

# Νόσος Πάρκινσον: Παθοφυσιολογία-Παθογένεια

Γ. Α. Τάγαρης

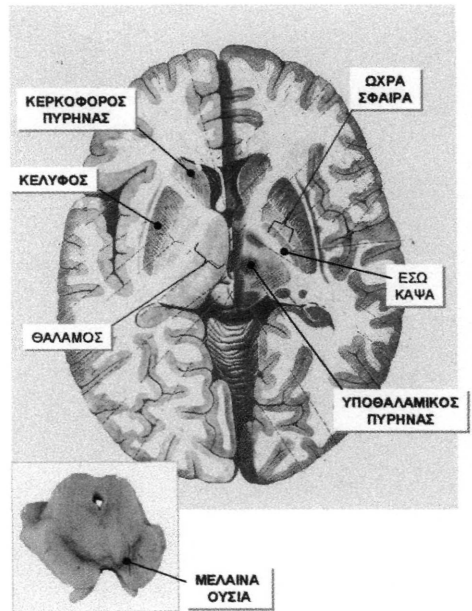
*Επιμελητής Νευρολογικής Κλινικής*

*ΠΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς»*

**Η** νόσος του Parkinson είναι μια από τις συχνότερες νευροεκφυλιστικές νόσους με μέση συχνότητα περίπου 200/100.000. Η συχνότητα εξαρτάται από την ηλικία, καθώς μέχρι την ηλικία των 40 ετών δεν ξεπερνά το 3-4/100.000 ενώ από την ηλικία των 70 ετών και άνω ξεπερνά το 50/100.000.

## ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΒΑΣΙΚΩΝ ΓΑΓΓΛΙΩΝ

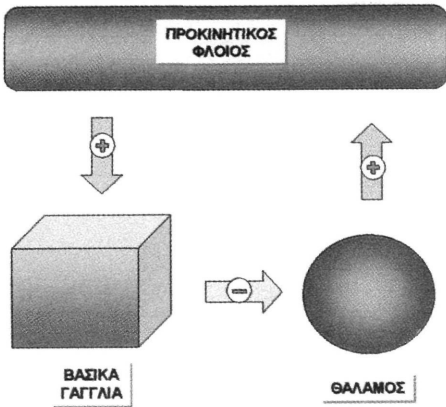
Τα βασικά γάγγλια είναι σχηματισμοί νευρικών κυττάρων στο βάθος του εγκεφάλου. Από ανατομική άποψη σε αυτά κατατάσσονται ο **κερκοφόρος πυρήνας (caudate nucleus)**, το **κέλυφος (putamen)**, η **ωχρά σφαίρα (globus pallidus)**, ο **υποθαλαμικός πυρήνας (subthalamic nucleus)** και η **μέλαινα ουσία (substantia nigra)** (εικόνα 1). Οι δομές αυτές αλληλοσυνδέονται με εξαιρετικά πολύπλοκο τρόπο μεταξύ τους αλλά και με τον θάλαμο και τον εγκεφαλικό φλοιό. Η φυσιολογική λειτουργία των βασικών γαγγλίων είναι ακόμα πιο πολύπλοκη και ασφαλώς δεν είναι γνωστή σε ένα μεγάλο μέρος της, παρόλο που έχουν γίνει σημαντικά βήματα προς την κατεύθυνση



**Εικόνα 1.** Βασικά γάγγλια. Οριζόντιες τομές στο επίπεδο του θαλάμου (αριστερό μισό), του υποθαλαμικού πυρήνα (δεξιό μισό) και του μεσεγκεφάλου (μικρή εικόνα)

αυτή τα τελευταία είκοσι χρόνια. Γνωρίζουμε ότι η λειτουργία των βασικών γαγγλίων έχει να κάνει κατά κύριο λόγο με την κίνηση. Η φυσιολογική τους λειτουργία είναι απαραίτητη για να είναι η κίνηση ομαλή. Αυτό που πιστεύουμε σήμερα είναι ότι τα βασικά γάγγλια συμμετέχουν στην κίνηση τροποποιώντας (διευκολύνοντας ή αναστέλλοντας) έτοιμα κινητικά προγράμματα που βρίσκονται αποθηκευμένα στον προκινητικό φλοιό. Σύμφωνα με τη διατύπωση του C.D. Marsden: «Οι κινητικές περιοχές των βασικών γαγγλίων δίνουν οδηγίες στον προκινητικό φλοιό, βασισμένες σε πληροφορίες που έρχονται από τον αισθητικοκινητικό φλοιό, έτσι ώστε να προετοιμάσουν το κατάλληλο κινητικό πρόγραμμα για την επόμενη κίνηση». Η αλληλουχία των κινήσεων που απαιτούνται για να εκτελεσθεί μια σύνθετη κίνηση συνιστά ένα κινητικό σχέδιο (motor plan).

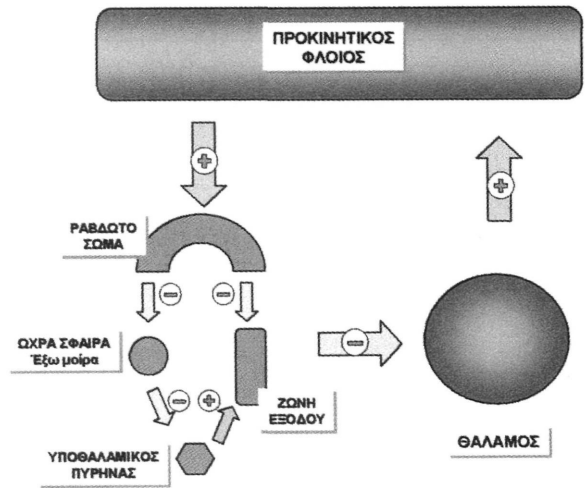
Πώς ακριβώς πετυχαίνουν αυτή τη λειτουργία τα βασικά γάγγλια; Οι γνώσεις μας στο θέμα αυτό έχουν αναμφισβήτητα πολλαπλασιασθεί τα τελευταία χρόνια. Τα όσα γνωρίζουμε συνοψίζονται πιο κάτω:



**Εικόνα 2.** Κύκλωμα μεταξύ προκινητικού φλοιού, βασικών γαγγλίων και θαλάμου

- ▶ Τα βασικά γάγγλια σχηματίζουν ένα λειτουργικό κύκλωμα με τον προκινητικό φλοιό και τον θάλαμο (εικόνα 2).
- ▶ Στο κύκλωμα αυτό τα βασικά γάγγλια ασκούν μια συνεχή (τονική) ανασταλτική επίδραση μέσω του θαλάμου (συγκεκριμένα στον πρόσθιο κοιλιακό θαλαμικό πυρήνα – VA, κατά την ονοματολογία των Illinsky) στον προκινητικό φλοιό.
- ▶ Πριν από την εκτέλεση της κίνησης, ερεθίσματα από τον προκινητικό φλοιό φθάνουν στα βασικά γάγγλια. Η ανασταλτική δράση των βασικών γαγγλίων μειώνεται εκλεκτικά και η κίνηση ευοδώνεται.
- ▶ Φαίνεται δηλαδή ότι ο ρόλος των βασικών γαγγλίων είναι να ενισχύουν εκλεκτικά την κίνηση που έχει αποφασισθεί ενώ ταυτόχρονα εμποδίζουν άλλες παραπλήσιες κινήσεις, επιτυγχάνοντας έτσι ένα είδος εστίασης.

Ας δούμε τώρα το κύκλωμα των βασικών γαγγλίων με μεγαλύτερη λεπτομέρεια. Για τον σκοπό αυτό πρέπει πρώτα να δούμε τη λειτουργική διάκριση των βασικών γαγγλίων η οποία διαφέρει λίγο από την ανατομική. Έτσι ο κερκοφόρος πυρήνας και το κέλυφος αποτελούν μια λειτουργική οντότητα, το ραβδωτό σώμα (striatum). Το ραβδωτό σώμα αποτελεί τη ζώνη εισόδου, την περιοχική δηλαδή που δέχεται τα ερεθίσματα από τον φλοιό. Η όχρα σφαίρα διακρίνεται σε έσω μοίρα (globus pallidus interna, gpi) και έξω μοίρα (globus pallidus externa, gpe). Επίσης, η μέλαινα ουσία διακρίνεται σε συμπαγή



Εικόνα 3. Το κύκλωμα των βασικών γαγγλίων

(substantia nigra compacta, snr) και σε δικτυωτή μοίρα (substantia nigra reticulate snr). Η έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας και η δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας είναι λειτουργικά ομόλογες και συνιστούν τη ζώνη εξόδου, την περιοχή που ασκεί την ανασταλτική δράση στον θάλαμο.

Σύμφωνα με την κλασική θεωρία των Penny και Young (1986), μέσα στα βασικά γάγγλια διακρίνουμε δύο λειτουργικά κυκλώματα (εικόνα 3). Το πρώτο κύκλωμα είναι σύντομο: απευθείας ανασταλτική δράση του ραβδωτού σώματος στη ζώνη εξόδου. Αυτό είναι το άμεσο κύκλωμα. Το κύκλωμα αυτό, μειώνοντας την ανασταλτική δράση της ζώνης εξόδου στον θάλαμο δρα ευοδωτικά στην κίνηση. Στο δεύτερο κύκλωμα, η δράση του ραβδωτού σώματος στη ζώνη εξόδου περνάει μέσα από την έξω μοίρα της ωχράς σφαίρας και τον υποθαλαμικό πυρήνα και για τον λόγο αυτό ονομάζεται έμμεσο κύκλωμα. Η τελική δράση του έμμεσου κυκλώματος είναι η ενίσχυση της δραστηριότητας της ζώνης εξόδου. Έτσι, το έμμεσο κύκλωμα δρα ανασταλτικά στην κίνηση.

Η ντοπαμίνη παράγεται από τα κύτταρα της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας οι νευράξονες των οποίων προβάλλουν στο ραβδωτό σώμα. Η δράση της ντοπαμίνης είναι διαφορετική στο άμεσο και στο έμμεσο κύκλωμα: Η ντοπαμίνη στο άμεσο κύκλωμα δρα ευοδωτικά ενώ στο έμμεσο κύκλωμα

δρα ανασταλτικά. Κατά συνέπεια η δράση της ντοπαμίνης τόσο στο άμεσο όσο και στο έμμεσο κύκλωμα είναι ευδωτική για την κίνηση. Η διαφορετική αυτή δράση της ντοπαμίνης στο άμεσο και στο έμμεσο κύκλωμα οφείλεται στο ότι η ντοπαμίνη δρα σε διαφορετικούς υποδοχείς: D1 για το άμεσο κύκλωμα και D2 για το έμμεσο κύκλωμα.

Έλλειψη ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα, όπως συμβαίνει στη νόσο του Parkinson, έχει ως αποτέλεσμα την υπερδραστηριότητα της ζώνης εξόδου, την αυξημένη ανασταλτική δράση στον θάλαμο και επομένως τη μείωση της κινητικότητας.

Πρέπει να σημειωθεί ότι το μοντέλο της λειτουργίας των βασικών γαγγλίων, όπως περιγράφηκε πιο πάνω, είναι μια απλουστευτική προσέγγιση της πραγματικότητας. Σημαντικές οδοί όπως οι ντοπαμινεργικές οδοί που συνδέουν τη μέλαινα ουσία με την ωχρά σφαίρα και τον υποθαλαμικό πυρήνα δεν λαμβάνονται υπόψη στο μοντέλο αυτό όπως δεν λαμβάνονται υπόψη οι συνδέσεις των βασικών γαγγλίων με τον μετωπιαίο φλοιό, τον αισθητικό φλοιό και το μαιαιχμιακό σύστημα. Μέσω αυτών των συνδέσεων φαίνεται ότι τα βασικά γάγγλια συμμετέχουν σε νοπτικές και σε συναισθηματικές λειτουργίες. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχει μια σημαντική οδός που συνδέει απευθείας τον φλοιό με τον υποθαλαμικό πυρήνα (το λεγόμενο «υπεράμεσο κύκλωμα», hyperdirect pathway). Ωστόσο, το μοντέλο των δύο κυκλωμάτων παραμένει σε ισχύ καθώς εξηγεί με ικανοποιητικό τρόπο την κύρια σημειολογία των παθήσεων των βασικών γαγγλίων. Πρόσθετα στοιχεία για τις σύγχρονες αντιλήψεις για τη λειτουργία των βασικών γαγγλίων θα αναφερθούν πιο κάτω.

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΟΣΟΥ PARKINSON

Στη νόσο του Parkinson έχουμε εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων της συμπαγούς μοίρας της μελαινας ουσίας. Αποτέλεσμα της εκφύλισης είναι η μείωση της ντοπαμινεργικής επίδρασης στο ραβδωτό σώμα: Η δραστηριότητα του άμεσου κυκλώματος μειώνεται ενώ αυτή του έμμεσου κυκλώματος αυξάνε-

ται. Κατά συνέπεια οι πυρήνες της ζώνης εξόδου υπερλειποργούν ασκώντας ανασταλτική δράση στον θάλαμο. Αποτέλεσμα είναι η κλινική σημειολογία που περιγράφεται με τον όρο «παρκινσονισμός». Ας εξετάσουμε τα επιμέρους στοιχεία αυτής της σημειολογίας:

- ▶ **Τρόμος ηρεμίας**, συχνότητας 3-7 Hz. Οφείλεται σε εναλλασσόμενη σύσπαση αγωνιστών-ανταγωνιστών μυών. Η εμφάνισή του υποδηλώνει την ύπαρξη κεντρικού «βηματοδότη»: ομάδα νευρικών κυττάρων που εμφανίζουν αυτόματες ρυθμικές εκφορτίσεις. Τέτοιος «βηματοδότης» φαίνεται ότι βρίσκεται στον θάλαμο, στον διάμεσο κοιλιακό πυρήνα (nucleus ventralis intermedius, vim κατά την ονοματολογία του Hassler, nucleus ventrolateralis vl κατά την ονοματολογία των Illinsky). Η δραστηριότητα αυτή προβάλλεται στον κινητικό φλοιό και μέσω της πυραμιδικής οδού εκδηλώνεται κλινικά σαν τρόμος.
- ▶ **Υπετονία**. Σύσπαση αγωνιστών και ανταγωνιστών μυών κατά τη διάρκεια παθητικής κίνησης. Μπορεί να διακόπεται περιοδικά με συχνότητα 5-8Hz (φαινόμενο οδοντωτού τροχού). Η αιτιολογία της δεν είναι σαφής. Οι δημοφιλέστερες θεωρίες αποδίδουν την υπερτονία σε υπερδραστηριότητα αντανακλαστικών μακράς αγκύλης (long loop reflexes) που ξεκινούν από τον νωτιαίο μυελό και μέσω φλοιού ξαναγυρίζουν σε αυτόν είτε σε διαταραχές στο επίπεδο των διαμέσων νευρώνων του νωτιαίου μυελού που επηρεάζονται από ανώτερα κέντρα. Το βέβαιο είναι πως δεν σχετίζεται με το μυοταπικό αντανακλαστικό όπως η πυραμιδική υπερτονία. Η εξωπυραμιδική υπερτονία καταργείται μετά από στερεοταξική επέμβαση στην ωχρά σφαίρα, στον υποθαλαμικό πυρήνα αλλά και στον θάλαμο. Καταργείται όμως και μετά από διατομή των οπίσθιων ριζών. Επιπλέον έχει παρατηρηθεί μειωμένη δραστηριότητα των Ib διαμέσων νευρώνων (είναι οι νευρώνες που μεταφέρουν πληροφορίες από τα όργανα Golgi) η οποία πιθανόν οφείλεται σε μειωμένη δραστηριότητα του δικτυονωτιαίου δεματιού.
- ▶ **Ακινησία**. Το σοβαρότερο ίσως κλινικό σημείο της Parkinson. Εκδηλώνεται με διαταραχή στην έναρξη και με βραδύτητα στην εκτέλεση σύνθετων κινήσεων. «Διαταραχή της κινητικής μελωδίας» κατά τον χαρακτηρισμό του Barbeau. Αποδίδεται σε διαταραχή στην εκτέλεση του «κινητικού σχεδίου»

(motor plan), όπως το διατύπωσε ο Marsden και συγκεκριμένα στην ανάκληση των στοιχειωδών κινητικών προγραμμάτων που το αποτελούν.

- **Φαινόμενο freezing.** Δυσκολία στην έναρξη και διαταραχές στην συνέχιση ρυθμικών επαναλαμβανόμενων κινήσεων όπως το βάδισμα, η ομιλία και η γραφή. Είναι φαινόμενο ανεξάρτητο από την ακινησία και πιθανόν ανεξάρτητο από ντοπαμινεργικούς μηχανισμούς. Η παθοφυσιολογία του παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη.

### **ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ: ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΘΕΩΡΙΑ ΤΟΥ ΑΜΕΣΟΥ ΚΑΙ ΕΜΜΕΣΟΥ ΚΥΚΛΩΜΑΤΟΣ**

Όπως ειπώθηκε πιο πάνω, η θεωρία των δύο κυκλωμάτων εξηγεί σε σημαντικό βαθμό τη συμπτωματολογία της νόσου του Parkinson. Έχει μάλιστα οδηγήσει σε πετυχημένες υποθέσεις όπως η υπόθεση για την υπερδραστηριότητα του υποθαλαμικού πυρήνα, υπόθεση που οδήγησε στην επιλογή του συγκεκριμένου πυρήνα ως στόχου για τις νευροχειρουργικές επεμβάσεις στα βασικά γάγγλια. Ωστόσο, η νευροχειρουργική της νόσου του Parkinson έχει δώσει μια πληθώρα νέων κλινικών και πειραματικών πληροφοριών που το συγκεκριμένο μοντέλο αδυνατεί να ερμηνεύσει. Για παράδειγμα, με βάση το συγκεκριμένο μοντέλο η θερμική βλάβη στον θάλαμο (θαλαμοτομή) θα έπρεπε να προκαλεί επιδείνωση στα παρκινσονικά συμπτώματα ενώ στην πράξη επιδρά θετικά στον τρόπο χωρίς να επηρεάζει βραδυκινησία και υπερτονία. Επίσης, βλάβη στην ωχρά σφαίρα θα έπρεπε να οδηγεί σε υπερκινησίες ενώ αντίθετα τις βελτιώνει. Το «παράδοξο της νευροχειρουργικής της νόσου του Parkinson» έχει περιγραφεί στο κλασικό άρθρο των Marsden και Obeso (1994). Επιπλέον, πειραματικά δεδομένα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η ιεραρχία του κυκλώματος των βασικών γαγγλίων είναι αρκετά διαφορετική από αυτήν που περιγράφει η θεωρία των δύο κυκλωμάτων. Έτσι, ο υποθαλαμικός πυρήνας φαίνεται να αποτελεί επίσης ζώνη εισόδου του κυκλώματος (αναφέρθηκε πιο πάνω η λεγόμενη «υπεράμεση οδός» που συνδέει απευθείας τον φλοιό με τον υποθαλαμικό πυρήνα) και υπόκειται στη ρυθμιστική επίδραση της μέλαινας ουσίας όπως και

το ραβδωτό σώμα. Επίσης, η έξω μούρα της ωκράς σφαίρας (gpe) φαίνεται ότι δεν αποτελεί απλά ενδιάμεσο σταθμό αλλά παίζει κεντρικό ρόλο στη φυσιολογία και στην αυτορύθμιση του κυκλώματος.

Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι οι παθολογοανατομικές βλάβες στη νόσο του Parkinson επεκτείνονται πέρα από τη μέλαινα ουσία. Η H. Braak μετά μελέτη 200 εγκεφαλικών ασθενών με νόσο του Parkinson πρότεινε τη σταδιοποίηση της παθολογοανατομικής εξέλιξης της νόσου σε έξι στάδια (I-VI). Είναι ενδιαφέρον ότι στα αρχικά στάδια I και II (προκλινικά) η εκφύλιση εντοπίζεται στον πρόσθιο οσφρητικό πυρήνα και στον ραχιαίο πυρήνα του πνευμονογαστρικού ενώ η προσβολή της μελαινας ουσίας και η τυπική συμπτωματολογία εμφανίζονται στο στάδιο III (Braak et al. 2003).

Η μελέτη σε πειραματικά μοντέλα της πρώιμης φάσης της νόσου του Parkinson (πριν ακόμα εκδηλωθούν τα κλινικά συμπτώματα) έχει στρέψει την προσοχή σε πυρήνες όπως ο γεφυροσκελικός πυρήνας (pedunculorontine nucleus, PPN) έναν πυρήνα που εντοπίζεται στην καλύπτρα του κατώτερου μεσεγκεφάλου ραχιαία σε σχέση με τη μέλαινα ουσία. Ο πυρήνας αυτός ασκεί διεγερτική δράση στον υποθαλαμικό πυρήνα και υπερλειειτουργεί στη νόσο του Parkinson. Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι οι σύγχρονες αντιλήψεις για την παθοφυσιολογία της νόσου ξεφεύγουν από το σχηματικό μοντέλο «διέγερση-αναστολή» και εστιάζονται στη μορφή (pattern) της δραστηριότητας των πυρήνων των βασικών γαγγλίων εξετάζοντας τις αλληλεπιδράσεις τους τόσο στον φυσιολογικό εγκέφαλο όσο και σε καταστάσεις έλλειψης ντοπαμίνης. Σύμφωνα με την αντίληψη αυτή τα παρκινσονικά συμπτώματα αποδίδονται σε διαταραχή στη μορφή του σήματος που παράγεται από τα βασικά γάγγλια με αποτέλεσμα την εισαγωγή «θορύβου» που διαταράσσει την φυσιολογική λειτουργία του συστήματος (Marsden και Obeso 1994). Η αναλυτική περιγραφή των αντιλήψεων αυτών ξεφεύγει από τους σκοπούς της παρούσας αναφοράς και ο αναγνώστης που ενδιαφέρεται παραπέμπεται στη σχετική βιβλιογραφία (Marsden και Obeso 1994, Pahapill και Lozano 2000, Obeso et al. 2004).



## ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΝΟΣΟΥ PARKINSON

Όπως είπαμε πιο πριν, η νόσος του Parkinson οφείλεται σε εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας. Το παθολογοανατομικό στοιχείο που χαρακτηρίζει τη νόσο του Parkinson είναι τα σωμάτια του Lewy. Πρόκειται για πωσινοφιλικά κυτταροπλασματικά έγκλειστα που βρίσκονται κυρίως μέσα στους νευρώνες της μέλαινας ουσίας αλλά και σε άλλες περιοχές όπου παρατηρείται εκφύλιση. Αποτελούνται από στοιχεία του κυτταρικού σκελετού ενώ ειδικές χρώσεις αποκαλύπτουν την παρουσία και άλλων πρωτεϊνών όπως α-συνουκλείνη, ουμπικουΐνη (ubiquitin) κ.ά. Τι προκαλεί όμως την εκφύλιση στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες; Μια σειρά από παράγοντες, με βάση κυρίως επιδημιολογικές μελέτες, έχουν συσχετισθεί με την παθογένεια της νόσου και περιγράφονται πιο κάτω:

### A. ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΤΟΞΙΝΕΣ

Στοιχεία που υποστηρίζουν την άποψη αυτή:

- ▶ Δράση της MPTP: Η MPTP (1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine) είναι μια ουσία-πρόσμιξη της πεθιδίνης που ανακαλύφθηκε τα πρώτα χρόνια της δεκαετίας του '80 όταν ένας αριθμός νεαρών τοξικομανών εκδήλωσε παρκινσονικά συμπτώματα. Σε μοριακό επίπεδο η MPTP μοιάζει με το κοινό ζιζανιοκτόνο paraquat. Σε ότι αφορά τον μηχανισμό δράσης, η MPTP περνάει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και οξειδώνεται από την MAO-B την τοξική ουσία MPP+ 1-μεθυλ-4-φαινυλ-πυριδίνιο) η οποία προσλαμβάνεται από τον μεταφορέα της ντοπαμίνης (DAT) και συγκεντρώνεται στα μιτοχόνδρια όπου αναστέλλει την αναπνευστική αλυσίδα.
- ▶ Ροτενόνη: εντομοκτόνο που έχει τοξική δράση στα κύτταρα της μέλαινας ουσίας.
- ▶ Επιδημιολογικές μελέτες που συσχετίζουν ΙΝΠ με περιβαλλοντικούς παράγοντες (εντομοκτόνα, ζωή στην ύπαιθρο).

Στοιχεία που υποστηρίζουν το αντίθετο:

- ▶ Η επίπτωση δεν έχει αλλάξει από το 1920 (επιδημιολογική μελέτη Rochester Minnesota).
- ▶ Δεν έχει παρατηρηθεί σαφής συρροή περιστατικών.

## **B. ΛΟΙΜΩΔΗ ΑΙΤΙΑ**

- ▶ Ληθαργική εγκεφαλίτιδα (Von Economo) αποδίδεται σε corona-ϊό. Coronaviruses συχνά συναντώνται σε ζώα της φάρμας.
- ▶ Αυξημένοι τίτλοι ENY σε παρκινσονικούς για ιούς corona (Fazzini 1992) και για νοκάρδια (Hubble 1992).
- ▶ *Nocardia asteroides* (σωμάτια Lewy σε ποντίκια που έχουν μολυνθεί από νοκάρδια).
- ▶ Παρκινσονισμός σε άτομα με HIV καθώς και σε νοσήματα prion.

## **Γ. ΗΛΙΚΙΑ**

Στοιχεία που υποστηρίζουν την άποψη αυτή:

- ▶ Συσχέτιση INPI με ηλικία (<50 ετών η ετήσια επίπτωση είναι 10/100.000. Στην ηλικία των 80 φθάνει τα >200/100.000).

Στοιχεία που υποστηρίζουν το αντίθετο:

- ▶ Η συσχέτιση δεν είναι σαφής. Μέγιστη συχνότητα στην έβδομη δεκαετία.

## **Δ. ΑΛΛΟΙ ΜΗ ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

- ▶ Φυσική κάκωση: Παρκινσονισμός σε πυγμάχους
- ▶ Επαγγελματική απασχόληση: Αυξημένη συχνότητα σε γιατρούς, δασκάλους, εργάτες ορυχείων, ξυλοκόπους και εργάτες μετάλλου (πιθανολογείται έκθεση σε λοιμώδεις παράγοντες ή περιβαλλοντικές τοξίνες (Tsui et al. 2005).
- ▶ Κάπνισμα και κατανάλωση καφεΐνης: Οι παράγοντες αυτοί παρουσιάζουν αρνητική συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου του Parkinson. Ειδικότερα το κάπνισμα σχετίζεται με μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 60%. Η δράση αυτή του καπνίσματος αποδίδεται πιθανόν στη μειωμένη δραστηριότητα της MAO-B στους καπνιστές είτε σε απευθείας δράση της νικοτίνης, ενώ ενδιαφέρον παρουσιάζει η υπόθεση για ενδεχόμενη τροποποίηση από το κάπνισμα του γενετικά προκαθορισμένου κινδύνου για νόσο του Parkinson (Scott et al. 2005).

## Ε. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ

Στοιχεία που υποστηρίζουν την άποψη αυτή:

- ▶ Οικογενειακό ιστορικό θετικό (για Parkinson ή ιδιοπαθή τρόμο) στο 15-20% (controls:4.4%)
- ▶ «Οικογενής νόσος Parkinson»

Στοιχεία που υποστηρίζουν το αντίθετο:

- ▶ Η συσχέτιση δεν είναι σαφής στους μονοζυγωτικούς διδύμους.

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον για την γενετική της Parkinson έχει αναζωπυρωθεί. Το 1997 περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Μ. Πολυμερόπουλο μετάλλαξη σε γονίδιο που συσχετιζόταν με κληρονομική μορφή της νόσου του Parkinson. Το γονίδιο αυτό εντοπίστηκε στο χρωμόσωμα 4 και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που συναντάται σε μεγάλες ποσότητες στην προσυναπτική μεμβράνη, την α-συνουκλεΐνη. Η μετάλλαξη προκαλεί κλινικά τυπική νόσο του Parkinson σε σωματία του Lewy που εκδηλώνεται γύρω στα 40 και κληρονομείται με τον επικρατούντα χαρακτήρα. Είναι αρκετά σπάνια και περιορίζεται σε συγκεκριμένες οικογένειες.

Στη συνέχεια, περιγράφηκαν μεταλλάξεις και σε άλλα γονίδια στα χρωμοσώματα 6,4,1,2 που ονομάστηκαν με τη σειρά PARK 2, PARK 3...PARK 10 (το γονίδιο της α-συνουκλεΐνης αναφέρεται σαν PARK 1). Από αυτά πιο συχνό είναι το PARK 2 (parkin), γονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6 και που η μετάλλαξη του προκαλεί νεανική μορφή της νόσου (έναρξη συμπτωμάτων συνήθως στην ηλικία 20-30 ετών). Η μορφή αυτή κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και το χαρακτηριστικό είναι ότι δεν συνοδεύεται από σωματία του Lewy. Είναι συχνότερη από την προηγούμενη καθώς εμφανίζεται στο 18% των παρκινσονικών με έναρξη νόσου πριν τα 45 χρόνια.

Οι πρόσφατες ανακαλύψεις στην γενετική της Parkinson, αν και αφορούν μικρό μέρος των παρκινσονικών ασθενών, έχουν προκαλέσει τεράστιο ενδιαφέρον καθώς οδηγούν σε σημαντικά συμπεράσματα για την παθογένεια της νόσου και στις μη κληρονομικές μορφές. Η τρέχουσα υπόθεση περιγράφεται

πιο κάτω. Από όσα έχουν ληχθεί μέχρι τώρα είναι φανερό ότι η αιτιολογία της νόσου του Parkinson είναι πολυπαραγοντική. Φαίνεται όμως ότι υπάρχει ένας κοινός παρανομαστικός και αυτό είναι η α-συνουκλείνη. Φυσιολογικά η πρωτεΐνη αυτή αποδομείται από το «σύστημα ουμπικουϊτίνης-πρωτεασωμίων» (ubiquitin-proteasomes), ένα σύστημα που σκοπό έχει να απομακρύνει τις «φθαρμένες» πρωτεΐνες. Στο σύστημα αυτό η ουμπικουϊτίνη συνδέεται με τις προς αποδόμηση πρωτεΐνες και τις «σημαδεύει» (tagging) έτσι ώστε να αναγνωριστούν και να συνδεθούν με τα πρωτεασώμια όπου γίνεται η πρωτεόλυση. Μια ποικιλία παραγόντων (φυσικών, βιολογικών, γενετικών, τοξικών, όπως αυτοί που περιγράφηκαν πιο πάνω) μπορεί να επιδράσει στην α-συνουκλείνη και να αλλάξει την τριτοταγή δομή της με αποτέλεσμα παρά τη σύνδεση με την ουμπικουϊτίνη να είναι αδύνατη η σύνδεση και η αποδόμηση της από τα πρωτεασώμια. Το κύτταρο καθώς δεν μπορεί να αποδομήσει προσπαθεί να περικλείσει το σύμπλεγμα α-συνουκλείνης-ουμπικουϊτίνης και έτσι σχηματίζονται τα σωμάτια Lewy. Όταν και αυτός ο μηχανισμός αποτύχει η α-συνουκλείνη αθροίζεται. Φαίνεται ότι πάνω από ένα όριο συγκέντρωσης η α-συνουκλείνη συμβάλλει στον θάνατο του νευρικού κυττάρου. Ο ακριβής μηχανισμός του κυτταρικού θανάτου φαίνεται ότι περιλαμβάνει μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, απόπτωση, οξειδωτικό stress ή φλεγμονώδη αντίδραση. Η θεωρία αυτή εξηγεί με ικανοποιητικό τρόπο την εμφάνιση των σωμάτων Lewy (τα οποία φαίνεται να παίζουν προστατευτικό ρόλο), την ανίχνευση σε αυτά α-συνουκλείνης και ουμπικουϊτίνης, καθώς και τον παρκινσονισμό στα άτομα με μετάλλαξη στο γονίδιο της parkin (η parkin φαίνεται ότι είναι λιγκάση της ουμπικουϊτίνης, χρησιμεύει δηλαδή για τη σύνδεση της ubiquitin με την α-συνουκλείνη. Μετάλλαξη στο γονίδιο της parkin έχει ως αποτέλεσμα να μην συνδέεται η α-συνουκλείνη με την ουμπικουϊτίνη. Η α-συνουκλείνη παραμένει ελεύθερη και έτσι σε αυτή τη συγκεκριμένη μορφή παρκινσονισμού δεν σχηματίζονται σωμάτια Lewy). Μένει να εξηγηθεί με ικανοποιητικό τρόπο η εκλεκτική προσβολή των ντοπαμινεργικών νευρώνων. Κυρίως, όμως, μένει η ανακάλυψη και εφαρμογή τρόπων παρέμβασης στον μηχανισμό της νόσου και αιτιολογικής θεραπείας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Fazzini E, Fleming J, Fahn S, "Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease", *Mov Disord*, 7(2), (1992), 153-8.

Marsden CD, Obeso JA, "The enigma of stereotaxic surgery for Parkinson's disease leading to a dual hypothesis of basal ganglia function", *Brain*, 117, (1994), 887-889.

Hubble JP, Cao T, Kjelstrom JA, Koller WC, Beaman BL, "Nocardia species as an etiologic agent in Parkinson's disease: serological testing in a case-control study", *J Clin Microbiol*, 33(10), (1995), 2768-9.

Tsui JK, Calne DB, Wang Y, Schulzer M, Marion SA, "Occupational risk factors in Parkinson's Disease", *Can J. Pub Health*, 90, (1999), 334-337.

Pahapill PA, Lozano AM, "The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease", *Brain*, 123, (2000), 1767-1783.

Cassidu M, Mazzone P, Oliviero A, "Movement-related change in synchronisation in the human basal ganglia", *Brain*, 125, (2002), 1196-1209.

Terman D, Rubin JE, Yew AC, Wilson CJ, "Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia", *J Neurosci*, 22, (2002) 2963-2976.

Obeso JA, Rodriguez-Oroz M, Marin C, Alonso F, Zamarbide I, Lanciego JL, Rodriguez-Diaz M, "The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease: importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits", *Neurology*, Jan 13;62 (1 Suppl), (2004), S17-30.

Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E, "Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease", *Neurobiol Aging*, 24, (2003), 197-211.

Suchowersky O, Furtado S, "Parkinson's Disease: Etiology and Treatment", in *Continuum-Movement Disorders*, 10, (2004), 15-24

Winchmann T, DeLong MR, "Physiology of the Basal Ganglia and Pathophysiology of Movement Disorders", in Watts R.L., Koller W.C. (eds), *Movement Disorders*, McGraw & Hill, (2004), 101-112.

Racette BA, Tabbal, SD, Jennings D, Good L, Perlmutter JS, Evanoff B, "Prevalence of parkinsonism and relationship to exposure in a large sample of Alabama welders", *Neurology*, 64, (2005), 230-235.

Scott WK, Zhang K, Stajich JM, Scott BL, Stacy MA, Vance JM, "Family-based case-control study of cigarette smoking and Parkinson disease", *Neurology*, 64, (2005), 442-447.