

Boala Parkinson: aspecte clinico-terapeutice

Cuvânt înainte	5
Abrevieri	6
1. Introducere	7
2. Epidemiologia bolii Parkinson	9
3. Ganglionii bazali	11
3.1. Striatul	11
3.2. Globul palid (globul pallidus, pallidum)	12
3.3. Substanța neagră (substantia nigra)	12
3.4. Nucleul subthalmic	12
3.5. Conexiunile ganglionilor bazali	13
3.6. Rolul ganglionilor bazali în reglarea motilității	14
4. Etiopatogenia bolii Parkinson	17
4.1. Etiologie	17
4.2. Patofiziologie	23
4.3. Patogeneză	25
5. Clasificarea sindroamelor parkinsoniene	33
5.1. Boala Parkinson	34
5.2. Atrofii multisistem (MSA)	37
5.3. Paralizia supranucleară progresivă (Boala Steele-Richardson-Olszewski)	38
5.4. Sindroame parkinsoniene în demențe	40
5.5. Sindroame parkinsoniene de etiologie cunoscută	42
6. Tratamentul bolii Parkinson	47
6.1. Substituția dopaminergică	47
6.2. Agoniștii dopaminergici	53
6.3. Anticolinergicele	63
6.4. Amantadina	64
6.5. Inhibitorii de catecol-o-metil transferază	65
6.6. Inhibitorii de mono-amino-oxidază de tip B	67
7. Complicațiile motorii în boala Parkinson	73
7.1. Complicațiile motorii	73
8. Complicații nonmotorii în BP	91
8.1. Tulburări psihiatrice	93
8.3. Acatisia	101
8.4. Tulburările de somn	101
9. Boala Parkinson avansată	103
9.1. Situațiile de criză în boala Parkinson	104
9.2. Terapiile asistate de dispozitiv în BPA	106

2. Epidemiologia bolii Parkinson

Prevalența BP (numărul total al bolnavilor, într-o perioadă determinată, la nivelul populației) în Europa și America de Nord este 100 – 200/100 000 locuitori. În Asia de Est prevalența este mai mică, 80 – 100/100 000 locuitori. Date asemănătoare au fost prezentate și în legătură cu populația de culoare pe continentul nord-american. Aceste diferențe de prevalență (considerate de mulți autori datorate atât diferențelor în evaluarea datelor epidemiologice, cât și accesibilității sistemelor de asistență medicală respectiv a speranței de viață) reprezintă un potențial interes și din punct de vedere al etiologiei (expunere la factori de mediu, distribuția unor gene de susceptibilitate etc.). Numărul cazurilor de boală Parkinson este în continuă creștere la nivel mondial: astfel dacă la finele anilor '80 specialiștii luau în calcul 10 milioane de pacienți, până în 2020 se estimează o creștere de până la 40 de milioane de cazuri.^[1-4]

Incidența standardizată a BP (numărul cazurilor noi pe o perioadă dată) este de 10 - 20/100 000 locuitori/an. Raportul bărbați/femei este de aproximativ 1,5/1. Este sugerat un potențial efect neuroprotector al hormonilor estrogeni, însă dovezile în acest sens se lasă așteptate. Ca regulă generală se poate afirma că 1% din populația de peste 65 de ani este afectată, incidența trece de 4% la vârsta de peste 80 de ani. Debutul bolii în majoritatea cazurilor este între 40 și 70 de ani, cu un vârf în decada a șasea. Cazurile cu debut mult mai precoce (parkinsonism juvenil) sunt considerate ca având un „pattern” diferit al degenerării nigrostriate și sunt cel mai adesea determinate genetic.^[5-10]

Bibliografie selectivă

1. de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 525-535.
2. Dézsi L, Vécsei L. Monoamine Oxidase B Inhibitors in Parkinson's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2017; 16: 425-439.
3. Schapira AHV. Monoamine oxidase B inhibitors for the treatment of Parkinson's disease: a review of symptomatic and potential disease-modifying effects. *CNS Drugs.* 2011; 25: 1061-1071.
4. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013; 20: 5-15.
5. Oertel W, Schulz JB. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J Neurochem.* 2016; 139 Suppl 1: 325-337.
6. Skogar Ö, Nilsson M, Törnåge CJ, et al. National surveys: a way to manage treatment strategies in Parkinson's disease? Pharmaceutical prescribing patterns and patient experiences of symptom control and their impact on disease. *J Multidiscip Healthc.* 2013; 6: 239-247.

7. Li J, Chen D, Song W, et al. Survey on general knowledge on Parkinson's disease in patients with Parkinson's disease and current clinical practice for Parkinson's disease among general neurologists from Southwest China. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014; 118: 16-20.
8. sp Peretz C, Segev H, Rozani V, et al. Comparison of Selegiline and Rasagiline Therapies in Parkinson Disease: A Real-life Study. *Clin Neuropharm.* 2016; 39: 227-231.
9. Tárczy M, Takáts A. Parkinson-szindróma. Springer Hungarica, Budapest, 1994: 13-142.
10. Cheryl H. Waters Diagnosis and Management of Parkinson's Disease, Professional Communications, Inc. 2008: 11-250.

3. Ganglionii bazali

Ganglionii bazali (nucleii cenușii bazali) constituie o unitate funcțională datorită interconexiunilor lor anatomo-funcționale. Includ următoarele structuri subcorticeale: nucleul caudat (NC), putamenul (PUT), globul palid (GP), nucleul subthalamic (NST) respectiv substanța neagră (SN). NC și PUT (cu structură histologică asemănătoare) formează neostriatul (striatul), care reprezintă structura aferentă principală, fiind considerat „poarta de intrare în sistem”.^[1,2]

3.1. Striatul

Este format de aproximativ 110 milioane de neuroni în ambele emisfere. În afara acestor celule striatale, cu neurotransmisie GABA-ergică (acid gama-amino-butiric, GABA), mai există un număr mic (aproximativ 5%) de neuroni intercalari, cu transmisie acetilcolinergică (ACh). Căile aferente ale striatului sunt reprezentate de două sisteme cu importanță majoră. Primul este format din fibre de origine corticală (predominant piramidale) și fibre originare din centrul median al talamusului. Neuromediatorul fibrelor cortico-striate respectiv talamo-striate este glutamatul (GLU). Al doilea sistem aferent este format din fibre nigrostriate, având punct de plecare substanța neagră (pars compacta, SNc). Acestea din urmă folosesc ca neuromediator dopamina (DA). Fibrele glutamatergice au efect excitator, cele dopaminergice pot avea efect excitator sau inhibitor, în funcție de tipul de receptori asupra cărora acționează. Aceștia sunt de două tipuri: receptorii D1 (cu subtipurile D1 și D5) care activează, respectiv receptorii D2 (cu subtipurile D2, D3 și D4) care inhibă adenilciclaza. Această divizare a sinapselor dopaminergice arată modul complex în care acestea pot modula neurotransmisia cortico-striată.^[1,3]

Cercetări imunohistochimice recente au demonstrat că sub omogenitatea aparentă (la examenul microscopic) a striatului se ascunde de fapt o heterogenitate complexă. Astfel neuronii striatali purtători de receptori D1 folosesc ca neuromedieri pe lângă GABA și substanța P (sP) respectiv dynorphina (Dyn) iar cei purtători de receptori D2 au ca neurotransmiter GABA, enkefalina (ENK) și neurotensina (NEU).

Striatul nu este omogen nici din punct de vedere funcțional. Ganglionii bazali sunt parte integrantă a mai multor circuite de reverberație paralele. Caracteristica comună a acestor circuite este faptul că impulsurile vehiculate de acestea pornesc din arii corticale cu funcții bine definite, tranzitează diferite conexiuni la nivelul ganglionilor bazali, se proiectează pe anumiți nuclei talamici, de unde revin în ariile corticale de origine. Pe tot acest traiect este păstrată o somatotopie strictă. În afara acestor circuite motorii au mai fost descrise circuite oculomotorii, orbito-frontale laterale,

frontale dorso-laterale și cingulare anterioare. Circuitele motorii sunt legate în imensa lor majoritate de PUT, de aici tendința de a-l numi striatul motor. Aferențele acestuia provin mai ales din ariile motorii suplimentare și ariile premotorii, iar în mai mică măsură din ariile senzitive (Brodman 5). Aferențele trec prin nucleii talamici ventral anterior (VA) și ventral lateral (VL) proiectându-se mai ales în ariile motorii suplimentare, dar și ariile premotorii respectiv cortexul motor. Patologia parkinsoniană poate fi deci considerată ca o manifestare clinică a deaferentării ariei motorii suplimentare. Conceptul că BP este o afecțiune „extrapiramidală” cu semne „extrapiramidale” s-a bazat pe teoria conform căreia impulsurile provenite din striat ajung la măduvă, dar pe alte căi decât cele cortico-spinale („piramidale”), deci „extrapiramidale”. La începutul anilor '80 s-a demonstrat că striatul motor (în esență PUT) nu are căi eferente spre trunchiul cerebral sau măduva spinării, ci este parte integrantă a circuitului cortico-striato-talamo-cortical. Astfel eferențele striatului ajung pe calea striato-talamo-corticală în zonele corticale motorii, în special aria motorie suplimentară. O consecință firească a acestei recunoașteri este tendința de a renunța la termenul de „extrapiramidal”.^[1,4]

3.2. Globul palid (globul pallidus, pallidum)

Denumirea este dată de numărul mare de fibre mielinizate care tranzițează la acest nivel și care dau o culoare deschisă acestei structuri. Celularitatea este mult redusă în comparație cu striatul, este de doar 1:20. Pe lângă celulele palidale propriu-zise, mai conține și un număr redus de neuroni intercalari. Este împărțit în două părți distincte de o lamă subțire (lamina medullaris interna); astfel, distingem globul palid intern (GPi) și globul palid extern (GPe). GPi, care are o structură asemănătoare cu cea a părții reticulată a substanței negre (SNr) formează „poarta de ieșire” din sistem.^[5]

3.3. Substanța neagră (substantia nigra)

Reprezintă o zonă strategică a ganglionilor bazali. Neuronii situați mai ventral (pars reticularis, SNr) au structură asemănătoare cu cei din GPi, formând cu aceștia o unitate funcțională distinctă. Neuronii din partea dorsală (pars compacta, SNC) produc DA și, în cursul vieții acumulează un conținut ridicat de pigment (neuromelanină), ca produs final al degradării metabolice a DA. Axonii acestor neuroni formează tractul nigrostriat.

3.4. Nucleul subtalamic

Este format în cea mai mare parte din celule multipolare mari. Are legături nemijlocite cu ariile corticale motorii.

3.5. Conexiunile ganglionilor bazali

Conexiunile dintre diferitele componente ale ganglionilor bazali sunt complexe și multiple. Unele dintre ele au un rol subordonat și sunt doar parțial cunoscute. Ganglionii bazali primesc informații „externe” virtual din toate zonele cortexului cerebral, nucleii talamusului, sistemul limbic (amigdală, hipocampus). Fluxul de informații între diferitele circuite de reverberație este într-o mare măsură despărțit, fapt explicat de numărul redus de interneuroni respectiv colaterale axonale. În cazul multor circuite însă se remarcă și un fenomen de convergență, deoarece numărul de celule striatale este mai mic decât numărul fibrelor aferente corticostriatale, respectiv neuronii „țintă” din complexul GPI-SNr sunt mai reduși la număr în comparație cu neuronii striatali.

3.5.1. Aferențele ganglionilor bazali

Volumul cel mai mare de fibre aferente ajunge în striat prin proiecțiile cortico-striate, care sunt glutamatergice și au efect excitator (se presupune existența și a unui alt mediator, încă neidentificat). A doua categorie de aferențe este dată de proiecțiile talamo-striate (glutamatergice), cu originea în centrul median al talamusului. De remarcat importanța faptului că acesta are conexiuni directe cu arii din cortexul motor. Alte surse de aferențe sunt locus coeruleus (conexiuni noradrenergice) și nucleii rafeului (conexiuni serotonergice).

3.5.2. Conexiunile interne ale ganglionilor bazali

Tractul nigrostriat

Fibrele dopaminergice emergente din zona compactă a substanței negre fac sinapse cu neuronii putaminali (GABA-ergici) și neuronii intercalari (colinergici).

Tractul strio-palidal

Asigură principala aferență la GP. Circuitul cortex-ganglioni bazali-talamus-cortex la nivelul PUT se împarte în două căi (după modul în care ajung la complexul GPI-SNr, care este „poarta de ieșire” din sistem). Calea directă pornită din neuronii putaminali de origine (cu transmisie GABA-ergică și având co-transmiteri sP și Dyn, iar la suprafață receptori dopaminergici de tip D1), ajunge nemijlocit în GPI-SNr. Calea indirectă asigură legături polisynaptice între neuronii putaminali de origine (GABA-ergici, având co-transmiter ENK, iar la suprafață receptori dopaminergici de tip D2) și complexul GPI-SNr. Astfel o primă sinapsă se face la nivelul GPe, de unde fibrele ajung la NST, al cărui neuroni glutamatergici (excitatori) proiectează spre GPI-SNr.

3.5.3. Eferențele ganglionilor bazali

Axonii neuronilor din complexul GPI-SNr se proiectează spre nucleii VA și VL ai talamusului, iar fibrele care pleacă din VA și VL (fibre glutamatergice) ajung în cortexul motor, închizând astfel circuitul. Ganglionii bazali prin aceste conexiuni talamo-corticale influențează activitatea cortexului motor.

3.6. Rolul ganglionilor bazali în reglarea motilității

O caracteristică esențială a circuitelor de reverberație care trec prin ganglionii bazali este faptul că nu au eferențe directe spre măduvă (acele puține fibre care coboară spre trunchiul cerebral au un rol neglijabil după cunoștințele noastre actuale). În sistemul ganglionilor bazali intră numai informații somato-senzoriale prelucrate de cortex. Impulsurile care asigură reglarea motilității, originare din ganglionii bazali, ajung prin intermediul talamusului (nucleii VA și VL) predominant în ariile motorii suplimentare. De aici rezultă că activitatea acestora nu influențează nemijlocit efectuarea unor mișcări ci ajută la proiectarea și executarea unor mișcări complexe.

Ganglionii bazali pot stimula sau inhiba selectiv anumite mișcări. Au rol în inițierea mișcărilor voluntare, în determinarea direcției și amplitudinii mișcărilor respectiv un control permanent al proiectului mișcărilor pe baza feed-back-ului proprioceptiv (este controlată astfel nu numai executarea mișcării ci și rezultatul final).

Se diferențiază „circuitul striat” și „circuitul cerebelar” a căror funcții și proiecții corticale sunt diferite. Astfel „circuitul striat” primește aferențe din majoritatea zonelor corticale, trece prin talamus (nucleii VA, VL și medio-dorsali) și se proiectează spre cortex, în principal spre aria motorie suplimentară. „Circuitul cerebelar” primește aferențe în principal din cortexul motor, cel somato-senzorial și de asociație iar eferențele se proiectează pe cale dento-talamică în principal spre cortexul motor primar și ariile premotorii.

La nivel striatal DA pare să faciliteze transmisia pe calea directă respectiv să inhibe transmisia pe cea indirectă (prin intermediul receptorilor de tip D1 respectiv D2). Pierderea echilibrului între activitatea căilor directe și indirecte duce la disfuncționalități ale circuitelor care se manifestă clinic ca și boli ale ganglionilor bazali (movement disorders)^[1,6]

Bibliografie selectivă

1. Obeso JA, Marin C, Rodriguez-Oroz C, Blesa J, Benitez-Temiño B, Mena-Segovia J, Rodríguez M, Olanow CW. The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. *Ann Neurol*. 2008 Dec;64 Suppl 2:S30-46
2. Centonze D, Calabresi P, Giacomini P, et al. Neurophysiology of Parkinson's disease: from basic research to clinical correlates. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 2006-2013.
3. Nakano K, Kayahara T, Tsutsumi T, Ushiro H. Neural circuits and functional organisation of the striatum. *J Neurol* 2000; 247 (Suppl. 5): V/1-V/15.
4. Klivényi P, Vécsei L. A mozgászavarok pathomechanismusa. In: Takáts A (ed). *Parkinson-kór és egyéb mozgászavarok*, Melancia Kiadó, Budapest, 2001: 29-43.
5. Chase NT, Oh JD. Striatal mechanisms and pathogenesis of parkinsonian signs and motor complications. *Ann Neurol* 2000; 47 (Suppl. 1): S122-S129.
6. Harcos P. A basal ganglionok motoros működése. In: Takáts A (ed). *Parkinson-kór és egyéb mozgászavarok*, Melancia Kiadó, Budapest, 2001: 1-12.

4. Etiopatogenia bolii Parkinson

Datele din literatura ultimilor ani conturează conceptul conform căruia o multitudine de aspecte de patologie, de la tulburarea de procesare intracelulară a proteinelor la neuroinflamație, disfuncția mitocondrială și alterarea vehiculării unor neurotransmiteri în rețelele neuronale ale creierului conduc în final la un sindrom complex denumit boala Parkinson.

4.1. Etiologie

4.1.1. Vârsta ca factor de risc

Încă la începutul secolului XX, Gowers a presupus ca posibilă cauză a BP procesul de „îmbătrânire precoce”. Debutul bolii între decada a 5-a și a 6-a, cu creșterea semnificativă a frecvenței odată cu avansarea vârstei (frecvența maximă între 60 - 70 ani) este argumentul principal, din punct de vedere epidemiologic, al rolului vârstei ca factor de risc. La ora actuală însă este dificil de precizat ce poate fi acceptat ca fiziologic și ce este patologic în procesul de îmbătrânire, respectiv dacă procesele fiziopatologice din BP sunt elemente ale unui complex proces de „senilitate precoce”.

SNC nu se schimbă uniform odată cu avansarea vârstei. Este unanim acceptată degradarea mai rapidă a sistemului dopaminergic mesostriatal, în timp ce alte structuri suferă modificări ne semnificative sau rămân neschimbate. Există observații conform cărora degenerarea sistemului dopaminergic legată de vârstă este mai importantă la bărbați (de reținut că raportul bărbați/femei în BP este supraunitar în toate statisticile). Odată cu avansarea vârstei, și în condiții fiziologice, se remarcă o distrucție mai accentuată a neuronilor substanței negre (SN), iar concentrația dopaminei (DA) poate ajunge la jumătate din valoarea avută la naștere. Este demonstrată, de asemenea, în paralel cu vârsta, scăderea activității tirozin-hidroxilazei și a dopa-decarboxilazei (DDC), respectiv accentuarea activității MAO-B (în special la nivelul SN), aspecte care duc toate la un deficit de DA. Într-o accepțiune extremă, am putea deci enunța, că la o vârstă „suficient de avansată”, apariția semnelor parkinsoniene ar fi obligatorii (fapt infirmat însă de practica cotidiană; vârsta avansată nu poate fi privită ca boală). Împotriva acestei teorii amintim și observația conform căreia DA administrată persoanelor vârstnice (îmbătrânire fiziologică) nu duce la ameliorarea performanțelor motorii.^[1]

La ora actuală se consideră că agravarea semnelor „axiale” (mersul și reflexele posturale) este rezultatul comun atât al bolii cât și al procesului de îmbătrânire. Studii comparative la parkinsonieni cu debutul bolii la vârstă medie respectiv avansată, au raportat în mod constant scoruri UPDRS

mai ridicate pentru cei din urmă (considerând durata bolii comparabilă). În mod specific au fost obținute scoruri mai mari pentru rigiditate, bradikinezie, tulburări axiale, dar nu și pentru tremor.^[2]

4.1.2. Genetica bolii Parkinson

Însuși James Parkinson (1755-1824) în descrierea originală „An Essay on the Shaking Palsy” a considerat afecțiunea ca fiind una genetică. Ulterior, pentru mai mult de un secol, s-a considerat rolul factorilor de mediu ca fiind determinant în inițierea proceselor fiziopatologice care duc în final la boală. În ultimele decenii au fost identificate 16 gene care cauzează formele cu transmitere monogenică a bolii. Cu toate acestea, mutațiile și locus-urile deocamdată identificate par a fi responsabile doar într-un număr relativ mic de cazuri. Substratul genetic al majorității cazurilor de BP, care nu prezintă un model clar, mendelian, de transmitere, rămâne încă neidentificat.^[3-5]

Studiile caz-control au indicat o creștere de 2 - 14 ori a incidenței bolii la rudele apropiate ale bolnavilor cu BP. Un alt aspect important este că deși rata concordanței la gemenii monoziagoți, pentru boala evidentă clinic, este mică, ea este mult mai mare dacă prin tehnici de neuroimagică moderne (tomografie cu emisie de pozitroni - PET, tomografie computerizată cu emisie unică de fotoni - SPECT) se urmărește rata declinului subclinic al funcției dopaminergice striatale.^[6]

Mutații ale genei pentru alfa-sinucleină

Piatra de hotar în cercetările geneticii BP este considerată descoperirea unei mutații a genei de pe cromozomul 4q21-q23 care encodează alfa-sinucleina (gena Park 1). S-a demonstrat astfel că mutația unei singure gene poate determina BP.

Rolul important al alfa-sinucleinei în patogeneza BP este suspectat nu numai datorită acestei mutații în formele de BP familială ci și pentru faptul că aceasta este un constituent de bază al corpurilor Lewy (caracteristici BP idiopatice).^[7]

Alfa-sinucleina este o proteină solubilă, cu greutate moleculară mică, prezentă în majoritatea regiunilor cerebrale, însă cu localizare preponderentă la nivelul terminațiilor nervoase presinaptice. Forma mutantă a alfa-sinucleinei se supune unui proces de auto-agregare care în final duce la formarea unor fibrile de tipul corpurilor Lewy. Nu se cunoaște cauza agregării „spontane” a alfa-sinucleinei în BP sporadică și nici care sunt factorii și modul în care aceștia ar putea determina locul de precipitare (fapt ce ar permite diferențierea BP de alte „sinucleinopatii”, cum ar fi „demențele cu corpi Lewy”). De asemenea, nu se poate explica selectivitatea relativă a lezării neuronale limitată la celulele dopaminergice, în condițiile prezenței alfa-sinucleinei în majoritatea arilor cerebrale.^[7-10]

Mutații ale genei Parkin

A doua genă descrisă ca având rol în patogenia BP este gena Park 2, (identificată pe brațul lung al cromozomului 6q23-27). S-a demonstrat că mutațiile genei Park 2 sunt responsabile de producerea unei forme autosomal recesive de parkinsonism juvenil. Park 2 este o proteină localizată în citosol, dar asociată și membranelor, ce funcționează ca o ubiquitin-ligază în calea de degradare a proteinelor. Mutațiile Park 2 par să fie cea mai frecventă cauză de BP cu debut precoce (un recent studiu european identificând mutații ale genei parkin la 47% dintre pacienții cu parkinsonism precoce). În condiții normale gena codifică o proteină numită „parkin”, formată din 465 aminoacizi. Un studiu francez efectuat pe un lot de 100 pacienți cu BP cu debut precoce al bolii (înainte de 45 ani), a arătat mutații ale genei la 77% din cazurile cu debut înainte de 20 ani.^[2]

De remarcat însă faptul că această formă de BP este caracterizată de o degenerare nigrică fără prezența corpurilor Lewy (considerați „marca neuropatologică” specifică BP). S-a conturat astfel ipoteza că neurodegenerarea nigrică selectivă este produsă de mai multe perturbări metabolice (deocamdată neidentificate) care implică la un moment dat alfa-sinucleina și parkin. În funcție de natura exactă a acestor perturbări, formarea corpurilor Lewy poate sau nu să reprezinte o caracteristică a procesului degenerativ.^[11-13]

Factori de risc genetici. Alte mutații posibile

A treia genă descoperită este Park 3, având locusul pe 2p13. Mutațiile acesteia ar fi responsabile de anumite forme de parkinsonism autosomal dominant, însă nu a fost încă descoperită proteina codificată de aceasta.

În ultimii 10 ani au mai fost descrise 10 gene și locus-urile acestora, care ar putea fi asociate cu BP cu debut precoce (Tabel 1.). Cea mai investigată este gena Park 8. O singură mutație a dardarinei (Park 8), cunoscută ca LRRK2 (Leucine-Rich Repeat Kinase) pare să fie cea mai frecventă identificată atât în cazurile familiale de BP (2,8-6,6%) cât și în cele sporadice (2-8%). Această mutație nu a fost descrisă în sindroamele parkinsoniene altele decât BP idiopatică respectiv boala Alzheimer. Produce BP cu tablou clinic obișnuit, cu debut la vârste variabile și răspuns bun la L-dopa (și dezvoltare ulterioară de complicații motorii).^[2]

Aceste studii au demonstrat existența unor forme de parkinsonism induse genetic. Este însă o certitudine că numai un număr redus de bolnavi pot fi incluși în această categorie, majoritatea fiind cazuri sporadice. Se presupune că și la aceste cazuri de BP, factorii genetici ar putea fi implicați. Astfel a fost inițiată analiza unor așa-numiți „factori de risc genetici”. Mulți autori consideră că există o relație strânsă între BP și factorii amintiți. Pot fi enumerați în această categorie: anamneza familială pozitivă, polimorfismul genei citocromului P 450, al genei COMT, al genei pentru receptorii D2, respectiv gena enzimei complex-I a lanțului respirator.

Tabel 1.

Nume	Cromosomul	Locus	Gena
Park 1	Chr 4	4q21-23	α -synucleina
Park 2	Chr 6	6q23-27	parkin
Park 3	Chr 2	2p13	necunoscută
Park 4	Chr 4	4p15	necunoscută
Park 5	Chr 4	4p14-15	UCH-L1
Park 6	Chr 1	1p35-36	PINK 1
Park 7	Chr 1	1p36	DJ-1
Park 8	Chr 1	12p11	LRRK2
Park 9	Chr 1	1p36	necunoscută
Park 10	Chr 1	1p32	necunoscută
Park 11	Chr 1	2q36-37	necunoscută
Park 12	X		necunoscută
Park 13		2p-13	HTRA2
Park 14		2q21	PLA2G6
Glucocerebrosidaza		1q21	GBA
POLG1		15q25	Polg1

Aceste studii au demonstrat existența unor forme de parkinsonism induse genetic. Este însă o certitudine că numai un număr redus de bolnavi pot fi incluși în această categorie, majoritatea fiind cazuri sporadice. Se presupune că și la aceste cazuri de BP, factorii genetici ar putea fi implicați. Astfel a fost inițiată analiza unor așa-numiți „factori de risc genetici”. Mulți autori consideră că există o relație strânsă între BP și factorii amintiți. Pot fi enumerați în această categorie: anamneza familială pozitivă, polimorfismul genei citocromului P 450, al genei COMT, al genei pentru receptorii D2, respectiv gena enzimei complex-I a lanțului respirator.

Importanța factorilor genetici este subliniată și în cazurile de asociere a semnelor parkinsoniene la alte afecțiuni eredo-degenerative. Astfel, de locusul 17q21 pot fi legate sindroame parkinsoniene în cadrul complexului demență-parkinsonism-scleroză laterală amiotofică, degenerare palidoponto-nigrică respectiv glioza progresivă subcorticală familială. În sindromul demență fronto-temporală-parkinsonism, legat tot de cromozomul 17, a fost demonstrată mutația genei tau.^[4,14]

Pentru cazurile sporadice de BP, care sunt majoritare, se presupune existența unui fenomen de sumație a mai multor gene, care să inducă o predispoziție pentru boală.

Această predispoziție poate induce riscul degenerării neuronilor dopaminergici, acționând sinergic cu factori de mediu, toxine etc.

În accepțiunea actuală, BP sporadică poate fi „rodul” acțiunilor cumulative ale factorilor genetici și ale celor de mediu.^[2]

4.1.3. Rolul factorilor de mediu

Studii epidemiologice din ultimele două decenii au evidențiat asocierea unui risc crescut de BP cu expunerea la o gamă variată de substanțe toxice, cum ar fi ierbicidele, pesticidele (de exemplu paraquat), diverși poluanți industriali și rurali.

Piatra de hotar a acestei recunoașteri este așa-numitul „MPTP-story”. În anii '70 a fost recunoscută frecvența mare a diferitelor semne parkinsoniene la consumatorii de droguri (derivați semisintetici de heroină, în special Extasy). Printre aditivii acestora se găsește substanța numită metil-phenil-tetrahidropiridina (MPTP), care nu este o substanță toxică dar străbate ușor bariera hemato-encefalică. Un metabolit al acesteia, MPP⁺ (metil-phenil-piridin) este o neurotoxină puternică (fiind acumulată la nivel mitocondrial, exercită un puternic efect de inhibare al lanțului respirator, conducând la scăderea producției de ATP și la generarea de specii reactive de oxigen). Transformarea MPTP este un proces dependent de MAO-B. Această neurotoxină afectează cu mare selectivitate celulele SN, provocând astfel un important deficit de DA la nivel nigrostriatal. Un efect asemănător (dar mai redus ca importanță) se presupune în cazul mai multor aditivi alimentari (coloranți, conservanți). De remarcat că structura chimică a paraquatului seamănă cu cea a MPTP și faptul că MPTP se folosește pentru inducerea sindromului parkinsonian la animale de experiență (fiind modelul experimental cel mai acceptat).^[1,15]

În ultimii ani au apărut date care sugerează că anumite substanțe toxice ale lanțului respirator pot fi sintetizate endogen (proces care este augmentat de expunerea la factori toxici sau inflamatorii).

Rolul toxic al manganului a fost recunoscut încă la începutul secolului XX (angajații minelor de mangan prezentau frecvent un sindrom neurologic dominat de tremor, hipokinezie și rigiditate). Simptomatologia a putut fi reprodusă și la animale de experiență prin expunere la mangan. Examinările histologice ulterioare au pus în evidență degenerarea necrotică a celulelor striatale. S-a demonstrat că nu manganul în sine este citotoxic, ci acesta are efect inhibitor asupra diferitelor mecanisme celulare de apărare, cu rol de „scavenger”, cum ar fi catalaza, glutathionul și în mai mică măsură peroxidaza (sunt accentuate astfel stresul oxidativ și peroxidarea lipidică). De altfel parkinsonismul indus de expunerea la mangan reacționează bine la tratamentul cu levodopa.^[1,16]

Rolul intoxicației cu monoxid de carbon în inducerea unor sindroame neurologice care includ și semne parkinsoniene este, de asemenea, de mult cunoscut. Responsabile de această simptomatologie sunt infarctele