ako stavebnej zložky, ako i z poruchy regulačnej a proteolytickej aktivity proteazómu. Proteolytický stres je významným patogenetickým prvkom pri oboch formách PCh [9,10].

Mitochondriálna dysfunkcia

Starnutie je najdôležitejší rizikový faktor pre mnohé neurodegeneratívne ochorenia. V CNS je starnutie asociované so zvýšeným počtom mutácii mitochondriálnej DNA (mtDNA), s defektami v mitochondriálnom dýchacom reťazci [11]. Mitochondrie majú esenciálnu úlohu v bioenergetike, ich prostredníctvom sa vyrobí až 90 % ATP určených pre zásoby bunky. Sú jedinečné tým, že majú na rozdiel od ostatných živočíšnych organel svoj vlastný genóm (mtDNA). MtDNA je vysoko polymorfná a viac náchylná na mutácie v porovnaní s nukleárnou DNA (nDNA), pričom somatické mutácie sa akumulujú v mtDNA 17krát rýchlejšie ako v nDNA. Je to spôsobené tým, že mtDNA je viac exponovaná oxidatívnemu stresu. V dospelom veku je zmutovaných až 90 % mtDNA [12].

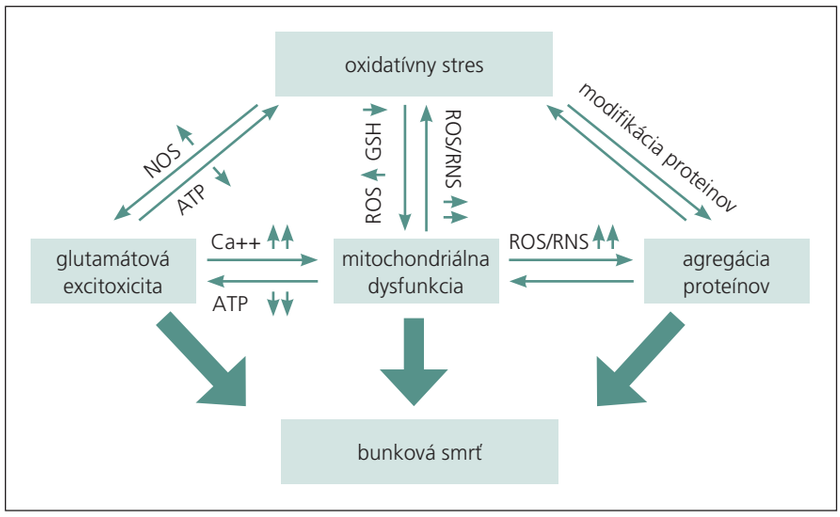
Parkinsonizmus ako taký je spojený s viacerými mtDNA mutáciami. Posledné štúdie dokázali, že v substancia nigra starších subjektov sa akumuluje až 45 % zmutovanej mtDNA. Toto množstvo je ešte vyššie u pacientov s PCh [13]. Zdá sa, že táto akumulácia deletovanej mtDNA je špecifická len pre nigrálne neuróny a mutácie mtDNA by mohli byť zodpovedné za sporadickú formu PCh [11]. U pacientov s familiárnou PCh boli detekované mutácie troch génov kódujúcich mitochondriálny proteín PINK1 a dvoch proteínov asociovaných s mitochondriálnou funkciou [14].

Podrobnejší výskum významu mitochodriálnej dysfunkcie v patogenéze sporadickej PCh sa začal po náhodnom objave, že environmentálne toxíny spôsobujúce parkinsonizmus-MPTP (1-metyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridín) a rotenon inhibujú komplex I dýchacieho reťazca mitochondrií (ETC, OXPHOS). Ich neurotoxicita spočíva v navodení oxidatívneho stresu [15].

Mitochondriálna dysfunkcia má rozhodujúcu úlohu v aktivácii kaspáz sprostredkujúcich proces apoptózy. Poškodením ich dýchacieho reťazca vzniká porucha energetického metabolizmu, čo vedie k deficitu ATP. Deficit ATP spôsobuje dysfunkciu glutamátových transportných systémov a vedie k akumulácii glutamátu. Pri jeho nadmernej aktivite dochádza k excesívnej aktivácii jeho receptorov, čo vedie k prolongovanému otvoreniu iónových kanálov a vstupu Na+ do postsynaptických neurónov. Prostredníctvom priamej aktivácie AMPA (3-OH-5metylisoxazol-4-propionát) a NMDA (N-metyl D-aspartát) receptorov, alebo nepriamou aktiváciou VDCC (na voltáži závislé Ca^{2+} kanálov), tak glutamát zapríčiní nadmerný influx Ca^{2+} do cytozolu bunky. Navyše glutamát stimuláciou metabotropických receptorov spolu s GTP-viažucim proteínom Gq11 spustí uvoľnenie IP3 (inozitol trifosfát), ktoré aktivuje Ca^{2+} kanály v ER (endoplazmatickom retikule). Aktivujú sa Ca^{2+} závislé enzýmy (proteínkináza, proteázy, fosfolipázy a pod.) a spustí sa kruh reakcií sprostredkovaných mitochondriálnou dysfunkciou

Benetin.indd 646 18.11.2010 10:47:34

proLékaře.cz | 13.11.2026



Obr. 1. Vzťah medzi oxidačným stresom a ostatnými procesmi zahrnutými v neurodedegerácii a zániku neurónov [1].

a oxidatívnym stresom (obr. 1). Konečným výsledkom je apoptóza a zánik buniek. Z terapeutického hľadiska sa nádejou zdá byť používanie antagonistov receptorov AMPA, NMDA a VDCC, ktoré sa v in vitro štúdiách ukázali byť efektívne v ochrane neurónov CNS pred glutamátovou excitotoxicitou [1,16].

Oxidatívny stres

Úloha oxidatívneho stresu v patogenéze neurodegeneratívnych ochorení ako PCh sa v súčasnosti považuje za kľúčovú [17]. Oxidatívny stres bol prvým patogenetickým faktorom, o ktorom sa uvažovalo v priamej súvislosti s degeneráciou dopaminergných neurónov. Post mortem analýzami substancia nigra pacientov s Parkinsonovou a Alzheimerovou chorobou a pre mortem štúdiami likvoru, plazmy, séra a moču boli detekované oxidatívne modifikované produkty nukleových kyselín (napr. 8-hydroxydeoxyguanozín-8-OHdG, 8-hydroxyguanozín-8-OHG) a proteínov (napr. 3-nitrotyrozín, karbonylové proteíny), ako i produkty lipidovej peroxidácie (napr. malonaldehyd) a glykoxidácie (napr. karboxymetyl-lyzín). Zároveň boli v dopaminergných neurónoch týchto pacientov zistené vyššie hladiny železa (prooxidant) a redukovaná hladina glutationu (hlavný antioxidant CNS). Všetko sú to dnes už známe potenciálne markery oxidatívneho stresu [18,19].

Je známe, že voľné radikály vznikajú pri využívaní kyslíku mitochondriami ako konečného príjemcu elektrónov. Mitochondriálny oxidatívny metabolizmus je významným potenciálnym zdrojom vnútrobunkových voľných radikálov. Ďalšími zdrojmi sú metabolizmus oxidu dusičného a fosfolipidov, ako i proteolytické dráhy a kovové ióny.

Mozog je zvlášť citlivý na pôsobenie oxidatívneho stresu. Je to spôsobené tým, že v mozgu je vysoká spotreba kyslíka (až 20 % celkovej spotreby organizmu) a jeho lipidové bunkové membrány obsahujú veľa nenasýtených mastných kyselín, ktoré rýchlo podliehajú lipidovej peroxidácii. Navyše antioxidačné enzýmy sú tu prítomné v nižšej miere [20].

Príčinou oxidatívneho stresu v dopaminergných neurónoch a ich následnej selektívnej straty u pacientov s PCh môže byť aj samotný dopamín. Jeho deamináciou prostredníctvom monoaminooxidázy (MAO) ako vedľajší produkt vzniká peroxid vodíka. Navyše v priebehu vzniku neuromelanínu v nigrálnych bunkách dochádza k oxidácii dopamínu až na 6-OHDA (6-hydroxydopamín), známy neurotoxín [21].

Viaceré štúdie zaoberajúce sa úlohou oxidatívneho stresu v patogenéze Parkinsonovej choroby poukazujú na zvýšenú koncentráciu dvoch hlavných produktov oxidatívneho odbúrania nukleových kyselín (DNA, RNA) v substancia nigra, a to 8-OHdG a 8-OHG. Vznikajú hydroxyláciou deoxyguanozínu a guanozínu vysoko reaktívnymi voľným kyslíkovými radikálmi [22,23]. Spomedzi viacerých produktov nukleozidovej oxidácie dominujú a najlepšie vystihujú oxidované formy DNA/RNA práve 8-OHdG a 8-OHG [24]. Ich vyššie hladiny boli (metodika ELISA –enzymaticky viazaná imunosorbentná assay) zistené v plazme, sére i likvore pacientov s PCh [25–27]. Dokonca sa zistilo, že hladinu 8-OHdG je možné vyšetrovať i v moči, pričom stúpa so progresiou ochorenia. Preto sa vyšetrovanie tohto markera v moči potenciálne javí ako dobre využiteľné na zhodnotenie progresie Parkinsonovej choroby [28]. 8-OHG sa zase zdá byť vhodným markerom pre stanovenie začiatku ochorenia alebo konverzie z prodromálneho do skorého štádia ochorenia. Zistilo sa totiž, že oxidácia RNA je typická pre vulnerabilné neuróny práve vo včasných štádiách [19]. Z hľadiska možnej identifikácie rizikových jednotlivcov či odhalenia ochorenia vo včasnom štádiu, ako i potenciálnej neuroprotektívnej terapeutickej intervencie je potrebný ďalší výskum.

Kalcium (Ca^{2+}) a selektívna vulnerabilita dopaminergných neurónov

V priebehu starnutia organizmu dochádza v dôsledku produktov energetického metabolizmu akumulujúcich sa vekom a oxidatívneho stresu k dysregulácii Ca^{2+} homeostázy. Neurodegeneratívne ochorenia asociované s vekom, ako PCh, sú charakterizované pozitívnou spätnou väzbou medzi Ca^{2+} dyshomeostázou a agregáciou pre dané ochorenie špecifických proteínov [29].

Excitotoxicita a excesívna Ca^{2+} indukovaná produkcia voľných radikálov dusíka (RNI) sa považuje za jednu z príčin zániku dopaminerných neurónov [16,30].

Čo je presnou príčinou vulnerability dopaminergných neurónov, zatiaľ nie je jasné. Mohla by to byť aj ich závislosť na Ca^{2+} kanáloch, vďaka ktorým si udržujú svoju autonómnu aktivitu podobnú aktivite pacemakerových buniek v myokarde, ktorá je sprostredkovaná subjednotkou Cav 1,3 L-typu kalciových kanálov. Dopaminergné neuróny vďaka tomu vytvárajú spontánne akčné potenciály s frekvenciou 2–4 Hz. Koncentrácia kalcia v extracelulárnom prostredí je 10 000krát vyššia ako v intracelulárnom, a tak kalcium vďaka tomuto gradientu prúdi do bunky práve cez L-typ kanálov. Z buniek musí byť „pumpovaný von" prostredníctvom pomalých ATP-dependentných transportérov. Tento

Benetin.indd 647 18.11.2010 10:47:34

proLékaře.cz | 13.11.2026

jav prebieha u väčšiny neurónov zriedka (ak sa vytvorí kratučký akčný potenciál), v dopaminergných neurónoch sú však Ca^{2+} kanály otvorené skoro stále. Z toho vyplýva jednak vysoká spotreba ATP, jednak vyššia koncentrácia Ca^{2+} v dopaminergných neurónoch. Vzhľadom na závislosť L-typu kanálov od ATP a zníženej funkcii mitochondrií v priebehu starnutia, dopaminergné neuróny starnú rýchlejšie o 5–10 % v porovnaní s ostatnými neurónmi. Podľa tejto hypotézy by sa PCh vyvinula u každého jedinca s dostatočnou dĺžkou života. Nie je tomu tak vďaka určitým individuálnym rozdielom vychádzajúcim z genetických mutácií alebo polymorfizmu, ktoré modifikujú efektivitu dýchacieho reťazca mitochondrií, ako i mieru a produkciu voľných radikálov kyslíka. Bližšie objasnenie vulnerability dopaminergných neurónov vo vzťahu Ca^{2+} by mohlo viesť k efektívnej neuroprotektívnej liečbe. V súčasnosti sa uvažuje najmä o využití selektívnych blokátorov L-typu kalciových kanálov [30].

Železo a kovové ióny vo vzťahu k Parkinsonovej chorobe

Zvýšená hladina železa v patologicky relevantných oblastiach mozgu a železom mediovaný oxidatívny stres zohrávajú pravdepodobne ústrednú úlohu v etiopatogenéze mnohých neurodegeneratívnych ochorení [31].

Post mortem štúdiami pacientov s Pch sa zistili vysoké hladiny železa v pars compacta substancia nigra asociované s degeneráciou nigrálnych neurónov, ktoré stúpali so závažnosťou neuropatologických zmien [32]. Toto zistenie podporili intravitam štúdie pomocou MR [33] a transkraniálnej sonografie [34,35]. Odhaduje sa, že toto zvýšenie je okolo 30–35 % v porovnaní so zdravou populáciou [36]. Pritom samotná miera jeho zvýšenia nie je podstatná, pretože už hraničné zvýšenie železa v substancia nigra spustí Fentonovu reakciu potencujúcu neurodegeneráciu [37].

Vulnerabilita dopaminergných neurónov substancia nigra je asociovaná s neuromelanínom (NM), ktorý má v mozgu protektívnu úlohu proti oxidatívnemu stresu. Funguje ako chelát, no pri elevácii hladiny železa v mozgu nadobúda cytotoxický charakter, čo v konečnom dôsledku vedie k apoptóze. Je možné, že vývojom terapeutických agensov-chelátov, bude možné lepšie modifikovať priebeh ochorenia [18,31].

Zápal, aktivácia mikroglie

Mikroglia v mozgovom tkanive za normálnych okolností plní neuroprotektívnu funkciu, ale pri nepriaznivých stimuloch prispieva ku škodlivej chronickej inflamácii, a zhoršuje tak samotný proces neurodegenerácie. V substancia nigra, bazálnych gangliách a mozgovom kmeni pacientov s PCh sa našlo veľké množstvo reaktívnych astrocytov a mikroglie. Význam zápalového procesu v neurodegenerácii podporili epidemiologické štúdie, ktorých záver jednoznačne ukázal nižší výskyt PCh u chronických užívateľov protizápalových liekov [38,39].

Pri Pch bola pozorovaná aktivácia mikroglie, napr. agregovaným alfa-synukleínom či inými látkami produkovanými v poškodených dopaminergných neurónoch (chromogranín A, metaloproteáza 3). V súčasnosti sa zvažuje úloha extraneuronálneho melanínu ako aktivátora mikrogliózy, pretože sa zistilo, že pridaním humánneho neuromelanínu (NM) do mikrogliálnej kultúry sa v nej indukuje uvoľňovanie prozápalových mediátorov. V súlade s týmto nálezom je i fakt, že práve dopaminergné neuróny obsahujúce NM sú predominantne postihnuté zápalom [38]. U pacientov s idiopatickou PCh sa našli nerozpustné extraneuronálne NM granule uvoľnené zo SN po zániku neurónov, ktoré môžu zostať v extracelulárnom priestore po dlhý čas, a neustále tak aktivovať mikrogliu a produkciu neurotoxických látok [36]. Mikrogliálna aktivácia vedie k zvyšovaniu voľného železa v bunkách, a zvyšuje tak riziko železom indukovaného oxidatívneho stresu.

Na základe týchto skutočností sa črtajú ďalšie terapeutické možnosti, či už blokovaním inflamácie alebo ovplyvnením rovnováhy medzi pro- a protizápalovými súčasťami tohto procesu [39,40].

Kyselina močová

Kyselina močová je antioxidant a chelátor železa. Na základe viacerých štúdií sa u pacientov s PCh, obzvlášť u žien, zistila nízka hladina kyseliny močovej v plazme, ktorá sa v súčasnosti pokladá za rizikový faktor vzniku ochorenia [41–43]. Jej deficit v plazme a moči dokonca súvisí s kognitívnym postihnutím (znížený neuropsychologický výkon), ktoré je u pacientov s PCh častým javom korelujúcim so štádiom ochorenia [44]. Predpokladá sa, že nízke hladiny kyseliny močovej v plazme reflektujú jej nízku intracelulárnu koncentráciu v mozgovom tkanive, vrátane substancia nigra. Z vyššie uvedeného vyplýva, že pri malom množstve urátu je nižšia i jeho chelátová kapacita, čo v konečnom dôsledku exponuje dopaminergné neuróny toxickému efektu voľného železa [41].

Apoptóza

Apoptóza je predominantnou formou bunkovej smrti pri chronických neurodegeneratívnych ochoreniach ako PCh. Hlavnými „katmi" v procese apoptózy sú kaspázy – proteolytické enzýmy, ktoré existujú vo forme latentných prekurzorov a sú aktivované rôznymi signálmi. V aktivovanom stave iniciujú programovanú smrť ničením kľúčových komponentov infraštruktúry bunky. Navyše aktivujú ďalšie mediátory tohto ničivého programu. Kaspázy teda priamo i nepriamo organizujú morfologické zmeny buniek v priebehu apoptózy [45].

V nigrálnych neurónoch pacientov s PCh bola detekovaná zvýšená expresia pro-apoptotického faktora p53, ako i ďalších bunkových signálov asociovaných s apoptózou (BAX a kaspáza 3) [46,47]. Induktorom apoptózy v dopaminergných neurónoch (za experimentálnych podmienok) môže byť každý jeden z vyššie uvedených patogenetických faktorov implikovaných v PCh [48].

Záver

Široký výskum v oblasti mechanizmov neurodegenerácie, obzvlášť oxidatívneho stresu, otvoril dvere novým diagnostickým a terapeutickým možnostiam. Ak sa definitívne potvrdí význam vyšetrovania jeho markerov, bude možné v kooperácii s ostatnými vyšetrovacími metódami zdiagnostikovať už presymptomatických pacientov či dokonca rizikových jedincov. Zároveň prináša nové podnety do vývoja účinnej neuroprotektívnej liečby.

Literatúra

1. Sarkar KP. Degeneration and death of neurons in adult neurodegenerative diseases. Current Science 2005; 89(5): 764–773.
2. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm Clement J, Sandmann-Keil D, Rub U. Staging of intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). J Neurol 2002; 249 (Suppl 3): 1–5.
3. Giasson BI, Duda JE, Murray IV, Chen Q, Souza JM, Hurtig HI et al. Oxidative damage linked to neuro-

Benetin.indd 648 18.11.2010 10:47:34

proLékaře.cz | 13.11.2026

degeneration by selective alpha-synuklein nitration in synukleopathy lesions. Science 2000; 290(5493): 985–989.
4. Mezey E, Dehjia AM, Harta G, Tresser N, Suchy SF, Nussbaum RL et al. Alpha synuclein is present in Lewy bodies in sporadic Parkinson's disease. Mol Psychiatry 1999; 3(6): 4–197.
5. Zhou W, Hurlbert MS, Schaack J, Prasad KN, Freed CR. Overexpression of human alpha-synuclein causes dopamine neuron death in rat primary culture and immortalized mesencephalon-derived cells. Brain Res 2000; 866(1–2): 33–43.
6. Lee M, Hyun D, Halliwell B, Jenner P. Effect of the overexpression of wild-type or mutant alpha-synuclein on cell susceptibility to insult. J Neurochem 2001; 76(4): 998–1009.
7. Wetzel BE, Schwarzenbacher R, Lipton SA. Molecular pathways to eurodegeneration. Nat Med 2004; 10 (Suppl): S2–S9.
8. Goldberg AL. Protein degradation and protection against misfolded or damaged proteins. Nature 2003, 426(6968): 895–899.
9. Olanow CW. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease – 2007. Mov disord 2007; 22 (Suppl 17): S335–S342.
10. Mc Naught KS, Belizaire R, Isacson O, Jenner P, Olanow CW. Altered proteosomal function in sporadic Parkinson's disease. Exp Neurol 2003; 179(1): 38–46.
11. Fukui H, Moraes CT. The mitochondrial impairment, oxidative stress and neurodegeneration connection: reality or just attractive hypothesis? Trends Neurosci 2008; 31(5): 251–256.
12. Maruszak A, Gaweda-Walerych K, Sołtyszewski I, Zekanovsky C. Mitochondrial DNA in pathogenesis of Alzheimer's and Parkinson's disease. Acta Neurobiol Exp (Wars) 2006; 66: 153–176.
13. Bender A, Krishnan KJ, Morris CM, Taylor GA, Reeve AK, Perry RH et al. High levels of mitochondrial DNA deletions in substancia nigra neurons in aging and Parkinson's disease. Nat Genet 2006; 38(5): 515–517.
14. Beal MF. Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration. Ann Neurol 2005; 58(4): 495–505.
15. Sherer TB, Betabert R, Stout AK, Lund S, Baptista M, Panov AV, Cookson MR, Greenamyre JT. An in vitro model of Parkinson's disease: linking mitochondrial impairment to altered alpha-synuclein metabolism and oxidative damage. J Neurosci 2002; 22(16): 7006–7015.
16. Mattson M. Calcium and neurodegeneration. Aging Cell 2007; 6: 337–350.
17. Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. Nature 2006; 443(7113): 787–795.
18. Gaeta A, Hider R. The crucial role of metal ions in neurodegeneration: the basis for a promising therapy. Br J Pharmacol 2005; 146(8): 1041–1059.
19. Nunomura A, Moreira PI, Takeda A, Smith MA, Perry G. Oxidative RNA damage and neurodegeneration. Curr Med Chem 2007; 14(28): 2968–2975.
20. Mariani E, Polidori MC, Cherubini A, Mecocci P. Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: an overview. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2005; 827(1): 65–75.
21. Mancuso M, Coppede F, Migliore, Siciliano G, Murri L. Mitochodrial dysfunction, oxidative stress and neurodegeneration. J Alzheimers Dis 2006; 10: 59–73.
22. Kasai H, Crain PF, Kuchino Y, Nishimura S, Ootsuyama TH. Formation of 8-hydroxyguanine moiety cellular DNA by agents producing oxygen radicals and evidence for its repair. Carcinogenesis 1986; 7(11): 1849–1851.
23. Zhang, J, Perry G, Smith MA, Robertson D, Olson SJ, Graham DG, Montine TJ. Parkinson's disease is associated with oxidative damage to cytoplasmic DNA and RNA in substantia nigra neurons. Am J Pathol 1999; 154(5): 1423–1429.
24. Wamer WG, Wei RR. In vitro photooxidation of nucleic acids by ultraviolet A radiation. Photochem Photobiol 1997; 65(3): 560–563.
25. Kikuchi A, Takeda A, Onodera H, Kimpara T, Kinya H, Sato N et al. Systemic increase of oxidative nucleid acid damage in Parkinson's disease and multiple system atrophy. Neurobiol Dis 2002; 9(2): 244–248.
26. Migliore L, Petrozzi L, Lucetti C, Gambaccini G, Bernardini S, Scarpato R et al. Oxidative damage and cytogenetic analysis in leukocytes of Parkinson's disease patients. Neurology 2002; 58(12): 1809–1815.
27. Bogdanov M, Matson WR, Wang L, Matson T, Saunders-Pullman R, Bressman SS et al. Metabolomic profiling to develop blood biomarkers for Parkinson's disease. Brain 2008; 131(2): 389–396.
28. Sato S, Mizuno Y, Hattori N. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine levels as a biomarker for progression of Parkinson disease. Neurology 2005; 64(6): 1081–1083.
29. Wojda U, Salinska E, Kuznicki J. Calcium ions in neuronal degeneration. IUBMB Life 2008; 60(9): 575–590.
30. Surmeier DJ. Calcium, ageing, and neuronal vulnerability in Parkinson's disease. Lancet Neurol 2007; 6(10): 933–938.
31. Berg D, Youdim BH. Role of iron in neurodegenerative disorders. Top Magn Reson Imaging 2006; 17(1): 5–17.
32. Salazar J, Mena N, Núnez MT. Iron dyshomeostasis in Parkinson's disease. J Neural Transm Suppl 2006; 71: 205–213.
33. Martin WR, Wieler M, Gee M. Midbrain iron content in early Parkinson disease. Neurol 2008; 70(16): 1411–1417.
34. Walter U, Wittstock M, Benecke R, Dressler D. Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. J Neural Trans 2002; 109(2): 191–196.
35. Berg D, Roggendorf W, Schröder U, Klein R, Tatschner T, Benz P et al. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. Arch Neurol 2002; 59(6): 999–1005.
36. Zecca L, Zucca FA, Wilms H, Sulzer D. Neuromelanin of the substantia nigra: a neuronal black hole with protective and toxic characteristics. Trends Neurosci 2003; 26(11): 578–580.
37. Gałazka-Friedman J, Friedman A. Controversies about iron in parkinsonian and control substantia nigra. Acta Neurobiol Exp (Wars) 1997; 57(3): 217–225.
38. Wilms H, Zecca L, Rosenstiel P, Sievers J, Deuschl G, Lucius R. Inflammation in Parkinson's disease: cause and therapeutic implications. Curr Pham Des 2007; 13(18): 1925–1928.
39. McGeer PL, McGeer EG. Glial reactions in Parkinson's disease. Mov Disord 2008; 23(4): 474–483.
40. Streit WJ, Miller K, Lopes KO, Njie E. Microglial degeneration in the aging brain-bad for neurons? Front Biosci 2008; 13: 3423–3438.
41. Annanmaki T, Muuronem A, Murros K. Low plasma uric acid level in Parkinson's disease. Mov Disord 2007; 22(8): 1133–1137.
42. de Lau LM, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Serum uric acid levels and the risk of Parkinson's disease. Ann Neurol 2005; 58(5): 797–800.
43. Nan H, Qiao Q, Dong Y, Gao W, Tang B, Qian R et al. The prevalence of hyperuricemia in a population of the coastal city of Qingdao, China. J Rheumatol 2006; 33(7): 1346–1350.
44. Annanmaki T, Pessala-Driver A, Hokkanen L, Murros K. Uric acid associates with cognition in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2008; 14(7): 576–578.
45. Friedlander RM. Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases. N Eng J Med 2003; 384(14): 1365–1375.
46. Nair VD, McNaught K, St P, Gonzales-Maeso J, Sealfon SC, Olanow CW. p53 mediates nontranascriptional cell death in dopaminergic cells in response to proteasome inhibition. J Biol Chem 2006; 281: 39550–39560.
47. Tatton WG, Chalmers-Redman R, Brown D, Tatton N. Apoptosis in Parkinson's disease: signals for neuronal degeneration. Ann Neurol 2003; 53 (Suppl 3): S61–S70.
48. Tatton WG, Olanow CW. Apoptosis in neurodegenerative disease: the role of mitochondria. Biochim Biophys Acta 1999; 1410(2): 195–213.

Benetin.indd 649 18.11.2010 10:47:34