

NEUROPROTEKCIJA U PARKINSONOVOJ BOLESTI

Ena Pejković

Opća županijska bolnica Požega, Osječka 107, 34000 Požega, Hrvatska

Sažetak

Parkinsonova bolest (PB) je kronična progresivna neurodegenerativna bolest koja oštećuje živčane stanice u nigrostrijatalnim dopaminergičkim područjima mozga. Javlja se u približno 1% populacije u dobi iznad 60 godina. Smatra se da je etiologija multifaktorska i da bolest nastaje interakcijom genskih i okolišnih čimbenika, dok se velika uloga pripisuje i djelovanju slobodnih radikala, mitohondrijskoj disfunkciji te mehanizmu oksidativnog stresa. Možda je najvažniji izazov za liječenje u PB mehanizam kojim će se dogoditi ili spriječiti daljnji gubitak dopaminergičkih i nedopaminergičkih neurona. U radu se navode najvažniji rezultati dosadašnjih istraživanja, odnosno sistemski pregled prekliničkih podataka o neuroprotektivnim agentima za PB. Cilj dosadašnjih istraživanja jest istražiti neuroprotektivni potencijal nekoliko agenata u studijama u kojima se inducirao eksperimentalni parkinsonizam kod životinja. Različiti rezultati i stavovi ove problematike upućuju na potrebu daljnjih istraživanja s jasno definiranim kriterijima i ciljevima u svrhu dobivanja pouzdanih podataka. Samo takvi podaci mogu biti polazište za uključivanje u kliničku praksu temeljenu na dokazima te mogu uvelike pridonijeti razvitku novih i učinkovitih načina liječenja PB.

Ključne riječi: Parkinsonova bolest, neurodegeneracija, neuroprotekcija

Popis skraćenica

PB – Parkinsonova bolest
MAO-B – monoamino oksidaza B
NMDA- N – metil-D-aspartat
MPTP – 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin
MPP+ – 1-metil-4-fenilpiridin
6-OHDA – 6 hidroksohidopamin
DA – dopaminski neuroni
SN – supstancija nigra
DAT – dopaminski transporter
ROS – reaktivni kisikovi radikali
GSH – antioksidativni glutation
SOD – superoksid dismutaza
UPDRS – *Unified Parkinson`s Disease Rating Scale*

Uvod

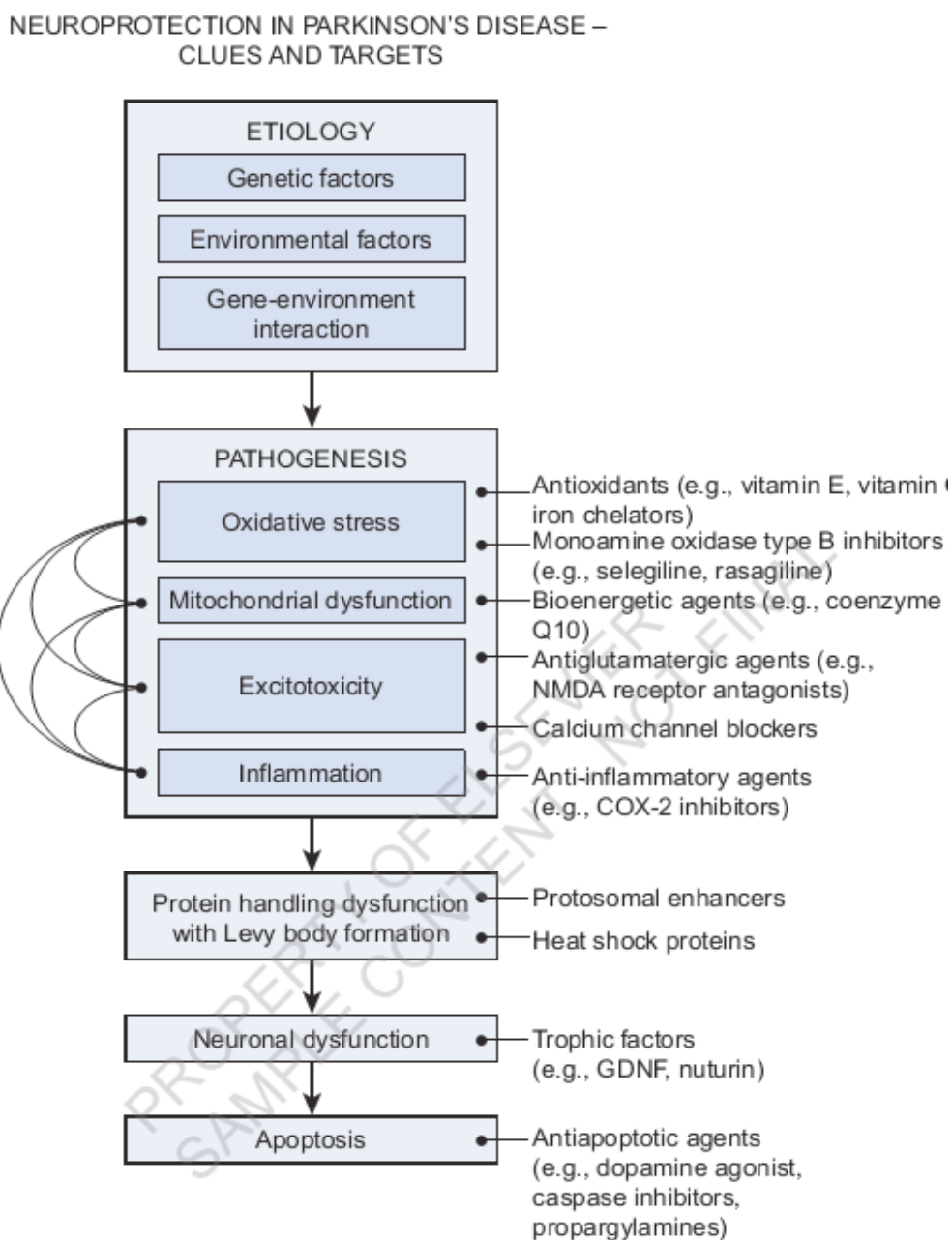
Parkinsonova bolest (PB) je druga najčešća progresivna neurodegenerativna bolest koja nastaje propadanjem nigrostrijatalnih dopaminergičkih neurona. Pretpostavka je da bolest nastaje interakcijom genskih i okolišnih čimbenika. Očituje se simptomima kao što su tremor u mirovanju,

ukočenost i bradikinezija (Gelb i sur. 1999). PB dovodi do značajnog morbiditeta i pogoršanja kvalitete života. Levodopa trenutno predstavlja zlatni standard u smislu početnog liječenja PB. Iako je levodopa vrlo učinkovit kao simptomatska terapija, nije u sposobnosti osigurati dugoročnu zaštitu koja je nužna za umanjivanje pojave ili napredak bolesti. Kao rezultat, u naprednijim fazama ove bolesti razvijaju se motoričke komplikacije koje nisu pod kontrolom trenutno dostupne terapije. Štoviše, kognitivne i autonomne funkcije pacijenata izrazito opadaju napredovanjem PB. Ove nemotoričke komplikacije ozbiljno utječu na kvalitetu života bolesnika i onemogućuju im normalno funkcioniranje svakodnevnog života. Iako su simptomi ozbiljni, napredak tih komplikacija je spor. Osim toga, procijenjeno je da postoji vremenski okvir od prosječno šest godina od početka gubitka stanica neurona do nastanka kliničke disfunkcije. Ovo omogućuje prozor za „bolest-modificirajući“ tretman kako bi se spriječio ili odgodio tijek ka procesu neurodegeneracije. Budući da sadašnji tretmani nisu u stanju ispuniti te zahtjeve, jasno je da postoji hitna potreba za novim neuroprotektivnim opcijama.

Neuroprotekcija je definirana kao sposobnost terapije kojom bi se spriječila smrt neurona intervencijama i inhibicijom patogene kaskade koja rezultira staničnom disfunkcijom i eventualno smrti.

Tijekom posljednjeg desetljeća, znanstvenici su pokazali povećani interes za neuroprotekcijom, što je rezultiralo velikim obujmom objavljenih studija koje istražuju neuroprotektivna sredstva za modifikaciju bolesti. To je stavilo naglasak na

očekivanja za novim neuroproteksijskim terapijskim mogućnostima za PB koji do sada nisu istraženi. Iako „bolest-modificirajuća“ terapija još nije pronašla svoj put do kliničke prakse, značajan broj spojeva je identificiran kao neuroprotektivni u predkliničkim studijama. Razvoj i studije neuroprotektivnih agenata u PB najvećim dijelom proizlaze iz razumijevanja patogeneze (Sl. 1).



Slika 1. Sažetak etioloških i patogenetskih čimbenika koji sudjeluju u liječenju Parkinsonove bolesti i potencijalne mete za neuroprotektivne lijekove. COX-2, inhibitor ciklooksigenaze-2; GDNF, neurotrofni faktor glija stanica; NMDA, N-metil-D-aspartat. (Preuzeto iz Schapira i Olanow 2004)

Metode

Modeli ozljeda u studijama

Kako bi se bolje shvatili rezultati ovih sistemskih pregleda pretkliničkih studija, potrebno je opisati modele ozljeda korištene u studijama kojima se inducirao eksperimentalni parkinsonizam. Trenutno, nekoliko neurotoksina je na raspolaganju koji bi inducirali eksperimentalni parkinsonizam kod životinja. Četiri neurotoksina su do sada najbolje testiranim: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP), 6-hidroksidopamin (6-OHDA), rotenon, parakvat / maneb. Sva četiri od tih neurotoksina su sposobna inducirati patološku karakteristiku PB-a, gubitak neurona u supstanciji nigri (SN). Glavni čimbenik tog gubitka stanica je mitohondrijska disfunkcija inhibicijom kompleksa I, što je rezultiralo oksidativnim stresom i na kraju smrti stanica (Beal 2003).

1. 1. 1-metil-4-fenil-1,2,3,6 - tetrahidropiridin (MPTP)

MPTP je lipofilni protoksin koji brzo prelazi krvno-moždanu barijeru, gdje selektivno uništava dopaminergičke (DA) neurone u SN-i. Nakon što MPTP prelazi krvno-moždanu barijeru, brzo se pretvara kombinacijom MAO-B i drugih oksidacijskih procesa u toksični 1-metil-4-fenilpiridin MPP⁺ (Chiba i sur. 1984). MPP⁺ se prenosi preko dopaminskih transportera (DAT) u neurone gdje izaziva stvaranje reaktivnih kisikovih radikala (ROS). Nadalje, ROS se nakupljaju unutar mitohondrija i ometaju mitohondrijsku respiraciju inhibicijom kompleksa I. To dovodi do kombinacije redukcije staničnih ATP-a i daljnje regulacije ROS-a, koja inicira staničnu smrt povezanih signalizacijskih puteva.

1. 2. 6-hidroksidopamin (6-OHDA)

Za razliku od MPTP-a, 6-OHDA ne prelazi lako krvno-moždanu barijeru. Stoga je potrebno direktno uštrcavanje 6-OHDA u mozak testnih životinja. Trenutno se smatra da 6-OHDA djeluje povećanjem oksidativnog stresa i disfunkcije mitohondrija. Iako točan mehanizam ostaje predmet rasprave, jasno je da primjena 6-OHDA dovodi do njegove konverzije u ROS, smanjenja antioksidansa glutationa (GSH) i antioksidativnog enzima superoksid dismutaze (SOD), povišenja

razine željeza u SN-i i inhibicije kompleksa I i IV u mitohondrijima, što dovodi do daljnjeg oksidativnog stresa. 6-OHDA lezije dijele zajedničke mehanizame djelovanja s PB i stoga se smatra izvrsnim modelom.

1. 3. Rotenon

Rotenon, kao i MPTP, lako prelazi krvno-moždanu barijeru gdje uzrokuje oksidativni stres i akumulira se unutar mitohondrija dopaminergičnih neurona. Međutim, smanjenje ATP-a nije uzrok smrti stanica. Umjesto toga, velika količina ROS-a je odgovorna za oštećenje u SN regiji. Važna korist od rotenon modela je da su neki istraživači izvijestili nakupljanje α -sinukleina, jednog od glavnih karakteristika PB, dok MPTP i 6-OHDA modeli nisu u stanju izazvati ovu akumulaciju. Osim središnjih učinaka rotenon također uzrokuje sistemsku toksičnost koja dovodi do kardiovaskularnih i gastrointestinalnih komplikacija. To uzrokuje visoku smrtnost od 30 % u svih tretiranih životinja.

1. 4. Parakvat i maneb

Parakvat prelazi krvno-moždanu barijeru putem neutralnog amino transportera. Transport u stanice je reguliran Na⁺ ovisnom ponovnom pohranom, nakon čega parakvat u mitohondrijima izravno inhibira kompleks I. Maneb, s druge strane djeluje toksično u mitohondrijima inhibirajući kompleks III. Progresivni gubitak težine i problemi s disanjem dovode do relativno visoke stope smrtnosti. Parakvat i maneb induciraju toksičnost postupno te tako oponašaju početak PB bolje od drugih neurotoksina.

Rezultati i rasprave

U radu se navode najvažniji rezultati dosadašnjih istraživanja, odnosno sistemski pregled prekliničkih podataka o neuroprotektivnim agentima za PB. Ispituju se učinci inhibitora monoamino oksidaze B (MAO-B), agonista dopamina, antagonista N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora, blokatora kalcijevih kanala, nikotina, kofeina, melatonina, acetilsalicilne kiseline, kurkumina, koenzima Q10 i zelenog čaja.

2. Inhibitori monoamin oksidaze B (MAO-B)

2. 1. Selegilin

Inhibitori MAO-B metaboliziraju dopamin i uključeni su u stvaranje slobodnih radikala dopamina. Inhibicija tog enzima smanjuje dopaminski promet i oksidativni stres. MAO-B inhibicija također povećava vrijeme poluživota dopamina u sinaptičkoj pukotini te povećava stimulacije receptora. Smatra se da inhibitori MAO-B imaju dvostruku funkciju: poboljšanje simptoma vezanih za nedostatak dopamina i potencijalno antioksidativna svojstva. MAO-B je potreban za pretvorbu protoksina MPTP u neurotoksin MPP+.

Selegilin se smatra lijekom koji bi mogao usporiti napredovanje PB. Pokazalo se da selegilin značajno odgađa potrebu za levodopom u usporedbi s placebom za devet do 12 mjeseci. Liječenje levodopom je bilo potrebno kod 26% pacijenata koji su primali selegilin u usporedbi s 47% ispitanika koji su primili placebo. Taj rezultat je u skladu s usporavanjem progresije bolesti. Sljedeća dugoročna studija koja je pratila pacijente liječene selegilinom za razliku od placebo skupine, pokazala je da su nakon šest do sedam godina pacijenti pokazivali bolje motoričke funkcije i aktivnosti svakodnevnog života, te su zahtijevali manju dozu levodope (Pålhagen i sur. 2006).

2. 2. Lazabemid

Lazabemid je kratkodjelujući i reverzibilni MAO-B inhibitor. Slučajna, placebo-kontrolirana, dvostruko slijepa studija proučavala je 321 neliječene osobe u ranom stadiju PB kojima je davan placebo ili jedan od četiri tretmana lazabemida (25 mg/dan, 50 mg/dan, 100 mg/dan ili 200 mg/dan) s praćenjem do jedne godine (Parkinson's Disease Study Group 2002). Rizik od postizanja primarne krajnje točke (početak invalidnosti dovoljan da zahtijevaju terapiju levodopom) je smanjen kod 51% pacijenata koji su primili lazabemid u odnosu na placebo-tretirane osobe ($p < 0,001$).

2. 3. Rasagilin

Slično selegilinu, rasagilin je propargilamin, ali jači ireverzibilni inhibitor MAO-B. Objavljene su dvije studije koje su koristile rasagilin u pacijenata s ranom PB (Parkinson's Disease

Study Group 1996). Početna studija je nasumično odabrala 404 pacijenata s ranom neliječenom PB, s placebom ili rasagilinom (1 mg/dan ili 2 mg/dan). Na kraju probnog razdoblja od šest mjeseci, rasagilinska skupina (1 mg) je pokazala poboljšani *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) rezultat u usporedbi s placebo skupinom od 4,2 jedinica ($P < 0,001$), a to je bilo 3,56 ($P < 0,001$) za grupu od 2 mg. Stupanj poboljšanja motoričkih simptoma tijekom razdoblja od šest mjeseci je bio usporediv s rezultatima za selegilin.

Ova dugoročna studija je pružila nekoliko važnih kliničkih uvida u potencijal za uporabu rasagilina u početnom razvoju PB. Činjenica da su sve liječene skupine uzimale rasagilin šest mjeseci prije konačne kliničke procjene, čini vrlo malo vjerojatno da će pozitivni rezultati biti odraz simptomatskog učinka. Korist od početka korištenja rasagilina šest mjeseci ranije, mogu ukazivati na pravi neuroprotektivni učinak ove tvari, u skladu s pretkliničkim podacima.

3. Agonisti dopamina

Agonisti dopamina su razvijeni s ciljem simptomatskog liječenja PB-a. Nekoliko je razloga zbog kojih se agonisti dopamina smatraju potencijalnim neuroprotektivnim agentima u PB-u. Aktivacije njihovih presinaptičkih autoreceptora smanjuju promet dopamina i proizvodnju ROS-a u nigrostrijatalnim neuronima. Njihova inhibicija učinka subtalamičke jezgre mogla bi smanjiti citotoksični ulaz u SN-u. Njihova hidroksilirana struktura benzenskog prstena ukazuje na antioksidativno djelovanje.

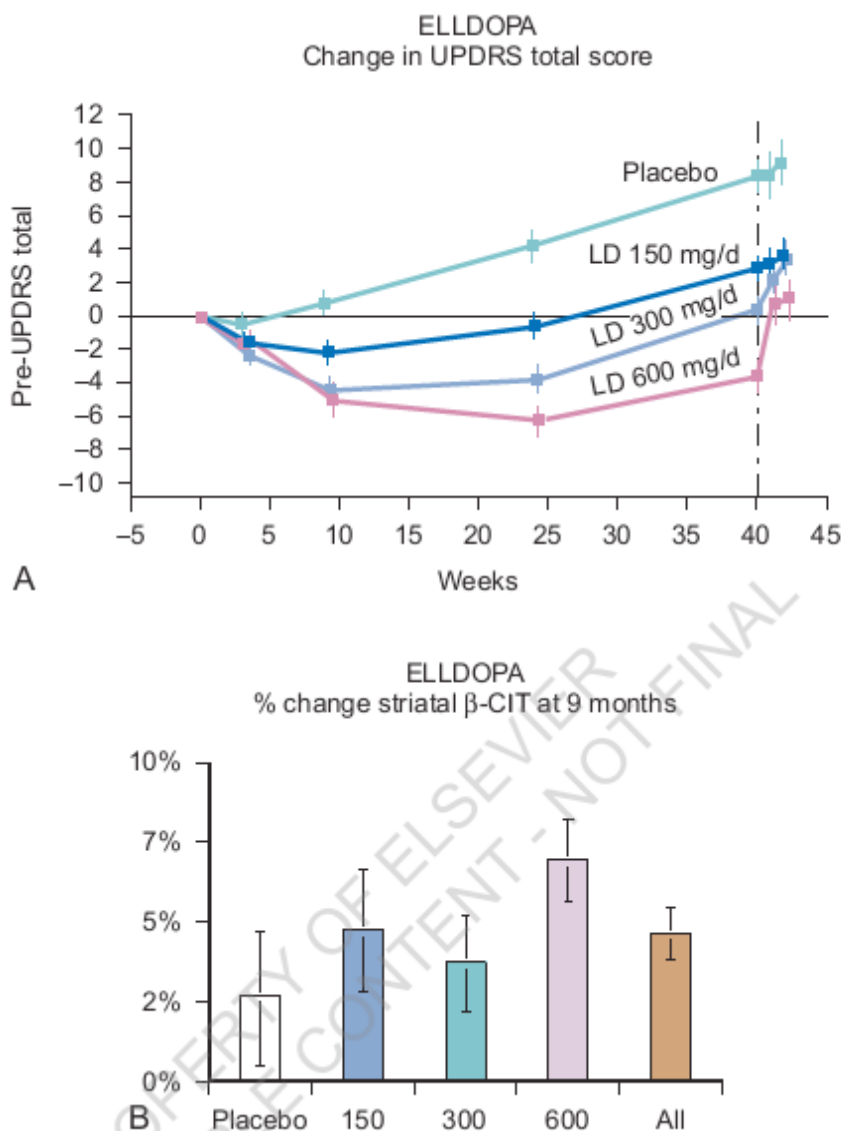
3. 1. Levodopa

Levodopa se smatra najpotentnijim lijekom za PB. Njegove prednosti uključuju dobru kontrolu motornih simptoma te poboljšanje kvalitete života i životnog vijeka.

Studija ELLDOPA je istražila učinak levodope u usporedbi s placebom na progresiju bolesti, koristeći kao primarni ishod promjenu u motoričkim rezultatima nakon devet mjeseci terapije lijekovima i dva tjedna nakon povlačenja lijekova (Fahn i sur 2004). Po završetku studije, pacijenti koji su nasumično primali levodopu,

imali su manje izražena pogoršanja u odnosu na bolesnike koji su primali placebo, ne pokazujući

znakove toksičnosti a rezultat je dosljedan neuroprotekciji (Sl. 2).



Slika 2. A i B. Rezultati ELLDOPA studije pokazuju održavanje kliničkog odgovora nakon ispiranja (A), ali veći gubitak dopaminskih transportera u bolesnika liječenih levodopom (B). LD, levodopa; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale. (Preuzeto iz Fahn i sur. 2004)

4. Inhibitori kalcijevih kanala

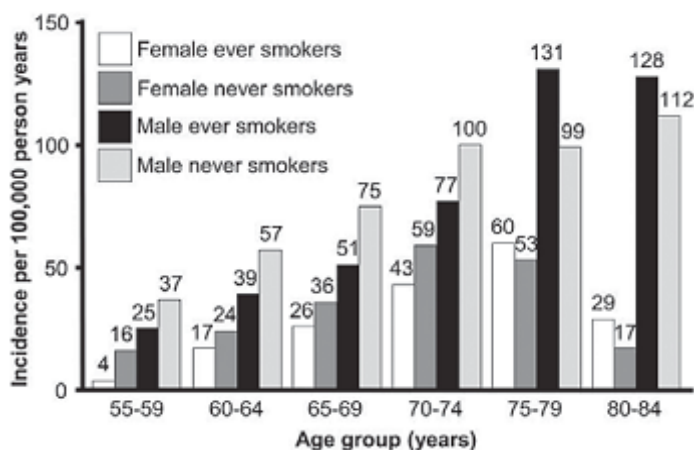
Pretkliničke studije pokazale su da blokatori kalcijevih kanala (npr. nimodipin) i blokatori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) mogu djelovati protektivno protiv MPTP toksičnosti (Kupsch i sur 1996). Retrospektivna studija slučaja pojedincima koji su dugoročno uzimali antihipertenzive pokazali su skromno, ali značajno smanjenje rizika za razvoj PB, osobito za starije osobe od 80 godina (Becker 2008).

5. Nikotin

U Sjedinjenim američkim državama (SAD) je provedena velika prospektivna studija o povezanosti pušenja i PB-a. Praćena je incidencija PB-a u razdoblju od 1992. do 2001. godine kod 79 000 žena i 63 000 muškaraca. U usporedbi s onima koji nisu nikada pušili, bivši su pušači imali relativni rizik (RR) 0,78 a oni koji još puše 0,27. U prosjeku, osobe koje su pušile više godina, više cigareta dan, a koji su prestali u kasni-

joj dobi, imali su manji rizik za PB. Kumulativna incidencija PB-a bila je najniža u osoba koje su prestale pušiti u kasnijim godinama života, 30-60% manji rizik nađen je u onih koji su pušili 15-24 godina prije razdoblja kad se očekuje po-

javljanje simptoma parkinsonizma, ali to ne vrijedi za one koji su pušili prije 25 godina i više (Thacker i sur. 2007). Nisu utvrđene značajne razlike po spolu (Sl. 3).



Slika 3. Incidencija Parkinsonove bolesti podijeljena po dobnim skupinama, spolu i pušačkom statusu (Preuzeto iz Thacker i sur. 2007)

Zaključno, zbroj svih epidemioloških i pretkliničkih podataka sugerira da nikotin ima neuroprotektivne karakteristike.

6. Kofein

U SAD-u je provedena studija slučaja o utjecaju kave na smanjeni rizik od PB-a u muškaraca. Studija je istraživala povezanost između dvije otvorene kohorte, *Health Professional's Follow-Up Study* (HPFS) i *Nurse's Health Study* (NHS). Studija je uključila 47351 muškaraca i 88565 žena koji nisu oboljeli od PB-a, infarkta miokarda ili karcinoma. Svake 2-4 godine među sudionicima je rađeno kompletno i iscrpano izvješće o životnim navikama. Tijekom te studije zabilježeno je 288 slučajeva PB-a. Među muškarcima relativni rizik je iznosio 0,42, a među ženama povezanost između kofeina i rizika od PB se prikazuje U-krivuljom, s najmanjim rizikom u žena koje su konzumirale 1-3 šalice kave dnevno. Rezultati govore u korist protektivnog efekta umjerenog konzumiranja kofeina na rizik od pojave PB-a među ženama (Ascherio i sur. 2001).

7. Koenzim Q 10

Koenzim Q10 (CoQ10) je lipofilna, vitaminu slič-

na tvar, također poznata kao ubikvinon. Poznat je po svojoj funkciji kao ko-faktor u transportnom lancu elektrona u kompleksu I/II i svojem antioksidativnom efektu. Schulz i suradnici (1995) su objavili studiju o liječenju koenzim Q10 (400 mg/kg) u MPTP ozlijeđenim miševima, koji se nisu pokazali protektivnim, čak su pogoršali simptome u eksperimentalnoj grupi. Ovi rezultati nisu obeshabrali istraživačku skupinu, koja je provela novu studiju (Beal i sur. 1998) u kojoj je na MPTP ozlijeđenim miševima dokazan protektivni efekt 200 mg/kg koenzima Q10 u pre- i post- terapiji na DA kanalima i TH-immunoreaktivnim neurovlaknima. Koenzim Q10 se pokazao efektivnim neuroprotektivnim agentom u nekoliko pokusa. Ipak, taj se dokaz temelji na širokom nizu terapijskih doza, na žalost, potencijalno toksičnih.

8. Acetilsalicilna kiselina

Radena je studija u kojoj se (Teismann i Feger 2001) pokušalo ustanoviti dali je COX1 i COX2 inhibicija zaslužna za neuroprotektivna svojstva acetilsalicilne kiseline, na način da se tretiralo miševe s acetilsalicilnom kiselinom (10, 50 ili 100 mg/kg) i COX2 selektivnim inhibitorom meloksikamom (2, 7,5 ili 50 mg/kg)

prije MPTP injekcije. Otkrili su da su obje tvari djelovale protektivno u miševima s MPTP induciranom toksičnošću. Acetilsalicilna kiselina se pokazala neuroprotektivnom u miševa i štakora u različitim modelima ozljeda. Posve je jasno da acetilsalicilna kiselina ima potencijal kao „bolest-modificirajući” agent u PB-u.

9. Melatonin

Melatonin je indolamin koji je većinom sintetiziran iz triptofana u ljudskoj epifizi te se povezuje s cirkadijanim i sezonskim ritmovima. Također je povezan s mnogim procesima, uključujući neuroprotekciju. 2005. godine Mayo i suradnici (2005) su proveli preglede literature te saželi rezultate *in vivo* studija provedenih od 1995. do 2004. Ispitivanja su provedena na oba modela, MPTP i 6-OHDA, i ravnomjerno su pokazali pad gubitka neurona i porast razina DA-a liječenjem melatoninom. Ovo je dovelo do zaključka da je melatonin agent sa značajnim neuroprotektivnim potencijalom. 18 od 22 studije u PB modelima su pokazale neuroprotektivna svojstva melatonina, što je svrstava među tvari s jakim potencijalom.

10. Kurkumin

Kurkumin je aktivni polifenolni spoj kurkume (*Curcuma longa*), koji se često koristi kao dijetetski začin u indijskoj hrani. Kurkumin je dokazao neuroprotektivne učinke u 6-OHDA i MPTP modelima u glodavaca. Tomu uvelike pomažu njegova antioksidativna svojstva, posebno, čini se da štiti neurone od oštećenja uzrokovanih toksinima. Motorne deficite i oštećenje živaca su spriječeni zahvaljujući kurkuminu, koji je također imao pozitivne učinke na antioksidativni status, s povećanjem razine GSH-a i aktivnosti antioksidativnih enzima (Rajeswari 2006).

11. Zeleni čaj

Istraživan je učinak polifenola iz zelenog čaja na animalnim modelima PB-a. Otkriveno je kako polifenoli štite DA-e i da se taj zaštitni učinak povećava s količinom konzumacije čaja. Protektivni učinak je posredovan inhibicijom ROS-NO puta za koji se smatra da pridonosi staničnoj

smrti u PB-u. Došlo je do smanjenja količina slobodnih radikala u strijatumu nakon tretiranja životinja polifenolima. Jedna od nedavnih studija ukazuje da konzumacija japanskog i kineskog čaja (zeleni i *oolong* čaj) smanjuje rizik za PB (Tanaka i sur. 2011).

Zaključak

Levodopa se trenutno smatra zlatnim standardom neuroprotektivnog djelovanja na PB, što su studije i pokazale (Fahn i sur. 2004). Za inhibitore monoamino oksidaze B (MAO-B), agoniste dopamina, antagonist N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora, blokatore kalcijevih kanala i nikotin postoje jednoglasni pozitivni stavovi o utjecaju na razvoj PB-a. Podaci upućuju da su kofein i melatonin jaki neuroprotektanti dok za acetilsalicilnu kiselinu, kurkumin, koenzim Q10 i zeleni čaj još ne postoje jednoglasni pouzdani podaci. Različiti rezultati i stavovi ove problematike upućuju na potrebu daljnjih istraživanja s jasno definiranim kriterijima i ciljevima u svrhu dobivanja pouzdanih podataka.

Literatura

- Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC (2001) Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann Neurol* 50(1):56-63.
- Beal MF (2003) Mitochondria, oxidative damage, and inflammation in Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 991:120-131.
- Beal MF, Matthews RT, Tieleman A, Shults CW (1998) Coenzyme Q10 attenuates the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine (MPTP) induced loss of striatal dopamine and dopaminergic axons in aged mice. *Brain Res* 783:109-114.
- Becker C, Jick SS, Meier CR (2008) Use of anti-hypertensives and the risk of Parkinson's disease. *Neurology* 70:1438-1444.
- Chiba K, Trevor A, Castagnoli N Jr (1984) Metabolism of the neurotoxic tertiary amine, MPTP, by brain monoamine oxidase. *Biochem Biophys Res Commun* 120:574-578.
- Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Marek K; Parkinson Study Group (2004) Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 351:2498-2508.
- Gelb DJ, Oliver E, Gilman S (1999) Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 56:33-39.

Kupsch A, Sautter J, Schwarz J, Riederer P, Gerlach M, Oertel WH (1996) MPTP-induced neurotoxicity in non-human primates is antagonised by pre-treatment with nimodipine at the nigral, but not at the striatal level. *Brain Res* 741:185-196.

Mayo JC, Sainz RM, Tan DX, Antolín I, Rodríguez C, Reiter RJ (2005) Melatonin and Parkinson's disease. *Endocrine* 27:169-178.

Pålhagen S, Heinonen E, Hägglund J, Kaugesaar T, Mäki-Ikola O, Palm R; Swedish Parkinson Study Group. (2006) Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease. *Neurology* 66:1200-1206.

Parkinson's Disease Study Group (2002) A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 59:1937-1943.

Parkinson's Disease Study Group (1996) Effect of lazabemide on the progression of disability in early Parkinson's disease. *Ann Neurol* 40:99-107.

Rajeswari A (2006) Curcumin protects mouse brain from oxidative stress caused by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Eur Rev Med Pharmacol* 10:157-161.

Schulz JB, Henshaw DR, Matthews RT, Beal MF (1995). Coenzyme Q10 and nicotinamide and a free radical spin trap protect against MPTP neurotoxicity. *Exp Neurol* 132:279-283.

Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group (2011) Intake of Japanese and Chinese teas reduces risk of Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel Dis* 17:446-450.

Teismann P, Ferger B (2001) Inhibition of the cyclooxygenase isoenzymes COX-1 and COX-2 provide neuroprotection in the MPTP-mouse model of Parkinson's disease. *Synapse* 39:167-174.

Thacker EL, O'Reilly EJ, Weisskopf MG, Chen H, Schwarzschild MA, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Ascherio A (2007). Temporal relationship between cigarette smoking and risk of Parkinson disease. *Neurology* 68:764-768.

NEUROPROTEKCIJA U PARKINSONOVOJ BOLESTI

Ena Pejković*

General County Hospital Požega, Osječka 107, 34000 Požega, Croatia

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a chronic progressive neurodegenerative disease that damages neurons in nigrostriatal dopaminergic brain regions. It occurs in approximately 1% of the population aged over 60 years. It is believed that the etiology is multifactorial and results from interaction of genetic and environmental factors, while a large part is attributed to the action of free radicals, mitochondrial dysfunction and oxidative stress mechanism. Perhaps the most important challenge for the treatment of PD is mechanism how to delay or prevent further loss of dopaminergic and nondopaminergic neurons. This paper presents the most important results of previous studies or systematic review of preclinical data on neuroprotective agents for PD. The aim of this research is to explore neuroprotective potential of the agents in the studies with induced experimental parkinsonism. Different results and attitudes of these issues point to the need for further research with clearly defined criteria and objectives in order to obtain reliable data. Only such data can be a starting point for inclusion in clinical practice based on evidence and can greatly contribute to the development of new and effective ways of treating PD.

Keywords: Parkinson's disease, neurodegeneration, neuroprotection