Neuroprotekcija u Parkinsonovoj bolesti

Pejković, Ena

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:392321

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ena Pejković

Neuroprotekcija u Parkinsonovoj bolesti

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju u Kliničkom bolničkom centru Rebro u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Srđane Telarović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

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 hidroksidopamin

DA- dopaminski neuroni

SN- supstancija nigra

DAT- dopaminski transporter

ROS- reaktivne vrste kisika

GSH- antioksidativni glutation

SOD- superoksid dismutaza

GDNF- neurotrofni faktor glija stanica

UPDRS- *Unified Parkinson`s Disease Rating Scale*

ALS- amiotrofična lateralna skleroza

DOPAC- dihidroksifeniloctena kiselina

NOS- dušikov oksid sintaza

CAT- katalaza

DATATOP- deprenil i tokoferol antiokisidativna terapija Parkinsonove bolesti

NSAID- nesteroidni antiinflamatorni lijekovi

PET- *positron emission tomography*

SPECT- *single photon emission computed tomography*

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 odgoditi ili spriječiti daljnji gubitak dopaminergičkih i nedopaminergičkih neurona. U radu se navode najvažniji rezultati dosadašnjih istraživanja, odnosno sistemski pregled predkliničkih podatka o neuroprotektivnim agentima za PB. Levodopa se trenutno smatra zlatnim standardom neuroprotektivnog djelovanja na PB, što su studije i pokazale. Za inhibitore monoamino oksidaze B (MAO-B), agoniste dopamina, antagoniste N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora, blokatore kalcijevih kanala i nikotin postoje jednoglasni pozitivni stavovi o utjecaju na razvoj PB. 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. 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*

SUMMARY

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 review presents the most important results of previous studies or systematic review of preclinical data on neuroprotective agents for PD. Levodopa is currently considered the gold standard for neuroprotective effects in PD, as the study showed. There are unanimously positive attitudes about the impact on the development of PD for inhibitors of monoamine oxidase B (MAO-B), dopamine agonists, N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists, calcium channel blockers and nicotine. The data suggest that caffeine and melatonin are potent neuroprotectant and there are still no unanimous reliable data for acetylsalicylic acid, curcumin, coenzyme Q10 and green tea. 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*

SADRŽAJ

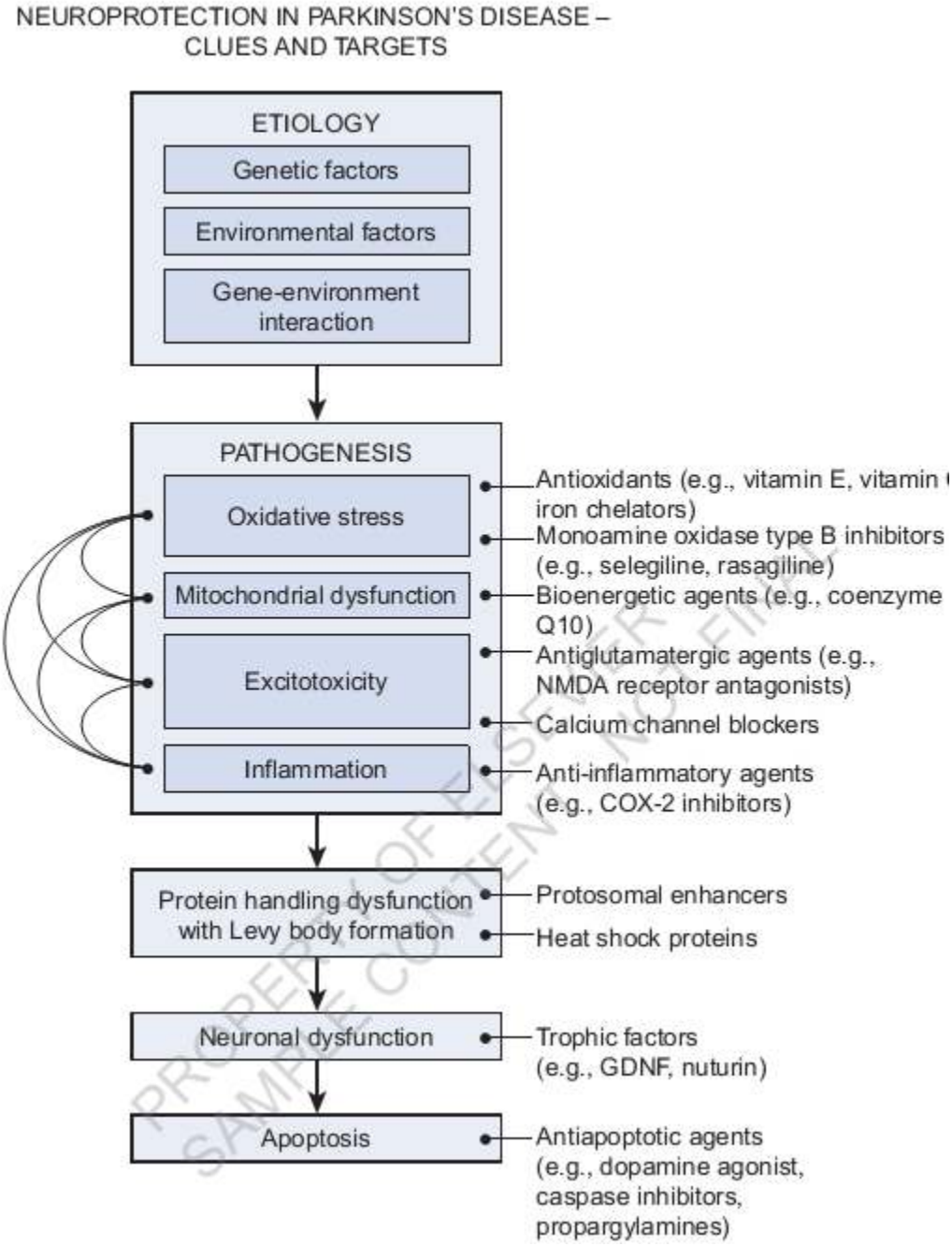
POPIS SKRAĆENICA i
SAŽETAK ii
SUMMARY iii
1. UVOD 1
1.1. Modeli ozljeda u studijama 3
1.1.1. 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) 3
1.1.2. 6-hidroksidopamin (6-OHDA) 3
1.1.3. Rotenon 4
1.1.4. Parakvat i Maneb 4
2. INHIBITORI MONOAMIN OKSIDAZE B (MAO-B) 5
2.1. Selegilin 5
2.3. Lazabemid 6
2.4. Rasagilin 7
3. AGONISTI DOPAMINA 8
4. LEVODOPA 11
5. ANTAGONISTI N-METIL-D-ASPARTAT (NMDA) RECEPTORA 14
5.1. Riluzol 14
6. BLOKATORI KALCIJEVIH KANALA 15
7. NIKOTIN 15
8. 17-ESTRADIOL 17
9. KOFEIN 17
10. KOENZIM Q10 19
11. PROTUUPALNA SREDSTVA 20
12. MELATONIN 21
13. KURKUMIN 22
14. ZELENI ČAJ 23
15. FIZIČKA AKTIVNOST 24
16. ZAKLJUČAK 25
ZAHVALE 27
LITERATURA 28
ŽIVOTOPIS 42

1. 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 [1]. PB dovodi do značajnog morbiditeta i pogoršanja kvalitete života. Trenutno, levodopa predstavlja zlatni standard u smislu početnog liječenja za PB. Iako je levodopa vrlo učinkovit kao simptomatska terapija, nije u sposobnosti osigurati dugoročnu zaštitu koja je nužna za umanjivanje pojave ili napredak bolesti [2]. 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 [3]. 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 [4]. 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 [2, 5] .

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 neuroprotekcijskim terapijskim mogućnostima za PB koji do sada nisu istraženi [6]. 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 AH, Olanow CW. Neuroprotekcija u Parkinsonovoj bolesti: Misterije, mitovi i zablude. JAMA 2004; 291:358-364.)

1.1. Modeli ozljeda u studijama

Kako bi se bolje shvatili rezultati ovih sistemskih pregleda pretkliničkih studija, potrebno je opisati modele ozljeda korištene u studijama. Trenutno, nekoliko neurotoksina je na raspolaganju koji bi inducirali eksperimentalni parkinsonizam kod životinja. Četiri neurotoksina se smatraju najbolje testiranim: 1-metill-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, gubitak neurona u supstanciji nigri (SN) [7]. Glavni čimbenik tog gubitka stanica je mitohondrijska disfunkcija inhibicijom kompleksa I, što je rezultiralo oksidativnim stresom i na kraju smrti stanica [8].

1.1.1. 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP)

MPTP se obično koristi kao neurotoksin za izazivanje PB u glodavaca i primata nakon otkrića njegove sposobnosti da uzrokuje parkinsonizam [9]. MPTP je lipofilni protoksin koji brzo prelazi krvno-moždanu barijeru [10], gdje selektivno uništava dopaminergičke (DA) neurone u SN-i [11]. Opsežno istraživanje je dovelo do relativno jasnog razumijevanja mehanizma djelovanja. Nakon što MPTP prelazi krvno moždanu barijeru, brzo se pretvara kombinacijom MAO-B i drugih oksidacijskih procesa u toksični 1-metil-4-fenilpiridin MPP + [12]. MPP + se prenosi preko dopaminskih transportera (DAT) u neurone gdje izaziva stvaranje reaktivnih vrsta kisika (ROS) [13]. Nadalje, ROS se nakuplja unutar mitohondrija i ometa mitohondrijsku respiraciju inhibicijom kompleksa I [14]. To dovodi do kombinacije redukcije staničnih ATP-a i daljnje regulacije ROS-a, koja inicira staničnu smrt povezanih signalizacijskih puteva.

1.1.2. 6-hidroksidopamin (6-OHDA)

Zajedno s MPTP-om, 6-OHDA je najčešće korišten neurotoksin za kreiranje modela PB. Za razliku od MPTP-a, 6-OHDA ne prelazi lako krvno-moždanu barijeru. Stoga je potrebno direktno uštrcavanje 6-OHDA u mozak ispitnih životinja [7]. Trenutno, smatra se 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 [15], smanjenja antioksidansa glutationa (GSH) i antioksidativnog enzima superoksid

dismutaze (SOD) [16], povišenja razine željeza u SN-i [17] i inhibicije kompleksa I i IV u mitohondrijima [18], što dovodi do daljnjeg oksidativnog stresa. 6-OHDA lezije dijele zajedničke mehanizame djelovanja s PB i stoga se smatra izvrsnim modelom [7].

1.1.3. Rotenon

Kao MPTP, rotenon lako prelazi krvno-moždanu barijeru gdje uzrokuje oksidativni stres i akumulira se unutar mitohondrijia dopaminergičnih neurona. Međutim, smanjenje ATP-a nije uzrok smrti stanica. Umjesto toga, velika količina ROS-a je odgovorna za oštećenje u SN regiji [19]. Važna korist od rotenon modela je da su neki istraživači izvijestili nakupljanje α-sinukleina, jednog od glavnih karakteristika PB, dok MFTP i 6 - OHDA modeli nisu u stanju izazvati ovu akumulaciju. Osim središnjih učinaka rotenon također uzrokuje sistemnu toksičnost koja dovodi do kardiovaskularnih i gastrointestinalnih komplikacija. To uzrokuje visoku smrtnost od 30 % u svih tretiranih životinja. Osim toga, neki štakori su pokazali intrinzičnu otpornost na rotenon (samo 50 % su pokazali neurodegeneraciju). Budući da eksperimenati s rotenonom zahtijevaju veliku skupinu životinja [20], ovaj model nije poželjan za većinu istražitelja, iako nalikuje na većinu specifičnih PB obilježja koja nisu izazvana s MPTP-om ili 6 – OHDA-om [7].

1.1.4. Parakvat i Maneb

Herbicid parakvat i fungicid maneb se povezuju s povećanom učestalošću PB [21]. Dakle, istražitelji su pokušali stvoriti model za PB uz korištenje tih sredstava. Parakvat prelazi krvno-moždanu barijeru putem neutralnog amino transportera. Transport u stanice je reguliran Na + - ovisnom ponovnom pohranom [22] , nakon čega parakvat u mitohondrijima izravno inhibira kompleks I [23]. Maneb, s druge strane djeluje toksično u mitohondrijima inhibirajući kompleks III [7]. Progresivni gubitak težine i problemi s disanjem dovode do relativno visoke stope smrtnosti [24]. Nadalje, stupanj neuronske stanične smrti je minimalan i varijabilan [23]. Zbog tih razloga, korištenje parakvat / maneb modela je ograničeno [7]. Međutim, parakvat i maneb induciraju toksičnost postupno te tako oponašaju početak PB bolje od drugih neurotoksina [25].

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 dualnu funkciju: (1) poboljšanje simptoma vezanih za nedostatak dopamina i (2) potencijalno antioksidativna svojstva. MAO-B je potreban za pretvorbu protoksina MPTP u neurotoksin MPP+.

Selegilin se smatra lijekom koji bi mogao usporiti napredovanje PB. U vrijeme probnog dizajna, međutim, nije se smatralo da bi selegilin mogao pokazati simptomatičan učinak. Rađena je DATATOP (Deprenil [selegilin] i Tokoferol Antioksidativna Terapija PB) studija, prospetkivna, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija koja je ocjenila djelovanje antioksidansa vitamina E u ukupnoj dnevnoj dozi od 2000 IU i selegilina (deprenil) u dozi od 5 mg dvaput dnevno kao pretpostavljenu neuroprotektivnu terapiju [26]. Nije uočen beneficijalni efekt vitamina E, iako je moguće da se radilo o slaboj penetraciji mozga ili neadekvatnom doziranju. Nasuprot tome, pokazalo se da selegilin značajno odgođa 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. Selegilin je također pokazao blagi simptomatski učinak što je, međutim, zbunjivalo tumačenje studije. Bilo je nemoguće utvrditi dali je kasnija potreba za levodopom bila uzrokovana time što je lijek usporio neuronsku degeneraciju, ili jer su simptomatski učinci maskirali stalnu progresiju bolesti. Druga studija je provedena s ciljem razjašnjenja ovih nedoumica. Selegilin se uspoređivao s placebom koristeći kao primarni ishod promjenu u motoričkim rezultatima, nakon 12 mjeseci tretmana i dva mjeseca nakon povlačenja lijeka [27]. Pacijenti liječeni selegilinom pokazali su manje početno pogoršanje u odnosu na pacijente na placebu, sugerirajući da lijek može biti neuroprotektivan. Obzirom na potencijal selegilina da može imati dugotrajne simptomatske učinke, tumačenje ovih rezultata također može biti sporno.

Ova studija je pokrenula znatan interes i raspravu. Simptomatski efekti selegilina nisu bili predviđeni, a većina objašnjenja za DATATOP rezultate je da su pacijenti imali potrebu za kasnijim uvođenjem levodope jednostavno zbog simptomatskih učinaka selegilina. Olanow i

suradnici [27] provodili su period od dva mjeseca „čišćenja" od selegilina, a iako neki možda smatraju ovo dovoljnim, postoje dokazi koji ukazuju da ireverzibilna inhibicija MAO-B ovim spojem nije u potpunosti prevladana nakon tog razdoblja. Ni studija DATATOP niti studija Olanowa i suradnika nisu bile u mogućnosti osigurati definitivan odgovor na potencijal selegilina kao neuroprotektivnog čimbenika.

Dvije dugoročne studije PB pacijenata tretiranih selegilinom kao opreka placebu pokazali su učinke koji se još uvijek mogu tumačiti kao neuroprotektivni. U dugoročnoj studiji izvorne DATATOP kohorte, pacijenti koji su uzimali selegilin sedam godina u usporedbi s pacijentima koji su započeli s placebom nakon pet godina imali su značajno sporije propadanje, ali više simptoma diskinezije [28].

Sljedeća dugoročna studija koja je pratila pacijenate 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 [29]. Obje dugoročne studije ukazuju na to da rani početak selegilina može imati trajne koristi, barem više od sedam godina. Mehanizmi na kojima se temelji taj učinak nije poznat, ali bi moglo uključivati pravu neuroprotektivnu akciju. Bilo je nekih zabrinutosti da bi selegilin mogao biti povezan s pretjeranom smrtnosti, ali velika meta-analiza je ukazala da takav učinak nije evidentiran [30].

2.3. Lazabemid

Lazabemid je kratkodjelujući i reverzibilni MAO-B inhibitor [31]. Slučajna, placebo-kontrolirana, dvostruko slijepa studija proučava 321 neliječene osobe u ranom stadiju PB te im daje placebo ili jedan od četiri tretmana lazabemida (25 mg/dnevno, 50 mg/dan, 100 mg/ dan, ili 200 mg/dan lazabemida) s praćenjem do jedne godine [32]. 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 ($p < .001$). Ovaj učinak je bio podjednak među svim dozama sa sličnom veličinom koristi kao što se vidi u DATATOP studiji. Kao i selegilin, lazabemid je također pokazao simptomatske učinke, međutim, postojala je slična neizvjesnost o tome da li su ti rezultati odraz neuroprotektivnih ili simptomatskih efekata.

2.4. Rasagilin

Slično selegilinu, rasagilin je propargilamin, ali jači ireverzibilni inhibitor MAO-B [33]. Rasagilin je pokazao neuroprotektivna svojstva slična selegilinu u nekoliko laboratorijskih modela dopaminske neurotoksičnsoti i PB [34]. Ova akcija čini se da je povezana s brojnim akcijama, uključujući i antiapoptozu i indukciju faktora rasta [35]. Naime, u kulturama neonatalnih cerebelarnih stanica štakora, povećanje stanične smrti glutamat - induciranom ekscitotoksičnosti je značajno smanjena zbog prisutnosti rasagilina u širokom rasponu koncentracija (1 mm do 1 nM) [36]. Neuroprotektivna svojstva rasagilina su ocijenjivana u uzgojenim kulturama feokromocitoma PC - 12 stanica štakora i dopaminergičkim ljudskim neuroblastomima SH - SY5Y stanica podvrgnutih serumu i faktoru rasta živaca [37]. U odsutnosti seruma ili faktora rasta živaca, te stanice umiru putem procesa apoptoze, sa značajnim gubitkom stanične vijabilnosti u roku od 24 sata. Tretman stanica s rasagilinom ili selegilinom značajno smanjuje smrt stanica, iako rasagilin pokazuje veću učinkovitost nego selegilin. Neuroprotektivno djelovanje rasagilina i selegilina blokirano je dodavanjem metabolita selegilina, metamfetamina, ali ne i metabolita rasagilina, aminoindana.

Neuroprotektivni efekti rasagilina su nezavisni od njene inhibicije od MAO-B. Aktiviranjem antiapoptotskih molekula poput Bcl - 2, Bcl -XL i protein kinaze C / mitogen - aktivirane protein kinaze, te snižavanje proapoptotskih molekula kao što je Bax i Bad, propargilaminska grupa štiti mitohondrijsku vijabilnost i sprječava povećavanje mitohondrijske propusnosti, aktivaciju kaspaze i apoptotičke kaskade [38, 39].

Objavljene su dvije studije koje su koristile rasagilin u pacijenata s ranom PB [40, 41]. 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 poboljšan *Unified Parkinson`s Disease Rating Scale* (UPDRS) rezultat u usporedbi s placebo skupinom od 4.2 jedinica ($P < .001$) , a to je bilo 3,56 ($P < .001$) za grupu od 2 mg. Stupanj poboljšanja motoričkih simptoma tijekom razdoblja od šest mjeseci je bio usporediv s rezultatima za selegilin u DATATOP studiji .

Ova studija je produžena na daljnjih šest mjeseci u 380 od 404 prvotnih pacijenata koji ulaze u fazu liječenja [41]. Pacijenti su i dalje na svojim starim dozama rasagilina ili, ako se radilo o placebo, dane su doze od 2 mg / dan rasagilina. Pacijentima koji zahtijevaju dodatnu dopaminergičku terapiju su propisani ili levodopa ili agonisti dopamina. UPDRS se procjenjivao 52 tjedna od pokretanja studije. Primarni cilj je bio promjena u ukupnom

UPDRS-u od početka do 52. tjedna. U cijelom 12 - mjesečnom razdoblju, pogoršanje od početnih rezultata je 3.01, 1.97 i 4.17 UPDRS jedinica za 1 mg i 2 mg kohorte. Pacijentima se daje 1 mg / dan rasagilina tijekom 12 mjeseci u usporedbi s pacijentima kojima se doza od 2 mg dala samo posljednjih šest mjeseci te se pokazalo da održava ukupno UPDRS poboljšanje od 1,82 UPDRS jedinica (P = 0,05). Rasagilinska skupina (2 mg) koja se pratila 12 mjeseci imala je napredak od 2,29 jedinica (p = 0,01) u odnosu na rasagilinsku skupinu (2 mg) koja se pratila šest mjeseci.

Ova dugoročna studija je pružila nekoliko važnih kliničkih uvida u potencijal za uporabu rasagilina u početnom razvijanju 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 supstance, u skladu s predkliničkim podacima. Alternativno, korist od jednostavno ranijeg početka korištenja simptomatske terapije mogla bi se pribrojiti ovom efektu.

3. AGONISTI DOPAMINA

Agonisti dopamina su razvijeni s ciljem simptomatskog liječenja PB. Nekoliko je razloga zbog kojih se agonisti dopamina smatraju kao potencijalni neuroprotektivni agenti u PB. Aktivacije njihovih presinaptičkih autoreceptora smanjuju promet dopamina i proizvodnju ROS-a u nigrostrijatalnim neuronima [42, 43]. Njihova inhibicija učinka subtalamičke jezgre mogla bi smanjiti citotoksični ulaz u SN-u. Njihova hidroksilirana struktura benzenskog prstena ukazuje na antioksidativno djelovanje.

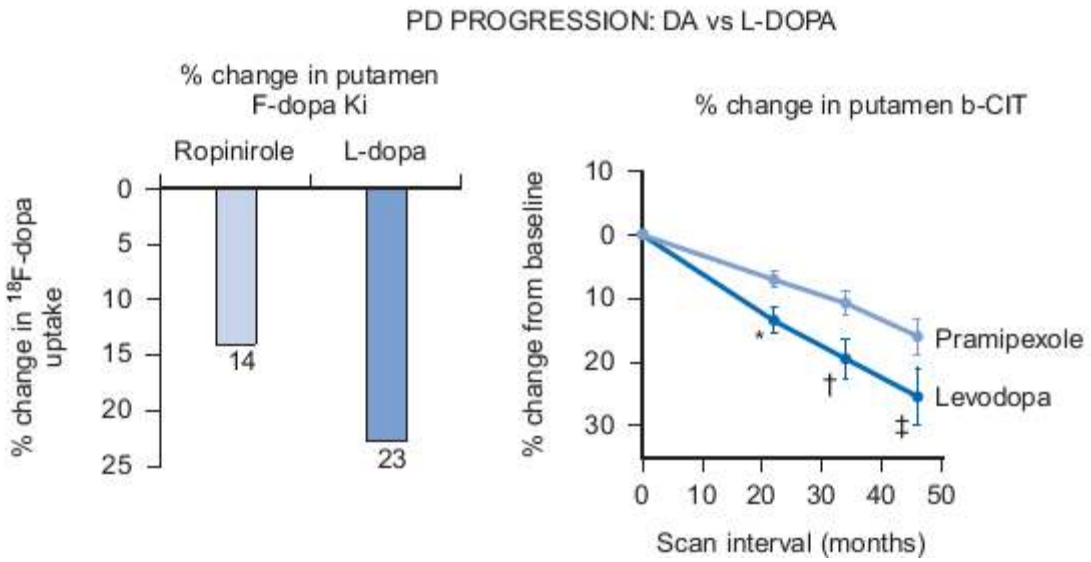
Nekoliko in vitro i in vivo eksperimenata su pokazali da agonisti dopamina mogu spriječiti odumiranje stanica izazvanih s nekoliko toksina koji su relevantni za PB [44-46]. Bromokriptin štiti od 6 – OHDA, MPTP, te 3 – acetilpiridin toksičnosti u glodavaca [47-49]. Ropinirol, D2/D3 agonist je prikazan in vitro s ciljem da se uklone hidroksilni radikali inhibitorne koncentracije (IC50) od 1,5 mM, s tim da je koncentracija značajno veća od bromokriptina [50]. Slično tome, ropinirol je bio u mogućnosti ukloniti dušični oksid, ali ne i superoksidne radikale, pri relativno visokoj koncentraciji. Pri intraperitonealnoj primjeni, ropinirol nije podizao razinu strijatumskih reduciranih GSH-a, razine CAT-e i SOD-e u miševima. Ovi učinci na striatumu su blokirani prethodnim davanjem blokatora dopaminskih

receptora, sulpirida. Preobrada s ropinirolom je poboljšala učinke toksičnosti 6 – OHDA-a u striatumu miša, a taj učinak je bio blokiran sulpiridom. Ovi rezultati pokazuju da ropinirol ostvaruje svoj zaštitni učinak putem interakcije s receptorima D2.

Važno pitanje je dali dopaminski agonisti posreduju svoje zaštitno djelovanje kroz dopaminske receptore. Dostupni podaci su u konfliktu, možda se odnose na korištenje različitih koncentracija agonista i tipova stanica, i protokola inkubacija. Kao što je ranije objašnjeno, postoje dokazi da ropinirol ostvaruje svoju zaštitu preko D2 receptora [50]. U slučaju pramipeksola, in vitro studije su pokazale da dopaminska receptorska blokada sulpiridom ili klozapinom neće spriječiti zaštitno djelovanje ovog lijeka protiv MPP+ toksičnosti [51, 52].

Na temelju tih ohrabrujućih predkliničkih podataka, poduzeta su dva klinička ispitivanja za procjenu neuroprotektivih učinaka agonista dopamina. Obje studije koriste slikovne metode kao marker za gubitak nigrostrijatalnih stanica; to je u velikoj mjeri pokušaj da se prevlada zbunjujući učinak simptomatskog djelovanja tih lijekova na klinički tijek. Razine strijatalne fluorodope F15 (15 F - dopa) na PET-i, i β - CIT na SPECT-i su mjerene kao markeri za cjelovitost nigrostrijatalnog sustava.

Prvoj od studija (CALM - PD - CIT) nasumično su dodijeljeni nedavno dijagnosticirani pacijenati oboljeli od PB koji su započeli liječenje bilo s agonistom dopamina pramipeksolom ili s levodopom [53]. Bolesnicima u obje skupine koji zahtijevaju dodatnu simptomatsku terapiju, terapija može biti nadopunjena levodopom ako je to potrebno. U ovoj studiji, pacijenti koji su nasumično primali pramipeksol, pokazali su značajno 36 % smanjenje u stopi pada β – CIT-a, u usporedbi s pacijentima liječenim levodopom (Sl. 2). U drugoj studiji (REAL - PET), neliječeni PB pacijenti koji su nasumično odabrani za početak terapije s agonistom dopamina ropinirolom ili levodopom [54], pokazali su značajno 35 % smanjenje u brzini opadanja strijatalnih 15 F - dopa na PET-i u usporedbi s pacijentima liječenim levodopom (Sl.2). Nijedna studija nije pokazala nikakvu kliničku prevenciju u korist dopaminskih agonista koje se poklapaju s tim slikovnim nalazima.



Slika 2. Rezultati slikovnih metoda krajnjih točaka u neuroprotektivnim studijama agonista dopamina u ranoj fazi Parkinsonove bolesti. (Preuzeto iz Parkinsonova bolest Studijska Grupa. Slikovna metoda dopaminskih transportera mozga za procjenu učinaka pramipeksola vs levodope na progresiju Parkinsonove bolesti. *JAMA*. 2002; 287:1653-1661; i Whone AL, W RL, Stoessl AJ, i sur. Sporija progresija Parkinsonove bolesti s ropinirolom u odnosu na levodopu: studija REAL-PET. *Ann Neurol*. 2003;. 54:93-101)

Placebo skupina nije bila uključena u obje studije, pa ti rezultati ne mogu potvrditi neuroprotektivno djelovanje bilo kojeg agonista dopamina. Alternativna objašnjenja uključuju štetan učinak levodope ili manipulacije slikovnih signala zbog učinka lijeka. Sličnost rezultata dobivenih korištenjem dvije različite, ali komplementarne tehnike i in vitro i in vivo laboratorijskih podataka dostupna su pružiti određenu potporu da agonisti mogu iskazati neuroprotektivno djelovanje. Studije su relativno kratko trajale i protektivan učinak je mogao biti maskiran simptomatskim učincima dopaminergičkih tvari.

Da bi se utvrdila neuroprotektivna svojstva tih lijekova, vjerojatno će biti potrebno obaviti dugoročne studije koje su dizajnirane za utvrđivanje razlike u kvaliteti života koje koreliraju s promjenama u slikovnim prikazima.

4. LEVODOPA

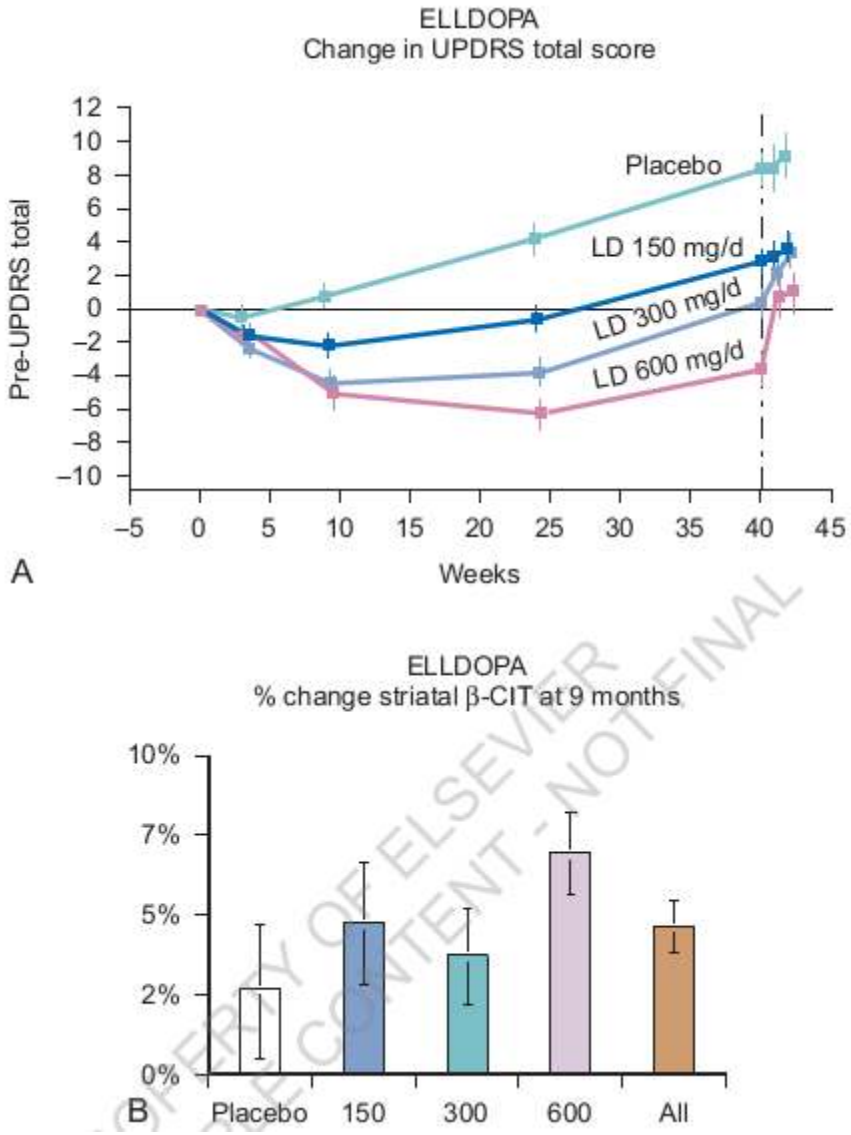
Levodopa se smatra najpotentnijim lijekom za PB. Njegove prednosti uključuju dobru kontrolu motornih simptoma te poboljšanje kvalitete života i životnog vijeka. Međutim, bilo je zabrinutosti u vezi moguće toksičnosti levodope. Ovi problemi se uglavnom odnose na potencijal levodope da proizvodi slobodne radikale i inducira smrt stanica u kulturi stanica. Ovisno o koncentraciji, levodopa može pokazati nikakav učinak u in vitro sustavu ili može pokazati zaštitne učinke kroz promjene u smanjenju razine glutationa ili kroz povećanje proizvodnje neurotrofnih faktora [55, 56]. Ova zapažanja su u skladu s činjenicom da levodopa može djelovati kao pro-oksidant i antioksidans molekula, ovisno o okolnostima. Niske koncentracije levodope mogu izazvati nadregulaciju u glutationu i u drugim neuroprotekcijskim molekulama vjerojatno zbog toga što lijek djeluje kao „minimalni stresor" koji povećava stvaranje zaštitnih molekula.

Važna i značajna razlika između in vitro uvjeta za kulturu i uvjeta in vivo je ta da je koncentracija askorbata tipično visoka u tkivima, ali mala u kulturama. Mnoge studije pokazuju da toksičnost levodope u kulturi pokazuje visoke koncentracije (> 50 μM/L) levodope, dok su koncentracije u plazmi kod pacijenata 10 do 20 μM/L, a samo oko 12 % oralne doze se pojavljuje u likvoru [57]. Ugradnja glija stanica u modelima kulture stanica i dodavanje askorbata, značajno smanjuju levodopa toksičnost [58, 59].

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 [60]. Po završetku studije, pacijenati 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. 3 - A). U sklopu ove studije, podskupina pacijenata je prošla β - CIT SPECT snimanje na početku i nakon devet mjeseci. Pacijenti tretirani s levodopom pokazuju veću stopu opadanja u ovim slikovnim markerima od pacijenata u placebo skupini, u skladu s toksičnim učinakom levodope (Sl. 3 - B).

Rezultate ove studije je teško uskladiti. Kliničko poboljšanje nakon dva tjedna prestanka korištenja levodope se može odnositi na dugotrajno trajanje korisnog učinka levodope, koje traje i nakon perioda prestanka korištenja. Na kliničkoj razini, ovi rezultati ne ukazuju na to da je levodopa toksična. Nasuprot tome, rezultati slikovnih metoda mogu pretpostaviti

toksičan učinak levodope na nigrostrijatalne stanice, ili, alternativno, podreguliranje transportera kao što je bilo predloženo za ispitivanja živčanih stanica dopaminskih receptora. Daljnja mogućnost je da ranije liječenje nosi protektivan učinak, što bi bilo u skladu s rezultatima iz mnogih drugih istraživanja [61]. ELLDOPA studija je uspostavila doza - odgovor djelotvornost levodope u bolesnika s ranom PB, ali se također pokazalo da su motoričke komplikacije ovisne o dozi i da se mogu razviti u roku šest mjeseci od početka terapije levodopom, dosegnuvši tako razinu od 16,5 % za razvitak diskinezija u skupini visoke doze.



Slika 3. A i B. Rezultati ELLDOPA studije pokazuje 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 S, Oakes D, Shoulson I, i sur. Levodopa i napredovanje Parkinsonove bolesti. *N Engl J Med*. 2004;. 351:2498-2508)

5. ANTAGONISTI N-METIL-D-ASPARTAT RECEPTORA

Postoje dokazi da ekscitotoksičnost može biti važna u patogenezi PB. Antagonisti NMDA receptora mogu zaštititi DA od glutamatom-posredovane toksičnosti u kulturi tkiva, u modelima PB kod glodavaca i primata [62-64].

5.1 Riluzol

Riluzol je antiglutamat koji djeluje tako da inhibira natrijeve kanale i spriječava otpuštanje glutamata. Riluzol je selektivni blokator Na-kanala. Registriran je za terapiju amiotrofične lateralne skleroze (ALS) i odobren je za uporabu u SAD-u kao Rilutek od 1996. Jones-Humble i suradnici [65] su istraživali riluzol (33 mg/kg) u kombinaciji s MPTP-om. Nažalost nisu pronašli značajnu razliku u strijatalnim DA nivoima u usporedbi s MPTP grupom. Boireau i suradnici [66, 67] su vodili dvije studije u 1994., u kojima su istraživali učinak riluzola u štakorima s MPP+-om i u miševima s MPTP-om. Kod štakora, jednostruka doza (8mg/kg) je značajno reducirala MPP+ inducirani porast u DA-ma. U miševa, Boireau i suradnici [66] su dokazali da su multiple doze riluzola (5mg/kg) sposobne djelovati protektivno protiv MPTP-induciranih deplecija u DA-ma. Nepodudarnost rezultala u ovim studijama se može objasniti time što su se koristile veoma velike doze koje su mogle ometati rezultate. Isti su istraživači proučavali dali je neuroprotekcija riluzolom u kombinaciji s MPTP-om zaslužna za interferenciju s MPP+ produkcijom MAO-B inhibitora [67]. Zaključili su da riluzol nema učinka na MPP+ produkciju, odnosno protektivni efekti nisu uzrokovani interferencijom s MPTP metabolizmom. Araki i suradnici [68] su potvrdili protektivni učinak riluzola u MPTP induciranim miševima. Taj efekt može dijelom biti zbog aktivacije astrocita. Obinu i suradnici [69] su istraživali riluzol u primatima i pokazali da su primati tretirani riluzolom očuvali bolje motoričke sposobnosti i neurološku sposobnost u usporedbi s onima tretiranim MPTP-om. Nadalje, dvije kliničke studije su potvrdile protektivan učinak riluzola [70, 71]. Prva studija je pokazala da je riluzol bio dobro podnošljiv pri dozi od 100 mg/dan [70]. Druga studija je istraživala efetke na diskineziju [71].

Ukratko, riluzol je dokazao svoje neuroprotektivne efekte u glodavcima i primatima. No, malo je poznato o efektima u rotenon i parakvat induciranoj toksičnosti te stoga zahtjeva daljnja istraživanja.

6. BLOKATORI KALCIJEVIH KANALA

Odrasle dopaminergične stanice SN-e su kalcij-ovisni autonomni pacemakeri, vođeni napon-ovisnim L- kalcijevim kanalima, vjerojatno Ca 1,3-tipovima receptora [72]. Ova ovisnost se povećava s godinama, te zajedno s drugim patogenetskim faktorima bi mogla doprinijeti patogenezi PB. Blokada Ca 1,3-tipa receptora može dovesti do smanjenog kalcij - ovisnog fenotipa [73]. Predkliničke studije pokazale su da blokatori kalcijskih kanala (npr. nimodipin) i blokatori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) mogu djelovati protektivno protiv MPTP toksičnosti [74, 75]. Retrospektivna *case-control* studija o pojedincima koji su dugoročno uzimali antihipertenzive, pokazali su skromno, ali značajno smanjenje rizika za razvoj PB, osobito za starije osobe od 80 godina [76].

7. NIKOTIN

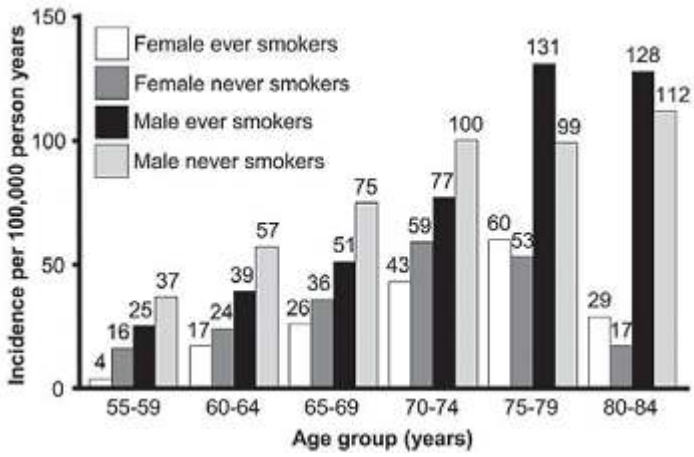
Razne studije su dokazale snažnu povezanost između pušenja duhana i povećanog rizika pojavnosti PB [77]. Nikotin je jedan od glavnih sastojaka duhana te je poznat po svom farmakološkom utjecaju na kolinergičke nikotinske receptore, u centralnom i perifernom živčanom sustavu.

Značajna istraživanja su provedena s ciljem istraživanja neuroprotektivnih karakteristika nikotina. Quick i suradnici [78] su istraživali efekte nikotina u induciranoj toksičnosti u štakora, miševa i sisavaca. Autori su otkrili da je kronična povremena administracija nikotina u sisavaca bila djelomično neuroprotektivna. Nadalje, konstantna i povremena administracija nikotina u štakora se pokazala neuroprotektivnom, iako se pokazalo da ovisi o veličini lezije i o lokaciji. Nasuprot tome, istraživanja u miševa su se pokazala kontroverzna. Većina studija koja je koristila isprekidane doze dokazala je neuroprotektivan učinak, dok se konstantna administracija nije pokazala efektivnom u miševa. Kao velika razlika se navodi to što je većina miševa bila podložena MPTP-u, dok su štakori bili podloženi 6-OHDA-u. To nas navodi na razmišljanje da je nikotin možda više protektivan protiv 6-OHDA-a u odnosu na MPTP. Druge moguće razlike su činjenica da je vrijeme poluraspada nikotina u miševa 5-10 min, a u štakora 1-2h. Takeuchi i suradnici [79] su vodili eksperiment s induciranom toksičnosti rotenonom u miševima. Pokazali su da je djelovanje nikotina prije davanja rotenona uvelike bilo protektivno za striatum i SN-u protiv smrtonosnog učinka rotenona.

Drugi ispitivači su dokazali da je djelovanje nikotina prije davanja rotenona bilo protektivno, dok se to ne može potvrditi za djelovanje nikotina nakon davanja rotenona.Vrijedno je spomenuti da je nedavno kliničko istraživanje među šest muških PB pacijenata pokazalo da su kronične visoke doze nikotina poboljšale motoričke sposobnosti, reducirali dopaminergičku terapiju te imaju potencijalan korisni učinak na gustoću strijatalnih dopaminergičkih receptora [80, 81].

U SAD-u je rađena velika prospektivna studija o povezanosti pušenja i PB. Praćena je incidencija PB 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 na dan, a koji su prestali u kasnijoj dobi, imali su manji rizik za PB. Kumulativna incidencija PB 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 pojavljivanje simptoma parkinsonizma, ali to ne vrijedi za one koji su pušili prije 25 godina i više [82]. Nisu nađene relevantne razlike po spolu (Sl. 4).

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



Slika 4. Incidencija Parkinsonove bolesti podijeljena po dobnim skupinama, spolu i pušačkom statusu. (Prema: Thacker i suradnici, 2007) [82]

8. 17-ESTRADIOL

17-estradiol je predominantni ženski spolni hormon koji svojim djelovanjem utječe na cijelo tijelo. Kako su nekoliko epidemioloških studija pokazale povećanu incidenciju PB u muškaraca nego u žena, cilj istraživanja je ustvrditi potencijalan neuroprotektivan utjecaj E2 [83, 84].

Bourge i suradnici [85] su ispitivali studije u kojima su MPTP modeli bili korišteni u 2009. Otkriveno je da je E2 neuroprotektivan u MPTP modelima u miševa oba spola nakon koncentracije od 102 pg/ml prije ili poslije ozljede. Ipak, multiple velike doze E2 ili jednostruka velika doza prije MPTP injekcije nije pokazala neuroprotektivan efekt. Murray i suradnici [86] su prijavili da je E2 tretman u ovariektomiranim *Sprague-Dawley* štakorima smanjio broj njihovih lezija, ali povećao broj lezija u muškim gonadektomiranim *Sprague-Dawley* štakorima. Quesada i Micevych [87] djelomično podupiru ove rezultate, pokazujeći da su ovariektomizirani ženski *Long-Evans* štakori bili zaštićeni protiv 6-OHDA lezija estrogenskom terapijom. Nasuprot tome, Ferraz i suradnici [88] studija nije pokazala efekt E2 na 6-OHDA lezije u ovariektomiziranim ženskim *Wistar* štakorima. Iako su sve tri 6-OHDA studije koristile doze iznad psihološke granice, Ferraz i suradnici [88] su koristili najviše doze, podržavajući zaključak da su doze unutar psiholoških granica više efektivne. Također, trajanje studije Ferraza i suradnika [88] je bilo duže nego trajanje drugih studija, što bi moglo implicirati da E2 jedino djeluje protektivno na ograničeno vrijeme u 6-OHDA modelima.

Među postmenopauzalnim ženama s PB su provedena četiri klinička ispitivanja s E2 [89-92]. Te su studije pokazale pozitivne rezultate na simptomatskim točkama, no nisu pokazala neuroprotekciju. Većina studija o E2 su pokazala obećavajuće neuroprotektivne karakteristike in vivo. Asocijacija između niskog rizika za PB i žena upućuje da je E2 obećavajući čimbenik. Nažalost, efekti E2 u parakvat i rotenon modelima nisu dosada istraživani te bi se stoga buduće studije trebale usredotočiti na te modele.

9. KOFEIN

Kofein je jedna od najšire korištenih psihoaktivnih supstanca u svijetu, koja se nalazi u kavi i drugim pićima [93]. Više predkliničkih studija je provedeno kako bi se istražila pretpostavljena neuroprotektivna značajka kofeina. Mnoge studije su pronašle povezanost

između kofeina i PB i to povezanost u smislu protektivnog djelovanja kofeina na razvitak bolesti.

Chen i suradnici [94] su ustanovili da kofein (10mg / kg) djeluje neuroprotektivno kada se primijeni 10 minuta prije iniciranja četiri injekcije MPTP-a. Neuroprotektivni učinak kofeina se očituje u tome što usporava depleciju u strijatalnim DA-ma. Xu i suradnici [95] su nakon toga bili motivirani da istraže je li taj učinak bio predmet učinka tolerancije, kao što je to kod stimulacijskog učinaka kofeina. Otkrili su da ponavljani dnevni unos kofeina nije umanjio zaštitne učinke kofeina na toksičnost induciranu MPTP-om. Neuroprotektivni učinci su tada također ustanovljeni u 6 - OHDA modelu [96]. Nakon nekoliko epidemioloških studija koje ukazuju na interakciju između estrogena i kofeina, Xu i suradnici [97] su istražili ovu povezanost u MPTP modelu miševa, na ženkama i mužjacima. Otkrili su da je, slično prethodnim rezultatima, kofein atenuirao toksične učinke MPTP-a u miševima mužjacima na način ovisan o dozi. Nasuprot tome, taj rezultat nije bio pronađen u ženkama miševa i liječenje estrogenom je također spriječilo ovaj učinak u mužjacima miševa. Ovi podaci ukazuju na biološki odnos između estrogena i kofeina za rizik za razvoj PB. U 2006 , Aguiar i suradnici [98] su pokazali da je liječenje kofeinom, nakon umjesto prije 6 – OHDA ozljeda, djelovalo protektivno. Xu i suradnici [99] zatim istražuju specifičan učinkovit vremenski okvir za kofein i izvijestili su da je 30 mg/kg bilo učinkovito dva sata prije i dva sata nakon injekcije MPTP-a. Osim toga, autori su pokazali da su najvažniji metaboliti kofeina, paraksantin i teofilin, također bili neuroprotektivi.

Sumarno, ovi podaci upućuju na to da je kofein jak neuroprotektant u glodavaca za različite modele ozljede. Budući da je kofein intenzivno istraživan u glodavaca, buduća istraživanja trebala bi se usredotočiti na njegove učinke na primatima.

U SAD-u je rađena *case-control* studija o utjecaju kave na smanjeni rizik javljanja PB 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 uključivala 47,351 muškaraca i 88,565 žena koji nisu oboljeli od PB, 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. 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 jednu do tri šalice kave

dnevno. Rezultati govore u korist protektivnog efekta umjerenog konzumiranja kofeina na rizik javljanja PB [100].

10. KOENZIM Q10

Koenzim Q10 (CoQ10) je lipofilna, vitaminu slična supstanca, 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 [101] su objavili studiju o koenzim Q10 liječenju (400 mg/kg) u MPTP ozlijeđenim miševima, koji se nisu pokazali protektivnim, čak su pogoršali simptome u eksperimentalnoj grupi. Ovi rezultati nisu obeshrabrili istraživačku skupinu, koja je provodila novu studiju [102]. U toj studiji s MPTP ozlijeđenim miševima, istraživači su demonstrirali protektivni efekt 200 mg/kg koenzima Q10 u pre i post terapiji na DA kanalima i TH-imunoreaktivnim neurovlaknima. Horvath i suradnici [103] su nastavili istraživanje o neuroprotektivnim karakteristikama koenzima Q10 u MPTP modelu ozljeda. Prijavili su kompletan protektivni učinak protiv dopaminergičkog gubitka stanica koji se pokazao nakon iniciranja 15-22 mg/kg koenzima Q10. Nakon pet godina predklinička studija je bila vođena pod nadzorom modela Abdina i Hamouda te se izvodila u štakorima s rotenonom. Koenzim Q10 (200-600 mg/kg) je pokazao povećanje u ATP kanalima i kompleksu I, što se pokazalo kao rezultat tretmana s rotenonom. Iste godine, članovi istraživačke grupe prve dvije studije, prijavili su doza-odgovor studiju o koenzimu Q10 (400-4800 mg/kg) u kroničnih MPTP miševa [104]. Koenzim Q10 je jedino bio učinkovit u dozi od 1600 mg/kg da bi se protivio MPTP induciranoj DA depleciji i TH-neuron degeneraciji. Yang i suradnici [105] su odredili kombinaciju kreatina i koenzima Q10 (1600-2000 mg/kg) u MPTP ozlijeđenim miševima i pronašli su neuroprotektivni efekt za koenzim Q10 i kreatinin, kao i sinergički učinak kada se koriste u kombinaciji. Velike su razlike viđene u terapiji različitim dozama među studijama. No, autori nisu dali objašnjenje za varijacije u efikasnosti s obzirom na različite doze.

Koenzim Q10 se pokazao efektivnim neuroprotektivnim agentom u nekoliko pokusa. Ipak, taj se dokaz temelji na širokom nizu terapeutskih doza, na žalost, potencijalno toksičnih. S ciljem ocjenjivanja novog kliničkog pokusa u ljudi, studije u ovim modelima moraju biti prikazane, i neuroprotektivne doze moraju biti određene.

11. PROTUUPALNA SREDSTVA

Upala se smatra jednim od bitnih faktora u patogenezi PB. Otkriveno je da su enzim ciklooksigenaza i drugi inflamatorni proteini povišeni u PB. Na temelju tih spoznaja pojavio se značajan interes za nesteroidne antiinflamatorne lijekove (NSAID), posebice ibuprofen te acetilsalicilnu kiselinu.

Prvu studiju koja definira neuroprotektivan odnos acetilsalicilne kiseline vodili su Aubin i suradnici [106]. Autori su prijavili da su 60 i 100 mg/kg, ali ne i 30mg/kg acetilsalicilne kiseline, inicirane jedan sat prije ozlijeđivanja miševa, umanjili MPTP induciranu depleciju u strijatalnim DA-ma u doza-ovisnom načinu. Istraživali su vrijeme u kojemu se administracija acetilsalicilne kiseline (100 mg/kg) pokazala protektivnom i pokazali da je injekcija acetilsalicilne kiseline dva sata prije do dva sata poslije oštečenja značajno zaštitila miševe. Važno je spomenuti da su Aubin i suradnici otkrili da se selektivni COX1 inhibitor indometacin pokazao neefektivnim. Teismann i Ferger [107] su pokušali ustanoviti dali je COX1 i COX2 inhibicija zaslužna za neuroprotektivna svojstva acetilsalicilne kiseline, na način da su tretirali 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 supstance djelovale protektivno u miševima s MPTP induciranom toksičnosti. U skladu s podatcima Aubin i suradnika, samo 50 i 100 mg/kg acetilsalicilne kiseline se pokazalo efektivnim, dok 10 mg/kg nije bilo efektivno. Maharaj i suradnici [108] su radili studiju u kojoj su acetilsalicilna kiselina (100 mg/kg) i paracetamol (100 mg/kg) prevenirali lipidnu peroksidaciju. Dok se paracetamol pokazao kao više efektivan antioksidans, acetilsalicilna kiselina je kompletno blokirala oslabljene MPP+ efekte na strijatalnim DA-ma u štakorima, za razliku od paracetamola koji je uspio samo djelomično blokirati taj efekt. Ista istraživačka skupina je otkrila da je acetilsalicilna kiselina sposobna značajno oslabiti mitohondrijsku disfunkciju u MPP+ inficiranih štakora. Također u 2006. su istraživali efekte acetilsalicilne kiseline u terapiji štakora ozlijeđenih s kombinacijom MPP+-a i 6-OHDA-a. Otkrili su da je acetilsalicilna kiselina bila efektivna u oba modela ozljede. Suprotno tome, Gören i suradnici [109] nisu pronašli neuroprotektivan efekt acetilsalicilne kiseline u 6-OHDA modelu. Kako su koristili jednostavnu nazogastričnu administraciju acetilsalicilne kiseline (100 mg/kg), razmišljali su da nisu dosegli potrebnu dozu. Zanimljivo, nijedna klinička studija među PB pacijentima nije bila provedena s acetilsalicilnom kiselinom, ali nekoliko epidemioloških studija je bilo objavljeno. Meta-analiza šest studija koje su

istraživale uporabu acetilsalicilne kiseline i prevalenciju PB, pokazala je neznačajan beneficijalan efekt acetilsalicilne kiseline [110]. Autori su istaknuli da se daljnje istraživanje svakako preporučuje.

Zaključno, acetilsalicilna kiselina se pokazala neuroprotektivnom u miševa i štakora u različitim modelima ozljeda. Ovi rezultati se nisu još reproducirali na primate i u drugim modelima ozljeda. Također, epidemiološke studije nisu uspjele ustvrditi snažnu povezanost između korištenja acetilsalicilne kiseline i niske prevalencije PB. Posve je jasno da acetilsalicilna kiselina ima potencijal kao „bolest-modificirajući" agent u PB, ali buduće studije, posebno rotenon i parakvat, su garantirane da ustvrde stupanj pouzdanosti ovog subjekta.

12. 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. U 2005, Mayo i suradnici [111] su provodili preglede literature te saželi rezultate in vivo studija provođenih 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 obećanjima. Nadalje, pregled radova nije uključio dvije studije s negativnim ishodima [112, 113]. Ovi istražitelji nisu uspjeli pokazati neuroprotektivan učinak melatonina u MPTP tretiranih miševa. Saravanan i suradnici [114] proveli su istraživanje o učincima melatonina na rotenon-ozlijeđenim štakorima. Pokazali su da je melatonin protektivan protiv rotenon izazvane citotoksičnosti i u slučaju GSH deplecije. Autori su također mjerili visoku aktivnost SOD-e i CAT-e u mozgu nakon što je melatonin primijenjen. Rezultati su potkrijepljeni drugom studijom o rotenon-ozlijeđenim štakorima u kojoj su štakori bili dugoročno izloženi rotenonu te zaštičeni koterapijom melatoninom [115]. Borah i Mohanakumar [116] su pretpostavili da bi parkinskonski neurotoksini koji generiraju •OH u DA-obogaćenom okolišu bili induktivni za proizvodnju 6-OHDA te da melatonin može djelovati kao snažan sakupljač slobodnih radikala, i time zaštititi od toksičnosti izazvane s 6-OHDA-om. Autori su našli potporu u toj tezi u eksperimentu pomoću levodope i melatonina (30mg/kg) u miševima s MPTP-om. Tapias i suradnici [117] su istraživali

prisutnost i ulogu dušikov oksid sintaze (NOS) u SN-i i učinak melatonina (20mg/kg) na NOS aktivnost i mitohondrijsku disfunkciju u drugom MPTP modelu u miševima. Otkrili su povećanu inducibilnu NOS/inducibilnu-mitohondrijsku aktivnost NOS, razinu nitrata, oksidativni stres i inhibiciju kompleksa I zbog MPTP administracije. U skladu s prijašnjim studijama, melatonin je učinkovito suzbio te učinke. Nakon dokaza o neuroprotektivnom učinku melatonina, Tapias i suradnici [118] su proveli istraživanje koristeći rotenon model. Kontradiktorno proučavanju Saravanane i suradnika 2006. [114], Tapias i suradnici [119] su našli potencirajući učinak melatonina (10 mg / kg) na toksičnost izazvanu rotenonom, što dovodi do dodatnih gubitaka strijatalnih stanica i deplecije DA-a. Objasnili su razlike između dva ispitivanja kao rezultat različitih mjerenja između dvije krajnje točke. Oni nadalje izjavljuju da proturječje između njihove rotenon studije i većina studija u MPTP-u i 6 - OHDA studija je zbog sniženog djelovanja melatonina na DAT-e, koji je nužan transporter za MPTP i 6 - OHDA toksičnost, ali ne i za rotenon toksičnost. Međutim, rezultati Singhala i suradnika [120] ne podržavaju ovo objašnjenje. U svojoj studiji koriste parakvat/maneb modele ozljeda u miševima i otkrili su da je melatonin (30mg / kg) bio učinkovit u prevenciji DA deplecije i degeneracije TH - pozitivnih neurona.

Ukratko, 18 od 22 studije u PB modelima su pokazale neuroprotektivna svojstva melatonina, što je čini supstancom s jakim potencijalom. Zbog pozitivnih ishoda u glodavaca, eksperimenti na primatima se preporučuju kako bi se osigurali dodatni dokazi.

13. KURKUMIN

Kurkumin je aktivni polifenolni spoj kurkume (*Curcuma longa*), koji se često koristi kao dijetetski začin u indijskoj hrani. U zapadnom društvu, kurkumin se koristi kao dodatak hrani zbog svoje žute boje. Nadalje, kurkumin je dobro poznat po svojoj ljekovitoj primjeni u tradicionalnoj indijskoj i kineskoj medicini i po nekoliko farmakoloških svojstava, uključujući protuupalno, antioksidativno i antikarcinogeno djelovanje.

Kurkumin (3 x 50mg/kg) su po prvi put istražili Vajragupta i suradnici [121] pomoću MPTP modela ozljede u miševa. Terapija je rezultirala značajnim smanjenjem MPTP inducirane deplecije u strijatalnim DA-ma. Zbarsky i suradnici [122] su koristili istu dozu kurkumina kojom su liječili štakore prije 6 - OHDA injekcije. Pokazali su da je ta prethodna obrada također zaštitila štakore od gubitka neurona i deplecije DA-a. Rajeswar i suradnici

[123] nadalje istražuju zaštitne učinke kurkumina. Autori su pokazali da je pretretman s 80 mg/kg kurkumina spriječio MPTP-inducirano povećanje peroksidacije lipida, SOD-e i CAT-e te depleciju GSH razine u miševima, što jasno pokazuje antioksidativna svojstva kurkumina. Ista istraživačka skupina reproducirala je njihov eksperiment s kurkuminom i jednim od njegovih glavnih metabolita, tetrahidrokurkuminom [124]. Oba spoja su pokazala smanjuje deplecije strijatalnih DA-a kada se primjenjuje prije MPTP-a. Yu i suradnici [125] su pokazali da je postterapija kurkuminom obnovila motoričke deficite i oštećenje živaca u MPTP - tretiranih miševa. Štoviše, oni su pokazali da je kurkumin također bio u mogućnosti inhibirati c-Jun N-terminalna kinaza (JNK) put, sugerirajući da svoj neuroprotektivni učinak ne ostvaruje samo antioksidativnim svojstvima.

Motorni deficiti 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. Znakovito, Rajeswari i Sabesan [124] su otkrili da kurkumin inhibira MAO-B aktivnost, koja sprječava pretvorbu MPTP-a u svoje toksičene metabolite MPP +. Stoga, neuroprotektivne učinke kurkumina u obje studije koju izvode Rajeswari i suradnici, teško je interpretirati. Iako su druge studije koristile 6- OHDA ili primjenjivali kurkumin nakon injekcije MPTP-a, to se ne odnosi na ovu studiju. Iako je MAO-B inhibitorska aktivnost kurkumina problematična u MPTP modelu, ovo može ukazati na njegov eventualni pozitivan učinak u PB sprječavanjem razgradnje DA-a.

Zaključno, kurkumin je dokazao neuroprotektivne učinke u 6 - OHDA i MPTP modelima u glodavaca. Tome uvelike pomažu njegova antioksidativna svojstva, posebno, čini se da štiti neurone od oštećenja uzrokovanog toksinima. Međutim, znatno više studija će trebati biti provedeno kako bi se potvrdili konačni dokazi sposobnosti kurkumina na modificiranje bolesti, posebno studije u primata i korištenja rotenon i parakvat modela ozljeda. Štoviše, budući da se često koristi kurkumin u indijskoj hrani ili kao aditiv u boji, teoretskii je moguće provesti epidemiološko istraživanje kako bi dodatno utvrdili povezanost između uzimanja kurkumina i rizika za razvoj PB.

14. ZELENI ČAJ

Istraživan je učinak polifenola iz zelenog čaja na animalnim modelima PB. Otkriveno je da 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. Nađeno je smanjenje količina slobodnih radikala u strijatumu nakon tretiranja životinja polifenolima. Ova otkrića ukazuju da bi ispijanje zelenog čaja moglo biti korišteno kao neuroprotektivna mjera za PB [126]. Isti se zaključci ponavljaju i u brojnim drugim istraživanjima, navodeći polifenol EGCG kao glavni neuroprotektivni čimbenik koji bi mogao smanjiti incidenciju PB, Alzheimerove bolesti i nekih drugih vrsta demencije [127, 128]. Zeleni čaj je prevenirao MPTP inducirani gubitak neurona i inhibirao nadregulaciju strijatalne SOD-e i CAT-e. Recentna studija ukazuje da konzumacija japanskog i kineskog čaja (zeleni i *oolong* čaj) smanjuje rizik za PB [129].

15. FIZIČKA AKTIVNOST

Postoje studije čiji rezultati pokazuju da bi bavljenje fizičkom aktivnošću moglo smanjivati rizik za PB, ali ti dokazi nisu čvrsti. Naime, neke studije nisu dovoljno precizirale o kojim se aktivnostima radi te su većinom osobe same po svojoj procjeni odgovarale na pitanja o učestalosti, trajanju i jačini treninga. Ispitivanja na glodavcima, u kojih je kemijski inducirana PB, pokazala su da nakon vježbanja dolazi do stanke u gubitku dopamina u strijatumu i porasta GDNF-a, koji bi mogao biti uzrok ovoj neuroprotekciji [130]. Dokazano je i da vježbanje povisuje razinu urata u plazmi, za koje se zna da su povezani sa smanjenim rizikom za PB, te da su prediktori sporije kliničke progresije bolesti u oboljelih [131]. Jedna od preciznijih studija jest ona što su je radili Thacker i suradnici u Bostonu. Pratili su 143.325 ispitanika u razdoblju od 1992. do 2001. godine. I dok bavljenje blagom aktivnošću nije pokazalo utjecaj na rizik od PB, intenzivno bavljenje sportom smanjilo je rizik od obolijevanja. Nisu pronađene značajne razlike po spolu. Ipak, autore brine moguća obrnuta povezanost između fizičke aktivnosti i PB: slabo bavljenje aktivnostima kao rani znak presimptomatskog PB, tj. da osobe koje su predisponirane za razvoj PB izbjegavaju intenzivno bavljenje fizičkim aktivnostima [132]. Slične su podatke potvrdila i druga istraživanja; uspoređujući muškarce koji su redovito intenzivno vježbali manje od dva mjeseca godišnje s onima koji su redovito vježbali više od 10 mjeseci u godini, došlo se do zaključka da je druga skupina imala 60% manji rizik za PB. Također, naporno vježbanje u ranoj odrasloj dobi smanjilo je rizik za PB (u muškaraca). Podaci za žene ne ukazuju u prilog smanjenju rizika osim kod intenzivnog bavljenja sportom u ranoj odrasloj dobi [133]. Mehanizam djelovanja tjelesne aktivnosti na PB još nije sa sigurnošću utvrđen.

16. ZAKLJUČAK

PB kao kronična, progresivna neurodegenerativna bolest zahtijeva istraživanja i dokaze neuroprotektivnih agnenasa. Sistemski pregled studija u ovom radu sažima prekliničke podatke neuroprotektivnih spojeva za liječenje PB i pruža polazište za nadolazeća istraživanja. Osim toga, zbog značajne razlike u životinjama, korištenoj dozi, modelu ozljede i krajnjoj točki, sasvim je teško izvući čvrste zaključke o tome koje tvari imaju najveći potencijal za neuroprotekciju. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da su neke tvari (npr.nikotin ili melatonin) istraživane opsežnije od drugih te su učinkovite u nekoliko modela ozljeda, dok su druge nedavno identificirane kao neuroprotektivne. Potrebno je naglasiti da učestalost objavljenih radova nije pokazatelj potencije neuroprotekcije; ona samo predstavlja pozicioniranje u procesu razvoja. Međutim, otkrivene su neke očite praznine, pogotovo u učinkovitosti i terapijskoj dozi, koje bi trebalo rješavati u daljnjim istraživanjima. Osim toga, jasno je da, kada se spojevi pokažu učinkovitima u svim eksperimentalnim modelima ozljede, bit će veća vjerojatnost da će oni uspjeti i u ispitivanjima na ljudima.

Neurotoksini imaju različite mehanizme djelovanja te bi to moglo imati posljedice na druge procese u patofiziologiji PB [134]. Međutim, dok god podloga patofiziologije ostaje nedostižana, prediktivne vrijednosti ovih modela će i dalje biti problematične. Zbog ograničenih vrijednosti trenutnih kliničkih ispitivanja, uloženi su napori kako bi se poboljšala kvaliteta istraživanja na životinjama. Procjenjuje se da će trenutna uporaba neurotoksina s vremenom napraviti mjesta za transgenične životinje ili za modele u kojima životinje specifičnije predstavljaju biokemijska obilježja PB [7]. Drugi važan nedostatak je niska bioraspoloživost kod ljudi za tvari poput resveratrola, EGCG-a, kurkumina i koenzima Q10 [135-138]. Predlaže se da se buduće istrage o ovim supstancama usredotoče na farmakokinetičke studije. Identificirani spojevi u ovom pregledu uključuju nekoliko načina djelovanja, uključujući i antioksidativna i protuupalna. Obzirom da PB ima multifaktorsku etiologiju, zanimljivo je pitanje je li kombinacija takvih različitih agenata mogla rezultirati sinergijskim efektima, što bi se moglo istraživati u budućim istraživanjima. Još jedan zanimljiv detalj je da većina tih spojeva predstavlja veću skupinu poznatih spojeva koji bi također mogli biti neuroprotektivni. Primjerice, kofein pripada velikoj skupini antagonista A2A receptora, koja kao skupina izgleda obećavajuće [139]. Izmjena i podešavanje takvih agenata s ciljem povećanja njihove učinkovitosti i minimalizacije nuspojava mogla bi dovesti do vrhunskih potencijalnih agenata.

Iz svega je razvidno da postoji još čitav niz pitanja na koja treba odgovoriti kako bi se omogućili učinkoviti neuroprotektivni postupci. Još uvijek postoji visoka varijacija u dozama i to dovodi do visokog interesa za određivanje optimalne doze za svaki neuroprotektivni agent. Isto tako, neki spojevi nisu testirani u svim raspoloživim modelima ozljede te još uvijek nedostaje dovoljno predkliničkih dokaza ka napretku kliničkog razvoja. Još jedna važna tema budućih istraživanja trebala bi se usredotočiti na temeljni način djelovanja pojedinih spojeva. Unaprjeđivanje našeg znanja o mehanizmima djelovanja zasigurno bi moglo pomoći u projektiranju novih spojeva s poboljšanom učinkovitosti i sigurnosti. U skladu s tim, još nam uvijek nedostaje cjelovita slika o nastanku PB. Sva istraživanja o ovoj problematici su od vitalnog značaja za razvoj učinkovite terapije.

U zaključku, u radu su opisani predklinički podaci obećavajućih neuroprotektivnih supstanca. Rezultati ovih istraživanja bi mogli olakšati prijevod predkliničkih podataka u ispitivanjima na ljudima. To pruža bolju šansu za razvoj nove neuroprotektivne terapije i pruža nadu za pacijente koji boluju od PB.

ZAHVALE

Prije svega željela bih se zahvaliti svome mentoru, doc. dr. sc. Srđani Telarović, na predloženoj temi, stručnom vodstvu, velikoj pomoći i vrijednim savjetima koje mi je davala tijekom izrade ovoga rada.

Velika hvala i mojoj obitelji, rodbini i prijateljima na podršci, razumijevanju i potpori tijekom cijelog studija.

LITERATURA

1. Gelb, D.J.; Oliver, E.; Gilman, S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. Arch. Neurol., 1999, 56, 33-39.
2. Yacoubian, T. A.; Standaert, D. G. Targets for neuroprotection in Parkinson's disease. Biochimica et Biophysica Acta, 2009, 1792, 676-687.
3. Reichmann, H. Clinical criteria for the diagnosis of Parkinson's disease. Neurodegener Dis 2010, 7, 284-290.
4. Fearnley, J.M.; Lees, A.J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. Brain, 1991, 114 (Pt 5), 2283-2301.
5. Löhle, M.; Reichmann, H. Clinical neuroprotection in Parkinson's disease - still waiting for the breakthrough. J. Neurol. Sci, 2010, 289, 104-114
6. Shoulson, I. Experimental neurotherapeutics: leaps and bounds. Arch. Neurol., 2002, 59, 689-691.
7. Duty, S.; Jenner, P. Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. Br. J. Pharmacol., 2011, 164, 1357-1391.
8. Beal, M. F. Mitochondria, oxidative damage, and inflammation in Parkinson's disease. Ann. N. Y. Acad. Sci 2003, 991, 120-131.
9. Davis, G.C.; Williams, A.C.; Markey, S.P.; Ebert, M.H.; Caine, E.D.; Reichert, C.M.; Kopin, I.J. Chronic Parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. Psychiatry Res.,1979, 1, 249-254.
10. Riachi, N.J.; LaManna, J.C.; Harik, S.I. Entry of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6tetrahydropyridine into the rat brain. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1989, 249, 744-748.
11. Burns, R.S.; Chiueh, C.C.; Markey, S.P.; Ebert, M.H.; Jacobowitz, D.M.; Kopin, I.J. A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1983, 80, 4546-4550.
12. Chiba, K.; Trevor, A.; Castagnoli, N., Jr Metabolism of the neurotoxic tertiary amine, MPTP, by brain monoamine oxidase. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1984, 120, 574-578.

13. Tatton, N.A.; Kish, S.J. In situ detection of apoptotic nuclei in the substantia nigra compacta of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated mice using terminal deoxynucleotidyl transferase labelling and acridine orange staining. Neuroscience,1997, 77, 1037-1048.
14. Nicklas, W.J.; Youngster, S.K.; Kindt, M.V.; Heikkila, R.E. MPTP, MPP+ and mitochondrial function. Life Sci., 1987, 40, 721-729.
15. Mazzio, E.A.; Reams, R.R.; Soliman, K.F.A. The role of oxidative stress, impaired glycolysis and mitochondrial respiratory redox failure in the cytotoxic effects of 6-hydroxydopamine in vitro. Brain Res., 2004, 1004, 29-44
16. Perumal, A.S.; Gopal, V.B.; Tordzro, W.K.; Cooper, T.B.; Cadet, J.L. Vitamin E attenuates the toxic effects of 6-hydroxydopamine on free radical scavenging systems in rat brain. Brain Res. Bull.,1992, 29, 699-701.
17. Oestreicher, E.; Sengstock, G.J.; Riederer, P.; Olanow, C.W.; Dunn, A J.; Arendash, G.W. Degeneration of nigrostriatal dopaminergic neurons increases iron within the substantia nigra: a histochemical and neurochemical study. Brain Res., 1994, 660, 8-18.
18. Glinka, Y.; Gassen, M.; Youdim, M.B. Mechanism of 6-hydroxydopamine neurotoxicity. J. Neural Transm. Suppl., 1997, 50, 55-66.
19. Sherer, T.B.; Betarbet, R.; Testa, C.M.; Seo, B.B.; Richardson, J.R.; Kim, J.H.; Miller, G.W.; Yagi, T.; Matsuno-Yagi, A.; Greenamyre, J. T. Mechanism of toxicity in rotenone models of Parkinson's disease. J. Neurosci., 2003, 23, 10756-10764.
20. Betarbet, R.; Sherer, T.B.; MacKenzie, G.; Garcia-Osuna, M.; Panov, A.V.; Greenamyre, J.T. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. Nat. Neurosci., 2000, 3, 1301-1306.
21. Costello, S.; Cockburn, M.; Bronstein, J.; Zhang, X.; Ritz, B. Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. Am. J. Epidemiol., 2009, 169, 919-926.
22. Shimizu, K.; Ohtaki, K.; Matsubara, K.; Aoyama, K.; Uezono, T.; Saito, O.; Suno, M.; Ogawa, K.; Hayase, N.; Kimura, K.; Shiono, H. Carrier-

mediated processes in blood--brain barrier penetration and neural uptake of paraquat. Brain Res., 2001, 906, 135-142.

23. Miller, G.W. Paraquat: the red herring of Parkinson's disease research. Toxicol. Sci 2007, 100, 1-2.
24. Saint-Pierre, M.; Tremblay, M.-E.; Sik, A.; Gross, R.E.; Cicchetti, F. Temporal effects of paraquat/maneb on microglial activation and dopamine neuronal loss in older rats. J. Neurochem., 2006, 98, 760-772.
25. Singhal, N.K.; Srivastava, G.; Patel, D.K.; Jain, S.K.; Singh, M.P. Melatonin or silymarin reduces maneb- and paraquat-induced Parkinson's disease phenotype in the mouse. J. Pineal Res., 2010, 50, 97-109.
26. Parkinson's Disease Study Group : Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disabil-ity in early Parkinson's disease. The Parkinson Study Group . N Engl J Med 1993 ; 328 : 176 - 183 .
27. Olanow C W , Hauser R A , Gauger L , et al: The effect of deprenyl and levodopa on the progression of Parkinson's disease . Ann Neurol 1995 ; 38: 771 – 777.
28. Shoulson I , Oakes D , Fahn S , et al: Impact of sustained deprenyl (selegiline) in levodopa-treated Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled extension of the deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism trial . Ann Neurol 2002 ; 51 : 604 - 612 .
29. Palhagen S , Heinonen E , Hagglund J , et al: Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease . Neurology 2006 ; 66 : 1200 - 1206 .
30. Ives N J , Stowe R L , Marro J , et al: Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's dis-ease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients . BMJ 2004 ; 329 : 593 .
31. Cesura A M , Galva M D , Imhof R , et al: [3H]Ro 19-6327: a reversible ligand and affinity labelling probe for monoamine oxidase-B . Eur J Pharmacol 1989 ; 162 : 457 - 465 .
32. Parkinson's Disease Study Group : Effect of lazabemide on the progression of disability in early Parkinson's disease. The Parkinson Study Group . Ann Neurol 1996 ; 40 : 99 – 107
33. Schapira A , Bate G , Kirkpatrick P : Rasagiline . Nat Rev Drug Discov 2005 ; 4 : 625 -626 .

34. Schapira A H , Bezard E , Brotchie J , et al: Novel pharmacological targets for the treatment of Par-kinson's disease . Nat Rev Drug Discov 2006 ; 5 : 845 - 854 .
35. Youdim M B , Weinstock M : Molecular basis of neuroprotective activities of rasagiline and the anti-Alzheimer drug TV3326 [(N-propargyl-(3R)aminoindan-5-YL)-ethyl methyl carbamate] . Cell Mol Neurobiol 2001 ; 21 : 555 - 573 .
36. Bonneh-Barkay D , Ziv N , Finberg J P : Characterization of the neuroprotective activity of rasagiline in cerebellar granule cells . Neuropharmacology 2005 ; 48 : 406 - 416 .
37. Bar A O , Amit T , Youdim M B : Contrasting neuroprotective and neurotoxic actions of respective metabolites of anti-Parkinson drugs rasagiline and selegiline . Neurosci Lett 2004 ; 355 : 169 – 17.
38. Mandel S , Weinreb O , Amit T , Youdim M B : Mechanism of neuroprotective action of the anti-Parkinson drug rasagiline and its derivatives. Brain Res Brain Res Rev 2005 ; 48 : 379 - 387 .
39. Youdim M B , Bar A O , Yogev-Falach M , et al: Rasagiline: neurodegeneration, neuroprotection, and mitochondrial permeability transition. J Neurosci Res 2005 ; 79 : 172 – 179.
40. Parkinson's Disease Study Group : A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study . Arch Neurol 2002 ; 59 : 1937 - 1943 .
41. Parkinson's Disease Study Group : A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease . Arch Neurol 2004 ; 61: 561 – 566.
42. Carter A J , Muller R E : Pramipexole, a dopamine D2 autoreceptor agonist, decreases the extracel-lular concentration of dopamine in vivo . Eur J Pharmacol 1991 ; 200 : 65 - 72 .
43. Piercey M , Camacho-Ochoa M , Smith M : Functional roles for dopamine receptor subtypes . Clin Neuropharmacol 1995 ; 18 : 34 - 42 .
44. Schapira A H : Neuroprotection in PD—a role for dopamine agonists? Neurology 2003 ; 61 : S34 - S42 .

45. Schapira A H , Olanow C W : Rationale for the use of dopamine agonists as neuroprotective agents in Parkinson's disease . Ann Neurol 2003 ; 53 (Suppl 3) : S149 - S157 .
46. Le W D , Jankovic J : Are dopamine receptor agonists neuroprotective in Parkinson's disease? Drugs Aging 2001 ; 18 : 389 - 396 .
47. Ogawa N , Tanaka K , Asanuma M , et al: Bromocriptine protects mice against 6-hydroxydopamine and scavenges hydroxyl free radicals in vitro . Brain Res 1994 ; 657 : 207 - 213 .
48. Muralikrishnan D, Mohanakumar K P : Neuroprotection by bromocriptine against1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity in mice . FASEB J 1998 ; 12 : 905 - 912 .
49. Sethy V H , Wu H , Oostveen J A , Hall E D : Neuroprotective effects of the dopamine agonists prami-pexole and bromocriptine in 3-acetylpyridine-treated rats . Brain Res 1997 ; 754 : 181 – 186.
50. Iida M , Miyazaki I , Tanaka K , et al: Dopamine D2 receptor-mediated antioxidant and neuroprotec-tive effects of ropinirole, a dopamine agonist . Brain Res 1999 ; 838 : 51 - 59 .
51. Kitamura Y , Kosaka T , Kakimura J I , et al: Protective effects of the antiparkinsonian drugs talipex-ole and pramipexole against 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced apoptotic death in human neuroblastoma SH-SY5Y cells . Mol Pharmacol 1998 ; 54 : 1046 - 1054 .
52. Gu M , Iravani M M , Cooper J M , et al: Pramipexole protects against apoptotic cell death by non-dopaminergic mechanisms . J Neurochem 2004 ; 91 : 1075 – 1081.
53. Parkinson's Disease Study Group : Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression . JAMA 2002 ; 287 : 1653 – 1661.
54. Whone A L , Watts R L , Stoessl A J , et al: Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study . Ann Neurol 2003 ; 54: 93 101 .
55. Mytilineou C , Han S K , Cohen G : Toxic and protective effects of L-dopa on mesencephalic cell cultures . J Neurochem 1993 ; 61 : 1470 - 1478 .

56. Mena M A , Davila V , Sulzer D : Neurotrophic effects of L-DOPA in postnatal midbrain dopamine neuron/cortical astrocyte cocultures. J Neurochem 1997; 69 : 1398 - 1408 .
57. Olanow C W , Gauger L L , Cedarbaum J M : Temporal relationships between plasma and cerebros-pinal fl uid pharmacokinetics of levodopa and clinical effect in Parkinson's disease. Ann Neurol 1991 ; 29 : 556 – 559
58. Mena M A , Casarejos M J , Carazo A , et al: Glia protect fetal midbrain dopamine neurons in culture from L-DOPA toxicity through multiple mechanisms . J Neural Transm 1997 ; 104 : 317 - 328 .
59. Mytilineou C , Walker R H , Baptiste R , Olanow C W : Levodopa is toxic to dopamine neurons in an in vitro but not an in vivo model of oxidative stress. J Pharmacol Exp Ther 2003 ; 304 : 792 - 800 .
60. Fahn S , Oakes D , Shoulson I , et al: Levodopa and the progression of Parkinson's disease . N Engl J Med 2004 ; 351 : 2498 - 2508 .
61. Schapira A H , Obeso J : Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: a need for reap-praisal? Ann Neurol 2006 ; 59 : 559 - 562 .
62. Doble A : The role of excitotoxicity in neurodegenerative disease: implications for therapy . Phar-macol Ther 1999 ; 81 : 163 - 221 .
63. Turski L , Bressler K , Rettig K J , et al: Protection of substantia nigra from MPP+neurotoxicity by N-methyl-D-aspartate antagonists . Nature 1991 ; 349 : 414 - 418 .
64. Greenamyre J T , Eller R V , Zhang Z , et al: Antiparkinsonian effects of remacemide hydrochlo-ride, a glutamate antagonist, in rodent and primate models of Parkinson's disease . Ann Neurol 1994 ; 35 : 655 - 661.
65. Jones-Humble, S.A.; Morgan, P.F.; Cooper, B.R. The novel anticonvulsant lamotrigine prevents dopamine depletion in C57 black mice in the MPTP animal model of Parkinson's disease. Life Sci., 1994, 54, 245-252.
66. Boireau, A.; Dubédat, P.; Bordier, F.; Peny, C.; Miquet, J.M.; Durand, G.; Meunier, M.; Doble, A. Riluzole and experimental parkinsonism: antagonism of MPTP-induced decrease in central dopamine levels in mice. Neuroreport, 1994, 5, 2657-2660.
67. Boireau, A.; Dubedat, P.; Bordier, F.; Imperato, A.; Moussaoui, S. The protective effect of riluzole in the MPTP model of Parkinson's disease in

mice is not due to a decrease in MPP(+) accumulation. Neuropharmacology, 2000, 39, 1016-1020.

68. Araki, T.; Muramatsu, Y.; Tanaka, K.; Matsubara, M.; Imai, Y. Riluzole (2-amino-6-trifluoromethoxy benzothiazole) attenuates MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) neurotoxi-city in mice. Neurosci. Lett., 2001, 312, 50-54.
69. Obinu, M.C.; Reibaud, M.; Blanchard, V.; Moussaoui, S.; Imperato, A. Neuroprotective effect of riluzole in a primate model of Parkinson's disease: behavioral and histological evidence. Mov. Disord., 2002, 17, 13-19.
70. Jankovic, J.; Hunter, C. A double-blind, placebo-controlled and longitudinal study of riluzole in early Parkinson's disease. Parkinsonism Relat. Disord., 2002, 8, 271-276.
71. Braz, C. A.; Borges, V.; Ferraz, H. B. Effect of riluzole on dyskinesia and duration of the on state in Parkinson disease patients: a double-blind, placebo-controlled pilot study. Clin. Neuropharmacol., 2004, 27, 25-29.
72. Chan C S , Guzman J N , Ilijic E , et al: 'Rejuvenation' protects neurons in mouse models of Parkin-son's disease . Nature 2007 ; 447 : 1081 - 1086.
73. Surmeier D J : Calcium, ageing, and neuronal vulnerability in Parkinson's disease . Lancet Neurol 2007 ; 6 : 933 - 938 .
74. Kupsch A , Sautter J , Schwarz J , et al: 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 1996 ; 741 : 185 - 196 .
75. Jenkins T A , Wong J Y , Howells D W , et al: Effect of chronic ACE inhibition on striatal dopamine content in the MPTP treated mouse . J Neurochem 1999 ; 73 : 214 - 219 .
76. Becker C , Jick S S , Meier C R : Use of anti-hypertensives and the risk of Parkinson's disease . Neurol-ogy 2008 ; 70 : 1438 – 1444.
77. Allam, M.F.; Campbell, M.J.; Hofman, A.; Del Castillo, A.S.; Fernández-Crehuet Navajas, R. Smoking and Parkinson's disease: systematic review of prospective studies. Mov. Disord., 2004, 19, 614-621.
78. Quik, M.; O'Neill, M.; Perez, X.A. Nicotine neuroprotection against nigrostriatal damage: importance of the animal model. Trends Pharmacol. Sci.,, 2007, 28, 229-235.

79. Takeuchi, H.; Yanagida, T.; Inden, M.; Takata, K.; Kitamura, Y.; Yamakawa, K.; Sawada, H.; Izumi, Y.; Yamamoto, N.; Kihara, T.; Uemura, K.; Inoue, H.; Taniguchi, T.; Akaike, A.; Takahashi, R.; Shimohama, S. Nicotinic receptor stimulation protects nigral dopaminergic neurons in rotenone-induced Parkinson's disease models. J. Neurosci. Res., 2009, 87, 576-585.
80. Itti, E.; Villafane, G.; Malek, Z.; Brugières, P.; Capacchione, D.; Itti, L.; Maison, P.; Cesaro, P.; Meignan, M. Dopamine transporter imaging under high-dose transdermal nicotine therapy in Parkinson's disease: an observational study. Nucl. Med. Commun.,2009, 30, 513- 518.
81. Villafane, G.; Cesaro, P.; Rialland, A.; Baloul, S.; Azimi, S.; Bourdet, C.; Le Houezec, J.; Macquin-Mavier, I.; Maison, P. Chronic high dose transdermal nicotine in Parkinson's disease: an open trial. Eur. J. Neurol., 2007, 14, 1313-1316.
82. Thacker EL, O'Reilly EJ, Weisskopf MG et al. Temporal relationship between cigarette smok-ing and risk of Parkinson disease. Neurology 2007; 68: 764-8.
83. Taylor, K.S.M.; Cook, J.A.; Counsell, C.E. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr., 2007, 78, 905-906.
84. Wooten, G.F.; Currie, L.J.; Bovbjerg, V.E.; Lee, J.K.; Patrie, J. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr., 2004, 75, 637-639.
85. Bourque, M.; Dluzen, D.E.; Di Paolo, T. Neuroprotective actions of sex steroids in Parkinson's disease. Front Neuroendocrinol., 2009, 30, 142-157.
86. Murray, H.E.; Pillai, A.V.; McArthur, S.R.; Razvi, N.; Datla, K.P.; Dexter, D.T.; Gillies, G.E. Dose- and sex-dependent effects of the neurotoxin 6-hydroxydopamine on the nigrostriatal dopaminergic pathway of adult rats: differential actions of estrogen in males and females. Neuroscience, 2003, 116, 213-222.
87. Quesada, A.; Micevych, P.E. Estrogen interacts with the IGF-1 system to protect nigrostriatal dopamine and maintain motoric behavior after 6-hydroxdopamine lesions. J. Neurosci. Res., 2004, 75, 107-116.

88. Ferraz, A.C.; Xavier, L.L.; Hernandes, S.; Sulzbach, M.; Viola, G.G.; Anselmo-Franci, J.A.; Achaval, M.; Da Cunha, C. Failure of estrogen to protect the substantia nigra pars compacta of female rats from lesion induced by 6-hydroxydopamine. Brain Res., 2003, 986, 200-205.
89. Nicoletti, A.; Arabia, G.; Pugliese, P.; Nicoletti, G.; Torchia, G.; Condino, F.; Morgante, L.; Quattrone, A.; Zappia, M. Hormonal replacement therapy in women with Parkinson disease and levodopa-induced dyskinesia: a crossover trial. Clin. Neuropharmacol., 2007, 30, 276-280.
90. Strijks, E.; Kremer, J.A.; Horstink, M.W. Effects of female sex steroids on Parkinson's disease in postmenopausal women. Clin. Neuropharmacol., 1999, 22, 93- 97.
91. Tsang, K.L.; Ho, S.L.; Lo, S.K. Estrogen improves motor disability in parkinsonian postmenopausal women with motor fluctuations. Neurology, 2000, 54, 2292-2298.
92. Blanchet, P.J.; Fang, J.; Hyland, K.; Arnold, L.A.; Mouradian, M.M.; Chase, T.N. Short-term effects of high-dose 17beta-estradiol in postmenopausal PD patients: a crossover study. Neurology,1999, 53, 91-95.
93. Fredholm, B.B.; B\ättig, K.; Holmén, J.; Nehlig, A.; Zvartau, E.E. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. Pharmacol. Rev., 1999, 51, 83.
94. Chen, J.F.; Xu, K.; Petzer, J.P.; Staal, R.; Xu, Y.H.; Beilstein, M.; Sonsalla, P.K.; Castagnoli, K.; Castagnoli, N.; Schwarzschild, M.A. Neuroprotection by caffeine and A(2A) adenosine receptor. inactivation in a model of Parkinson's disease. J. Neurosci, 2001, 21, RC143.
95. Xu, K.; Xu, Y.-H.; Chen, J.-F.; Schwarzschild, M.A. Caffeine's neuroprotection against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine toxicity shows no tolerance to chronic caffeine administration in mice. Neurosci. Lett., 2002, 322, 13-16.
96. Joghataie, M.T.; Roghani, M.; Negahdar, F.; Hashemi, L. Protective effect of caffeine against neurodegeneration in a model of Parkinson's disease in rat: behavioral and histochemical evidence. Parkinsonism Relat. Disord., 2004, 10, 465-468.

97. Xu, K.; Xu, Y.; Brown-Jermyn, D.; Chen, J.-F.; Ascherio, A.; Dluzen, D.E.; Schwarzschild, M.A. Estrogen prevents neuroprotection by caffeine in the mouse 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease. J. Neurosci., 2006, 26, 535-541.
98. Aguiar, L.M.V.; Nobre, H.V.; Macêdo, D.S.; Oliveira, A.A.; Freitas, R.M.; Vasconcelos, S. M.; Cunha, G. M. A.; Sousa, F. C. F.; Viana, G. S. B. Neuroprotective effects of caffeine in the model of 6-hydroxydopamine lesion in rats. Pharmacol. Biochem. Behav.,2006, 84, 415-419.
99. Xu, K.; Xu, Y.-H.; Chen, J.-F.; Schwarzschild, M.A. Neuroprotection by caffeine: time course and role of its metabolites in the MPTP model of Parkinson's disease. Neuroscience, 2010, 167, 475-481.
100. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. Ann Neurol. 2001 Jul;50(1):56-63.
101. Schulz, J.B.; Henshaw, D.R.; Matthews, R.T.; Beal, M.F. Coenzyme Q10 and nicotinamide and a free radical spin trap protect against MPTP neurotoxicity. Exp. Neurol., 1995, 132, 279-283.
102. Beal, M.F.; Matthews, R.T.; Tieleman, A.; Shults, C.W. Coenzyme Q10 attenuates the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,tetrahydropyridine (MPTP) induced loss of striatal dopamine and dopaminergic axons in aged mice. Brain Res., 1998, 783, 109-114.
103. Horvath, T.L.; Diano, S.; Leranth, C.; Garcia-Segura, L.M.; Cowley, M.A.; Shanabrough, M.; Elsworth, J.D.; Sotonyi, P.; Roth, R.H.; Dietrich, E.H.; Matthews, R.T.; Barnstable, C.J.; Redmond, D.E. Coenzyme Q induces nigral mitochondrial uncoupling and prevents dopamine cell loss in a primate model of Parkinson's disease. Endocrinology, 2003, 144, 2757-2760.
104. Cleren, C.; Yang, L.; Lorenzo, B.; Calingasan, N.Y.; Schomer, A.; Sireci, A.; Wille, E.J.; Beal, M.F. Therapeutic effects of coenzyme Q10 (CoQ10) and reduced CoQ10 in the MPTP model of Parkinsonism. J. Neurochem., 2008, 104, 1613-1621.
105. Yang, L.; Calingasan, N.Y.; Wille, E.J.; Cormier, K.; Smith, K.; Ferrante, R.J.; Beal, M.F. Combination therapy with coenzyme Q10 and

creatine produces additive neuroprotective effects in models of Parkinson's and Huntington's diseases. J. Neurochem.,2009, 109, 1427-1439.

106. Aubin, N.; Curet, O.; Deffois, A.; Carter, C. Aspirin and salicylate protect against MPTP-induced dopamine depletion in mice. J. Neurochem., 1998, 71, 1635-1642.

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

108. Maharaj, D.S.; Saravanan, K.S.; Maharaj, H.; Mohanakumar, K.P.; Daya, S. Acetaminophen and aspirin inhibit superoxide anion generation and lipid peroxidation, and protect against 1-methyl-4-phenyl pyridinium-induced dopaminergic neurotoxicity in rats. Neurochem. Int., 2004, 44, 355-360.

109. Gören, B.; Mimbay, Z.; Bilici, N.; Zarifolu, M.; Oul, E.; Korfali, E. Investigation of neuroprotective effects of cyclooxygenase inhibitors in the 6-hydroxydopamine induced rat Parkinson model. Turk. Neurosurg., 2009, 19, 230-236.

110. Gagne, J.J.; Power, M.C. Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease: a meta-analysis. Neurology, 2010, 74, 995-1002.

111. Mayo, J.C.; Sainz, R.M.; Tan, D.-X.; Antolín, I.; Rodríguez, C.; Reiter, R.J. Melatonin and Parkinson's disease. Endocrine, 2005, 27, 169-178.

112. Itzhak, Y.; Martin, J.L.; Black, M.D.; Ali, S.F. Effect of melatonin on methamphetamine- and 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced dopaminergic neurotoxicity and methamphetamine-induced behavioral sensitization. Neuropharmacology, 1998, 37, 781-791.

113. Van der Schyf, C.J.; Castagnoli, K.; Palmer, S.; Hazelwood, L.; Castagnoli, N. Melatonin fails to protect against long-term MPTP-induced dopamine depletion in mouse striatum. Neurotox. Res.,2000, 1, 261-269.

114. Saravanan, K.S.; Sindhu, K.M.; Mohanakumar, K.P. Melatonin protects against rotenone-induced oxidative stress in a hemiparkinsonian rat model. J. Pineal Res., 2007, 42, 247-253.

115. Lin, C.-H.; Huang, J.-Y.; Ching, C.-H.; Chuang, J.-I. Melatonin reduces the neuronal loss, downregulation of dopamine transporter, and

upregulation of D2 receptor in rotenone-induced parkinsonian rats. J. Pineal Res., 2008, 44, 205-213.

116. Borah, A.; Mohanakumar, K.P. Melatonin inhibits 6-hydroxydopamine production in the brain to protect against experimental parkinsonism in rodents. J. Pineal Res., 2009, 47, 293-300.

117. Tapias, V.; Escames, G.; López, L.C.; López, A.; Camacho, E.; Carrión, M.D.; Entrena, A.; Gallo, M.A.; Espinosa, A.; Acuña-Castroviejo, D. Melatonin and its brain metabolite N(1)-acetyl-5-methoxykynuramine prevent mitochondrial nitric oxide synthase induction in parkinsonian mice. J. Neurosci. Res., 2009, 87, 3002-3010.

118. Tapias, V.; Cannon, J.R.; Greenamyre, J.T. Melatonin treatment potentiates neurodegeneration in a rat rotenone Parkinson's disease model. J. Neurosci. Res., 2010, 88, 420-427.

119. Tapias, V.; Cannon, J.R.; Greenamyre, J.T. Melatonin treatment potentiates neurodegeneration in a rat rotenone Parkinson's disease model. J. Neurosci. Res., 2010, 88, 420-427.

120. Singhal, N.K.; Srivastava, G.; Patel, D.K.; Jain, S.K.; Singh, M.P. Melatonin or silymarin reduces maneb- and paraquat-induced Parkinson's disease phenotype in the mouse. J. Pineal Res., 2010, 50, 97-109.

121. Vajragupta, O.; Boonchoong, P.; Watanabe, H.; Tohda, M.; Kummasud, N.; Sumanont, Y. Manganese complexes of curcumin and its derivatives: evaluation for the radical scavenging ability and neuroprotective activity. Free Radic. Biol. Med., 2003, 35, 1632-1644.

122. Zbarsky, V.; Datla, K.P.; Parkar, S.; Rai, D.K.; Aruoma, O.I.; Dexter, D.T. Neuroprotective properties of the natural phenolic antioxidants curcumin and naringenin but not quercetin and fisetin in a 6-OHDA model of Parkinson's disease. Free Radic. Res., 2005, 39, 1119-1125.

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

124. Rajeswari, A.; Sabesan, M. Inhibition of monoamine oxidase-B by the polyphenolic compound, curcumin and its metabolite tetrahydrocurcumin, in a model of Parkinson's disease induced by MPTP neurodegeneration in mice. Inflammopharmacology, 2008, 16, 96-99.

125. Yu, S.; Zheng, W.; Xin, N.; Chi, Z.-H.; Wang, N.-Q.; Nie, Y.-X.; Feng, W.-Y.; Wang, Z.-Y. Curcumin prevents dopaminergic neuronal death through inhibition of the c-Jun N-terminal kinase pathway. Rejuvenation Res., 2010, 13, 55-64.

126. Guo S, Yan J, Yang T, Yang X, Bezard E, Zhao B. Protective effects of green tea polyphenols in the 6-OHDA rat model of Parkinson's disease through inhibition of ROS-NO pathway. Biol Psychiatry 2007; 62: 1353-62.

127. Zhao B. Natural antioxidants protect neurons in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Neurochem Res 2009; 34: 630-8.

128. Chao J, Lau WK, Huie MJ et al. A pro-drug of the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) prevents differentiated SH-SY5Y cells from toxicity induced by 6-hydroxydo-pamine. Neurosci Lett 2010; 469: 360-4.

129. Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W et al. Intake of Japanese and Chinese teas reduces risk of Par-kinson's disease. Parkinsonism Rel Dis 2011; 17: 446-50.

130. Cohen AD, Tillerson JL, Smith AD, Schallert T, Zigmond MJ. Neuroprotective effects of prior limb use in 6-hydroxydopamine-treated rats: possible role of GDNF. J Neurochem 2003; 85: 299-305.

131. Schwarzchild MA, Schwid SR, Marek K et al. Se-rum urate as a predictor of clinical and radio-graphic progression in Parkinson's disease. Arch Neurol 2008; 65: 716-23.

132. Thacker EL, Chen H, Patel AV et al. Recreational physical activity and risk of Parkinson's disease. Mov Disord 2008; 23: 69-74.

133. Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, Hernán MA, Willett WC, Ascherio A. Obesity and the risk of Parkinson's disease. Am J Epidemiol 2004; 159: 547-55.

134. Mandel, S.; Grünblatt, E.; Riederer, P.; Gerlach, M.; Levites, Y.;Youdim, M.B.H. Neuroprotective strategies in Parkinson's disease: an update on progress. CNS Drugs, 2003, 17, 729-762.

135. Bové, J.; Prou, D.; Perier, C.; Przedborski, S. Toxin-induced models of Parkinson's disease. NeuroRx, 2005, 2, 484-494.

136. Walle, T. Bioavailability of resveratrol. Ann. N. Y. Acad. Sci., 2011, 1215, 9-15.

137. Bhagavan, H.N.; Chopra, R.K. Coenzyme Q10: absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. Free Radic. Res., 2006, 40, 445-453.

138. Anand, P.; Kunnumakkara, A.B.; Newman, R.A.; Aggarwal, B.B. Bioavailability of curcumin: problems and promises. Mol. Pharm.,2007, 4, 807-818.

139. Simola, N.; Morelli, M.; Pinna, A. Adenosine A2A receptor antagonists and Parkinson's disease: state of the art and future directions. Curr. Pharm. Des., 2008, 14, 1475-1489.

ŽIVOTOPIS

Ena Pejković rođena 03. studenog 1989. u Požegi. Nakon završene osnovne škole u Požegi, upisuje se u Opću gimnaziju u Požegi. Medicinski fakultet u Zagrebu upisuje u akademskoj godini 2008./2009.