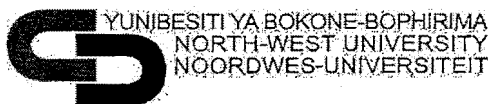


WETENSKAPLIKE BYDRAES
REEKS H: INTREEREDE NR. 194

**NEURODEGENERASIE
EN
NEUROBESKERMING**

Prof JJ Bergh





WETENSKAPLIKE BYDRAES
REEKS H: INTREEREDE NR. 194

NEURODEGENERASIE EN NEUROBESKERMING

Prof JJ Bergh

Intreerede gehou op 26 Augustus 2005

Die Universiteit is nie vir menings in die publikasie aanspreeklik nie.

Navrae in verband met *Wetenskaplike Bydraes* moet gerig word aan:

Die Registrateur
Noordwes-Universiteit
2520 POTCHEFSTROOM

Kopiereg © 2006 NWU

ISBN 1-86822-512-7

NEURODEGENERASIE EN NEUROBESKERMING

Neurodegeneratiewe siektes soos Parkinson se siekte (PD), Alzheimer se siekte (AD) en amiotropiese laterale sklerose is vinnig besig om kanker verby te steek as die hooforsaak van sterftes.

AD is die neurodegeneratiewe toestand wat die meeste voorkom. In die VSA is dit die vierde hoogste oorsaak van sterftes. 10 % van bevolking bokant die ouderdom van 65 en 47 % van bevolking bo 85 ly aan AD. Die koste hieraan verbonde het in 2000 reeds ongeveer \$100 miljard per jaar bedra. In Suid Afrika was daar in 2004 meer as 650 000 AD-gevalle.

Parkinsonisme is die neurodegeneratiewe toestand met die tweede hoogste insidensie in die VSA waar tussen 500 000 en een miljoen mense aan hierdie progressief verlamende siekte ly. In Suid Afrika gebruik tussen 7 000 en 10 000 mense medikasie teen PD. Navorsers beweer dat 2% van die populasie oor 50 aan Parkinson se siekte ly. Soos wat die populasie bejaardes toeneem, is die verwagting dat die getal mense wat aan PD ly teen 2040 sal verdubbel.

In die lig van die voorafgaande, gaan hierdie rede 'n oorsig gee van:

- oorsake van neurodegenerasie
- Alzheimer se siekte
- Parkinson se siekte
- neurodegenerasie en lewenstyl
- voorkoming en behandeling
- die toekoms

OORSAKE VAN NEURODEGENERASIE

Die sentrale senuweestelsel bestaan uit selle wat neurone genoem word. Neurone is post-mitoties – dit wil sê daardie selle wat afsterf kan nie vervang word nie. Hulle moet dus vir die totale leeftyd van die individu funksioneel bly om die funksies van die neuronale bane te onderhou.

AD kom voor indien neurone in die hippokampus, nucleus basalis van Meynert en sekere dele van die serebrale korteks afsterf. As die dopaminerge neurone in die substantia nigra pars compacta en die striatum afsterf gee dit aanleiding tot PD.

Apoptose kan as geprogrammeerde seldood beskou word. Apoptose gaan gepaard met veranderinge wat onder andere in die mitochondria plaasvind. Mitochondria is die belangrikste strukture om energie aan die liggaam te verskaf. Deur apoptose sterf selle af sonder dat aangrensende selle beïnvloed word – dit staan in kontras met nekrose waar die sellulêre inhoud vrygestel word en dit die naasliggende selle vergiftig wat weer afsterf en naasliggende selle vergiftig ensovoorts, ensovoorts en wat derhalwe tot grootskaalse afsterwing van selle in daardie weefsel lei. Sommige navorsers is van mening dat sekere vorme van kanker, wat 'n oormatige aanwas van selle is, waarskynlik die liggaam se weerstand teen apoptose is.

Neuronale apoptose vind om verskeie rede plaas, onder andere:

1. As gevolg van aktivering van die stimulerende aminosuurneurotransmitter, glutamaat. Dit veroorsaak Ca^{2+} -influx deur ionotropiese glutamaatreseptorkanale en veroorsaak neuronale apoptose en nekrose. Hierdie eksiteringstoksiteit mag voorkom in akute neurodegeneratiewe siektes soos beroerte, trauma, erge epileptiese aanvalle asook in PD, AD, Huntington se siekte en amiotropiese laterale sklerose.
2. Oksidatiewe stres: vrye radikale (bv. die superoksiedanionradikaal, $O_2^{\cdot-}$) beskadig sellulêre lipiede, proteïene en nukleïensure.
3. Tydens toestande van verminderde energie, soos wat ondervind word tydens beroerte, serebrale bloedvloeiafwykings of tydens veroudering.
4. Verskeie toksiene veroorsaak breinskade en lei tot gedragspatrone soortgelyk aan die PD, AD en Huntington se siekte.

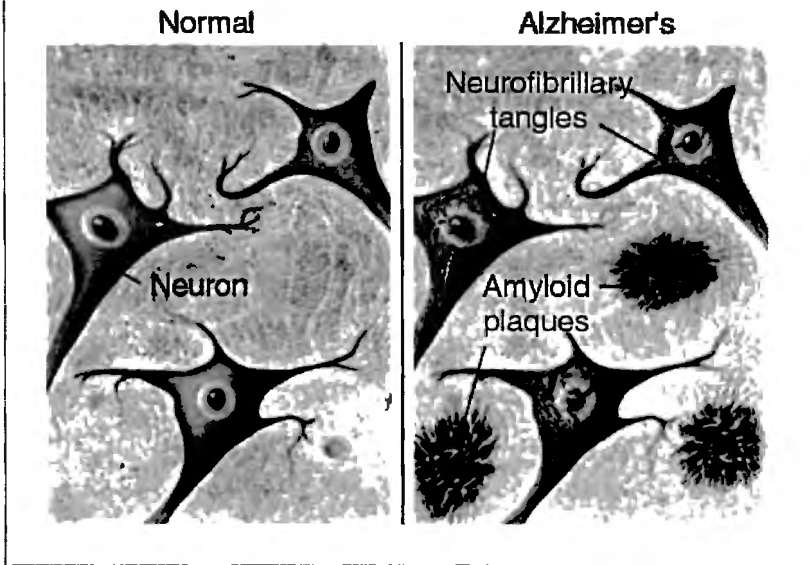
Alhoewel neuronale apoptose verskeie fisiologiese en patologiese beelde mag vertoon, is die biochemiese stimulus vir apoptose verbasend dieselfde by verskillende siektetoestande en trauma. Sentraal in hierdie dodingsproses staan die mitochondrion. Wanneer selle apoptose ondergaan vind die volgende in die mitochondria plaas: verhoogde oksiradikaalproduksie, oopgaan van porieë in die mitochondriale membrane en vrystelling van sitochroom C.

ALZHEIMER SE SIEKTE

AD presenteer as kognitiewe en emosionele versteuring wat voorkom as gevolg van degenerasie van sinapse en afsterf van neurone in die limbiese strukture.

'n Kenmerkende eienskap van AD is die akkumulاسie van amiloïede plake, buite die neuron, wat gevorm word deur aggrerasie van amiloïed- β -peptiede. 'n Amiloïed- β -peptied is 'n 40-42 aminosuurfragment wat gevorm word deur die proteolitiese metabolisme van APP (amiloïedvoorloperproteïen). In 'n gesonde brein word die fragmente afgebreek en verwyder, maar by AD akkumuleer die fragmente en vorm harde, onoplosbare plake. 'n Tweede tipe struktuur wat voorkom is die sogenaamde neurofibrillêre neerslae (*tangles*) wat gevorm word uit onoplosbare gedraaide vesels wat binne die neurone voorkom. Hulle bestaan hoofsaaklik uit tau-proteïene wat weer deel uitmaak van die mikrotubuli (wat verantwoordelik is vir transport van voedingstowwe). In AD is die tau-proteïene abnormaal, wat daartoe lei dat die mikrotubuli breek met die gevolglike vorming van die neerslae.

Amiloïed- β -peptiede kan self lei tot apoptose omdat hulle die neurone meer kwesbaar maak vir eksitotoksiteit, oksidatiewe stres en verminderde energie. Die meganisme van hierdie sensitisering behels lipiedperoksidasie. Anti-oksidadant wat lipiedperoksidase onderdruk en geneesmiddels wat sellulêre Ca^{2+} -homeostase stabiliseer kan neurone beskerm teen amiloïed- β -geïnduseerde apoptose.



Figuur 1. Amiloïede plake en neurofibrillêre neerslae

'n Verder belangrike oorsaak van AD is 'n afname in die produksie van neurotransmitters soos byvoorbeeld asetielcholin - daarom kan cholinergiese mimetiese middels kliniese toepassing vind in die behandeling van AD. 'n Ander benadering wat gevolg word is om die konsentrasie van die neurotransmitters te verhoog deur die afbraak of heropname daarvan in senuweeselle te inhibeer.

Die etiologie van AD is kompleks. Sekere potensiële risikofaktore wat 'n rol kan speel is hoofbesering, beroerte, serebrovaskulêre insidente, rook, blootstelling aan swaar metale (aluminium), depressie, vlak van skoling, ouderdom, hipertiriose, hoë ouderdom van moeder by geboorte en 'n familiegeskiedenis van Down se sindroom of Alzheimer se siekte. Die waarskynlikheid om Alzheimer se siekte op te doen verdubbel elke 5 jaar na die ouderdom van 65. Op 85-jarige leeftyd is die risiko bykans 50%.

Vier loci op gene wat 'n rol speel in oorerflike AD is geïdentifiseer, naamlik:

1. chromosoom 1 (die geen wat presenilien 2 kodeer)
2. chromosoom 14 (die geen wat amiloïedvoorloperproteïen presenilien 1 kodeer)
3. chromosoom 19 (die geen wat apolipoproteïen E kodeer)
4. chromosoom 21 (die geen wat amiloïedvoorloperproteïen kodeer)

Behoud van kognitiewe funksies tydens veroudering

By sommige 80-100 jariges is daar 'n buitengewone behoud van dendritiese vertakkings van piramidale neurone in die serebrale korteks en hippokampus. Dit is in der waarheid gevind dat die aantal dendritiese vertakkings en sinapse/neurone selfs toeneem by

sulke bejaardes. Daar is ook 'n klein getal mense wat 100 jaar oud word sonder veel teken van serebrale amiloïedneerslag.

Alhoewel al die tekens en biochemiese merkers wat met veroudering gepaard gaan by ouer mense met goeie kognitiewe funksie voorkom, is heelwat van hierdie faktore in 'n kleiner mate teenwoordig as by mense wat kognitief agteruitgaan. Twee meganismes speel waarskynlik 'n rol in die beskerming van die individue: eerstens 'n verminderde mate van biochemiese veroudering en tweedens, die vermoë van neuronale bane om hul sinaptiese verbindings/kommunikasie te verbeter. Die molekulêre en sellulêre meganismes wat breinleef tyd verleng is egter nog onbekend.

Populasiestudies en studies op tweeling toon dat daar 'n sterk genetiese komponent is by mense wat 'n hoër ouderdom bereik. Een voorbeeld is die geen vir apolipoproteïen E: mense met die E4-allel leef korter en het 'n hoër risiko vir arteriosklerose en AD, mense met E2 en E3-allele leef langer en ontwikkel nie gereedlik AD nie.

PARKINSON SE SIEKTE

PD is in 1817 deur James Parkinson beskryf. Die feit dat baie min van hierdie siekte se simptome vóór daardie tyd beskryf is, het baie navorsers laat dink dat PD se oorsprong verband hou met die 19e eeuse industriële revolusie in Engeland. Hierdie mening het vandag nog sterk aanhangers en daar is trouens bewyse van oksidatiewe oorsake van PD wat gekoppel is aan omgewingstoksiene.

PD se eerste simptome is onwillekeurige beweging van 'n ledemaat gevolg deur bradikinesie, tremore en styfheid. Voorheen is geglo dat PD net degenerasie van die motoriese sisteem veroorsaak. Nou word daar ook besef dat dit ook sensoriese, en ander dele van die brein aantast. Selfs senuweevoorsiening aan die hart neem af. Die klassieke kenmerk van PD is degenerasie van dopamienproduserende neurone in die substantia nigra. Degenerasie van die neurone vind oor 'n tydperk plaas en die tipiese PD-simptome tree eers na vore wanneer ongeveer 70% - 80% van die dopaminerge neurone afgesterf het. Senuweebundels, buite die substantia nigra, wat sensoriese en motoriese weë beheer, word ook geaffekteer.

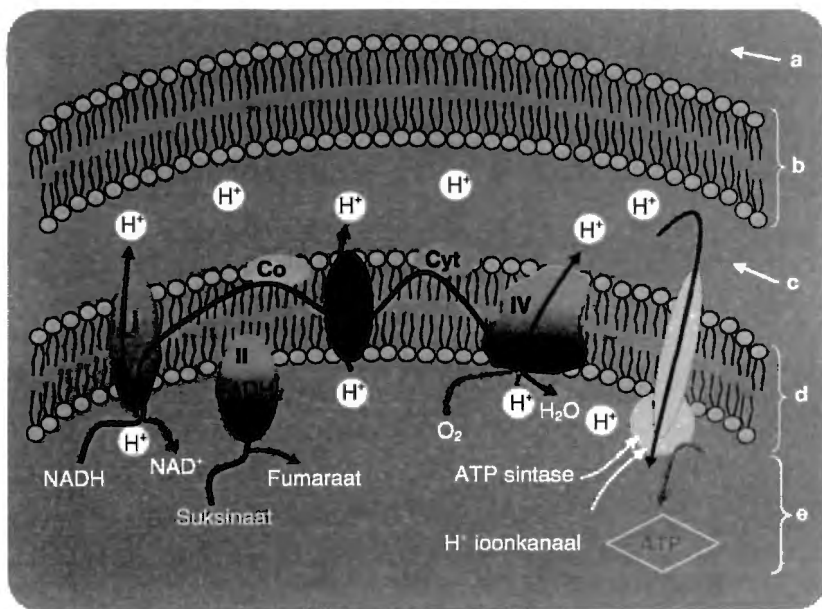
Die oorsaak van PD is multifaktoriaal maar dit blyk dat die hoofoorsaak oksidatief van aard is.

Die brein is hoogs vatbaar vir oksidatiewe neurodegenerasie

1. 'n Buitengewoon hoë aantal oksidasie-reaksies kom in die brein voor. Die brein beslaan 2% van liggaamsmassa maar gebruik bykans 20% van die O_2 en glukose wat beskikbaar is. Hierdie hoë suurstofverbruik gee aanleiding tot die vorming van baie oksiradikale. Die omskakeling van suurstof na energie vind in die mitochondria in alle menslike selle plaas waar ATP gevorm word wat energie vir die liggaamsfunksies verskaf. Die sisteem in die mitochondria wat die ATP vorm staan bekend as die elektrontransportketting.

Gedurende die elektrontransportproses ontsnap enkele elektrone die ensimatiese kontroleproses en kombineer met O_2 om suurstof-vrye radikale te vorm (omtrent 2% van O_2 wat gebruik word). Die mitochondria het gesofistikeerde antioksiderende beskermers maar oksiradikale gryp wel soms deur om liggaamsmolekules aan te val. In PD vind hierdie proses op 'n groot skaal plaas. Een van die redes wat hiervoor aangevoer word is dat by PD-pasiënte 'n verminderde kompleks I-aktiwiteit voorkom.

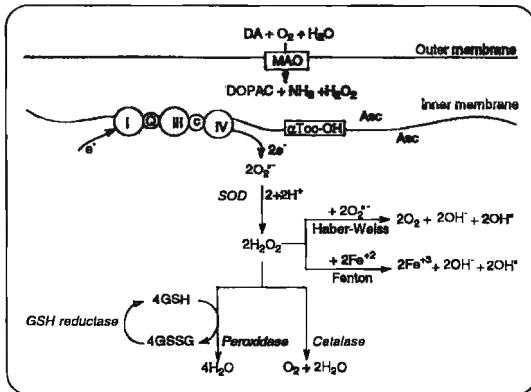
2. Dit bevat 'n relatief lae konsentrasie antioksidante. Aktiwiteit van die antioksidantensieme, katalase en peroksidase, is abnormaal laag in die brein.



Figuur 2. Die elektronoordragketting met die sitosol (a), buitenste mitochondriale membraan (b), intermembraanspasie (c), binneste mitochondriale membraan (d) en mitochondriale matriks (e).

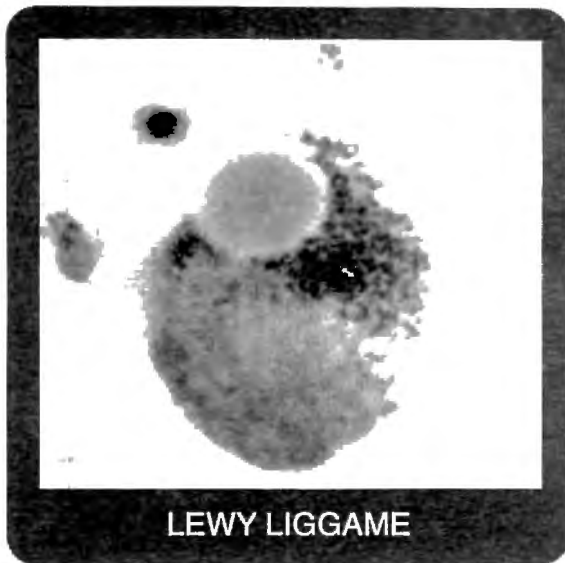
Die substantia nigra se besondere sensitiewe biochemie veroorsaak dat dit selfs meer vatbaar vir oksidatiewe stres is as ander breinstrukture. Die volgende aspekte kan in hierdie verband vermeld word:

1. Groot konsentrasies dopamien kom in die substantia nigra voor as gevolg van baie dopaminerge neurone. Dopamien ondergaan outo-oksidasie en vorm oksiderende metaboliete.
2. Die substantia nigra bevat 'n hoë konsentrasie oksideerbare neuromelanien en poli-onversadigde vetsure.
3. Hoë konsentrasie melanien, wat gevorm word vanaf dopametabolisme, kom voor. Normaalweg tree melanien as vrye radikaalopruimer op maar as hoë konsentrasie Fe-ione teenwoordig is, kan dit die fentonreaksie versterk vir 'n verhoogde OH^\cdot produksie vanaf H_2O_2 .
4. Lae glutatioonkonsentrasie kom voor in vergelyking met ander breinareas en veroorsaak verhoogde sensitiewiteit vir oksidante en kompleks I-inhibisie.
5. Besonder hoë ysterkonsentrasies kom voor in die zona compacta (dié gedeelte wat die meeste beskadig word in PD). As die konsentrasie Fe te hoog word kan dit H_2O_2 omskakel na die hoogs reaktiewe OH^\cdot wat DNA en ander biomolekules kan beskadig. PD-pasiënte se ysterkonsentrasie is nog hoër as by ander persone.



Figuur 3. Die ontstaan en opruiming van vrye radikale in die liggaam. Asc = askorbaat; DA = dopamien; DOPAC = 3,4-dihidroksifenielasynsuur; GSH = glutatioon; GSSG = glutatioondisulfied; MAO = monoamienoksidase; SOD = superoksieddismutase en $\alpha\text{Toc-OH}$ = α -tokoferol. Blou dui die liggaam se verdedigingsmeganismes aan.

Soortgelyk aan neurofibrillêre neerslae en amiloïede plake by AD, kom daar by PD ook neerslae van proteïene voor – die sogenaamde Lewy liggame wat in die dopaminerge neurone van die substantia nigra voorkom. Die Lewy liggame word gevorm as gevolg van foutiewe ensimatiëse werking.



Figuur 4. Lewy-liggame

Etiologie van Parkinsonisme

Daar is 'n breë spektrum van oorsake van PD. Ouderdom is die enkele grootste risikofaktor. Ouderdom bring verhoogde oksidatiewe skade en verminderde outo-antioksidierende vermoë mee. Na mate veroudering plaasvind, neem die meeste sisteme en ensieme se aktiwiteit af. 'n Uitsondering hier is die ensiem monoamienoksidase (MAO) waarvan die aktiwiteit toeneem by veroudering. MAO B metalliseer die prikkeloordragstof, dopamien – en verminderde dopamien is juis kenmerkend van PD. Dit volg derhalwe dat van die middels wat teen PD gebruik word juis MAO B-inhibeerdere is (wat dus keer dat die dopamien afgebreek word).

Oorerwing en genetiese faktore

Oorerwing by PD is van veel minder belang as by AD. Daar is egter 7 verskillende plekke op 4 chromosome wat met PD verbind word. Parkin, wat op chromosoom 6 voorkom, veroorsaak vroeë verskyning van PD sonder die Lewy liggame wat kenmerkend van PD is. Dit is veral by pasiënte wat PD voor 50 ontwikkel, waar oorerwing 'n rol speel – sogenaamde “early onset” PD.

Omgewingsfaktore – veral toksiene

In die laat sewentiger jare het vier dwelmgebruikers tussen die ouderdomme van 26 en 42 jaar in Kalifornië hulleself ingespuut met 'n tuisvervaardigde mengsel en binne 'n week simptome ontwikkel wat verwant is aan PD. Die verbinding wat dit veroorsaak het staan

bekend as MPTP – dit word sedertdien dikwels in neurotoksisiteitstudies gebruik. Neurodegenerasie was duidelik waarneembaar by al die verbruikers en die breinhistopatologie was soortgelyk aan dié van PD. Dit dui daarop dat 'n kortstondige blootstelling aan 'n toksien – so kort as een week in die geval van MPTP – die begin kan wees van 'n stadig progressiewe breinpatologie wat eers na jare (in sommige gevalle 16 jaar) tot die dood kan lei.

Hierdie bevinding het die fokus sterk laat swaai na omgewingsfaktore as moontlike oorsaak vir PD. MPTP bied 'n hiperversnelde maar getroue model vir PD waarby die mitochondria as gevolg van molekulêre abnormaliteite, deur eksogene oksiderende toksiene geteiken word. Dit benadeel die energieverkaffing, verhoog die oksidatiewe las, put dus die antioksidante uit en vernietig die kwesbare substantia nigra.

Indien daarin geslaag kan word om die geneigdheid vir PD vroegtydig op te spoor kan voorkomende behandeling waarskynlik genoeg neurone lewensvatbaar hou om sodoende 'n pasiënt se lewenskwaliteit merkbaar te verbeter.

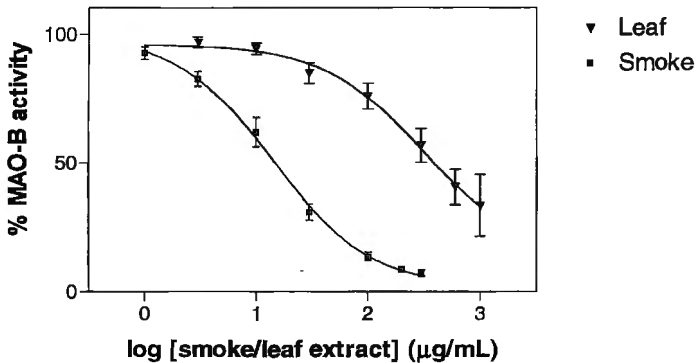
In ondersoeke aan hierdie Universiteit het ons reeds heelwat navorsing gedoen om sogenaamde merkers in die liggaam op te spoor wat vroegtydig sal waarsku dat 'n persoon 'n risiko-geval vir PD is. Ons het byvoorbeeld vasgestel dat sekere abnormale vetsure, of vetsure wat abnormaal verhoog is, voorkom by PD-pasiënte. Ongelukkig is die voorkoms van hierdie vetsure nie 'n onomstootlike bewys van PD nie aangesien dit ook by sommige aangebore metaboliese defekte en as gevolg van blootstelling aan sekere toksiene voorkom.

Daar is sterk aanduidings dat 'n laer insidensie van PD by sigaretrokers voorkom as by nie-rokers. Hierdie interessante waarneming het navorsers aangespoor om die meganisme van dié beskerming vas te stel. Wat aan die lig gekom het is dat by rokers laer MAO-A- en MAO-B-aktiwiteit voorkom as by nie-rokers. Hierdie bevinding, tesame met die feit dat MAO-B-inhibeerders neurobeskermend is, het ons laat besluit om die invloed van die piroliseprodukte van rook op MAO-aktiwiteit te ondersoek. Terselfdertyd is sigarettabak ook geëkstraheer en is die invloed van die tabakekstrak en die tabakpiroliseprodukte op MAO-aktiwiteit met mekaar vergelyk.



Figuur 5. Rookapparaat vir die versameling van tabakrookekstrak

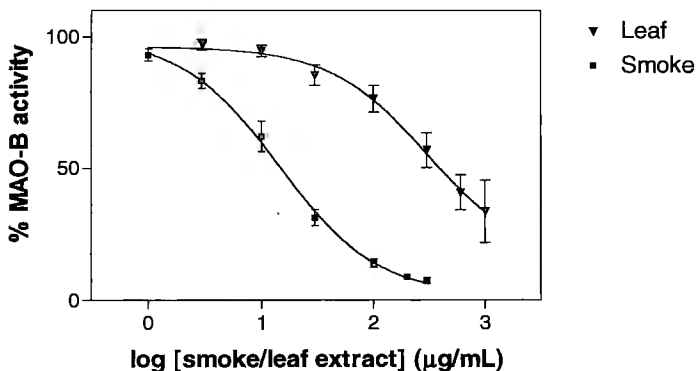
Vir hierdie eksperimente is 'n rookapparaat ontwerp wat die rookproses naboots. Die piroliseprodukte wat gedurende die rookproses ontstaan, is met behulp van die rookapparaat opgevang en vervolgens gebruik om die effek van hierdie produkte op MAO-aktiwiteit te bepaal. Die produk wat so opgevang is staan bekend as die **sigaretrookekstrak**. Die **sigaretblaarekstrak** is berei deur ekstraksie van sigarettabak met organiese oplosmiddels. By die sigaretblaarekstrak is daar dus geen sprake van ontbrandingsprodukte nie.



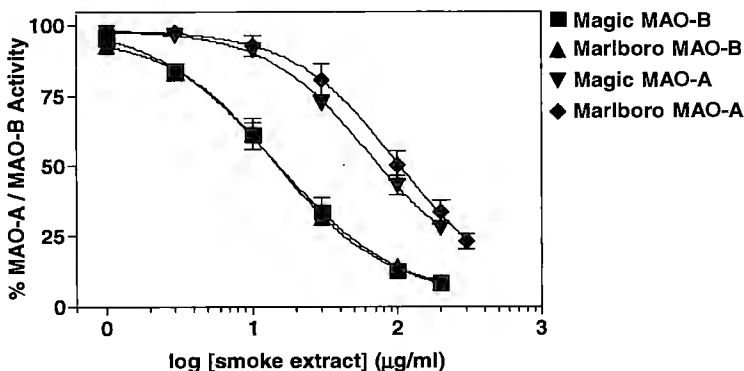
Figuur 6. MAO-B-inhibisie deur die rook- en tabakblaarekstrak van Marlboro®-sigarette.

Die resultate van hierdie studies het getoon dat sigaretrookekstrak MAO-aktiwiteit meer inhibeer as ekstrakte van die tabakblaar (Figuur 6).

'n Verrassende bevinding was dat die roekekstrak van sigarette wat geen tabak bevat nie (sogenaamde "Magic" sigarette), maar wel 'n mengsel van kruie, volgens ons studies dieselfde vermoë het om MAO te inhibeer as die ekstrak van gewone tabakbevattende (Marlboro®-)sigarette (Figuur 7).



Figuur 6. MAO-B inhibisie deur die rook- en tabakblaarekstrak van Marlboro®-sigarette.



Figuur 6. MAO-B- en MAO-A-aktiwiteit van die rookekstrakte van Magic®- en Marlboro®-rookekstrak.

Dit is duidelik dat 'n onomkeerbare komponent betrokke is in die inhibisie van MAO-B sowel as MAO-A deur sigaretrookkondensaat (Figuur 7). Hierdie reeks *in vitro*-toetse bevestig dat tabakrook 'n ernstige invloed op MAO-aktiwiteit het deurdat dit hierdie ensiem onomkeerbaar inhibeer.

Glutatioon-uitputting is sentraal in PD

Glutatioon is 'n potente molekulêre anti-oksidadant en is ook betrokke by die werking van verskeie ensieme. Glutatioonvlakke word homeostaties beheer en solank die vlakke gehandhaaf word is die lewende sel gesond. 'n Tekort aan glutatioon lei tot swak breinontwikkeling en glutatioon-uitputting lei tot neurodegeneratiewe siektes soos PD en AD. Hoe verder PD vorder, hoe groter die mate van glutatioon-uitputting. Glutatioon verminder onder andere omdat katalase en peroksidase verminder is by PD-pasiënte en glutatioonperoksidase derhalwe hul beskermende rol moet oorneem. Omdat glutatioonperoksidase glutatioon as kofaktor gebruik, word die brein se glutatioonvoorraad dus uitgeput. Glutatioonvermindering kan ook die gevolg wees van genetiese faktore, swak dieet, medisyngebruik (parasetamol) of ouderdom.

'n Glutatioontekort kan op verskeie wyses behandel word: Intraveneuse toediening van glutatioon, deur 'n Italiaanse kliniese span, het tot 'n merkbare verbetering in die motoriese aktiwiteit van pasiënte gelei en soortgelyke resultate is ook in die VSA behaal. Orale toediening van glutatioon-voorlopers, N-asetielsisteïen en alfa-lipoïese suur kan ook die toestand verlig. Glutatioon is ook 'n sistemiese anti-oksidadant en voortdurende toediening daarvan mag beskadiging in die hart, lewer, spiere ensomeer verminder.

Wanneer simptomatiesse tekens van PD begin voorkom, is heelwat skade reeds aan die neurone aangerig, daarom sou 'n goeie strategie wees om individue vroegtydig vir verlaagde glutatioon te toets sodat glutatioon en antioksidante profilakties aangewend kan word indien nodig.

Potensiële eksogene snellers vir PD

Soos reeds genoem, is die substantia nigra meer vatbaar vir oksidatiewe skade as ander breinareas. Blootstelling aan swaar metale en oorgangsmetale kan 'n bydrae lewer tot die ontstaan van PD. Yster, aluminium, mangaan, kwik, lood, sink en koper besit almal oksiderende eienskappe en is in staat om die swak anti-oksidadantstatus van die substantia nigra aan te tas en die glutatioonvlakke te verminder.

Kwik is in staat om die bloedbreinskans oor te steek en, in Singapoer is gevind dat hoë vlakke kwik tot PD aanleiding kan gee. Kwik kan, benewens vanuit die omgewing, ook afkomstig wees van byvoorbeeld tandherstellings. Tandartse is dus redelik blootgestel.

MPTP is reeds genoem, maar ander gifstowwe soos pestisiede is moontlik ook 'n snellermeganisme vir PD. Gevalle is opgeteken waar blootstelling aan heelwat verskillend pestisiede gelei het tot die ontstaan van vroeë PD. Dieldrin, 'n mitochondriale gif, is veral die sondebok. Verhoogde vatbaarheid van kompleks I vir toksiene by sekere individue verklaar ook waarom sommige mense PD kry na blootstelling aan toksiene en ander nie.

PD is heelwaarskynlik 'n multifaktoriële siekte wat deur oksidatiewe faktore geïnisieer en beheer word. Duisende oksidatiewe chemikalieë wat die lug, water, grond en voedsel kontamineer kan afsonderlik of in kombinasie as sneller vir PD lei. Ongesonde

leefgewoontes soos kos sonder antioksidante, drankmisbruik, virusbelading en oksiderende medikasie kan almal 'n bydrae lewer tot PD. As die blootstelling laag is maar volgehou word oor 'n tydperk kan dit jare neem voordat kliniese manifestasie gesien word. Jonger mense is gewoonlik meer weerstandig as ouer persone – behalwe as hulle geneties vatbaar is.

Voedingstekorte by PD

PD-pasiënte toon dikwels 'n tekort aan verskeie nutriënte en dit is aangetoon dat sommige dieetaanvullings voordelig kan wees. Sekere aminosure is voorlopers van neurotransmitters en kan simptome verlig as dieetsupplemente. Tirosien, fenielalanien en triptofaan is reeds met 'n sekere mate van sukses gebruik om sommige van die simptome van PD te verbeter. (Hierdie stowwe word gewoonlik nie saam met L-dopa toegedien nie omdat hulle mekaar se absorpsie wedersyds benadeel). L-tirosien is 'n direkte voorloper van L-dopa, wat weer na dopamien omgeskakel word. 'n Tekort aan tirosien kan ontwikkel as gevolg van verminderde inname van vleis, eiers en suiwel of verminderde ensimatiëse omskakeling van fenielalanien. Dit is bevind dat D-fenielalanien rigiditeit, loop- en spraakprobleme en depressie verbeter maar nie tremore nie.

Tekorte aan sekere van die B-groep vitamieë kom gereedlik by PD-pasiënte voor en vitamien C en E supplemente kan soms voordelig wees. Dit is aangetoon dat die inname van voedsel met 'n hoë vitamien E-inhoud die risiko van PD verminder. Hoë dosisse vitamien C (3 g/dag) en vitamien E (3 200 IE/dag) lei daartoe dat behandeling met L-dopa uitgestel kan word.

Dieetaanpassing

Verminderde proteïëninname is voordelig. Hoë proteïëninname belemmer L-dopa se beskikbaarheid en dra by tot periodieke verlies aan simptomatiese kontrole. 'n 50% verminderde proteïëninname by beide mans en vroue het gelei tot verminderde tremore en 'n verbetering in handvaardigheid en mobiliteit.

Verhoogde inname van vet en kalorieë is veral skadelik as pasiënte reeds PD-simptome vertoon. Lipiede is die belangrikste substrate vir peroksidase en dra dus by tot die vorming van vrye radikale terwyl verhoogde kalorieëinnome ook tot 'n verhoging van vrye radikaalproduksie lei.

Vir PD-pasiënte word 'n verminderde vetinnome en verhoogde inname van langkettig 3-omega vetsure aanbeveel.

BEHANDELING

Die meeste geneesmiddel terapieë is slegs simptomaties en is tans hoofsaaklik gemik op dopamienvervanging. Hierdie behandeling help aanvanklik maar die effektiwiteit verminder later en nuwe-effekte neem toe. Geneesmiddels in hierdie groep is in staat om dopamien in die brein te vervang of kan dopamien se werking op die reseptore naboots. Die dopamiënvooorloper, L-dopa, is die mees gebruikte middel en word dikwels

in kombinasie met karbidopa voorgeskryf. Hierdie behandeling is normaalweg slegs vir 2-5 jaar effektief. Nuwe-effekte, (slaapversteurings, hallusinasies, selfs in die dag, diskinesie ensovoorts) neem gewoonlik toe.

Amantidien en selegilien (deprenyl) word soms voorgeskryf asook die dopamienagoniste, bromokriptien, pergolied pramipeksol en ropinirool en anticholinergiese middels. Katechol-O-metieltransferase- (COMT-)inhibeerders word ook gebruik. Tolkapoon is sedert 1998 gebruik maar sterftes het voorgekom as gevolg van lewerstaking. In 1999 is entakapoon bemark wat nie lewertoksies is nie maar dit veroorsaak steeds diskinesie, naarheid, diarree, abdominale pyn en urienverkleuring.

By sommige pasiënte is riskante chirurgiese prosedure, soos implant van elektrodes om balans tussen bane te herstel, gevolg. Voordat L-dopa gebruik is, is sekere dele van die brein chirurgies vernietig maar die resultate was wisselvallig. Meer onlangs is mikro-elektrodes gebruik om disfunksie waar te neem en die presiese posisie daarvan in die brein te bepaal. Diepbreinelektresestimulasie (DBS) deur ingeplante elektrodes het 'n voordeel bo die verwydering van breingedeeltes aangesien dit omkeerbaar is. Dit kan ook bilateraal toegepas word en nuwe-effekte is nie erg nie. Die nadele van DBS is die moontlikheid van infeksie, meganiese foute, batterye moet vervang word en die apparaat is duur, maar, medikasie kan verminder word en dit verbeter die lewenskwaliteit.

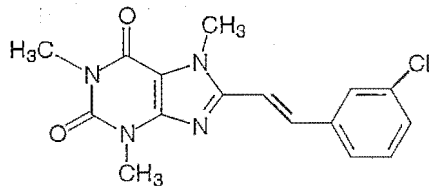
Verjonging vir die PD brein

Koënsiem Q10 is drasties verlaag in die brein en bloedplaatjies van PD-pasiënte. Verlaagde koënsiem Q10 lei tot verlaagde kompleks 1-aktiwiteit. Orale toediening van koënsiem Q10 alleen of in kombinasie met vitamien E aan PD-pasiënte verhoog kompleks 1-aktiwiteit en mag dus voordelig wees.

Ander mitochondriële aanvullers soos NADH, asetiel-L-karnitien en fosfatidielserien kan help om die energieaanvulling in die mitochondria te versprei sodat al die werk nie deur die Q10 gedoen word nie want indien al die gereduseerde Q10 geoksideer word (QH₂ → Q10) veroorsaak dit 'n versteurde balans in mitochondria.

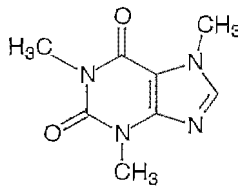
NADH: Toediening van L-dopa veroorsaak 'n afname in die biosintese van dopamien. NADH kan van hulp wees omdat dit dopamienproduksie in senuwelle verhoog. Asetiel-L-karnitien is 'n mitochondriële energiedraer en aktiveer die transport van vetsure in die mitochondria vir energie. Dit bied ook beskerming teen MPTP en dus moontlik teen ander gifstowwe.

Daar is onlangs 'n belowende leidraadverbinding, CSC, ontwikkel wat 'n goeie MAO-B-inhibeerder is (dus 'n potensieël antiparkinsonisme-middel).



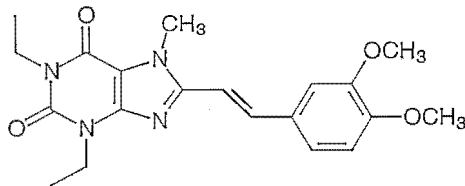
CSC

'n Studie onder 8000 Japanees-Amerikaanse mans het getoon dat mans wat 4 mediumgrootte koppies koffie per dag drink 'n veel kleiner risiko loop om PD op te doen as diegene wat gladnie of minder koffie drink. Hierdie tendens kon aanvanklik nie by vroue waargeneem word nie, maar latere ondersoekes het getoon dat die beskermende effek van die koffie hormoonverwant is – by post-menousopale vroue is gevind dat dië wat hormoonvervangingsmedikasie gebruik geen voordeel uit koffiebruin vind nie terwyl dië wat nie hormone gebruik nie wel die voordeel ondervind. Kafeïenvrye koffie toon nie die effek nie en daarom word die beskermende funksie dus aan die kafeïen toegeskryf.



Kafeïen

Kafeïen is 'n adenosien_{2A}⁻ (A_{2A} -)antagonis, maar is eerstens nie potent nie en tweedens nie selektief nie. Wat wel beduidend is, is dat A_{2A} -antagoniste bruikbaar is vir die simptomatiese behandeling van die motoriese tekortkominge wat by PD voorkom. Veranderinge aan die CSC-molekule het gelei tot die sintese van die (E)-8-stirielkafeïenielanaloe wat benewens inhiberende vermoë van MAO-B ook A_{2A} -antagoniste is.

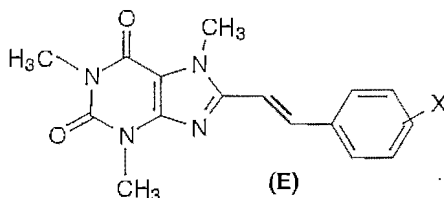


KW-6002

Een van hierdie verbindings, KW-6002, word tans klinies getoets vir die behandeling van heilingsafwykings by Parkinson-pasiënte. Van verdere belang is eksperimente in dierevelle wat aangetoon het dat antagonisme van die A_{2A} -reseptor ook teen

neurodegenerasie mag beskerm. Hierdie waarnemings beteken dat ons nou 'n nuwe benadering kan volg en middels kan ontwikkel wat 'n tweevoudige werking teen PD het en wat dus as A_{2A} -antagoniste sowel as MAO-inhibeerders optree.

In 'n onlangse artikel het ons die volgende verbindings gesintetiseer en sekere resultate uitgelig:



Tabel 1. K_I -waardes vir die inhibisie van MAO-B deur (*E*)-8-stirilkafeënielanaloë.

Verbinding	X	K_I -waardes met MMTP as substraat	V	π	F
KW-6002		28 000			
2a	3-Cl	128	1.07	0.71	0.42
2b	3-CF ₃	133	1.11	0.88	0.38
2c	3-CH ₃	1431	1.01	0.56	0.01
2d	3-F	400	0.36	0.14	0.45
2e	H	2864	0.08	0.00	0.00
2f	4-Cl	260	1.07	0.71	0.42
2g	4-CF ₃	245	1.11	0.56	0.38
2h	4-CH ₃	367	1.01	0.88	0.01
2i	4-F	1559	0.36	0.14	0.45

'n Paar waarnemings is hier belangrik:

1. Die verbindings wat in ons laboratorium gemaak is, is deurgaans sterker MAO-B-inhibeerders as KW 6002. Hou egter in gedagte dat ons op soek is na dubbele antagonisme en dat KW 6002 'n baie sterk A_{2A} -antagonis is.
2. Die studie toon dat potensie van verbindings wat in die 3-posisie gesubstitueer is afhanklik is van die lipofiliteit van die groep en dat die potensie van verbindings wat in die 4-posisie gesubstitueer is afhanklik is van die relatiewe grootte van die substituent.
3. Hierdie resultate mag werklik beduidend word as die verbindings ook goeie A_{2A} -antagoniste is.

TOEKOMSTIGE ONTWIKKELING

Tomografiese uitbeelding (PET) en magnetiese resonans (MR) bied moontlikhede vir prekliniese opsporing en vasstelling van die graad en gevorderdheid van PD. Abnormaliteite is jare vóór die verskyning van kliniese simptome reeds in die brein teenwoordig. Heelbreinbeelding ("imaging") word meer beskikbaar en perfusie van die brein met 18 F-6- fluorodopa kan 'n afname in die dopaminerge funksie in die brein

aandui. Die kliniese beoordelingskaal vir PD is nie akkuraat nie. As 18 F-dopa en PET gebruik word, word die waarneming baie meer objektief.

Heelwat navorsing is daarop ingestel om L-dopa met effektiewe en minder toksiese middels te vervang. Neurobeskerming is 'n groot prioriteit. Sekere middels wat reeds in gebruik is, byvoorbeeld amantidien en selegelien, het neurobeskermende eienskappe.

Oorgeplante selle word reeds aangewend om die simptome van PD te verlig en alhoewel daar verligting by sommige pasiënte voorgekom het, is gevind dat die oorgeplante selle nie die volle hoeveelheid dopamien kan produseer nie. In die toekoms sal daar moontlik meer geredelik van stamselle of gekweekte selle gebruik gemaak word.

Neuronale inplanting van stamselle hou groot belofte in vir neurologiese kondisies. In hierdie verband is daar reeds toetse aan die gang op pasiënte wat ly aan PD, AD, epilepsie, en beroerte. Die etiese aspekte by hierdie tipe werk is van groot belang. Donorselle is dikwels afkomstig van menslike embrio's. Dit bring onmiddellik die aspekte van abortie en kloning te berde. Omdat hier met die brein gewerk word kom ander etiese dilemmas na vore soos kognitiewe en persoonlikheidsveranderinge. Neurowetenskaplikes en medici moet dus saamwerk met kulturele, godsdienstige en akademiese groepe.

SAMEVATTEND

Die primêre oorsake vir neurodegenerasie is nog nie bekend nie behalwe in die gevalle waar dit geneties geïnduseerd is. Met veroudering is neurodegenerasie 'n gegewe. Ons doel is om die prosesse te vertraag. Indien 'n pasiënt se lewensverwachting byvoorbeeld 80 jaar is en hy doen PD in sy 70ste jaar op, is sy lewenskwaliteit vir die laaste 10 jaar van sy lewe baie swak. Indien navorsing dit egter moontlik maak om die geneigdheid vir PD reeds vroeg op te spoor, kan ons met voorkomende behandeling waarskynlik daarin slaag om genoeg neurone lewensvatbaar te hou tot totdat die persoon 'n ouderdom van 90 jaar sou bereik – dus 10 jaar verby die persoon se leeftyd.

Totdat effektiewe behandeling vir neurodegeneratiewe siektes ontwikkel word, kan daar verskillende benaderings gevolg word om agteruitgang teë te werk, soos 'n gesonde leefwyse, sinvolle gebruik van medikasie en ingewikkelde chirurgiese prosedure. Ons sien vroegtydige diagnose as een van die groot uitdagings waarin ons 'n betekenisvolle rol kan speel.