



Udział procesu peroksydacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w patogenezie zespołów otępiennych

*The role of polyunsaturated fatty acids peroxidation process
in the pathogenesis of dementia syndromes*

TADEUSZ PIETRAS

Z Kliniki Pneumonologii i Alergologii AM w Łodzi

STRESZCZENIE. Choroba Alzheimera jest jedną z częstych przyczyn zespołów otępiennych. W wielu badaniach udowodniono, że w chorobie tej dochodzi do nasilenia procesu peroksydacji lipidów w ośrodkowym układzie nerwowym. Reaktywne postacie tlenu produkowane w obecności białka amyloidu indukują proces peroksydacji lipidów uszkadzający funkcję komórek układu nerwowego. Mózgowie zawiera dużą ilość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych szczególnie podatnych na wolnorodnikowe uszkodzenie z następczą peroksydacją lipidów. Alfatokoferol jest powszechnie znanym antyutleniaczem hamującym proces oksydacji kwasów tłuszczowych. Udowodniono, iż hamuje on neurotoksyczność złożeń amyloidu i uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego wywołane przez reaktywne postacie tlenu. Badania kliniczne potwierdziły ochronną rolę tokoferolu, który okazał się lekiem zwalniającym postęp średniozaawansowanej choroby Alzheimera.

SUMMARY. Alzheimer's disease is one of major causes of dementia syndromes. Many studies have evidenced that in this disease the process of lipids peroxidation in the central nervous system is enhanced. Reactive forms of oxygen produced in the presence of amyloid protein induce the process of lipid peroxidation impairing nerve cells function. The brain contains a large amount of polyunsaturated fatty acids, particularly susceptible to damage by free radicals with subsequent peroxidation of lipids. Alfatocopherol is a widely known antioxidant slowing down the process of fatty acids oxidation. The substance was found to restrain neurotoxicity of amyloid deposits and the c.n.s. damage caused by reactive forms of oxygen. Clinical research has confirmed the protective role of tocopherol. The latter drug turned out to slow down the progress of moderately advanced Alzheimer's disease.

Słowa kluczowe: otępienie / choroba Alzheimera / peroksydacja lipidów / reaktywne postacie tlenu
Key words: dementia / Alzheimer's disease / lipids peroxidation / reactive forms of oxygen

Otępienia stanowią kluczowy problem medyczny w starzejących się społeczeństwach szczególnie dla psychiatrów, neurologów, lekarzy chorób wewnętrznych i lekarzy rodzinnych [Evans i wsp. 1989, Parnowski 1995, Parnowski i wsp. 1995]. Na podkreślenie zasługuje fakt ekonomicznych skutków choroby i jej wpływ na społeczne funkcjonowanie rodzin, w których jeden z członków dotknięty jest zespołem otępiennym. W związku z tym poszukiwanie leków opóźniają-

cych rozwój choroby i hamujących występowanie deficytów funkcji poznawczych staje się obecnie podstawowym zadaniem współczesnej medycyny. Znalezienie skutecznych leków prawdopodobnie utrudnia fakt, iż mierzone testami neuropsychologicznymi upośledzenie funkcji poznawczych wywołane jest przez różne przyczyny [Fabrigoule i wsp. 1998, Strain i wsp. 1998]. Widoczne klinicznie otępienie jest wynikiem uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n)

i wtórnie zaniku funkcji poznawczych jednostki [Desgranges i wsp. 1998, Fox i wsp. 1998]. Podkreśla to także klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania ICD-10 wyróżniając kilka rodzajów otępień: otępienie w chorobie Alzheimera (F00), otępienie naczyniowe (F01), w chorobie Picka (F02.0), Creutzfelda-Jakoba (F02.1), Huntingtona (F02.2), Parkinsona (F02.3), chorobie wywołanej przez ludzki wirus nabytego upośledzenia odporności (F02.4) i w innych chorobach (F02.5) [Klasyfikacja ICD-10, 1997]. Klasyfikacja pomija oczywisty fakt, iż każda z wymienionych i dobrze zdefiniowanych jednostek stanowi niejednorodny zbiór chorób o podobnych objawach, lecz o różnych przyczynach. Przykładowo choroba Alzheimera – betaamyloidoza niepasażowalna wywoływana jest zarówno przez różne mutacje w strukturze białka prekursora amyloidu (postać uwarunkowana genetycznie), nieprawidłowe cięcia proteolityczne, jak i przez zauważone ostatnio uszkodzenie mitochondrialnego genu dla oksydazy cytochromu C [Kish i wsp. 1992, Parker i wsp. 1995, Markesbery i wsp. 1997, Mattson 1997]. Kryteria nozologiczne (np. ICD-10) wskazują na objawy psychopatologiczne, szczególnie testy neuropsychologiczne uwypuklają lokalizację zmian w mózgu lub mierzą deficyty poszczególnych procesów poznawczych podmiotu (np. uwagi, pamięci, spostrzegania, myślenia, struktur lingwistycznych i reprezentacji pojęciowej) [Brown i wsp. 1998]. Nie istnieją metody określające w prosty sposób przyczynę zespołu otępiennego, która zazwyczaj pozostaje nie wykryta bądź nieznaną [Brown i wsp. 1998]. Większość wprowadzonych leków stosowanych w terapii otępień nie hamuje procesów biochemicznych odpowiedzialnych za powstanie choroby, lecz działa objawowo na wtórne skutki wywołane pierwotnym defektem, np. inhibitory cholinesterazy wzmacniają upośledzoną transmisję cholinergiczną [Giovannini i wsp. 1997]. Nie wiadomo również dlaczego tak różne przyczyny, jak np. infekcja wirusem HIV, nieprawidłowa struk-

tura beta-amyloidu czy mutacja mitochondrialnego genu oksydazy cytochromu C doprowadzają do podobnych objawów klinicznych [Mattson 1997]. Można to częściowo tłumaczyć uszkodzeniem tych samych struktur anatomicznych mózgowia. Prawdopodobnie różne mechanizmy inicjujące proces patologiczny doprowadzają do zbliżonych zmian biochemicznych o podobnej lokalizacji w mózgowiu [Mattson 1997]. Wiadomo, iż do takich końcowych wspólnych procesów należy na pewno odkładanie się złogów amyloidu, uszkodzenie międzykomórkowej transmisji cholinergiczej, czy wytwarzanie reaktywnych postaci tlenu z wtórną peroksydacją lipidów [Mattson 1997, Aksenov i wsp. 1998].

W roku 1997 słynne badania Sano i wsp. nad skutecznością tokoferolu i deprenylu w leczeniu średnio zaawansowanych otępień zwróciły uwagę całego świata medycznego na nieprawidłowy metabolizm wielonienasyconych kwasów tłuszczowych jako jedną z możliwych przyczyn rozwoju otępień [Sano i wsp. 1997]. Znaczenie procesu peroksydacji lipidów w łańcuchu przyczynowym rozwoju otępień szczególnie podkreśla się w związku z ochronną rolą tokoferolu. Substancja ta hamuje autooksydację wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i jest to jej podstawowa funkcja fizjologiczna [Vatassery 1997]. Udowodniona skuteczność kliniczna tokoferolu stanowi dowód istotności procesu peroksydacji lipidów w rozwoju otępienia.

PROCES PEROKSYDACJI LIPIDÓW W O.U.N.

Lipidy stanowią 60% suchej masy osrodkowego układu nerwowego tworząc błony biologiczne i osłonki mielinowe [Nałęcz 1995, Bryszewska i wsp. 1997]. Od sprawnego funkcjonowania błony komórkowej zależy przewodzenie impulsów nerwowych. Podstawowy składnik lipidów błonowych stanowią fosfolipidy, w których do węgla Sn1 i Sn2 glicerolu dołączone są wiązaniem

estrowym kwasy tłuszczowe, w tym wielonienasycone kwasy tłuszczowe [Horrobin 1998, Horrobin 1998]. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe decydują o niektórych parametrach błon biologicznych, takich jak np. płynność, czy temperatura topnienia [Nałęcz 1995, Bryszewska i wsp. 1997]. Wpływają także na aktywność błonowych białek integralnych, wśród których znajdują się tak ważne dla funkcjonowania mózgu kanały jonowe i receptory metabotropowe [Nałęcz 1995, Bryszewska i wsp. 1997].

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe uwalniane są z fosfolipidów dzięki działaniu fosfolipaz (fosfolipaza A₁ i fosfolipaza A₂) stając się prekursorami cyklicznych endonadtlenków, prostaglandyn, leukotrienów i liposyn – dużej grupy mediatorów działających miejscowo, także w o.u.n. [Shaw i wsp. 1991]. Należy wspomnieć, iż uwarunkowany genetycznie nieprawidłowy metabolizm fosfolipidów z nadmierną aktywnością fosfolipazy A₂ (gen dla fosfolipazy A₂ w chromosomie pierwszym) związany jest z nieprawidłowym rozwojem o.u.n. – płatów czołowych i skroniowych [Horrobin 1998, Horrobin 1998]. Mutacje w genie dla omawianego enzymu odgrywają rolę w neurorozwojowej patogenezie schizofrenii i dysleksji [Horrobin 1998, Horrobin 1998]. W polskim piśmiennictwie na fakt ten zwrócił uwagę Rybakowski [Rybakowski 1997, Rybakowski 1998].

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe wbudowywane są w pozycję Sn1 i szczególnie w pozycję Sn2 fosfolipidów. Istnieje wiele różnych kwasów tłuszczowych w zależności od długości łańcucha, umiejscowienia wiązań podwójnych i ich ilości. Można je jednak podzielić na trzy rodziny: kwasy n-9 (ω -9), n-6 (ω -9) i n-3 (ω -9) Cyfra przy literze n lub ω oznacza umiejscowienie pierwszego wiązania podwójnego licząc od ostatniego węgla łańcucha alifatycznego. Organizm człowieka ma zdolność wprowadzania dodatkowych wiązań podwójnych pomiędzy już istniejącym wiązaniem podwójnym a grupą karboksylową, nie jest natomiast

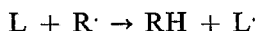
wyposażony w układy enzymatyczne wprowadzające wiązanie podwójne pomiędzy już istniejące węgle a bliższe końca alifatycznego cząsteczki. Potrafi też wydłużać łańcuch od strony grupy karboksylowej. Kwasy tłuszczowe z rodziny n-3 i n-6 muszą być dostarczane z pożywieniem, gdyż aparat enzymatyczny człowieka nie potrafi wprowadzić wiązania podwójnego w pozycję n-3 i n-6. Enzymy mikrosomalne mogą tylko wydłużać łańcuch i wprowadzać dodatkowe wiązania podwójne między już istniejące w kierunku grupy karboksylowej kwasu. W przypadku niedoborów kwasów n-3 i n-6 syntetyzowane są z nasyconych kwasów tłuszczowych kwasy n-9. Nie mogą one jednak zastąpić całkowicie funkcji biologicznej kwasów egzogennych [Ziemiański 1998]. W literaturze podkreśla się kluczowe znaczenie nienasyconych kwasów tłuszczowych dla rozwoju mózgowia [Horrobin 1992].

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe, mimo swojej ważnej funkcji fizjologicznej, ulegają łatwo procesowi autooksydacji pod wpływem tlenu. Proces ten nazywa się peroksydacją wielonienasyconych kwasów tłuszczowych lub w skrócie peroksydacją lipidów [Janero 1991, DeZwart i wsp. 1999]. Peroksydacja wielonienasyconych kwasów tłuszczowych przebiega lawinowo, ma charakter typowej reakcji łańcuchowej [Janero 1991, DeZwart i wsp. 1999]. Oznacza to, iż raz zainicjowana reakcja nawet w obrębie jednej cząsteczki doprowadza do wyczerpania znacznej puli kwasów nienasyconych [Janero 1991, DeZwart i wsp. 1999]. Mózgowie jest szczególnie narażone na ujemne skutki peroksydacji lipidów ze względu na kluczową dla fizjologiczną funkcję błon biologicznych w przewodzeniu impulsów nerwowych.

Proces peroksydacji lipidów przebiega w trzech etapach: inicjacji, propagacji i terminacji [Janero 1991, DeZwart i wsp. 1999]. Przez inicjację procesu peroksydacji lipidów rozumie się wolnorodnikowe reakcje chemiczne, które zapoczątkowują lawinową reakcję utleniania nienasyconych kwasów tłuszczowych. W organizmie człowieka proces

peroksydacji rozpoczynają wolne rodniki tlenowe (reaktywne postacie tlenu), do których należą tlen singletowy, anionorodnik ponadtlenkowy ($O_2^{\cdot-}$), rodnik hydroksylowy (HO^{\cdot}) [Halliwell 1992, DeZwart i wsp. 1999]. Nadtlenek wodoru (H_2O_2) jako jedyna reaktywna postać tlenu nie jest wolnym rodnikiem [Halliwell 1992]. Wchodzi on jednak w reakcję z dwuwartościowymi kationami żelazowymi (tzw. reakcja Fentona: $Fe^{+2} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{+3} + OH^- + OH^{\cdot}$) dając najbardziej reaktywny rodnik HO^{\cdot} [Ciuffi i wsp. 1991, Halliwell 1992].

Proces inicjacji można przedstawić za pomocą równania:



L – nienasycony kwas tłuszczowy

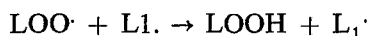
L^{\cdot} – rodnik kwasu tłuszczowego

R^{\cdot} – reaktywna postać tlenu

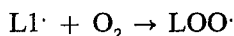
Propagację procesu peroksydacji lipidów rozpoczyna reakcja rodnika nienasyconego kwasu tłuszczowego (L^{\cdot}) z tlenem, dając rodnik nadtlenków lipidów (LOO^{\cdot}), w którym wiązanie podwójne pomiędzy atomami węgla tworzą charakterystyczny układ sprzężony:



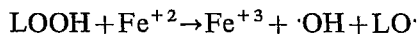
Układ ten łatwo wykrywa się spektrofotometrycznie, albowiem daje on charakterystyczne maksimum absorpcji przy długości fali $\lambda = 233$ nm, ze względu na obecność zdelokalizowanych orbitali π [Janero 1990, Pietras 1993, DeZwart i wsp. 1999]. Rodniki nadtlenkowe (LOO^{\cdot}) reagują z kolejnymi nienasyconymi kwasami tłuszczowymi (L_1) dając ponownie rodnik nienasyconego kwasu tłuszczowego (L_1^{\cdot}) oraz nadtlenek lipidów ($LOOH$):



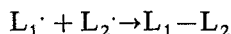
Rodnik nienasyconego kwasu tłuszczowego reaguje ponownie z tlenem:



Nadtlenki lipidów w obecności jonów Fe^{+2} wchodzi w reakcję przypominającą reakcję Fentona dając rodnik oksyalkoholowy (LO^{\cdot}) i hydroksylowy (OH^{\cdot}):



Powstałe rodniki ponownie reagują z nienasyconymi kwasami tłuszczowymi wzmacniając kaskadowo w sposób lawinowy proces propagacji peroksydacji lipidów [Janero 1990, Pietras 1993, DeZwart i wsp. 1999]. Reakcja przebiegałaby do wyczerpania substratów, lecz dwa rodniki o przeciwstawnych spinach reagują ze sobą dając neutralne produkty:



Zjawisko to nazywamy terminacją procesu peroksydacji lipidów, gdyż hamuje ona lawinowy tor przebiegu i doprowadza do jego samowygaszenia. W wyniku peroksydacji lipidów, a zwłaszcza podczas etapu terminacji, powstają liczne produkty uboczne o długim czasie półtrwania i to one decydują o toksyczności procesu peroksydacji dla komórek o.u.n. [Janero 1990, Pietras 1993, DeZwart i wsp. 1999]. Powstają krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe i alkohole, często o niespotykanej w naturze strukturze chemicznej, węglowodory alifatyczne w tym pentan i heksan, cykliczne endonadtlenki, aldehydy, w tym powszechnie znany i wykrywany dialdehyd malonowy (MDA – *malondialdehyde*, $COH-CH_2-COH$). Jest on często oznaczany w materiale biologicznym ze względu na barwną reakcję w środowisku kwaśnym i w temperaturze wrzenia wody z kwasem tiobarbiturowym (*thiobarbituric acid* – TBA) [Janero 1994]. W mianownictwie biochemicznym produkty reakcji aldehydów, w tym dialdehydu malonowego, z kwasem tiobarbiturowym określa się jako produkty TBA-reaktywne i uważa za marker procesu peroksydacji lipidów [Janero 1994]. Uwagę należy zwrócić na 4-hydroksynonenal, uważany obecnie za najbardziej szkodliwą toksynę uszkadzającą metabolizm, powstałą w wyniku peroksydacji lipidów [Toranzo i wsp. 1994].

W ostatnich latach przeprowadzono kilka badań potwierdzających kluczową rolę peroksydacji lipidów w patogenezie otępienia i odkładania się złożeń beta-amyloidu w o.u.n. Lovell i wsp. oznaczyli substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym (produkty TBA-reaktywne) w ośmiu regionach mózgu u trzynastu osób zmarłych z powodu choroby Alzheimerera i u dziesięciu osób stanowiących grupę kontrolną [Lovell i wsp. 1995]. We wszystkich regionach mózgu stwierdzono wzrost stężenia produktów TBA-reaktywnych z wyjątkiem zakrętu czołowego środkowego. Proces był szczególnie nasilony w hipokampie i ciele migdałowatym [Lovell i wsp. 1995]. Wiadomo, iż obie te struktury uszkodzane są już we wczesnej fazie otępienia, a dysfunkcja ich odpowiedzialna jest za deficyty pamięci deklaratywnej mierzone testami neuropsychologicznymi [Brzyska i wsp. 1997]. Subbarao i wsp. badali dwa regiony mózgowia pod kątem zawartości produktów peroksydacji lipidów. Stwierdzili wzrost ich zawartości w płatach czołowych, w porównaniu z grupą kontrolną. Nie znaleźli różnicy w zawartości produktów w mózdzku pomiędzy grupą chorych a kontrolną [Subbarao i wsp. 1990]. Palmer i Burns stwierdzili wzrost zawartości produktów peroksydacji lipidów u chorych zmarłych z powodu otępienia w dolnej części płata skroniowego [Palmer i wsp. 1994]. Götz i wsp. stwierdzili wzrost ilości produktów TBA-reaktywnych w korze czołowej i substancji czarnej u zmarłych z powodu choroby Alzheimerera w porównaniu z grupą kontrolną. Nie znaleźli natomiast różnicy w zawartości tychże produktów w hipokampie, pokrywie i innych jądrach podkorowych [Götz i wsp. 1992]. W jednej pracy doniesiono o braku różnic w zawartości produktów peroksydacji lipidów w korze mózgowej pomiędzy osobami zmarłymi z powodu otępienia a grupą kontrolną [Hajimohammadreza i wsp. 1990].

Autorzy tych samych cytowanych prac, w których badano zawartość produktów TBA-reaktywnych, opisali, że homogenizo-

wano również mózgi zmarłych i następnie indukowano wtórnie proces peroksydacji lipidów przy pomocy żelaza i nadtlenu wodoru. Wykazano różnicę pomiędzy stężeniem produktów peroksydacji lipidów w homogenatach wykonanych z mózgow zmarłych na chorobę Alzheimerera a homogenatami grupy kontrolnej [Hajimohammadreza i wsp. 1990, Lovell i wsp. 1995, Subbarao i wsp. 1990]. Götz i wsp. indukowali peroksydację lipidów poprzez podwyższenie temperatury w homogenatach mózgow znajdując wyraźne różnice pomiędzy mózgami zdrowymi a chorymi [Götz i wsp. 1992]. Badania te nie stanowią jednak jednoznacznego dowodu udziału peroksydacji lipidów w patogenezie otępienia. Wskazują raczej na uszkodzenie mechanizmów chroniących przed oksydacją kwasów tłuszczowych, na co zwrócili uwagę Cohen i Werner [Cohen i wsp. 1994].

Zespół Downa (trisomia chromosomu 21) jest powszechnie znanym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby Alzheimerera. Busciglio i Yankner badali kultury neuronów płodowych z trisomią chromosomu dwudziestego pierwszego stwierdzając zwiększone wytwarzanie przez komórki reaktywnych postaci tlenu, indukowanie apoptozy i zwiększoną zawartość produktów peroksydacji lipidów [Busciglio i wsp. 1995].

Innego dowodu udziału peroksydacji lipidów w patogenezie choroby Alzheimerera dostarcza badanie zawartości pentanu w powietrzu wydechowym metodą chromatografii gazowej. Wzrost zawartości tego węglowodoru u chorych na otępienie stwierdzili Fokin i wsp. [1989]. Badanie zawartości węglowodorów w powietrzu wydechowym jest interesujące, gdyż wykonuje się je przyżyciowo, co umożliwia monitorowanie i korelowanie z wynikami testów neuropsychologicznych i ewentualnym występowaniem objawów wytwórczych lub innych powikłań. Innym badaniem przyżyciowym jest oznaczanie produktów peroksydacji lipidów w surowicy. Badania takie wykonano w naszym ośrodku. Stwierdzono, iż otępienie mierzone przy pomocy testu MMSE

koreluje dodatnio z zawartością produktów TBA-reaktywnych i zasad Schiffa (produkty reakcji dialdehydu malonowego z białkami). Natomiast, wbrew oczekiwaniom, stężenie dienów sprzężonych i nadtlenków lipidów u osób z otępieniem okazało się niższe niż w grupie kontrolnej [Musiał i wsp. 1998]. Należy pamiętać, że ze względu na barierę krew-mózg krew obwodowa nie musi odzwierciedlać procesów metabolicznych zachodzących w o.u.n., stąd badania surowicy są wątpliwym sposobem monitorowania zmian w o.u.n.

ZWIĄZEK MIĘDZY PROCESEM PEROKSYDACJI LIPIDÓW A ODKŁADANIEM SIĘ ZŁOGÓW BETA-AMYLOIDU

Zależność pomiędzy wytwarzaniem reaktywnych postaci tlenu, procesem peroksydacji lipidów a odkładaniem złogów amyloidu daleka jest od zrozumienia. Zostanie ona omówiona skrótowo, gdyż poświęciłem temu zagadnieniu część poprzedniej pracy [Pietras 1998]. Genetycznie uwarunkowany niedobór oksydazy cytochromu C (czynnik ryzyka otępienia) związany jest ze zwiększonym wytwarzaniem reaktywnych postaci tlenu przez mitochondria, a wtórnie z peroksydacją lipidów w o.u.n. [Markesbery 1997]. Udowodniono, że uszkodzenie oksydazy cytochromu C w hodowlach komórkowych wywołuje wzrost biosyntezy beta-amyloidu w środowisku komórek [Markesbery 1997]. Odkładanie amyloidu w kontekście tego defektu aktywności enzymatycznej wydaje się wtórne [Markesbery 1997]. Podobnie fakt zwiększonej aktywności monoaminooksydazy u ludzi starych przemawia za wolnorodnikową koncepcją patogenezy otępień, choroby Parkinsona i depresji starczej [Kitani i wsp. 1994]. Monoaminooksydaza wytwarza bowiem nadtlenek wodoru, który indukuje stres oksydacyjny i peroksydację lipidów. Selegilina hamuje ten enzym nasilając równolegle obronę antyoksydacyjną poprzez indukcję aktywności katalazy i dysmutazy ponadtlenkowej [Kitani i wsp. 1994]. Za przyjętą hipotezą przemawia również skuteczność selegiliny w leczeniu otępienia (inhibitor monoaminooksydazy izoenzymu B), jak i tokoferolu (inhibitor peroksydacji lipidów) [Sano i wsp. 1997]. Szerzej znaczenie selegiliny w terapii omawia w polskojęzycznym piśmiennictwie Kostowski [Kostowski 1995]. Ostatnio podkreśla się płynność granicy pomiędzy otępieniem typu Alzheimerera, otępieniemczołowym, jak i chorobą Parkinsona i to zarówno ze względu na nakładanie się objawów klinicznych, jak i obraz neuropatologiczny oraz zmiany biochemiczne w mózgu [Perl i wsp. 1998]. Z drugiej strony, duża część genetycznie uwarunkowanych otępień związana jest niewątpliwie z pierwotnym defektem metabolizmu białek i odkładaniem się złogów amyloidu, a wytwarzanie nadtlenku wodoru i peroksydacja lipidów wydają się procesami wtórnymi lub towarzyszącymi [Behl i wsp. 1994, Markesbery 1997]. To samo dotyczy prawdopodobnie dużej części pierwotnych beta-amyloidoz o nieznanym przyczynie, jak i zakaźnych chorób wywołanych przez priony. Behl i wsp. stwierdzili, że beta-amyloid wywołuje wzrost stężenia nadtlenku wodoru i wewnątrzkomórkową akumulację produktów peroksydacji lipidów [Behl i wsp. 1994]. Udowodniono również, iż syntetyczne fragmenty cząsteczki beta-amyloidu inicjują proces peroksydacji lipidów [Butterfield i wsp. 1994, Pike i wsp. 1997]. Peroksydacja lipidów jest bezpośrednio związana z wytwarzaniem reaktywnych postaci tlenu, a ich rozdzielenie jest tylko dydaktycznym uproszczeniem, dlatego prace potwierdzające stymulowanie wytwarzania wolnych rodników przez beta-amyloid posiadają doniosłe znaczenie w wyłumaczeniu roli peroksydacji lipidów w patogenezie otępienia. Udowodniono, że beta-amyloid indukuje wytwarzanie reaktywnych postaci tlenu w komórkach, w których się odkłada lub jest syntetyzowany [Aksenov i wsp. 1998, Cafe i wsp. 1996, Harris i wsp. 1995, Mark i wsp. 1996, Mark i wsp. 1997, Ueda

i wsp. 1997]. W jaki sposób amyloid indukuje wytwarzanie reaktywnych postaci tlenu z następczą peroksydacją lipidów nie wiadomo [Aksenov i wsp. 1998]. Jedni autorzy sugerują działanie złożeń przez mechanizm receptorowy, fosforylację białek, wewnątrzkomórkowy napływ wapnia i następczą aktywację genów kodujących enzymy wytwarzające reaktywne postaci tlenu [Kelly i wsp. 1996, Ueda i wsp. 1997]. Inni zwracają uwagę na uszkodzenie mitochondrialnego łańcucha oddechowego i fosforylacji oksydatywnej przez rozpuszczalne frakcje białek tworzących złoże o strukturze beta [Kaneko i wsp. 1995]. Uszkodzenie metabolizmu energetycznego komórkę stymuluje neurony do wydzielania kwasu asparaginowego i glutaminowego [Coyle i wsp. 1993]. Szczególnie receptor dla NMDA (N-metylo-D-asparagianu) pobudzany przez wspomniane aminokwasy niekorzystnie wpływa na neurony poprzez dokomórkowy napływ wapnia i aktywację kinaz białkowych zależnych od wapnia i kalmoduliny [Lipton i wsp. 1994]. W chwili obecnej należy jeszcze raz podkreślić, iż wiedza na temat zależności pomiędzy odkładaniem się amyloidu, wytwarzaniem reaktywnych postaci tlenu i peroksydacją lipidów daleka jest od systematyzacji i powiązania w łańcuchach przyczynowo-skutkowy.

MECHANIZMY OCHRONIAJĄCE BŁONY BIOLOGICZNE O.U.N. PRZED SZKODLIWYM DZIAŁANIEM PROCESU PEROKSYDACJI LIPIDÓW

Alfa-tokoferol okazał się substancją opóźniającą przebieg średnio zaawansowanej choroby Alzheimera [Sano i wsp. 1997]. Stanowi to pośredni, lecz pewny dowód udziału procesu peroksydacji lipidów w łańcuchu przyczynowo-skutkowym rozwoju choroby. Podstawową fizjologiczną funkcją witaminy E jest hamowanie procesu peroksydacji lipidów. Tokoferol rozpuszcza się w błonach biologicznych i reaguje z rodnikami powstałymi w procesie peroksydacji lipidów przekształcając się w rodnik tokoferylowy [Chow 1991].

Rodnik ten ponownie przekształcany jest w cząsteczkę tokoferolu przy udziale kwasu askorbinowego znajdującego się blisko błon biologicznych, lecz rozpuszczonego w wodzie [Chow 1991]. Tokoferol bez obecności kwasu askorbinowego nie spełnia swojej ochronnej funkcji wobec błon biologicznych, dlatego należy mówić o antyoksydacyjnych właściwościach układu: kwas askorbinowy/tokoferol [Chow 1991]. Tohgi i wsp. wykazali, że u pacjentów z otępieniem typu Alzheimera stężenie alfa-tokoferolu w płynie mózgowo-rdzeniowym jest niższe niż w grupie kontrolnej, co sprawia, iż osoby te są narażone na stres oksydacyjny i biologiczne skutki peroksydacji lipidów [Tohgi i wsp. 1994]. Szczególnie duże stężenie witaminy E znajduje się w błonach mitochondrialnych [Markesbery 1997]. Mitochondria to organella szczególnie narażone na reaktywne postaci tlenu (zują 90% tlenu) i wtórnie na proces peroksydacji lipidów, czemu zapobiega tokoferol. Mutacja w mitochondrialnym genie dla podjednostek oksydazy cytochromu C powoduje, iż w łańcuchu oddechowym powstaje nadmiernie duża ilość anionorodnika nadtlenkowego, o czym pisałem w poprzednim artykule [Pietras 1998]. Reaktywne postaci tlenu indukują peroksydację lipidów, a powstałe metabolity, takie jak dialdehyd malonowy czy 4-hydroksynonenal, sprzyjają odkładaniu się złożeń amyloidu, zmieniają płynność błon i aktywność kanałów jonowych, a przez to uszkadzają o.u.n. [Markesbery 1997]. Witamina E zapobiega także oksydacji lipoprotein surowicy hamując rozwój miażdżycy i otępienia pochodzenia naczyniowego lub mieszanego [Ózer i wsp. 1998]. Wiadomo, że otępienie pochodzenia naczyniowego często nakłada się na otępienie typu Alzheimera i pogarsza przebieg choroby. Ci sami autorzy zwracają uwagę na mało znany fakt, iż alfa-tokoferol posiada również zdolność receptorowego hamowania aktywności kinazy białkowej C [Mahoney i wsp. 1988, Ózer i wsp. 1998]. Być może wpływ na fosforylację białek okaże się ważniejszym mechanizmem działania ochronnego tokoferolu na o.u.n.,

niż hamowanie peroksydacji lipidów [Ózer i wsp. 1998]. Wiadomo bowiem, iż kinaza białkowa C i związana z nią fosforylacja białek, odgrywają ważną rolę w takich procesach, jak modulacja aktywności synaps, pamięć świeża i trwała [Kandel i wsp. 1992]. Kinaza białkowa C fosforyluje prekursor amyloidu, co wiąże się z powstawaniem złogów i płytek starczych [Gandy i wsp. 1988]. Hamowanie kinazy białkowej C przez alfa-tokoferol miałoby logiczny związek z hamowaniem postępu choroby i to niezależny od hamowania peroksydacji lipidów. Problem mechanizmu ochronnego działania witaminy E w otępieniu pozostaje więc otwarty. W badaniach przeprowadzanych *in vitro* i na zwierzętach podobnie działa na błony biologiczne beta-karoten i jego pochodne, lecz brak dokładniejszych badań o jego roli w otępieniu [Coyle i wsp. 1993]. Substancja ta dodatkowo posiada zdolność wygaszania tlenu singletowego, przez co hamuje inicjację procesu peroksydacji lipidów [Coyle i wsp. 1993].

Enzymem hamującym peroksydację lipidów jest peroksydaza glutationowa zawierająca w centrum aktywnym selenocysteinę [Stadtman 1991]. Katalizuje ona reakcję rozpadu nadtlenków lipidów:



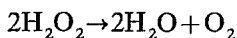
GSH – glutation zredukowany

GSSG – glutation utleniony

LOOH – nadtlenek lipidów

LOH – alkohol alifatyczny

Peroksydaza glutationowa rozkłada również nadtlenek wodoru hamując proces inicjacji peroksydacji lipidów. Podobną funkcję w stosunku do nadtlenku wodoru spełnia katalaza, zawarta w peroksysomach komórek nerwowych, katalizująca reakcję [Coyle i wsp. 1993, Sagara i wsp. 1998]:



Dysmutaza ponadtlenkowa hamuje proces inicjacji peroksydacji lipidów zmiatając anionorodnik ponadtlenkowy powsta-

jący w wielu reakcjach chemicznych [Coyle i wsp. 1993]:



Powstały nadtlenek wodoru w reakcji katalizowanej przez dysmutazę rozkładany jest przez katalazę i peroksydazę glutationową. Dlatego można mówić o układzie antyoksydacyjnym dysmutaza ponadtlenkowa/katalaza/peroksydaza glutationowa. Istnieją dwa wewnątrzkomórkowe izoenzymy dysmutazy – mitochondrialny z manganem w centrum aktywnym (MnSOD) i cytoplazmatyczny z miedzią i cynkiem w centrum aktywnym (CuZnSOD) [Coyle i wsp. 1993].

Nie rozstrzygnięto jednoznacznie, czy złogi amyloidu w mózgu hamują aktywność enzymów antyoksydacyjnych i wtórnie nasilają proces peroksydacji lipidów, czy indukują obronę przeciw reaktywnym postaciom tlenu. W wielu pracach doniesiono, iż beta-amyloid indukuje biosyntezę mRNA dla mitochondrialnego izoenzymu dysmutazy (MnSOD), co wydaje się zrozumiałe w aspekcie uszkodzenia łańcucha oddechowego z nadprodukcją anionorodnika ponadtlenkowego [Aksenov i wsp. 1998, Mattson i wsp. 1997, Sagara i wsp. 1996]. Aksenov i wsp. informują z kolei o zmniejszonej biosyntezie mRNA dla CuZnSOD pod wpływem syntetycznego fragmentu amyloidu. Może to nasilać peroksydację błony komórkowej [Aksenov i wsp. 1998]. W zależności od ośrodka badawczego, w którym powstała praca, w erytrocytach krwi obwodowej u chorych z otępieniem stwierdzano spadek lub wzrost aktywności dysmutazy ponadtlenkowej, co wcale nie rozstrzyga znaczenia tego enzymu w patogenezie otępienia [Fernandes i wsp. 1993, Serra i wsp. 1994]. Na zakończenie rozdziału należy zwrócić uwagę na mało zrozumiały fakt, iż aktywność enzymów antyoksydacyjnych zapobiegających procesowi peroksydacji lipidów jest stosunkowo niska w o.u.n. [Coyle i wsp. 1993, Markesbery 1997]. Wydaje się to dziwne, tym bardziej, iż mózg narażony jest szczególnie na niekorzystne skutki peroksydacji lipidów.

ZAKOŃCZENIE

Na zakończenie chcę podkreślić, iż rozumienie patogenezy otępienia uwzględniające osiągnięcia biologii molekularnej i biochemii białek i lipidów wnosi wiele do współczesnej psychiatrii. Nie wyjaśnia jednak w pełni patogenezy otępienia i problemów związanych z tą chorobą. Zanik funkcji intelektualnych człowieka kieruje uwagę psychiatrii przede wszystkim w kierunku metod psychologii poznawczej i nauk pokrewnych, a zaburzenie funkcjonowania jednostki w społeczeństwie wywołane chorobą wymaga warsztatu wypracowanego przez teorię systemów i psychiatrię systemową. Dopiero całościowe ujęcie problemu i posłużenie się kilkoma paradygmatami naukowo-badawczymi, często dość odległymi od siebie, może dać przybliżony obraz choroby Alzheimera – jednego z wielu nieszczęść, jakie dotykają współczesnego człowieka.

PIŚMIENNICTWO

- Aksenov M.Y., Aksenova M.V., Markesbery W.R., Butterfield D.A.: Amyloid β -peptide (1–40)-mediated oxidative stress in cultured hippocampal neurons. *J. Mol. Neurosci.* 1998, 10, 181–192.
- Behl C., Davis J.B., Lasley R., Schubert D.: Hydrogen peroxide mediates amyloid B protein toxicity. *Cell* 1994, 77, 817–827.
- Brown J., Lantos P.L., Rossor M.N.: Familial dementia lacking specific pathological features presenting with clinical features of corticobasal degeneration. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998, 65, 600–603.
- Bryzewska M., Gwoździński K.: Błony biologiczne. W: *Biofizyka dla biologów*. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa 1997, 317–348.
- Brzyska M., Elbaum D.: *Choroba Alzheimera*. W: *Mózg a zachowanie*. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa 1997, 338–358.
- Busciglio J., Yankner B.A.: Apoptosis and increased generation of reactive oxygen species in Down's syndrome neurons *in vitro*. *Nature* 1995, 378, 776–779.
- Butterfield D.A., Hensley K., Harris M., Mattson M., Carney J.: β -Amyloid peptide free radicals fragments initiate synaptosomal lipoperoxidation in a sequence-specific fashion: implications to Alzheimer's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994, 200, 710–715.
- Butterfield D.A.: β -Amyloid-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity: implications for Alzheimer's disease. *Chem. Res. Toxicol.* 1997, 10, 495–506.
- Cafe C., Torri C., Bertorelli L., Angeretti N., Lucca E., Forloni G., Marzatico F.: Oxidative stress after acute and chronic application of β -amyloid fragment 25–35 in cortical cultures. *Neurosci. Lett.* 1996, 203, 61–65.
- Chow C.K.: Vitamin E and oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 1991, 11, 215–232.
- Ciuffi M., Gentilini G., Franchi-Michelli S., Zilletti L.: Lipid peroxidation induced in vivo by iron-carbohydrate complex in the rat brain cortex. *Neurochem. Res.* 1991, 16, 43–49.
- Cohen G., Werner P.: Free radicals, oxidative stress and neurodegeneration. W: *Neurodegenerative diseases*, WB Saunders Co, Philadelphia 1994, 139–161.
- Coyle J.T., Puttfarcken P.: Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science* 1993, 262, 689–695.
- Desgranges B., Baron J.C., Sayette V., Petit-Taboue M.C., Benali K., Landeau B., Lechevalier B., Eustache F.: The neural substrates of memory systems impairment in Alzheimer's disease. A PET study of resting brain glucose utilisation. *Brain* 1998, 121, 611–631.
- DeZwart L.L., Meerman J.H.N., Commandeur J.N.M., Vermeulen N.P.E.: Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free Radic. Biol. Med.*, 1999, 26, 202–226.
- Evans D.A., Funkenstein H.H., Albert M.S., Scherr P.A., Cook N.R., Chown M.J., Herbert L.E., Hennekens C.H., Taylor J.O.: Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. *JAMA* 1989, 262, 2551–2556.
- Fabrigoule C., Rouch I., Taberly A., Letenneur L., Commanges D., Mazaux J.M., Orgogozo J.M., Dartigues J.F.: Cognitive process in preclinical phase of dementia. *Brain* 1998, 121, 135–141.
- Fernandes M.A.S., Santana I., Januario C., Cunha L., Oliveira C.R.: Decreased superoxide

- dismutase activity in erythrocytes from patients with Alzheimer's disease. *Med. Sci. Res.* 1993, 21, 679–682.
19. Fokin V.F., Ponomareva N.V., Orlov O.N., Liderman R.R., Erin A.N.: The relationship of the electrical reactions of the brain to lipid peroxidation processes in pathologic aging. *Biull. Eksp. Biol. Med.* 1989, 107, 682–684.
 20. Fox N.C., Warrington E.K., Seiffer A.L., Angew S.K., Rossor M.N.: Presymptomatic cognitive deficits in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. A longitudinal prospective study. *Brain* 1998, 121, 1631–1639.
 21. Gandy S., Czernik A.J., Greengard P.: Phosphorylation of Alzheimer disease amyloid precursor peptide by protein kinase C and Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1988, 85, 6218–6221.
 22. Giovanini M.G., Casamenti F., Bartolini L., Pepeu G.: The brain cholinergic system as a target of cognition enhancers. *Behav. Brain Res.* 1997, 83, 1–5.
 23. Götz M.E., Freyberger A., Hauer E., Burger R., Sofic E., Gsel W., Heckers K., Jellinger K., Hebenstreit G., Frölich L., Beckmann H., Riederer P.: Susceptibility of brains from patients with Alzheimer's disease to oxygen-stimulated lipid peroxidation and differential scanning calorimetry. *Dementia* 1992, 3, 213–222.
 24. Hajimohammadreza I., Brammer M.: Brain membrane fluidity and lipid peroxidation in Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 1990, 112, 333–337.
 25. Halliwell B.: Reactive oxygen species and the central nervous system. *J. Neurochem.* 1992, 59, 1609–1623.
 26. Harris M.E., Hensley K., Butterfield D.A., Leedle R., Carney J.M.: Direct evidence of oxidative injury by the Alzheimer's amyloid β -peptide in cultured hippocampal neurons. *Exp. Neurol.* 1995, 131, 193–202.
 27. Horrobin D.F.: Nutritional and medical importance of gamma-linolenic acid. *Prog. Lipid. Res.* 1992, 31, 163–194.
 28. Horrobin D.F.: Schizophrenia: the illness that made us human. *Medical Hypothesis* 1998, 50, 269–288.
 29. Horrobin D.F.: The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1998, 30, 193–208.
 30. Janero D.R.: Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic. Biol. Med.* 1990, 9, 515–540.
 31. Kandel E.R., Hawkins R.D.: The biological basis of learning and individuality. *Sci. Amer.* 1992, 267, 78–86.
 32. Kaneko I., Yamanda N., Sakuraba Y., Kamenosomo M., Tutumi S.: Suppression of mitochondrial succinate dehydrogenase, a primary target of β -amyloid, and its derivative racemized and Ser residue. *J. Neurochem.* 1995, 65, 2585–2593.
 33. Kelly J., Furukawa K., Barger S.W., Mark R.J., Rengen M.R., Roth G., Mattson M.P.: Amyloid β -peptide disrupts carbachol-induced muscarinic cholinergic signal transduction in cortical neurons: involvement of free radicals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 93, 6753–6758.
 34. Kish S.J., Bergeron C., Rajput A., Dozie S., Mastrogiacomo F., Chang L.J., Wilson J.M., Distefano L.M., Nobrega J.M.: Brain cytochrome oxidase in Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 1992, 59, 776–779.
 35. Kitani K., Kanai S., Carillo M.C., Ivy G.O.: (–) Deprenyl increases the life span as activities of superoxide dismutase and catalase but not of glutathione peroxidase in selective brain regions in Fischer rats. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1994, 717, 60–70.
 36. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne. *Uniw. Wyd. Med. „Vesalius”, IPIŃ, Kraków–Warszawa* 1997.
 37. Kostowski W.: Mechanizm działania i farmakologia nowych leków z grupy inhibitorów monoaminooksydazy. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 1995, 1, 3–10.
 38. Lipton S.A., Rosenberg P.A.: Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N. Engl. J. Med.* 1994, 330, 613–622.
 39. Lovell M.A., Ehmann W.D., Butler S.M., Markesbery W.R.: Elevated thiobarbituric acid-reactive substances and antioxidant enzymes activity in the brain in Alzheimer's disease. *Neurology* 1995, 55, 1594–1601.
 40. Mahoney C.W., Azzi A.: Vitamin E inhibits protein kinase C activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988, 154, 694–697.

41. Mark R.J., Hensley K., Butterfield D.A., Mattson M.P.: Amyloid β -peptide and oxidative cell injury in Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* 1996, 12, 211–224.
42. Mark R.J., Lovell L.A., Markesbery W.R., Uchida K., Mattson M.P.: A role for 4-hydroxynonenal, an aldehydic product of lipid peroxidation, in disruption of ion homeostasis and neuronal death induced by amyloid β -peptide. *J. Neurochem.* 1997, 68, 255–264.
43. Markesbery W.R.: Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radic. Biol. Med.* 1997, 23, 134–147.
44. Mattson M.P.: Mother's legacy: mitochondrial DNA mutations and Alzheimer's disease. *TINS* 1997, 20, 373–375.
45. Mattson M.P., Goodman Y., Luo H., Fu W., Furukawa K.: Activation of NF-kappa B protects hippocampal neurons against oxidative stress-induced apoptosis: evidence for induction of manganese superoxide dismutase and suppression of peroxynitrite production and protein tyrosine nitration. *J. Neurosci. Res.* 1997, 49, 681–697.
46. Musiał A., Karlińska I., Pietras T., Mazerant P., Kołomecka M., Nowak D.: Serum lipid peroxidation products in demented subjects. 4th Symposium Free Radicals in Biology and Medicine. Materiały Zjazdowe, Łódź 1998, 131–132.
47. Nałęcz M.J.: Błony biologiczne-struktura i funkcje. W: Molekularne mechanizmy przekazywania sygnałów w komórce. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa 1995, 15–31.
48. Ózer N.K., Siricki Ó., Taha S., Engin N.K., Boscoboinik D., Clement S., Strocker A., Azzi A.: Prevention of atherosclerosis by α -tocopherol in smooth muscle cells by a mechanisms involving signal transduction modulation. W: Free Radicals, Oxidative Stress, and Antioxidants. Plenum Press, New York 1998, 333–342.
49. Palmer A.M., Burns M.A.: Selective increase in lipid peroxidation in the inferior temporal cortex in Alzheimer's disease. *Brain. Res.* 1994, 645, 338–342.
50. Parnowski T.: Medyczne i psychologiczne problemy wieku podeszłego. *Post. Psychiatr. Neurol.* 1995, 4, supl. 1/2/, 1–6.
51. Parnowski T., Pużyński S.: Opieka nad osobami z zaburzeniami psychicznymi w wieku podeszłym. *Post. Psychiatr. Neurol.* 1995, 4, supl. 1/2/, 7–11.
52. Parker W.D., Parks J.K.: Cytochrome C oxidase in Alzheimer's disease brain: purification and characterization. *Neurology* 1995, 45, 482–486.
53. Perl D.P., Olanow C.W., Calne D.: Alzheimer's disease and Parkinson's disease: distinct entities a extremes of a spectrum of neurodegeneration. *Ann. Neurol.* 1998, 44, supl. 1, S19–S31.
54. Pietras T.: Peroksydacja lipidów w narządach wewnętrznych myszy w przebiegu poronnego wstrząsu wywołanego endotoksyną z uwzględnieniem ochronnego wpływu askorbinowego. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Akademia Medyczna, Łódź 1993 (nie publikowana).
55. Pietras T.: Mutacje w mitochondrialnych genach dla oksydazy cytochromu C jako czynnik ryzyka rozwoju zespołów otępiennych. *Post. Psychiatr. Neurol.* 1998, 7, 325–332.
56. Pike C.J., Ramezan-Arab N., Cotman C.W.: β -Amyloid neurotoxicity in vitro: evidence of oxidative stress but not protection by antioxidants. *J. Neurochem.* 1997, 69, 1601–1611.
57. Rybakowski J.: Postępy w badaniach nad etiopatogenezą schizofrenii w latach dziewięćdziesiątych. *Psychiatr. Pol.* 1997, 31, 513–526.
58. Rybakowski J.: Patogeneza schizofrenii. *Post. Psychiatr. Neurol.* 1998, 7, 141–151.
59. Sagara Y., Dargusch R., Klier F.G., Schubert D., Behl C.: Increased antioxidant enzyme activity in amyloid beta protein-resistant cells. *J. Neurosci.* 1996, 16, 497–505.
60. Sagara Y., Dargusch R., Chambers D., Davis J., Schubert D., Maher P.: Cellular mechanisms of resistance to chronic oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 1998, 24, 1375–1389.
61. Sano M., Ernesto C., Thomas R.G., Klauber M.R., Schaffer K., Grundman M., Woodbury P., Growdon J., Cotman C.W., Pfeiffer E., Schneider L.S., Thal L.: A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 1997, 36, 1216–1222.
62. Serra J.A., Famulari A.L., Kohan S., Marschoff E.R., Dominguez R.O., DeLustig E.S.: Cooper-zinc superoxide dismutase activity in red blood cells in probable Alzheimer's patients and their first-degree relatives. *J. Neurol. Sci.* 1994, 122, 179–188.

63. Shaw A., Krell R.D.: Peptide leukotrienes: current status of research. *J. Chem. Med.* 1991, 34, 1235–1242.
64. Stadtman T.C.: Biosynthesis and function of selenocysteine-containing enzymes. *J. Biol. Chem.* 1991, 266, 16257–16260.
65. Strain E., Patterson K., Graham N., Hodges J.R.: Word reading in Alzheimer's disease: cross-sectional and longitudinal analyses of response time and accuracy data. *Neuropsychologia* 1998, 36, 155–171.
66. Subbarao K.V., Richardson J.S., Ang L.C.: Autopsy samples of Alzheimer's cortex show increased peroxidation in vitro. *J. Neurochem.* 1990, 55, 342–345.
67. Tohgi H., Abe T., Nakanishi M., Hamato F., Sasaki K., Takahasi S.: Concentration of α -tocopherol and its quinone derivative in cerebrospinal fluid from patients with vascular dementia of the Binswanger type and Alzheimer type dementia. *Neurosci. Letters* 1994, 174, 73–76.
68. Toranzo E.G.D., Castro J.A.: Reaction of 4-hydroxynonenal with some thiol-containing radioprotective agents or their active metabolites. *Free Radic. Biol. Med.* 1994, 17, 605–607.
69. Ueda K., Shinohara S., Yagami T., Asakura K., Kawasaki K.: Amyloid β protein potentiates Ca^{2+} influx through L-type voltage sensitive Ca^{2+} channels: a possible involvement of free radicals. *J. Neurochem.* 1997, 68, 265–271.
70. Vatassery G.T.: Vitamin E. Neurochemicals aspects and relevance to nervous system disorders. W: *Metals and Oxidative Damage in Neurological Disorders*. Plenum Press, New York 1997, 175–188.
71. Ziemiański S.: Fizjologiczna rola kwasów tłuszczowych N-3 i N-6 w ustroju człowieka, ze szczególnym uwzględnieniem profilaktyki cywilizacyjnych chorób metabolicznych. W: *Olej z nasion wiesiolka i inne oleje zawierające kwasy N-6 lub N-3 w profilaktyce i terapii*. Materiały Zjazdowe, Sulejów 1998, 11–30.

*Adres: Dr Tadeusz Pietras, Klinika Pneumonologii i Alergologii AM,
ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź*