

ANDRZEJ FRIEDMAN

Klinika Neurologiczna
Akademii Medycznej w Warszawie

CHOROBA PARKINSONA — FAKTY, OPINIE, HIPOTEZY

Choroba Parkinsona, polegająca na postępujących trudnościach w poruszaniu się, wzmożeniu napięcia mięśniowego i drżeniu, znana jest ludzkości od bardzo dawna. Galen (A. D. 138–201) opisał drżenie spoczynkowe, zaś de la Bøe (1614–1672) różnicował drżenie spoczynkowe od zamiarowego (cyt. wg Barbeau 1986)). Najstarszy opis tej choroby jest zawarty w egipskich papirusach, pochodzących z okresu XIX dynastii (1350–1200 p.n.e.). Można tam było odczytać następujący tekst: „.... a kiedy Bóg Ra postarzał się, jego sylwetka pochyliła się, zaczął chodzić drobnymi krokami, a z ust wypływała mu ślina...” (Stern 1989).

Choroba ta występuje dość często. U rasy białej częstość jej występowania oceniana jest na 66 do 187 na 100 000, dla rasy czarnej wynosi ona od 4 do 103 na 100 000, zaś dla rasy żółtej — od 37 do 81 na 100 000 (Martilla 1987).

Choroba Parkinsona jest chorobą ludzi starych. Średni wiek zachorowania wynosi około 57 lat (Koller i in. 1986), a liczba chorych na tę chorobę wzrasta wraz z wiekiem badanej populacji. Ocenia się, że w przedziale wieku 70–79 lat choruje na nią około 1,5% ludzi.

Na początku tego stulecia opisano (Tretia k o f f 1919) najistotniejszą zmianę morfologiczną, do jakiej dochodzi w tej chorobie — zblednięcie istoty czarnej śródmózgowia. Biochemiczne podłoże choroby zostało poznane w latach sześćdziesiątych. Stwierdzono wtedy dramatyczne obniżenie poziomu neuroprzekaźnika — dopaminy — w istocie czarnej chorych na chorobę Parkinsona oraz w prądkowiu, to znaczy w miejscu, gdzie dopamina produkowana w istocie czarnej ma działać (Ehringer i Hornykiewicz 1960).

Pomimo że choroba znana jest od tak dawna oraz pomimo że tak wielu ludzi na nią choruje, nie wiadomo, co jest jej przyczyną. Przedstawione powyżej dwie obserwacje: 1) inna częstość występowania w różnych rasach, oraz 2) zależność częstości występowania choroby od wieku sugerują dwie możliwe przyczyny — uwarunkowanie genetyczne oraz „przedwczesne starzenie”.

Rola czynnika genetycznego w powstawaniu choroby Parkinsona była tematem wielu badań. Znany francuski neurolog Charcot (1880), jak wynika

z opracowania jego wykładów przez jednego z uczniów, uważał, że czynnik genetyczny nie ma istotnego znaczenia. Ponad 100 lat później Duvoisin (1984) również oceniał czynnik genetyczny jako mało istotny. Informacje na temat czynnika genetycznego w tej chorobie są oparte, jak na razie, na obserwowaniu częstości rodzinnego występowania tej choroby, przy czym najistotniejsze są, oczywiście badania bliźniąt jedno- i dwujajowych, z których jedno choruje na chorobę Parkinsona. Na 43 pary bliźniąt jednojajowych tylko w jednej parze stwierdzono objawy choroby u drugiego bliźniaka, podobnie współistnienie choroby u drugiego bliźniaka stwierdzono tylko w jednej parze bliźniąt dwujajowych (Ward i in. 1983). W dalszej jednak obserwacji okazało się, że w kilku przypadkach objawy choroby Parkinsona pojawiły się u dotychczas zdrowego bliźniaka po wielu latach. Obserwacje te opublikował ten sam Duvoisin (1991), poprzednio negujący rolę czynnika genetycznego. Pozytronowa tomografia emisyjna, metoda pozwalająca na przyżyciową ocenę sprawności układu dopaminergicznego w jądrach podkorowych, którego uszkodzenie jest istotą choroby Parkinsona, ujawniła możliwość uszkodzenia układu dopaminergicznego u klinicznie bezobjawowych bliźniaków chorych na chorobę Parkinsona (Burn i in. 1992).

Częstość rodzinnego występowania choroby Parkinsona jest oceniana od około 3% (26) do około 15% (Barbeau i Pourcher 1982). Co prawda większość prac wskazuje, że częstość występowania choroby Parkinsona w rodzinie chorego na tę chorobę nie jest wyraźnie wyższa niż w kontroli (Martilla i Rinne 1976), to jednak opisano rodziny, w których wiele osób chorowało na chorobę Parkinsona (Barbeau i Roy 1984). Na podstawie tych obserwacji sugerowano, że rodzinny parkinsonizm stanowi oddzielną podgrupę w tym schorzeniu. W opisywanych rodzinnych zespołach parkinsonowskich podejrzewa się dziedziczenie autosomalne dominujące (Golbe i in. 1990).

Zagadnienie roli czynnika genetycznego można, jak się wydaje, podsumować w następujący sposób: genetycznie uwarunkowana choroba Parkinsona o dziedziczeniu autosomalnym dominującym stanowi niewielką podgrupę tej choroby. Dla większości jednak przypadków choroby Parkinsona rola czynnika genetycznego sprowadzać się może do dziedziczenia wyjściowej liczby komórek istoty czarnej. O wystąpieniu lub niewystąpieniu objawów choroby decyduje jednak udział innych czynników.

Zależność występowania choroby Parkinsona od wieku sugeruje drugą możliwą przyczynę choroby. Jest nią przedwczesne starzenie komórek istoty czarnej śródmózgowia. Wiadomo, że wraz z wiekiem dochodzi do zaniku komórek istoty czarnej (McGeer i in. 1989) i do zmniejszenia ilości dopaminy w układzie nigro-striatalnym (Hornykie wicz 1985). Ilość dopaminy w prążkowie zmniejsza się o 6%–8% w każdej dekadzie życia. A zatem pod koniec szóstej dekady, wtedy, kiedy zazwyczaj zaczynają się objawy choroby Parkinsona, dochodzi do obniżenia poziomu dopaminy rzędu 40%–50%. Ten „fizjologiczny” spadek poziomu dopaminy nie jest jednak w stanie powodować jeszcze objawów choroby.

Z badań morfologicznych u ludzi (Bernheimer i in. 1973) wiadomo, że dopiero zmniejszenie ilości dopaminy poniżej około 20% normy, czyli ilości obecnej w prążkowie u młodego zdrowego człowieka, powoduje pojawienie się objawów choroby. Gdyby zatem u chorych na chorobę Parkinsona dochodziło do szybszego zaniku komórek istoty czarnej, mogłoby to być przyczyną powstawania choroby. Okazuje się jednak, że inaczej wygląda zmniejszenie ilości dopaminy w starzeniu a inaczej w chorobie Parkinsona. W starzeniu stwierdza się (Hornykiewicz i in. 1989) mniej więcej równomierne obniżenie ilości dopaminy w jądrze ogoniastym i w skorupie (części składowe prążkowie), niekiedy z niewielką przewagą zaniku dopaminy w jądrze ogoniastym. Natomiast w przebiegu choroby Parkinsona obniżenie ilości dopaminy w skorupie jest większe. Stwierdzana tam ilość pozostałej dopaminy wynosi zaledwie kilka procent normy, podczas gdy w jądrze ogoniastym w chorobie Parkinsona ilość dopaminy wynosi około 10% normy. Innym argumentem przeciwko starzeniu, jako przyczynie choroby Parkinsona, może być stwierdzenie pobudzenia mikrogleju w istocie czarnej chorych zmarłych w przebiegu choroby Parkinsona (McGeer i in. 1988). Oznacza to, że choroba jest aktywnym procesem, a nie zanikiem komórek związanym ze starzeniem. Nie można jednak do końca wykluczyć hipotezy Barbeau (1973), że choroba Parkinsona jest „przyspieszonym starzeniem”, na które nakłada się oddziaływanie innych czynników.

Odkrycie pod koniec lat siedemdziesiątych toksyny, powodującej u ludzi podobne objawy do choroby Parkinsona (Davis i in. 1979) z podobnym również obrazem morfologicznym (Langston i in. 1984) spowodowało powstanie teorii toksycznego pochodzenia choroby Parkinsona. Toksyna ta, 1-metyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyrydina (MPTP), nie występuje w warunkach naturalnych. Zaczęto jednak poszukiwać substancji o podobnych własnościach chemicznych, które mogłyby być odpowiedzialne za ewentualne toksyczne uszkodzenie istoty czarnej. Do chwili obecnej zidentyfikowano ponad 100 analogów MPTP, z których niektóre mają podobne toksyczne działanie. Nie udało się jednak udowodnić, aby którykolwiek z nich mógł powodować chorobę Parkinsona. Z danych epidemiologicznych wynika, że choroba Parkinsona jest bardziej rozpowszechniona w krajach wysokoprzemysłowych niż w Azji lub Afryce (Tanner i in. 1989). Próbowano to wiązać z zanieczyszczeniem środowiska i stosowaniem pestycydów (Rajput i in. 1987), jednak wydaje się, że argumenty na rzecz toksycznej etiologii choroby Parkinsona są dość nieprzekonywujące.

Ostatnio wiele uwagi poświęca się hipotezie stresu oksydacyjnego oraz wolnym rodnikom, jako przyczynie zarówno starzenia, jak i szeregu chorób (Jankowski i Lewandowicz-Uszyńska 1992). Wolne rodniki to takie związki, które mają „niesparowany” elektron. Cechują się one dużą reaktywnością. Wolny rodnik hydroksylowy ($\text{OH}^\bullet$) jest 10^{14} razy bardziej reaktywny niż jon hydroksylowy (OH^-) (Pryor 1984). Wolne rodniki powstają we wszystkich komórkach w wyniku reakcji oksydoredukcyjnych i są następnie inaktywowane przez tak

zwane „zmiatacze” wolnych rodników, do których między innymi należą witamina E i zredukowany glutation. Jeżeli dojdzie do zaburzenia równowagi pomiędzy powstawaniem a inaktywacją wolnych rodników, ich nadmiar może powodować uszkodzenie struktur komórkowych, co z kolei prowadzi do śmierci komórki.

Istnieje szereg danych świadczących o tym, że istota czarna śródmózgowia jest miejscem, w którym dochodzi do stresu oksydacyjnego w przebiegu choroby Parkinsona. Stwierdzono tam obniżenie poziomu zredukowanego glutationu (Perry i in. 1982, Riederer i in. 1989), obniżenie aktywności peroksydazy glutationu (Kish i in. 1985), wzrost poziomu aldehydu malonowego (MDA), produktu pośredniego peroksydacji lipidów oraz obniżenie poziomu nienasyconych kwasów tłuszczowych — substratu dla peroksydacji lipidów (Dexter i in. 1989). Wszystkie te zmiany były ograniczone do istoty czarnej. Kolejnym argumentem na rzecz hipotezy stresu oksydacyjnego może być stwierdzenie przez Jennera (1991) obniżenia poziomu zredukowanego glutationu w istocie czarnej ludzi zmarłych bez klinicznych objawów choroby Parkinsona, u których stwierdzono obecność ciał Lewy’ego. Uważa się, że przypadki bezobjawowych ciał Lewy’ego mogą być przedklinicznymi postaciami choroby Parkinsona, a zatem obniżenie ilości zredukowanego glutationu mogłoby wyprzedzać pojawienie się objawów choroby.

Opisano również zmiany w mitochondriach istoty czarnej chorych zmarłych w przebiegu choroby Parkinsona. Dotyczą one wzrostu poziomu dysmutazy nadtlenkowej (SOD) (Saggu i in. 1989) oraz uszkodzenia kompleksu I mitochondrialnego łańcucha oddechowego (Parker i in. 1989). Podwyższenie poziomu SOD może być odpowiedzią na zwiększenie produkcji O_2^- . SOD powoduje powstawanie H_2O_2 z O_2^- , co prowadzi do nasilenia stresu oksydacyjnego z dalszym zwiększeniem produkcji wolnych rodników hydroksylowych $OH^\bullet$.

Istotną rolę w stresie oksydacyjnym przypisuje się żelazu. W obecności jonów żelaza Fe^{2+} dochodzi do powstawania wolnych rodników hydroksylowych. Według niektórych autorów w chorobie Parkinsona ma dochodzić do wzrostu poziomu żelaza w istocie czarnej (Earle 1968, Sofic i in. 1988). Jednak pomimo, że w pierwszych opisach (Earle 1968) podawano nawet dwukrotnie większy poziom żelaza w istocie czarnej chorych na chorobę Parkinsona w stosunku do kontroli, to w następnych pracach opisywano różnice rzędu jedynie 30% (Dexter i in. 1991). Są również prace, w których w ogóle nie stwierdzono różnic w zawartości żelaza w istocie czarnej w chorobie Parkinsona w stosunku do kontroli (Uitti i in. 1989). My również stosując metodę spektroskopii Mössbauera nie znaleźliśmy różnic w ilości żelaza pomiędzy istotą czarną chorych na chorobę Parkinsona a kontrolą (Bauminger i in. 1993, Gałązka-Friedman i in. 1993).

Żelazo jest gromadzone i przechowywane w bezpieczny sposób w ferrytynie. Istnieją doniesienia o obniżeniu poziomu ferrytyny w istocie czarnej w chorobie Parkinsona (Dexter i in. 1991). Gdyby tak rzeczywiście było, to nie byłoby konieczności zmiany poziomu żelaza dla przyspieszania przez niego procesów oksydacyjnych. Obniżenie poziomu ferrytyny mogłoby powodować niemożność

bezpiecznego przechowywania żelaza wewnątrz ferrytyny. To mogłoby prowadzić do jego uwalniania się i po redukcji do formy Fe^{2+} , do tworzenia, przez reakcję Fentona, wolnych rodników. Nie należy jednak zapominać, że są również doniesienia o podwyższeniu poziomu ferrytyny w istocie czarnej w chorobie Parkinsona (Riederer i in. 1989). Zgromadzone dane na temat zmian w poziomie żelaza w istocie czarnej w chorobie Parkinsona doprowadziły do sformułowania przez Youdim i in. (1989) hipotezy, że choroba Parkinsona w istocie jest przewlekłą postępującą żelazicą (*siderosis*) istoty czarnej.

Pozostaje jednak otwartym zagadnienie, na ile wzrost poziomu żelaza (zakładając, że rzeczywiście do niego dochodzi) jest cechą charakterystyczną tej właśnie choroby. Otóż okazuje się, że wzrost poziomu żelaza opisano w różnych chorobach zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego (zwyrodnienie wieloukładowe, postępujące porażenie nadjądrowe, płasawica Huntingtona) w tych strukturach, które w przebiegu choroby ulegają zwyrodnieniu (Dexter i in. 1991). Jednak w odróżnieniu od choroby Parkinsona, w tych przypadkach chorobowych nie dochodzi do obniżenia poziomu ferrytyny.

Istnieje zatem wiele dowodów na to, że istota czarna w przebiegu choroby Parkinsona jest pod stałym wpływem stresu oksydacyjnego. Pozostaje jednak otwartym pytanie, czy stres oksydacyjny jest pierwotną przyczyną zwyrodnienia komórek istoty czarnej, czy też jest jedynie następstwem innego procesu patologicznego.

Ostatnio zaczęto przypisywać duże znaczenie zaburzeniom funkcji mitochondriów komórek istoty czarnej. Wspomniana na początku egzogenna toksyna MPTP powoduje zniszczenie istoty czarnej przez zahamowanie kompleksu I w mitochondrium (Mizuno i in. 1988). Okazuje się, że funkcja kompleksu I jest w podobny sposób zaburzona w przebiegu choroby Parkinsona (Schapira i in. 1990a). Jest przy tym istotne, że uszkodzenie funkcji kompleksu I w chorobie Parkinsona dotyczy jedynie mitochondriów istoty czarnej i nie zostało stwierdzone w innych strukturach (jądro ogoniaste, skorupa, gałka biała, kora mózgowa czy mózdzek) (Schapira i in. 1990b). Szczególnie istotne jest stwierdzenie przez tych samych autorów, że w innych chorobach neurodegeneracyjnych o podobnej symptomatologii (zwyrodnienie wieloukładowe) aktywność kompleksu I w istocie czarnej jest prawidłowa. Może to sugerować, że niewydolność kompleksu I w chorobie Parkinsona jest pierwotna, a nie wtórna do zaniku komórkowego. Zahamowanie prawidłowej czynności kompleksu I może zwiększyć produkcję O_2^- . Jak już napisano wyżej, dysmutaza nadtlenkowa (SOD) powoduje przemianę O_2^- w H_2O_2 . Nadtlenek wodoru z kolei powoduje powstawanie wolnych rodników hydroksylowych, które prowadzą, według tej hipotezy, do peroksydacji lipidów błon komórkowych i w konsekwencji do śmierci komórki.

Podsumowując, należy podkreślić, że nie jest znany czynnik etiologiczny choroby Parkinsona. Można jednak z dużym prawdopodobieństwem przyjąć następujący ciąg zdarzeń, prowadzących do pojawienia się objawów choroby: czyn-

nik genetyczny determinujący wyjściową liczbę komórek istoty czarnej, a być może również funkcjonowanie systemu obronnego komórki („zmiatacze” wolnych rodników), warunkuje podatność na działanie innych czynników, egzo- lub endogennych. Do czynników egzogennych mogą należeć substancje toksyczne, podobne do MPTP, wykazujące powinowactwo do komórek istoty czarnej. Rola czynników endogennych jest zapewne bardziej istotna. Do nich należą wolne rodniki produkowane w reakcjach oksydoredukcyjnych w obecności względnie nadmiernej ilości żelaza. Względnie nadmierna ilość żelaza może być spowodowana endogennym uszkodzeniem białka przechowującego w bezpieczny sposób żelazoferrytyny. Nadmierna produkcja wolnych rodników może też być spowodowana uszkodzeniem funkcji mitochondriów komórek istoty czarnej.

Jest jednak oczywistym, że w sprawie przyczyny choroby Parkinsona istnieje znacznie więcej pytań niż odpowiedzi.

PARKINSON'S DISEASE — FACTS, OPINIONS, HYPOTHESES

Summary

The author presents current opinions on the possible etiology of Parkinson's disease. Several etiological factors are discussed: 1) genetic predisposition, 2) premature ageing, 3) endogenous or environmental toxin, and 4) free radical hypothesis. Arguments in favor and against each of the theories are given. Current knowledge points to multifactorial etiology of the disease.

LITERATURA

- Barbeau A., 1973. *Aging and extrapyramidal system*. J. Am. Geriatr. Soc., 21, 145–149.
- Barbeau A., 1986. *Parkinson's disease: clinical features and etiopathology*. [W:] P. J. Vinken, G. W. Bruyn, H. L. Klawans (red.), *Handbook of clinical neurology*. Vol. 5 (49), *Extrapyramidal disorders*. Elsevier, Amsterdam, 87–152.
- Barbeau A., Pourcher E., 1982. *New data on the genetics of Parkinson's disease*. Can. J. Neurol. Sci., 9, 53–60.
- Barbeau A., Roy M., 1984. *Familial subsets of idiopathic Parkinson's disease*. Can. J. Neurol. Sci., 11, 144–150.
- Bauminger E. R., Barcikowska M., Friedman A., Gałazka-Friedman J., Hechel D., Novik I., 1993. *Does iron play a role in Parkinson's disease? Hyperfine Interactions* (w druku).
- Bernheimer H., Birkmayer W., Hornykiewicz O., Jellinger K., Seitelberger F., 1973. *Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington*. J. Neurol. Sci., 20, 415–455.
- Burn D. J., Mark M. H., Playford E. D., Maraganore D. M., Zimmerman T. R., Duvoisin R. C., Harding A. E., Marsden C. D., Brooks D. J., 1992. *Parkinson's disease in twins studied with 18F-dopa and positron emission tomography*. Neurology, 42, 1894–1900.
- Charcot J. M., 1880. *De la paralysie agitante. Leçons sur les maladies du système nerveux, recueillies et publiées par Bourneville*. Paris, 1, 155–188.
- Davis G. C., Williams A. C., Markey S. P., Ebert M. H., Caine E. D., Reichert C. M., Kopin I. P., 1979. *Chronic parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues*. Psychiatry Res., 1, 649–654.

- Dexter D. T., Carter C. J., Wells F. R., Javoy-Agid F., Agid Y., Lees A., Jenner P., Marsden C. D., 1989. *Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease*. J. Neurochem, 52, 381–389.
- Dexter D. T., Carayon A., Javoy-Agid F., Agid Y., Wells F. R., Daniel S. E., Lees A. J., Jenner P., Marsden C. D., 1991. *Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia*. Brain, 114, 1953–1957.
- Duvoisin R. C., 1984. *Is Parkinson's disease acquired or inherited?* Can. J. Neurol. Sci., 11, 151–155.
- Duvoisin R. C., 1991. *The genetics of Parkinson's disease: a review*. [W:] U. K. Rinne, T. Nagatsu, R. Horowski (red.) International Workshop Berlin Parkinson's disease. Medcom. Europe BV, 38–60.
- Earle K. M., 1968. *Studies in Parkinson's disease including X-ray fluorescent spectroscopy of formalin fixed brain tissue*. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 27, 1–14.
- Ehringer H., Hornykiewicz O., 1960. *Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems*. Klin. Wochenschr., 38, 1236–1239.
- Gałązka-Friedman J., Bauminger E. R., Friedman A., Barcikowska M., Suwalski J., Hechel D., 1993. *Mössbauer spectroscopy of iron in parkinsonian and control substantia nigra*. (W przygotowaniu).
- Golbe L. I., Di Iorio G., Bonavita V., Miller D. C., Duvoisin R. C., 1990. *Autosomal dominant Parkinson's disease*. Ann. Neurol., 27, 276–282.
- Hornykiewicz O., 1985. *Brain dopamine and aging*. Interdiscipl. Topics Gerontol., 19, 143–155.
- Hornykiewicz O., Pifl Ch., Kish S. J., Shannak K., Schingnitz G. 1989. *Biochemical changes in idiopathic Parkinson's disease, aging, and MPTP parkinsonism: similarities and differences*. [W:] D. B. Calne, G. Comi, D. Crippa, R. Horowski, M. Trabucchi (red.), Parkinsonism and aging. Raven Press, New York, 57–67.
- Jankowski A., Lewandowicz-Uszyńska A., 1992. *Wolne rodniki w patologii chorób człowieka*. Kosmos, 41, 147–158.
- Jenner P., 1991. *Mechanisms of cell death in Parkinson's disease*. PanEuropean Society of Neurology Second Congress, Vienna December 7–12, 1991. Book of abstracts, 50.
- Koller W., O'Hara R., Weiner W., Lang A., Nutt J., Agid Y., Bonnet A. M., Jankovic J., 1986. *Relationship of aging to Parkinson's disease*. Adv. Neurol., 45, 317–321.
- Kish S. J., Morito C., Hornykiewicz O., 1985. *Glutathione peroxidase activity in Parkinson's disease*. Neurosci. Lett., 58, 343–346.
- Langston J. W., Forno L. S., Robert C. S., Irwin I., 1984. *MPTP causes selective damage to the zona compacta of the substantia nigra in the squirrel monkey*. Brain Res, 292, 390–394.
- Martilla R. J., 1987. *Epidemiology*. [W:] W. C. Koller (red.) Handbook of Parkinson's disease. Marcel Dekker, Inc., 25–50.
- Martilla R. J., Rinne U. K., 1976. *Arteriosclerosis, heredity and some previous infections in the etiology of Parkinson's disease*. Clin. Neurol. Neurosurg., 79, 46–56.
- Martin W. E., Young W. I., Anderson V. E., 1976. *Parkinson's disease. A genetic study*. Brain, 96, 495–506.
- McGeer P. L., Itagaki S., Akiyama H., McGeer E. G., 1988. *Rate of cell death in parkinsonism indicates active neuropathological process*. Ann. Neurol. 24, 574–576.
- McGeer P. L., Itagaki S., Akiyama H., McGeer E. G., 1989. *Comparison of neuronal loss in Parkinson's disease and aging*. [W:] D. B. Calne, G. Comi, D. Crippa, R. Horowski, M. Trabucchi (red.) Parkinsonism and aging. Raven Press, New York, 25–34.
- Mizuno Y., Suzuki K., Sone N., Saitoh T. 1988. *Inhibition of mitochondrial respiration by MPTP in mouse brain in vivo*. Neurosci. Lett., 91, 349–353.
- Parker W. D., Boyson S. J., Parks J. K., 1989. *Abnormalities of the electron transport chain in idiopathic Parkinson's disease*. Ann. Neurol., 26, 719–723.

- Perry T. L., Godin D. V., Hansen S., 1982. *Parkinson's disease: a disorder due to nigral glutathione deficiency?* Neurosci. Lett., 33, 305–310.
- Pryor W. A., 1984. *Free radicals in autoxidation and in aging*. [W:] D. Armstrong, R. S. Sohal, R. G. Cutler, T. F. Slater (red.), *Free radicals in molecular biology, aging and disease*. Raven Press, New York, 13–42.
- Rajput A. H., Uitti R. J., Stern W., 1987. *Geography, drinking water chemistry, pesticides, and herbicides and etiology of Parkinson's disease*. Can. J. Neurol. Sci., 14, 414–418.
- Riederer P., Sofic E., Rausch W. D., Schmidt B., Reynolds G. P., Jellinger K., Youdim M. B. H., 1989. *Transition metals, ferritin, glutathione, and ascorbic acid in parkinsonian brains*. J. Neurochem., 52, 515–520.
- Saggu H., Cooksey J., Dexter D. T., Wells F. R., Lees A., Jenner P., Marsden C. D., 1989. *A selective increase in particulate superoxide dismutase activity in parkinsonian substantia nigra*. J. Neurochem., 53, 692–698.
- Schapira A. H. V., Cooper J. M., Dexter D., Clark J. B., Jenner P., Marsden C. D., 1990a. *Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease*. J. Neurochem., 54, 823–827.
- Shapira A. H. V., Mann V. M., Cooper J. M., 1990b. *Anatomic and disease specificity of NADH CoQ reductase (complex I) deficiency in Parkinson's disease*. J. Neurochem., 55, 2142–2145.
- Sofic E., Riederer P., Heinsen H., Beckmann H., Reynolds G. R., Hebenstreit G., Youdim M. B. H., 1988. *Increased iron (III) and total iron content in post mortem substantia nigra of parkinsonian brain*. J. Neural. Trans., 74, 199–205.
- Stern G., 1989. *Did Parkinsonism occur before 1817?* J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, sp. suppl, 11–12.
- Tanner C. M., Chen B., Wang W., 1989. *Environmental factors and Parkinson's disease: a case control study in China*. Neurology, 39, 660–664.
- Tretiakoff C., 1919. *Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering*. Thesis, Paris.
- Uitti R. J., Rajput A. H., Rozdilsky B., Bickis M., Wollin T., Yuen W. K., 1989. *Regional metal concentrations in Parkinson's disease, other chronic neurological diseases, and control brains*. Can. J. Neurol. Sci., 16, 310–314.
- Ward C. D., Duvoisin R. C., Ince S. E., Nutt J., Eldridge R., Calne D. B. 1983. *Parkinson's disease in 65 pairs of twins and in a set of quadruplets*. Neurology, 33, 815–824.
- Youdim M. B. H., Ben-Shachar D., Riederer P., 1989. *Is Parkinson's disease a progressive siderosis of substantia nigra resulting in iron and melanin induced neurodegeneration?* Acta Neurol. Scand., 126, 47–54.