19/0250/48

เซลล์ค้ำจุนประสาทและโรคพาร์คินสัน

วนิดา ไตรพาณิชย์กุล เอมอร เจริญสรรพพืช*

บทคัดย่อ

โรคพาร์คินสันเป็นโรคเสื่อมของสมอง พยาธิสภาพที่เด่นชัดคือมีการเสื่อมสลายของเซลล์ประสาทโดปามีน (dopamine) ในสมองส่วน substantia nigra pars compacta ไปเป็นจำนวนมาก ทำให้จำนวนปลายประสาทโดปามีนและระดับของสารสื่อประสาทโดปามีนในสมองส่วน caudate และ putamen nucleus ลดลง เกิดความผิดปกติของการเคลื่อนไหวตามมา เซลล์ค้ำจุนประสาท (glial cells) อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับ pathophysiology ของโรคเนื่องจากเซลล์ค้ำจุนประสาทสามารถก่อให้เกิดภาวะ neurotoxic, neuroprotective และ neurotrophic ได้โดยการสร้างและหลั่งโมเลกุลหลายชนิดเช่น reactive oxygen species, reactive nitrogen species, pro-inflammatory prostaglandins, pro-inflammatory cytokines, antioxidant enzymes และ neurotrophic molecules ความเข้าใจถึงบทบาทของเซลล์ค้ำจุนประสาทต่อ pathophysiology ของโรคพาร์คินสันจึงอาจนำมาประยุกต์ใช้ในการหาวิธีการรักษาโรคพาร์คินสันแบบใหม่ที่ดีกว่าวิธีที่ใช้ในปัจจุบันซึ่งเป็นเพียงการรักษาเพื่อบรรเทาอาการ และมิได้ชะลอหรือยับยั้งการดำเนินของโรค

คำสำคัญ : เซลล์ค้ำจุนประสาท, โรคพาร์คินสัน

ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

*ติดต่อได้ที่ wanidatr@yahoo.com, โทรศัพท์ 02 2602234 ต่อ 4505, โทรสาร 02 2601532

GLIAL CELLS AND PARKINSON'S DISEASE

Wanida Tripanichkul Em-orn charoensuppaperch*

Abstract

In Parkinson's disease (PD), the predominant lesion is progressive degeneration of the dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta (SNpc) resulting in the progressive DA denervation and the depletion of dopamine levels in the caudate-putamen nucleus, which eventually results in motor impairment. Glial cells may contribute to pathophysiology of the disease given that CNS glia are able to provide neurotoxic, neuroprotective as well as neurotrophic effect *via* secreting of reactive oxygen species, reactive nitrogen species, pro-inflammatory prostaglandins, pro- and anti-inflammatory cytokines, antioxidant enzymes as well as neurotrophic molecules. The understanding of glial role on the pathophysiology of the disease may thus pave way to alternative treatment of the PD as well as impeding the nigral neuronal degeneration *via* interfering with neurotoxic effect and facilitating neurotrophic as well as neuroprotective effect of glia.

Key words: Glia, Parkinson's disease

Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

*To whom correspondence should be addressed. E-mail: wanidatr@yahoo.com, Tel: 02 2602234 ext 4505, Fax: 02 2601532

Review Article

บทนำ

โรคพาร์คินสันเป็นโรคเสื่อมของสมองที่พบในประชากรทั่วโลกที่มีอายุมากกว่า 55 ปีขึ้นไป สาเหตุของโรคเกิดจากการเสื่อมสลายอย่างต่อเนื่องของเซลล์ประสาทโดปามีนในสมองส่วน substantia nigra pars compacta (SNpc)[1,2] อาการทางคลินิกจะปรากฏเมื่อเซลล์ประสาทโดปามีนมีการเสื่อมสลายไปเป็นจำนวนมาก (ประมาณ 68%)[3] จวบจนปัจจุบันนี้ยังไม่เป็นที่ทราบถึงกลไกที่เหนี่ยวนำให้เกิดการเสื่อมสลายอย่างต่อเนื่องของเซลล์ประสาทโดปามีน การค้นหากลไกดังกล่าวจึงมีความสำคัญในแง่ของการหาวิธีป้องกันมิให้เกิดการเสื่อมสลายของเซลล์ประสาทโดปามีนที่เหลืออยู่ในผู้ป่วยโรคพาร์คินสัน ซึ่งเท่ากับเป็นการหยุดยั้งหรือชะลอการดำเนินของโรค และอาจนำมาซึ่งการป้องกันมิให้เกิดอาการของโรคดังกล่าวขึ้นได้ในรายของบุคคลที่อยู่ในระยะ preclinical stage*

รอยโรคที่พบในผู้ป่วยโรคพาร์คินสันนั้นนอกจากการเสื่อมสลายของเซลล์ประสาทโดปามีนในสมองส่วน SNpc แล้วยังพบว่ามีปฏิกริยาการตอบสนองของเซลล์ค้ำจุนประสาท (glia) ที่เรียกว่า gliosis อีกด้วย[4-6] gliosis เป็นลักษณะเด่นที่พบในสมองที่เกิดพยาธิสภาพ เช่นในรายของ multiple sclerosis[7], Alzheimer's disease[8] และ stroke[9,10] ตามแนวความคิดดั้งเดิมเซลล์ค้ำจุนประสาทมีหน้าที่เกี่ยวข้องกับการกำจัดเซลล์ที่ตายแล้วโดยกระบวนการ phagocytosis[11-15] แต่หลักฐานจำนวนมากที่ได้จากการศึกษาใหม่ๆ บ่งชี้ว่าเมื่อเกิดพยาธิสภาพของระบบประสาทเซลล์ค้ำจุนประสาทมีบทบาทมากกว่าที่เคยรู้กันมา โดยยังมีบทบาทในการกำหนดความอยู่รอดของเซลล์ประสาทและมีบทบาทสำคัญในกระบวนการ regeneration ของเซลล์ประสาทที่เหลืออยู่ โดยเซลล์ค้ำจุนประสาทอาจปกป้องเซลล์ประสาทจากการเสื่อมสลาย[16] และสนับสนุนเหนี่ยวนำให้เซลล์ประสาท regenerate [17-22] อย่างไรก็ดียังมีหลักฐานอีกจำนวนไม่น้อยที่บ่งชี้ว่าเซลล์ค้ำจุนประสาทอาจหลั่งสารที่เป็นอันตราย[6,12,23,24] และขัดขวางกระบวนการ regeneration ของเซลล์ประสาท[23,25] บทความนี้จะกล่าวถึงบทบาทของเซลล์ค้ำจุนประสาทที่ได้จากการศึกษาเนื้อเยื่อสมองของผู้ป่วยโรคพาร์คินสันและจากสัตว์ทดลองซึ่งเป็นแบบจำลองของโรคพาร์คินสัน เซลล์ค้ำจุนประสาทชนิดที่เกิดปฏิกิริยาตอบสนองต่อการเสื่อมสลายของเซลล์ประสาทโดปามีนคือ astrocyte และ microglia[4,5,15,24,26] ดังนั้นในบทความนี้จะเอ่ยถึงเซลล์ค้ำจุนประสาททั้งสองชนิดโดยเรียกรวมว่าเซลล์ค้ำจุนประสาท ยกเว้นในกรณีที่กล่าวถึงเซลล์ค้ำจุนประสาทชนิดใดโดยเฉพาะจึงจะกำหนดชนิดของเซลล์ค้ำจุนประสาทไว้ด้วย

---

*preclinical stage เป็นระยะที่เซลล์ประสาทโดปามีนในสมองส่วน SNpc มีการเสื่อมสลายไปน้อยกว่า 68% บุคคลที่อยู่ในระยะนี้จะไม่แสดงอาการของโรค อาการจะเริ่มแสดงออกต่อเมื่อเกิดการเสื่อมสลายของเซลล์ประสาทไปประมาณ 68%[3] การยับยั้งหรือชะลอการเสื่อมสลายของเซลล์ประสาท โดปามีนในบุคคลที่อยู่ในระยะ preclinical stage ได้แต่เนิ่นๆจึงเท่ากับเป็นการป้องกันหรือชะลอการแสดงอาการของโรคได้

Gliosis ในภาวะโรคพาร์คินสัน

ในภาวะปกติเซลล์ค้ำจุนประสาทในสมองส่วน SNpc มีการกระจายตัวอยู่เบาบาง[15,16] จำนวนของเซลล์ค้ำจุนประสาทเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในสมองส่วน SNpc ของผู้ป่วยโรคพาร์คินสัน และในสัตว์ทดลองซึ่งเป็นแบบจำลองของโรคพาร์คินสัน[4,5,15,24,26] โดยพบการเพิ่มจำนวนของเซลล์ค้ำจุนประสาทได้เด่นชัดที่บริเวณตอนล่าง (ventral) และด้านข้าง (lateral) ของสมองส่วน SNpc ในผู้ป่วยโรคพาร์คินสัน[4] ซึ่งเป็นบริเวณที่มีการเสื่อมสลายของเซลล์ประสาทโดปามีนมาก[27] นอกจากการเพิ่มจำนวนเซลล์ ยังพบว่าเซลล์ค้ำจุนประสาทมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างไปอยู่ในรูป activated form ด้วย[6,15,24,26,28] อย่างไรก็ดีจวบจนปัจจุบันก็ยังไม่สามารถสรุปได้อย่างแน่ชัดถึงบทบาทของเซลล์ค้ำจุนประสาทต่อพยาธิสภาพของโรคพาร์คินสัน เนื่องจากหลักฐานที่ได้จากการศึกษาเนื้อเยื่อสมองบริเวณ SNpc ของผู้ป่วยโรคพาร์คินสัน และในสัตว์ทดลองแบบจำลองของโรคพาร์คินสันมีทั้งที่บ่งชี้ว่าเซลล์ค้ำจุนประสาทช่วยลดการตายและสนับสนุนการ regeneration ของเซลล์ประสาทโดปามีน[16,21,22,29] และที่บ่งชี้ว่าเซลล์ค้ำจุนประสาทเป็นภัยต่อเซลล์ประสาทโดปามีนในสมองส่วน SNpc[6,24,30]

บทบาทที่เป็นประโยชน์

ปกป้องเซลล์ประสาทโดปามีนจากการเสื่อมสลาย

neurotrophic molecule หลายชนิดได้แก่ brain derived neurotrophic factors (BDNF), basic fibroblast growth factor (bFGF); glial-derived neurotrophic factors (GDNF) และ ciliary neurotrophic factors (CNTF) ช่วยลดการตายของเซลล์ประสาทโดปามีนทั้งใน *in vivo* และ *in vitro* study[31-36] neurotrophic molecule เหล่านี้มีระดับลดลงอย่างมีนัยสำคัญในสมองส่วน SNpc ของผู้ป่วยโรคพาร์คินสัน[37-40] neurotrophic molecule เหล่านี้ถูกขนส่งไปตาม axon ของเซลล์ประสาทโดปามีนโดยขนส่งย้อนจากปลาย axon ในสมองส่วน caudate-putamen มายัง cell body ในสมองส่วน SNpc[41] เซลล์ที่สร้าง neurotrophic molecule เหล่านี้คือเซลล์ค้ำจุนประสาท[19,42,43,44]

เซลล์ค้ำจุนประสาทยังสร้างและหลั่งสาร Lipocortin-1 ซึ่งมีคุณสมบัติยับยั้งการอักเสบ (anti-inflammation)[6] การอักเสบเป็นภาวะหนึ่งที่สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการเสื่อมสลายของเซลล์ประสาทโดปามีน[30,45] นอกจากนี้ cytokine ชนิด interleukin-6 (IL-6) ซึ่งเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยโรคพาร์คินสันและในสัตว์ทดลองแบบจำลองของโรคพาร์คินสัน[46,47] และสร้างโดยเซลล์ค้ำจุนประสาทในภาวะพาร์คินสัน[15] ยังช่วยปกป้องเซลล์ประสาทโดปามีนในสัตว์ทดลองซึ่งเป็นแบบจำลองของโรคพาร์คินสันและใน *in vitro*[48-50] ในผู้ป่วยโรคพาร์คินสันพบว่าระดับของ IL-6 ในน้ำไขสันหลังที่เพิ่มสูงขึ้นมีความผกผันแปรกลับกับระดับความรุนแรงของโรค จึงอาจเป็นไปได้ว่า IL-6 มีบทบาทช่วยการ regenerate ของเซลล์ประสาทโดปามีนในผู้ป่วยระยะแรก[46]

เซลล์ค้ำจุนประสาทยังสามารถป้องกันเซลล์ประสาทโดปามีนจากภาวะ oxidative stress ซึ่งเป็นภาวะหนึ่งที่เหนี่ยวนำให้เกิดการเสื่อมสลายของเซลล์ประสาทโดปามีน กระบวนการเมตาโบลิซึม

ของสารสื่อประสาทโดปามีนก่อให้เกิด reactive oxygen species จึงเกิดภาวะ oxidative stress ตามมา เซลล์ค้ำจุนประสาทชนิด astrocyte ทำหน้าที่ปกป้องเซลล์ประสาทโดปามีนจากภาวะ oxidative stress โดยการ metabolize สารสื่อประสาทโดปามีนด้วยเอนไซม์ monoamine oxidase-B และ catechol-*O*-methyltransferase[51-55] นอกจากนี้เซลล์ค้ำจุนประสาทชนิด astrocyte ยังกำจัด reactive oxygen species เช่น hydrogen peroxide ด้วยเอนไซม์ glutathione peroxidase[16,29] และเอนไซม์ catalase[56]

กระตุ้นการเกิด regenerative sprouting ของเซลล์ประสาทโดปามีน

มีหลักฐานแสดงการเกิด regenerative axonal sprouting ของเซลล์ประสาทโดปามีนในสัตว์ทดลองแบบจำลองของโรคพาร์คินสัน[21,57-59] regenerative sprouting เป็นหนึ่งในกลไกการ compensation ของเซลล์ประสาทโดปามีนที่เหลืออยู่ในสมองส่วน SNpc[21,57] กลไกการ compensation นี้ทำให้ไม่ปรากฏอาการของโรคจนกว่าจะมีการตายของเซลล์ประสาทโดปามีนมากกว่า 68% จึงปรากฏอาการป่วยให้เห็นได้[3] หลักฐานที่ได้จากการศึกษาในสัตว์ทดลองแบบจำลองของโรคพาร์คินสันบ่งชี้ว่าเซลล์ค้ำจุนประสาทมีบทบาทสำคัญในการเกิด regenerative sprouting ในสมองส่วน caudate-putamen ของเซลล์ประสาทโดปามีน[21,26,42,43,58,59] โดยเซลล์ค้ำจุนประสาทในบริเวณที่เกิด regenerative sprouting จะสร้างและหลั่งโมเลกุลหลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับการเกิด regenerative sprouting ของเซลล์ประสาท DA และความบกพร่องในการสร้างหรือการให้สารที่ยับยั้งโมเลกุลเหล่านี้มีผลลดการเกิด regenerative sprouting โมเลกุลดังกล่าวได้แก่ neurotrophic factors ชนิด GDNF และ BDNF[42,43] และ cytokines ชนิด interleukin-1 และ IL-6[21,26]

บทบาทที่เป็นอันตราย

แม้ว่าจะมีหลักฐานมากมายบ่งชี้ว่า gliosis ที่พบในโรคพาร์คินสันช่วยปกป้องเซลล์ประสาทโดปามีนไม่ให้เกิดการเสื่อมสลาย แต่ก็มีผลการศึกษาจำนวนไม่น้อยที่บ่งชี้ถึงอันตรายของ gliosis ในโรคพาร์คินสันโดยข้อมูลส่วนใหญ่บ่งชี้ไปยังเซลล์ค้ำจุนประสาทชนิด microglia มากกว่าชนิด astrocytes เซลล์ค้ำจุนประสาทชนิด microglia สร้างและหลั่งโมเลกุลหลายชนิดที่เป็นอันตรายต่อเซลล์ประสาทได้แก่ reactive oxygen species[60], reactive nitrogen species[24], pro-inflammatory prostaglandins[6] และ pro-inflammatory cytokines[6,23,24]

Microglia ในสมองส่วน SNpc ของผู้ป่วยโรคพาร์คินสันและสัตว์ทดลองแบบจำลองของโรคพาร์คินสันสร้างและหลั่งเอนไซม์ inducible nitric oxide synthase (iNOS) ซึ่งไม่พบในสมองปกติ[24,61,62] เมื่อ iNOS ถูกเหนี่ยวนำจะสามารถผลิต nitric oxide[63] และ superoxide radical ขึ้น[64, 65] ทั้ง nitric oxide และ superoxide radical สามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์ประสาทโดปามีนเสื่อมสลาย[24,62,66,67]

Cyclo-oxygenase-2 (Cox-2) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการสังเคราะห์สาร prostaglandin และเป็นตัวการสำคัญที่ก่อให้เกิดภาวะความเป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxicity) เมื่อเกิดปฏิกิริยาการอักเสบ[68] มีส่วนเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของโรคพาร์คินสัน[69] ในสมองปกติมี Cox-2 อยู่ในระดับต่ำ ๆ ซึ่งจะเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในสมองที่เกิดพยาธิสภาพขึ้น[70,71] โดยพบในเซลล์ค้ำจุนประสาทชนิด microglia[6,70] การยับยั้งหรือการขาด Cox-2 ในสัตว์ทดลองแบบจำลองของโรค พาร์คินสันช่วยลดการเสื่อมสลายของเซลล์ประสาทโดปามีนอย่างมีนัยสำคัญ[69,72] ชี้ให้เห็นว่า Cox-2 ที่สร้างโดยเซลล์ค้ำจุนประสาทมีส่วนเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของโรคพาร์คินสัน

pro-inflammatory cytokines ชนิด tumor necrosis factor (TNF)-alpha ซึ่งสร้างและหลั่งโดย microglia และ astrocytes ในสัตว์ทดลองแบบจำลองของโรคพาร์คินสัน[73] อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเสื่อมสลายของเซลล์ประสาทโดปามีน โดยพบว่าใน TNF receptor-knockout mice ซึ่งถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะพาร์คินสันมีอัตราการตายของเซลล์ประสาทโดปามีนต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับหนูที่ไม่ขาดยีนดังกล่าว[73,74] ผลการทดลองดังกล่าวบ่งชี้ว่าเซลล์ค้ำจุนประสาทในภาวะพาร์คินสันอาจเป็นอันตรายต่อเซลล์ประสาทโดปามีนได้โดยการสร้างและหลั่ง TNF-alpha ซึ่งออกฤทธิ์ผ่านทาง TNF receptor

บทสรุป

วิธีการรักษาโรคพาร์คินสันที่มีประสิทธิภาพที่สุดในปัจจุบันคือการให้สาร L-dopa ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของสารสื่อประสาทชนิดโดปามีน วิธีการรักษาดังกล่าวก่อให้เกิดอาการข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาเป็นระยะเวลาหนึ่ง อีกทั้งมิได้เป็นการรักษาและแก้ไขต้นเหตุเพื่อหยุดการเสื่อมของเซลล์ประสาทที่เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องแต่อย่างใด[75] มีโมเลกุลจำนวนมากที่มีผลต่อความอยู่รอดของเซลล์ประสาทโดปามีน โมเลกุลเหล่านี้ส่วนใหญ่สร้างและหลั่งโดยเซลล์ค้ำจุนประสาท การเหนี่ยวนำให้เซลล์ค้ำจุนประสาทในสมองส่วน SNpc หลั่งสารที่ช่วยป้องกันการเสื่อมสลายและสนับสนุนการอยู่รอดของเซลล์ประสาทโดปามีน ตลอดจนการยับยั้งเซลล์ค้ำจุนประสาทมิให้สร้างและหลั่งสารที่เป็นภัยต่อเซลล์ประสาทโดปามีน จึงน่าจะเป็นหนทางหนึ่งที่น่าจะมีการพัฒนาขึ้นเพื่อใช้ในระดับคลินิกร่วมกับสาร L-dopa ทั้งนี้เพื่อลดหรือชะลอการเสื่อมสลายของเซลล์ประสาทโดปามีนซึ่งเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยโรคพาร์คินสัน วิธีการดังกล่าวยังอาจช่วยชะลอการแสดงอาการทางคลินิกหรือป้องกันมิให้เกิดอาการของโรคพาร์คินสันขึ้นได้ในรายของบุคคลที่อยู่ในระยะ preclinical stage

เอกสารอ้างอิง

1. DeLong M.R. 1990. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. Trends Neurosci 13(7): 281-5.
2. McGeer P.L., Itagaki S., Akiyama H., and McGeer E.G. 1988. Rate of cell death in parkinsonism indicates active neuropathological process. Ann Neurol 24(4): 574-6.
3. Fearnley J.M. and Lees A.J. 1991. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. Brain114 (Pt 5): 2283-301.
4. Forno L.S., DeLanney L.E., Irwin I., Di Monte D., and Langston J.W., 1992. Astrocytes and Parkinson's disease. Prog Brain Res 94: 429-36.
5. Banati R.B., Daniel S.E., and Blunt S.B. 1998. Glial pathology but absence of apoptotic nigral neurons in long- standing Parkinson's disease. Mov Disord 13(2): 221-7.
6. Knott C., Stern G., and Wilkin G.P. 2000. Inflammatory regulators in Parkinson's disease: iNOS, lipocortin-1, and cyclooxygenases-1 and -2. Mol Cell Neurosci 16(6): 724-39.
7. Lassmann H. 1999. The pathology of multiple sclerosis and its evolution. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 354(1390): 1635-40.
8. Liu X., Erikson C., and Brun A. 1996. Cortical synaptic changes and gliosis in normal aging, Alzheimer's disease and frontal lobe degeneration. Dementia 7(3): 128-34.
9. Orzylowska O., Oderfeld-Nowak B., Zaremba M., Januszewski S., and Mossakowski M. 1999. Prolonged and concomitant induction of astroglial immunoreactivity of interleukin-1beta and interleukin-6 in the rat hippocampus after transient global ischemia. Neurosci Lett 263(1): 72-6.
10. Schroeter M., Jander S., Witte O.W., and Stoll G. 1999. Heterogeneity of the microglial response in photochemically induced focal ischemia of the rat cerebral cortex. Neuroscience 89(4): 1367-77.
11. Gehrmann J., Schoen S.W., and Kreutzberg G.W. 1991. Lesion of the rat entorhinal cortex leads to a rapid microglial reaction in the dentate gyrus. A light and electron microscopical study. Acta Neuropathol 82(6): 442-55.
12. Banati R.B., Gehrmann J., Schubert P., and Kreutzberg G.W. 1993. Cytotoxicity of microglia. Glia 7(1): 111-8.

13. Cheng H.W., Jiang T., Brown S.A., Pasinetti G.M., Finch C.E., and McNeill T.H. 1994. Response of striatal astrocytes to neuronal deafferentation: an immunocytochemical and ultrastructural study. Neuroscience 62(2): 425-39.
14. Bechmann I. and Nitsch R. 1997. Astrocytes and microglial cells incorporate degenerating fibers following entorhinal lesion: a light, confocal, and electron microscopical study using a phagocytosis-dependent labeling technique. Glia 20(2): 145-54.
15. Kohutnicka M., Lewandowska E., Kurkowska-Jastrzebska I., Czlonkowski A., and Czlonkowska A. 1998. Microglial and astrocytic involvement in a murine model of Parkinson's disease induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). Immunopharmacology 39(3): 167-80.
16. Hirsch E.C., Hunot S., Damier P., and Faucheux B. 1998. Glial cells and inflammation in Parkinson's disease: a role in neurodegeneration? Ann Neurol 44(3 Suppl 1): S115-20.
17. Fagan A.M. and Gage F.H. 1990. Cholinergic sprouting in the hippocampus: a proposed role for IL-1. Exp Neurol 110(1): 105-20.
18. Chalmers G.R., Peterson D.A., and Gage F.H. 1996. Sprouting adult CNS cholinergic axons express NILE and associate with astrocytic surfaces expressing neural cell adhesion molecule. J Comp Neurol 371(2): 287-99.
19. Fagan A.M., Suhr S.T., Lucidi-Phillipi C.A., Peterson D.A., Holtzman D.M., and Gage F.H. 1997. Endogenous FGF-2 is important for cholinergic sprouting in the denervated hippocampus. J Neurosci 17(7): 2499-511.
20. Streit W.J., Hurley S.D., McGraw T.S., and Semple-Rowland S.L. 2000. Comparative evaluation of cytokine profiles and reactive gliosis supports a critical role for interleukin-6 in neuron-glia signaling during regeneration. J Neurosci Res 61(1): 10-20.
21. Parish C.L., Finkelstein D.I., Tripanichkul W., Satoskar A.R., Drago J., and Horne M.K. 2002. The role of interleukin-1, interleukin-6, and glia in inducing growth of neuronal terminal arbors in mice. J Neurosci 22(18): 8034-41.
22. Tripanichkul W. 2002. Associations between glia and sprouting of dopaminergic axons. Ph D Thesis. Monash University:
23. Norenberg M. 1996. Reactive Astrocytosis, In The Role of Glia in Neurotoxicity, M. Ascher and H. Kimelberg, Editors. CRC Press, Florida. p. 3-14.

24. Liberatore G.T., Jackson-Lewis V., Vukosavic S., Mandir A.S., Vila M., McAuliffe W.G., et al. 1999. Inducible nitric oxide synthase stimulates dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson disease. Nat Med 5(12): 1403-9.

25. Fawcett J.W. 1997. Astrocytic and neuronal factors affecting axon regeneration in the damaged central nervous system. Cell Tissue Res 290(2): 371-7.

26. Ho A. and Blum M. 1998. Induction of interleukin-1 associated with compensatory dopaminergic sprouting in the denervated striatum of young mice: model of aging and neurodegenerative disease. J Neurosci 18(15): 5614-29.

27. Gibb W.R.G., Fearnley J.M., and Lees A.J. 1990. The anatomy and pigmentation of the human substantia nigra in relation to selective neuronal vulnerability, In: Parkinson's Disease. Anatomy, Pathology and Therapy-Advances in Neurology, M.B. Steifler, et al., (editors). Raven Press, New York. p. 31-34.

28. Wu D.C., Jackson-Lewis V., Vila M., Tieu K., Teismann P., Vadseth C., et al. 2002. Blockade of microglial activation is neuroprotective in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson disease. J Neurosci 22(5): 1763-71.

29. Damier P., Hirsch E.C., Zhang P., Agid Y., and Javoy-Agid F. 1993. Glutathione peroxidase, glial cells and Parkinson's disease. Neuroscience 52(1): 1-6.

30. Lu X., Bing G., and Hagg T. 2000. Naloxone prevents microglia-induced degeneration of dopaminergic substantia nigra neurons in adult rats. Neuroscience 97(2): 285-91.

31. Mayer E., Dunnett S.B., Pellitteri R., and Fawcett J.W. 1993. Basic fibroblast growth factor promotes the survival of embryonic ventral mesencephalic dopaminergic neurons--I. Effects in vitro. Neuroscience 56(2): 379-88.

32. Mayer E., Fawcett J.W., and Dunnett S.B. 1993. Basic fibroblast growth factor promotes the survival of embryonic ventral mesencephalic dopaminergic neurons--II. Effects on nigral transplants in vivo. Neuroscience 56(2): 389-98.

33. Levivier M., Przedborski S., Bencsics C., and Kang U.J. 1995. Intrastriatal implantation of fibroblasts genetically engineered to produce brain-derived neurotrophic factor prevents degeneration of dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson's disease. J Neurosci 15(12): 7810-20.

34. Tang F.I., Tien L.T., Zhou F.C., Hoffer B.J., and Wang Y. 1998. Intranigral ventral mesencephalic grafts and nigrostriatal injections of glial cell line-derived neurotrophic factor restore dopamine release in the striatum of 6-hydroxydopamine-lesioned rats. Exp Brain Res 119(3): 287-96.
35. Shults C.W., Ray J., Tsuboi K., and Gage F.H. 2000. Fibroblast growth factor-2-producing fibroblasts protect the nigrostriatal dopaminergic system from 6-hydroxydopamine. Brain Res 883(2): 192-204.
36. Hoglinger G.U., Widmer H.R., Spenger C., Meyer M., Seiler R.W., Oertel W.H., et al. 2001. Influence of time in culture and BDNF pretreatment on survival and function of grafted embryonic rat ventral mesencephalon in the 6-OHDA rat model of Parkinson's disease. Exp Neurol 167(1): 148-57.
37. Tooyama I., McGeer E.G., Kawamata T., Kimura H., and McGeer P.L. 1994. Retention of basic fibroblast growth factor immunoreactivity in dopaminergic neurons of the substantia nigra during normal aging in humans contrasts with loss in Parkinson's disease. Brain Res 656(1): 165-8.
38. Mogi M., Togari A., Kondo T., Mizuno Y., Komure O., Kuno S., et al. 1999. Brain-derived growth factor and nerve growth factor concentrations are decreased in the substantia nigra in Parkinson's disease. Neurosci Lett 270(1): 45-8.
39. Howells D.W., Porritt M.J., Wong J.Y., Batchelor P.E., Kalnins R., Hughes A.J., et al. 2000. Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's disease substantia nigra. Exp Neurol, 166(1): 127-35.
40. Chauhan N.B., Siegel G.J., and Lee J.M. 2001. Depletion of glial cell line-derived neurotrophic factor in substantia nigra neurons of Parkinson's disease brain. J Chem Neuroanat 21(4): 277-88.
41. Mufson E.J., Kroin J.S., Sendera T.J., and Sobreviela T. 1999. Distribution and retrograde transport of trophic factors in the central nervous system: functional implications for the treatment of neurodegenerative diseases. Prog Neurobiol 57(4): 451-84.
42. Batchelor P.E., Liberatore G.T., Wong J.Y., Porritt M.J., Frerichs F., Donnan G.A., et al., 1999. Activated macrophages and microglia induce dopaminergic sprouting in the injured striatum and express brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor. J Neurosci 19(5): 1708-16.

43. Batchelor P.E., Porritt M.J., Nilsson S.K., Bertoncello I., Donnan G.A., and Howells D.W. 2002. Periwound dopaminergic sprouting is dependent on numbers of wound macrophages. Eur J Neurosci 15(5): 826-32.

44. Chen L.W., Hu H.J., Liu H.L., Yung K.K., and Chan Y.S. 2004. Identification of brain-derived neurotrophic factor in nestin-expressing astroglial cells in the neostriatum of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated mice. Neuroscience 126(4): 941-53.

45. Herrera A.J., Castano A., Venero J.L., Cano J., and Machado A. 2000. The single intranigral injection of LPS as a new model for studying the selective effects of inflammatory reactions on dopaminergic system. Neurobiol Dis 7(4): 429-47.

46. Muller T., Blum-Degen D., Przuntek H., and Kuhn W. 1998. Interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid inversely correlate to severity of Parkinson's disease. Acta Neurol Scand 98(2): 142-4.

47. Kaku K., Shikimi T., Kamisaki Y., Shinozuka K., Ishino H., Okunishi H., et al. 1999. Elevation of striatal interleukin-6 and serum corticosterone contents in MPTP-treated mice. Clin Exp Pharmacol Physiol 26(9): 680-3.

48. Akaneya Y., Takahashi M., and Hatanaka H. 1995. Interleukin-1 beta enhances survival and interleukin-6 protects against MPP+ neurotoxicity in cultures of fetal rat dopaminergic neurons. Exp Neurol 136(1): 44-52.

49. von Coelln R., Unsicker K., and Krieglstein K. 1995. Screening of interleukins for survival-promoting effects on cultured mesencephalic dopaminergic neurons from embryonic rat brain. Brain Res Dev Brain Res 89(1): 150-4.

50. Bolin L.M., Strycharska-Orczyk I., Murray R., Langston J.W., and Di Monte D. 2002. Increased vulnerability of dopaminergic neurons in MPTP-lesioned interleukin-6 deficient mice. J Neurochem 83(1): 167-75.

51. Levitt P., Pintar J.E., and Breakefield X.O. 1982. Immunocytochemical demonstration of monoamine oxidase B in brain astrocytes and serotonergic neurons. Proc Natl Acad Sci U S A 79(20): 6385-9.

52. Yu P.H. and Hertz L. 1983. Type A and B monoamine oxidase in glial cells in long-term culture. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 7(4-6): 687-90.

53. Ekblom J., Jossan S.S., Bergstrom M., Oreland L., Walum E., and Aquilonius S.M. 1993. Monoamine oxidase-B in astrocytes. Glia 8(2): 122-32.

54. Karhunen T., Tilgmann C., Ulmanen I., and Panula P. 1995. Catechol-O-methyltransferase (COMT) in rat brain: immunoelectron microscopic study with an antiserum against rat recombinant COMT protein. Neurosci Lett 187(1): 57-60.
55. Reenila I., Tuomainen P., Soinila S., and Mannisto P.T. 1997. Increase of catechol-O-methyltransferase activity in rat brain microglia after intrastriatal infusion of fluorocitrate, a glial toxin. Neurosci Lett 230(3): 155-8.
56. Sokolova T., Gutterer J.M., Hirrlinger J., Hamprecht B., and Dringen R. 2001. Catalase in astroglia-rich primary cultures from rat brain: immunocytochemical localization and inactivation during the disposal of hydrogen peroxide. Neurosci Lett 297(2): 129-32.
57. Finkelstein D.I., Stanic D., Parish C.L., Tomas D., Dickson K., and Horne M.K. 2000. Axonal sprouting following lesions of the rat substantia nigra. Neuroscience 97(1): 99-112.
58. Tripanichkul W., Stanic D., Drago J., Finkelstein D.I., and Horne M.K. 2003. D2 Dopamine receptor blockade results in sprouting of DA axons in the intact animal but prevents sprouting following nigral lesions. Eur J Neurosci 17(5): 1033-45.
59. Stanic D., Tripanichkul W., Drago J., Finkelstein D.I., and Horne M.K., 2004. Glial responses associated with dopaminergic striatal reinnervation following lesions of the rat substantia nigra. Brain Res 1023(1): 83-91.
60. Qin L., Liu Y., Cooper C., Liu B., Wilson B., and Hong J.S. 2002. Microglia enhance beta-amyloid peptide-induced toxicity in cortical and mesencephalic neurons by producing reactive oxygen species. J Neurochem 83(4): 973-83.
61. Hunot S., Boissiere F., Faucheux B., Brugg B., Mouatt-Prigent A., Agid Y., et al. 1996. Nitric oxide synthase and neuronal vulnerability in Parkinson's disease. Neuroscience 72(2): 355-63.
62. Dehmer T., Lindenau J., Haid S., Dichgans J., and Schulz J.B. 2000. Deficiency of inducible nitric oxide synthase protects against MPTP toxicity in vivo. J Neurochem 74(5): 2213-6.
63. Nathan C. and Xie Q.W. 1994. Regulation of biosynthesis of nitric oxide. J Biol Chem 269(19): 13725-8.
64. Xia Y. and Zweier J.L. 1997. Superoxide and peroxynitrite generation from inducible nitric oxide synthase in macrophages. Proc Natl Acad Sci U S A 94(13): 6954-8.

65. Xia Y., Roman L.J., Masters B.S., and Zweier J.L. 1998. Inducible nitric-oxide synthase generates superoxide from the reductase domain. J Biol Chem 273(35): 22635-9.

66. Kidd P.M. 2000. Parkinson's disease as multifactorial oxidative neurodegeneration: implications for integrative management. Altern Med Rev 5(6): 502-29.

67. Schapira A.H. 2001. Causes of neuronal death in Parkinson's disease. Adv Neurol 86: 155-62.

68. O'Banion M.K. 1999. Cyclooxygenase-2: molecular biology, pharmacology, and neurobiology. Crit Rev Neurobiol 13(1): 45-82.

69. Teismann P. and Ferger B. 2001. Inhibition of the cyclooxygenase isoenzymes COX-1 and COX-2 provide neuroprotection in the MPTP-mouse model of Parkinson's disease. Synapse 39(2): 167-74.

70. Acarin L., Peluffo H., Gonzalez B., and Castellano B. 2002. Expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 after excitotoxic damage to the immature rat brain. J Neurosci Res 68(6): 745-54.

71. Kunz T., Marklund N., Hillered L., and Oliw E.H. 2002. Cyclooxygenase-2, prostaglandin synthases, and prostaglandin H2 metabolism in traumatic brain injury in the rat. J Neurotrauma 19(9): 1051-64.

72. Feng Z.H., Wang T.G., Li D.D., Fung P., Wilson B.C., Liu B., et al. 2002. Cyclooxygenase-2-deficient mice are resistant to 1-methyl-4-phenyl1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced damage of dopaminergic neurons in the substantia nigra. Neurosci Lett 329(3): 354-8.

73. Sriram K., Matheson J.M., Benkovic S.A., Miller D.B., Luster M.I., and O'Callaghan J.P. 2002. Mice deficient in TNF receptors are protected against dopaminergic neurotoxicity: implications for Parkinson's disease. Faseb J 16(11): 1474-6.

74. Rousselet E., Callebert J., Parain K., Joubert C., Hunot S., Hartmann A., et al. 2002. Role of TNF-alpha receptors in mice intoxicated with the parkinsonian toxin MPTP. Exp Neurol 177(1): 183-92.

75. Fahn S. 1989. Adverse effects of levodopa in parkinson's disease, In: Handbook of experimental pharmacology, D.B. Calne, (editor). Springer Verlag, Berlin. p. 386-409.