



Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών
Σχολή Επιστημών Υγείας
Τμήμα Ιατρικής



«ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΒΙΟΤΡΑΠΕΖΑΣ

ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΣΟ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ:

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Π.Μ.Σ. ΜΟΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ



Ευθαλία Αγγελοπούλου, ΑΜ: 2014440

Επιβλέπων Καθηγητής: κ. Λεωνίδας Στεφανής, Καθηγητής Νευρολογίας-Νευροβιολογίας
Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΑΘΗΝΑ, ΙΟΥΝΙΟΣ 2017

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νόσος Πάρκινσον (ΝΠ), η δεύτερη πιο συχνή νευροεκφυλιστική ασθένεια μετά τη νόσο Αλτσχάιμερ, αφορά το 1-2% του πληθυσμού άνω των 65 ετών. Η κλινική της εικόνα περιλαμβάνει κινητικά σημεία και συμπτώματα, όπως τρόμο ηρεμίας, δυσκαμψία και βραδυκινησία αλλά και μη-κινητικές εκδηλώσεις όπως κατάθλιψη και άνοια. Η ΝΠ είναι πολυπαραγοντική, καθώς γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν την εμφάνιση της, παρ' όλα αυτά η παθογένειά της παραμένει ακόμα ασαφής. Η Ελληνική Βιοτράπεζα της ΝΠ αποτελεί μία μεγάλη βάση δεδομένων, που περιλαμβάνει στοιχεία δημογραφικά, γενετικά και του τρόπου ζωής ασθενών με νόσο Πάρκινσον, καθώς και ατόμων ελέγχου. Στόχος της παρούσας μελέτης είναι να αναλύσει στατιστικά τα δεδομένα της Βιοτράπεζας προκειμένου να αναδείξει αρχικά αν η έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες (κάπνισμα, κατανάλωση καφέ, έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα) προστατεύει ή προδιαθέτει σε ΝΠ. Επιπλέον, διερευνάμε αν η ΝΠ πρώιμης έναρξης έχει ορισμένα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά σε σχέση με τη ΝΠ «κανονικής» έναρξης, αλλά και αν η κληρονομική μορφή της ΝΠ διαφέρει από τη σποραδική, όσον αφορά την έκθεση στους προαναφερόμενους περιβαλλοντικούς παράγοντες, τις κινητικές και μη κινητικές εκδηλώσεις, καθώς και τις κινητικές επιπλοκές από τη χορήγηση λεβοντόπα.

ABSTRACT

Parkinson's Disease (PD) is recognized as the second most common neurodegenerative disorder, after Alzheimer's Disease, affecting 1-2% of the population over the age of 65. The main clinical features of PD include motor symptoms, such as resting tremor, rigidity and bradykinesia, as well as non-motor manifestations, involving dementia and depression. PD is considered as a multifactorial disorder, as both genetic and environmental factors contribute to its development. However, the cause of the disease still remains unknown. The Hellenic Biobank of PD is a big electronic database consisting of demographic and genetic data, as well as information about lifestyle factors of PD patients and healthy controls. The aim of this study is to statistically analyze the data of the Hellenic Biobank of PD, in order to investigate the association between exposure to environmental factors (cigarette smoking, coffee drinking, and exposure to pesticides and/or agrochemicals) and PD. Furthermore, we examine if early-onset PD (≤ 50 years old) and hereditary PD have distinctive characteristics, regarding the exposure to the environmental factors mentioned above, clinical manifestations and motor complications due to levodopa administration, in comparison to PD with onset age >50 years old and sporadic PD respectively.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα της διπλωματικής μου εργασίας, Καθηγητή κ. Λεωνίδα Στεφανή, για την εποπτεία της διπλωματικής, την παροχή των ερωτηματολογίων, την πολύτιμη καθοδήγηση του, τις γνώσεις που μου μετέδωσε και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε στην ανάθεση και τη διεξαγωγή της εργασίας αυτής. Τον ευχαριστώ πολύ για την υποστήριξη και την ιδιαίτερη κατανόηση και υπομονή που έδειξε για να ολοκληρωθεί η παρούσα εργασία.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Ιωάννη Μιχαλόπουλο για τη συν-εποπτεία της διπλωματικής και τη δημιουργία της βάσης δεδομένων της Βιοτράπεζας, την εμπιστοσύνη του, τις συμβουλές, τις εύστοχες υποδείξεις του και τη συνολική υποστήριξη του που συνέβαλλαν καθοριστικά στην διεκπεραίωση της εργασίας αυτής.

Στη συνέχεια, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Στέλλα Γερονικολού για τη συν-εποπτεία της διπλωματικής, την προθυμία της να συνεργαστούμε, την πολύτιμη και καθοριστική βοήθεια της όσον αφορά την επιδημιολογία και τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων της Βιοτράπεζας.

Θα ήθελα να εκφράσω επιπλέον τις ευχαριστίες μου στον κ. Δημήτριο Βασιλάτη, για την εμπιστοσύνη του όσον αφορά την παροχή των πληροφοριών της Βιοτράπεζας, και για τις σύντομες αλλά εποικοδομητικές συζητήσεις μαζί του όσον αφορά την κατανόηση και διερεύνηση της παθογένειας της νόσου Πάρκινσον.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη Δάφνη Πούλα, καθώς η διπλωματική της εργασία για τη Βιοτράπεζα της νόσου Πάρκινσον μου έδωσε τις αρχικές κατευθυντήριες γραμμές πάνω στις οποίες βασίστηκα για τη δική μου εργασία. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τους προηγούμενους συνεργάτες κ. Σταυρακάκη και κ. Αποστόλου για την καταχώρηση του περιεχομένου των ερωτηματολογίων στη βάση δεδομένων.

Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους ιατρούς κ. Αθηνά Σιμιτσή, Χρήστο Κορό, Μαρία Σταμέλου, Μαρία Μπόζη, Νικόλαο Παπαγιαννάκη, Αντωνέλλου Ρουμπίνα, καθώς και την Βιολόγο Ματίνα Μανιάτη, για την πολύ καλή συνεργασία μας και τη σημαντική βοήθεια τους για την διεξαγωγή της εργασίας.

Επιπλέον, θέλω να ευχαριστήσω τους γονείς μου Κώστα και Γιώτα, τον αδερφό μου Θάνο και το σύντροφό μου Αλέξανδρο που με υπομονή με βοήθησαν με τις συμβουλές τους και την ηθική τους συμπαράσταση να ολοκληρώσω την συγκεκριμένη εργασία.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα το Κοινωφελές Ίδρυμα Αλέξανδρος Σ. Ωνάσης για την υποτροφία που έλαβα κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους της φοίτησης μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα, η οποία συνέβαλε καθοριστικά στη δυνατότητα μου να αφοσιωθώ στην εργασία αυτή.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές που δέχθηκαν να είναι μέλη της τριμελούς επιτροπής αξιολόγησης της διπλωματικής μου εργασίας.

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

κ. Μιχαήλ Κουτσιλιέρης , Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

κ. Γεώργιος Βαϊόπουλος, Ομότιμος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

κ. Λεωνίδας Στεφανής, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	i
ABSTRACT.....	ii
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	iii
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	1
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1.2 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	2
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ.....	3
2.1 ΣΥΝΤΟΜΗ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	3
2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	3
2.3 ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ.....	4
2.3.1 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	5
2.3.1.1 ΚΑΠΝΙΣΜΑ.....	5
2.3.1.2 ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΚΑΦΕ.....	7
2.3.1.3 ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΖΙΖΑΝΙΟΚΤΟΝΑ/ ΦΥΤΟΦΑΡΜΑΚΑ.....	9
2.3.1.4 ΔΙΑΜΟΝΗ ΣΕ ΑΓΡΟΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ.....	11
2.3.1.5 ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ.....	12
2.3.1.6 ΑΛΛΟΙ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	13
2.3.2 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	15
2.3.2.1 ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ.....	16
2.3.2.2 ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΣΟ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ.....	18
2.3.3 ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	19
2.4 ΝΟΣΟΣ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΠΡΩΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΕΝΑΝΤΙ «ΚΑΝΟΝΙΚΗΣ».....	24
2.5 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ.....	25
2.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	27
2.7 ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ.....	30
2.8 ΠΡΟΓΝΩΣΗ.....	33
2.9 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ.....	34
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΒΙΟΤΡΑΠΕΖΑΣ ΚΑΙ Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΟΤΡΑΠΕΖΑ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ.....	38
3.1 Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΒΙΟΤΡΑΠΕΖΑΣ.....	38
3.2 Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΟΤΡΑΠΕΖΑ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ.....	39
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ – ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ.....	41
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	53
6.1 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΒΙΟΤΡΑΠΕΖΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ.....	53
6.2 ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟΥΣ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ (ΚΑΠΝΙΣΜΑ,	

ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΚΑΦΕ, ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΖΙΖΑΝΙΟΚΤΟΝΑ/ ΦΥΤΟΦΑΡΜΑΚΑ).....	67
6.3 ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΠΡΩΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ (<=50 ΕΤΩΝ) ΕΝΑΝΤΙ «ΚΑΝΟΝΙΚΗΣ» ΕΝΑΡΞΗΣ (>50 ΕΤΩΝ) ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΦΥΛΟ, ΤΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ, ΤΗΝ ΕΚΘΕΣΗ Η ΜΗ ΣΤΟΥΣ ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ, ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΩΝ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ.....	75
6.4 ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗΣ ΜΟΡΦΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΕΝΑΝΤΙ ΜΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗΣ ΜΟΡΦΗΣ ΑΥΤΗΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΦΥΛΟ, ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ, ΤΗΝ ΕΚΘΕΣΗ Η ΜΗ ΣΤΟΥΣ ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ, ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΩΝ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ.....	88
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	101
7.1 ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΘΟΔΟΥ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ.....	101
7.2 ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΚΗΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΤΗΝ ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟΥΣ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ....	102
7.2.1 ΚΑΠΝΙΣΜΑ.....	102
7.2.2 ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΚΑΦΕ.....	105
7.2.3 ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΖΙΖΑΝΙΟΚΤΟΝΑ/ ΦΥΤΟΦΑΡΜΑΚΑ.....	107
7.3 ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΚΗΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΠΡΩΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ (<=50 ΕΤΩΝ) ΕΝΑΝΤΙ «ΚΑΝΟΝΙΚΗΣ» ΕΝΑΡΞΗΣ (>50 ΕΤΩΝ) ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΦΥΛΟ, ΤΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΚΘΕΣΗ Η ΜΗ ΣΤΟΥΣ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	108
7.4 ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΚΗΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΩΝ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΠΡΩΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ (<=50 ΕΤΩΝ) ΕΝΑΝΤΙ «ΚΑΝΟΝΙΚΗΣ» ΕΝΑΡΞΗΣ (>50 ΕΤΩΝ).....	112
7.5 ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΚΗΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΩΝ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΜΕ ΘΕΤΙΚΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΣΟ ΕΝΑΝΤΙ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΧΩΡΙΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΓΙΑ ΑΥΤΗ.....	114
7.6 ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	115
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	119
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	121
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	122
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	129

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος Πάρκινσον είναι η δεύτερη σε συχνότητα νευροεκφυλιστική ασθένεια μετά τη νόσο Αλτσχάιμερ, και αφορά το 1-2% του πληθυσμού άνω των 65 ετών. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει κινητικά σημεία και συμπτώματα, όπως τρόμο ηρεμίας, δυσκαμψία και βραδυκινησία αλλά και μη-κινητικές εκδηλώσεις όπως κατάθλιψη και άνοια. Η νόσος είναι πολυπαραγοντική, καθώς γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν βρεθεί ότι προδιαθέτουν ή προστατεύουν για την εμφάνιση της. Παρ' όλα αυτά, η παθογένεια της παραμένει ακόμα ασαφής. Η Ελληνική Βιοτράπεζα της νόσου Πάρκινσον αποτελεί μία μεγάλη βάση δεδομένων, που περιλαμβάνει στοιχεία δημογραφικά, γενετικά, ιατρικού ιστορικού καθώς και τρόπου ζωής ασθενών με νόσο Πάρκινσον, καθώς και ατόμων ελέγχου. Προηγούμενη στατιστική ανάλυση των δεδομένων της Βιοτράπεζας από την μεταπτυχιακή φοιτήτρια κυρία Πούλα Δάφνη με συνολικό δείγμα 568 ατόμων έχει επαληθεύσει ευρήματα της διεθνούς βιβλιογραφίας, όπως για παράδειγμα ότι το άρρεν φύλο και το θετικό οικογενειακό ιστορικό προδιαθέτουν για την ανάπτυξη της ασθένειας, καθώς και το ότι το κάπνισμα και η κατανάλωση καφέ αποτελούν γενικά προστατευτικούς παράγοντες.

1.2 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι στόχοι της δικής μας μελέτης είναι οι εξής:

- 1) Η διερεύνηση της πιθανότητας εμφάνισης της νόσου Πάρκινσον σχετικά με την έκθεση σε συγκεκριμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες (κάπνισμα, κατανάλωση καφέ, έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα)
- 2) Η διερεύνηση της πιθανότητας εμφάνισης νόσου Πάρκινσον πρώιμης έναρξης (<=50 ετών) έναντι «κανονικής» έναρξης (>50 ετών) σχετικά με το φύλο, το οικογενειακό ιστορικό, την έκθεση ή μη στους παραπάνω περιβαλλοντικούς παράγοντες, καθώς και την εμφάνιση συγκεκριμένων κινητικών και μη κινητικών εκδηλώσεων
- 3) Η διερεύνηση της πιθανότητας εμφάνισης κληρονομικής μορφής νόσου Πάρκινσον έναντι μη κληρονομικής μορφής αυτής σχετικά με το φύλο, την ηλικία έναρξης, την έκθεση ή μη στους παραπάνω περιβαλλοντικούς παράγοντες, καθώς και την εμφάνιση συγκεκριμένων κινητικών και μη κινητικών εκδηλώσεων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

2.1 ΣΥΝΤΟΜΗ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Παρόλο που κλινικές αναφορές που παραπέμπουν σε νόσο Πάρκινσον είχαν ήδη γίνει αρκετά χρόνια νωρίτερα από τον Γαληνό, τον Sylvius de la Boë και άλλους ιατρούς, η νόσος περιγράφηκε επίσημα για πρώτη φορά το 1817 από τον Άγγλο ιατρό James Parkinson (1755-1824), στην έκθεση του με τίτλο «Δοκίμιο στην τρομώδη παράλυση» («Essay on the shaking palsy») (Parkinson, 1817). Ο James Parkinson, από τον οποίο πήρε το όνομα της η νόσος, κατέγραψε αναλυτικά τα συμπτώματα έξι ασθενών, τα οποία αφορούσαν το χαρακτηριστικό τρόμο ηρεμίας καθώς και τη διαταραχή στάσης και βάδισης (Parkinson, 2002). Στις περιγραφές του όμως δόθηκε προσοχή αρκετά αργότερα, όταν το 1861 ο Γάλλος νευρολόγος Jean-Martin Charcot διαχώρισε τη νόσο από άλλες νευρολογικές ασθένειες και διαπίστωσε ότι η βραδυκινησία αποτελούσε ένα ξεχωριστό κύριο της χαρακτηριστικό (Goetz, 2011). Στις αρχές της δεκαετίας του 1960, σε νεκροτομικές μελέτες ασθενών με νόσο Πάρκινσον διαπιστώθηκε η έλλειψη ντοπαμίνης στη μέλαινα ουσία του μεσεγκεφάλου, και σύντομα έγιναν οι πρώτες προσπάθειες χορήγησης λεβοντόπα, της πρόδρομης ουσίας της ντοπαμίνης, σε παρκινσονικούς ασθενείς (Goetz, 2011). Έκτοτε, παρά τη μετέπειτα σημαντική έρευνα, η χρήση της λεβοντόπα αποτελεί τη βάση για την αντιμετώπιση της νόσου Πάρκινσον.

2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η νόσος Πάρκινσον είναι η δεύτερη πιο συχνή νευροεκφυλιστική ασθένεια μετά τη νόσο Αλτσχάιμερ (Kalia and Lang, 2015). Μελέτες που αφορούν όλο το ηλικιακό φάσμα έχουν δείξει ότι η ετήσια επίπτωση της νόσου εκτιμάται σε 1.5-22/100.000 άτομα του γενικού πληθυσμού, ενώ ο επιπολασμός σε 31-5.703/100.000 (Wirdefeldt et al., 2011). Τόσο η επίπτωση όσο και ο επιπολασμός της νόσου αυξάνονται σχεδόν εκθετικά με την ηλικία (Kalia and Lang, 2015), και αν περιοριστούμε σε άτομα άνω των 65 ετών η νόσος αφορά το 1-2% του πληθυσμού (Alves et al., 2008; de Lau and Breteler, 2006). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι το ποσοστό αυτό

αναμένεται να αυξηθεί πάνω από 50% ως το 2030, κυρίως λόγω του μεγαλύτερου προσδόκιμου επιβίωσης (Kalia and Lang, 2015).

Εκτός από τη μεγάλη ηλικία, το **άρρεν φύλο** αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου για τη νόσο Πάρκινσον, καθώς η συχνότητα της είναι περίπου 1.5 φορές μεγαλύτερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες (Moisan et al., 2015). Η διαφορά αυτή έχει αποδοθεί εν μέρει στο νευροπροστατευτικό ρόλο των οιστρογόνων, την αυξημένη έκθεση των ανδρών σε επαγγελματικούς παράγοντες κινδύνου καθώς και την πιθανή φυλοσύνδετη γενετική προδιάθεση (Moisan et al., 2015). Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι οι γυναίκες γενικά εμφανίζουν ηπιότερη κλινική εικόνα, μεγαλύτερη ηλικία έναρξης, πιο αργή εξέλιξη της νόσου, καθώς και συχνότερα τρόμο, αστάθεια και κατάθλιψη (Moisan et al., 2015; Pringsheim et al., 2014; Song et al., 2014). Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα των μελετών είναι ορισμένες φορές αντιφατικά μεταξύ τους (Song et al., 2014).

Σχετικά με το ρόλο της **φυλής** στη νόσο Πάρκινσον, η εξαγωγή συμπερασμάτων είναι σχετικά δυσχερής, κυρίως λόγω των διαφορών στη μεθοδολογία των μελετών και την οργάνωση του συστήματος υγείας κάθε κράτους. Φαίνεται όμως ότι η νόσος εμφανίζεται γενικά συχνότερα στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική, σε σύγκριση με την Αφρική, την Ασία και τη Νότια Αμερική, γεγονός που έχει αποδοθεί σε διαφορές στο προσδόκιμο επιβίωσης, την έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες ή τη γενετική προδιάθεση (Wirdefeldt et al., 2011).

2.3 ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Παρόλο που η αιτιολογία της νόσου Πάρκινσον παραμένει ασαφής, ορισμένοι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν ιδιαίτερο ρόλο στην εμφάνιση της, με αποτέλεσμα η νόσος στις περισσότερες περιπτώσεις να θεωρείται πολυπαραγοντική (Wirdefeldt et al., 2011). Παρακάτω θα συζητήσουμε την επίδραση των πιο καλά μελετημένων περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων κινδύνου για τη νόσο Πάρκινσον, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση σε όσους έχουν συμπεριληφθεί στη δική μας μελέτη.

2.3.1 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

2.3.1.1 ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Σε αντίθεση με την αποδεδειγμένη βλαπτική επίδραση του καπνίσματος στην υγεία, πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι καπνιστές εμφανίζουν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου Πάρκινσον (De Michele et al., 1996; Herishanu et al., 2001; Preux et al., 2000; Smargiassi et al., 1998; Stern et al., 1991; Taylor et al., 1999). Αν και ορισμένες άλλες έρευνες δεν κατέληξαν σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (McCann et al., 1998; Wang et al., 1993) , από τις σχετικές μετα-αναλύσεις έχει φανεί ότι το κάπνισμα πράγματι προστατεύει έναντι της νόσου (Allam et al., 2004; Hernan et al., 2002; Sugita et al., 2001). Πιο συγκεκριμένα, σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση βασισμένη σε 61 μελέτες ασθενών – μαρτύρων και 8 προοπτικές υπολογίσθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος για την εμφάνιση της νόσου Πάρκινσον ήταν 0.59 για άτομα που ήταν κάποτε καπνιστές σε σύγκριση με όσους δεν κάπνισαν ποτέ στη ζωή τους (όρια αξιοπιστίας 95%, 0.56-0.62) (Li et al., 2015). Αξίζει να σημειώσουμε ότι η προστατευτική επίδραση του καπνίσματος ήταν μεγαλύτερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες (Li et al., 2015). Επιπλέον, η συγκεκριμένη μετα-ανάλυση έδειξε ότι υπάρχει σημαντική αντίστροφη δόσο-εξαρτώμενη σχέση μεταξύ του καπνίσματος (πακέτα-έτη) και της ανάπτυξης της νόσου. Ακόμα, έχει βρεθεί ότι όσο αυξάνει το χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή του καπνίσματος, τόσο μειώνεται ο βαθμός της συσχέτισης (Hernan et al., 2001).

Έχουν προταθεί διάφοροι μοριακοί μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα μπορεί να δρα ευεργετικά έναντι της νόσου Πάρκινσον. Στον καπνό περιέχονται περισσότερα από 9000 χημικά συστατικά, εκ των οποίων η νικοτίνη έχει ελκύσει το μεγαλύτερο ερευνητικό ενδιαφέρον (Li et al., 2015). Η νικοτίνη μπορεί να διεγείρει την απελευθέρωση ντοπαμίνης από τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες και να ασκεί νευροπροστατευτική δράση ενάντια σε τοξικές ουσίες, κυρίως μέσω της ενεργοποίησης των νικοτινικών υποδοχέων της ακετυλοχολίνης (nAChRs) (Quik, 2004; Quik et al., 2009). Μία έρευνα επίσης μελέτησε το ρόλο της νικοτίνης και ορισμένων ακόμα συστατικών του καπνού του τσιγάρου (υδροκινόνη, αναβασίνη, κοτινίνη κ.α.) στο σχηματισμό των ινιδίων της α-συνουκλεΐνης (το κύριο συστατικό των σωματίων Lewy,

του βασικού παθολογοανατομικού χαρακτηριστικού της νόσου Πάρκινσον) (Hong et al., 2009). Από αυτές τις ουσίες, η νικοτίνη και σε λιγότερο βαθμό η υδροκινόνη μπόρεσαν να εμποδίσουν το σχηματισμό των ινιδίων της α-συνουκλεΐνης και να σταθεροποιήσουν τις ολιγομερείς διαλυτές της μορφές. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η δραστηριότητα της μονοαμινοξειδάσης Β (MAO-B), ενός ενζύμου που συμμετέχει στην αποδόμηση της ντοπαμίνης στις νευρικές συνάψεις, είναι μειωμένη στον εγκέφαλο των καπνιστών (Li et al., 2015). Η νικοτίνη είναι γνωστό ότι αναστέλλει τη δραστηριότητα της MAO-B, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο τη συγκέντρωση της ντοπαμίνης αλλά και μειώνοντας την παραγωγή του υπεροξειδίου του υδρογόνου και έτσι ελαττώνοντας το οξειδωτικό στρες (Fowler et al., 1996). Εκτός από τη νευροπροστατευτική δράση που ασκεί η νικοτίνη στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες, ένας επιπλέον μηχανισμός με τον οποίο μπορεί αυτή να συμμετέχει στη νόσο Πάρκινσον είναι ότι μπορεί να εξαλείψει τα συμπτώματα της νόσου με αποτέλεσμα να μπορεί να χρησιμοποιηθεί φαρμακευτικά για τη συμπτωματική αγωγή (Quik et al., 2015). Ακόμα, πρόσφατα έχει διατυπωθεί μία ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα υπόθεση, κατά την οποία το κάπνισμα μεταβάλλει τη σύσταση του μικροβιώματος και τη φλεγμονή του εντέρου, έτσι ώστε να μειώνεται η κακή αναδίπλωση και ο σχηματισμός συσσωματωμάτων της α-συνουκλεΐνης στο εντερικό νευρικό σύστημα (Derkinderen et al., 2014). Με τον τρόπο αυτό πιθανόν να εμποδίζεται η μετάδοση των συσσωματωμάτων της α-συνουκλεΐνης στον εγκέφαλο και συνεπώς η νευροεκφύλιση. Τέλος, ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν πως οι παρκινσονικοί ασθενείς είναι λιγότερο επιρρεπείς προς το κάπνισμα, λόγω της διαταραχής της όσφρησης ή της δυσλειτουργίας του ντοπαμινεργικού κυκλώματος της ανταμοιβής (Breckenridge et al., 2016). Η υπόθεση αυτή συνηγορεί με το εύρημα ότι οι ασθενείς με νόσο Πάρκινσον μπορούν πιο εύκολα να διακόψουν το κάπνισμα σε σύγκριση με τους υγιείς (Ritz et al., 2014). Παρόλα αυτά, μέχρι στιγμής δεν έχει βρεθεί συγκεκριμένος γενετικός ή ψυχολογικός παράγοντας που να σχετίζεται με την επιρρέπεια των ατόμων με προδιάθεση για νόσο Πάρκινσον προς το κάπνισμα (Breckenridge et al., 2016).

Αν και η σχέση ανάμεσα στο κάπνισμα και τη νόσο Πάρκινσον έχει μελετηθεί εκτενώς, δεν έχουμε καταλήξει ακόμα σε σαφή συμπεράσματα. Θα πρέπει να λάβουμε υπόψη μας ορισμένους τύπους συστηματικών σφαλμάτων των επιδημιολογικών μελετών που μπορεί να

εξηγούν την παρατηρούμενη αντίστροφη σχέση (Bellou et al., 2016). Πρώτον, μπορεί να μην έχει καταγραφεί επαρκώς η ύπαρξη της νόσου Πάρκινσον στα πιστοποιητικά θανάτου των ασθενών και στα ιατρικά αρχεία των καπνιστών, με αποτέλεσμα οι μελέτες που χρησιμοποιούν αυτού του τύπου τα δεδομένα να υπόκεινται σε συστηματικό σφάλμα πληροφορίας (information bias) (Bellou et al., 2016; Wirdefeldt et al., 2011). Δεύτερον, οι καπνιστές είναι πιθανότερο να έχουν προσβληθεί από άλλη νόσο εκτός της νόσου Πάρκινσον με αποτέλεσμα να έχουν αποβιώσει νωρίτερα από διαφορετική αιτία, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε συστηματικό σφάλμα επιλογής (selection bias) (Bellou et al., 2016; Wirdefeldt et al., 2011). Τρίτον, οι παρκινσονικοί ασθενείς ίσως είναι λιγότερο επιρρεπείς στο κάπνισμα ή περισσότερο επιρρεπείς στη διακοπή του (αντίστροφη αιτιότητα) (Bellou et al., 2016; Wirdefeldt et al., 2011). Τέλος, θα πρέπει να τονίσουμε τη σημασία των συγχυτικών παραγόντων που ίσως έχουν υπεισέλθει στη μελέτη αυτής της σχέσης, όπως για παράδειγμα γενετικοί παράγοντες που πιθανόν επηρεάζουν την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου Πάρκινσον αλλά και την επιρρέπεια προς το κάπνισμα (Bellou et al., 2016; Wirdefeldt et al., 2011).

Όπως είναι φανερό από τα παραπάνω, ο ακριβής ρόλος του καπνίσματος στη νόσο Πάρκινσον δεν έχει ακόμα διαλευκανθεί και οι υποκείμενοι μοριακοί μηχανισμοί παραμένουν ασαφείς. Εξυπακούεται ότι το κάπνισμα δεν προτείνεται σαν τρόπος πρόληψης εναντίον της νόσου, λόγω των γνωστών σοβαρών επιπτώσεων του. Χρειάζονται όμως περαιτέρω μελέτες προκειμένου να κατανοήσουμε τη σχέση του με τη νόσο Πάρκινσον, κάτι που μπορεί να βοηθήσει στην ανάπτυξη περισσότερο αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων.

2.3.1.2 ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΚΑΦΕ

Πολλές μελέτες ασθενών-μαρτύρων αλλά και προοπτικές έχουν διαπιστώσει ότι η κατανάλωση καφέ και γενικά η πρόσληψη καφεΐνης συσχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου Πάρκινσον, ενώ ορισμένες άλλες δεν κατέδειξαν αυτή τη σχέση (Wirdefeldt et al., 2011). Αν και κάποιες από αυτές τις μελέτες δεν έχουν λάβει υπόψη τους το κάπνισμα ή άλλους

πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, οι περισσότερες από αυτές το έχουν κάνει (Wirdefeldt et al., 2011). Από μία μετα-ανάλυση που βασίστηκε σε 26 σχετικές μελέτες υπολογίστηκε ότι η κατανάλωση καφεΐνης προστατεύει έναντι της νόσου Πάρκινσον με σχετικό κίνδυνο 0.75 (διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 0.68-0.82) (Costa et al., 2010). Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η κατανάλωση καφέ πιθανότατα μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, κάτι που από τους ερευνητές της συγκεκριμένης μελέτης είναι απίθανο να εξηγείται από την επιρροή συγχυτικών παραγόντων.

Αξίζει να σημειώσουμε ότι στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση η αντίστροφη αυτή συσχέτιση ήταν εντονότερη στους άντρες σε σύγκριση με τις γυναίκες (Costa et al., 2010). Επιπλέον, σε μία μεγάλη προοπτική μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2012, βρέθηκε ότι η κατανάλωση καφεΐνης προστατεύει έναντι της νόσου Πάρκινσον μόνο στην ομάδα των γυναικών που δεν είχαν λάβει θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, σε αντίθεση με την ομάδα των γυναικών που είχαν λάβει την αντίστοιχη θεραπεία (Palacios et al., 2012), στην οποία δε φάνηκε αυτή η σχέση. Αυτές οι διαφορές έχουν αποδοθεί από τους ερευνητές στην αποτροπή της νευροπροστατευτικής δράσης της καφεΐνης από τα μετεμνηνοπαυσιακά οιστρογόνα, κάτι που επίσης έχει φανεί πειραματικά (Palacios et al., 2012). Παρόλα αυτά, δύο φινλανδικές προοπτικές μελέτες δεν έχουν δείξει διαφορές όσον αφορά τον προστατευτικό ρόλο της κατανάλωσης καφέ ανάμεσα στα δύο φύλα (Hu et al., 2007; Saaksjarvi et al., 2008). Επομένως, θα ήταν ενδιαφέρον να προσπαθήσουμε να εξάγουμε συμπεράσματα αναφορικά με την κατανάλωση καφέ και τη νόσο Πάρκινσον στον ελληνικό πληθυσμό, λαμβάνοντας υπόψη και το φύλο.

Αρκετά στοιχεία συνηγορούν υπέρ των νευροπροστατευτικών ιδιοτήτων της καφεΐνης, οι οποίες έχουν κυρίως αποδοθεί στη δράση της ως ανταγωνιστής των υποδοχέων αδενοσίνης A2A στον εγκέφαλο. Η συγκέντρωση των υποδοχέων αυτών είναι ιδιαίτερα υψηλή στο ραβδωτό σώμα (Fisone et al., 2004). Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων αδενοσίνης A2A έχει βρεθεί ότι μπορούν να βελτιώσουν τη βραδυκινησία και άλλα κινητικά συμπτώματα της νόσου Πάρκινσον σε πειραματόζωα αλλά και σε παρκινσονικούς ασθενείς (Morelli et al., 2010), καθώς και να αποτρέψουν την εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων (Kachroo et al., 2010). Οι υποδοχείς αυτοί αποτελούν φαρμακευτικό στόχο αρκετών κλινικών δοκιμών για τη

νόσο Πάρκινσον (Palacios et al., 2012). Σχετικά με τα άλλα συστατικά του καφέ, πέραν της καφεΐνης, που πιθανόν εμπλέκονται στη νόσο Πάρκινσον τα στοιχεία είναι ελλιπή, αλλά γενικά έχει παρατηρηθεί ότι η κατανάλωση καφέ χωρίς καφεΐνη, δε συσχετίζεται με την εμφάνιση της νόσου (Palacios et al., 2012).

2.3.1.3 ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΖΙΖΑΝΙΟΚΤΟΝΑ/ ΦΥΤΟΦΑΡΜΑΚΑ

Η υπόθεση ότι η έκθεση σε φυτοφάρμακα μπορεί να οδηγήσει σε νόσο Πάρκινσον προέκυψε από την παρατήρηση ότι η ενδοφλέβια έγχυση της τοξίνης MPTP, η οποία παρουσιάζει δομικές ομοιότητες με το φυτοφάρμακο παρακουάτ (Paraquat), προκάλεσε την εκφύλιση των ντοπαμινεργικών κυττάρων της μέλαινας ουσίας (Langston et al., 1983). Έκτοτε, πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν βρει ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε φυτοφάρμακα και της νόσου Πάρκινσον (Fall et al., 1999; Seidler et al., 1996; Zorzon et al., 2002), ενώ κάποιες άλλες δεν κατέληξαν σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (Herishanu et al., 2001; Preux et al., 2000; Taylor et al., 1999). Από μία μετα-ανάλυση 19 μελετών τύπου ασθενών-μαρτύρων, που δημοσιεύθηκαν από το 1989 ως το 1999 και αφορούσαν την έκθεση σε φυτοφάρμακα και την εμφάνιση της νόσου Πάρκινσον, υπολογίσθηκε ότι ο συνδυασμένος OR (combined odds ratio) για την εμφάνιση της νόσου ήταν 1.94 (όρια αξιοπιστίας 95%, 1.49 - 2.53) (Priyadarshi et al., 2000). Επιπλέον, μία άλλη περισσότερο πρόσφατη ανασκόπηση 38 μελετών τύπου ασθενή-μάρτυρα που δημοσιεύθηκαν από το 1983 ως το 2005 κατέδειξε θετική σχέση ανάμεσα στα φυτοφάρμακα και τη νόσο Πάρκινσον, τονίζοντας όμως ότι στοιχεία ήταν ανεπαρκή προκειμένου να καταλήξουμε σε σχέση αιτιότητας (Brown et al., 2006).

Είναι σημαντικό επίσης να αναφέρουμε ότι τα φυτοφάρμακα είναι δυνατό να μεταφερθούν ακόμα και εκατοντάδες μέτρα μακριά από το σημείο εφαρμογής τους, με αποτέλεσμα πολλά από αυτά, αναλόγως της διαλυτότητας τους, να μολύνουν τα υπόγεια ύδατα (Freire and Koifman, 2012). Επομένως, εύλογα έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η κατανάλωση νερού από πηγάδι μπορεί να σχετίζεται με τη νόσο Πάρκινσον. Αρκετοί ερευνητές έχουν δείξει ότι η κατανάλωση νερού από πηγάδι πιθανόν να προδιαθέτει για τη νόσο (De Michele et al., 1996;

Firestone et al., 2005; Wright and Keller-Byrne, 2005), ενώ άλλοι δεν έχουν δείξει κάποια συσχέτιση (Behari et al., 2001; Jimenez-Jimenez et al., 1992; Liou et al., 1997; Seidler et al., 1996). Μία σχετική μετα-ανάλυση έδειξε ότι η κατανάλωση νερού από πηγάδι ίσως αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη νόσο, με συνδυασμένο OR (combined odds ratio) 1.20 (95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0.97-1.64) (Priyadarshi et al., 2001).

Αρκετές μελέτες έχουν προσπαθήσει να διερευνήσουν τον πιθανό ρόλο ορισμένων τύπων φυτοφαρμάκων στη νόσο Πάρκινσον. Για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι η χρήση συγκεκριμένων εντομοκτόνων, όπως του χλωροπυριφός (Dhillon et al., 2008) και των οργανοχλωριωμένων εντομοκτόνων (Richardson et al., 2011; Weisskopf et al., 2010), μπορεί να επηρεάσει σε σχετικά μεγάλο βαθμό τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου. Όσον αφορά τα ζιζανιοκτόνα, έχει βρεθεί συσχέτιση της νόσου μόνο με το παρακουάτ (Dhillon et al., 2008), ενώ οι πληροφορίες μας σχετικά με τα μυκητοκτόνα ή άλλους τύπους φυτοφαρμάκων είναι ελλιπείς (Freire and Koifman, 2012). Εξαίρεση αποτελεί το μανέμπ (maneb), για το οποίο επίσης φαίνεται ότι ίσως αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη νόσο Πάρκινσον (Costello et al., 2009; Wang et al., 1994).

Σχετικά με τους πιθανούς μοριακούς μηχανισμούς της επίδρασης των φυτοφαρμάκων στη νόσο Πάρκινσον, έχει βρεθεί σε πειραματόζωα ότι η ροτενόνη, ένα εντομοκτόνο που αναστέλλει το σύμπλεγμα I της αναπνευστικής αλυσίδας, οδηγεί σε εκλεκτική μελαινοραβδωτή ντοπαμινεργική εκφύλιση, κυτταροπλασματικά έγκλειστα παρόμοια με τα σωμάτια Lewy και κινητικές εκδηλώσεις χαρακτηριστικές της νόσου Πάρκινσον (Betarbet et al., 2000). Επιπλέον, η ενδοπεριτοναϊκή έγχυση παρακουάτ σε πειραματόζωα προκάλεσε δοσο-εξαρτώμενη εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων στη μέλαινα ουσία, με τα επίπεδα της ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα όμως να παραμένουν φυσιολογικά (McCormack et al., 2002). Είναι γνωστό ότι το παρακουάτ αυξάνει το οξειδωτικό στρες, και πιστεύεται ότι αυτός ο μηχανισμός συμμετέχει στην προκαλούμενη νευροεκφύλιση (Breckenridge et al., 2016). Μία άλλη μελέτη επίσης έδειξε ότι η ενδοπεριτοναϊκή έγχυση παρακουάτ και μανέμπ σε συνδυασμό, αλλά όχι ξεχωριστά, είχε σαν αποτέλεσμα την εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων, τη μείωση της ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα και τον περιορισμό της κινητικής δραστηριότητας των πειραματόζωων (Thiruchelvam et al., 2000). Όσον αφορά τους μοριακούς μηχανισμούς με τους οποίους το μανέμπ σχετίζεται με τη νόσο Πάρκινσον, έχει υποθεθεί ότι η

αναστολή της αλδεϋδικής αφυδρογονάσης παίζει σημαντικό ρόλο (Breckenridge et al., 2016). Επιπρόσθετα, η διελδρίνη (dieltrin), ένα οργανοχλωριωμένο φυτοφάρμακο, έχει βρεθεί ότι αυξάνει το σχηματισμό των ινιδίων της α-συνουκλεΐνης *in vitro* (Uversky et al., 2001), καθώς και την έκφραση της α-συνουκλεΐνης *in vivo* (Hatcher et al., 2007). Παρόλο που από τα παραπάνω πειραματικά δεδομένα φαίνεται ότι αρκετά φυτοφάρμακα ασκούν τοξική δράση στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες, θα πρέπει να είμαστε προσεκτικοί όσον αφορά τη γενίκευση της επίδρασης τους στον άνθρωπο, στον οποίο οι δόσεις και ο τρόπος έκθεσης στα διάφορα φυτοφάρμακα σίγουρα διαφέρουν (Wirdefeldt et al., 2011).

Θα πρέπει ακόμα να σημειωθεί ότι η ετερογένεια των ερευνών που μελετούν τη σχέση ανάμεσα στα φυτοφάρμακα και τη νόσο Πάρκινσον είναι μεγάλη, καθώς υπάρχουν αρκετές διαφορές κυρίως όσον αφορά τον τρόπο εκτίμησης της έκθεσης και τους τύπους ή του συνδυασμού των φυτοφαρμάκων στα οποία έχουν εκτεθεί οι εθελοντές (Freire and Koifman, 2012). Ακόμα, θα πρέπει να τονίσουμε την έλλειψη ποσοτικοποίησης της έκθεσης σε πολλές μελέτες σχετικά με τη διάρκεια και τη συχνότητα της έκθεσης για παράδειγμα, τις ελλείψεις πληροφορίες σχετικά με τον τύπο της έκθεσης (επαγγελματική κ.ο.κ.) σε αρκετές από αυτές, το μικρό μέγεθος δείγματος πολλών μελετών και το σφάλμα ανάκλησης στις μελέτες ασθενών-μαρτύρων (Freire and Koifman, 2012). Τέλος, συγχυτικοί παράγοντες που ίσως παίζουν ρόλο όπως το φύλο ή η διαμονή σε αγροτική περιοχή θα πρέπει να ληφθούν υπόψη (Freire and Koifman, 2012). Με τη μελέτη των δεδομένων της ελληνικής Βιοτράπεζας για τη νόσο Πάρκινσον που συμπεριλαμβάνει στοιχεία για το φύλο, την τοποθεσία διαμονής, τη διάρκεια καθώς και τον τύπο της έκθεσης (κηπουρική, επαγγελματική ή έμμεση) θα μπορούσαμε να εξάγουμε χρήσιμα συμπεράσματα για τη σχέση μεταξύ των φυτοφαρμάκων και της νόσου Πάρκινσον, ώστε να κατανοήσουμε περισσότερο την παθοφυσιολογία της νόσου.

2.3.1.4 ΔΙΑΜΟΝΗ ΣΕ ΑΓΡΟΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ

Σχετικά με τη διαμονή σε αγροτική περιοχή, τα αποτελέσματα των διαφόρων επιδημιολογικών μελετών ποικίλουν. Αρκετές από αυτές δείχνει ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της διαμονής σε αγροτική τοποθεσία και της νόσου Πάρκινσον (McCann et al., 1998; Morano et al.,

1994; Zorzon et al., 2002), άλλες μελέτες δε βρήκαν καμία συσχέτιση (Firestone et al., 2005; Wright and Keller-Byrne, 2005), ενώ από μία συγκεκριμένη μελέτη φάνηκε ότι η συσχέτιση είναι αρνητική (Tanner et al., 1989). Η διαμονή σε αγροτική περιοχή πιθανόν συσχετίζεται με την έκθεση σε φυτοφάρμακα, την κατανάλωση νερού από πηγάδι και την ενασχόληση με τη γεωργία. Θα ήταν επομένως περισσότερο χρήσιμο να εκτιμήσουμε όλους αυτούς τους παράγοντες ανεξάρτητα, αλλά μέχρι στιγμής οι έρευνες που το έχουν κάνει αυτό είναι λίγες και έχουν δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα (Wirdefeldt et al., 2011).

2.3.1.5 ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ

Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι ορισμένα επαγγέλματα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νόσου Πάρκινσον και έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες για την διερεύνηση αυτής της σχέσης (Wirdefeldt et al., 2011). Για παράδειγμα, σε μία σουηδική μελέτη έχει βρεθεί ότι η νόσος εμφανίζεται με σχετικά μεγαλύτερη συχνότητα ανάμεσα στους ξυλουργούς και στις γυναίκες καθαρίστριες (Fall et al., 1999). Επιπλέον, μία μελέτη στον Καναδά έδειξε ότι η νόσος εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα στους δασκάλους, τους μεταλλωρύχους, τους εργαζόμενους στον τομέα της υγείας, της δασοκομίας, της ξυλείας καθώς και τις κοινωνικές ή νομικές υπηρεσίες, ενώ οι οικοδόμοι και οι διοικητικοί υπάλληλοι εμφάνισαν μειωμένο κίνδυνο για τη νόσο (Tsui et al., 1999). Παρόλα αυτά, μια σχετική μελέτη στη Δανία δεν επιβεβαίωσε τον αυξημένο κίνδυνο για τη νόσο Πάρκινσον στην περίπτωση των δασκάλων και των εργαζομένων στον τομέα της υγείας. Στη συγκεκριμένη μελέτη βρέθηκε ότι οι άντρες που εργάζονται ως δικηγόροι, κοινωνικοί λειτουργοί, οδηγοί λεωφορείων ή γενικώς στον τομέα των μεταφορών καθώς και οι γυναίκες που απασχολούνται στον τομέα της καθαριότητας παρουσιάζουν αύξηση του κινδύνου για τη νόσο, ενώ οι οικοδόμοι μείωση (Tuchsen and Jensen, 2000). Σε αντίθεση με τα παραπάνω ευρήματα, μία μελέτη στις ΗΠΑ ανέφερε ότι οι οικοδόμοι εμφανίζουν τη νόσο με σχετικά μεγαλύτερη συχνότητα (Tanner et al., 2009). Επιπλέον, μία σουηδική μελέτη έδειξε ότι οι άνδρες δάσκαλοι, ελαιοχρωματιστές, κοινωνικοί λειτουργοί και εργαζόμενοι στον τομέα της ξυλείας και των νομικών υπηρεσιών, καθώς και οι γυναίκες που απασχολούνταν ως βοηθοί νοσηλευτών εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο για τη νόσο (Li et al., 2009). Όσον αφορά συγκεκριμένα την ενασχόληση με τη γεωργία, κάποιες

μελέτες έχουν δείξει ότι οι γεωργοί εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για τη νόσο Πάρκινσον (Cho et al., 2008; Elbaz et al., 2009; Gorell et al., 2004; Park et al., 2005), ενώ άλλες δεν έχουν αποδείξει την ύπαρξη κάποιας συσχέτισης (Tanner et al., 2009; Wright and Keller-Byrne, 2005). Ακόμα, σε μία μελέτη έχει βρεθεί ότι η ενασχόληση με τη γεωργία έχει δοσο-εξαρτώμενη επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (Elbaz et al., 2009).

Παρόλο που υπάρχουν κάποια κοινά ευρήματα στις παραπάνω μελέτες, δεν μπορούμε να καταλήξουμε σε σαφή συμπεράσματα. Πολλές από τις παραπάνω έρευνες έχουν βασιστεί σε στοιχεία νοσοκομείων και όχι πληθυσμού, με αποτέλεσμα να υπεισέρχονται πιθανόν συστηματικά σφάλματα επιλογής. Ακόμα, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες όπως το κάπνισμα και το επίπεδο εκπαίδευσης. Όσον αφορά την υποκείμενη αιτία, ορισμένα επαγγέλματα όπως οι ελαιοχρωματιστές και οι ξυλουργοί πιθανόν να σχετίζονται με τη νόσο Πάρκινσον λόγω της έκθεσης σε περιβαλλοντικές τοξίνες: τους οργανικούς διαλύτες και τη σκόνη του ξύλου αντίστοιχα. Από την άλλη, για κάποια άλλα επαγγέλματα όπως οι δάσκαλοι, οι κοινωνικοί λειτουργοί και οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγείας έχει προταθεί ότι ο λόγος που μπορεί να σχετίζονται με τη νόσο Πάρκινσον είναι η συχνότερη έκθεση σε ιογενείς λοιμώξεις. Επιπλέον, η μειωμένη συχνότητα της νόσου στους οικοδόμους έχει υποτεθεί ότι οφείλεται στην αυξημένη φυσική δραστηριότητα (Wirdefeldt et al., 2011). Σχετικά με την ενασχόληση με τη γεωργία, θα πρέπει να λάβουμε υπόψη μας ότι ίσως σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα έκθεσης σε φυτοφάρμακα, κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις και συγκεκριμένου τύπου λοιμώξεις που μπορεί να αποτελούν πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες της νόσου Πάρκινσον (Breckenridge et al., 2016).

2.3.1.6 ΑΛΛΟΙ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως τα βαρέα μέταλλα και οι οργανικοί διαλύτες, έχουν επίσης εξετασθεί όσον αφορά τη δυνατότητα τους να προκαλέσουν νόσο Πάρκινσον. Πιο συγκεκριμένα, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παρκινσονισμού μετά από έκθεση σε υψηλές δόσεις μαγγανίου (Jankovic, 2005b) και μολύβδου (Kuhn et al., 1998). Επίσης, έχουν παρατηρηθεί υψηλότερα επίπεδα σιδήρου, χαλκού και ψευδαργύρου στη μέλαινα ουσία των

παρκινσονικών ασθενών σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες (Campdelacreu, 2014). Ο χαλκός και ο ψευδάργυρος, ως συνένζυμα της υπεροξειδικής δισμουτάσης, καθώς και ο σίδηρος μέσω της πρόκλησης οξειδωτικού στρες υποστηρίζεται ότι πιθανόν συμμετέχουν στην παθογένεια της νόσου (Wirdefeldt et al., 2011). Παρόλα αυτά, οι περισσότερες επιδημιολογικές έρευνες, οι οποίες κυρίως έχουν βασιστεί σε εκτιμήσεις επαγγελματικής έκθεσης σε συγκεκριμένα μέταλλα, δεν έχουν επιβεβαιώσει τη συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε μαγγάνιο, μόλυβδο, χαλκό, σίδηρο, υδράργυρο ή ψευδάργυρο και της εμφάνισης της νόσου (Campdelacreu, 2014). Σχετικά με τους οργανικούς διαλύτες, αν και έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος νόσου Πάρκινσον σε δύο μελέτες ασθενών-μαρτύρων, οι περισσότερες μελέτες δεν έχουν αποδείξει την ύπαρξη συσχέτισης (Campdelacreu, 2014; Wirdefeldt et al., 2011). Συνεπώς, δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής πειστικά στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι τα βαρέα μέταλλα ή οι οργανικοί διαλύτες μπορούν να προκαλέσουν νόσο Πάρκινσον (Campdelacreu, 2014; Wirdefeldt et al., 2011).

Όσον αφορά το αλκοόλ, έχει διαπιστωθεί ότι ασκεί αντιοξειδωτική και νευροπροστατευτική δράση σε ζωικά μοντέλα της νόσου Πάρκινσον (Brust, 2010). Αν και οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες δεν έχουν καταλήξει σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά τη σχέση του με τη νόσο, δεν αποκλείεται μία ασθενής αντίστροφη συσχέτιση του με αυτή. Από τις λίγες έρευνες που έχουν εξετάσει το ρόλο συγκεκριμένων τύπων αλκοολούχων ποτών, παρατηρούμε ότι η κατανάλωση μπύρας ίσως παίζει σημαντικότερο ρόλο από το κρασί ή το λικέρ. Παρόλα αυτά, πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες όπως το κάπνισμα και η κατανάλωση καφέ θα πρέπει να ληφθούν υπόψη σχετικά με την ερμηνεία αυτής της πιθανής αντίστροφης σχέσης (Campdelacreu, 2014; Wirdefeldt et al., 2011).

Λίγες σχετικά μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση του επιπέδου της φυσικής δραστηριότητας και της άσκησης στη νόσο Πάρκινσον. Πειραματικά έχει φανεί ότι η άσκηση βελτιώνει την ντοπαμινεργική λειτουργία και μειώνει την ντοπαμινεργική εκφύλιση σε ζωικά μοντέλα νόσου Πάρκινσον. Παρόλα αυτά όμως, ως επί το πλείστον τα αποτελέσματα των επιδημιολογικών ερευνών που μελέτησαν αυτή τη σχέση δεν ήταν στατιστικά σημαντικά (Campdelacreu, 2014; Wirdefeldt et al., 2011). Επιπλέον, τα δεδομένα που έχουμε όσον αφορά τη σχέση του δείκτη μάζας σώματος με τη νόσο Πάρκινσον, είναι μάλλον αντικρουόμενα και

δεν μπορούμε να εξάγουμε σαφή συμπεράσματα για αυτή τη σχέση (Wirdefeldt et al., 2011). Τέλος, όσον αφορά τις διατροφικές συνήθειες, έχει βρεθεί ότι η κατανάλωση γάλακτος ίσως συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου, κάτι που δεν έχει παρατηρηθεί με άλλα γαλακτοκομικά προϊόντα, το ασβέστιο ή τη βιταμίνη D (Campdelacreu, 2014). Επιπρόσθετα, έχει διαπιστωθεί ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν νευροπροστατευτικό ρόλο σε ζωικά μοντέλα νόσου Πάρκινσον (Bousquet et al., 2011), κάτι που δεν συμφωνεί όμως με τα αποτελέσματα μιας μελέτης ασθενών-μαρτύρων, η οποία δεν κατέληξε σε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της χρήσης ω-3 λιπαρών οξέων και της νόσου (Miyake et al., 2010). Τέλος, σχετικά με τις βιταμίνες και τα ιχνοστοιχεία, δεν έχει καταδειχθεί κάποια σχέση με τη νόσο Πάρκινσον, με εξαίρεση ίσως τη βιταμίνη E που πιθανόν σχετίζεται με ελαφρώς μειωμένο και το σίδηρο με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (Campdelacreu, 2014). Όπως συμπεραίνουμε από τα παραπάνω, η άσκηση, ο δείκτης μάζας σώματος και η διατροφή μάλλον δεν παίζουν σημαντικό ρόλο στη νόσο Πάρκινσον, αλλά χρειάζονται περισσότερες μελέτες προκειμένου να διασαφηνιστούν αυτές οι σχέσεις.

2.3.2 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για τη ΝΠ είναι η ύπαρξη θετικού οικογενειακού ιστορικού για αυτή. Παρόλο που έχουν εντοπισθεί αρκετοί γενετικοί παράγοντες που προκαλούν ή προδιαθέτουν σε ΝΠ, εκτιμάται ότι μόνο το 20-30% των περιπτώσεων της νόσου αποδίδεται σε κάποιο ήδη αναγνωρισμένο γενετικό παράγοντα κινδύνου (Barrett et al., 2015). Η ΝΠ εμφανίζεται σε κληρονομική και σποραδική μορφή, αναλόγως της ύπαρξης ή μη οικογενειακού ιστορικού για τη νόσο. Οι περισσότερες περιπτώσεις ΝΠ είναι σποραδικές, καθώς μόνο το 10% των ασθενών αναφέρει θετικό οικογενειακό ιστορικό για τη νόσο (Thomas and Beal, 2007). Έχουν συσχετισθεί μέχρι στιγμής τουλάχιστον 18 χρωμοσωμικές περιοχές με τη ΝΠ οι οποίες ονομάζονται PARK1, PARK2, PARK3 κλπ. αναλόγως της χρονολογικής ανακάλυψής τους (Klein and Westenberger, 2012). Όσον αφορά τις κληρονομικές μονογονιδιακές μορφές της ΝΠ, οι μεταλλάξεις στα γονίδια της SNCA (PARK1,4) και LRRK2 (PARK8) είναι υπεύθυνες για αυτοσωμικό επικρατή τρόπο κληρονομικότητας ενώ οι μεταλλάξεις στα γονίδια Parkin (PARK2), PINK1 (PARK6), DJ-1

(PARK7) και ATP13A2 (PARK9) για αυτοσωμικό υπολειπόμενο (Klein and Westenberger, 2012). Η μορφή κληρονομικότητας καθορίζεται μετά την προσεκτική μελέτη του γενεαλογικού δένδρου των αντίστοιχων περιπτώσεων (Klein and Westenberger, 2012).

2.3.2.1 ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

Το γονίδιο της **α-συνουκλεΐνης (SNCA)** ήταν το πρώτο που συσχετίστηκε με την κληρονομική μορφή της ΝΠ. Έχουν βρεθεί τουλάχιστον τρεις σημειακές μεταλλάξεις στο γονίδιο της SNCA (PARK1: A53T, A50P, E46K)(Schiesling et al., 2008), που σχετίζονται με αυτοσωμικό επικρατή τύπο κληρονομικότητας. Η πρώτη μετάλλαξη που εντοπίστηκε, η A53T, είναι η περισσότερο συχνή και μάλιστα εμφανίζεται ιδιαίτερα συχνά στον ελληνικό πληθυσμό. Οι ασθενείς με τη συγκεκριμένη μετάλλαξη εμφανίζουν συνήθως πρώιμη ηλικία έναρξης (≤ 50 ετών) με καλή αρχική ανταπόκριση στη λεβοντόπα αλλά περισσότερο γρήγορη επιδείνωση. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της ΝΠ με τη συγκεκριμένη μετάλλαξη είναι ίδια με την ιδιοπαθή μορφή ΝΠ, παρόλο που έχει επίσης περιγραφεί συχνότερη εμφάνιση άνοιας, υποαερισμού και διαταραχών του ΑΝΣ (Schrag and Schott, 2006). Η διεισδυτικότητα της A53T μετάλλαξης θεωρείται ότι είναι αρκετά υψηλή, της τάξης του 85%-90% (Klein and Westenberger, 2012; Papadimitriou et al., 2016). Επιπλέον, έχουν βρεθεί διπλασιασμοί και τριπλασιασμοί του γονιδίου SNCA (PARK4). Οι ασθενείς με τους τριπλασιασμούς μπορεί να εμφανίσουν συχνά πρώιμα άνοια. Η α-συνουκλεΐνη αποτελεί βασικό συστατικό των σωματίων Lewy, που συναντάμε ακόμα και στις σποραδικές μορφές της νόσου (Schiesling et al., 2008).

Εκτός από την α-συνουκλεΐνη, μεταλλάξεις στο γονίδιο της **Parkin (PARK2)** έχουν συσχετισθεί με τη ΝΠ, οι οποίες μάλιστα αποτελούν τις πιο συχνές περιπτώσεις πρώιμης έναρξης ΝΠ (≤ 50 έτη). Η Parkin είναι μία E3 λιγάση της ουμπικουτίνης η οποία συμμετέχει σε ορισμένους μηχανισμούς της νευροεκφύλισης. Περισσότερες από 100 σημειακές μεταλλάξεις, διαγραφές και πολλαπλασιασμοί εξωνίων είναι υπεύθυνες για περίπου 50% των κληρονομικών και 20% των σποραδικών μορφών ΝΠ πρώιμης έναρξης στον ευρωπαϊκό πληθυσμό. Οι παρκινσονικοί ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο της Parkin έχουν συνήθως τις τυπικές εκδηλώσεις της νόσου αλλά εμφανίζουν πρωιμότερη ηλικία έναρξης, βραδύτερη πορεία νόσου, περισσότερο

συμμετρική έναρξη, αυξημένα τενόντια αντανάκλαστικά και συχνότερα τη δυστονία ως αρχικό σύμπτωμα της νόσου (Lohmann et al., 2003). Σε ορισμένες από αυτές τις περιπτώσεις των ασθενών, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι δεν ανευρίσκονται τα τυπικά για τη ΝΠ σωμάτια Lewy (Farrer et al., 2001). Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η απώλεια λειτουργικότητας της Parkin μπορεί να αυξήσει το οξειδωτικό στρες, δείχνοντας πως η Parkin ίσως διαδραματίζει νευροπροστατευτικό ρόλο (Palacino et al., 2004).

Το τρίτο γονίδιο που συσχετίστηκε με την κληρονομική μορφή της ΝΠ είναι το **UCH-L1** (PARK5). Έχει βρεθεί ότι η δράση της πρωτεΐνης UCH-L1 είναι μειωμένη στον εγκέφαλο ασθενών με ΝΠ (Choi et al., 2004). Η UCH-L1 αποτελεί επίσης συστατικό των σωματίων Lewy (Schiesling et al., 2008). Επιπρόσθετα, μεταλλάξεις στο γονίδιο **PINK1** (PARK6) αποτελούν αίτιο πρώιμης έναρξης ΝΠ που ακολουθούν αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας. Περίπου το 1-7% των περιπτώσεων πρώιμης έναρξης ΝΠ οφείλονται σε μεταλλάξεις αυτού του γονιδίου, με αποτέλεσμα να θεωρείται το δεύτερο πιο συχνό αίτιο ΝΠ πρώιμης έναρξης (Tan et al., 2006). Οι συγκεκριμένοι ασθενείς εμφανίζουν τυπικές παρκινσονικές εκδηλώσεις με πρώιμη ανάπτυξη υπερκινησιών λόγω λεβοντόπα, αργή επιδείνωση, απουσία νοητικών διαταραχών και συχνότερα ψυχιατρικά συμπτώματα (Valente et al., 2004). Η πρωτεΐνη PINK1 αποτελεί επίσης συστατικό των σωματίων Lewy και πιθανότατα η μείωση της δράσης της οδηγεί σε αύξηση του οξειδωτικού στρες μέσω της τροποποίησης της λειτουργίας ορισμένων μιτοχονδριακών πρωτεϊνών (Wang et al., 2006).

Ένα ακόμα γονίδιο που σχετίζεται με τη ΝΠ είναι το **DJ-1** (PARK7), που προκαλεί μία σπάνια αιτία (1%) κληρονομικής μορφής ΝΠ πρώιμης έναρξης, η οποία ακολουθεί τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας (Lockhart et al., 2004). Οι συγκεκριμένοι ασθενείς εμφανίζουν τυπικά παρκινσονικά συμπτώματα, αλλά περισσότερο συχνά δυστονία και ψυχωσικές εκδηλώσεις (van Duijn et al., 2001). Η πρωτεΐνη DJ-1 διαδραματίζει ιδιαίτερο ρόλο στη μεταγραφή, τη ρύθμιση της σταθερότητας του mRNA αλλά και του οξειδωτικού στρες (Bonifati et al., 2003). Επιπλέον, οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της **LRRK2** (PARK8) είναι η πιο συχνή αιτία σποραδικής και κληρονομικής μορφής ΝΠ. Έχει βρεθεί ότι ευθύνονται για περίπου 2% των σποραδικών και 10% των κληρονομικών μορφών της νόσου και ακολουθούν τον αυτοσωμικό επικρατή τύπο κληρονομικότητας (Di Fonzo et al., 2005). Οι συγκεκριμένοι

ασθενείς εμφανίζουν ΝΠ συνήθως «κανονικής» έναρξης. Ο κλινικός φαινότυπος σπάνια μπορεί να είναι ιδιαίτερα ετερογενής, περιλαμβάνοντας επιπλέον περιπτώσεις που προσομοιάζουν με PSP και MSA (Schiesling et al., 2008; Spanaki et al., 2006). Τέλος, έχουν επίσης εντοπισθεί μεταλλάξεις στο γονίδιο **ATP13A2** (PARK9) που προκαλούν ΝΠ κληρονομούμενη με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο, πρώιμη ηλικία έναρξης, γρήγορη επιδείνωση, μικρή ανταπόκριση στη λεβοντόπα και πυραμιδική εκφύλιση (Di Fonzo et al., 2007).

2.3.2.2 ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΣΟ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

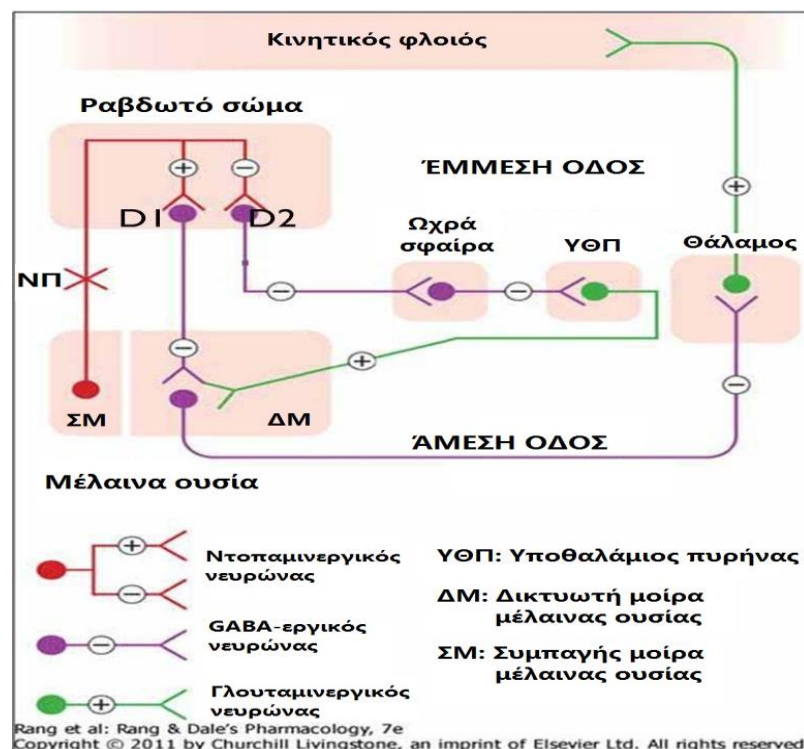
Έχει βρεθεί ότι ακόμα και σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς ΝΠ, ένας συγκεκριμένος πολυμορφισμός στον υποκινητή του γονιδίου της SNCA μπορεί να αποτελέσει προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη της νόσου (Maraganore et al., 2006). Όσον αφορά την Parkin, έχει επίσης βρεθεί ότι ετερόζυγες μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για τη ΝΠ με έναρξη σε μεγαλύτερη ηλικία (Foroud et al., 2003). Ακόμα, έχει βρεθεί ότι μεταλλάξεις στο γονίδιο της synphilin-1, που κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη η οποία αλληλεπιδρά με την α-συνουκλείνη και αποτελεί υπόστρωμα για την Parkin, αποτελούν επίσης προδιαθεσικούς γενετικούς παράγοντες για τη ΝΠ (Marx et al., 2003). Επιπλέον, συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί στο γονίδιο UCH-L1 επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (Maraganore et al., 2004). Ακόμα μεταλλάξεις στο γονίδιο της PINK1 έχουν εντοπισθεί με μεγαλύτερη συχνότητα στη σποραδική μορφή της ΝΠ σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου, επομένως μπορεί να δρουν σαν προδιαθεσικός παράγοντας για τη ΝΠ με «κανονική» ηλικία έναρξης (Khan et al., 2002). Να σημειωθεί πάντως ότι η ετεροζυγωτία για Parkin ή για PINK1 μεταλλάξεις είναι αμφιλεγόμενος παράγοντας κινδύνου στη ΝΠ, και μπορεί να εξαρτάται από τη συγκεκριμένη μετάλλαξη. Εκτός από τα παραπάνω γονίδια, μεταλλάξεις ή/και πολυμορφισμοί ορισμένων ακόμα γονιδίων όπως MAPT, GBA, NAT2, INOS2A, GAK, HLA-DRA και APOE έχει βρεθεί ότι αποτελούν παράγοντες κινδύνου για τη ΝΠ. Τα περισσότερα από αυτά τα ευρήματα οφείλονται στη διενέργεια μεγάλων Genome- Wide Association Studies (GWAS) (Nalls et al., 2014). Το γονίδιο **GBA** κωδικοποιεί το λυσοσωμικό ένζυμο β-γλυκοσερεβροσιδάση που διαδραματίζει ιδιαίτερο ρόλο στο μεταβολισμό των γλυκολιπιδίων. Μεταλλάξεις που οδηγούν σε απώλεια της

λειτουργικότητας του συγκεκριμένου γονιδίου οδηγούν σε συσσώρευση της β-γλυκοσερεβροσιδάσης που έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση της νόσου Gaucher που περιλαμβάνει διάφορες εκδηλώσεις που αφορούν το ήπαρ, το αίμα, το μυελό των οστών, τον σπλήνα, τους πνεύμονες και το νευρικό σύστημα. Η νόσος Gaucher κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο και μέχρι στιγμής έχουν εντοπισθεί περίπου 300 υπεύθυνες μεταλλάξεις του συγκεκριμένου γονιδίου. Ενδιαφέρον λοιπόν αποτελεί το γεγονός ότι ομόζυγες και ετερόζυγες μορφές μεταλλάξεων αυτού του γονιδίου έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΝΠ. Ακόμα, έχει παρατηρηθεί ότι συγγενείς ασθενών με νόσο Gaucher που είναι ετερόζυγοι όσον αφορά τη μετάλλαξη στο GBA εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΝΠ. Επιπλέον, οι περιπτώσεις ΝΠ με μετάλλαξη στο γονίδιο GBA έχουν συσχετισθεί με πρωιμότερη ηλικία έναρξης της νόσου (Klein and Westenberger, 2012).

2.3.3 ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η ομαλή λειτουργία του νευρωνικού **κυκλώματος των βασικών γαγγλίων** είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική κινητική δραστηριότητα. Προσαγωγές οδοί από περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού προβάλλουν στο ραβδωτό σώμα, από το οποίο απαγωγές ίνες προβάλλουν προς το έσω τμήμα της ωχράς σφαίρας (*GPI*) και τη δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας (*SNr*). Οι νευρώνες αυτών των πυρήνων προβάλλουν ανασταλτικά στο θάλαμο, και πιο συγκεκριμένα στον κοιλιο-πλάγιο (κινητικό) πυρήνα του θαλάμου, ο οποίος με τη σειρά του προβάλλει παλίνδρομα στον κινητικό φλοιό. Στα βασικά γάγγλια υπάρχουν δύο οδοί με τις οποίες το ραβδωτό σώμα προβάλλει προς το έσω τμήμα της ωχράς σφαίρας και τη μέλαινα ουσία: η άμεση, κατά την οποία οι νευρώνες του ραβδωτού σώματος (που περιέχουν κυρίως D1 ντοπαμινεργικούς υποδοχείς) αναστέλλουν άμεσα την περιοχή *GPI/SNr*, και η έμμεση, κατά την οποία οι νευρώνες του ραβδωτού σώματος (που περιέχουν κυρίως D2 ντοπαμινεργικούς υποδοχείς) αναστέλλουν έμμεσα την περιοχή *GPI/SNr*, μέσω της οδού: ραβδωτό σώμα-έξω τμήμα ωχράς σφαίρας (*GPe*)-υποθαλάμιος πυρήνας (*STN*)- *GPI/SNr*. Κατά την έξοδο των νευρικών ώσεων από το ραβδωτό σώμα χρησιμοποιείται και στις δύο περιπτώσεις το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (*GABA*), επομένως και στις δύο περιπτώσεις η λειτουργία είναι ανασταλτική. Επιπλέον, η προβολή της *GPe* προς τον *STN* είναι επίσης ανασταλτική και

χρησιμοποιεί το GABA. Ο STN από την άλλη προβάλλει διεγερτικές γλουταμινεργικές ώσεις προς την *GPI/SNr*. Οι μελαινοραβδωτοί νευρώνες της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας (*SNc*) απελευθερώνουν ντοπαμίνη προς το ραβδωτό σώμα προκειμένου να ενεργοποιηθεί η άμεση οδός και να ανασταλεί η έμμεση οδός. Η ντοπαμίνη ασκεί διεγερτική δράση μέσω των υποδοχέων D1 και ανασταλτική μέσω των D2. Στη ΝΠ, η μείωση της ποσότητας της ντοπαμίνης που φθάνει στο ραβδωτό σώμα από τη *SNc* οδηγεί σε μειωμένη διέγερση της άμεσης οδού, επομένως σε μειωμένη αναστολή της *GPI/SNr*. Επιπλέον, εξαιτίας της έλλειψης ντοπαμίνης, μειώνεται η αναστολή του ραβδωτού σώματος μέσω των D2 υποδοχέων, αυξάνεται η αναστολή της *GPe*, μειώνεται η αναστολή του STN, ο οποίος τελικά αυξάνει τη διέγερση των *GPI/SNr*. Επομένως, σε έλλειψη ντοπαμίνης το κοινό αποτέλεσμα που προκύπτει είναι η αυξημένη διέγερση των *GPI/SNr*, αυξημένη αναστολή του θαλάμου και τέλος μειωμένη διέγερση του εγκεφαλικού φλοιού, γεγονός που εξηγεί ορισμένες από τις κινητικές εκδηλώσεις της ΝΠ όπως τη βραδυκίνηση.



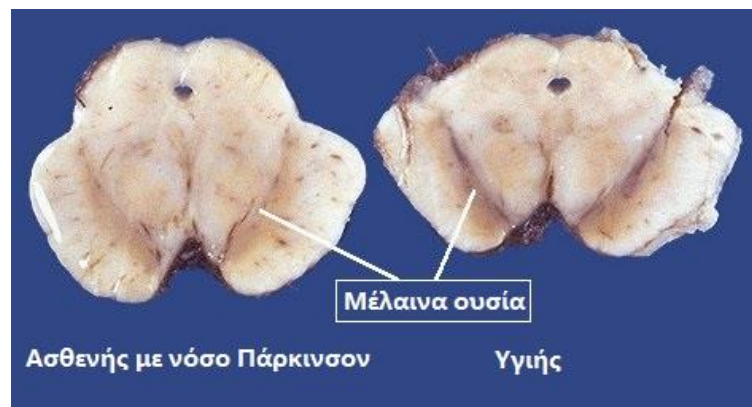
Εικόνα 1: Σχηματική απεικόνιση της άμεσης και έμμεσης οδού της ντοπαμίνης.

<https://www.studyblue.com/notes/n/ph2-05-bcb-anti-parkinson-drugs/deck/11848196>

Τα κύρια **παθολογοανατομικά** χαρακτηριστικά της νόσου είναι η εκφύλιση των ντοπαμινεργικών κυττάρων της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας του μεσεγκεφάλου (*substantia nigra pars compacta (SNc)*) και η παρουσία των σωματίων Lewy (Schulz and Falkenburger, 2004). Μακροσκοπικά, η **μέλαινα ουσία** κυρίως στο πλαγιοκοιλιακό τμήμα της συμπαγούς της μοίρας παρουσιάζει αποχρωματισμό, ενώ μικροσκοπικά παρατηρείται διαφόρου βαθμού απώλεια νευρώνων, ανάπτυξη νευρογλοίας και εξωκυττάρια κοκκία μελανίνης τα οποία φαγοκυτταρώνονται από μακροφάγα κύτταρα (Schulz and Falkenburger, 2004). Υπολογίζεται ότι το 60% των νευρώνων της μέλαινας ουσίας έχει ήδη εκφυλισθεί όταν εμφανίζονται τα συμπτώματα (Schulz and Falkenburger, 2004). Οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες προβάλλουν στο ραβδωτό σώμα (μελαινοραβδωτή οδός), επομένως η απώλεια τους οδηγεί σε μείωση της ντοπαμινεργικής εννεύρωσης του ραβδωτού σώματος (ιδιαίτερα στο κέλυφος) και των επιπέδων της ντοπαμίνης σε αυτό. Η νευροεκφύλιση στη νόσο Πάρκινσον δεν περιορίζεται στη μέλαινα ουσία, αλλά παρατηρείται επίσης στον υπομέλανα τόπο (νοραδρενεργική οδός), στους πυρήνες της ραφής (σεροτονινεργική οδός) και στον πυρήνα του Meynert (ακετυλοχολινεργική οδός) (Agid et al., 1989).

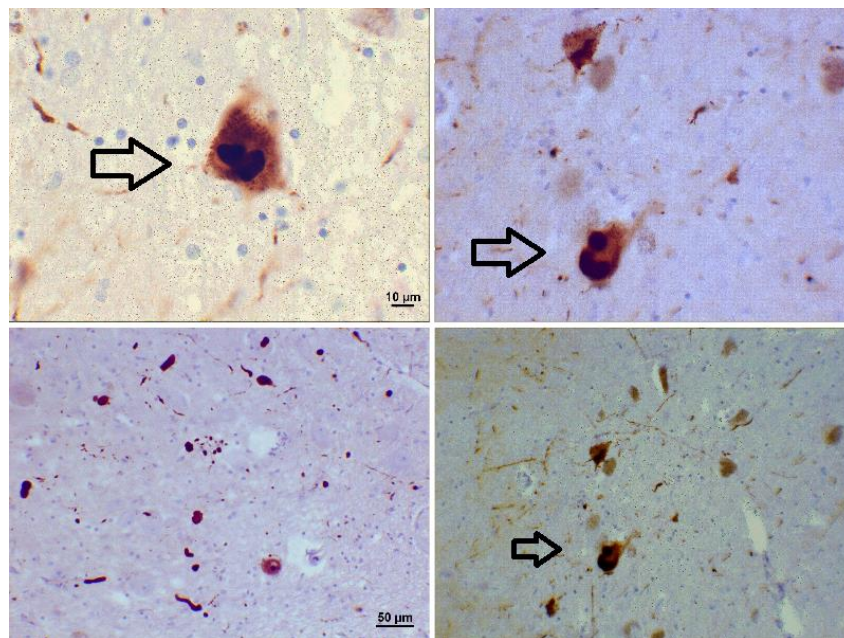
Όσον αφορά τα **σωμάτια Lewy**, αυτά αποτελούν ηωσινόφιλα ενδοκυτταροπλασματικά έγκλειστα, στρογγυλού σχήματος και μεγέθους 10-20 nm (Beyer et al., 2009; Forno, 1996). Εμφανίζουν συμπαγή πυρήνα αποτελούμενο από κοκκιώδες υλικό που περιβάλλεται από ασθενέστερα χρωματισμένη άλω. Περιέχουν διάφορες πρωτεΐνες όπως την α-συνουκλεΐνη, την ουμπικουιτίνη, την παρκίνη, την συνφιλίνη, την τορσίνη και heat shock proteins HSP70 και HSP90 (Beyer et al., 2009; Forno, 1996). Εκτός από τη μέλαινα ουσία ανευρίσκονται και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου όπως τον υπομέλανα τόπο, το ραχιαίο πυρήνα του πνευμονογαστρικού, το θάλαμο, τον υποθάλαμο, τον πυρήνα του Meynert, το μεταιχμιακό σύστημα και το φλοιό. Εντοπίζονται επίσης στα γάγγλια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, τον οσφρητικό βολβό και στο πλέγμα του Meissner και Auerbach του εντερικού σωλήνα (Beyer et al., 2009; Forno, 1996). Τέλος, θα πρέπει να τονιστεί ότι τα σωμάτια Lewy δεν αποτελούν εύρημα ειδικό της νόσου Πάρκινσον καθώς ανευρίσκονται και σε άλλες περιπτώσεις, όπως τη νόσο Αλτσχάιμερ, το σύνδρομο Down, τον μετεγκεφαλιτιδικό παρκινσονισμό αλλά και το φυσιολογικό γήρας (Beyer et al., 2009).

Πρόσφατα έχει φανεί ότι οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις της νόσου δεν εμφανίζονται ταυτόχρονα σε όλες τις περιοχές αλλά παρατηρείται μία διαδοχική χωροχρονική ανάπτυξη. Ο **Braak** μελέτησε αυτό το πρότυπο εξέλιξης και καθόρισε 6 στάδια: Στο προσυμπτωματικό στάδιο 1 τα παθολογοανατομικά ευρήματα περιορίζονται στον προμήκη, το ραχιαίο πυρήνα του πνευμονογαστρικού, τον οσφρητικό βολβό και την πρόσθια οσφρητική περιοχή, στα στάδια 2,3 και 4 η νόσος επεκτείνεται σε κάποιες άλλες περιοχές του εγκεφάλου όπως η γέφυρα και ο μεσεγκέφαλος ενώ στα στάδια 5 και 6 οι αλλοιώσεις πλέον αφορούν και τον τελεγκεφαλικό φλοιό (Braak et al., 2003).



Εικόνα 2: Τομές μεσεγκεφάλου, που δείχνουν μακροσκοπικά τη μέλαινα ουσία σε ασθενή που έπασχε από νόσο Πάρκινσον (αριστερά) και σε άτομο που δεν έπασχε από τη νόσο (δεξιά). Παρατηρούμε τη χαρακτηριστική ωχρότητα στην περιοχή της μέλαινας ουσίας στη νόσο Πάρκινσον, λόγω της εκφύλισης των ντοπαμινεργικών νευρώνων.

<https://neuroloss.wordpress.com/parkinsons-disease/>



Εικόνα 3: Μικροσκοπικές εικόνες μέλαινας ουσίας από ασθενή με νόσο Πάρκινσον. Τα βέλη δείχνουν τα σωμάτια Lewy, που περιέχουν την α-συνουκλεΐνη.

<https://neuroloss.wordpress.com/parkinsons-disease/>

Όσον αφορά τους **παθογενετικούς** μηχανισμούς της ΝΠ, έχει φανεί ότι σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν το οξειδωτικό στρες, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, η διαταραχή στην πρωτεόλυση μέσω των λυσοσωμάτων και του πρωτεασώματος, η συσσώρευση πρωτεϊνών με κυρίαρχη την α-συνουκλεΐνη και η φλεγμονή. Πιο συγκεκριμένα, το οξειδωτικό στρες μέσω των ελεύθερων ριζών οξυγόνου που παράγονται κυρίως στα μιτοχόνδρια έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με τη νευροεκφύλιση με άγνωστους προς το παρόν ακριβείς μηχανισμούς. Το γεγονός ότι η νευροτοξίνη MPTP μέσω του μεταβολίτη της MPP+ αναστέλλει το σύμπλεγμα I στα μιτοχόνδρια και οδηγεί σε εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων δείχνει ότι η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων πιθανόν έχει κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεια της ΝΠ. Ακόμα, μεταλλάξεις στα γονίδια της α-συνουκλεΐνης, της parkin, της DJ-1 και της PINK1 που οδηγούν σε ΝΠ πιθανότατα επίσης σχετίζονται με τη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων. Επιπλέον, η συσσώρευση πρωτεϊνών στα σωμάτια Lewy με κυρίαρχη την α-συνουκλεΐνη, οδήγησε στην υπόθεση ότι στη ΝΠ ίσως έχει διαταραχθεί ο καταβολισμός των άχρηστων, μεταλλαγμένων ή κατεστραμμένων πρωτεϊνών μέσω της δυσλειτουργίας του πρωτεασώματος και των

λυσσοσωμάτων. Πράγματι, μεταλλάξεις στο γονίδιο της parkin και UCH-L1 έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με το σύστημα της ουμπικουιλίνης στο πρωτεάσωμα. Ακόμα, έχει βρεθεί πειραματικά ότι συγκεκριμένοι αναστολείς του πρωτεασώματος μπορούν να οδηγήσουν σε εκλεκτική καταστροφή των ντοπαμινεργικών νευρώνων. Όσον αφορά τη λειτουργία των λυσσοσωμάτων, διαταραχές της αυτοφαγίας, της λυσοσωμικής μεμβρανικής ΑΤΡάσης αλλά και της GBA όπως έχει φανεί μπορεί να σχετίζονται με τη ΝΠ. Τέλος, το γεγονός ότι στον εγκέφαλο παρκινσονικών ασθενών έχουν βρεθεί διαφορετικές συγκεντρώσεις κυτοκινών όπως TNF-α, IL-1α και IL-1β αλλά και η υπέρμετρη ενεργοποίηση της μικρογλοίας, δείχνει ότι η φλεγμονή ίσως έχει κυρίαρχο ρόλο στη παθογένεια της ΝΠ (Dexter and Jenner, 2013).

2.4 ΝΟΣΟΣ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΠΡΩΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΕΝΑΝΤΙ «ΚΑΝΟΝΙΚΗΣ»

Παρόλο που η ηλικία αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για τη ΝΠ, με ηλικία έναρξης που τοποθετείται συνήθως στις αρχές της 5^{ης} δεκαετίας της ζωής, η νόσος μπορεί να εμφανισθεί σε οποιαδήποτε ηλικία κατά την ενήλικο ζωή. Στη βιβλιογραφία, ως **νόσος Πάρκινσον πρώιμης έναρξης** θεωρείται η νόσος με ηλικία έναρξης κάτω των 40 ή των 50 ετών, και αφορά περίπου το 10% των περιπτώσεων της νόσου (Ferguson et al., 2016). Νεανικής μορφής ΝΠ έχουμε όταν η ηλικία έναρξης της νόσου είναι κάτω από τα 21 έτη (Schrag and Schott, 2006). Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με νόσο Πάρκινσον πρώιμης έναρξης είναι πιθανότερο να έχουν οικογενειακό ιστορικό για τη νόσο (Barrett et al., 2015), ωστόσο τα δεδομένα για τον ελληνικό πληθυσμό είναι σχετικά ελλιπή. Κλινικά, οι ασθενείς με ΝΠ πρώιμης έναρξης εμφανίζουν πιο βραδεία εξέλιξη της νόσου, καλύτερη ανταπόκριση στη λεβοντόπα, λιγότερο συχνές πτώσεις καθώς επίσης λιγότερο συχνά νοητική έκπτωση και άνοια (Al-Rumayyan et al., 2017). Αντιθέτως, η ΝΠ πρώιμης έναρξης σχετίζεται με την πρωιμότερη εμφάνιση δυστονίας, κινητικών επιπλοκών όπως υπερκινησίες και κινητικές διακυμάνσεις, και συνηθέστερη εκδήλωση ψυχιατρικών εκδηλώσεων σε σύγκριση με τη ΝΠ με έναρξη σε μεγαλύτερη ηλικία. Η αρχική εκδήλωση της ΝΠ πρώιμης έναρξης ίσως είναι περισσότερο ασυνήθης: η δυστονία αποτελεί συχνά πρώτο σύμπτωμα, που σχετίζεται συχνά με την άσκηση και προκαλεί πολλές φορές ιδιαίτερο πόνο (Schrag and Schott, 2006).

2.5 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η κλινική εικόνα της νόσου Πάρκινσον περιλαμβάνει κινητικές και μη κινητικές εκδηλώσεις, οι οποίες εγκαθίστανται προοδευτικά, πολλές φορές σε διάστημα αρκετών ετών. Τα κυρίαρχα κινητικά συμπτώματα περιλαμβάνουν τη βραδυκινησία, τη δυσκαμψία, τον τρόμο ηρεμίας και τη διαταραχή αντανakλαστικών στήριξης. Η **βραδυκινησία** εκδηλώνεται με βραδύτητα στην έναρξη και την εκτέλεση των κινήσεων, ιδίως όσων αφορούν την αυτόματη και αυτοματοποιημένη κινητικότητα. Εμφανίζεται με μείωση της κινητικότητας των μιμικών μυών του προσώπου (υπομιμία) που έχει σαν επακόλουθο το χαρακτηριστικό ανέκφραστο προσωπείο, καθώς και με την ελάττωση της έντασης της φωνής (υποφωνία), του σκαρδαμυγμού, των χειρονομιών και των αυτόματων καταποτικών κινήσεων με αποτέλεσμα τη σιελόρροια (Jankovic, 2008). Επιπλέον μεταβάλλεται η γραφή (μικρογραφία), ο τόνος της φωνής (μονότονη ομιλία) και οι ασθενείς δυσκολεύονται να σηκωθούν από την καθιστή στην όρθια θέση. Ακόμα, η **βάδιση** μπορεί να γίνει αργή ιδιαίτερα κατά την έναρξη και χαρακτηρίζεται από μικρά και συρόμενα βήματα, με περιορισμό της αιώρησης των άνω άκρων. Σπανιότερα εμφανίζεται ακινησία, κατά την οποία η κινητικότητα απουσιάζει πλήρως (Klockgether, 2004). Η βραδυκινησία μπορεί να εκτιμηθεί με τις γρήγορες κινήσεις υπτιασμού-πρηνισμού των άνω άκρων, την ελαφρά πρόσκρουση των δακτύλων (finger taps) και την παρατήρηση της βάδισης, κατά τα οποία ελέγχουμε την ταχύτητα αλλά και το εύρος της κίνησης. Παρόλο που ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της βραδυκινησίας δεν έχει ακόμα εξακριβωθεί πλήρως, η βραδυκινησία αποτελεί το κύριο χαρακτηριστικό της νόσου που φαίνεται να συσχετίζεται περισσότερο με το βαθμό της έλλειψης της ντοπαμίνης (Jankovic, 2008).

Η **δυσκαμψία**, που οφείλεται στη μυϊκή υπερτονία, εκδηλώνεται με αυξημένη αντίσταση κατά τις παθητικές κινήσεις των αρθρώσεων. Η αντίσταση δεν εξαρτάται από την ταχύτητα της κίνησης και είναι συνεχής, όπως συμβαίνει κατά την προσπάθεια κάμψης ενός μολύβδινου σωλήνα (σημείο μολυβδοσωλήνα). Επιπλέον, παρατηρείται το σημείο του οδοντωτού τροχού, κατά το οποίο ο εξεταστής αντιλαμβάνεται διαδοχικές μικρές εναλλαγές του μυϊκού τόνου κατά την επαναλαμβανόμενη παθητική κίνηση μιας άρθρωσης (Jankovic, 2008). Η δυσκαμψία

μπορεί να αφορά όλες τις μυϊκές ομάδες και συμμετέχει επίσης στη διαμόρφωση της χαρακτηριστικής κυρτής στάσης του σώματος των ασθενών (καμπτοκορμία) (Klockgether, 2004), καθώς και σε αποφρακτικού τύπου αναπνευστικές διαταραχές (Jankovic, 2008).

Ο **τρόμος ηρεμίας**, η πιο συχνή και εύκολα αναγνωρίσιμη εκδήλωση της ΝΠ, έχει συχνότητα 4-6 Hz και αφορά κυρίως τις άκρες χείρες. Η εντόπιση του συχνά είναι ετερόπλευρη, αλλά μπορεί να επεκταθεί αμφοτερόπλευρα και σε άλλα μέρη του σώματος. Ο τρόμος των χεριών μοιάζει συχνά με κινήσεις μέτρησης κερμάτων. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να αφορά τα χείλη, την κάτω γνάθο και τη γλώσσα, αλλά σε αντίθεση με τον ιδιοπαθή τρόπο εντοπίζεται σπανιότερα στην κεφαλή και τη φωνή. Χαρακτηριστικά του παρκινσονικού τρόμου είναι ότι εμφανίζεται σε ηρεμία, επιτείνεται με την προσπάθεια και τη συναισθηματική φόρτιση ενώ υποχωρεί κατά τις εκούσιες κινήσεις και τον ύπνο (Jankovic, 2008).

Η **διαταραχή αντανάκλαστικών στήριξης** έχει σαν αποτέλεσμα τη διαταραχή στάσης και της ισορροπίας με συχνές πτώσεις. (Klockgether, 2004). Ελέγχεται με τη «δοκιμασία έλξης» (pull test) και εμφανίζεται συνήθως αργότερα στην πορεία της νόσου. Στην περίπτωση που η διαταραχή της αντανάκλαστικών στήριξης εμφανιστεί πολύ νωρίς, η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να συμπεριλάβει την προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση (PSP) και την ατροφία πολλαπλών συστημάτων (MSA) (Jankovic, 2008). Μία ακόμα χαρακτηριστική εκδήλωση της ΝΠ είναι το λεγόμενο «πάγωμα», κατά το οποίο ο ασθενής ξαφνικά και παροδικά (συνήθως <10 sec) δεν μπορεί να κινηθεί. Αφορά κυρίως τα κάτω άκρα, αλλά μπορούν να συμμετέχουν επίσης τα άνω άκρα και τα βλέφαρα. Παρατηρείται κυρίως ανικανότητα έναρξης της κίνησης ή ανικανότητα κίνησης των κάτω άκρων σε συγκεκριμένες περιπτώσεις όπως το πέρασμα κάποιου εμποδίου, τη στροφή του σώματος, το περπάτημα σε πολυσύχναστους δρόμους και το πέρασμα από κάποιο στενό σημείο. Αποτελεί συχνή αιτία πτώσεων και μπορεί να επηρεάσει ιδιαίτερα την ποιότητα ζωής του ασθενούς (Jankovic, 2008).

Οι μη κινητικές εκδηλώσεις της νόσου είναι συχνές αλλά πολλές φορές υποεκτιμώνται. Περιλαμβάνουν διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ), νοητικές και ψυχιατρικές διαταραχές, διαταραχές του ύπνου και της αισθητικότητας. Η **διαταραχή του ΑΝΣ** μπορεί να αποτελεί πρώτη εκδήλωση της ΝΠ, αν και σε αυτή την περίπτωση η διαφορική

διάγνωση θα πρέπει να συμπεριλάβει την ατροφία πολλαπλών συστημάτων. Χαρακτηριστικές εκδηλώσεις αποτελούν η ορθοστατική υπόταση, διαταραχή της εφίδρωσης, σφιγκτηριακές διαταραχές και στυτική δυσλειτουργία. Οι νευροψυχιατρικές διαταραχές είναι συνήθεις και περιλαμβάνουν τη νοητική έκπτωση και την άνοια. Οι **διαταραχές των νοητικών λειτουργιών** συσχετίζονται συχνά με κατάθλιψη, απάθεια, ανησυχία και ψευδαισθήσεις. Επιπλέον, άλλες **ψυχιατρικές** εκδηλώσεις αποτελούν η ιδεοψυχαναγκαστική συμπεριφορά και η απώλεια ελέγχου των παρορμήσεων, όπως η αυξημένη τάση για ενασχόληση με τυχερά παιχνίδια και πολλές αγορές (Jankovic, 2008). Όσον αφορά τις **διαταραχές του ύπνου**, η διαταραχή τύπου REM (rapid eye movement sleep behavior disorder) εμφανίζεται στο 1/3 περίπου των ασθενών με ΝΠ και χαρακτηρίζεται από έντονη και συχνά βίαιη κινητική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της φάσης REM του ύπνου, η οποία πολλές φορές ταυτίζεται με το περιεχόμενο του ονείρου. Επιπλέον, η αϋπνία και η υπερυπνία κατά τη διάρκεια της ημέρας αποτελούν επίσης συνήθη χαρακτηριστικά της ΝΠ. Ακόμα, η υποσμία, ο πόνος, οι παραισθησίες και η ακαθισία είναι ορισμένες από τις συχνές και πιθανόν πρώιμες μη κινητικές εκδηλώσεις της νόσου (Jankovic, 2008).

2.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η **διάγνωση** της νόσου Πάρκινσον είναι κατά βάση κλινική και στηρίζεται στη λεπτομερή λήψη του ιστορικού και τη νευρολογική εξέταση (Gazewood et al., 2013). Η νόσος θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από τον ιδιοπαθή τρόπο, τα άτυπα παρκινσονικά σύνδρομα (ατροφία πολλαπλών συστημάτων, προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση, φλοιοβασική εκφύλιση), αιτίες δευτεροπαθούς παρκινσονισμού (αγγειακός, φαρμακευτικός, τραυματικός, λοιμώδης και μεταλοιμώδης παρκινσονισμός, τοξίνες, νεόπλασμα, υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης) και άλλες νευροεκφυλιστικές νόσους, ιδιαίτερα την άνοια με σωμάτια Lewy και τη νόσο Αλτσχάιμερ. Στοιχεία που συνηγορούν υπέρ του ιδιοπαθούς τρόμου αποτελούν η αμφοτερόπλευρη εντόπιση, η επιδείνωση του με τις κινήσεις, ο τρόμος κεφαλής ή φωνής, η βελτίωση του με τη λήψη αλκοόλ ή β-αναστολέων καθώς και το θετικό οικογενειακό ιστορικό (Thenganatt and Louis, 2012). Όσον αφορά τον αγγειακό παρκινσονισμό, έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς εμφανίζουν συχνότερα διαταραχή βάδισης, ακράτεια, πτώσεις και άνοια συγκριτικά με τη νόσο Πάρκινσον. Επιπλέον, στην περίπτωση αυτή έχουμε σχετικά μειωμένη απάντηση

στη λεβοντόπα και ανίχνευση των εμφράκτων στα βασικά γάγγλια ή στο θάλαμο στην υπολογιστική ή μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (Kalra et al., 2010). Σχετικά με τον φαρμακευτικό παρκινσονισμό, το ιστορικό του ασθενούς θα μας πληροφορήσει σχετικά με τη λήψη φαρμάκων που είναι γνωστό ότι μπορεί να προκαλέσουν εικόνα νόσου Πάρκινσον, τα συχνότερα από τα οποία είναι ορισμένα αντιψυχωσικά, αντιεμετικά, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, αντικαταθλιπτικά και το λίθιο. Αν και δεν είναι πάντοτε εφικτό, η επανεκτίμηση του ασθενούς μετά την διακοπή του φαρμάκου θα επιβεβαιώσει τη διάγνωση (Bohleka and Al-Foghom, 2013). Αξίζει να σημειώσουμε επίσης ότι ορισμένοι ιοί, ανάμεσα τους οι ιοί Cocksackie, Δυτικού Νείλου, Ιαπωνικής εγκεφαλίτιδας Β και HIV είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε συμπτώματα που προσομοιάζουν με νόσο Πάρκινσον (Jang et al., 2009), ενώ μεταξύ των τοξινών που πιθανόν προκαλούν παρκινσονισμό είναι το μαγγάνιο στους εργάτες των μεταλλείων και η 1-μέθυλο-4-φαίνυλο-1,2,3,6 τετραυδρο-πυριδίνη (MPTP) (Tanner, 1992)

Η **διαφορική διάγνωση** της νόσου Πάρκινσον από τα άτυπα παρκινσονικά σύνδρομα (Parkinson-plus syndromes) μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολη. Σε γενικές γραμμές όμως, η σοβαρή διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος κατά την έναρξη της νόσου σε συνδυασμό με τον παρκινσονισμό και την παρεγκεφαλιδική αταξία συνηγορούν υπέρ της ατροφίας πολλαπλών συστημάτων (MSA). Στην προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση (PSP) είναι χαρακτηριστική η υπερπυρηνική κάθετη παράλυση του βλέμματος και η εμφάνιση αστάθειας ήδη από τα αρχικά στάδια, η οποία οδηγεί συχνά σε πτώσεις. Όσον αφορά την φλοιοβασική εκφύλιση (CBD), αρχικές της εκδηλώσεις αποτελούν η ετερόπλευρη εμφάνιση παρκινσονισμού σε συνδυασμό με απραξία και διαταραχές αισθητικότητας λόγω προσβολής του βρεγματικού λοβού. Το βασικό χαρακτηριστικό της άνοιας με σωματία Lewy (LBD) από την άλλη είναι η εμφάνιση άνοιας, η οποία μετέπειτα ακολουθείται από παρκινσονισμό (Levin et al., 2016)

Η εφαρμογή των **διαγνωστικών κριτηρίων**, όπως έχουν καθορισθεί από την Τράπεζα Εγκεφαλικού Ιστού της Ένωσης για τη Νόσο Πάρκινσον του Ηνωμένου Βασιλείου (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank) (Πίνακας 1) (Gelb et al., 1999), μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη διαγνωστική ακρίβεια (Gazewood et al., 2013; Kalia and Lang, 2015):

Διαγνωστικά κριτήρια της νόσου Πάρκινσον-UK Parkinson's Disease Society Brain Bank

Βήμα 1: Διάγνωση παρκινσονικού συνδρόμου

Βραδυκινησία και επιπλέον ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω:

- > Τρόμος ηρεμίας
- > Δυσκαμψία
- > Κορμική αστάθεια, η οποία δεν προκαλείται από αιθουσαία ή παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία, διαταραχή όρασης ή της ιδιοδεκτικότητας

Βήμα 2: Κριτήρια αποκλεισμού της νόσου Πάρκινσον

Η παρουσία ενός ή περισσότερων από τα παρακάτω υποδεικνύει διαφορετική διάγνωση:

- > Ιστορικό επαναλαμβανόμενων ΑΕΕ με σταδιακή εξέλιξη των παρκινσονικών συμπτωμάτων
- > Ιστορικό επαναλαμβανόμενων ΚΕΚ
- > Ιστορικό επιβεβαιωμένης εγκεφαλίτιδας
- > Έναρξη νευροληπτικής αγωγής κατά την έναρξη των παρκινσονικών συμπτωμάτων
- > Έκθεση σε MPTP
- > Μη κλινική ανταπόκριση σε μεγάλες δόσεις λεβοντόπα
- > Παρατεταμένη ύφεση
- > Ετερόπλευρη νόσος μετά από 3 έτη
- > Σοβαρή δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε πρώιμα στάδια
- > Άνοια σε πρώιμα στάδια
- > Υπερπυρηνική παράλυση του βλέμματος
- > Σημείο Babinski
- > Παρεγκεφαλιδικά σημεία
- > Παρουσία εγκεφαλικού όγκου ή επικοινωνούντα υδροκεφάλου σε CT ή MRI

Βήμα 3: Κριτήρια που υποστηρίζουν τη διάγνωση της νόσου Πάρκινσον

Τρία ή περισσότερα από τα παρακάτω απαιτούνται για τη διάγνωση της νόσου Πάρκινσον:

- > Ετερόπλευρη έναρξη
- > Τρόμος ηρεμίας
- > Προϊούσα πορεία
- > Ασυμμετρία που επιμένει και συνεχίζει να αφορά την πλευρά έναρξης
- > Εντυπωσιακή ανταπόκριση στη λεβοντόπα (70-100%)
- > Σοβαρή χορεία προκαλούμενη από τη λεβοντόπα
- > Ανταπόκριση στη λεβοντόπα για πάνω από 5 έτη
- > Κλινική πορεία πάνω από 10 έτη

Πίνακας 1: Διαγνωστικά κριτήρια της νόσου Πάρκινσον από την UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (Gelb et al., 1999)

Οι απεικονιστικές εξετάσεις έχουν περιορισμένο ρόλο, αλλά θα μπορούσαν να βοηθήσουν σε αμφίβολες περιπτώσεις παρκινσονισμού. Πιο συγκεκριμένα, η μαγνητική τομογραφία συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging - MRI) εγκεφάλου θα μπορούσε να συμβάλλει στη διαφοροδιάγνωση από τα άτυπα παρκινσονικά σύνδρομα, τον αγγειακό παρκινсонισμό, τον υδροκέφαλο και δομικές αλλοιώσεις στα βασικά γάγγλια (Brooks, 2010). Επιπλέον, το

σπινθηρογράφημα εγκεφάλου με χορήγηση ραδιοφαρμάκου DATSCAN (ιοφλουπάνιο I¹²³) που εκτιμά τη διαθεσιμότητα των προσυναπτικών μεταφορέων ντοπαμίνης (dopamine transporter – DAT) στα βασικά γάγγλια θα βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση της νόσου Πάρκινσον από τον ιδιοπαθή τρόπο καθώς και τον αγγειακό και φαρμακευτικό παρκινσονισμό (Brooks, 2010).

2.7 ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

Η εκτίμηση της πορείας των ασθενών αλλά και οι μελέτες που διερευνούν τη νόσο Πάρκινσον απαιτούν τη χρήση ορισμένων μέτρων αξιολόγησης της βαρύτητας της νόσου, τα οποία θα λαμβάνουν υπόψη τις κινητικές και μη κινητικές εκδηλώσεις, τις επιπλοκές της θεραπείας καθώς και το βαθμό λειτουργικότητας των ασθενών (Perlmutter, 2009). Παρακάτω θα αναλύσουμε τις συχνότερα χρησιμοποιούμενες κλίμακες αξιολόγησης, οι οποίες συμπεριλαμβάνονται και στη δική μας μελέτη.

1. Ενοποιημένη κλίμακα διαβάθμισης της νόσου του Πάρκινσον (Unified Parkinson Disease Rating Scale –UPDRS)

Μεταξύ των διαφόρων κλιμάκων αξιολόγησης της κλινικής κατάστασης, της πορείας και της ανταπόκρισης των παρκινσονικών ασθενών στη θεραπευτική αγωγή, η **ενοποιημένη κλίμακα διαβάθμισης της νόσου του Πάρκινσον** (Unified Parkinson Disease Rating Scale –UPDRS) είναι η περισσότερο αποδεκτή (Perlmutter, 2009). Η κλίμακα αυτή περιλαμβάνει 4 υποομάδες, όπως φαίνεται στον πίνακα 2. Τα δεδομένα για τις υποομάδες I,II και IV λαμβάνονται από τους ίδιους τους ασθενείς ή τους φροντιστές τους, ενώ για την υποομάδα III διενεργείται νευρολογική εξέταση (Perlmutter, 2009). Κάθε υποκατηγορία βαθμολογείται από το 0 έως το 4 αναλόγως της βαρύτητας του εκάστοτε σημείου/συμπτώματος (Perlmutter, 2009). Η συνολική αθροιστική αξιολόγηση κυμαίνεται από 0 έως 199 «βαθμούς» με το 0 να εκφράζει απουσία νόσου και το 199 πλήρη αναπηρία.

Ενοποιημένη κλίμακα διαβάθμισης της νόσου του Πάρκινσον (Unified Parkinson Disease Rating Scale –UPDRS)	
UPDRS I : Νοητική κατάσταση, συμπεριφορά και διάθεση 1 Νόηση : 2 Σκέψη – Αντίληψη : 3 Κατάθλιψη : 4 Κίνητρα – Πρωτοβουλίες : Υποσύνολο (1-4) (μέγιστο: 16) :	UPDRS III : Εξέταση Κινητικότητας 18 Ομιλία : 19 Έκφραση προσώπου : 20 Τρόμος ηρεμίας πρόσωπο, χείλη, πηγούνι : χέρια αριστερά : χέρια δεξιά : πόδια αριστερά : πόδια δεξιά : 21 Τρόμος ενεργείας δεξιά : αριστερά : 22 Δυσκαμψία αυχένα : άνω άκρο δεξιό : άνω άκρο αριστερό : κάτω άκρο δεξιό : κάτω άκρο αριστερό : 23 Επίκρουση δακτύλων δεξιά : αριστερά : 24 Κινήσεις παλάμης δεξιά : αριστερά : 25 Πρηνισμός / Υπτιασμός χεριού δεξιά : αριστερά : 26 Ευκινησία ποδιών δεξιά : αριστερά : 27 Έγερση από καρέκλα : 28 Στάση σώματος : 29 Βάδιση : 30 Ισορροπία σώματος : 31 Βραδυκινησία σώματος : Υποσύνολο (18-31) (μέγιστο 108):
UPDRS II : Δραστηριότητες καθημερινής ζωής 5 Ομιλία : 6 Σιελόρροια : 7 Κατάποση : 8 Γραφή : 9 Τεμαχισμός τροφής : 10 Ένδυση : 11 Υγιεινή : 12 Πλάγιασμα στο κρεβάτι : 13 Πτώσεις : 14 Πάγωμα (freezing) : 15 Βάδιση : 16 Τρόμος : 17 Αισθητικά συμπτώματα : Υποσύνολο (5-17) (μέγιστο 52):	

Πίνακας 2: Ενοποιημένη κλίμακα διαβάθμισης της νόσου του Πάρκινσον I, II, III για τη νοητική κατάσταση – συμπεριφορά – διάθεση, δραστηριότητες καθημερινής ζωής και την κινητικότητα αντίστοιχα (Unified Parkinson Disease Rating Scale –UPDRS I, II, III)

UPDRS IV : Επιπλοκές θεραπείας		
A)Υπερκινησίες 32 Υπερκινησία διάρκεια : 33 Υπερκινησία ανικανότητα : 34 Υπερκινησία πόνος : 35 Πρωινή δυστονία : Υποσύνολο (32-25) (μέγιστο 13) :	B) Διακυμάνσεις 36 «Offs» προβλέψιμα : 37 «Offs» μη προβλέψιμα : 38 «Offs» αιφνίδια : 39 «Offs» διάρκεια : Υποσύνολο (36-39) (μέγιστο 7) :	Γ) Άλλες επιπλοκές 40 Ανορεξία, ναυτία έμετος : 41 Διαταραχές ύπνου : 42 Συμπτωματική ορθόσταση : Υποσύνολο (40-42) (μέγιστο 3) :
		Σύνολο UPDRS I, II, III, IV (1-42) (μέγιστο 199) :

Πίνακας 3: Ενοποιημένη κλίμακα διαβάθμισης της νόσου του Πάρκινσον IV για τις επιπλοκές της θεραπευτικής αγωγής (Unified Parkinson Disease Rating Scale –UPDRS IV)

2. Τροποποιημένη κλίμακα Hoehn and Yahr

Η **κλίμακα Hoehn and Yahr** αποτελεί τον πιο απλό και διαδεδομένο τρόπο σταδιοποίησης της νόσου Πάρκινσον και μας δείχνει αδρά πόσο προχωρημένη είναι η νόσος, βασιζόμενη στις κινητικές εκδηλώσεις και εν μέρει το βαθμό λειτουργικότητας του ασθενούς (Goetz et al., 2004). Περιλαμβάνει τα στάδια 0 έως 5, ενώ μετά την τροποποίηση της προστέθηκαν τα ενδιάμεσα στάδια 1,5 και 2,5 ως εξής (Goetz et al., 2004) ως εξής:

Σταδιοποίηση της νόσου Πάρκινσον - τροποποιημένη κλίμακα Hoehn and Yahr
Στάδιο 0 καμία ένδειξη της νόσου
Στάδιο 1 μόνο μονόπλευρη συμμετοχή
Στάδιο 1,5 μονόπλευρη και κορμική συμμετοχή
Στάδιο 2 αμφοτερόπλευρη νόσος αλλά χωρίς διαταραχή της ισορροπίας
Στάδιο 2,5 ήπιας βαρύτητας αμφοτερόπλευρη νόσος με ανάκαμψη στη δοκιμασία αιφνίδιας έλξης προς τα πίσω (pull test)
Στάδιο 3 ήπιας προς μέτριας βαρύτητας αμφοτερόπλευρη νόσος, ήπια διαταραχή της ισορροπίας, ακόμα ανεξάρτητος
Στάδιο 4 σοβαρή αναπηρία αλλά με διατήρηση ικανότητας όρθιας στάσης ή βάδισης χωρίς βοήθεια
Στάδιο 5 καθηλωμένος σε αναπηρικό κάθισμα ή κλινήρης, εκτός αν υποβοηθούμενος

Πίνακας 4: Τροποποιημένη κλίμακα Hoehn and Yahr για τη σταδιοποίηση της νόσου Πάρκινσον (Goetz et al., 2004)

Γενικά θεωρείται ότι τα στάδια 1-2 είναι η ελαφρά μορφή της νόσου, το 2,5 και 3 η μέτρια και τα 4-5 η προχωρημένη.

3. Κλίμακα Schwab and England των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής (Schwab and England – Activities of Daily Living (ADL) Scale)

Η **κλίμακα Schwab and England** των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής εκτιμά το βαθμό λειτουργικότητας του ασθενούς και κυμαίνεται από 0% έως 100%, βασιζόμενη στις απαντήσεις του ίδιου του ασθενούς ή του ατόμου που τον φροντίζει (Perlmutter, 2009). Με τη μείωση του ποσοστού της κλίμακας μειώνεται και ο βαθμός ανεξαρτησίας:

Κλίμακα Schwab and England των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής	
100%	Πλήρως ανεξάρτητος, ικανός να κάνει όλες τις δραστηριότητες χωρίς βραδύτητα ή δυσκολία
90%	Πλήρως ανεξάρτητος αλλά με ήπια βραδύτητα κινήσεων, μπορεί να χρειαστεί διπλάσιο χρόνο για να τις ολοκληρώσει
80%	Πλήρως ανεξάρτητος στις περισσότερες δραστηριότητες, χρειάζεται διπλάσιο χρόνο για να τις ολοκληρώσει
70%	Όχι πλήρως ανεξάρτητος, με μεγαλύτερη βραδύτητα και δυσκολία σε μερικές δραστηριότητες, μπορεί να χρειαστεί τριπλάσιο ή τετραπλάσιο χρόνο για να τις ολοκληρώσει
60%	Μερικά εξαρτώμενος, ικανός στις περισσότερες δραστηριότητες, αλλά με κόπωση και ακόμα μεγαλύτερη βραδύτητα
50%	Μερικά εξαρτώμενος σε μεγαλύτερο βαθμό, με ακόμα μεγαλύτερη βραδύτητα, χρειάζεται βοήθεια στις μισές δραστηριότητες της ημέρας,
40%	Περισσότερο εξαρτώμενος, με ανάγκη βοήθειας στις περισσότερες δραστηριότητες
30%	Εξαρτώμενος σε μεγάλο βαθμό, ξεκινά ή κάνει δραστηριότητες με μεγάλη προσπάθεια, χρειάζεται περισσότερη βοήθεια
20%	Σοβαρή αναπηρία, δε μπορεί να κάνει μόνος καμία δραστηριότητα
10%	Απόλυτα εξαρτώμενος, πλήρης αναπηρία
0%	Κλινικής, φυτικής κατάστασης

Πίνακας 5: Κλίμακα Schwab and England των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής στη νόσο Πάρκινσον (Perlmutter, 2009).

4. Δοκιμασία εκτίμησης νοητικής κατάστασης (MMSE)

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, η άνοια αποτελεί συχνή εκδήλωση της νόσου Πάρκινσον. Για την εκτίμηση των νοητικών λειτουργιών των παρκινσονικών ασθενών μπορεί να χρησιμοποιηθεί η **δοκιμασία εκτίμησης νοητικής κατάστασης** (Mini-Mental State Examination (MMSE)), όπως έγινε στη δική μας μελέτη (Burdick et al., 2014). Η 30-βάθμια αυτή κλίμακα αξιολογεί τον προσανατολισμό στο χώρο και το χρόνο, την προσοχή, την υπολογιστική ικανότητα, την καταγραφή νέων πληροφοριών, την ανάκληση, την επανάληψη, τη γλώσσα, την οπτικοκατασκευαστική ικανότητα και την ικανότητα εκτέλεσης απλών εντολών (Folstein et al., 1975). Στη συγκεκριμένη κλίμακα, τιμές κάτω από 26/30 θεωρούνται ενδεικτικές πιθανής νοητικής έκπτωσης. (Burdick et al., 2014).

2.8 ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Όπως έχει συζητηθεί, η νόσος Πάρκινσον προκαλεί προοδευτική επιδείνωση των κινητικών και νοητικών λειτουργιών. Οι παράγοντες που σχετίζονται με ταχύτερη εξέλιξη περιλαμβάνουν τη

μεγαλύτερη ηλικία έναρξης καθώς και την παρουσία έντονης βραδυκινησίας και δυσκαμψίας κατά τη διάγνωση. Αντίθετα, ο τρόμος στα αρχικά στάδια είναι καλός προγνωστικός παράγοντας (Suchowersky et al., 2006). Όσο μεγαλώνει η ηλικία του ασθενούς και η διάρκεια της νόσου, αυξάνει και η επίπτωση της άνοιας. Περίπου 60% των ασθενών θα εμφανίσουν άνοια μέσα στα επόμενα 12 έτη μετά τη διάγνωση (Buter et al., 2008). Παρόλο που η ίδια η νόσος δε θεωρείται θανατηφόρος, η θνησιμότητα του πληθυσμού λόγω της νόσου Πάρκινσον αυξάνει από 1,2 έως 2,4 φορές σε σχέση με την αντίστοιχη χωρίς τη νόσο (Macleod et al., 2014). Επιπλέον, η μέση επιβίωση των παρκινσονικών ασθενών φαίνεται να είναι μειωμένη σε σχέση με αυτή του γενικού πληθυσμού, κυμαινόμενη μεταξύ 6 και 22 ετών από την έναρξη της νόσου (Macleod et al., 2014). Σημαντικές καταστάσεις συννοσηρότητας και αυξημένης θνησιμότητας αποτελούν οι λοιμώξεις του αναπνευστικού, η πνευμονία από εισρόφηση, οι λοιμώξεις του ουροποιητικού, καθώς και οι πτώσεις και τα κατάγματα εξαιτίας της διαταραχής βάδισης, της αστάθειας αλλά και της ορθοστατικής υπότασης που παρουσιάζουν οι συγκεκριμένοι ασθενείς (Braga et al., 2014; Willis et al., 2012).

2.9 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Μέχρι στιγμής δεν έχει βρεθεί θεραπεία που να αναχαιτίζει τη νευροεκφύλιση στη νόσο Πάρκινσον και η αντιμετώπιση της είναι συμπτωματική. Η **θεραπεία** της νόσου περιλαμβάνει τη φαρμακευτική αγωγή, τη χειρουργική αντιμετώπιση, καθώς άλλα μέτρα που συμβάλλουν στη διατήρηση της γενικής κατάστασης υγείας του ασθενούς (Kakkar and Dahiya, 2015). Η έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής γενικά συστήνεται όταν οι ασθενείς εμφανίσουν διαταραχή της λειτουργικότητας τους (Gazewood et al., 2013). Αρχικά, χρησιμοποιούνται συνήθως η λεβοντόπα (l-dopa), οι αγωνιστές της ντοπαμίνης και οι εκλεκτικοί αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης Β (MAO-B) (Gazewood et al., 2013). Η λεβοντόπα, σε αντίθεση με την ντοπαμίνη, μπορεί να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, και έχει αναμφισβήτητη τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα για τη θεραπεία της νόσου (Scharira, 2009). Η δράση της βασίζεται στο γεγονός ότι τα λίγα εναπομείναντα μελανινοφόρα κύτταρα στους παρκινσονικούς ασθενείς είναι ικανά να παράγουν ντοπαμίνη από την πρόδρομη της ουσία, τη λεβοντόπα (Scharira, 2009). Η λεβοντόπα συνήθως συγχορηγείται με την καρβιντόπα ή τη βενσεραζίδη, που δρουν ως αναστολείς της αποκαρβοξυλάσης της λεβοντόπα στην

περιφέρεια (Kakkar and Dahiya, 2015). Αυτό έχει ως συνέπεια την αύξηση των επιπέδων της λεβοντόπα στο κεντρικό νευρικό σύστημα και τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω της δράσης της ντοπαμίνης στην περιφέρεια (ναυτία, υπόταση κ.α) (Gazewood et al., 2013).

Παρά τη μεγάλη αποτελεσματικότητα της λεβοντόπα όσον αφορά την ύφεση των συμπτωμάτων, η μακράς διάρκειας χρήση της σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο **κινητικών επιπλοκών** (Kalia and Lang, 2015). Αυτές περιλαμβάνουν τις υπερκινησίες, δηλαδή ακούσιες κινήσεις όπως μορφασμοί, γλωσσο-χειλικές υπερκινησίες, δυστονία του αυχένα, των άκρων και του κορμού, καθώς και τις διακυμάνσεις (φαινόμενο on/off) (Perlmutter, 2009). Το φαινόμενο on/off αφορά την απρόσμενη αλλαγή στην κινητικότητα του ασθενούς μέσα σε λίγα λεπτά ή μία ώρα, από την κατάσταση της σχετικής κινητικότητας (περίοδος «on») σε αυτήν της σχεδόν πλήρους ακινησίας (περίοδος «off») (Perlmutter, 2009). Οι κινητικές επιπλοκές εμφανίζονται με συχνότητα περίπου 10% ανά έτος στους παρκινσονικούς ασθενείς, αλλά όσον αφορά συγκεκριμένα την πρώιμης έναρξης νόσο Πάρκινσον, το 70% των ασθενών αυτών θα αναπτύξουν κινητικές επιπλοκές μέσα σε 3 έτη (Schapira, 2009). Δεν έχουν πλήρως κατανοηθεί οι υποκείμενοι μοριακοί μηχανισμοί των κινητικών επιπλοκών, αλλά πιστεύεται ότι οφείλονται στην υπερευαισθησία λόγω απονεύρωσης των νευρώνων του ραβδωτού σώματος (Schapira, 2009).

Προκειμένου να αποφύγουμε ή να καθυστερήσουμε την εμφάνιση των κινητικών επιπλοκών, πολλές φορές αρχικά προτιμάται η χρήση των ντοπαμινεργικών αγωνιστών ή των εκλεκτικών αναστολέων της MAO-B (Kakkar and Dahiya, 2015). Οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές δρουν διεγείροντας άμεσα τους υποδοχείς της ντοπαμίνης στους νευρώνες του ραβδωτού σώματος (Gazewood et al., 2013). Από αυτή την κατηγορία χρησιμοποιούνται συχνότερα οι μη-εργοταμινικοί αγωνιστές, όπως η πραμιπεξόλη, η ροπινιρόλη, η ροτιγοτίνη και η πιριβεδύλη, σε αντίθεση με τα εργοταμινικά παράγωγα όπως η βρωμοκρυπτίνη, η περγολίδη, η λυσουρίδη και η καμπεργολίνη, οι οποίοι αποφεύγονται λόγω των πιθανών σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών της βαλβιδοπάθειας και της πνευμονικής ίνωσης (Gazewood et al., 2013). Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των ντοπαμινεργικών αγωνιστών είναι η υπνηλία, η σύγχυση, το περιφερικό οίδημα, οι ψευδαισθήσεις, καθώς και η παρορμητική συμπεριφορά όπως υπερβολική ενασχόληση με τα τυχερά παιχνίδια (Schapira, 2009). Η απομορφίνη, ένας

άλλος μη εργοταμινικός ντοπαμινεργικός αγωνιστής, χορηγείται υποδορίως κυρίως για την ανακούφιση από την ακινησία στην περίπτωση των περιόδων «off» (Gazewood et al., 2013; Kakkar and Dahiya, 2015). Σχετικά με τους εκλεκτικούς αναστολείς MAO-B, οι εκπρόσωποι των οποίων είναι η σελεργιλίνη και η ρασαγιλίνη, η δράση τους οφείλεται στην αναστολή της αποδόμησης της ντοπαμίνης στις νευρικές συνάψεις και την επακόλουθη αύξηση των επιπέδων της (Scharira, 2009). Αν και λιγότερο αποτελεσματικοί από τη λεβοντόπα και τους ντοπαμινεργικούς αγωνιστές, πολλές φορές χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία στα αρχικά στάδια της νόσου λόγω λιγότερων ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς επίσης μαζί με τη λεβοντόπα για τη μείωση της διάρκειας της περιόδου «off» (Kakkar and Dahiya, 2015). Επιπλέον, μαζί με τη λεβοντόπα μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι αναστολείς της κατεχολ-Ο-μεθυλ-τρανσφεράσης (COMT), που εμποδίζουν την περιφερική αποδόμηση της λεβοντόπα, αυξάνοντας έτσι το χρόνο ημίσειας ζωής της και τη βιοδιαθεσιμότητα της στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Kakkar and Dahiya, 2015). Από αυτή την κατηγορία, προτιμάται η εντακαπόνη έναντι της τολκαπόνης, καθώς η τελευταία μπορεί να προκαλέσει ηπατοτοξικότητα (Kakkar and Dahiya, 2015). Ένας ακόμα τρόπος αντιμετώπισης των κινητικών επιπλοκών είναι η συνεχής χορήγηση λεβοντόπα και καρβιντόπας υπό μορφή γέλης στο δωδεκαδάκτυλο ή τη νήστιδα μέσω φορητής αντλίας (Duodopa), καθώς έτσι επιτυγχάνονται σταθερά επίπεδα λεβοντόπα στο πλάσμα και αποφεύγονται οι διακυμάνσεις που παρατηρούνται με την από του στόματος χορήγηση (Foltynie et al., 2013).

Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη νόσο Πάρκινσον είναι η αμανταδίνη και τα αντιχολινεργικά, όπως η βενζεξόλη, η βιπεριδίνη και η ορφεναδρίνη (Kakkar and Dahiya, 2015). Τα αντιχολινεργικά φάρμακα είναι χρήσιμα στην αντιμετώπιση του τρόμου, καθώς η ντοπαμινεργική θεραπεία είναι αποτελεσματική κυρίως όσον αφορά τη βραδυκινησία και τη δυσκαμψία. Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες τους όμως, όπως η δυσκοιλιότητα, η κατακράτηση ούρων και η διαταραχή των νοητικών λειτουργιών περιορίζουν τη χρησιμότητα τους ειδικά στους ηλικιωμένους ασθενείς (Kakkar and Dahiya, 2015). Η αμανταδίνη, ένας αντι-ικός παράγοντας που δρα ως αναστολέας των υποδοχέων του γλουταμικού NMDA, έχει βρεθεί ότι ρυθμίζει την απελευθέρωση της ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα και είναι ιδιαίτερα

χρήσιμη στη μείωση των υπερκινησιών και των διακυμάνσεων στους ασθενείς με κινητικές επιπλοκές (Kakkar and Dahiya, 2015; Schapira, 2009).

Στην περίπτωση της μέτριας προς προχωρημένης βαρύτητας νόσου Πάρκινσον που χαρακτηρίζεται επιπλέον από κινητικές επιπλοκές οι οποίες δεν υποχωρούν με τα προαναφερόμενα μέτρα, μπορεί να εφαρμοσθεί η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (deep brain stimulation – DBS) (Kalia and Lang, 2015). Η DBS αποτελεί μία στερεοτακτική μέθοδο εμφύτευσης ηλεκτροδίων είτε στον υποθαλάμιο πυρήνα είτε στην ωχρά σφαίρα (Kalia and Lang, 2015), οδηγώντας σε κλινική βελτίωση. Οι καταλληλότεροι υποψήφιοι είναι οι ασθενείς που ανταποκρίνονται καλά στη λεβοντόπα, δεν έχουν άλλα σοβαρά νοσήματα και δεν έχουν αναπτύξει άνοια ή κατάθλιψη (Gazewood et al., 2013). Παρόλο που τα αποτελέσματα της μεθόδου αυτής είναι αρκετά ικανοποιητικά, η χρήση της δεν εμποδίζει την εξελικτική πορεία της νόσου (Gazewood et al., 2013).

Σχετικά με τις μη-κινητικές εκδηλώσεις της νόσου, μία πρόσφατη ανασκόπηση έδειξε ότι η περισσότερο αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για την άνοια είναι η ριβαστιγμίνη και για τη σιελόρροια η αλλαντοτοξίνη (Serpi et al., 2011). Επιπλέον, για την ορθοστατική υπόταση δίνονται συνήθως η μιδοδρίνη και η φθοριουδροκορτιζόνη, για τις διαταραχές του ουροποιητικού το χλωριούχο τρόσπιο, για τη δυσκοιλιότητα η πολυαιθυλενογλυκόλη, για τη στυτική δυσλειτουργία η σιλденаφίλη, για την ημερήσια υπνηλία η μοδαφινίλη και για την διαταραχή ύπνου τύπου REM η κλοναζεπάμη (Kakkar and Dahiya, 2015). Τέλος, συχνά χρειάζεται τακτική άσκηση και φυσικοθεραπεία, καθώς και συναισθηματική υποστήριξη με στόχο τη βελτίωση των συμπτωμάτων αλλά της ποιότητας ζωής των ασθενών (Gazewood et al., 2013).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΒΙΟΤΡΑΠΕΖΑΣ ΚΑΙ Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΟΤΡΑΠΕΖΑ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΣΟ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

3.1 Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΒΙΟΤΡΑΠΕΖΑΣ

Με τον όρο «**Βιοτράπεζα**» αναφερόμαστε στην οργανωμένη συλλογή, φύλαξη και χρήση βιολογικών δειγμάτων που συνοδεύονται από λεπτομερή δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των δοτών των δειγμάτων αυτών, για διαγνωστικούς, θεραπευτικούς ή ερευνητικούς σκοπούς (Kang et al., 2013). Τα βιολογικά δείγματα μπορεί να αποτελούν ολικό αίμα, πλάσμα, ούρα, DNA/RNA, υλικά βιοψιών κ.α. Στα προσωπικά δεδομένα μπορεί να περιλαμβάνονται γενετικές πληροφορίες, στοιχεία από το ιατρικό ιστορικό καθώς και πληροφορίες για τον τρόπο ζωής (κάπνισμα, κατανάλωση καφέ, αλκοόλ, διατροφικές συνήθειες κ.α.) (Caenazzo et al., 2015; Kang et al., 2013). Η ποσότητα των δεδομένων μιας Βιοτράπεζας αυξάνει συνεχώς, καθώς συλλέγονται νέα στοιχεία και πραγματοποιούνται οι επιστημονικές αναλύσεις των βιολογικών δειγμάτων. Τα δεδομένα καταγράφονται και αρχειοθετούνται ιδιαίτερα προσεκτικά (German Ethics Council, 2010). Προστατεύονται με κωδικοποιημένο τρόπο και διαφυλάσσονται με απόλυτη εχεμύθεια. Υπάρχουν δύο βασικά είδη Βιοτραπεζών: αυτές με δείγματα που προέρχονται από το γενικό πληθυσμό καθώς και εκείνες που αφορούν συγκεκριμένα νοσήματα ή ιστούς (π.χ. Βιοτράπεζα για τον καρκίνο του μαστού, Βιοτράπεζα με δείγματα εγκεφαλικού ιστού, τράπεζα ομφαλοπλακουντιακού αίματος κ.α.). Συνήθως, δημιουργούνται από δημόσιους φορείς, αλλά και από αρκετές εθνικές και διεθνείς φαρμακευτικές εταιρείες, οι οποίες τις χρησιμοποιούν κυρίως στα πλαίσια κλινικών μελετών (German Ethics Council, 2010).

Σχετικά με το ζήτημα της βιοηθικής, για τη δημιουργία και τη λειτουργία των Βιοτραπεζών θα πρέπει να τηρούνται οι θεμελιώδεις κανόνες προστασίας των ανθρωπίνων δικαιωμάτων όπως σε κάθε άλλη έρευνα. Σε κάθε περίπτωση, οι εθελοντές θα πρέπει να έχουν ενημερωθεί και να έχουν κατανοήσει τη διαδικασία συμμετοχής τους, καθώς και τον τρόπο με τον οποίο δύναται να χρησιμοποιηθούν ερευνητικά τα δεδομένα που έχουν παραχωρήσει στη Βιοτράπεζα (German Ethics Council, 2010). Η συμμετοχή τους πραγματοποιείται μετά από ενυπόγραφη συγκατάθεση (Kang et al., 2013). Η χρήση των πληροφοριών από κάθε ερευνητική ομάδα

γίνεται ανώνυμα και κωδικοποιημένα (aliasing). Με τον τρόπο αυτό κατοχυρώνεται η προστασία των προσωπικών δεδομένων των εθελοντών (German Ethics Council, 2010).

Στόχος μιας Βιοτράπεζας είναι η αξιοποίηση των δεδομένων της από πολλές ομάδες ερευνητών με σκοπό την παραγωγή νέας γνώσης, την κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών συγκεκριμένων νοσημάτων, την ανάπτυξη βιοδεικτών για την πρωιμότερη διάγνωση τους και την εφαρμογή εξατομικευμένης θεραπείας (Caenazzo et al., 2015; Kang et al., 2013). Οι Βιοτράπεζες είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στην περίπτωση των πολυπαραγοντικών νόσων, παραδείγματος χάρη του καρκίνου, των καρδιαγγειακών και των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων (π.χ. της νόσου Πάρκινσον), η αιτία των οποίων αποδίδεται σε συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (Kang et al., 2013). Οι σύγχρονες Βιοτράπεζες αντιπροσωπεύουν μία αξιόπιστη επένδυση των υπηρεσιών υγείας στην έρευνα. Τα πλεονεκτήματα τους αφορούν το μεγάλο μέγεθος δείγματος, την προσεκτική και αξιόπιστη συλλογή των πληροφοριών και των βιολογικών υλικών καθώς και τη μεγάλη ποικιλία των μελετώμενων χαρακτηριστικών. Επιπλέον, αποτελούν αξιόπιστη πηγή για τη διεξαγωγή μεγάλων πληθυσμιακών μελετών, μελετών «ασθενών – μαρτύρων» αλλά και προοπτικών. Μία άλλη δυνατότητα αποτελεί η κοινή χρήση των δεδομένων αρκετών Βιοτραπεζών και η συνεργασία μεταξύ των ερευνητών με σκοπό την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με γονίδια ή άλλους παράγοντες με μικρή συχνότητα εμφάνισης στον πληθυσμό (networking) (German Ethics Council, 2010).

3.2 Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΟΤΡΑΠΕΖΑ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

Η νόσος Πάρκινσον όπως έχουμε ήδη αναφέρει είναι πολυπαραγοντική και η αιτιολογία της παραμένει αδιευκρίνιστη. Για τους παραπάνω λόγους, η δημιουργία μιας πανελλήνιας Βιοτράπεζας για τη νόσο του Πάρκινσον θα βοηθούσε σημαντικά στη διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας της νόσου. Σε αυτό το πλαίσιο, δημιουργήθηκε η ελληνική Βιοτράπεζα για τη νόσο Πάρκινσον στο Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ), η οποία περιλαμβάνει βιολογικά δείγματα αίματος αλλά και δεδομένα ερωτηματολογίων σχετικά με δημογραφικά και κλινικά στοιχεία καθώς και στοιχεία ιατρικού ιστορικού παρκινσονικών ασθενών αλλά και ατόμων ελέγχου, οι οποίοι επισκέφθηκαν είτε το νοσοκομείο «Αττικόν» είτε

το νοσοκομείο Σύρου. Ένας βασικός λόγος επιλογής της Β' Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής του νοσοκομείου «Αττικόν» ήταν η ποικιλομορφία των χαρακτηριστικών των επισκεπτών της, καθώς σε αυτή προσέρχεται ένας μεγάλος αριθμός ατόμων που διαμένει στην Αττική αλλά και στην υπόλοιπη Ελλάδα. Στο νοσοκομείο Σύρου από την άλλη, προσέρχονται κυρίως οι κάτοικοι των νησιών των Κυκλάδων, οι οποίοι έχουν διαφορετικές συνήθειες και παρουσιάζουν μικρότερη γενετική ποικιλομορφία λόγω της σχετικής απομόνωσης. Επομένως, είναι περισσότερο πιθανή η παρουσία μεταλλαγμένων αλληλόμορφων και συγκεκριμένων περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου. Επιπλέον, η Σύρος έχει ακόμα μία ιδιαιτερότητα: οι Χριστιανοί κάτοικοι της είναι είτε Ορθόδοξοι είτε Καθολικοί. Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι γάμοι μεταξύ ατόμων του ίδιου θρησκέυματος είναι σχετικά περισσότερο συχνοί, τα άτομα του ίδιου θρησκέυματος πιθανόν να παρουσιάζουν μεγαλύτερη γενετική ομοιότητα μεταξύ τους. Μέχρι στιγμής έχουν καταχωρηθεί στη Βιοτράπεζα δεδομένα από 971 εθελοντές, εκ των οποίων οι 745 περιπτώσεις αφορούν το νοσοκομείο «Αττικόν» και οι 226 το νοσοκομείο Σύρου. Η διαδικασία συλλογής των στοιχείων όμως συνεχίζεται, επομένως ο αριθμός τους αναμένεται να αυξηθεί.

Αξίζει να σημειωθεί ότι το νοσοκομείο «Αττικόν» αποτελεί επιπλέον ένα από τα 33 κλινικά κέντρα στα οποία βασίζεται η μεγάλη μελέτη βιοδεικτών για τη νόσο Πάρκινσον PPMI (Parkinson's Progression Markers Initiative). Η συγκεκριμένη πολυκεντρική μελέτη, η οποία χρηματοδοτείται από το ίδρυμα The Michael J. Fox Foundation, ξεκίνησε το 2010 και διεξάγεται σε 11 κράτη στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, την Ευρώπη, το Ισραήλ και την Αυστραλία. Η βάση δεδομένων της περιλαμβάνει δείγματα βιολογικού υλικού, κλινικά στοιχεία καθώς και αποτελέσματα απεικονιστικών εξετάσεων από περισσότερους από 1000 εθελοντές. Στόχος της μελέτης αυτής είναι η ανάδειξη ενός ή περισσότερων βιοδεικτών για τη νόσο Πάρκινσον, με απώτερο σκοπό τη διερεύνηση θεραπευτικών παρεμβάσεων για αυτή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ – ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

Στατιστική είναι η επιστήμη η οποία ασχολείται με τη συλλογή, την παρουσίαση και την επεξεργασία αριθμητικών ή / και μη αριθμητικών δεδομένων, με σκοπό την εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων για τον ευρύτερο πληθυσμό, στον οποίο ανήκουν αυτά τα δεδομένα. Η στατιστική κατηγοριοποιείται στην Περιγραφική Στατιστική και την Επαγωγική Στατιστική. Η **Περιγραφική Στατιστική** έχει ως στόχο την κατάλληλη περιγραφή του υπό μελέτη πληθυσμού είτε του διαθέσιμου και κατάλληλα επιλεγμένου δείγματος, ενώ η **Επαγωγική Στατιστική** την εξαγωγή συμπερασμάτων που αφορούν τον πληθυσμό αναφοράς χρησιμοποιώντας ένα κατάλληλα επιλεγμένο δείγμα. Μπορούμε να μελετήσουμε ένα κατάλληλο δείγμα ως προς ένα ή περισσότερα χαρακτηριστικά, που ονομάζονται **μεταβλητές**. Οι μεταβλητές διαχωρίζονται σε δύο ομάδες: τις ποιοτικές, που εκφράζονται με λέξεις ή άλλα σύμβολα και δεν επιδέχονται αριθμητική μέτρηση (π.χ. φύλο, θρήσκευμα, ύπαρξη ή μη οικογενειακού ιστορικού) και τις ποσοτικές οι οποίες επιδέχονται μέτρηση και οι τιμές τους εκφράζονται αποκλειστικά και μόνο με αριθμούς και σε συγκεκριμένες μονάδες (π.χ. ηλικία, βάρος σώματος, ηλικία έναρξης της νόσου). Επιπλέον, ανάλογα με το ρόλο τους, τις μεταβλητές τις χωρίζουμε σε δύο κατηγορίες: τις ανεξάρτητες, οι οποίες καθορίζονται από τον ερευνητή και συχνά λειτουργούν ως πιθανές «αιτίες» (πχ η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου) και τις εξαρτημένες, οι οποίες εξαρτώνται κατά κάποιο τρόπο από τις μεταβολές της ανεξάρτητης μεταβλητής (πχ εμφάνιση νόσου Πάρκινσον). Οι ποσοτικές μεταβλητές διακρίνονται σε ακόμα δύο ομάδες: τις ασυνεχείς ή διακριτές, που παίρνουν ακέραιες τιμές και τις συνεχείς που μπορούν να πάρουν όλες τις τιμές ενός διαστήματος πραγματικών αριθμών.

Προκειμένου να προκύψουν χρήσιμα συμπεράσματα από ένα σύνολο δεδομένων το οποίο προέκυψε από μία δειγματοληπτική έρευνα, είναι απαραίτητος ο συνδυασμός των κατάλληλων κατά περίπτωση μεθόδων της Περιγραφικής και Επαγωγικής Στατιστικής. Η συνδυασμένη χρήση της πληθώρας των μεθόδων της Στατιστικής, για να εξάγουμε χρήσιμα συμπεράσματα, ονομάζεται **ανάλυση δεδομένων**.

Με τον όρο **συγχυτικό παράγοντα**, εννοούμε μία εξωγενή μεταβλητή, η οποία σχετίζεται με την έκθεση, χωρίς να είναι συνέπεια της έκθεσης αλλά και με την έκβαση, ανεξαρτήτως της έκθεσης. Ο συγχυτικός παράγοντας μπορεί να οδηγήσει σε υπο- ή υπερ- εκτίμηση του αποτελέσματος μιας μελέτης. Για παράδειγμα, κατά τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και του καρκίνου του παγκρέατος, θα πρέπει να εξαλείψουμε το κάπνισμα ως συγχυτικό παράγοντα. Τα άτομα που πίνουν καφέ είναι πιθανότερο να καπνίζουν. Επομένως, αν αναδειχθεί μία συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση καφέ και τον καρκίνο του παγκρέατος, θα πρέπει να προσπαθήσουμε να εξαλείψουμε την επίδραση του καπνίσματος κατά την ανάλυση (αν έχει ήδη συλλεχθεί η συγκεκριμένη πληροφορία), προκειμένου να βρούμε μία αιτιολογική σχέση ανάμεσα στον καφέ και τον καρκίνο του παγκρέατος. Αυτή η εξαίρεση επιτυγχάνεται με την ανάλυση κατά στρώματα (διαστρωμάτωση), αναλόγως τις τιμές που μπορεί να λάβει η μεταβλητή του πιθανού συγχυτικού παράγοντα. Για παράδειγμα, αν θεωρήσουμε το φύλο πιθανό συγχυτικό παράγοντα, θα πρέπει να γίνουν ξεχωριστές στατιστικές αναλύσεις για τους άνδρες και τις γυναίκες.

Για να παρουσιάσουμε ποιοτικές μεταβλητές χρησιμοποιούμε έναν πίνακα συχνοτήτων. Στη περίπτωση που θέλουμε να παρουσιάσουμε 2 ή περισσότερες ποιοτικές μεταβλητές μαζί χρησιμοποιούμε έναν πίνακα συνάφειας, δηλαδή έναν πίνακα συχνοτήτων που προκύπτει αν ταξινομήσουμε ταυτόχρονα άτομα, περιπτώσεις ή στοιχεία βάσει των τιμών 2 ή περισσότερων ποιοτικών μεταβλητών. Ο πιο απλός πίνακας συνάφειας είναι ο 2x2 πίνακας, που κατασκευάζεται από 2 ποιοτικές μεταβλητές με δύο κατηγορίες η κάθε μία και αποτελείται από 4 κελιά. Οι γραμμές του πίνακα αποτελούνται από τις κατηγορίες της μίας ποιοτικής μεταβλητής και οι στήλες από τις κατηγορίες της άλλης ποιοτικής μεταβλητής.

Για την περιγραφή μιας ποσοτικής μεταβλητής χρησιμοποιούμε κυρίως τα μέτρα θέσης και διασποράς. Τα μέτρα θέσης δείχνουν τη θέση της κατανομής των δεδομένων και περιλαμβάνουν κυρίως τον αριθμητικό μέσο όρο (μέση τιμή) που είναι το πηλίκο του αλγεβρικού αθροίσματος τους δια του πλήθους τους, τη διάμεσο, που είναι η τιμή της μεταβλητής, από την οποία το μισό των τιμών είναι μικρότερες ή ίσες από αυτή και το άλλο μισό μεγαλύτερες, και την επικρατούσα τιμή, την τιμή της μεταβλητής που εμφανίζεται με τη μεγαλύτερη συχνότητα. Στην περίπτωση μη συμμετρικών κατανομών, η διάμεσος αποτελεί

αντιπροσωπευτικότερο μέτρο θέσης από τη μέση τιμή. Τα μέτρα διασποράς περιγράφουν το πόσο μεγάλη ανομοιογένεια (διασπορά) εμφανίζεται μεταξύ των τιμών της μεταβλητής, τα κυριότερα των οποίων είναι το εύρος, δηλαδή η διαφορά της μεγαλύτερης και της μικρότερης τιμής της μεταβλητής, η διακύμανση, δηλαδή το άθροισμα των τετραγώνων των αποκλίσεων των παρατηρήσεων από τη μέση τιμή προς το σύνολο των τιμών, και η τυπική απόκλιση, δηλαδή η τετραγωνική ρίζα της διακύμανσης.

Για τις ποιοτικές μεταβλητές μπορούμε να παρουσιάσουμε τα δεδομένα σε μορφή κυκλικού γραφήματος/ γραφήματος πίτας ή ραβδογράμματος. Για τις ποσοτικές μεταβλητές μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε το ιστόγραμμα και το θηκόγραμμα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Τα δεδομένα μας προέρχονται από την Ελληνική Βιοτράπεζα για τη νόσο Πάρκινσον (<https://telecles.bioacademy.gr/Parkinson/>). Η συλλογή δεδομένων έχει πραγματοποιηθεί με τη συμπλήρωση ενός ερωτηματολογίου μετά από προσωπική συνέντευξη των εθελοντών, καθώς και τη λήψη δειγμάτων αίματος από τους ιατρούς στο νοσοκομείο «Αττικόν» και νοσοκομείο Σύρου αντίστοιχα. Η έρευνα μας πραγματοποιήθηκε με σχεδιασμό μελέτης τύπου «ασθενών - μαρτύρων».

Οι συμμετέχοντες ήταν ασθενείς με νόσο Πάρκινσον ή άτομα ελέγχου χωρίς νόσο Πάρκινσον. Οι ασθενείς προέρχονταν από τα ειδικά νευρολογικά ιατρεία για τη νόσο Πάρκινσον του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν» και από το νευρολογικό ιατρείο του Γενικού Νοσοκομείου Σύρου. Η διάγνωση της νόσου Πάρκινσον τέθηκε από τους ειδικευμένους νευρολόγους λαμβάνοντας υπόψη τα διαγνωστικά κριτήρια της UK Parkinson's Disease Society Brain Bank που έχουμε περιγράψει παραπάνω. Αποκλείστηκαν προσεκτικά οι περιπτώσεις παρκινσονικού συνδρόμου που πιθανότατα δεν οφείλονταν σε νόσο Πάρκινσον, με την κατά περίπτωση επιπλέον χρήση απεικονιστικών εξετάσεων MRI ή DATSCAN. Στην περίπτωση των ασθενών, οι ιατροί συμπλήρωσαν επίσης τις κλίμακες αξιολόγησης της νόσου Πάρκινσον (UPDRS III, UPDRS IV, modified Hoehn and Yahr, Schwab and England ADL Scale) μετά την απαιτούμενη κλινική εξέταση. Στην περίπτωση διακυμάνσεων οι ασθενείς αξιολογήθηκαν κλινικά τόσο σε περίοδο «on» αλλά και σε «off» όπου αυτό ήταν δυνατό. Τα άτομα ελέγχου είτε προέρχονταν από το άμεσο συγγενικό περιβάλλον του ασθενούς, είτε ήταν συνοδοί των ασθενών αλλά δεν είχαν συγγενική σχέση μαζί τους και προέρχονταν από τις ίδιες γεωγραφικές περιοχές με τους ασθενείς. Επιπλέον, για την επιλογή των ατόμων ελέγχου έγινε προσπάθεια ώστε η ηλικία τους να μη διέφερε σημαντικά με αυτή των παρκινσονικών ασθενών. Η ομάδα των ατόμων ελέγχου αφορούσε άτομα που δεν έπασχαν από τη νόσο Πάρκινσον και περιελάμβανε δύο κατηγορίες: αυτή των «μη πασχόντων συγγενών», που αποτελούνταν από άτομα μη πάσχοντα από νόσο Πάρκινσον αλλά με θετικό οικογενειακό ιστορικό για τη νόσο (εμφάνιση της νόσου σε πρώτου ή δεύτερου βαθμού συγγενή), καθώς και την ομάδα των μαρτύρων, που αποτελούνταν από άτομα μη πάσχοντα από νόσο Πάρκινσον αλλά χωρίς οικογενειακό ιστορικό για τη νόσο. Οι ασθενείς αλλά και τα άτομα ελέγχου

γεννήθηκαν και μεγάλωσαν είτε σε αστική περιοχή είτε σε ημιαστική είτε σε αγροτική. Πρόκειται για άτομα και των δύο φύλων, διαφόρων επαγγελμάτων και όλων των μορφωτικών επιπέδων.

Η συμμετοχή των εθελοντών έγινε κατόπιν ενημέρωσης τους και υπογεγραμμένης έντυπης συγκατάθεσης. Επιπλέον, οι εθελοντές δε γνώριζαν τα ερευνητικά ερωτήματα στα οποία θα επιχειρούσαμε να απαντήσουμε διενεργώντας τη συγκεκριμένη μελέτη, και οι εξετάζοντες ιατροί ήταν ιδιαίτερα προσεκτικοί κατά τη συνέντευξη προκειμένου να μην επηρεάσουν τις απαντήσεις των ερωτηθέντων.

Η συλλογή των δεδομένων διενεργήθηκε από 7/11/2006 έως 03/08/2016. Η καταγραφή των στοιχείων πραγματοποιήθηκε σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων, στην οποία η πρόσβαση επιτρέπεται αυστηρά μόνο μέσω του Ιατροβιολογικού Ιδρύματος Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ). Για τον περιορισμό των λαθών έγινε προσεκτικός έλεγχος κατά την εισαγωγή των στοιχείων στην ηλεκτρονική βάση, καθώς και μετά το πέρας της διαδικασίας συγκρίνοντας τις πληροφορίες των ερωτηματολογίων με τα στοιχεία της βάσης σε εκτυπωμένη μορφή. Ελέγχθηκαν επίσης οι άγνωστες τιμές (missing values) και συμπληρώθηκαν στην περίπτωση που η απάντηση ήταν απόλυτα ξεκάθαρη (για παράδειγμα, στην περίπτωση διαμονής στο δήμο Αθηναίων συμπληρώθηκε ότι η τοποθεσία διαμονής ήταν αστική). Ο σχεδιασμός και η καταχώρηση του γενεαλογικού δένδρου των ασθενών στην περίπτωση ύπαρξης κληρονομικού ιστορικού έγινε με τη χρήση του προγράμματος Pelican (Dudbridge et al., 2004). Η χρήση των δεδομένων της Βιοτράπεζας ήταν σε κάθε περίπτωση ανώνυμη.

Ο στόχος του ερωτηματολογίου ήταν να σκιαγραφήσει τις συνήθειες και τον τρόπο ζωής των εθελοντών, καθώς και τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με νόσο Πάρκινσον. Όπως παρατίθεται και στο παράρτημα, το ερωτηματολόγιο περιελάμβανε αναλυτικά τα εξής δεδομένα:

- i. **Προσωπικά στοιχεία** (Ερωτήσεις 4,16): Ονοματεπώνυμο, Τηλέφωνο. Δεν θα χρησιμοποιηθούν στη δική μας μελέτη

- ii. **Δημογραφικά στοιχεία** (Ερωτήσεις 6-15, 17-20): φύλο, θρήσκευμα, φυλή, ηλικία, τόπος γέννησης, τόπος και τοποθεσία (αγροτική, ημιαστική, αστική) διαμονής κατά την παιδική ηλικία, τόπος και τοποθεσία παρούσας διαμονής, χρόνια εκπαίδευσης, επάγγελμα, τόπος καταγωγής των γονέων
- iii. **Χειρία** (Ερ. 25)
- iv. **Προσωπική εκτίμηση της έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες**: κάπνισμα (Ερ. 26-29), κατανάλωση καφέ (Ερ. 30-33), έκθεση σε ζιζανιοκτόνα-φυτοφάρμακα (Ερ. 34-37).
- v. **Οικογενειακό ιστορικό νόσου Πάρκινσον** και γενεαλογικό δένδρο (Ερ. 23,24)
- vi. **Συγγένεια εξ αίματος των γονέων** και είδος αυτής (Ερ. 21,22)
- vii. **Κλινικά στοιχεία για τη νόσο**(Ερ. 3,38-42): πιθανή ή ενδεχόμενη νόσος, ηλικία έναρξης νόσου, ηλικία έναρξης ντοπαμινεργικής θεραπείας, πλευρά έναρξης, αρχικό σύμπτωμα ύπαρξη ή μη τρόμου, δυστονίας, βραδυκινησίας, δυσκαμψίας, διαταραχής αντανακλαστικών στήριξης, διαταραχής βάδισης, άνοιας, κατάθλιψης, άλλων ψυχιατρικών συμπτωμάτων και συμπτωμάτων από το ΑΝΣ. Αναφέρεται επίσης η ηλικία έναρξης καθεμιάς από τις παραπάνω μη κινητικές εκδηλώσεις της νόσου.
- viii. **Κινητικές επιπλοκές** (Ερ. 43): διακυμάνσεις, υπερκινησίες και ηλικία έναρξης αυτών
- ix. **Κλίμακες αξιολόγησης** (Ερ. 45-49): UPDRS III, IVA και IVB, H&Y modified, Swab and England, Standardized mini-mental Status Examination (MMSE)
- x. **Στοιχεία σχετικά με τη θεραπεία** (Ερ. 44): Παλαιότερη ή τωρινή λήψη και συνολική ημερήσια δόση: αντιχολινεργικών, ντοπαμινεργικών αγωνιστών, λεβοντόπα, αναστολέων MAO-B, αμανταδίνης, αναστολέων COMT, αναστολέων χολινεστεράσης
- xi. **Άλλα στοιχεία ιατρικού ιστορικού** (Ερ. 50): Ύπαρξη η μη άλλων νοσημάτων (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, κρανιοεγκεφαλική κάκωση με απώλεια συνείδησης, καρδιακή νόσος, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, υψηλή χοληστερίνη)

Οι ερωτήσεις 1-50 απευθύνονταν σε όλους τους εθελοντές ενώ οι ερωτήσεις 3 και 38-49 μόνο στους ασθενείς. Επιπλέον, στο πεδίο των σχολίων οι εξετάζοντες είχαν τη δυνατότητα να σημειώσουν οποιοδήποτε άλλο στοιχείο έκριναν ότι θα έπρεπε να ληφθεί υπόψη για κάθε περίπτωση εθελοντή.

Στα ερωτηματολόγια απάντησαν 971 εθελοντές, εκ των οποίων οι 616 είναι ασθενείς με νόσο Πάρκινσον, οι 340 μάρτυρες και οι 15 μη πάσχοντες συγγενείς.

Γενικά, για όσους ασθενείς εμφάνισαν νόσο Πάρκινσον σε ηλικία μικρότερη ή ίση των 50 ετών ή είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό για τη νόσο, ελέγχθηκε η παρουσία μετάλλαξης A53T στο γονίδιο της α-συνουκλεΐνης και σε αρνητικό αποτέλεσμα ελέγχθηκε επιπλέον η παρουσία μετάλλαξης στο γονίδιο GBA.

Οι στόχοι της δικής μας μελέτης όπως προαναφέρθηκε είναι οι εξής:

- 1) Η διερεύνηση της πιθανότητας εμφάνισης της νόσου Πάρκινσον σχετικά με την έκθεση σε συγκεκριμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες (κάπνισμα, κατανάλωση καφέ, έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα).
- 2) Η διερεύνηση της πιθανότητας εμφάνισης νόσου Πάρκινσον πρώιμης έναρξης (<=50 ετών) έναντι «κανονικής» έναρξης (>50 ετών) σχετικά με το φύλο, το οικογενειακό ιστορικό, την έκθεση ή μη στους παραπάνω περιβαλλοντικούς παράγοντες, καθώς και την εμφάνιση συγκεκριμένων κινητικών και μη κινητικών εκδηλώσεων
- 3) Η διερεύνηση της πιθανότητας εμφάνισης κληρονομικής μορφής νόσου Πάρκινσον έναντι μη κληρονομικής μορφής αυτής σχετικά με το φύλο, την ηλικία έναρξης, την έκθεση ή μη στους παραπάνω περιβαλλοντικούς παράγοντες, καθώς και την εμφάνιση συγκεκριμένων κινητικών και μη κινητικών εκδηλώσεων.

Στατιστική Ανάλυση

Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού και της κάθε μελετώμενης υποομάδας περιγράφονται σε πίνακες, κυκλικά διαγράμματα και ραβδογράμματα.

Κατά τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων επιλέξαμε να μην συμπεριλάβουμε την ομάδα των μη πασχόντων συγγενών, καθώς αποτελούσαν ένα πολύ μικρό ποσοστό του μελετώμενου πληθυσμού (1,5%) και η συμμετοχή τους στην ανάλυση δεν θα εξυπηρετούσε άμεσα τους σκοπούς της παρούσας μελέτης. Επιπλέον, από την ανάλυση αφαιρέσαμε την ιδιαίτερη υποκατηγορία των ασθενών στους οποίους μετά το γενετικό έλεγχο βρέθηκε μετάλλαξη στα μελετώμενα γονίδια (SNCA, GBA), προκειμένου να καταλήξουμε σε πιο ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου στη νόσο. Για τη μελέτη της επίδρασης του καπνίσματος στη νόσο Πάρκινσον επιλέξαμε την ερώτηση 27 (βλ. Παράρτημα Ερ.27) του ερωτηματολογίου: «Έχετε καπνίσει παραπάνω από 100 τσιγάρα στη ζωή σας;», της κατανάλωσης καφέ την ερώτηση 31 (βλ. Παράρτημα Ερ. 31): «Πίνετε καφέ παλαιότερα;» και της έκθεσης σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα την ερώτηση 34 (βλ. Παράρτημα Ερ.34): «Έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα;». Στην περίπτωση της διερεύνησης της επίδρασης των περιβαλλοντικών παραγόντων στην εμφάνιση της νόσου Πάρκινσον, έγινε επιπλέον ξεχωριστή ανάλυση ανάλογα με το φύλο, προκειμένου να αποφευχθεί η παρεμβολή του φύλου ως συγχυτικού παράγοντα. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε $p < 0,05$.

Λόγω του σχεδιασμού της παρούσας μελέτης, για την εξαγωγή συμπερασμάτων επιλέξαμε τη μέθοδο παράθεσης σχέσης τιμής με τον υπολογισμό του **λόγου σχετικών πιθανοτήτων (ΛΣΠ – odds ratio (OR))** για κάθε εξεταζόμενο παράγοντα στους υπό εξέταση πληθυσμούς.

Σε έναν πίνακα συνάφειας 2 x 2, ο υπολογισμός του ΛΣΠ εκτιμάται ως εξής:

	Έκβαση	Μη έκβαση
Έκθεση στον εξεταζόμενο παράγοντα	α	β
Μη έκθεση στον εξεταζόμενο παράγοντα	γ	δ

Πίνακας 6: Πίνακας συνάφειας 2 x 2

$$\text{ΛΣΠ} = (\alpha/\beta)/(\gamma/\delta) = \alpha\delta/\beta\gamma$$

Στην περίπτωση των συγκρίσεων ασθενών-μαρτύρων, χρησιμοποιείται ο λόγος σχετικής πιθανότητας μιας νόσου (disease odds ratio). Ο ΛΣΠ μιας νόσου βασίζεται στη νόσο ως μεταβλητή απόκρισης, δηλαδή η έκβαση αποτελεί την εμφάνιση της νόσου, και συγκρίνει τις σχετικές πιθανότητες της νόσου μεταξύ των ατόμων που έχουν ή όχι εκτεθεί σε έναν παράγοντα (Andrade, 2015).

Ο ΛΣΠ ερμηνεύεται ως εξής (Andrade, 2015):

- Αν **ΛΣΠ=z**: Η σχετική πιθανότητα της έκβασης όταν το άτομο εκτεθεί στον παράγοντα είναι ίση με z φορές την ίδια σχετική πιθανότητα όταν δεν εκτεθεί στον παράγοντα.
- Αν **ΛΣΠ=1** : ανεξαρτησία μεταξύ της έκθεσης στον παράγοντα και της έκβασης
- Αν **ΛΣΠ=z > 1** : Η σχετική πιθανότητα της έκβασης όταν ένα άτομο εκτεθεί στον παράγοντα είναι z-1 (ή (z-1) 100%) φορές μεγαλύτερη της ίδιας σχετικής πιθανότητας όταν δεν εκτεθεί στον παράγοντα.
- Αν **ΛΣΠ=z < 1** : Η σχετική πιθανότητα της έκβασης όταν ένα άτομο εκτεθεί στον παράγοντα είναι 1-z (ή (1-z) 100%) φορές μικρότερη της ίδιας σχετικής πιθανότητας όταν δεν εκτεθεί στον παράγοντα.

Συμπληρωματικά, παρατίθενται τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (ΔΕ ή Confidence Intervals CI)), που για το λόγο σχετικών πιθανοτήτων δίνονται από τον τύπο:

$$95\% \text{ CI} = \exp \left(\ln(OR) - 1.96 \times SE\{\ln(OR)\} \right) \quad \text{to} \quad \exp \left(\ln(OR) + 1.96 \times SE\{\ln(OR)\} \right)$$

όπου:

$$SE\{\ln(OR)\} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

Το διάστημα εμπιστοσύνης μας δείχνει το εύρος των τιμών μέσα στο οποίο έχουμε εμπιστοσύνη ότι θα «πέσει» η άγνωστη τιμή. Η εμπιστοσύνη αυτή εκφράζεται με μία πιθανότητα, της τάξης του 90%, 95% ή 99%. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης σημαίνει ότι είμαστε κατά 95% σίγουροι ότι αυτό το εύρος του διαστήματος περιέχει την πραγματική τιμή που μελετάμε. Δηλαδή, αν επαναλάβουμε τη μελέτη 100 φορές με διαφορετικά δείγματα του εξεταζόμενου πληθυσμού, θα λάβουμε ξανά τις ίδιες τιμές στις 95/100 περιπτώσεις. Το υπόλοιπο 5% ίσως δεν περιλαμβάνει την πραγματική τιμή του πληθυσμού (Fethney, 2010).

Ο έλεγχος της ανεξαρτησίας μεταξύ δύο ποιοτικών μεταβλητών μπορεί να υπολογισθεί με τον έλεγχο της ανεξαρτησίας **χ^2 του Pearson**, υπό ορισμένες προϋποθέσεις. Το στατιστικό αυτό τεστ χρησιμοποιείται για να εκτιμήσουμε αν δύο ή περισσότερα ανεξάρτητα δείγματα πληθυσμών διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους όσον αφορά την κατανομή συχνοτήτων ποιοτικών μεταβλητών. Προκειμένου να γίνει αυτή η εκτίμηση, κατασκευάζουμε αρχικά έναν πίνακα συνάφειας, για παράδειγμα 2 x 2, ο οποίος περιλαμβάνει τις συχνότητες εμφάνισης των ποιοτικών μεταβλητών στα υπό εξέταση δείγματα. Σε έναν τέτοιο πίνακα, κάθε άτομο θα μπορεί να ανήκει μόνο σε ένα κελί, αυτό που θα αντιπροσωπεύει το σωστό συνδυασμό ποιοτικών μεταβλητών (πχ ΑΣΘΕΝΗΣ και ΚΑΠΝΙΣΤΗΣ). Αν συμβολίσουμε με r τον αριθμό των

γραμμών και c τον αριθμό των στηλών του πίνακα, τότε οι βαθμοί ελευθερίας θα υπολογίζονται από τον τύπο: $(r-1)(c-1)$. Επομένως, σε έναν πίνακα συνάφειας 2×2 ο βαθμός ελευθερίας θα είναι 1. Ας υποθέσουμε ότι θέλουμε να συγκρίνουμε την αναλογία των ατόμων με και χωρίς ένα συγκεκριμένο χαρακτηριστικό (πχ νόσος Πάρκινσον ή όχι νόσος Πάρκινσον) ανάμεσα σε δύο ομάδες πληθυσμών (πχ καπνιστές και μη καπνιστές). Η μηδενική μας υπόθεση θα είναι ότι ΔΕΝ υπάρχει διαφορά στη συχνότητα νόσου Πάρκινσον ανάμεσα σε αυτές τις δύο ομάδες. Κατασκευάζουμε τον αντίστοιχο πίνακα συνάφειας όπως περιγράψαμε παραπάνω για το ΛΣΠ, και προχωράμε ως εξής (Hazra and Gogtay, 2016):

Για κάθε κελί, υπολογίζουμε την αναμενόμενη συχνότητα που θα είχαμε αν ίσχυε η μηδενική υπόθεση και μετέπειτα τη συγκρίνουμε με την παρατηρούμενη αντίστοιχη συχνότητα, σύμφωνα με τον τύπο:

$$X^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

όπου O η παρατηρούμενη συχνότητα σε κάθε κελί και E η αναμενόμενη συχνότητα σε αυτό το κελί στην περίπτωση που ίσχυε η μηδενική υπόθεση. Η τιμή p (p -value) που προκύπτει από το συγκεκριμένο τεστ εξαρτάται και από τους βαθμούς ελευθερίας. Αν η τιμή p είναι μικρότερη από το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας που έχουμε ορίσει (συνήθως 0,05), τότε μπορούμε να απορρίψουμε τη μηδενική υπόθεση. Επομένως στην περίπτωση αυτή θα καταλήξουμε στο συμπέρασμα ότι οι 2 εξεταζόμενες ομάδες διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους όσον αφορά τις μελετώμενες ποιοτικές μεταβλητές (πχ εμφάνιση νόσου Πάρκινσον και κάπνισμα). Προκειμένου να αποφευχθεί τυπικό σφάλμα τύπου I, το μέγεθος δείγματος θα πρέπει να είναι αρκετά μεγάλο (τουλάχιστον 20) και η αναμενόμενη συχνότητα σε κάθε κελί σε έναν πίνακα 2×2 τουλάχιστον 5. Στη δική μας μελέτη το δείγμα μας είναι πάνω από 20 άτομα σε όλες τις αναλύσεις που ακολουθούν (Hazra and Gogtay, 2016). Επιπλέον, για τη χρήση του συγκεκριμένου στατιστικού τεστ είναι απαραίτητο οι παρατηρήσεις μας να είναι ανεξάρτητες η μία από την άλλη, κάτι που ισχύει στη δική μας μελέτη. Στις περιπτώσεις που η αναμενόμενη συχνότητα σε κάθε κελί δεν ήταν πάνω από 5, χρησιμοποιήσαμε το στατιστικό

τεστ του Fisher. Στην περίπτωση που τα δεδομένα σχετίζονται μεταξύ τους, μπορεί να χρησιμοποιηθεί το στατιστικό τεστ McNemar's.

Όσον αφορά τις ποσοτικές μεταβλητές, προκειμένου να δούμε αν αυτές διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις μελετώμενες ομάδες προχωρήσαμε αρχικά σε έλεγχο της κανονικότητας των αντίστοιχων κατανομών σύμφωνα με το στατιστικό τεστ Kolmogorov-Smirnov. Η μηδενική υπόθεση του συγκεκριμένου τεστ είναι ότι η ποσοτική μεταβλητή που θέλουμε να μελετήσουμε στο δείγμα μας ακολουθεί την κανονική κατανομή, και η εναλλακτική υπόθεση ότι δεν την ακολουθεί. Στην περίπτωση που η κατανομή μας δεν ήταν κανονική (ορίζοντας το επίπεδο σημαντικότητας στο 0,05), τότε προκειμένου να δούμε αν οι διάμεσοι των μελετώμενων ομάδων διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους προχωρήσαμε στον έλεγχο Mann-Whitney για δύο ανεξάρτητα τυχαία δείγματα.

Προκειμένου να αναδείξουμε τη σχέση ανάμεσα σε ποσοτικές μεταβλητές, όπως κάναμε στην περίπτωση της ηλικίας έναρξης της νόσου και της διάρκειας καπνίσματος (σε έτη), προχωρήσαμε αρχικά ξανά σε έλεγχο κανονικότητας με το τεστ Kolmogorov-Smirnov. Στην περίπτωση που η κατανομή μας δεν ήταν κανονική, χρησιμοποιήσαμε τον δείκτη συσχέτισης του Spearman (ρ).

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων, χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα IBM SPSS Statistics 22.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.1 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΒΙΟΤΡΑΠΕΖΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

Στο κεφάλαιο αυτό θα επιχειρηθεί μία περιγραφή των δεδομένων που καταγράφονται στην ελληνική Βιοτράπεζα για τη νόσο Πάρκινσον.

Ο πληθυσμός της Βιοτράπεζας αποτελείται από 971 εθελοντές, εκ των οποίων οι 616 (63.4%) είναι ασθενείς, οι 340 (35%) μάρτυρες και οι 15 (1.5%) μη πάσχοντες συγγενείς (Πίνακας 7).

Κατάσταση εθελοντή στη Βιοτράπεζα	Συχνότητα (Ποσοστό)
Ασθενής	616 (63.4%)
Μάρτυρας	340 (35%)
Μη πάσχων συγγενής	15 (1.5%)
Σύνολο	971 (100%)

Πίνακας 7: Πίνακας συχνοτήτων και ποσοστών για την κατανομή της κατάστασης των εθελοντών στο σύνολο της Βιοτράπεζας

Μετά τον γενετικό έλεγχο, οι ασθενείς που βρέθηκαν θετικοί για τη μετάλλαξη A53T στο γονίδιο της SNCA ήταν 8 (1.3%) , ενώ για το γονίδιο GBA ήταν 34 (5.5%). Όπως ήδη αναφέραμε, οι ιδιαίτερες αυτές υποκατηγορίες των ασθενών θα αφαιρεθούν από την ανάλυση των δεδομένων. Επομένως, ο υπό εξέταση πληθυσμός στη δική μας μελέτη διαμορφώνεται ως εξής:

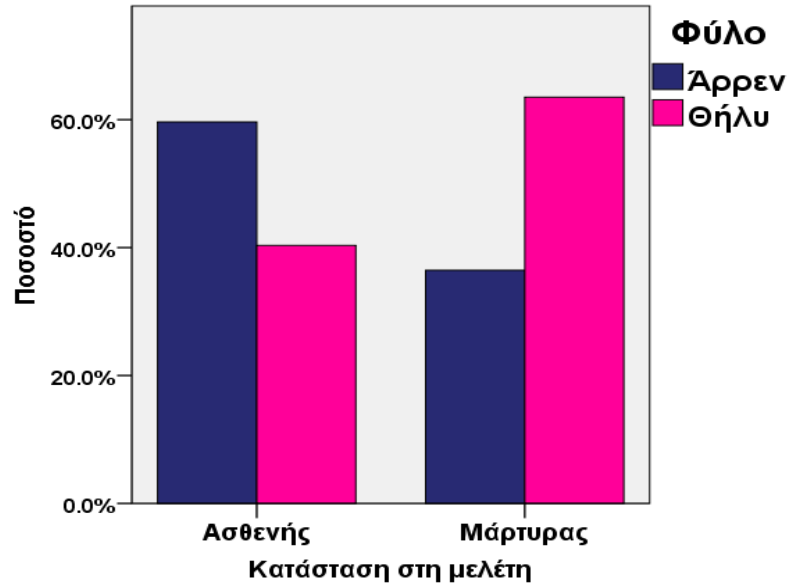
Κατάσταση εθελοντή στη μελέτη	Συχνότητα (Ποσοστό)
Ασθενής	575 (62.8%)
Μάρτυρας	340 (37.2%)
Σύνολο	915 (100%)

Πίνακας 8: Πίνακας συχνοτήτων και ποσοστών για την κατανομή της κατάστασης των εθελοντών στη δική μας μελέτη

Ο εξεταζόμενος πληθυσμός αποτελείται από σχεδόν εξίσου άνδρες και γυναίκες με τους άνδρες να αριθμούν 494 (50.9%) και τις γυναίκες 477 (49.1%), ενώ η κατανομή του φύλου ανά κατάσταση εθελοντή αποδίδεται με τον πίνακα 9 και την εικόνα 4. Όπως παρατηρούμε, η πλειονότητα των ασθενών αποτελείται από άνδρες ενώ των μαρτύρων από γυναίκες.

Φύλο	Ασθενείς	Μάρτυρες
Άρρεν	343 (59.7%)	124 (36.5%)
Θήλυ	232 (40.3%)	216 (63.5%)
Σύνολο	575 (100%)	340 (100%)

Πίνακας 9: Πίνακας συχνοτήτων και ποσοστών για την κατανομή του φύλου ανά κατάσταση εθελοντή

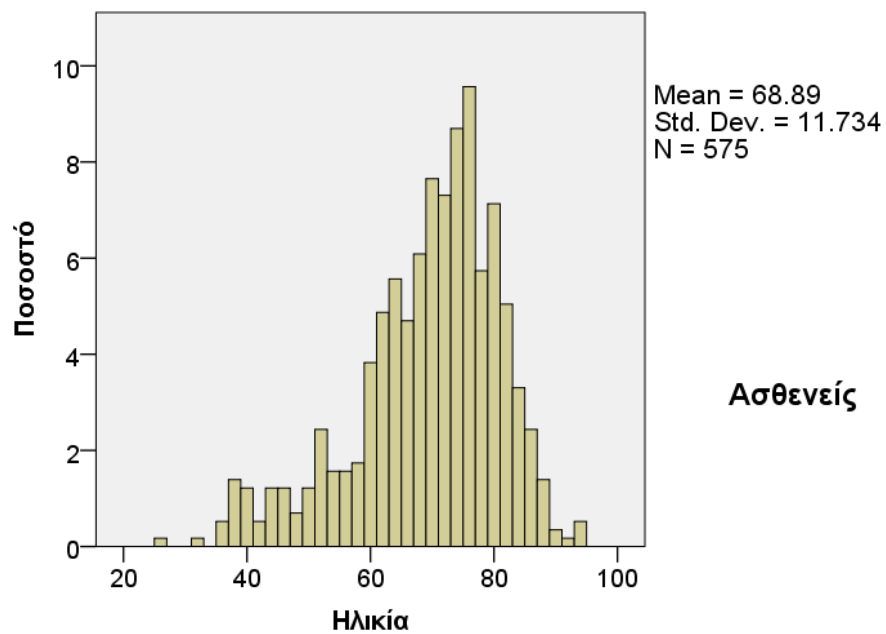


Εικόνα 4: Ραβδόγραμμα για την ποσοστιαία κατανομή του φύλου ανά κατάσταση εθελοντή

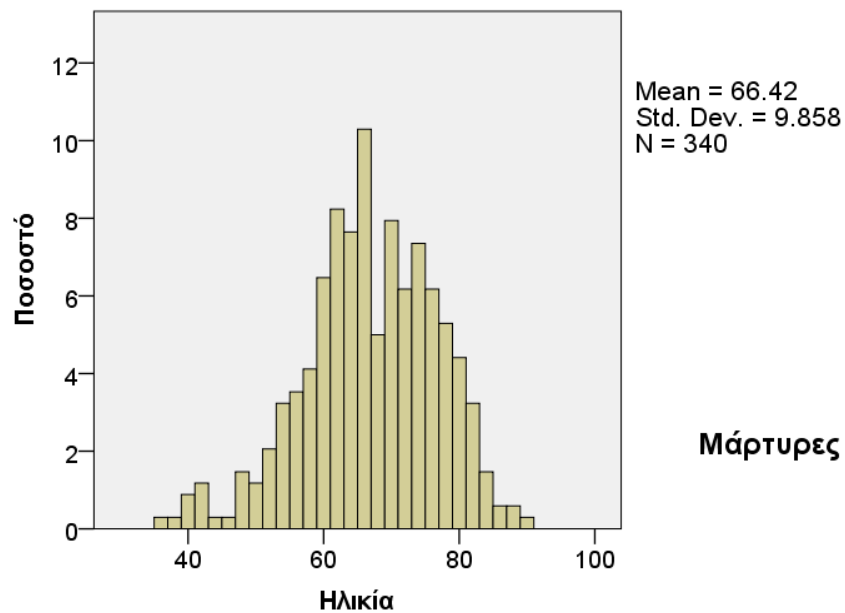
Η μέση τιμή, η διάμεσος, η σταθερή απόκλιση και το εύρος όσον αφορά την κατανομή της ηλικίας στο σύνολο των εθελοντών φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

	Ηλικία (έτη)			
	Αριθμός περιπτώσεων (N)	Μέσος Όρος (Σταθερή Απόκλιση)	Διάμεσος	Εύρος
Ασθενείς	575	68.89 (11.734)	71	68
Μάρτυρες	340	66.42 (9.858)	66	53
Σύνολο	915	67.97 (11.132)	69	68

Πίνακας 9: Η μέση τιμή, η διάμεσος, η σταθερή απόκλιση και το εύρος όσον αφορά την κατανομή της ηλικίας στο σύνολο του υπό εξέταση πληθυσμού ανά κατάσταση εθελοντή.



Εικόνα 5: Ιστόγραμμα κατανομής της ηλικίας στην ομάδα των ασθενών.



Εικόνα 6: Ιστόγραμμα κατανομής της ηλικίας στην ομάδα των μαρτύρων.

Όπως παρατηρούμε, οι ασθενείς αλλά και οι μάρτυρες ήταν κυρίως μέσης αλλά και μεγάλης ηλικίας, με μέση ηλικία τα 68.89 ± 11.734 έτη για τους ασθενείς και τα 66.42 ± 9.858 έτη για τους μάρτυρες.

Μελετώντας τη φυλή στο σύνολο του δείγματος μας διαπιστώσαμε ότι Καυκάσιοι ήταν 824 (90.1%), Ασιάτες 3 (0.3%) και 88 (9.6%) δεν απάντησαν. Στη συνέχεια προχωρήσαμε στη μελέτη της κατανομής του θρησκέυματος στο σύνολο των εθελοντών, τα αποτελέσματα της οποίας φαίνονται στον πίνακα .

Όπως παρατηρούμε, η μεγάλη πλειοψηφία των εθελοντών ήταν Χριστιανοί Ορθόδοξοι (80.3%), ενώ ακολουθούν οι Χριστιανοί Καθολικοί (8.4%). Επιπλέον, ένα άτομο ήταν Μουσουλμάνος, ένα Εβραίος, 4 άτομα δήλωσαν θρήσκευμα διαφορετικό από τα παραπάνω. Ακόμα, το 10.6% του πληθυσμού δεν απάντησε.

Θρήσκευμα	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό
Χριστιανός Ορθόδοξος	735	80.3%	89.9%
Χριστιανός Καθολικός	77	8.4%	9.4%
Μουσουλμάνος	1	0.1%	0.1%
Εβραίος	1	0.1%	0.1%
Άλλο	4	0.4%	0.5%
Σύνολο	818	89.4%	100%
Άγνωστο	97	10.6%	
Σύνολο	915	100%	

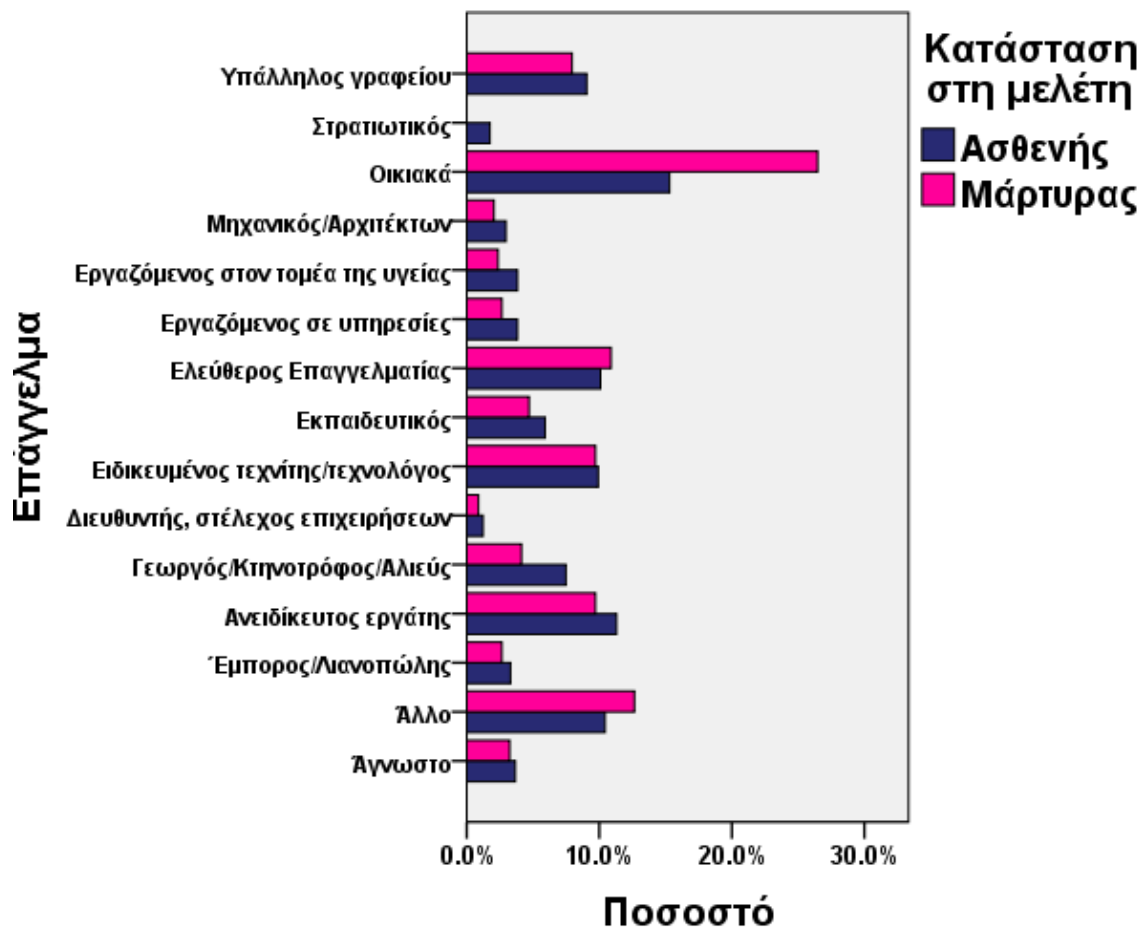
Πίνακας 10: Πίνακας συχνότητων και ποσοστών για την κατανομή του θρησκέυματος στο σύνολο των εθελοντών.

Η κατανομή του επαγγέλματος ανά κατάσταση εθελοντή παρουσιάζεται στον πίνακα 11 και στην εικόνα 7. Όπως παρατηρούμε, τα επαγγέλματα που συναντάμε στην ομάδα των ασθενών είναι με αύξουσα σειρά συχνότητας: οικιακά (15.3%), ανειδίκευτος εργάτης (11.3%), ελεύθερος επαγγελματίας (10.1%), ειδικευμένος τεχνίτης/ τεχνολόγος (9.9%), υπάλληλος γραφείου (9%), γεωργός/ κτηνοτρόφος/ αλιεύς (7.5%) , εκπαιδευτικός (5.9%), εργαζόμενος σε υπηρεσίες (3.8%), εργαζόμενος στον τομέα της υγείας (3.8%), έμπορος/ λιανοπώλης (3.3%), μηχανικός/ αρχιτέκτων (3%), στρατιωτικός (1.7%), διευθυντής/ στέλεχος επιχειρήσεων (1.2%).

Επιπλέον, 10.4% των ασθενών δήλωσαν διαφορετικό επάγγελμα από τα παραπάνω και το 3.7% δεν απάντησαν. Στην ομάδα των μαρτύρων αντίστοιχα, με αύξουσα σειρά συχνότητας συναντάμε την ενασχόληση με τα οικιακά (26.5%), τον ελεύθερο επαγγελματία (10.9%), τον ανειδίκευτο εργάτη (9.7%), τον ειδικευμένο τεχνίτη/ τεχνολόγο (9.7%), τον υπάλληλο γραφείου (7.9%), τον εκπαιδευτικό (4.7%), το γεωργό/ κτηνοτρόφο/ αλιέα (4.1%), τον έμπορο/ λιανοπώλη (2.6%), τον εργαζόμενο σε υπηρεσίες (2.6%), τον εργαζόμενο στον τομέα της υγείας (2.4%), το μηχανικό/ αρχιτέκτονα (2.1%) και το διευθυντή/ στέλεχος επιχειρήσεων (0.9%). Παρατηρούμε πως στην ομάδα των μαρτύρων δεν βρέθηκε κανείς στρατιωτικός, το 12.6% αυτών δήλωσα επάγγελμα διαφορετικό από τα παραπάνω και το 3.2% δεν απάντησε. Όπως παρατηρούμε, το ποσοστό της ενασχόλησης με τα οικιακά είναι αρκετά υψηλότερο στην ομάδα των μαρτύρων.

Επάγγελμα	Ασθενείς			Μάρτυρες		
	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό
Ανειδίκευτος εργάτης	65	11.3%	11.7%	33	9.7%	10%
Γεωργός/ Κτηνοτρόφος/ Αλιεύς	43	7.5%	7.8%	14	4.1%	4.3%
Διευθυντής/ Στέλεχος επιχειρήσεων	7	1.2%	1.3%	3	0.9%	0.9%
Ειδικευμένος τεχνίτης/ Τεχνολόγος	57	9.9%	10.3%	33	9.7%	10%
Εκπαιδευτικός	34	5.9%	6.1%	16	4.7%	4.9%
Ελεύθερος επαγγελματίας	58	10.1%	10.5%	37	10.9%	11.2%
Έμπορος/ Λιανοπώλης	19	3.3%	3.4%	9	2.6%	2.7%
Εργαζόμενος σε υπηρεσίες	22	3.8%	4%	9	2.6%	2.7%
Εργαζόμενος στον τομέα της υγείας	22	3.8%	4%	8	2.4%	2.4%
Μηχανικός/ Αρχιτέκτων	17	3%	3.1%	7	2.1%	2.1%
Οικιακά	88	15.3%	15.9%	90	26.5%	27.4%
Στρατιωτικός	10	1.7%	1.8%	0	0%	0%
Υπάλληλος γραφείου	52	9%	9.4%	27	7.9%	8.2%
Άλλο	60	10.4%	10.8%	43	12.6%	13.1%
Σύνολο	554	96.3%	100%	329	96.8%	100%
Άγνωστο	21	3.7%		11	3.2%	
Σύνολο	575	100%		340	100%	

Πίνακας 11: Πίνακας συχνοτήτων και ποσοστών για την κατανομή του επαγγέλματος ανά κατάσταση εθελοντή.

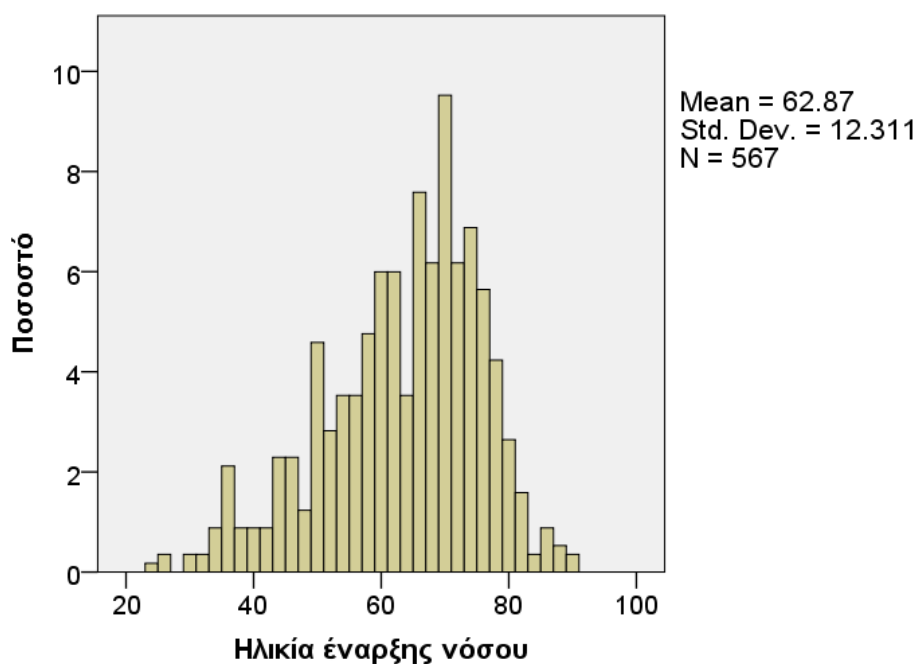


Εικόνα 7: Ραβδόγραμμα για την ποσοστιαία κατανομή του επαγγέλματος στον εξεταζόμενο πληθυσμό ανά κατάσταση εθελοντή στη μελέτη.

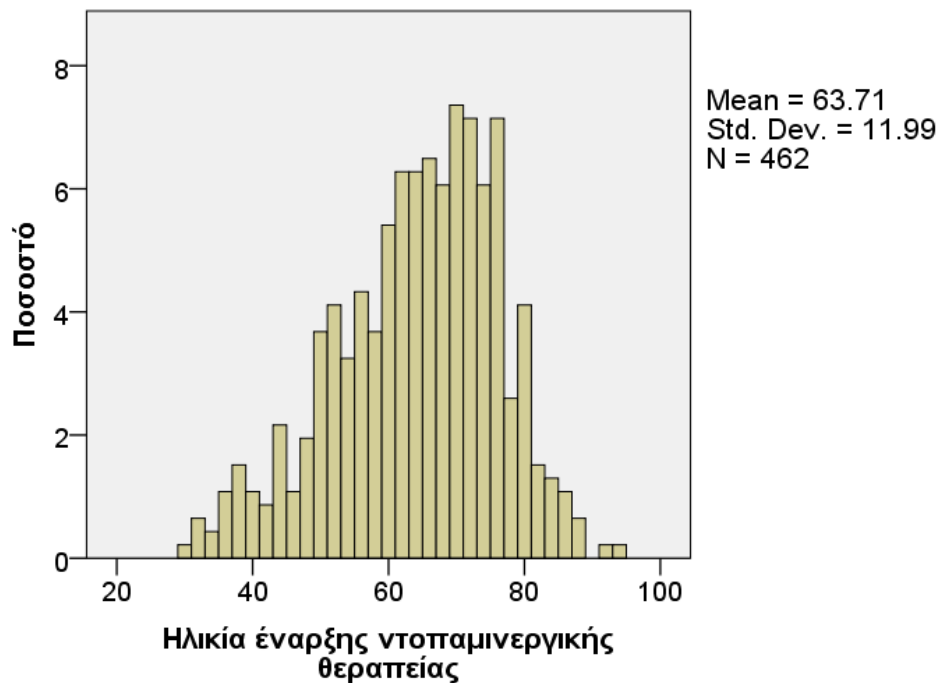
Στη συνέχεια, προχωρήσαμε στην περιγραφική ανάλυση των δεδομένων για την ομάδα των ασθενών. Η μέση τιμή, η σταθερή απόκλιση, η διάμεσος και το εύρος όσον αφορά την ηλικία, την ηλικία έναρξης της νόσου, την ηλικία έναρξης της ντοπαμινεργικής θεραπείας, της διάρκειας της νόσου σε έτη και την διάρκεια της ντοπαμινεργικής θεραπείας στους ασθενείς φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

Ασθενείς	Αριθμός περιπτώσεων (N)	Μέσος Όρος (Σταθερή Απόκλιση)	Διάμεσος	Εύρος
Ηλικία	575	68.89 (11.734)	71	68
Ηλικία έναρξης της νόσου	567	62.87 (12.311)	65	65
Ηλικία έναρξης ντοπαμινεργικής θεραπείας	462	63.71 (11.990)	65	63
Διάρκεια νόσου (έτη)	567	6.13 (6.125)	4	40
Διάρκεια ντοπαμινεργικής θεραπείας (έτη)	462	5.30 (5.920)	3	34

Πίνακας 12: Η μέση τιμή, η σταθερή απόκλιση, η διάμεσος και το εύρος όσον αφορά την ηλικία, την ηλικία έναρξης της νόσου, την ηλικία έναρξης της ντοπαμινεργικής θεραπείας, την διάρκεια της νόσου και την διάρκεια της ντοπαμινεργικής θεραπείας στην ομάδα των ασθενών.



Εικόνα 8: Ιστόγραμμα κατανομής της ηλικίας έναρξης της νόσου στην ομάδα των ασθενών.



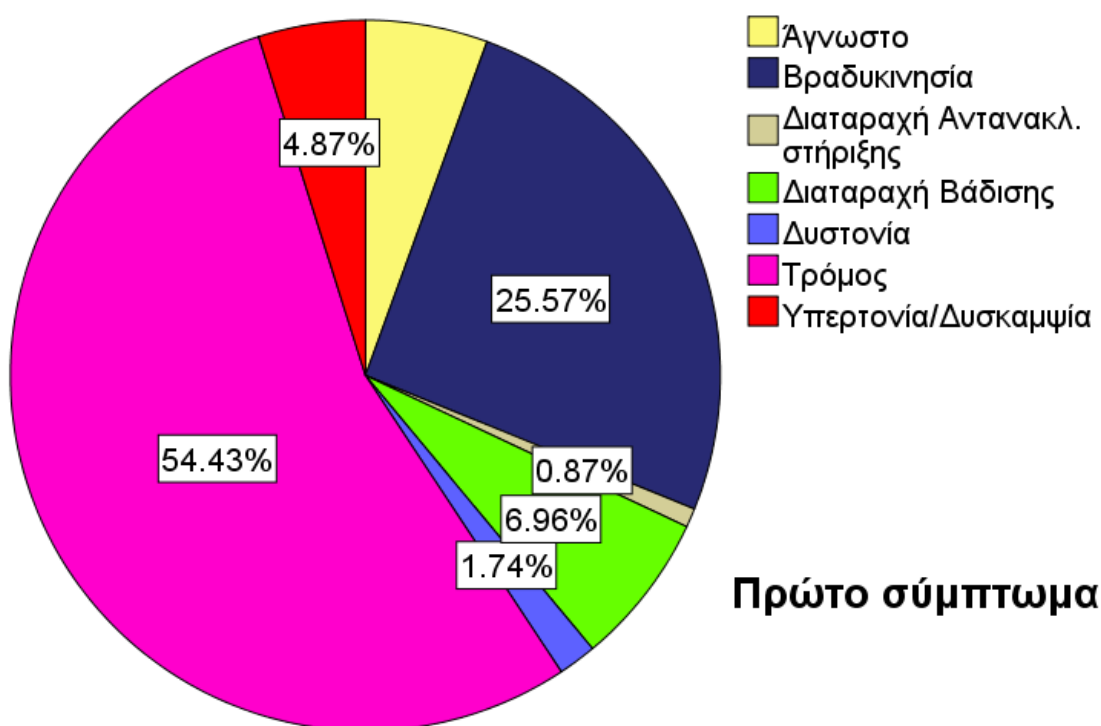
Εικόνα 9: Ιστόγραμμα κατανομής της ηλικίας έναρξης της ντοπαμινεργικής θεραπείας στην ομάδα των ασθενών.

Βλέπουμε λοιπόν ότι η μέση τιμή της ηλικίας έναρξης της νόσου στην ομάδα των ασθενών είναι 62.87 ± 12.311 έτη και της ηλικίας έναρξης της ντοπαμινεργικής θεραπείας 63.71 ± 11.990 έτη.

Η κατανομή του αρχικού συμπτώματος της νόσου στην ομάδα των ασθενών παρουσιάζεται στον πίνακα 13 και στην εικόνα 10. Όπως φαίνεται παρακάτω, το αρχικό σύμπτωμα με αύξουσα σειρά συχνότητας ήταν ο τρόμος (57.5%), η βραδυκινησία (27%), η διαταραχή βάδισης (7.4%), η υπέρτονία/ δυσκαμψία (5.1%), η δυστονία (1.8%) και διαταραχή αντανακλαστικών στήριξης (0.9%).

Αρχικό Σύμπτωμα	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό
Βραδυκινησία	147	25.6%	27%
Διαταραχή αντανακλαστικών στήριξης	5	0.9%	0.9%
Διαταραχή βάδισης	40	7%	7.4%
Δυστονία	10	1.7%	1.8%
Τρόμος	313	54.4%	57.5%
Υπέρτονια/Δυσκαμψία	28	4.9%	5.1%
Σύνολο	544	94.6%	100%
Άγνωστο	32	5.4%	
Σύνολο	575	100%	

Πίνακας 13: Πίνακας συχνοτήτων και ποσοστών για την κατανομή του αρχικού συμπτώματος στην ομάδα των ασθενών.



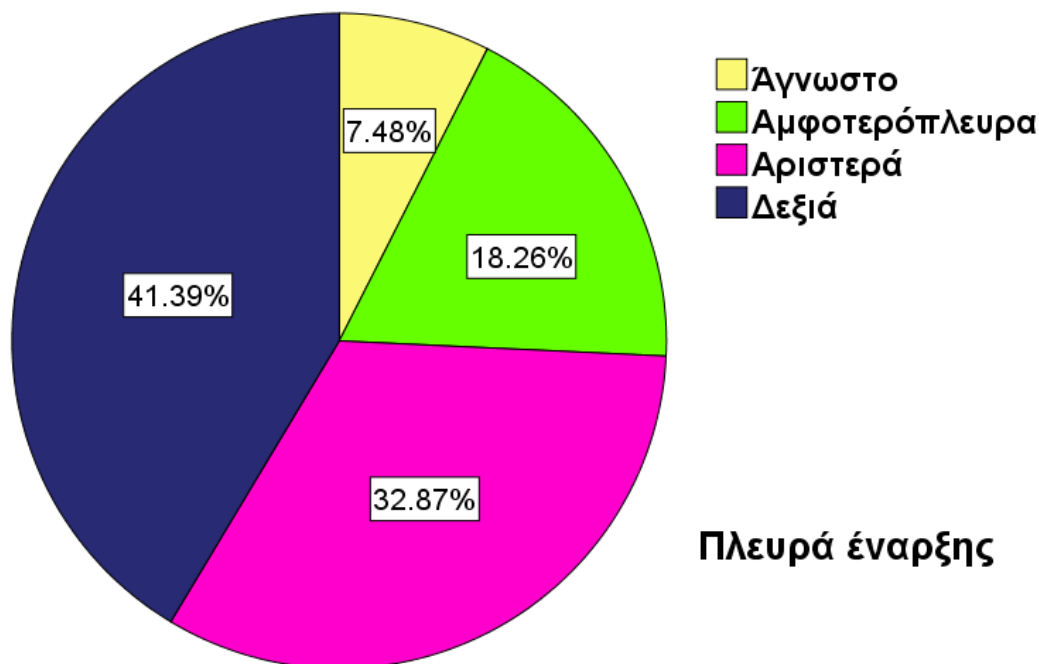
Εικόνα 10: Κυκλικό διάγραμμα για την ποσοστιαία κατανομή του αρχικού συμπτώματος της νόσου στην ομάδα των ασθενών.

Όσον αφορά την πλευρά έναρξης της νόσου, η κατανομή παρουσιάζεται στον πίνακα 14 και στην εικόνα 11. Η νόσος ξεκίνησε στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών δεξιά (44.7%),

ακολουθούμενη από την αριστερή πλευρά (35.5%) και τέλος αμφοτερόπλευρα στο 19.7% των ασθενών.

Πλευρά έναρξης	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό
Αμφοτερόπλευρα	105	18.3%	19.7%
Αριστερά	189	32.9%	35.5%
Δεξιά	238	41.4%	44.7%
Σύνολο	532	92.5%	100%
Άγνωστο	43	7.5%	
Σύνολο	575	100%	

Πίνακας 14: Πίνακας συχνοτήτων και ποσοστών για την κατανομή της πλευράς έναρξης της νόσου στην ομάδα των ασθενών.



Εικόνα 11: Κυκλικό διάγραμμα για την ποσοστιαία κατανομή της πλευράς έναρξης της νόσου στην ομάδα των ασθενών

Οι ασθενείς μας ρωτήθηκαν επιπλέον αν εμφανίζουν ή αν είχαν εμφανίσει παλαιότερα κάθε ένα από τα παρακάτω συμπτώματα, και η ανάλυση των απαντήσεων τους μας έδωσε τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον πίνακα και διαγράμματα. Όσον αφορά τις κινητικές

εκδηλώσεις, η πλειοψηφία των ασθενών εμφανίζει με αύξουσα σειρά συχνότητας βραδυκινησία (92.9%), υπέρταση/ δυσκαμψία (80.2%), τρόμος (76.7%) και διαταραχή βάδισης (52.2%), ενώ σπανιότερα συμπτώματα αποτελούν η διαταραχή αντανakλαστικών στήριξης (25.2%) και η δυστονία (10.3%). Σχετικά με τις μη κινητικές εκδηλώσεις, οι συχνότερες από αυτές είναι τα συμπτώματα από το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα (32.7%) και η κατάθλιψη (26.1%) ενώ σπανιότερες οι άλλες ψυχιατρικές εκδηλώσεις (12.9%) και η άνοια (11.3%).

	ΝΑΙ			ΟΧΙ			Άγνωστο	
Σύμπτωμα	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Συχνότητα	Ποσοστό
Τρόμος	441	76.7%	79%	117	20.3%	21%	17	3%
Δυστονία	59	10.3%	11.1%	474	82.4%	89%	42	7.3%
Βραδυκινησία	534	92.9%	96.7%	18	3.1%	3.3%	23	4%
Υπέρταση/ Δυσκαμψία	461	80.2%	84.6%	84	14.6%	15.4%	30	5.2%
Διαταραχή αντανakλαστικών στήριξης	145	25.2%	27.2%	388	67.5%	72.8%	42	7,3%
Διαταραχή βάδισης	300	52.2%	57.3%	224	39%	42.7%	51	8.9%
Άνοια	65	11.3%	12%	478	83.1%	88%	32	5.6%
Κατάθλιψη	150	26.1%	27.6%	393	68.3%	72.4%	32	5.6%
Άλλα ψυχιατρικά συμπτώματα	74	12.9%	14%	456	79.3%	86%	45	7.8%
Συμπτώματα από το ANΣ	188	32.7%	34.9%	351	61%	65.1%	36	6.3%

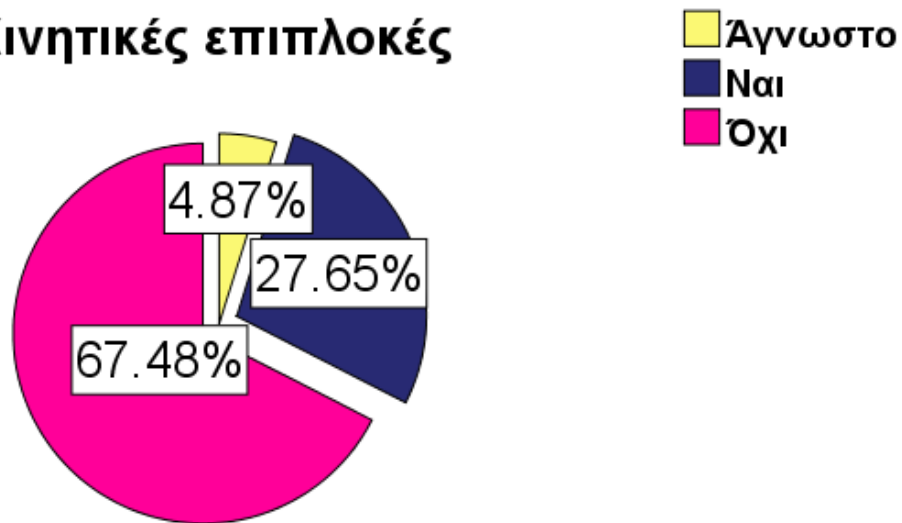
Πίνακας 15: Πίνακας συχνοτήτων και ποσοστών για την κατανομή των κινητικών και μη κινητικών εκδηλώσεων στην ομάδα των ασθενών.

Προχωρώντας στη μελέτη της εμφάνισης κινητικών επιπλοκών στην ομάδα των ασθενών, έχουμε τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον πίνακα 16 και στην εικόνα 12. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η πλειοψηφία των ασθενών δεν εμφανίζει κινητικές επιπλοκές (70.9%).

Κινητικές επιπλοκές	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο ποσοστό
Ναι	159	27.7%	29.1%
Όχι	388	67.5%	70.9%
Σύνολο	547	95.1%	100%
Άγνωστο	28	4.9%	
Σύνολο	575	100%	

Πίνακας 16: Πίνακας συχνοτήτων και ποσοστών για την κατανομή των κινητικών επιπλοκών στην ομάδα των ασθενών.

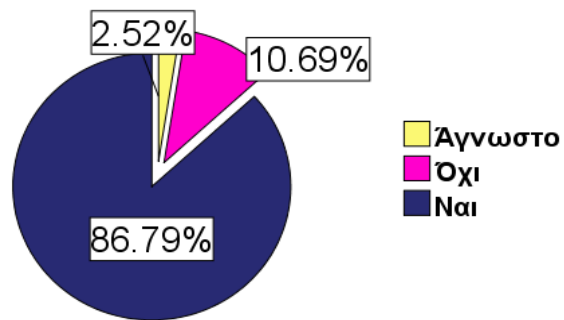
Κινητικές επιπλοκές



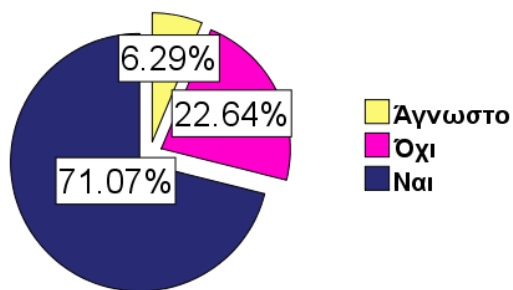
Εικόνα 12: Κυκλικό διάγραμμα για την ποσοστιαία κατανομή των κινητικών επιπλοκών στην ομάδα των ασθενών.

Στη συνέχεια προχωρήσαμε στη μελέτη της κατανομής των διακυμάνσεων και υπερκινησιών στην ομάδα των ασθενών που εμφανίζουν κινητικές επιπλοκές. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στα παρακάτω διαγράμματα.

Διακυμάνσεις



Δυσκινησίες



Εικόνα 13: Κυκλικό διάγραμμα για την ποσοστιαία κατανομή των διακυμάνσεων και υπερκινησιών στην ομάδα των ασθενών που εμφανίζουν κινητικές επιπλοκές.

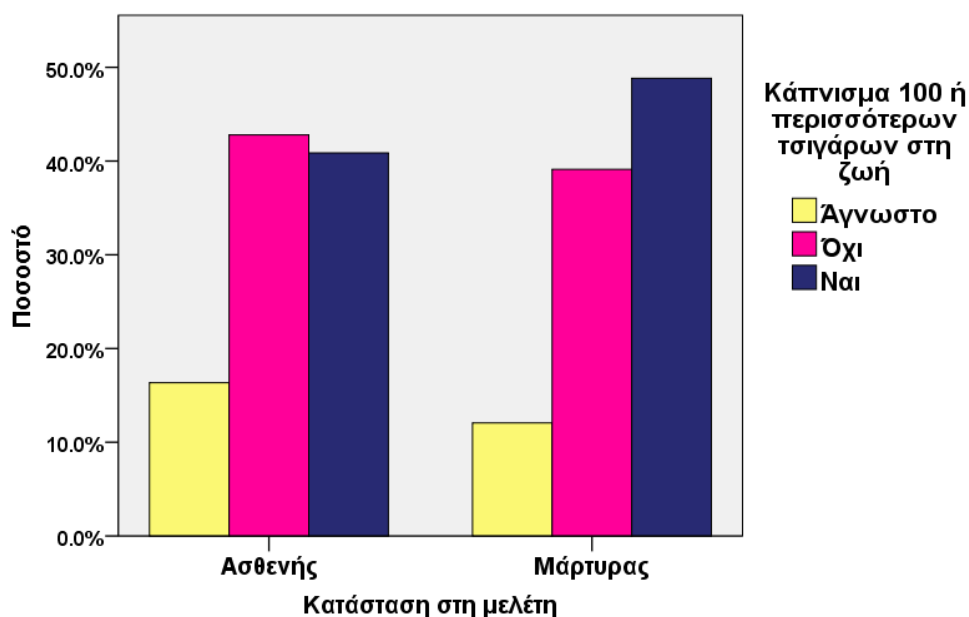
Όπως παρατηρούμε, η πλειοψηφία των ασθενών με κινητικές επιπλοκές εμφανίζει διακυμάνσεις (86.79%) καθώς και υπερκινησίες (71.07%).

6.2 ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟΥΣ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ (ΚΑΠΝΙΣΜΑ, ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΚΑΦΕ, ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΖΙΖΑΝΙΟΚΤΟΝΑ/ ΦΥΤΟΦΑΡΜΑΚΑ)

Όσον αφορά τις καπνιστικές συνήθειες των εθελοντών, το κάπνισμα 100 ή περισσότερων τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής ανά κατάσταση εθελοντή παρουσιάζεται στον πίνακα 17 και εικόνα 14:

	Ασθενείς			Μάρτυρες		
Κάπνισμα 100 ή περισσότερων τσιγάρων στη ζωή	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό
Ναι	235	40.9%	48.9%	166	48.8%	55.5%
Όχι	246	42.8%	51.1%	133	39.1%	44.5%
Σύνολο	481	83.7%	100%	299	88%	100%
Άγνωστο	94	16.3%		41	12.1%	
Σύνολο	575	100%		340	100%	

Πίνακας 17: Πίνακας συχνοτήτων και ποσοστών για την κατανομή του καπνίσματος 100 ή περισσότερων τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής ανά κατάσταση εθελοντή. OR 0.765 [95% CI: 0.573-1.023], $\chi^2=3.2758$, p-value=0.070309



Εικόνα 14: Ραβδόγραμμα για την ποσοστιαία κατανομή του καπνίσματος 100 ή περισσότερων τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής στο σύνολο του υπό εξέταση πληθυσμού ανά κατάσταση εθελοντή.

Έπειτα προχωρήσαμε στις αντίστοιχες κατανομές ανά φύλο και ανά κατάσταση εθελοντή, όπως φαίνονται στους παρακάτω πίνακες:

Κάπνισμα 100 ή περισσότερων τσιγάρων στη ζωή	Άνδρες ασθενείς			Άνδρες μάρτυρες		
	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό
Ναι	190	55.4%	62.3%	88	71%	75.9%
Όχι	115	33.5%	37.7%	28	22.6%	24.1%
Σύνολο	305	88.9%	100%	116	93.5%	100%
Άγνωστο	38	11.1%		8	6.5%	
Σύνολο	343	100%		124	100%	

Πίνακας 18: Πίνακας συχνοτήτων και ποσοστών για την κατανομή του καπνίσματος 100 ή περισσότερων τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής ανά κατάσταση εθελοντή στην ομάδα των ανδρών. OR 0.526 [95% CI: 0.324-0.853] $\chi^2=6.8965$, p-value=0.008637

Κάπνισμα 100 ή περισσότερων τσιγάρων στη ζωή	Γυναίκες ασθενείς			Γυναίκες μάρτυρες		
	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό
Ναι	45	19.4%	25.6%	78	36.1%	42.6%
Όχι	131	56.5%	74.4%	105	48.6%	57.4%
Σύνολο	176	75.9%	100%	183	84.7%	100%
Άγνωστο	56	24.1%		33	15.3%	
Σύνολο	232	100%		216	100%	

Πίνακας 19: Πίνακας συχνοτήτων και ποσοστών για την κατανομή του καπνίσματος 100 ή περισσότερων τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής ανά κατάσταση εθελοντή στην ομάδα των γυναικών. OR 0.462 [95% CI: 0.296-0.724], $\chi^2= 11.586$, p-value= 0.000665

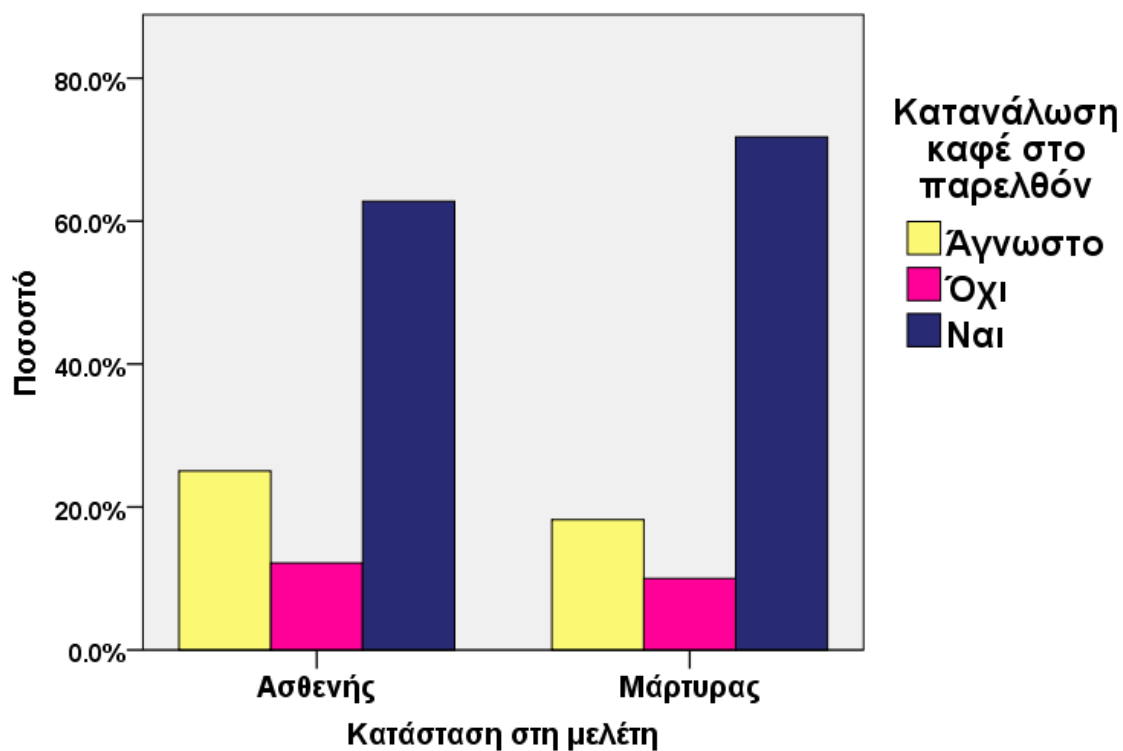
Όπως παρατηρούμε από τα παραπάνω, η σχετική πιθανότητα εμφάνισης νόσου Πάρκινσον φαίνεται να είναι μικρότερη στην περίπτωση καπνίσματος 100 ή περισσότερων τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής (OR 0.765). Η διαφορά όμως αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική όταν οι συγκρίσεις έγιναν στο σύνολο των εθελοντών, ανεξαρτήτως φύλου (OR 0.765 [95% CI: 0.573-1.023]). Στην περίπτωση όμως που οι συγκρίσεις έγιναν ξεχωριστά αναλόγως του φύλου, βρέθηκε ότι στην ομάδα των ανδρών, η σχετική πιθανότητα εμφάνισης νόσου Πάρκινσον είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερη στην περίπτωση καπνίσματος (OR 0.526 [95% CI: 0.324-

0.853]), κάτι που επίσης βρέθηκε και στην ομάδα των γυναικών (OR 0.462 [95% CI: 0.296-0.724]).

Σχετικά με την κατανάλωση καφέ στο παρελθόν, τα αποτελέσματα ανά κατάσταση εθελοντή παρουσιάζονται στον πίνακα 20 και στην εικόνα 15:

Κατανάλωση καφέ παλαιότερα	Ασθενείς			Μάρτυρες		
	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό
Ναι	361	62.8%	83.8%	244	71.8%	87.8%
Όχι	70	12.2%	16.2%	34	10%	12.2%
Σύνολο	431	75%	100%	278	81.8%	100%
Άγνωστο	144	25%		62	18.2%	
Σύνολο	575	100%		340	100%	

Πίνακας 20: Πίνακας συχνότητων και ποσοστών για την κατανομή της κατανάλωσης καφέ παλαιότερα ανά κατάσταση εθελοντή. OR 0.719 [95% CI: 0.462-1.117], $\chi^2 = 2.1722$, p-value= 0.140524



Εικόνα 15: Ραβδόγραμμα για την ποσοστιαία κατανομή της κατανάλωσης καφέ στο παρελθόν στο σύνολο του υπό εξέταση πληθυσμού ανά κατάσταση εθελοντή.

Στη συνέχεια προχωρήσαμε στις αντίστοιχες κατανομές ανά φύλο και ανά κατάσταση εθελοντή, όπως φαίνονται στους παρακάτω πίνακες:

Κατανάλωση καφέ παλαιότερα	Άνδρες ασθενείς			Άνδρες μάρτυρες		
	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό
Ναι	235	68.5%	87%	99	79.8%	91.7%
Όχι	35	10.2%	13%	9	7.3%	8.3%
Σύνολο	270	78.7%	100%	108	87.1%	100%
Άγνωστο	73	21.3%		16	12.9%	
Σύνολο	343	100%		124	100%	

Πίνακας 21: Πίνακας συχνοτήτων και ποσοστών για την κατανομή της κατανάλωσης καφέ ανά κατάσταση εθελοντή στην ομάδα των ανδρών. OR 0.610 [95% CI: 0.283- 1.317] $\chi^2= 1.6076$, p-value= 0.204832

Κατανάλωση καφέ παλαιότερα	Γυναίκες ασθενείς			Γυναίκες μάρτυρες		
	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό
Ναι	126	54.3%	78.3%	145	67.1%	85.3%
Όχι	35	15.1%	21.7%	25	11.6%	14.7%
Σύνολο	161	69.4%	100%	170	78.7%	100%
Άγνωστο	71	30.6%		46	21.3%	
Σύνολο	232	100%		216	100%	

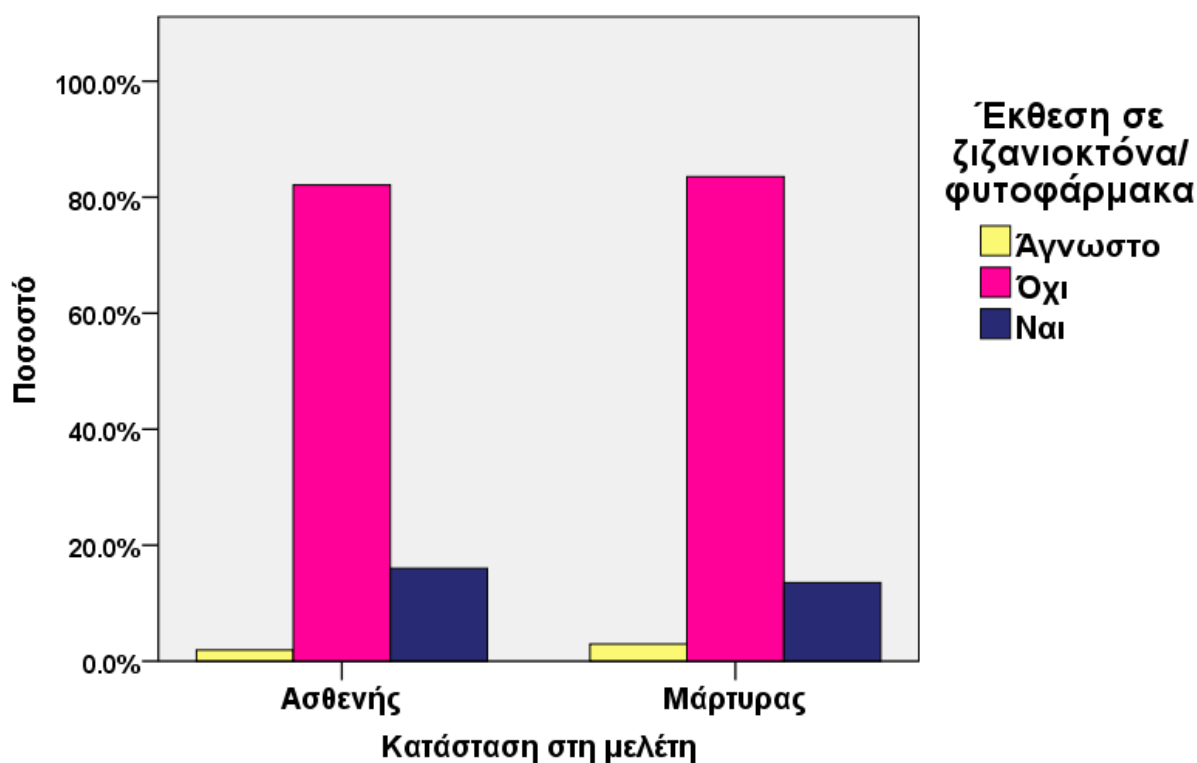
Πίνακας 22 : Πίνακας συχνοτήτων και ποσοστών για την κατανομή της κατανάλωσης καφέ ανά κατάσταση εθελοντή στην ομάδα των γυναικών. OR 0.621 [95% CI: 0.352-1.093] $\chi^2= 2.7561$, p-value= 0.096884

Από τα παραπάνω ευρήματα, βλέπουμε πως η κατανάλωση καφέ στο παρελθόν φαίνεται να μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης νόσου Πάρκινσον, αλλά η διαφορά αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική (OR 0.719 [95% CI: 0.462-1.117], p-value= 0.140524), ακόμα και στην περίπτωση που οι συγκρίσεις έγιναν ξεχωριστά σε άνδρες (OR 0.610 [95% CI: 0.283- 1.317], p-value= 0.204832) και γυναίκες (OR 0.621 [95% CI: 0.352-1.093], p-value= 0.096884).

Τέλος, όσον αφορά την έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα, τα αποτελέσματα ανά κατάσταση εθελοντή παρουσιάζονται στον πίνακα 23 και εικόνα 16:

	Ασθενείς			Μάρτυρες		
Έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό
Ναι	92	16%	16.3%	46	13.5%	13.9%
Όχι	472	82.1%	83.7%	284	83.5%	86.1%
Σύνολο	564	98.1%	100%	330	97.1%	100%
Άγνωστο	11	1.9%		10	2.9%	
Σύνολο	575	100%		340	100%	

Πίνακας 23: Πίνακας συχνοτήτων και ποσοστών για την κατανομή της έκθεσης σε ζιζανιοκτόνα/φυτοφάρμακα ανά κατάσταση εθελοντή. OR 1.203 [95% CI: 0.820-1.766], $\chi^2=0.8978$, p-value= 0.34336



Εικόνα 16: Ραβδόγραμμα για την ποσοστιαία κατανομή της έκθεσης σε ζιζανιοκτόνα/φυτοφάρμακα στο σύνολο του υπό εξέταση πληθυσμού ανά κατάσταση εθελοντή.

Οι αντίστοιχες κατανομές ανά φύλο και ανά κατάσταση εθελοντή, παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες:

Έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα	Άνδρες ασθενείς			Άνδρες μάρτυρες		
	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό
Ναι	66	19.2%	19.8%	26	21%	21.3%
Όχι	268	78.1%	80.2%	96	77.4%	78.7%
Σύνολο	334	97.4%	100%	122	98.4%	100%
Άγνωστο	9	2.6%		2	1.6%	
Σύνολο	343	100%		124	100%	

Πίνακας 24: Πίνακας συχνοτήτων και ποσοστών για την κατανομή της έκθεσης σε ζιζανιοκτόνα/φυτοφάρμακα ανά κατάσταση εθελοντή στην ομάδα των ανδρών. OR 0.909 [95% CI: 0.546-1.515], $\chi^2 = 0.1335$, p-value= 0.714855

Έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα	Γυναίκες ασθενείς			Γυναίκες μάρτυρες		
	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό
Ναι	26	11.2%	11.3%	20	9.3%	9.6%
Όχι	204	88%	88.7%	188	87%	90.4%
Σύνολο	230	99.1%	100%	208	96.3%	100%
Άγνωστο	2	0.9%		8	3.7%	
Σύνολο	232	100%		216	100%	

Πίνακας 25: Πίνακας συχνοτήτων και ποσοστών για την κατανομή της έκθεσης σε ζιζανιοκτόνα/φυτοφάρμακα ανά κατάσταση εθελοντή στην ομάδα των γυναικών. OR 1.198 [95% CI: 0.647-2.218], $\chi^2 = 0.3315$, p-value= 0.564787

Όσον αφορά λοιπόν την έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/φυτοφάρμακα, βλέπουμε πως αυτή δε φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα την πιθανότητα εμφάνισης νόσου Πάρκινσον, και οι παρατηρούμενες διαφορές δεν είναι στατιστικά σημαντικές (OR 1.203 [95% CI: 0.820-1.766]) ακόμα και στην περίπτωση που οι συγκρίσεις έγιναν ξεχωριστά σε άνδρες (OR 0.909 [95% CI: 0.546-1.515]) και γυναίκες (OR 1.198 [95% CI: 0.647-2.218]).

Επομένως, από τη στατιστική ανάλυση που προέκυψε μεταξύ των ασθενών με νόσο Πάρκινσον και των ατόμων ελέγχου, όσον αφορά την προσωπική εκτίμηση της έκθεσής τους στους περιβαλλοντικούς παράγοντες: κάπνισμα, κατανάλωση καφέ και έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/φυτοφάρμακα, προέκυψαν συγκεντρωτικά τα παρακάτω αποτελέσματα:

Έκβαση: Εμφάνιση νόσου Πάρκινσον	OR	95% CI		p-value
Εξεταζόμενος παράγοντας		Lower Limit	Upper Limit	
Κάπνισμα	0.765	0.573	1.023	0.070309
Κατανάλωση καφέ	0.719	0.462	1.117	0.140524
Έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/φυτοφάρμακα	1.203	0.820	1.766	0.34336

Πίνακας 26: Συγκεντρωτικός πίνακας της εκτίμησης των Λόγων Σχετικών Πιθανοτήτων (Odds Ratio) καθώς και των αντίστοιχων 95% Διαστημάτων Εμπιστοσύνης (Confidence Intervals), όσον αφορά την εμφάνιση νόσου Πάρκινσον στις περιπτώσεις έκθεσης ή μη στους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου: κάπνισμα, κατανάλωση καφέ, έκθεση σε ζιζανιοκτόνα φυτοφάρμακα. Οι συγκρίσεις αφορούν το σύνολο των ασθενών και των μαρτύρων, ανεξαρτήτως φύλου. OR: Odds Ratio, CI: Confidence Interval.

Έκβαση: Εμφάνιση νόσου Πάρκινσον σε ΑΝΔΡΕΣ	OR	95% CI		p-value
Εξεταζόμενος παράγοντας		Lower Limit	Upper Limit	
Κάπνισμα*	0.526	0.324	0.853	0.008637
Κατανάλωση καφέ	0.610	0.283	1.317	0.204832
Έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/φυτοφάρμακα	0.909	0.546	1.515	0.714855

Πίνακας 27: Συγκεντρωτικός πίνακας της εκτίμησης των Λόγων Σχετικών Πιθανοτήτων (Odds Ratio) καθώς και των αντίστοιχων 95% Διαστημάτων Εμπιστοσύνης (Confidence Intervals), όσον αφορά την εμφάνιση νόσου Πάρκινσον στους άνδρες στις περιπτώσεις έκθεσης ή μη στους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου: κάπνισμα, κατανάλωση καφέ, έκθεση σε ζιζανιοκτόνα φυτοφάρμακα. Οι συγκρίσεις έγιναν μεταξύ των ομάδων: άνδρες ασθενείς και άνδρες μάρτυρες. Με αστερίσκο σημειώνονται οι περιπτώσεις στατιστικής σημαντικότητας. OR: Odds Ratio, CI: Confidence Interval.

Έκβαση: Εμφάνιση νόσου Πάρκινσον σε ΓΥΝΑΙΚΕΣ	OR	95% CI		p-value
Εξεταζόμενος παράγοντας		Lower Limit	Upper Limit	
Κάπνισμα*	0.462	0.296	0.724	0.000665
Κατανάλωση καφέ	0.621	0.352	1.093	0.096884
Έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/φυτοφάρμακα	1.198	0.647	2.218	0.564787

Πίνακας 28: Συγκεντρωτικός πίνακας της εκτίμησης των Λόγων Σχετικών Πιθανοτήτων (Odds Ratio) καθώς και των αντίστοιχων 95% Διαστημάτων Εμπιστοσύνης (Confidence Intervals), όσον αφορά την εμφάνιση νόσου Πάρκινσον στις γυναίκες στις περιπτώσεις έκθεσης ή μη στους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου: κάπνισμα, κατανάλωση καφέ, έκθεση σε ζιζανιοκτόνα φυτοφάρμακα. Οι συγκρίσεις έγιναν μεταξύ των ομάδων: γυναίκες ασθενείς και γυναίκες μάρτυρες. Με αστερίσκο σημειώνονται οι περιπτώσεις στατιστικής σημαντικότητας. OR: Odds Ratio, CI: Confidence Interval.

Παρατηρώντας τα παραπάνω αποτελέσματα, βλέπουμε ότι το κάπνισμα 100 ή περισσότερων τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής, η κατανάλωση καφέ στο παρελθόν και η έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα δε φαίνεται να σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου στην περίπτωση που οι συγκρίσεις αφορούσαν το σύνολο του δείγματος ανεξαρτήτως φύλου. Όταν όμως οι συγκρίσεις έγιναν ξεχωριστά για άνδρες και γυναίκες, φαίνεται πως το κάπνισμα σχετίζεται με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης νόσου Πάρκινσον και στις δύο κατηγορίες. Πιο συγκεκριμένα, στην ομάδα των ανδρών βλέπουμε πως η σχετική πιθανότητα της νόσου στην περίπτωση καπνίσματος 100 ή περισσότερων τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής είναι περίπου 0,5 φορές μικρότερη από την ίδια σχετική πιθανότητα στην περίπτωση που δεν έχουν καπνίσει τουλάχιστον αυτό τον αριθμό των τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Αντίστοιχα, στην ομάδα των γυναικών η σχετική πιθανότητα της νόσου στην περίπτωση καπνίσματος είναι επίσης περίπου 0,5 φορές μικρότερη από την ίδια σχετική πιθανότητα στην περίπτωση που δεν έχουν καπνίσει. Σχετικά με την κατανάλωση καφέ και την έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα, οι ξεχωριστά ανά φύλο συγκρίσεις δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

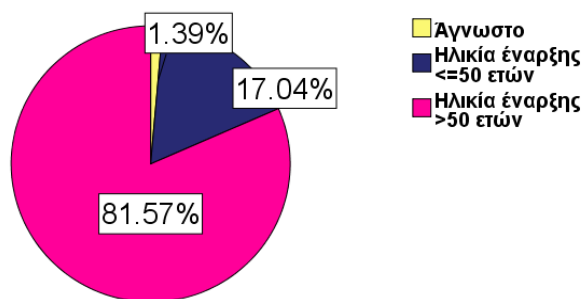
6.3 ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΠΡΩΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ (<=50 ΕΤΩΝ) ΕΝΑΝΤΙ «ΚΑΝΟΝΙΚΗΣ» ΕΝΑΡΞΗΣ (>50 ΕΤΩΝ) ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΦΥΛΟ, ΤΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ, ΤΗΝ ΕΚΘΕΣΗ Η ΜΗ ΣΤΟΥΣ ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ, ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΩΝ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ

Όσον αφορά την ηλικία έναρξης της νόσου, διακρίναμε τη νόσο Πάρκινσον πρώιμης έναρξης (<=50 ετών) και «κανονικής» (>50 ετών). Τα ευρήματα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα και διάγραμμα . Το 17,3% των ασθενών εμφάνισε τη νόσο σε ηλικία μικρότερη ή ίση των 50 ετών, ενώ το 82.7% σε ηλικία μεγαλύτερη των 50 ετών.

Ηλικία έναρξης της νόσου	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό
≤ 50 ετών (πρώιμης έναρξης ΝΠ)	98	17%	17.3%
> 50 ετών (όψιμης έναρξης ΝΠ)	469	81.6%	82.7%
Σύνολο	567	98.6%	100%
Άγνωστο	8	1.4%	
Σύνολο	575	100%	

Πίνακας 29: Πίνακας συχνοτήτων και ποσοστών για την κατανομή της ηλικίας έναρξης της νόσου (<=50 ετών και >50 ετών) στην ομάδα των ασθενών.

Ηλικία έναρξης νόσου Πάρκινσον (<=50 ετών, >50 ετών)



Εικόνα 17: Κυκλικό διάγραμμα για την ποσοστιαία κατανομή της ηλικίας έναρξης της νόσου (<= 50 ετών, >50 ετών) στην ομάδα των ασθενών.

Η μέση τιμή, η σταθερή απόκλιση, η διάμεσος και το εύρος όσον αφορά την ηλικία, την ηλικία έναρξης της νόσου, την ηλικία έναρξης της ντοπαμινεργικής θεραπείας, τη διάρκεια της νόσου και τη διάρκεια της ντοπαμινεργικής αγωγής στους ασθενείς με νόσο Πάρκινσον πρώιμης και «κανονικής» έναρξης φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

	Ηλικία έναρξης ≤50 ετών				Ηλικία έναρξης > 50 ετών			
	Αριθμός περιπτώσεων (N)	Μέσος Όρος (Σταθερή Απόκλιση)	Διάμεσος	Εύρος	Αριθμός περιπτώσεων (N)	Μέσος Όρος (Σταθερή Απόκλιση)	Διάμεσος	Εύρος
Ηλικία	98	51.60 (11.180)	51	55	469	72.64 (7.854)	73	42
Ηλικία έναρξης της νόσου	98	42.44 (6.666)	44	26	469	67.14 (8.268)	68	38
Ηλικία έναρξης ντοπαμινεργικής θεραπείας	80	44.74 (7.334)	45,5	50	381	67.66 (8.452)	68	42
Διάρκεια νόσου (έτη)	98	9.16 (8.490)	6	40	469	5.49 (5.301)	4	34
Διάρκεια ντοπαμινεργικής θεραπείας (έτη)	80	7.91 (8.051)	5	34	381	4.76 (5.219)	3	27

Πίνακας 30: Η μέση τιμή, η σταθερή απόκλιση, η διάμεσος και το εύρος όσον αφορά την ηλικία, την ηλικία έναρξης της νόσου, την ηλικία έναρξης της ντοπαμινεργικής θεραπείας, τη διάρκεια της νόσου και τη διάρκεια της ντοπαμινεργικής αγωγής στους ασθενείς με νόσο Πάρκινσον πρώιμης και «κανονικής» έναρξης.

Ο παραπάνω πίνακας δείχνει ότι η μέση τιμή της ηλικίας των ασθενών με νόσο Πάρκινσον πρώιμης έναρξης είναι 51.60 ± 11.180 , η μέση τιμή της ηλικίας έναρξης της νόσου είναι 42.44 ± 6.666 ενώ της ηλικίας έναρξης της ντοπαμινεργικής θεραπείας 44.74 ± 7.334 . Στην ομάδα των ασθενών με νόσο Πάρκινσον «κανονικής» έναρξης, η μέση τιμή της ηλικίας είναι 72.64 ± 7.854 , της ηλικίας έναρξης της νόσου 67.14 ± 8.268 , και της ηλικίας έναρξης της ντοπαμινεργικής θεραπείας 67.66 ± 8.452 .

Όπως παρατηρούμε, η διάρκεια της νόσου στην ομάδα των ασθενών με πρώιμη ηλικία έναρξης είναι μεγαλύτερη (9.16 ± 8.490) από εκείνους με «κανονική» ηλικία έναρξης (5.49 ± 5.301). Αντίστοιχα, η μέση τιμή της διάρκειας της ντοπαμινεργικής θεραπείας στην ομάδα των ασθενών με πρώιμη έναρξη είναι επίσης μεγαλύτερη (7.91 ± 8.051) από εκείνους με

«κανονική» (4.76 ± 5.219). Προκειμένου να δούμε αν η διάρκεια της νόσου και της ντοπαμινεργικής αγωγής διαφέρει στατιστικά σημαντικά στις δύο αυτές ομάδες, προχωρήσαμε αρχικά σε έλεγχο κανονικότητας της κατανομής με το στατιστικό τεστ Kolmogorov-Smirnov, όπου και στις δύο περιπτώσεις βρέθηκε πως οι κατανομές δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή ($p < 0,001$). Επομένως έπειτα προχωρήσαμε στον έλεγχο Mann-Whitney για τα δύο ανεξάρτητα δείγματα. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η διάρκεια της νόσου αλλά και της ντοπαμινεργικής αγωγής διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στην ομάδα των ασθενών με πρώιμη ηλικία έναρξης και «κανονική» ($p < 0,001$ και $p < 0,003$ αντίστοιχα).

Οι κατανομές του **φύλου** και της ύπαρξης **οικογενειακού ιστορικού** για τη νόσο στην ομάδα των ασθενών πρώιμης και «κανονικής» έναρξης παρουσιάζεται στους παρακάτω πίνακες:

Φύλο	Ηλικία έναρξης ≤ 50 ετών	Ηλικία έναρξης > 50 ετών
Άρρεν	50	288
Θήλυ	48	181

Πίνακας 31: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή του φύλου των ασθενών ανά ηλικία έναρξης της νόσου (≤ 50 έτη και > 50 έτη). Άγνωστες περιπτώσεις: 8/575 (1.4%) OR 0.655 [95% CI: 0.423-1.014], $\chi^2 = 3.6324$, $p\text{-value} = 0.056664$.

Οικογενειακό ιστορικό	Ηλικία έναρξης ≤ 50 ετών	Ηλικία έναρξης > 50 ετών
Ναι	36	122
Όχι	62	339

Πίνακας 32: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή του θετικού οικογενειακού ιστορικού για τη νόσο Πάρκινσον στους ασθενείς ανά ηλικία έναρξης της νόσου (≤ 50 έτη και > 50 έτη). Άγνωστες περιπτώσεις: 16/575 (2.8%) OR 1.613 [95% CI: 1.019-2.555], $\chi^2 = 4.2045$, $p\text{-value} = 0.040316$

Όπως δείχνουν τα παραπάνω δεδομένα, οι άνδρες τείνουν να εμφανίζουν νόσο Πάρκινσον πρώιμης έναρξης λιγότερο συχνά από τις γυναίκες, αλλά οι διαφορά αυτή οριακά δεν φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντική (OR 0.655 [95% CI: 0.423-1.014]). Σχετικά με το οικογενειακό ιστορικό για τη νόσο, παρατηρούμε πως οι ασθενείς με πρώιμη έναρξης ΝΠ έχουν συχνότερα οικογενειακό ιστορικό για τη νόσο (OR 1.613 [95% CI: 1.019-2.555]).

Όσον αφορά τις καπνιστικές συνήθειες των ασθενών, το **κάπνισμα** 100 ή περισσότερων τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής σε σχέση με την ηλικία έναρξης της νόσου παρουσιάζεται στους παρακάτω πίνακες:

Κάπνισμα 100 ή περισσότερων τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής	Ηλικία έναρξης <=50 ετών	Ηλικία έναρξης > 50 ετών
Ναι	54	180
Όχι	31	208

Πίνακας 33: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή του καπνίσματος 100 ή περισσότερων τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής στους ασθενείς ανά ηλικία έναρξης της νόσου (<=50 έτη και >50 έτη). Άγνωστες περιπτώσεις: 102/575 (17.7%) OR 2.013 [95% CI: 1.240-3.268] $\chi^2= 8.1922$, p-value= 0.004207

Κάπνισμα 100 ή περισσότερων τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής	Ηλικία έναρξης <=50 ετών	Μάρτυρες
Ναι	54	166
Όχι	31	133

Πίνακας 34: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή του καπνίσματος 100 ή περισσότερων τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής στους ασθενείς με ηλικία έναρξης της νόσου <=50 έτη και τους μάρτυρες. Άγνωστες περιπτώσεις: 54/438 (12.3%) OR 1.396 [95% CI: 0.849-2.294], $\chi^2= 1.7359$, p-value= 0.187656

Κάπνισμα 100 ή περισσότερων τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής	Ηλικία έναρξης >50 ετών	Μάρτυρες
Ναι	180	166
Όχι	208	133

Πίνακας 35: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή του καπνίσματος 100 ή περισσότερων τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής στους ασθενείς με ηλικία έναρξης της νόσου >50 έτη και τους μάρτυρες. Άγνωστες περιπτώσεις: 122/809 (15.1%) OR 0.693 [95% CI: 0.512-0.939] $\chi^2= 5.6267$, p-value= 0.017689

Παρατηρώντας τα παραπάνω ευρήματα, βλέπουμε πως οι ασθενείς με ΝΠ πρώιμης έναρξης είναι πιθανότερο να έχουν καπνίσει περισσότερα από 100 τσιγάρα κατά τη διάρκεια της ζωής τους σε σύγκριση με τους ασθενείς με την «κανονικής» έναρξης μορφή της νόσου (OR 2.013 [95% CI: 1.240-3.268]). Ακόμα, το κάπνισμα φαίνεται να σχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης νόσου Πάρκινσον «κανονικής» έναρξης, όταν η συγκρινόμενη ομάδα ήταν αυτή των μαρτύρων (OR 0.693 [95% CI: 0.512-0.939]). Αντίθετα, το κάπνισμα δε φαίνεται να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την πιθανότητα εμφάνισης νόσου Πάρκινσον πρώιμης έναρξης όταν η συγκρινόμενη ομάδα ήταν αυτή των μαρτύρων (OR 1.396 [95% CI: 0.849-2.294]).

Στη συνέχεια, προκειμένου να δούμε αν το κάπνισμα επισπεύδει την ηλικία έναρξης της ΝΠ, προχωρήσαμε στη μελέτη της συσχέτισης μεταξύ των ποσοτικών μεταβλητών: ηλικία έναρξης της ΝΠ και διάρκεια καπνίσματος (σε έτη), καθώς η ερώτηση σχετικά με τα έτη καπνίσματος

όπως αναφέραμε προηγουμένως περιλαμβάνεται επίσης στο ερωτηματολόγιο της Βιοτράπεζας. Με το στατιστικό τεστ Kolmogorov-Smirnov είδαμε πως η κατανομή μας δεν ήταν κανονική ($p < 0,001$), επομένως για τη μελέτη της συσχέτισης αυτής υπολογίσαμε το δείκτη Spearman (ρ). Όπως αναδείχθηκε, η συνάφεια μεταξύ των δύο αυτών μεταβλητών δεν ήταν ιδιαίτερα μεγάλη ($r = -0.061$, $p = 0.182$).

Αντίστοιχα, μελετώντας την **κατανάλωση καφέ** στο παρελθόν σε σχέση με την ηλικία έναρξης της νόσου πήραμε τα παρακάτω αποτελέσματα:

Κατανάλωση καφέ παλαιότερα	Ηλικία έναρξης ≤ 50 ετών	Ηλικία έναρξης > 50 ετών
Ναι	62	293
Όχι	14	55

Πίνακας 36: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή της κατανάλωσης καφέ παλαιότερα στους ασθενείς ανά ηλικία έναρξης της νόσου (≤ 50 έτη και > 50 έτη). Άγνωστες περιπτώσεις: 151/575 (26.3%) OR 0.831 [95% CI: 0.435-1.588], $\chi^2 = 0.3134$, $p\text{-value} = 0.575597$

Κατανάλωση καφέ παλαιότερα	Ηλικία έναρξης ≤ 50 ετών	Μάρτυρες
Ναι	62	244
Όχι	14	34

Πίνακας 37: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή της κατανάλωσης καφέ παλαιότερα στους ασθενείς με ηλικία έναρξης της νόσου ≤ 50 έτη και τους μάρτυρες. Άγνωστες περιπτώσεις: 84/438 (19.2%) OR 0.617 [95% CI: 0.312- 1.220], $\chi^2 = 1.9516$, $p\text{-value} = 0.162411$

Κατανάλωση καφέ παλαιότερα	Ηλικία έναρξης > 50 ετών	Μάρτυρες
Ναι	293	244
Όχι	55	34

Πίνακας 38: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή της κατανάλωσης καφέ παλαιότερα στους ασθενείς με ηλικία έναρξης της νόσου > 50 έτη και τους μάρτυρες. Άγνωστες περιπτώσεις: 183/809 (22.6%) OR 0.742 [95% CI: 0.496-1.176], $\chi^2 = 1.619$, $p\text{-value} = 0.203237$

Όσον αφορά λοιπόν την κατανάλωση καφέ, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά την εμφάνιση ΝΠ πρώιμης έναντι «κανονικής» έναρξης (OR 0.831 [95% CI: 0.435-1.588]), την εμφάνιση ΝΠ πρώιμης έναρξης με συγκρινόμενη ομάδα τους μάρτυρες (OR 0.617 [95% CI: 0.312- 1.220]), ούτε την πιθανότητα εμφάνισης ΝΠ «κανονικής» έναρξης με συγκρινόμενη ομάδα τους μάρτυρες (OR 0.742 [95% CI: 0.496-1.176]).

Στη συνέχεια, προχωρήσαμε στη μελέτη της έκθεσης σε **ζιζανιοκτόνα/φυτοφάρμακα** σε σχέση με την ηλικία έναρξης της νόσου:

Έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα	Ηλικία έναρξης ≤50 ετών	Ηλικία έναρξης > 50 ετών
Ναι	12	80
Όχι	84	380

Πίνακας 39: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή της έκθεσης σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα στους ασθενείς ανά ηλικία έναρξης της νόσου (≤50 έτη και >50 έτη). Άγνωστες περιπτώσεις: 19/575 (3.3%) OR 0.679 [95% CI: 0.354-1.301], $\chi^2 = 1.3761$, p-value= 0.240768

Έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα	Ηλικία έναρξης ≤50 ετών	Μάρτυρες
Ναι	12	46
Όχι	84	284

Πίνακας 40: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή της έκθεσης σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα στους ασθενείς με ηλικία έναρξης της νόσου ≤50 έτη και τους μάρτυρες. Άγνωστες περιπτώσεις: 12/438 (2.7%) OR 0.882 [95% CI: 0.447-1.742], $\chi^2 = 0.131$, p-value= 0.717395

Έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα	Ηλικία έναρξης >50 ετών	Μάρτυρες
Ναι	80	46
Όχι	380	284

Πίνακας 41: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή της έκθεσης σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα στους ασθενείς με ηλικία έναρξης της νόσου >50 έτη και τους μάρτυρες. Άγνωστες περιπτώσεις: 19/809 (2.3%) OR 1.300 [95% CI: 0.877-1.927], $\chi^2 = 1.708$, p-value= 0.191249

Σχετικά με την έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά την εμφάνιση ΝΠ πρώιμης έναντι «κανονικής» έναρξης (OR 0.679 [95% CI: 0.354-1.301]), την εμφάνιση ΝΠ πρώιμης έναρξης με συγκρινόμενη ομάδα τους μάρτυρες (OR 0.882 [95% CI: 0.447-1.742]), ούτε την εμφάνιση ΝΠ «κανονικής» έναρξης με συγκρινόμενη ομάδα τους μάρτυρες (OR 1.300 [95% CI: 0.877-1.927])

Επομένως, από τη στατιστική ανάλυση που προέκυψε κατά τη σύγκριση μεταξύ των ασθενών με νόσο Πάρκινσον πρώιμης έναρξης (≤ 50 ετών) και «κανονικής» έναρξης (>50 ετών), όσον αφορά το φύλο, το οικογενειακό ιστορικό και την προσωπική εκτίμηση της έκθεσης στους

περιβαλλοντικούς παράγοντες: κάπνισμα, κατανάλωση καφέ και έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/φυτοφάρμακα έχουμε συγκεντρωτικά τα παρακάτω αποτελέσματα:

Έκβαση: Νόσος Πάρκινσον πρώιμης έναρξης	OR	95% CI		p-value
Εξεταζόμενος παράγοντας		Lower Limit	Upper Limit	
Φύλο (Άρρεν/ Θήλυ)	0.655	0.423	1.014	0.056664
Οικογενειακό ιστορικό*	1.613	1.019	2.555	0.040316
Κάπνισμα*	2.013	1.240	3.268	0.004207
Κατανάλωση καφέ	0.831	0.435	1.588	0.575597
Έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/φυτοφάρμακα	0.679	0.354	1.301	0.240768

Πίνακας 42: Συγκεντρωτικός πίνακας της εκτίμησης των Λόγων Σχετικών Πιθανοτήτων (Odds Ratio) καθώς και των αντίστοιχων 95% Διαστημάτων Εμπιστοσύνης (Confidence Intervals), όσον αφορά την εμφάνιση νόσου Πάρκινσον πρώιμης έναρξης (≤ 50 ετών) έναντι «κανονικής» (> 50 ετών) σε σχέση με το φύλο, το οικογενειακό ιστορικό, και την έκθεση ή μη στους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου: κάπνισμα, κατανάλωση καφέ, έκθεση σε ζιζανιοκτόνα φυτοφάρμακα. Οι συγκρίσεις έγιναν μεταξύ των παρκινσονικών ασθενών με ηλικία έναρξης νόσου ≤ 50 ετών και εκείνων με ηλικία έναρξης > 50 ετών. Με αστερίσκο σημειώνονται οι περιπτώσεις στατιστικής σημαντικότητας. OR: Odds Ratio, CI: Confidence Interval.

Έκβαση: Νόσος Πάρκινσον πρώιμης έναρξης Μη έκβαση: Υγιείς (Μάρτυρες)	OR	95% CI		p-value
Εξεταζόμενος παράγοντας		Lower Limit	Upper Limit	
Κάπνισμα	1.396	0.849	2.294	0.187656
Κατανάλωση καφέ	0.617	0.312	1.220	0.162411
Έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/φυτοφάρμακα	0.882	0.447	1.742	0.717395

Πίνακας 43: Συγκεντρωτικός πίνακας της εκτίμησης των Λόγων Σχετικών Πιθανοτήτων (Odds Ratio) καθώς και των αντίστοιχων 95% Διαστημάτων Εμπιστοσύνης (Confidence Intervals), όσον αφορά την εμφάνιση νόσου Πάρκινσον πρώιμης έναρξης (≤ 50 ετών) σε σχέση με την έκθεση ή μη στους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου: κάπνισμα, κατανάλωση καφέ, έκθεση σε ζιζανιοκτόνα φυτοφάρμακα. Οι συγκρίσεις έγιναν μεταξύ των παρκινσονικών ασθενών με ηλικία έναρξης νόσου ≤ 50 ετών και του συνόλου των μαρτύρων. OR: Odds Ratio, CI: Confidence Interval.

Έκβαση: Νόσος Πάρκινσον «κανονικής» έναρξης Μη έκβαση: Υγιείς (Μάρτυρες)	OR	95% CI		p-value
Εξεταζόμενος παράγοντας		Lower Limit	Upper Limit	
Κάπνισμα*	0.693	0.512	0.939	0.017689
Κατανάλωση καφέ	0.742	0.469	1.176	0.203237
Έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/φυτοφάρμακα	1.300	0.877	1.927	0.191249

Πίνακας 44: Συγκεντρωτικός πίνακας της εκτίμησης των Λόγων Σχετικών Πιθανοτήτων (Odds Ratio) καθώς και των αντίστοιχων 95% Διαστημάτων Εμπιστοσύνης (Confidence Intervals), όσον αφορά την εμφάνιση νόσου Πάρκινσον «κανονικής» έναρξης (>50 ετών) σε σχέση με την έκθεση ή μη στους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου: κάπνισμα, κατανάλωση καφέ, έκθεση σε ζιζανιοκτόνα φυτοφάρμακα. Οι συγκρίσεις έγιναν μεταξύ των παρκινσονικών ασθενών με ηλικία έναρξης νόσου > 50 ετών και του συνόλου των μαρτύρων. Με αστερίσκο σημειώνονται οι περιπτώσεις στατιστικής σημαντικότητας. OR: Odds Ratio, CI: Confidence Interval.

Όπως παρατηρούμε, η ομάδα των παρκινσονικών ασθενών με πρώιμη ηλικία έναρξης εμφανίζει συχνότερα θετικό οικογενειακό ιστορικό, είναι πιθανότερο να έχει καπνίσει 100 ή περισσότερα τσιγάρα κατά τη διάρκεια της ζωής της, ενώ οριακά τείνουν επίσης να είναι συχνότερα γυναίκες. Αντίθετα, η κατανάλωση καφέ στο παρελθόν και η έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα δε φαίνεται να σχετίζονται με την ηλικία έναρξης της νόσου.

Όσον αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης συγκεκριμένων κινητικών και μη κινητικών εκδηλώσεων καθώς και κινητικών επιπλοκών στους ασθενείς με νόσο Πάρκινσον πρώιμης έναρξης έναντι «κανονικής», τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη στατιστική ανάλυση ήταν τα εξής:

Τρόμος	Ηλικία έναρξης <=50 ετών	Ηλικία έναρξης > 50 ετών
Ναι	78	360
Όχι	17	99

Πίνακας 45: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή του τρόμου στους ασθενείς ανά ηλικία έναρξης της νόσου (<=50 έτη και >50 έτη). Άγνωστες περιπτώσεις: 21/575 (3.7%) OR 1.262 [95% CI: 0.714-2.231], $\chi^2=0.6418$, p-value= 0.423078

Βραδυκινησία	Ηλικία έναρξης ≤50 ετών	Ηλικία έναρξης > 50 ετών
Ναι	92	438
Όχι	2	16

Πίνακας 46: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή της βραδυκινησίας στους ασθενείς ανά ηλικία έναρξης της νόσου (≤50 έτη και >50 έτη). Άγνωστες περιπτώσεις: 27/575 (4.7%) OR 1.680 [95% CI: 0.380-7.434], p-value= 0.7512

Διαταραχή αντανακλαστικών στήριξης	Ηλικία έναρξης ≤50 ετών	Ηλικία έναρξης > 50 ετών
Ναι	21	124
Όχι	72	313

Πίνακας 47: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή της διαταραχής αντανακλαστικών στήριξης στους ασθενείς ανά ηλικία έναρξης της νόσου (≤50 έτη και >50 έτη). Άγνωστες περιπτώσεις: 45/575 (7.8%) OR 0.736 [95% CI: 0.434- 1.249], $\chi^2= 1.2956$, p-value= 0.255022

Διαταραχή βάδισης	Ηλικία έναρξης ≤50 ετών	Ηλικία έναρξης > 50 ετών
Ναι	53	246
Όχι	42	180

Πίνακας 48: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή της διαταραχής βάδισης στους ασθενείς ανά ηλικία έναρξης της νόσου (≤50 έτη και >50 έτη). Άγνωστες περιπτώσεις: 54/575 (9.4%) OR 0.923 [95% CI: 0.590-1,446], $\chi^2= 0.1217$, p-value= 0.727246

Δυστονία	Ηλικία έναρξης ≤50 ετών	Ηλικία έναρξης > 50 ετών
Ναι	25	34
Όχι	64	406

Πίνακας 49: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή της δυστονίας στους ασθενείς ανά ηλικία έναρξης της νόσου (≤50 έτη και >50 έτη). Άγνωστες περιπτώσεις: 46/575 (8%) OR 4.665 [95% CI: 2.612-8.329], $\chi^2= 30.9753$, p-value<0,0001

Υπέρτονια/ Δυσκαμψία	Ηλικία έναρξης ≤50 ετών	Ηλικία έναρξης > 50 ετών
Ναι	81	377
Όχι	10	73

Πίνακας 50: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή της υπέρτονιας/ δυσκαμψίας στους ασθενείς ανά ηλικία έναρξης της νόσου (≤50 έτη και >50 έτη). Άγνωστες περιπτώσεις: 34/575 (5.9%) OR 1,568 [95% CI: 0.776- 3.168], $\chi^2= 1.596$, p-value= 0.206465

Κατάθλιψη	Ηλικία έναρξης ≤50 ετών	Ηλικία έναρξης > 50 ετών
Ναι	26	121
Όχι	67	325

Πίνακας 51: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή της κατάθλιψης στους ασθενείς ανά ηλικία έναρξης της νόσου (≤50 έτη και >50 έτη). Άγνωστες περιπτώσεις: 36/575 (6.3%) OR 1.042 [95% CI: 0.633-1.716], $\chi^2=0.0265$, p-value= 0.87061

Άνοια	Ηλικία έναρξης ≤50 ετών	Ηλικία έναρξης > 50 ετών
Ναι	7	56
Όχι	86	390

Πίνακας 52: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή της άνοιας στους ασθενείς ανά ηλικία έναρξης της νόσου (≤50 έτη και >50 έτη). Άγνωστες περιπτώσεις: 36/575 (6.3%) OR 0.567 [95% CI: 0.250-1.287], p-value= 0.2143

Συμπτώματα από το ΑΝΣ	Ηλικία έναρξης ≤50 ετών	Ηλικία έναρξης > 50 ετών
Ναι	27	160
Όχι	68	281

Πίνακας 53: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή των συμπτωμάτων από το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα (ΑΝΣ) στους ασθενείς ανά ηλικία έναρξης της νόσου (≤50 έτη και >50 έτη). Άγνωστες περιπτώσεις: 39/575 (6.8%) OR 0.697 [95% CI: 0.429-1.134], $\chi^2=2.1258$, p-value= 0.144839

Άλλα ψυχιατρικά συμπτώματα	Ηλικία έναρξης ≤50 ετών	Ηλικία έναρξης > 50 ετών
Ναι	18	56
Όχι	70	386

Πίνακας 54: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή των άλλων ψυχιατρικών συμπτωμάτων (δηλαδή ψυχιατρικών συμπτωμάτων εκτός της κατάθλιψης) στους ασθενείς ανά ηλικία έναρξης της νόσου (≤50 έτη και >50 έτη). Άγνωστες περιπτώσεις: 45/575 (7.8%) OR 1.772 [95% CI: 0.984-3.194], $\chi^2=3.7024$, p-value= 0.054333

Κινητικές επιπλοκές	Ηλικία έναρξης ≤50 ετών	Ηλικία έναρξης > 50 ετών
Ναι	46	113
Όχι	48	337

Πίνακας 55: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή των κινητικών επιπλοκών στους ασθενείς ανά ηλικία έναρξης της νόσου (≤50 έτη και >50 έτη). Άγνωστες περιπτώσεις: 31/575 (5.4%) OR 2.858 [95% CI: 1.809-4.514], $\chi^2=21.3378$, p-value= 0.000004

Διακυμάνσεις	Ηλικία έναρξης ≤50 ετών με κινητικές επιπλοκές	Ηλικία έναρξης > 50 ετών με κινητικές επιπλοκές
Ναι	42	96
Όχι	3	14

Πίνακας 56: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή των διακυμάνσεων στους ασθενείς με κινητικές επιπλοκές ανά ηλικία έναρξης της νόσου (≤50 έτη και >50 έτη). OR 2.0417 [95% CI: 0.5572-7.4812], p-value= 0.3978

Υπερκινησίες	Ηλικία έναρξης ≤50 ετών με κινητικές επιπλοκές	Ηλικία έναρξης > 50 ετών με κινητικές επιπλοκές
Ναι	36	77
Όχι	7	28

Πίνακας 57: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή των υπερκινησιών στους ασθενείς με κινητικές επιπλοκές ανά ηλικία έναρξης της νόσου (≤50 έτη και >50 έτη). OR 1.8701 [95% CI: 0.7468-4.6830], p-value= 0.2063

Από τα δεδομένα που παρουσιάζονται παραπάνω, βλέπουμε πως οι στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των συμπτωμάτων και της ηλικίας έναρξης της νόσου εμφανίζονται στην περίπτωση της δυστονίας (OR 4.665 [95% CI: 2.612-8.329] και των κινητικών επιπλοκών (OR 2.858 [95% CI: 1.809-4.514]), εκδηλώσεις που εμφανίζονται στατιστικά σημαντικά συχνότερα στην περίπτωση της νόσου Πάρκινσον πρώιμης έναρξης έναντι «κανονικής».

Σχετικά λοιπόν με τον κίνδυνο εμφάνισης των κινητικών και μη κινητικών εκδηλώσεων καθώς και κινητικών επιπλοκών στους ασθενείς με νόσο Πάρκινσον πρώιμης έναρξης έναντι «κανονικής», τα αποτελέσματα συγκεντρωτικά παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

Εξεταζόμενος παράγοντας: Νόσος Πάρκινσον πρώιμης έναρξης	OR	95% CI		p-value
Έκβαση		Lower Limit	Upper Limit	
τρόμος ηρεμίας	1.262	0.714	2.231	0.423078
δυστονία*	4.665	2.612	8.329	<0,0001
δυσκαμψία	1.568	0.776	3.168	0.206465
βραδυκινησία	1.680	0.380	7.434	0.7512
διαταραχή βάδισης	0.923	0.590	1.446	0.727246
διαταραχή αντανακλαστικών στήριξης	0.736	0.434	1.249	0.255022
κατάθλιψη	1.042	0.633	1.716	0.87061
άλλα ψυχιατρικά συμπτώματα	1.772	0.984	3.194	0.054333
διαταραχή ΑΝΣ	0.697	0.429	1.134	0.144839
άνοια	0.567	0.250	1.287	0.2143
κινητικές επιπλοκές*	2.858	1.809	4.514	0.000004
διακυμάνσεις	2.0417	0.5572	7.4812	0.3978
υπερκινησίες	1.8701	0.7468	4.6830	0.2063

Πίνακας 58: Συγκεντρωτικός πίνακας της εκτίμησης των Λόγων Σχετικών Πιθανοτήτων (Odds Ratio) καθώς και των αντίστοιχων 95% Διαστημάτων Εμπιστοσύνης (Confidence Intervals), όσον αφορά την εμφάνιση κινητικών και μη κινητικών εκδηλώσεων καθώς και κινητικών επιπλοκών στους ασθενείς με πρώιμη ηλικία έναρξης της νόσου έναντι «κανονικής». Οι συγκρίσεις έγιναν μεταξύ των παρκινσονικών ασθενών με ηλικία έναρξης νόσου ≤ 50 ετών και εκείνων με ηλικία έναρξης >50 ετών. Με αστερίσκο σημειώνονται οι περιπτώσεις στατιστικής σημαντικότητας. OR: Odds Ratio, CI: Confidence Interval.

Όπως φαίνεται από τον παραπάνω πίνακα, η νόσος Πάρκινσον πρώιμης έναρξης (≤ 50 ετών) σχετίζεται με στατιστικά σημαντικά αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης δυστονίας και κινητικών επιπλοκών σε σύγκριση με τη νόσο Πάρκινσον «κανονικής» έναρξης (>50 ετών), ενώ όσον αφορά τις υπόλοιπες κινητικές και μη κινητικές εκδηλώσεις τα αποτελέσματα που λάβαμε δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Πιο συγκεκριμένα, η σχετική πιθανότητα εμφάνισης δυστονίας όταν η νόσος Πάρκινσον έχει πρώιμη ηλικία έναρξης είναι περίπου 3.7 φορές μεγαλύτερη από την ίδια σχετική πιθανότητα όταν η νόσος έχει «κανονική» ηλικία έναρξης. Δηλαδή, η πρώιμη

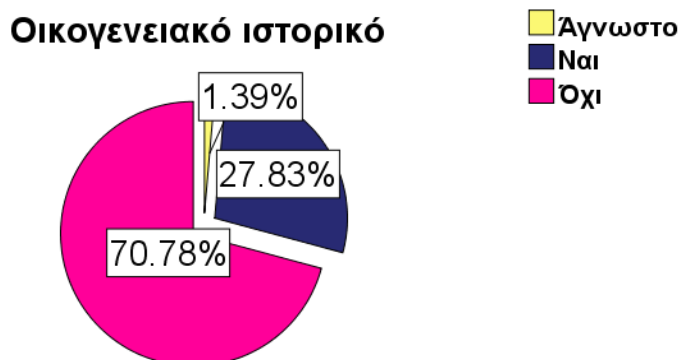
ηλικία έναρξης της νόσου τριπλασιάζει περίπου την πιθανότητα εμφάνισης δυστονίας. Όσον αφορά τις κινητικές επιπλοκές, παρατηρούμε ότι η σχετική πιθανότητα εμφάνισης αυτών όταν η νόσος έχει πρώιμη ηλικία έναρξης είναι περίπου 2 φορές μεγαλύτερη από την ίδια σχετική πιθανότητα όταν η νόσος έχει «κανονική» ηλικία έναρξης. Δηλαδή, η πρώιμη ηλικία έναρξης της νόσου σχεδόν διπλασιάζει την πιθανότητα εμφάνισης κινητικών επιπλοκών.

6.4 ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗΣ ΜΟΡΦΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΕΝΑΝΤΙ ΜΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗΣ ΜΟΡΦΗΣ ΑΥΤΗΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΦΥΛΟ, ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ, ΤΗΝ ΕΚΘΕΣΗ Η ΜΗ ΣΤΟΥΣ ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ, ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΩΝ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ

Όσον αφορά την ύπαρξη θετικού οικογενειακού ιστορικού για τη νόσο Πάρκινσον, τα αποτελέσματα στην ομάδα των ασθενών παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα και διάγραμμα .

Οικογενειακό Ιστορικό	Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό
Ναι	160	27,8%	28,2%
Όχι	407	70,8%	71,8%
Σύνολο	567	98,6%	100%
Άγνωστο	8	1,4%	
Σύνολο	575	100%	

Πίνακας 59: Πίνακας συχνοτήτων και ποσοστών για την κατανομή του θετικού οικογενειακού ιστορικού στην ομάδα των ασθενών.



Εικόνα 18: Κυκλικό διάγραμμα για την ποσοστιαία κατανομή της ύπαρξης οικογενειακού ιστορικού στην ομάδα των ασθενών.

Όπως φαίνεται, η πλειοψηφία των ασθενών δεν έχει οικογενειακό ιστορικό για τη νόσο Πάρκινσον (71.8%).

Η μέση τιμή, η σταθερή απόκλιση, η διάμεσος και το εύρος όσον αφορά την ηλικία, την ηλικία έναρξης της νόσου, την ηλικία έναρξης της ντοπαμινεργικής θεραπείας, τη διάρκεια της νόσου και τη διάρκεια της ντοπαμινεργικής θεραπείας στους ασθενείς με την κληρονομική μορφή της νόσου και σε εκείνους με τη μη κληρονομική μορφή φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

	Κληρονομική μορφή				Μη κληρονομική μορφή			
	Αριθμός περιπτώσεων (N)	Μέσος Όρος (Σταθερή Απόκλιση)	Διάμεσος	Εύρος	Αριθμός περιπτώσεων (N)	Μέσος Όρος (Σταθερή Απόκλιση)	Διάμεσος	Εύρος
Ηλικία	160	67.99 (12.293)	69,5	56	407	69.08 (11.528)	71	68
Ηλικία έναρξης της νόσου	158	60.86 (12.859)	63	57	401	63.48 (12.033)	65	65
Ηλικία έναρξης ντοπαμινεργικής θεραπείας	125	61.36 (12.519)	63	53	332	64.46 (11.695)	65	62
Διάρκεια νόσου (έτη)	158	7.22 (6.706)	5	33	401	5.72 (5.847)	4	40
Διάρκεια ντοπαμινεργικής θεραπείας (έτη)	125	6.21 (6.623)	4	28	332	4.99 (5.625)	3	34

Πίνακας 60: Η μέση τιμή, η σταθερή απόκλιση, η διάμεσος και το εύρος όσον αφορά την ηλικία, την ηλικία έναρξης της νόσου καθώς και την ηλικία έναρξης της ντοπαμινεργικής θεραπείας στους ασθενείς με την κληρονομική μορφή της νόσου και σε εκείνους με τη μη κληρονομική μορφή.

Τα παραπάνω δεδομένα δείχνουν ότι η μέση τιμή της ηλικίας των ασθενών με την κληρονομική μορφή της νόσου Πάρκινσον είναι 67.99 ± 12.293 , η μέση τιμή της ηλικίας έναρξης της νόσου είναι 60.86 ± 12.859 ενώ της ηλικίας έναρξης της ντοπαμινεργικής θεραπείας 61.36 ± 12.519 . Στην ομάδα της μη κληρονομικής μορφής της νόσου, η μέση τιμή της ηλικίας είναι 69.08 ± 11.528 , της ηλικίας έναρξης της νόσου 63.48 ± 12.033 , και της ηλικίας έναρξης της ντοπαμινεργικής θεραπείας 64.46 ± 11.695 .

Όπως βλέπουμε, η διάρκεια της νόσου στην ομάδα των ασθενών με οικογενειακό ιστορικό έχει μέση τιμή 7.22 ± 6.706 , ενώ εκείνων χωρίς οικογενειακό ιστορικό 5.72 ± 5.847 . Αντίστοιχα, η μέση τιμή της διάρκειας της ντοπαμινεργικής θεραπείας στην ομάδα των ασθενών με οικογενειακό ιστορικό είναι 6.21 ± 6.623 ενώ εκείνων χωρίς οικογενειακό ιστορικό 4.99 ± 5.625 . Προκειμένου να δούμε αν η διάρκεια της νόσου και της ντοπαμινεργικής αγωγής διαφέρει στατιστικά σημαντικά στις δύο αυτές ομάδες, προχωρήσαμε αρχικά σε έλεγχο

κανονικότητας της κατανομής με το στατιστικό τεστ Kolmogorov-Smirnov, όπου και στις δύο περιπτώσεις βρέθηκε πως οι κατανομές δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή ($p < 0,001$). Επομένως έπειτα προχωρήσαμε στον έλεγχο Mann-Whitney για τα δύο ανεξάρτητα δείγματα. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η διάρκεια της νόσου διαφέρει στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις ομάδες των ασθενών με και χωρίς οικογενειακό ιστορικό ($p = 0.005$), ενώ στην περίπτωση της διάρκειας της ντοπαμινεργικής αγωγής δεν μπορούμε να απορρίψουμε τη μηδενική υπόθεση ($p = 0.065$), επομένως η διάρκεια της ντοπαμινεργικής θεραπείας δεν μπορούμε να πούμε ότι διαφέρει στατιστικά σημαντικά σε αυτές τις δύο ομάδες.

Φύλο	Κληρονομική μορφή	Μη κληρονομική μορφή
Άρρεν	91	248
Θήλυ	69	159

Πίνακας 61: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή του φύλου των ασθενών σε σχέση με την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού για τη νόσο. Άγνωστες περιπτώσεις: 8/575 (1.4%) OR 0.846 [95% CI: 0.584-1.225], $\chi^2 = 0.7869$, $p\text{-value} = 0.375034$

Ηλικία έναρξης	Κληρονομική μορφή	Μη κληρονομική μορφή
≤ 50 ετών	36	62
> 50 ετών	122	339

Πίνακας 62: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή της ηλικίας έναρξης της νόσου (≤ 50 ετών και > 50 ετών) στην ομάδα των ασθενών σε σχέση με την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού. Άγνωστες περιπτώσεις: 16/575 (2.8%) OR 1.613 [95% CI: 1.019-2.555], $\chi^2 = 4.2045$, $p\text{-value} = 0.040316$

Βλέπουμε από τα παραπάνω πως οι άνδρες τείνουν να εμφανίζουν νόσο Πάρκινσον κληρονομικής μορφής λιγότερο συχνά από τις γυναίκες, αλλά οι διαφορά αυτή δεν φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντική (OR 0.846 [95% CI: 0.584-1.225]). Σχετικά με την ηλικία έναρξης της νόσου, παρατηρούμε πως η πρώιμη ηλικία έναρξης σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα ύπαρξης οικογενειακού ιστορικού για τη νόσο Πάρκινσον (OR 1.613 [95% CI: 1.019-2.555]).

Όσον αφορά τις καπνιστικές συνήθειες των ασθενών, το **κάπνισμα** 100 ή περισσότερων τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής σε σχέση με την εμφάνιση της κληρονομικής και σποραδικής μορφής της νόσου παρουσιάζεται στους παρακάτω πίνακες:

Κάπνισμα 100 ή περισσότερων τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής	Κληρονομική μορφή	Μη κληρονομική μορφή
Ναι	65	167
Όχι	66	177

Πίνακας 63: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή του καπνίσματος 100 ή περισσότερων τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής στους ασθενείς σε σχέση με την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού. Άγνωστες περιπτώσεις: 100/575 (17.4%) OR 1.044 [95% CI: 0.698-1.561], $\chi^2 = 0.0436$, p-value= 0.834566

Κάπνισμα 100 ή περισσότερων τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής	Ασθενείς με την κληρονομική μορφή	Μάρτυρες
Ναι	65	166
Όχι	66	133

Πίνακας 64: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή του καπνίσματος 100 ή περισσότερων τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής στους ασθενείς με την κληρονομική μορφή της νόσου και τους μάρτυρες. Άγνωστες περιπτώσεις: 70/500 (14%) OR 0.789 [95% CI: 0.523-1.191], $\chi^2 = 1.2754$, p-value= 0.258748

Κάπνισμα 100 ή περισσότερων τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής	Ασθενείς με τη ΜΗ κληρονομική μορφή της νόσου	Μάρτυρες
Ναι	167	166
Όχι	177	133

Πίνακας 65: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή του καπνίσματος 100 ή περισσότερων τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής στους ασθενείς με την μη κληρονομική μορφή της νόσου και τους μάρτυρες. Άγνωστες περιπτώσεις: 104/747 (13.9%) OR 0.756 [95% CI: 0.554-1.032], $\chi^2 = 3.1141$, p-value= 0.077617

Παρατηρώντας τα παραπάνω ευρήματα, βλέπουμε πως το κάπνισμα 100 ή περισσότερων τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής δε φαίνεται να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση οικογενειακού ιστορικού για τη νόσου Πάρκινσον (OR 1.396 [95% CI: 0.849-2.294]).

Αντίστοιχα, όσον αφορά την **κατανάλωση καφέ**, μελετώντας την κατανάλωση καφέ στο παρελθόν σε σχέση με την εμφάνιση της κληρονομικής ή σποραδικής μορφής της νόσου πήραμε τα παρακάτω αποτελέσματα:

Κατανάλωση καφέ παλαιότερα	Κληρονομική μορφή	Μη κληρονομική μορφή
Ναι	96	261
Όχι	25	45

Πίνακας 66: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή της κατανάλωσης καφέ παλαιότερα στους ασθενείς σε σχέση με την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού. Άγνωστες περιπτώσεις: 148/575 (25.7%) OR 0.662 [95% CI: 0.385-1.138], $\chi^2 = 2.2437$, p-value= 0.134156

Κατανάλωση καφέ παλαιότερα	Ασθενείς με την κληρονομική μορφή της νόσου	Μάρτυρες
Ναι	96	244
Όχι	25	34

Πίνακας 67: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή της κατανάλωσης καφέ παλαιότερα στους ασθενείς με την κληρονομική μορφή της νόσου και τους μάρτυρες. Άγνωστες περιπτώσεις: 101/500 (20.2%) OR 0.535 [95% CI: 0.303-0.944], $\chi^2 = 4.7558$, p-value= 0.0292

Κατανάλωση καφέ παλαιότερα	Ασθενείς με τη ΜΗ κληρονομική μορφή της νόσου	Μάρτυρες
Ναι	261	244
Όχι	45	34

Πίνακας 68: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή της κατανάλωσης καφέ παλαιότερα στους ασθενείς με τη μη κληρονομική μορφή της νόσου και τους μάρτυρες. Άγνωστες περιπτώσεις: 163/747 (21.8%) OR 0.808 [95% CI: 0.501-1.304], $\chi^2 = 0.7632$, p-value= 0.382325

Σχετικά με την κατανάλωση καφέ στο παρελθόν, παρατηρούμε πως οι ασθενείς με την κληρονομική μορφή της ΝΠ φαίνεται να καταναλώνουν λιγότερο συχνά καφέ σε σχέση με τους ασθενείς με τους μάρτυρες (OR 0.535 [95% CI: 0.303-0.944]). Οι υπόλοιπες συγκρίσεις δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις.

Έπειτα, μελετώντας την έκθεση σε **ζιζανιοκτόνα/φυτοφάρμακα** σε σχέση με την ηλικία έναρξης της νόσου, έχουμε τα παρακάτω αποτελέσματα:

Έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/φυτοφάρμακα	Κληρονομική μορφή	Μη κληρονομική μορφή
Ναι	24	68
Όχι	130	335

Πίνακας 69: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή της έκθεσης σε ζιζανιοκτόνα/φυτοφάρμακα στους ασθενείς σε σχέση με την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού. Άγνωστες περιπτώσεις: 18 (3.1%) OR 0.910 [95% CI: 0.548-1.511], $\chi^2 = 0.1343$, p-value= 0.714048

Έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα	Ασθενείς με την κληρονομική μορφή της νόσου	Μάρτυρες
Ναι	24	46
Όχι	130	284

Πίνακας 70: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή της έκθεσης σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα στους ασθενείς με την κληρονομική μορφή της νόσου και τους μάρτυρες. Άγνωστες περιπτώσεις: 16/500 (3.2%) OR 1.140 [95% CI: 0.667-1.947], $\chi^2 = 0.2297$, p-value= 0.631761

Έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα	Ασθενείς με τη ΜΗ κληρονομική μορφή της νόσου	Μάρτυρες
Ναι	68	46
Όχι	335	284

Πίνακας 71: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή της έκθεσης σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα στους ασθενείς με τη μη κληρονομική μορφή της νόσου και τους μάρτυρες. Άγνωστες περιπτώσεις: 14/747 (1.9%) OR 1.253 [95% CI: 0.835-1,881], $\chi^2 = 1.1892$, p-value= 0.275486

Όσον αφορά την έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα, βλέπουμε πως αυτή δε φαίνεται να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την πιθανότητα εμφάνισης οικογενειακού ιστορικού για τη νόσου Πάρκινσον OR 0.910 [95% CI: 0.548-1.511].

Από την ανάλυση λοιπόν που προέκυψε σχετικά με την εμφάνιση νόσου Πάρκινσον κληρονομικής και μη κληρονομικής μορφής όσον αφορά το φύλο, την ηλικία έναρξης και την προσωπική εκτίμηση της έκθεσης στους περιβαλλοντικούς παράγοντες: κάπνισμα, κατανάλωση καφέ και έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα έχουμε συγκεντρωτικά τα παρακάτω αποτελέσματα:

Έκβαση: Κληρονομική μορφή νόσου Πάρκινσον Μη έκβαση: Μη κληρονομική μορφή νόσου Πάρκινσον	OR	95% CI		p-value
Εξεταζόμενος παράγοντας		Lower Limit	Upper Limit	
Φύλο (Άρρεν/ Θήλυ)	0.846	0.584	1.225	0.375034
Πρώιμη έναρξη (Ναι/Όχι)*	1.613	1.019	2.555	0.040316
Κάπνισμα (Ναι/Όχι)	1.044	0.698	1.561	0.834566
Κατανάλωση καφέ (Ναι/Όχι)	0.662	0.385	1.138	0.134156
Έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/φυτοφάρμακα (Ναι/Όχι)	0.910	0.548	1.511	0.714048

Πίνακας 72: Συγκεντρωτικός πίνακας της εκτίμησης των Λόγων Σχετικών Πιθανοτήτων (Odds Ratio) καθώς και των αντίστοιχων 95% Διαστημάτων Εμπιστοσύνης (Confidence Intervals), όσον αφορά την εμφάνιση κληρονομικής μορφής νόσου Πάρκινσον (με θετικό οικογενειακό ιστορικό) έναντι σποραδικής (χωρίς οικογενειακό ιστορικό) σε σχέση με το φύλο, την ηλικία έναρξης (≤ 50 ετών και >50 ετών) και την έκθεση ή μη στους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου: κάπνισμα, κατανάλωση καφέ, έκθεση σε ζιζανιοκτόνα φυτοφάρμακα. Οι συγκρίσεις έγιναν μεταξύ των παρκινσονικών ασθενών με θετικό οικογενειακό ιστορικό και των ασθενών χωρίς οικογενειακό ιστορικό. Με αστερίσκο σημειώνονται οι περιπτώσεις στατιστικής σημαντικότητας. OR: Odds Ratio, CI: Confidence Interval.

Έκβαση: Κληρονομική μορφή νόσου Πάρκινσον Μη έκβαση: Υγιείς (Μάρτυρες)	OR	95% CI		p-value
Εξεταζόμενος παράγοντας		Lower Limit	Upper Limit	
Κάπνισμα (Ναι/Όχι)	0.789	0.523	1.191	0.258748
Κατανάλωση καφέ (Ναι/Όχι)*	0.535	0.303	0.944	0.0292
Έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/φυτοφάρμακα (Ναι/Όχι)	1.140	0.667	1.947	0.631761

Πίνακας 73: Συγκεντρωτικός πίνακας της εκτίμησης των Λόγων Σχετικών Πιθανοτήτων (Odds Ratio) καθώς και των αντίστοιχων 95% Διαστημάτων Εμπιστοσύνης (Confidence Intervals), όσον αφορά την εμφάνιση κληρονομικής μορφής νόσου Πάρκινσον (με θετικό οικογενειακό ιστορικό) σε σχέση με την έκθεση ή μη στους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου: κάπνισμα, κατανάλωση καφέ, έκθεση σε ζιζανιοκτόνα φυτοφάρμακα. Οι συγκρίσεις έγιναν μεταξύ των παρκινσονικών ασθενών με θετικό οικογενειακό ιστορικό και του συνόλου των μαρτύρων. Με αστερίσκο σημειώνονται οι περιπτώσεις στατιστικής σημαντικότητας. OR: Odds Ratio, CI: Confidence Interval.

Έκβαση: ΜΗ κληρονομική μορφή νόσου Πάρκινσον Μη έκβαση: Υγιείς (Μάρτυρες)	OR	95% CI		p-value
Εξεταζόμενος παράγοντας		Lower Limit	Upper Limit	
Κάπνισμα (Ναι/Όχι)	0.756	0.554	1.032	0.077617
Κατανάλωση καφέ (Ναι/Όχι)	0.808	0.501	1.304	0.382325
Έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/φυτοφάρμακα (Ναι/Όχι)	1.253	0.835	1.881	0.275486

Πίνακας 74: Συγκεντρωτικός πίνακας της εκτίμησης των Λόγων Σχετικών Πιθανοτήτων (Odds Ratio) καθώς και των αντίστοιχων 95% Διαστημάτων Εμπιστοσύνης (Confidence Intervals), όσον αφορά την εμφάνιση σποραδικής (μη κληρονομικής) μορφής νόσου Πάρκινσον σε σχέση με την έκθεση ή μη στους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου: κάπνισμα, κατανάλωση καφέ, έκθεση σε ζιζανιοκτόνα φυτοφάρμακα. Οι συγκρίσεις έγιναν μεταξύ των παρκινσονικών ασθενών χωρίς οικογενειακό ιστορικό και του συνόλου των μαρτύρων. OR: Odds Ratio, CI: Confidence Interval.

Όπως παρατηρούμε ξανά, η πρώιμη ηλικία έναρξης της ΝΠ σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού για τη ΝΠ. Επιπλέον, παρατηρούμε πως η κατανάλωση καφέ φαίνεται ίσως να μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης νόσου Πάρκινσον στην περίπτωση ύπαρξης θετικού οικογενειακού ιστορικού για τη νόσο κατά περίπου 50%.

Σχετικά με την πιθανότητα εμφάνισης συγκεκριμένων κινητικών και μη κινητικών εκδηλώσεων καθώς και κινητικών επιπλοκών στους ασθενείς με νόσο Πάρκινσον κληρονομικής μορφής έναντι μη κληρονομικής, τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη ανάλυση παρουσιάζονται παρακάτω:

Τρόμος	Κληρονομική μορφή	Μη κληρονομική μορφή
Ναι	126	307
Όχι	28	89

Πίνακας 75: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή του τρόμου στους ασθενείς σε σχέση με την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού για τη νόσο. Άγνωστες περιπτώσεις: 25/575 (4.3%) OR 1.305 [95% CI: 0.813-2.093], $\chi^2 = 1.2201$, p-value= 0.269332

Βραδυκινησία	Κληρονομική μορφή	Μη κληρονομική μορφή
Ναι	143	384
Όχι	6	11

Πίνακας 76: Πίνακας συχνотήτων για την κατανομή της βραδυκινησίας στους ασθενείς σε σχέση με την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού για τη νόσο. Άγνωστες περιπτώσεις: 31/575 (5.4%) OR 0.683 [95% CI: 0.248-1.880], p-value= 0.4222

Διαταραχή αντανακλαστικών στήριξης	Κληρονομική μορφή	Μη κληρονομική μορφή
Ναι	32	109
Όχι	108	277

Πίνακας 77: Πίνακας συχνотήτων για την κατανομή της διαταραχής αντανακλαστικών στήριξης στους ασθενείς σε σχέση με την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού για τη νόσο. Άγνωστες περιπτώσεις: 49/575 (8.5%) OR 0.753 [95% CI: 0.479-1.184], $\chi^2 = 1.5163$, p-value= 0.218183

Διαταραχή βάδισης	Κληρονομική μορφή	Μη κληρονομική μορφή
Ναι	81	217
Όχι	60	159

Πίνακας 78: Πίνακας συχνотήτων για την κατανομή της διαταραχής βάδισης στους ασθενείς σε σχέση με την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού για τη νόσο. Άγνωστες περιπτώσεις: 58/575 (10.1%) OR 0.989 [95% CI: 0.669-1.463], $\chi^2 = 0.003$, p-value= 0.956533

Δυστονία	Κληρονομική μορφή	Μη κληρονομική μορφή
Ναι	18	41
Όχι	123	344

Πίνακας 79: Πίνακας συχνотήτων για την κατανομή της δυστονίας στους ασθενείς σε σχέση με την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού για τη νόσο. Άγνωστες περιπτώσεις: 49/575 (8.5%) OR 1.228 [95% CI: 0.680- 2.218], $\chi^2 = 0.4643$, p-value= 0.495632

Υπέρτονια/ Δυσκαμψία	Κληρονομική μορφή	Μη κληρονομική μορφή
Ναι	125	328
Όχι	23	61

Πίνακας 80: Πίνακας συχνотήτων για την κατανομή της υπέρτονιας/δυσκαμψίας στους ασθενείς σε σχέση με την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού για τη νόσο. Άγνωστες περιπτώσεις: 38/575 (6.6%) OR 1.011 [95% CI: 0.600-1.703], $\chi^2 = 0.0016$, p-value= 0.968011

Κατάθλιψη	Κληρονομική μορφή	Μη κληρονομική μορφή
Ναι	47	100
Όχι	99	289

Πίνακας 81: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή της κατάθλιψης στους ασθενείς σε σχέση με την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού για τη νόσο. Άγνωστες περιπτώσεις: 40/575 (7%) OR 1.372 [95% CI: 0.906- 2.078], $\chi^2= 2.2403$, p-value= 0.134455

Άνοια	Κληρονομική μορφή	Μη κληρονομική μορφή
Ναι	24	41
Όχι	125	345

Πίνακας 82: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή της άνοιας στους ασθενείς σε σχέση με την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού για τη νόσο. Άγνωστες περιπτώσεις: 40/575 (7%) OR 1.616 [95% CI: 0.938- 2.783], $\chi^2= 3.0309$, p-value= 0.081694

Συμπτώματα από το ANΣ	Κληρονομική μορφή	Μη κληρονομική μορφή
Ναι	49	136
Όχι	97	249

Πίνακας 83: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή των συμπτωμάτων από το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα στους ασθενείς σε σχέση με την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού για τη νόσο. Άγνωστες περιπτώσεις: 44/575 (7.6%) OR 0.925 [95% CI: 0.619-1.383], $\chi^2= 0.1449$, p-value= 0.703421

Άλλα ψυχιατρικά συμπτώματα	Κληρονομική μορφή	Μη κληρονομική μορφή
Ναι	27	46
Όχι	116	333

Πίνακας 84: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή των ψυχιατρικών συμπτωμάτων εκτός της κατάθλιψης στους ασθενείς σε σχέση με την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού για τη νόσο. Άγνωστες περιπτώσεις: 53/575 (9.2%) OR 1.685 [95% CI: 1.002-2.834], $\chi^2= 3.9256$, p-value= 0.047558

Κινητικές επιπλοκές	Κληρονομική μορφή	Μη κληρονομική μορφή
Ναι	48	110
Όχι	104	278

Πίνακας 85: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή των κινητικών επιπλοκών στους ασθενείς σε σχέση με την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού για τη νόσο. Άγνωστες περιπτώσεις: 35/575 (6.1%) OR 1.166 [95% CI: 0.776-1.752], $\chi^2= 0.55$, p-value= 0.458334

Στη συνέχεια προχωρήσαμε σε επιμέρους αναλύσεις όσον αφορά τις διακυμάνσεις και τις υπερκινησίες στους ασθενείς με κινητικές επιπλοκές αναλόγως της ύπαρξης ή μη οικογενειακού ιστορικού για τη ΝΠ και λάβαμε τα παρακάτω αποτελέσματα:

Διακυμάνσεις	Κληρονομική μορφή ΝΠ με κινητικές επιπλοκές	ΜΗ Κληρονομική μορφή ΝΠ με κινητικές επιπλοκές
Ναι	43	94
Όχι	3	14

Πίνακας 86: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή των υπερκινησιών στους ασθενείς με κινητικές επιπλοκές αναλόγως της ύπαρξης οικογενειακού ιστορικού. OR 2.1348 [95% CI: 0.5829-7.8184], p-value= 0.3990

Υπερκινησίες	Κληρονομική μορφή ΝΠ με κινητικές επιπλοκές	ΜΗ Κληρονομική μορφή ΝΠ με κινητικές επιπλοκές
Ναι	39	73
Όχι	5	31

Πίνακας 87: Πίνακας συχνοτήτων για την κατανομή των υπερκινησιών στους ασθενείς με κινητικές επιπλοκές αναλόγως της ύπαρξης οικογενειακού ιστορικού. OR 3.3123 [95% CI: 1.1927-9.1991], p-value= 0,0205

Από τα ευρήματα που παρουσιάζονται παραπάνω, παρατηρούμε πως οι στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των συμπτωμάτων και του οικογενειακού ιστορικού για τη νόσο εμφανίζονται στην περίπτωση των άλλων ψυχιατρικών συμπτωμάτων (OR 1.685 [95% CI: 1.002-2.834]). Πιο συγκεκριμένα, βλέπουμε πως η κληρονομική μορφή της νόσου σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα άλλων ψυχιατρικών εκδηλώσεων στους παρκινσονικούς ασθενείς. Ακόμα, παρατηρούμε ότι οι υπερκινησίες είναι αρκετά συχνότερες στους ασθενείς με την κληρονομική μορφή της ΝΠ (OR 3.3123, [95% CI: 1.1927- 9.1991]).

Συγκεντρωτικά, σχετικά με τη διερεύνηση του κινδύνου εμφάνισης κινητικών και μη κινητικών εκδηλώσεων καθώς και κινητικών επιπλοκών στους ασθενείς με νόσο Πάρκινσον κληρονομικής και μη κληρονομικής μορφής τα αποτελέσματα φαίνονται παρακάτω:

Εξεταζόμενος παράγοντας: Κληρονομική μορφή νόσου Πάρκινσον	OR	95% CI		p-value
Έκβαση		Lower Limit	Upper Limit	
τρόμος ηρεμίας	1.305	0.813	2.093	0.269332
δυστονία	1.228	0.680	2.218	0.495632
δυσκαμψία	1.011	0.600	1.703	0.968011
βραδυκινησία	0.683	0.248	1.880	0.4222
διαταραχή βάδισης	0.989	0.669	1.463	0.956533
διαταραχή αντανakλαστικών στήριξης	0.753	0.479	1.184	0.218183
κατάθλιψη	1.372	0.906	2.078	0.134455
άλλα ψυχιατρικά συμπτώματα*	1.685	1.002	2.834	0.047558
διαταραχή ΑΝΣ	0.925	0.619	1.383	0.703421
άνοια	1.616	0.938	2.783	0.081694
κινητικές επιπλοκές	1.166	0.776	1.752	0.458334
διακυμάνσεις	2.1348	0.5829	7.8184	0.3990
υπερκινησίες*	3.3123	1.1927	9.1991	0.0205

Πίνακας 88: Συγκεντρωτικός πίνακας της εκτίμησης των Λόγων Σχετικών Πιθανοτήτων (Odds Ratio) καθώς και των αντίστοιχων 95% Διαστημάτων Εμπιστοσύνης (Confidence Intervals), όσον αφορά την εμφάνιση κινητικών και μη κινητικών εκδηλώσεων καθώς και κινητικών επιπλοκών στους ασθενείς με την κληρονομική μορφή της νόσου έναντι της σποραδικής. Οι συγκρίσεις έγιναν μεταξύ των παρκινσονικών ασθενών με και χωρίς οικογενειακό ιστορικό. Με αστερίσκο σημειώνονται οι περιπτώσεις στατιστικής σημαντικότητας. OR: Odds Ratio, CI: Confidence Interval.

Όπως παρατηρούμε, η κληρονομική μορφή της νόσου Πάρκινσον σχετίζεται με στατιστικά σημαντικά αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης άλλων ψυχιατρικών συμπτωμάτων (εκτός της κατάθλιψης), σε σύγκριση με τη σποραδική μορφή. Αντίθετα, δεν εμφανίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της ύπαρξης ή μη θετικού οικογενειακού ιστορικού για τη νόσο και των υπόλοιπων εξεταζόμενων κινητικών και μη κινητικών εκδηλώσεων καθώς και κινητικών επιπλοκών. Πιο συγκεκριμένα, η σχετική πιθανότητα εμφάνισης άλλων ψυχιατρικών συμπτωμάτων στους ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό για τη νόσο είναι περίπου 0.7

φορές μεγαλύτερη από την ίδια σχετική πιθανότητα όταν δεν υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό. Δηλαδή, η κληρονομική μορφή της νόσου αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης άλλων ψυχιατρικών συμπτωμάτων περίπου κατά 70%, σε σύγκριση με τη σποραδική μορφή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

7.1 ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΘΟΔΟΥ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Όπως ήδη αναφέρθηκε, το ερευνητικό ερώτημα και ο σχεδιασμός της μελέτης καθορίζουν και τη μεθοδολογία της ανάλυσης. Επιλέξαμε στην παρούσα μελέτη για την εξαγωγή συμπερασμάτων τη Θεωρία Πιθανοτήτων, ώστε να καταλήξουμε σε σύντομα και αξιόπιστα αποτελέσματα, υψηλής στατιστικής ευαισθησίας και ισχύος. Ο σχεδιασμός της μελέτης (ασθενών-μαρτύρων, αναδρομική) καθιστά κατάλληλη την εφαρμογή του μέτρου ΛΣΠ, μεταξύ άλλων πιθανοτήτων/κινδύνου. Ο ΛΣΠ αποτελεί το μέτρο σχέσης μεταξύ των συγκρινόμενων πληθυσμών, εκφράζει το μέγεθος αυτής της σχέσης και αν αυτό μειώνεται ή αυξάνεται στους δύο πληθυσμούς. Η ερμηνεία του είναι σχετικά εύκολη, καθώς αναφέρεται σε συγκρίσεις σχετικών πιθανοτήτων, και έτσι μπορεί να δώσει σαφείς και άμεσες πληροφορίες στους κλινικούς ιατρούς και τους ερευνητές. Δεν επελέγησαν άλλες εκτιμήσεις κινδύνου/πιθανοτήτων, γιατί η υπό εξέταση νόσος συγκαταλέγεται στα λεγόμενα «σπάνια» νοσήματα- ως εκ τούτου θεωρητικά, το μέτρο ΛΣΠ προσεγγίζει σημαντικά και άλλες κατηγορίες πιθανοτήτων (Andrade, 2015).

Η συμπληρωματική παράθεση των **95% διαστημάτων εμπιστοσύνης**, εξασφαλίζει μεγαλύτερη αξιοπιστία καθώς :

1. Δηλώνει στατιστική σημαντικότητα, καθώς αν στο διάστημα εμπιστοσύνης συμπεριλαμβάνεται η τιμή «1» το αποτέλεσμα δεν είναι στατιστικά σημαντικό
2. Καθιστά σαφές εάν η ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή αυξάνει ή μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης της έκβασης
3. Επιτρέπει τη σύγκριση προσδιοριστών, συχνοτήτων έκβασης ανάμεσα σε διαφορετικούς πληθυσμούς

4. Παρέχει την δυνατότητα εκτίμησης της ακρίβειας της μέτρησης, καθώς όσο μικρότερο είναι το εύρος ενός διαστήματος εμπιστοσύνης, τόσο μεγαλύτερη είναι η ακρίβεια της μέτρησης (Akobeng, 2008).

Σε αντίθεση με τα παραπάνω, η τιμή p που προκύπτει από τους διάφορους στατιστικούς ελέγχους (όπως το χ^2 Pearson test of independence) , απλά δηλώνει την ύπαρξη ή όχι στατιστικής σημαντικότητας χωρίς να καθιστά σαφές εάν η ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή αυξάνει ή μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης της έκβασης και χωρίς να δείχνει το μέγεθος της σχέσης. Για τους ανωτέρω λόγους, για την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων στη δική μας μελέτη επιλέξαμε τη μέθοδο του ΛΣΠ που αποτελεί το μέτρο σχέσης, και δηλώνει το μέγεθος της σχέσης μεταξύ προσδιοριστή και συχνότητας εμφάνισης της έκβασης, όσο και το αντίστοιχο διάστημα εμπιστοσύνης που δηλώνει την ακρίβεια της μέτρησης. Στην περίπτωση αυτή η τιμή p ουσιαστικά δεν χρειάζεται, καθώς η ύπαρξη ή μη στατιστικής σημαντικότητας φαίνεται από το διάστημα εμπιστοσύνης (Akobeng, 2008). Παρόλα αυτά, προχωρήσαμε επιπλέον στον έλεγχο ανεξαρτησίας χ^2 Pearson στην περίπτωση των ποιοτικών μεταβλητών, προκειμένου να έχουμε για κάθε σχέση την αντίστοιχη τιμή p -value όπως προκύπτει από το συγκεκριμένο στατιστικό τεστ.

7.2 ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΚΗΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΤΗΝ ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟΥΣ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

7.2.1 ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Βασικός στόχος της μελέτης αυτής ήταν να διερευνηθεί η σχέση του καπνίσματος, της κατανάλωσης καφέ καθώς και της έκθεσης σε φυτοφάρμακα με την πιθανότητα εμφάνισης νόσου Πάρκινσον. Τα αποτελέσματα των μέχρι τώρα σχετικών επιδημιολογικών ερευνών είναι σε ορισμένες περιπτώσεις αντικρουόμενα. Η αναγνώριση συγκεκριμένων υπο-πληθυσμών με βάση το γενετικό τους προφίλ είναι ένας από τους τρόπους που θα μπορούσαν να βελτιώσουν το σχεδιασμό των μελετών που διερευνούν την επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων στη νόσο. Έχει πράγματι βρεθεί ότι η αλληλεπίδραση ορισμένων γονιδίων με συγκεκριμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (Polito et al.,

2016). Για παράδειγμα, ο A/G πολυμορφισμός στο εσώνιο 13 του γονιδίου της MAO-B, το οποίο κωδικοποιεί το ένζυμο μονοαμινοξειδάση Β που διασπά την ντοπαμίνη, έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης νόσου Πάρκινσον στην περίπτωση του καπνίσματος. Πιο συγκεκριμένα, το κάπνισμα σε πληθυσμούς με το G αλληλίο βρέθηκε να μειώνει στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, ενώ το αντίθετο αποτέλεσμα βρέθηκε σε πληθυσμούς με το A αλληλίο (Checkoway et al., 1998). Μία άλλη μελέτη επιβεβαίωσε το συγκεκριμένο εύρημα μόνο στην περίπτωση των ανδρών (Kelada et al., 2002). Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί του γονιδίου της SNCA πιθανόν να επηρεάζουν το ρόλο του καπνίσματος στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (Miyake et al., 2010). Ακόμα, μελέτες έχουν δείξει πως συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί του γονιδίου της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NOS), ένζυμο που συμμετέχει στη νευροεκφύλιση στη νόσο Πάρκινσον, επηρεάζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου στην περίπτωση του καπνίσματος (Hancock et al., 2008). Το γεγονός ότι στη δική μας μελέτη λάβαμε υπόψη τα γενετικά δεδομένα της Βιοτράπεζας για ορισμένες από τις πιο συχνές μεταλλάξεις, αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα. Όπως ήδη αναφέρθηκε, από τις στατιστικές αναλύσεις αφαιρέθηκαν οι περιπτώσεις των ασθενών με γνωστή μετάλλαξη στο γονίδιο της SNCA είτε στο γονίδιο GBA, η συμμετοχή των οποίων στις συγκρίσεις πιθανόν να μας έδινε λιγότερο ασφαλή συμπεράσματα, καθώς οι συγκεκριμένες μεταλλάξεις μπορεί να επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου Πάρκινσον στους καπνιστές με άγνωστες, προς το παρόν, αλληλεπιδράσεις.

Γνωρίζουμε πως η νόσος Πάρκινσον είναι περισσότερο συχνή στους άνδρες. Στη δική μας μελέτη, η ομάδα των μαρτύρων αποτελούταν κυρίως από άτομα του άμεσου συγγενικού περιβάλλοντος του ασθενούς, επομένως οι μάρτυρες ήταν περισσότερο πιθανό να είναι γυναίκες, και πιο συγκεκριμένα οι σύζυγοι των ασθενών, όπως φαίνεται από τον πίνακα 9, καθώς και από το γεγονός ότι η ενασχόληση με τα οικιακά βρέθηκε περισσότερο συχνή στην ομάδα των μαρτύρων (πίνακας 11). Επιπλέον, οι άνδρες είναι γνωστό ότι καπνίζουν περισσότερο από τις γυναίκες. Προκειμένου λοιπόν να αποφύγουμε την παρεμβολή του φύλου ως συγχυτικού παράγοντα, προχωρήσαμε σε ξεχωριστή ανάλυση ανάλογα με το φύλο.

Κατά τη διερεύνηση λοιπόν της σχέσης του **καπνίσματος** με την εμφάνιση της νόσου Πάρκινσον στον ελληνικό πληθυσμό από τα δεδομένα της Βιοτράπεζας, βρέθηκε ότι η συχνότητα του καπνίσματος μειώνει μεν αλλά όχι στατιστικά σημαντικά δε την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου όταν η ανάλυση αφορούσε το γενικό σύνολο ανεξαρτήτως φύλου. Όταν όμως η ανάλυση έγινε ανά φύλο, φάνηκε ότι το κάπνισμα σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Τα αποτελέσματα αυτά, συμφωνούν εν γένει με τη διεθνή βιβλιογραφία, όπου οι περισσότερες μελέτες ασθενών-μαρτύρων όπως αναφέραμε πιο πάνω έχουν αναδείξει αντίστροφη σχέση ανάμεσα στο κάπνισμα και τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου Πάρκινσον. Επιπλέον, ενδιαφέρον αποτελεί το εύρημα ότι το κάπνισμα 100 ή περισσότερων τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής σχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης νόσου Πάρκινσον «κανονικής» έναρξης σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων. Το αποτέλεσμα αυτό ενισχύει την υπόθεση ότι το κάπνισμα πιθανόν δρα προστατευτικά έναντι της ΝΠ.

Οι μοριακοί μηχανισμοί με τους οποίους ο καπνός προστατεύει έναντι της νόσου Πάρκινσον αποτελούν αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας. Η νικοτίνη, το κύριο συστατικό του καπνού, έχει την ικανότητα να διεγείρει την απελευθέρωση ντοπαμίνης αλλά και να ασκεί νευροπροστατευτική δράση. Πιο συγκεκριμένα, η νικοτίνη μπορεί να τροποποιήσει τη δράση ορισμένων ενζύμων, όπως της μονοαμινοξειδάσης Β, η οποία όπως αναφέρθηκε προηγουμένως διασπά την ντοπαμίνη συμμετέχοντας έτσι στο μεταβολισμό της. Επιπλέον, η νικοτίνη μπορεί να μεταβάλλει τη δραστηριότητα του συμπλέγματος Ι των μιτοχονδρίων, με αποτέλεσμα τη μείωση του οξειδωτικού στρες (Quik et al., 2009). Ακόμα, η νικοτίνη συνδεόμενη με τους νικοτινικούς υποδοχείς της ακετυλοχολίνης τροποποιεί διάφορες ενδοκυττάρειες οδούς μετάδοσης σήματος. Σε προσυναπτικό επίπεδο, η νικοτίνη διεγείρει την απελευθέρωση πολυάριθμων νευροδιαβιβαστών όπως της σεροτονίνης, της νοραδρεναλίνης, του γλουταμινικού, του γ-αμινοβουτυρικού οξέος αλλά και της ντοπαμίνης. Σε μετασυναπτικό επίπεδο από την άλλη, η νικοτίνη συμμετέχει σε μηχανισμούς νέκρωσης και απόπτωσης (Quik

et al., 2009). Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί ότι ορισμένοι μεταβολίτες της νικοτίνης όπως η κοτινίνη μπορούν να αποτρέψουν τη συσσώρευση της α-συνουκλεΐνης ελαττώνοντας τη νευροεκφυλιστική διεργασία της νόσου (Hong et al., 2009). Εκτός από τη νικοτίνη, άλλες ουσίες που εμπεριέχονται στον καπνό, όπως υδρογονάνθρακες, πυραζίνες, πυριδίνες, φαινόλες, ινδόλες κ.α. έχει βρεθεί ότι μπορούν να μειώσουν τη δραστηριότητα της MAO-B, αυξάνοντας έτσι τη συγκέντρωση της ντοπαμίνης (Castagnoli and Murugesan, 2004).

Ένα άλλο στοιχείο που θα πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι το γεγονός ότι στη δική μας μελέτη η ομάδα των μαρτύρων αποτελούταν συνήθως από άτομα του άμεσου συγγενικού περιβάλλοντος του ασθενούς, τα οποία είναι πολύ πιθανό να διαμένουν στο ίδιο σπίτι με τον ασθενή. Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς αλλά και τα άτομα ελέγχου, ακόμα και αν απάντησαν πως δεν έχουν καπνίσει 100 ή περισσότερα τσιγάρα κατά τη διάρκεια της ζωής τους, ίσως έχουν εκτεθεί στην παθητική μορφή του καπνίσματος (διαμέσου των καπνιστών συζύγων τους). Έχει διαπιστωθεί ότι η προστατευτική επίδραση του καπνίσματος ισχύει ακόμα και στην περίπτωση που αυτό είναι παθητικό (Searles Nielsen et al., 2012). Επομένως, τα αποτελέσματα μας θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή.

Περαιτέρω αναλύσεις θα μπορούσαν να διερευνήσουν κάποιες επιπλέον παραμέτρους, όπως την ηλικία έναρξης καπνίσματος, τη διάρκεια καπνίσματος, τον αριθμό τσιγάρων καπνίσματος την ημέρα, αλλά και την ηλικία διακοπής καπνίσματος σε σχέση με την συχνότητα εμφάνισης της νόσου Πάρκινσον τόσο στο γενικό σύνολο όσο και αναλόγως του φύλου. Επιπλέον, θα ήταν ενδιαφέρον να διερευνηθεί η πιθανή αλληλεπίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου με τις μεταλλάξεις στα γονίδια της SNCA και GBA όσον αφορά τη νόσο Πάρκινσον.

7.2.2 ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΚΑΦΕ

Όσον αφορά την **κατανάλωση καφέ**, τα αποτελέσματα μας δείχνουν πως η κατανάλωση καφέ στο παρελθόν μπορεί να μειώσει την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου Πάρκινσον, η σχέση όμως αυτή δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική στο γενικό σύνολο αλλά ούτε στις ξεχωριστές αναλύσεις ανά φύλο. Με βάση αυτά τα στοιχεία, δεν είναι δυνατό να υποστηριχθεί ότι ο καφές αποτελεί θετικό ή αρνητικό παράγοντα κινδύνου για τη νόσο στον υπό μελέτη

πληθυσμό. Αξίζει να σημειώσουμε ότι οι άγνωστες περιπτώσεις κατά τη διερεύνηση αυτής της σχέσης ήταν ιδιαίτερα πολλές, κάτι που εμποδίζει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναδείξει μία προστατευτική επίδραση του καφέ έναντι της νόσου Πάρκινσον. Σε περαιτέρω αναλύσεις θα ήταν ενδιαφέρον να μελετηθεί η αλληλεπίδραση πιθανών συγκεκριμένων πολυμορφισμών γονιδίων με την καφεΐνη ή άλλες ουσίες του καφέ όσον αφορά την ανάπτυξη της νόσου. Στα πλαίσια αυτά, είναι πολύ ενδιαφέρουσα η αρνητική συσχέτιση κατανάλωσης καφέ με την εμφάνιση ειδικά κληρονομικής μορφής της νόσου Πάρκινσον. Αυτό πιθανώς υποδηλώνει ότι η συσχέτιση με την κατανάλωση καφέ αναδεικνύεται μόνο όταν υπάρχουν συγκεκριμένοι κληρονομήσιμοι γενετικοί παράγοντες. Υπάρχουν αντίστοιχα δεδομένα στη βιβλιογραφία, όπου συγκεκριμένοι γενετικοί παράγοντες παρουσιάζουν συσχέτιση με τη νόσο, μόνο όταν λαμβάνεται υπόψη η κατανάλωση καφέ (Chuang et al., 2016; Hamza et al., 2011; Popat et al., 2011; Yamada-Fowler et al., 2014; Yamada-Fowler and Soderkvist, 2015).

Πιο συγκεκριμένα, είναι γνωστό ότι η καφεΐνη δρα ως ανταγωνιστής του υποδοχέα της αδενοσίνης A2A, ο οποίος κωδικοποιείται από το γονίδιο ADORA2A, και με αυτόν τον τρόπο ενισχύει την ντοπαμινεργική μεταβίβαση. Ενδιαφέρον αποτελεί το εύρημα ότι η αλληλεπίδραση συγκεκριμένων μόνο πολυμορφισμών του γονιδίου ADORA2A με την καφεΐνη προστατεύει έναντι της ΝΠ (Chuang et al., 2016). Επιπλέον, μόνο συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί του γονιδίου CYP1A2 του κυτοχρώματος P450 1A2, που συμμετέχει στον μεταβολισμό της καφεΐνης παράγοντας παραξανθίνη (Popat et al., 2011), έχει βρεθεί ότι επηρεάζουν την πιθανότητα εμφάνισης ΝΠ στην περίπτωση κατανάλωσης καφέ (Chuang et al., 2016). Η συσχέτιση μάλιστα είναι μεγαλύτερη στους ομοζυγώτες (Popat et al., 2011). Ακόμα, έχει βρεθεί μία ιδιαίτερα μεγάλη συσχέτιση μεταξύ του γονιδίου GRIN2A, που αποτελεί τμήμα του υποδοχέα NMDA του γλουταμικού, και της κατανάλωσης καφέ όσον αφορά την εμφάνιση της ΝΠ. Αυτό το εύρημα μπορεί να ερμηνεύει επίσης εν μέρει τη γνωστή επίδραση της υπερδιέγερσης του υποδοχέα NMDA στη νευρωνική καταστροφή και την παθογένεια των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων (Yamada-Fowler et al., 2014). Θα πρέπει να σημειωθεί επίσης ότι εκτός από την καφεΐνη, άλλες ουσίες του καφέ μπορεί να αποτελούν προστατευτικούς

παράγοντες για τη ΝΠ μέσω της αλληλεπίδρασης τους με συγκεκριμένα γονίδια (Yamada-Fowler and Soderkvist, 2015).

Συμπερασματικά, η μεμονωμένη μελέτη της σχέσης συγκεκριμένων γενετικών ή περιβαλλοντικών παραγόντων με τη ΝΠ δεν μπορεί να ερμηνεύσει ολοκληρωτικά την αιτιοπαθογένεια της νόσου, όπως μας έχουν δείξει και αρκετές Genome-Wide Association Studies καθώς και οι μετα-αναλύσεις αυτών (Yamada-Fowler and Soderkvist, 2015). Αντιθέτως, μία πολύπλοκη αλληλεπίδραση του γενετικού προφίλ κάθε ατόμου και των περιβαλλοντικών παραγόντων πιθανότατα αποτελεί την αιτία της ΝΠ. Με δεδομένη την ποικιλομορφία των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων σε κάθε φυλή ή/και γεωγραφική περιοχή (Yamada-Fowler et al., 2014), θα ήταν ενδιαφέρον να μελετηθούν οι αλληλεπιδράσεις των πολυμορφισμών των παραπάνω γονιδίων, και ιδιαίτερα του GRIN2A, με τον καφέ και στον ελληνικό πληθυσμό.

7.2.3 ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΖΙΖΑΝΙΟΚΤΟΝΑ/ ΦΥΤΟΦΑΡΜΑΚΑ

Σχετικά με την **έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα**, οι συσχετίσεις που προέκυψαν από την ανάλυση μας δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, επομένως δεν μπορούμε να καταλήξουμε σε κάποιο δεδομένο συμπέρασμα σχετικά με το ρόλο τους στη ΝΠ στον ελληνικό πληθυσμό. Όπως ήδη αναφέραμε, η εκτίμηση της έκθεσης σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα ήταν προσωπική μέσω του ερωτηματολογίου και δεν βασίστηκε σε αντικειμενικές μετρήσεις. Αυτό συνεισφέρει επίσης σε σφάλματα ανάκλησης. Όπως αναφέραμε στην εισαγωγή, η επίδραση των φυτοφαρμάκων στον ανθρώπινο οργανισμό μπορεί να εμφανιστεί ακόμα και σε περιπτώσεις όπου τα φυτοφάρμακα είναι σε αρκετά μεγάλη απόσταση. Επιπλέον, δεν έγινε εστίαση και διαφοροποίηση της έκθεσης σε συγκεκριμένους τύπους φυτοφαρμάκων ή ζιζανιοκτόνων, επομένως μπορεί έτσι να «χάθηκε» κάποια πιθανή συσχέτιση συγκεκριμένης χημικής ουσίας με τη ΝΠ. Στις ερωτήσεις του ερωτηματολογίου όμως συμπεριλήφθηκαν οι πληροφορίες σχετικά με τη διάρκεια της έκθεσης και το είδος αυτής (αν ήταν ή όχι επαγγελματική). Επομένως θα ήταν χρήσιμο σε επόμενη μελέτη να γίνουν συσχετίσεις με βάση και αυτούς τους διαχωρισμούς.

7.3 ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΚΗΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΠΡΩΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ (<=50 ΕΤΩΝ) ΕΝΑΝΤΙ «ΚΑΝΟΝΙΚΗΣ» ΕΝΑΡΞΗΣ (>50 ΕΤΩΝ) ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΦΥΛΟ, ΤΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΚΘΕΣΗ Η ΜΗ ΣΤΟΥΣ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Από τη στατιστική ανάλυση που προέκυψε κατά τη σύγκριση των παρκινσονικών ασθενών με πρώιμη ηλικία έναρξης (<=50 ετών) και αυτών με «κανονική» ηλικία έναρξης (>50 ετών), παρατηρούμε καταρχάς ότι η σχετική πιθανότητα εμφάνισης νόσου Πάρκινσον πρώιμης έναρξης όταν υπάρχει θετικό **οικογενειακό ιστορικό** είναι μεγαλύτερη από την ίδια σχετική πιθανότητα όταν δεν υπάρχει. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τη διεθνή βιβλιογραφία, καθώς επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ύπαρξη θετικού οικογενειακού ιστορικού στους παρκινσονικούς ασθενείς, δηλαδή η κληρονομική μορφή της νόσου σχετίζεται με μικρότερη ηλικία έναρξης, <= 50 ετών (van der Merwe et al., 2012). Το γεγονός αυτό είναι αναμενόμενο, καθώς γενικά οι γενετικοί παράγοντες κινδύνου διαδραματίζουν σημαντικότερο ρόλο στην εμφάνιση της νόσου Πάρκινσον πρώιμης έναρξης έναντι «κανονικής» (Camargos et al., 2009).

Πιο συγκεκριμένα, εκτός από τις μεταλλάξεις στο γονίδιο της SNCA που είναι γνωστό ότι συσχετίζονται με τη νόσο Πάρκινσον και αφαιρέθηκαν από τις αναλύσεις μας, έχει βρεθεί ότι οι **μεταλλάξεις** στο γονίδιο της parkin (PARK2) αποτελούν την πιο συχνή αιτία εκδήλωσης νόσου Πάρκινσον πρώιμης έναρξης (<=50 ετών) (Klein et al., 2007). Έχουν εντοπισθεί περισσότερες από 100 γνωστές μεταλλάξεις στο γονίδιο της parkin (σημειακές μεταλλάξεις, διαγραφές ή πολλαπλασιασμοί εξωνίων) (Lucking et al., 2000). Στον ευρωπαϊκό πληθυσμό οι μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό ευθύνονται για το 50% των κληρονομικών και το 20% των σποραδικών μορφών της νόσου Πάρκινσον πρώιμης έναρξης (Lucking et al., 2000). Ακόμα, μεταλλάξεις στο γονίδιο PINK1 (PARK6) έχει βρεθεί ότι σχετίζονται αιτιολογικά με τη νόσο ιδιαίτερα σε πρώιμη ηλικία έναρξης. Πιο συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι το 1-7% των περιπτώσεων νόσου Πάρκινσον πρώιμης έναρξης οφείλονται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό, με αποτέλεσμα να αποτελεί μέχρι στιγμής τον δεύτερο πιο συχνό αίτιο της νόσου Πάρκινσον πρώιμης έναρξης (Valente et al., 2004). Ένα ακόμα γονίδιο που σχετίζεται με τη νόσο Πάρκινσον είναι το DJ-1 (PARK7), που αποτελεί περίπου το 1% των περιπτώσεων νόσου

Πάρκινσον με πρώιμη ηλικία έναρξης (Lockhart et al., 2004). Επιπρόσθετα, μεταλλάξεις στο γονίδιο της LRRK2 (PARK8) έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με το 2% των σποραδικών μορφών και το 10% των κληρονομικών μορφών της νόσου, οι οποίες όμως συνήθως αποτελούν περιπτώσεις «κανονικής» έναρξης της νόσου και όχι πρώιμης (Mata et al., 2013). Πρέπει να σημειωθεί ότι σε γενετική μελέτη ενός υποπληθυσμού του υλικού της Βιοτράπεζας μεταλλάξεις σε αυτά τα γνωστά γονίδια ήταν ιδιαίτερα σπάνιες (Bozi et al., 2014). Πρέπει λοιπόν να υποτεθεί ότι υπάρχει μέχρι στιγμής κάποιος ανεξιχνίαστος γενετικός παράγοντας που προδιαθέτει σε πρώιμη ηλικία έναρξης νόσου Πάρκινσον.

Το γεγονός ότι ορισμένες από τις μεταλλάξεις στα παραπάνω γονίδια αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για τη νόσο, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι πιθανόν αλληλεπιδράσεις διαφορετικών γονιδίων μεταξύ τους αλλά και αλληλεπιδράσεις γονιδίων με περιβαλλοντικούς παράγοντες έχουν καθοριστικό ρόλο για την εμφάνιση της νόσου. Επιπλέον, η γεωγραφική περιοχή διαδραματίζει ιδιαίτερο ρόλο στην εμφάνιση συγκεκριμένων μεταλλάξεων στα γονίδια που έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση της νόσου Πάρκινσον (Camargos et al., 2009). Επομένως, θα ήταν ενδιαφέρον να γίνει περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων της ελληνικής Βιοτράπεζας προκειμένου να συσχετισθεί η ηλικία έναρξης της νόσου με την ύπαρξη συγκεκριμένων μεταλλάξεων ανά γεωγραφική περιοχή στα μελετώμενα γονίδια των ασθενών, αλλά και οι αλληλεπιδράσεις μεταλλάξεων με περιβαλλοντικούς παράγοντες για την εκδήλωση της νόσου.

Εκτός από το οικογενειακό ιστορικό, παρατηρούμε επίσης πως το **γυναικείο φύλο** σχετίζεται με τη ΝΠ πρώιμης έναρξης έναντι «κανονικής», αν και η διαφορά αυτή οριακά δεν είναι στατιστικά σημαντική. Γενικότερα γνωρίζουμε πως το άρρεν φύλο σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα ΝΠ και οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι συσχετίζεται επίσης με μικρότερη ηλικία έναρξης (Gillies et al., 2014). Τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης θα μπορούσαν ίσως να εξηγηθούν από το γεγονός ότι ο βαθμός της προστατευτικής επίδρασης των διαφόρων ορμονικών ή και περιβαλλοντικών παραγόντων έναντι της ΝΠ στις γυναίκες που περιγράψαμε στην εισαγωγή μειώνεται στην περίπτωση ΝΠ πρώιμης έναρξης, στην οποία άγνωστοι μέχρι στιγμής γενετικοί παράγοντες πιθανότατα διαδραματίζουν ισχυρότερο ρόλο. Το γεγονός ότι η συσχέτιση μεταξύ φύλου και ηλικίας έναρξης ΝΠ δεν βγήκε οριακά στατιστικά σημαντική, ίσως

μπορεί να εξηγηθεί από το σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος της ομάδας των ασθενών πρώιμης έναρξης. Θα ήταν ενδιαφέρον να γίνει ξανά η ίδια ανάλυση των δεδομένων της Βιοτράπεζας στο μέλλον, όταν ο αριθμός των συμμετεχόντων της Βιοτράπεζας θα είναι και μεγαλύτερος.

Όσον αφορά την έκθεση στους περιβαλλοντικούς παράγοντες, βλέπουμε πως το ιστορικό **καπνίσματος** 100 ή περισσότερων τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής είναι πιθανόν περισσότερο συχνό στους ασθενείς με νόσο Πάρκινσον πρώιμης έναρξης έναντι «κανονικής». Μία υπόθεση που θα μπορούσε να ερμηνεύσει το εύρημα αυτό θα ήταν ότι το κάπνισμα πιθανόν να επισπεύδει την εμφάνιση της νόσου Πάρκινσον σε ηλικία μικρότερη των 50 ετών, ενώ η απουσία καπνίσματος αντίστοιχα να την καθυστερεί. Η εξήγηση όμως αυτή είναι σχετικά απίθανο να είναι σωστή, καθώς έρχεται γενικώς σε αντίθεση με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας, όπου φαίνεται ότι το κάπνισμα προστατεύει έναντι της νόσου (Li et al., 2015), επομένως θα αναμέναμε να καθυστερεί και την ηλικία έναρξης της. Πράγματι, μία μελέτη του 2009 έδειξε ότι το κάπνισμα καθυστερεί την ηλικία έναρξης της νόσου Πάρκινσον κατά 3,2 έτη ($P < 0,05$) (Kandimov et al., 2009). Μία άλλη έρευνα έδειξε ότι το κάπνισμα δεν φαίνεται να καθυστερεί την εμφάνιση της νόσου (Martinez-Rumayor et al., 2009). Παρόλα αυτά όμως, μία μελέτη του 2005 που διερεύνησε την επίδραση διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου όσον αφορά την ηλικία έναρξης της νόσου Πάρκινσον, έδειξε ότι το κάπνισμα προδιαθέτει για πρωιμότερη ηλικία έναρξης της νόσου Πάρκινσον, κάτω των 50 ετών έναντι «κανονικής» άνω των 50 ετών (Klodowska-Duda et al., 2005). Όσον αφορά τον τρόπο με τον οποίο το κάπνισμα πιθανόν να επηρεάζει την ηλικία έναρξης της νόσου στους παρκινσονικούς ασθενείς, ενδιαφέρον είναι το εύρημα μιας πρόσφατης μελέτης που διερεύνησε το ρόλο συγκεκριμένων πολυμορφισμών ορισμένων γονιδίων (CHRNA5, CHRNA3, CHRNA4), τα οποία συμμετέχουν σε μηχανισμούς εξάρτησης στη νικοτίνη. Πιο συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι ένας συγκεκριμένος πολυμορφισμός με γονότυπο “CC” στο γονίδιο **CHRNA5** (rs588765) συσχετίζεται με καθυστερημένη έναρξη της ΝΠ στην περίπτωση των καπνιστών, σε σύγκριση με τους γονοτύπους “CT” και “TT” του συγκεκριμένου γονιδίου. Αντίθετα, στους μη καπνιστές δε βρέθηκε κάποια συσχέτιση των γονοτύπων αυτών με την ηλικία έναρξης της ΝΠ. Ακόμα, στη συγκεκριμένη μελέτη παρατηρήθηκε πως ο “CC” γονότυπος σχετίζεται με

μειωμένα επίπεδα CHRNA5 mRNA στο μετωπιαίο φλοιό (Greenbaum et al., 2013). Επομένως, είναι πιθανή η επιρροή ενός ή περισσότερων γενετικών παραγόντων στη σχέση μεταξύ καπνίσματος και ηλικίας έναρξης της νόσου Πάρκινσον, που θα μπορούσε να εξηγήσει τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών. Από όσο μπορούμε να γνωρίζουμε όμως δεν έχει βρεθεί μέχρι στιγμής πολυμορφισμός σε γονίδιο που η αλληλεπίδραση του με το κάπνισμα να οδηγεί σε πρωιμότερη ηλικία έναρξης της νόσου. Προκειμένου να διερευνήσουμε τη συσχέτιση της ηλικίας έναρξης της νόσου με το κάπνισμα, προχωρήσαμε επιπλέον σε μελέτη της συσχέτισης των ποσοτικών μεταβλητών: έτη καπνίσματος και ηλικία έναρξης της νόσου κατά την οποία η συσχέτιση δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική. Το εύρημα αυτό μας απομακρύνει ακόμα περισσότερο από την συγκεκριμένη υπόθεση.

Μια πιο πιθανή εξήγηση της συσχέτισης του καπνίσματος με την πρώιμη ηλικία έναρξης της ΝΠ θα μπορούσε να είναι ότι οι ασθενείς με νόσο Πάρκινσον πρώιμης έναρξης έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης γενετικών μεταλλάξεων και επομένως ισχυρότερη γενετική προδιάθεση, με αποτέλεσμα να «χάνεται» σε αυτή την υποομάδα ο προστατευτικός ρόλος του καπνίσματος έναντι της νόσου Πάρκινσον που παρατηρούμε στις μεγαλύτερες ηλικίες. Παρόλο που στη δική μας μελέτη αφαιρέσαμε τις περιπτώσεις των ασθενών για τις οποίες βρέθηκε γενετική μετάλλαξη, είναι πολύ πιθανό στην ομάδα αυτή των ασθενών να υπάρχουν άλλες γενετικές μεταλλάξεις οι οποίες δεν έχουν αναγνωρισθεί και εντοπισθεί ακόμα, και επομένως δεν ελέγχθηκαν και στη δική μας μελέτη. Επομένως, όπως φαίνεται συνολικά από τα αποτελέσματα μας, το κάπνισμα πιθανόν αποτελεί προστατευτικό παράγοντα έναντι της νόσου κυρίως σε άτομα άνω των 50 ετών. Ακόμα, θα πρέπει να τονίσουμε ότι τα δεδομένα αυτά θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή καθώς το συνολικό δείγμα των παρκινσονικών ασθενών πρώιμης έναρξης είναι σχετικά μικρό. Επιπλέον, θα ήταν ενδιαφέρον σε επόμενη μελέτη να διερευνηθεί η πιθανή αλληλεπίδραση του καπνίσματος με τις μελετώμενες μεταλλάξεις του πληθυσμού της Βιοτράπεζας, προκειμένου να διαπιστωθεί αν η νικοτίνη ή άλλη ουσία του καπνού προδιαθέτει σε νόσο Πάρκινσον αναλόγως της ύπαρξης συγκεκριμένων μεταλλάξεων.

Όσον αφορά την κατανάλωση καφέ και την έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/φυτοφάρμακα δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις σχετικά με την ηλικία έναρξης της νόσου

Πάρκινσον. Τα αντίστοιχα δεδομένα της βιβλιογραφίας είναι σχετικά ελλιπή. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πρωιμότερης έναρξης ΝΠ στην περίπτωση έκθεσης σε φυτοφάρμακα, αλλά στο δικό μας δείγμα δεν αναδείχθηκε αντίστοιχη σχέση. Όσον αφορά την κατανάλωση, θα πρέπει να τονίσουμε ξανά τις πολλές άγνωστες περιπτώσεις στο δείγμα μας, και όσον αφορά την έκθεση στα φυτοφάρμακα, οι λόγοι για τους οποίους δεν αναδείχθηκε σχέση ανάμεσα στους ασθενείς με ΝΠ και τους μάρτυρες μπορεί να εξηγούν επίσης εν μέρει το ότι δεν αναδείξαμε κάποια συσχέτιση σε αυτή την περίπτωση.

7.4 ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΚΗΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΩΝ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΠΡΩΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ (<=50 ΕΤΩΝ) ΕΝΑΝΤΙ «ΚΑΝΟΝΙΚΗΣ» ΕΝΑΡΞΗΣ (>50 ΕΤΩΝ)

Η νόσος Πάρκινσον είναι μία κλινικά ετερογενής ασθένεια, όσον αφορά τις κινητικές και τις μη κινητικές της εκδηλώσεις, καθώς και τις κινητικές επιπλοκές από την ντοπαμινεργική αγωγή. Η παθογενετική βάση αυτής της ετερογένειας παραμένει ασαφής, αλλά ο γονότυπος και η ηλικία έναρξης θεωρούνται από τους σημαντικότερους παράγοντες που καθορίζουν τα ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου (Wickremaratchi et al., 2011). Στη δική μας μελέτη, βρέθηκε ότι οι ασθενείς που εκδηλώνουν νόσο Πάρκινσον σε ηλικία μικρότερη των 50 ετών εμφανίζουν συχνότερα **δυστονία** και κινητικές επιπλοκές, κάτι που συμφωνεί με τα αποτελέσματα των περισσότερων μελετών. Η δυστονία αποτελεί μία κινητική εκδήλωση της νόσου, η οποία μπορεί να εμφανιστεί είτε σαν σύμπτωμα πριν την έναρξη της ντοπαμινεργικής αγωγής, αλλά και σαν χαρακτηριστικό σημείο της περιόδου «off». Έχει παρατηρηθεί ότι η δυστονία των άκρων σχετιζόμενη με την άσκηση αποτελεί χαρακτηριστικό της νόσου Πάρκινσον πρώιμης έναρξης, ιδιαίτερα της νεανικής μορφής της νόσου με μεταλλάξεις στο γονίδιο parkin που κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Η δυστονία συχνά αποτελεί πρώτο σύμπτωμα της νόσου Πάρκινσον πρώιμης έναρξης με συχνότητα που κυμαίνεται από 14% έως 57%. Η δυστονία ιδιαίτερα στους άκρους πόδες που παρατηρείται κατά την περίοδο «off» είναι επίσης περισσότερο συχνή στους ασθενείς με νόσο Πάρκινσον πρώιμης έναρξης με συχνότητα 30%-59%. Παρόλο που στη δική μας μελέτη δεν έγινε κάποιος διαχωρισμός

ανάμεσα σε αυτές τις περιπτώσεις, τα αποτελέσματα μας αποτελούν μία σαφή ένδειξη ότι εν γένει η δυστονία εμφανίζεται συχνότερα στη νόσο Πάρκινσον πρώιμης έναρξης, κάτι που όπως συζητήθηκε συμφωνεί με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας (Al-Rumayyan et al., 2017; Wickremaratchi et al., 2009; Wickremaratchi et al., 2011). Ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός αυτού του φαινομένου παραμένει ακόμα ασαφής.

Σχετικά με τις **κινητικές επιπλοκές**, έχει επίσης φανεί ότι οι ασθενείς που αναπτύσσουν ΝΠ σε ηλικία μικρότερη των 50 ετών εμφανίζουν συχνότερα διακυμάνσεις προκαλούμενες από τη λεβοντόπα, η συχνότητα των οποίων μειώνεται με την μεγαλύτερη ηλικία έναρξης της νόσου (Cerasa et al., 2013). Επιπλέον, έχει επίσης βρεθεί ότι οι ασθενείς με πρωιμότερη ηλικία έναρξης ΝΠ αναπτύσσουν μεγαλύτερης βαρύτητας κινητικές επιπλοκές (Ferguson et al., 2016). Τα δικά μας αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με πρώιμη ηλικία έναρξης της νόσου εμφανίζουν συχνότερα κινητικές επιπλοκές, στην περίπτωση που δεν έγινε διαχωρισμός μεταξύ τους (διακυμάνσεις ή υπερκινησίες). Στην περίπτωση που έγινε ξεχωριστή ανάλυση ανάμεσα στις διακυμάνσεις και τις υπερκινησίες δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Ο λόγος μπορεί να είναι το μικρό μέγεθος του δείγματος των ασθενών με κινητικές επιπλοκές, το οποίο δεν μας επέτρεψε να καταλήξουμε σε σχετικά μικρό εύρος διαστήματος εμπιστοσύνης και στατιστική σημαντικότητα. Όπως προέκυψε κατά τη σύγκριση των ομάδων των ασθενών με ΝΠ πρώιμης και «κανονικής» ηλικίας έναρξης, η διάρκεια της νόσου αλλά και της ντοπαμινεργικής αγωγής είναι στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες στην περίπτωση των ασθενών με πρώιμη ηλικία έναρξης. Τα δεδομένα αυτά θα μπορούσαν να εξηγήσουν τη μεγαλύτερη συχνότητα κινητικών επιπλοκών που παρατηρήθηκαν στην ομάδα των ασθενών με πρώιμης έναρξης ΝΠ, όπως έχει επίσης διατυπωθεί σε προηγούμενες αντίστοιχες μελέτες (Schrag and Quinn, 2000). Ακόμα, κάποιος γενετικός παράγοντας θα μπορούσε να σχετίζεται με την επιρρέπεια των ασθενών στην ανάπτυξη κινητικών επιπλοκών, διακυμάνσεων ή/και υπερκινησιών, κάτι που θα μπορούσε να ερμηνεύσει τη μεγαλύτερη συχνότητα τους στους ασθενείς με πρώιμης έναρξης ΝΠ.

7.5 ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΚΗΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΩΝ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΜΕ ΘΕΤΙΚΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΣΟ ΕΝΑΝΤΙ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΧΩΡΙΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΓΙ ΑΥΤΗ

Τέλος, από τη στατιστική ανάλυση που προέκυψε κατά τη σύγκριση της κληρονομικής και σποραδικής μορφής της ΝΠ, παρατηρούμε ότι η συχνότητα των **ψυχιατρικών εκδηλώσεων** εκτός της κατάθλιψης είναι μεγαλύτερη στην περίπτωση της κληρονομικής έναντι της σποραδικής μορφής της νόσου στον ελληνικό πληθυσμό. Με τον όρο ψυχιατρικές εκδηλώσεις εκτός της κατάθλιψης αναφερόμαστε κυρίως στις ψυχωσικές διαταραχές, οι οποίες συχνότερα εκδηλώνονται με τη μορφή οπτικών ψευδαισθήσεων. Είναι γνωστό ότι η μεγάλη διάρκεια της νόσου και της ντοπαμινεργικής αγωγής καθώς και η νοητική έκπτωση αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση ψύχωσης. Εδώ αξίζει να τονίσουμε ότι έχουν βρεθεί συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί οι οποίοι σχετίζονται με την πιθανότητα ανάπτυξης ψύχωσης στους παρκινσονικούς ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, έχουν μελετηθεί πολυμορφισμοί σε γονίδια σχετικά με την απολιποπρωτεΐνη E, το σύστημα της χολοκυστοκινίνης, τους υποδοχείς και μεταφορείς της ντοπαμίνης, της σεροτονίνης, της COMT, το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης και την πρωτεΐνη tau. Αν και ορισμένα από τα ευρήματα των μελετών αυτών είναι αντικρουόμενα, αξίζει να αναφέρουμε ότι στις περισσότερες μελέτες έχει βρεθεί ότι ο πολυμορφισμός - 45C > T στο γονίδιο της χολοκυστοκινίνης σχετίζεται με την πιθανότητα εμφάνισης οπτικών ψευδαισθήσεων στους ασθενείς με ΝΠ (Lenka et al., 2016). Επιπλέον, πολυμορφισμοί στο γονίδιο ApoE, μιας λιποπρωτεΐνης που συμμετέχει στο μεταβολισμό του αμυλοειδούς στον εγκέφαλο και σχετίζεται με τη νόσο Αλτσχάιμερ, έχει βρεθεί ότι μπορεί να σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης οπτικών ψευδαισθήσεων προκαλούμενων από τη λεβοντόπα στη ΝΠ (de la Fuente-Fernandez et al., 1999). Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, βλέπουμε πως οι παρκινσονικοί ασθενείς με μεταλλάξεις στα γονίδια PINK1 και LRRK2 αναπτύσσουν συχνότερα ψυχιατρικές εκδηλώσεις σε σύγκριση με τις σποραδικές μορφές της ΝΠ (Kasten et al., 2010). Ακόμα, ενδιαφέρον αποτελεί το εύρημα ότι συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί του DAT γονιδίου σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ψύχωσης στους ασθενείς με ΝΠ οι οποίοι είναι υπό αγωγή με

λεβοντόπα (Kaiser et al., 2003). Επιπρόσθετα, πολυμορφισμοί στο γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη tau, το MART, έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης οπτικών ψευδαισθήσεων στη ΝΠ (Parapetropoulos et al., 2007). Με δεδομένο ότι οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί των ψυχωσικών συμπτωμάτων στη ΝΠ παραμένουν ασαφείς, θα ήταν ενδιαφέρον να μελετηθούν στον ελληνικό πληθυσμό συσχετίσεις πολυμορφισμοί ή μεταλλάξεις συγκεκριμένων γονιδίων με τις ψυχιατρικές εκδηλώσεις της ΝΠ.

Επιπλέον, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με την κληρονομική μορφή της ΝΠ εμφανίζουν συχνότερα **υπερκινησίες** σε σύγκριση με τους ασθενείς με τη σποραδική μορφή. Με τον όρο υπερκινησίες όπως έχουμε ήδη περιγράψει αναφερόμαστε κυρίως σε ακούσιες κινήσεις που αφορούν συνήθως στερεοτυπίες, χορεία, βαλλισμό και μυόκλωνο (Jankovic, 2005a). Το εύρημα μας αυτό συμφωνεί με αντίστοιχα δεδομένα της βιβλιογραφίας (Parapetropoulos et al., 2004), και θα μπορούσε να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η μέση τιμή της διάρκειας της νόσου είναι στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα των ασθενών με οικογενειακό ιστορικό, κάτι που επίσης έχει διατυπωθεί ήδη σε άλλες αντίστοιχες μελέτες (Kum et al., 2009). Επιπλέον, ενδιαφέρον αποτελεί το εύρημα ότι συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί του γονιδίου του υποδοχέα D2 της ντοπαμίνης σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης υπερκινησιών προκαλούμενων από τη λεβοντόπα (Oliveri et al., 1999). Ακόμα, έχουν εντοπισθεί συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί του γονιδίου DAT που σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης υπερκινησιών στους παρκινσονικούς ασθενείς (Kaiser et al., 2003). Επομένως είναι πιθανό κληρονομήσιμοι γενετικοί παράγοντες να διαδραματίζουν ιδιαίτερο ρόλο στην εμφάνιση υπερκινησιών στους παρκινσονικούς ασθενείς.

7.6 ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στα πλεονεκτήματα της μελέτης αυτής συμπεριλαμβάνονται το ιδιαίτερα μεγάλο μέγεθος δείγματος, καθώς και το γεγονός ότι για τη διερεύνηση της επίδρασης των περιβαλλοντικών παραγόντων στην εμφάνιση της νόσου Πάρκινσον λάβαμε υπόψη μας τα γενετικά δεδομένα της Βιοτράπεζας. Επιπλέον, για τη στατιστική ανάλυση επιλέξαμε το ΛΣΠ, κάτι που όπως συζητήθηκε προηγουμένως συμβάλλει στην εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων. Από

την άλλη, η πολύ αυστηρή τήρηση της αρχής ότι δεν πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στο εύρος του Confidence Interval το 1, ακόμα και σε περιπτώσεις που η τάση διαφορών είναι εμφανής, μπορεί να οδηγήσει σε λάθη τύπου 2, όπου ενώ υπάρχει συσχέτιση, αυτή δεν αναδεικνύεται με τρόπο σημαντικό. Επομένως, παραθέτουμε επιπλέον τις τιμές p όσον αφορά την ύπαρξη στατιστικά σημαντικής σχέσης μεταξύ των εξεταζόμενων μεταβλητών χρησιμοποιώντας το στατιστικό τεστ χ^2 του Pearson, έχοντας ορίσει σαν επίπεδο σημαντικότητας το 0,05. Ακόμα, όπως ήδη αναφέραμε, το γεγονός ότι τα δεδομένα μας προέρχονται από την ελληνική Βιοτράπεζα για τη νόσο Πάρκινσον αυξάνει την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων μας, καθώς η λήψη των πληροφοριών, η καταχώρηση των δεδομένων και ο έλεγχος τους έχουν γίνει ιδιαίτερα προσεκτικά. Επιπλέον, το μεγαλύτερο μέρος του δείγματος μας αφορά ασθενείς και μάρτυρες που επισκέφθηκαν το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αττικών προερχόμενοι από ένα ευρύ τμήμα της χώρας, γεγονός που καθιστά το δείγμα μας ετερογενές και τη γενίκευση των συμπερασμάτων μας, τουλάχιστον όσον αφορά τον ελληνικό πληθυσμό, περισσότερο ασφαλή.

Θα πρέπει να λάβουμε υπόψη μας ότι σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως η κατανάλωση καφέ στο παρελθόν, ο αριθμός των άγνωστων τιμών των μεταβλητών ήταν ιδιαίτερα μεγάλος. Το ποσοστό των άγνωστων περιπτώσεων και η διερεύνηση της πιθανότητας αυτές να είναι τυχαίες ή όχι είναι σημαντικοί παράγοντες της αντιπροσωπευτικότητας του δείγματος. Κατά την καταχώρηση των δεδομένων στην ιστοσελίδα, παρατηρήσαμε, όσο αυτό ήταν δυνατό, πως οι άγνωστες τιμές δε συσχετίζονταν σταθερά με συγκεκριμένες παραμέτρους ή ερευνητές. Επομένως, θεωρήσαμε ότι η κατανομή των άγνωστων τιμών ήταν, από όσο μπορούσαμε να συμπεράνουμε στο στάδιο της ανάλυσης, τυχαία. Σε κάποιες περιπτώσεις οι άγνωστες τιμές μπορούσαν να συμπληρωθούν μέσω της κοινής λογικής (πχ οι μάρτυρες εξορισμού δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό κατά την επιλογή τους ή η τοποθεσία διαμονής στην περίπτωση του δήμου Αθηναίων είναι αστική). Ακόμα, οι απαντήσεις στα ερωτήματα του ερωτηματολογίου όσον αφορά την έκθεση στους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου αποτελούσαν τις προσωπικές εκτιμήσεις της έκθεσης των συμμετεχόντων σε αυτούς τους παράγοντες και δεν έγιναν με απόλυτα αντικειμενικό τρόπο. Εδώ λοιπόν πιθανόν να υπεισέρχονται σφάλματα ανάκλησης (οι ασθενείς με νόσο Πάρκινσον πιθανόν να υπερεκτιμούν την προηγηθείσα έκθεση τους σε φυτοφάρμακα, προκειμένου να αποδώσουν σε κάποια «αιτία» τη νόσο τους).

Η μείωση του συστηματικού σφάλματος πληροφορίας και του ποσοστού των αγνώστων τιμών μπορεί να επιτευχθεί κατά το σχεδιασμό και όχι κατά την ανάλυση των δεδομένων, επομένως αναφερόμαστε σε αυτή προκειμένου κυρίως να τονισθεί η σημασία τους σε επόμενες αντίστοιχες μελέτες.

Μία ιδιαιτερότητα της δικής μας μελέτης είναι το γεγονός ότι αυτή δεν ξεκίνησε με κάποια αρχική υπόθεση την οποία θα επιχειρούσαμε να επιβεβαιώσουμε με το σχεδιασμό συγκεκριμένης μεθοδολογίας και τη συλλογή των κατάλληλων δεδομένων. Η μελέτη αυτή βασίστηκε στην ανάλυση των ήδη υπαρχόντων στοιχείων της ελληνικής Βιοτράπεζας για τη νόσο Πάρκινσον, της οποίας κεντρικός στόχος είναι η ανάδειξη γενετικών μεταλλάξεων που πιθανόν σχετίζονται με τη νόσο Πάρκινσον, και πιθανών συσχετίσεων τους με δημογραφικά δεδομένα ή περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου. Έγινε μία προσπάθεια περιγραφικής και επαγωγικής στατιστικής ανάλυσης των δεδομένων αυτών, για την οποία επιλέξαμε οι βασικές μας συγκρίσεις να διεξαχθούν ανάμεσα στις ομάδες: α) ασθενείς – μάρτυρες β) κληρονομική μορφή και μη κληρονομική μορφή της νόσου γ) νόσος Πάρκινσον πρώιμης έναντι «κανονικής» έναρξης με ηλικιακό όριο αυτό των 50 ετών. Για την εξαγωγή συμπερασμάτων όσον αφορά τα ποσοτικά χαρακτηριστικά, όπως η ηλικία έναρξης της νόσου, επιλέξαμε να διχοτομήσουμε τα δεδομένα σε δύο ποιοτικά χαρακτηριστικά (νόσος Πάρκινσον πρώιμης έναρξης ≤ 50 ετών έναντι «κανονικής» > 50 ετών) προκειμένου να προχωρήσουμε σε στατιστική ανάλυση. Από την ανάλυση αυτή πήραμε μία βασική εικόνα για τα δεδομένα της Βιοτράπεζας και καταλήξαμε σε ενδιαφέροντα συμπεράσματα, στα οποία θα μπορούσαμε να βασιστούμε αργότερα για περαιτέρω στατιστικές αναλύσεις. Μετέπειτα μελέτες θα μπορούσαν να λάβουν επιπλέον υπόψη τους τη βαρύτητα της νόσου χρησιμοποιώντας τα δεδομένα της κλίμακας H&Y και UPDRS III, τη συνέργεια γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, καθώς και τα ποσοτικά χαρακτηριστικά που περιλαμβάνονται στη Βιοτράπεζα όσον αφορά την έκθεση στους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου, τη δόση της ντοπαμινεργικής αγωγής κ.α. , προκειμένου να κατανοήσουμε βαθύτερα την αλληλεπίδραση των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων και την αιτιοπαθογένεια της νόσου, κάτι που πιθανόν θα βοηθούσε στην ανάπτυξη βιοδεικτών ή και εξατομικευμένης θεραπείας.

Συνοψίζοντας, θα μπορούσαμε να πούμε ότι οι το κάπνισμα πιθανόν προστατεύει έναντι της ΝΠ τόσο στους άνδρες όσο και τις γυναίκες, καθώς και έναντι της ΝΠ «κανονικής» έναρξης σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Όσον αφορά την έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Επιπλέον βλέπουμε πως οι ασθενείς με πρώιμης έναρξης ΝΠ (≤ 50 ετών) τείνουν να είναι συχνότερα γυναίκες, να έχουν συχνότερα οικογενειακό ιστορικό, να είναι συχνότερα καπνιστές και να εμφανίζουν συχνότερα κινητικές επιπλοκές σε σύγκριση με τους ασθενείς με «κανονικής» έναρξης ΝΠ. Επιπρόσθετα, παρατηρούμε πως οι ασθενείς με την κληρονομική μορφή της ΝΠ εμφανίζουν πρωιμότερη ηλικία έναρξης (≤ 50 ετών), αναπτύσσουν συχνότερα ψυχιατρικές διαταραχές εκτός της κατάθλιψης (κυρίως αναφερόμενοι στις ψυχωσικές εκδηλώσεις) και συχνότερα υπερκινησίες προκαλούμενες από τη θεραπεία με λεβοντόπα. Ακόμα, βλέπουμε πως η κατανάλωση καφέ προστατεύει έναντι της ΝΠ μόνο στην περίπτωση κληρονομικής μορφής αυτής σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Επομένως, θα μπορούσαμε να πούμε πως οι ασθενείς με ΝΠ πρώιμης έναρξης καθώς και οι ασθενείς με την κληρονομική μορφή αυτής εμφανίζουν ένα διαφορετικό προφίλ σε σύγκριση με εκείνους με «κανονική» ηλικία έναρξης της νόσου και τη σποραδική μορφή αυτής αντίστοιχα, όσον αφορά τους παράγοντες που περιγράψαμε πιο πάνω.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά λοιπόν, μπορούμε να πούμε ότι στον ελληνικό πληθυσμό:

1. Το κάπνισμα σχετίζεται πιθανόν αρνητικά με την πιθανότητα ανάπτυξης νόσου Πάρκινσον, τόσο στην περίπτωση των ανδρών όσο και των γυναικών, και επίσης στην υποομάδα με «κανονική» αλλά όχι πρώιμη έναρξη
2. Το ιστορικό καπνίσματος είναι πιθανόν περισσότερο συχνό στους ασθενείς με πρώιμη ηλικία έναρξης της νόσου Πάρκινσον έναντι «κανονικής»
3. Το θετικό οικογενειακό ιστορικό για τη νόσο Πάρκινσον πιθανόν σχετίζεται με πρωιμότερη ηλικία έναρξης της νόσου (≤ 50 ετών)
4. Οι ασθενείς με πρωιμότερη ηλικία έναρξης της νόσου (≤ 50 ετών) πιθανόν εμφανίζουν συχνότερα δυστονία και κινητικές επιπλοκές σε σύγκριση με τους ασθενείς με «κανονική» ηλικία έναρξης (> 50 ετών)
5. Οι ασθενείς με την κληρονομική μορφή της νόσου Πάρκινσον πιθανόν εμφανίζουν συχνότερα ψυχιατρικές διαταραχές εκτός της κατάθλιψης καθώς και υπερκινησίες σε σύγκριση με τους ασθενείς με τη σποραδική μορφή της νόσου
6. Το ιστορικό κατανάλωσης καφέ πιθανόν σχετίζεται αρνητικά με την ανάπτυξη κληρονομικής αλλά όχι σποραδικής μορφής της νόσου Πάρκινσον.
7. Η έκθεση σε ζιζανιοκτόνα/ φυτοφάρμακα δε φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση της νόσου Πάρκινσον
8. Υπάρχει πιθανόν κάποιος ανεξιχνίαστος μέχρι στιγμής γενετικός παράγοντας που προδιαθέτει σε ΝΠ πρώιμης έναρξης, τουλάχιστον στον ελληνικό πληθυσμό
9. Η μεμονωμένη μελέτη της σχέσης συγκεκριμένων γενετικών ή περιβαλλοντικών παραγόντων με τη ΝΠ δεν μπορεί να ερμηνεύσει ολοκληρωτικά την αιτιοπαθογένεια

της νόσου, όπως μας έχουν δείξει και αρκετές Genome-Wide Association Studies καθώς και οι μετα-αναλύσεις αυτών.

Αντιθέτως, μία πολύπλοκη αλληλεπίδραση του γενετικού προφίλ κάθε ατόμου και των περιβαλλοντικών παραγόντων πιθανότατα αποτελεί την αιτία της ΝΠ.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΝΠ: Νόσος του Πάρκινσον

ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

MAO-B: Μονοαμινοξειδάση τύπου Β

COMT: κατεχολ- Ο – μεθυλο – τρανσφεράση - Catechol-O-methyltransferase

ΚΕΚ: Κρανιοεγκεφαλική Κάκωση

ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης

MPTP: 1-μέθυλο-4-φαίνυλο-1,2,3,6 τετραυδρο-πυριδίνη - 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin

MSA: Ατροφία Πολλαπλών Συστημάτων - Multiple System Atrophy

PSP: Προιούσα Υπερπυρηνική Παράλυση - Progressive Supranuclear Palsy

CBD: Φλοιοβασική εκφύλιση - Corticobasal Degeneration

LBD: Άνοια με σωματίδια Lewy - Lewy Body Dementia

MRI: μαγνητική τομογραφία συντονισμού - Magnetic Resonance Imaging

φάση ύπνου REM: φάση των γρήγορων κινήσεων των ματιών του ύπνου - Rapid Eye Movement Sleep

ΙΙΒΕΑΑ: Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών

DBS: εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση - Deep Brain Stimulation

DAT: μεταφορέας ντοπαμίνης – Dopamine Transporter

NMDA: N- μεθυλο – D ασπαρτικού- N-methyl-D-aspartate

UPDRS: Ενοποιημένη κλίμακα διαβάθμισης της νόσου του Πάρκινσον (Unified Parkinson Disease Rating Scale –UPDRS

H&Y: Hoehn and Yahr

GBA: β- γλυκοσερεβροσιδάση - β-Glucocerebrosidase

MMSE: δοκιμασία εκτίμησης νοητικής κατάστασης - Mini-Mental State Examination

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ - Βάση δεδομένων για τη νόσο Πάρκινσον στην Ελλάδα

1. Αύξων αριθμός

2. Ασθενής ☐ Μάρτυρας ☐ Μη πάσχων συγγενής ☐

3. Εάν ασθενής, η διάγνωση είναι Πιθανή ☐ Ενδεχόμενη ☐

4. Ονοματεπώνυμο

5. Ημερομηνία Καταχώρησης

6. Φύλο Άρρεν ☐ Θήλυ ☐

7. Θρήσκευμα

Χρ. Ορθόδοξος ☐ Χρ. Καθολικός ☐ Χρ. άλλο ☐ Μουσουλμάνος ☐ Εβραίος ☐ Άλλο ☐

8. Φυλή Καυκάσια ☐ Ασιατική ☐ Σημιτική ☐ Μαύρη ☐ Άλλη ☐

9. Ημερ. Γέννησης Ηλικία

Χώρα

Νομός

Πόλη/Χωριό

10. Τόπος γέννησης

11. Τόπος διαμονής κατά την παιδική ηλικία

12. Τοποθεσία διαμονής κατά την παιδική ηλικία: Αγροτική ☐ Ημιαστική ☐ Αστική ☐

13. Τόπος παρούσας διαμονής

14. και χρόνια διαμονής εκεί

15. Τοποθεσία παρούσας διαμονής: Αγροτική ☐ Ημιαστική ☐ Αστική ☐

16. Τηλέφωνο

17. Επάγγελμα κατά το μεγαλύτερο διάστημα της ζωής

Οικιακά ☐ Ανειδίκευτος εργάτης ☐ Γεωργός/Κτηνοτρόφος/Αλιεύς ☐

Ειδικευμένος τεχνίτης/τεχνολόγος ☐ Υπάλληλος γραφείου ☐

Μηχανικός/Αρχιτέκτων ☐ Διευθυντής, στέλεχος επιχειρήσεων ☐

Εργαζόμενος σε υπηρεσίες ☐ Εκπαιδευτικός ☐ Ελεύθερος Επαγγελματίας ☐

Στρατιωτικός ☐ Εργαζόμενος στον τομέα της υγείας ☐ Έμπορος/Λιανοπώλης ☐

Άλλο ☐ Δεν υπάρχει πληροφορία ☐

18. Χρόνια εκπαίδευσης

Χώρα

Νομός

Πόλη/Χωριό

19. Τόπος καταγωγής Πατέρα

20. Τόπος καταγωγής Μητέρας

21. Έχουν οι γονείς συγγένεια εξ αίματος (πχ ξαδέλφια) Ναι ☐ Όχι ☐

22. εάν Ναι: Πρώτα ξαδέλφια ☐ Δεύτερα ξαδέλφια ☐ άλλο ☐

23. Οικογενειακό ιστορικό ΝΠ (τουλάχιστον ένας συγγενής πρώτου ή δεύτερου βαθμού) Ναι ☐ Όχι ☐

24. Εάν ναι, πλήρες γενεαλογικό δένδρο: Αρ. γενεαλ. Δένδρου Θέση στο γενεαλογικό δένδρο

25. Χειρία: Δεξιόχειρας ☐ Αριστερόχειρας ☐ Αμφίχειρας ☐

26. Έχει καπνίσει τις τελευταίες 30 ημέρες; Ναι ☐ Όχι ☐

27. Έχει καπνίσει παραπάνω από 100 τσιγάρα στην ζωή του/της; Ναι ☐ Όχι ☐

28. Εάν ναι σε μια από τις παραπάνω ερωτήσεις, σημειώστε τον μέσο αριθμό τσιγάρων/πακέτων που καπνίζει ή κάπνιζε την ημέρα και τον χρόνο που κάπνιζε/καπνίζει, πχ 30 τσιγάρα την ημέρα για 10 χρόνια:

Μέσος αριθμός

Χρόνος καπνίσματος

29. Εάν έχει σταματήσει το κάπνισμα, σημειώστε την ηλικία του/της όταν σταμάτησε το κάπνισμα

30. Πίνει καφέ; Ναι ☐ Όχι ☐

31. Έπινε καφέ παλαιότερα; Ναι ☐ Όχι ☐

32. Εάν ναι σε μια από τις παραπάνω ερωτήσεις, σημειώστε τον μέσο αριθμό από φλυτζάνια καφέ την ημέρα και τον χρόνο που έπινε, πχ δύο την ημέρα για 20 χρόνια

Μέσος αριθμός/ημέρα

Χρόνος κατανάλωσης καφέ

33. Εάν δεν πίνει πια καφέ, σημειώστε την ηλικία του/της όταν σταμάτησε

34. Έκθεση σε Ζιζανιοκτόνα-Φυτοφάρμακα Ναι ☐ Όχι ☐

35. Εάν ναι, η έκθεση ήταν Επαγγελματική ☐ Κηπουρική ☐ Έμμεση ☐

36. Ο χρόνος της έκθεσης ήταν έτη

37. Και κράτησε από την ηλικία των ετών μέχρι ετών

38. Έτος έναρξης της νόσου

39. Έτος έναρξης ντοπαμινεργικής θεραπείας

40. Αρχικό σύμπτωμα: ☐ Τρόμος ☐ Δυστονία ☐ Βραδυκινησία ☐ Διαταραχή Βάδισης

☐ Υπέρταση/Δυσκαμψία ☐ Διαταραχή Αντανάκλ. στήριξης

41. Πλευρά έναρξης : ☐ Δεξιά ☐ Αριστερά ☐ Φοτερόπλευρα

42. Είχε ποτέ ή έχει τώρα:

Τρόμο ☐ Ναι ☐ Όχι

Δυστονία ☐ Ναι ☐ Όχι

Βραδυκίνησια ☐ Ναι ☐ Όχι

Υπέρταση/Δυσκαμψία ☐ Ναι ☐ Όχι

Διαταραχή Αντανάκλ. στήριξης ☐ Ναι ☐ Όχι

Διαταραχή Βάδισης ☐ Ναι ☐ Όχι

Άνοια ☐ Ναι ☐ Όχι Έτος Έναρξης

Κατάθλιψη ☐ Ναι ☐ Όχι Έτος Έναρξης

Άλλα ψ/χ συμπτώματα ☐ Ναι ☐ Όχι Έτος Έναρξης

Συμπτώματα από ΑΝΣ ☐ Ναι ☐ Όχι Έτος Έναρξης

43. Κινητικές επιπλοκές ☐ Ναι ☐ Όχι

Εάν ναι ☐ Διακυμάνσεις ☐ Ναι ☐ Όχι
☐ Δυσκινήσεις ☐ Ναι ☐ Όχι

Έτος Έναρξης κινητικών επιπλοκών

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

44. Φάρμακα τώρα Συνολική ημερήσια δόση Τα έπαιρνε παλαιότερα

Αντιχολινεργικά

Βενζεζόλη ☐ ☐

Βιπεριδίνη ☐ ☐

Ορφεναδρίνη ☐ ☐

Ντοπαμινεργικοί αγωνιστές

Πραμιπεξόλη ☐		☐
Ροπινιρόλη ☐		☐
Περγολίδη ☐		☐
Βρομοκρυπτίνη ☐		☐
Καμπεργολίνη ☐		☐
Ροτιγοτίνη ☐		☐
Απομορφίνη ☐		☐
Λισουρίδη ☐		☐

<u>Λεβοντόπα</u> ☐		☐
---	-------	--------------------------

Αναστολείς MAO

Σελεγελίνη ☐		☐
Ρασαγιλίνη ☐		☐

<u>Αμανταδίνη</u> ☐		☐
--	-------	--------------------------

Αναστολείς COMT

Εντακαπόνη ☐		☐
Τολκαπόνη ☐		☐

Αναστολείς Χολινεστεράσης

Ριβαστιγμίνη ☐		☐
Δονεπεξίλη ☐		☐
Γκαλανταμίνη ☐		☐

45. UPDRS III (σημειώστε εάν είναι on ή off ή εάν δεν έχει διακυμάνσεις)

46. UPDRS IV. A. (Δυσκινησίες) maximum 13

UPDRS IV. B. (Διακυμάνσεις) maximum 7

47. H&Y, modified*

48. Schwab & England*%

49. Standardized mini-mental Status Examination /30

* Εάν έχει έντονα offs, να οριστεί και για on και για off

50. ΑΛΛΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο/ Παροδικό Ισχαμικό Επεισόδιο ☐

Κρανιοεγκεφαλική Κάκωση (με απώλεια συνείδησης) ☐

Καρδιακή Νόσος (Στηθάγχη, Έμφραγμα, Βαλβιδοπάθεια, Αρρυθμία, Καρδιακή Ανεπάρκεια) ☐

Υπέρταση ☐

Διαβήτης ☐

Υψηλή Χοληστερίνη ☐

ΣΧΟΛΙΑ

.....
.....

.....
.....

Ημερομ. συλλογής δείγματος

Κωδικός DNA

Γενετική ανάλυση

Τι έγινε

Αποτέλεσμα

Συνουκλεΐνη ☐

Nurr-1 ☐

UCH-L1 ☐

LRRK2 ☐

Ιατρός

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Agid, Y., Cervera, P., Hirsch, E., Javoy-Agid, F., Lehericy, S., Raisman, R., and Ruberg, M. (1989). Biochemistry of Parkinson's disease 28 years later: a critical review. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 4 *Suppl 1*, S126-144.
- Akobeng, A.K. (2008). Confidence intervals and p-values in clinical decision making. *Acta paediatrica* 97, 1004-1007.
- Al-Rumayyan, A., Klein, C., and Alfadhel, M. (2017). Early-Onset Parkinsonism: Case Report and Review of the Literature. *Pediatric neurology* 67, 102-106 e101.
- Allam, M.F., Campbell, M.J., Hofman, A., Del Castillo, A.S., and Fernandez-Crehuet Navajas, R. (2004). Smoking and Parkinson's disease: systematic review of prospective studies. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 19, 614-621.
- Alves, G., Forsaa, E.B., Pedersen, K.F., Dreetz Gjerstad, M., and Larsen, J.P. (2008). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of neurology* 255 *Suppl 5*, 18-32.
- Andrade, C. (2015). Understanding relative risk, odds ratio, and related terms: as simple as it can get. *The Journal of clinical psychiatry* 76, e857-861.
- Barrett, M.J., Hac, N.E., Yan, G., Harrison, M.B., and Wooten, G.F. (2015). Relationship of age of onset and family history in Parkinson disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 30, 733-735.
- Behari, M., Srivastava, A.K., Das, R.R., and Pandey, R.M. (2001). Risk factors of Parkinson's disease in Indian patients. *Journal of the neurological sciences* 190, 49-55.
- Bellou, V., Belbasis, L., Tzoulaki, I., Evangelou, E., and Ioannidis, J.P. (2016). Environmental risk factors and Parkinson's disease: An umbrella review of meta-analyses. *Parkinsonism & related disorders* 23, 1-9.
- Betarbet, R., Sherer, T.B., MacKenzie, G., Garcia-Osuna, M., Panov, A.V., and Greenamyre, J.T. (2000). Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nature neuroscience* 3, 1301-1306.
- Beyer, K., Domingo-Sabat, M., and Ariza, A. (2009). Molecular pathology of Lewy body diseases. *International journal of molecular sciences* 10, 724-745.
- Bohlega, S.A., and Al-Foghom, N.B. (2013). Drug-induced Parkinson's disease. A clinical review. *Neurosciences* 18, 215-221.
- Bonifati, V., Rizzu, P., van Baren, M.J., Schaap, O., Breedveld, G.J., Krieger, E., Dekker, M.C., Squitieri, F., Ibanez, P., Joosse, M., *et al.* (2003). Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 299, 256-259.
- Bousquet, M., Gue, K., Emond, V., Julien, P., Kang, J.X., Cicchetti, F., and Calon, F. (2011). Transgenic conversion of omega-6 into omega-3 fatty acids in a mouse model of Parkinson's disease. *Journal of lipid research* 52, 263-271.
- Bozi, M., Papadimitriou, D., Antonellou, R., Moraitou, M., Maniati, M., Vassilatis, D.K., Papageorgiou, S.G., Leonardos, A., Tagaris, G., Malamis, G., *et al.* (2014). Genetic assessment of familial and early-onset Parkinson's disease in a Greek population. *European journal of neurology* 21, 963-968.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R.A., Jansen Steur, E.N., and Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging* 24, 197-211.
- Braga, M., Pederzoli, M., Antonini, A., Beretta, F., and Crespi, V. (2014). Reasons for hospitalization in Parkinson's disease: a case-control study. *Parkinsonism & related disorders* 20, 488-492; discussion 488.

Breckenridge, C.B., Berry, C., Chang, E.T., Sielken, R.L., Jr., and Mandel, J.S. (2016). Association between Parkinson's Disease and Cigarette Smoking, Rural Living, Well-Water Consumption, Farming and Pesticide Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS one* 11, e0151841.

Brooks, D.J. (2010). Imaging approaches to Parkinson disease. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 51, 596-609.

Brown, T.P., Rumsby, P.C., Capleton, A.C., Rushton, L., and Levy, L.S. (2006). Pesticides and Parkinson's disease--is there a link? *Environmental health perspectives* 114, 156-164.

Brust, J.C. (2010). Ethanol and cognition: indirect effects, neurotoxicity and neuroprotection: a review. *International journal of environmental research and public health* 7, 1540-1557.

Burdick, D.J., Cholerton, B., Watson, G.S., Siderowf, A., Trojanowski, J.Q., Weintraub, D., Ritz, B., Rhodes, S.L., Rausch, R., Factor, S.A., *et al.* (2014). People with Parkinson's disease and normal MMSE score have a broad range of cognitive performance. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 29, 1258-1264.

Buter, T.C., van den Hout, A., Matthews, F.E., Larsen, J.P., Brayne, C., and Aarsland, D. (2008). Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology* 70, 1017-1022.

Caenazzo, L., Tozzo, P., and Borovecki, A. (2015). Ethical governance in biobanks linked to electronic health records. *European review for medical and pharmacological sciences* 19, 4182-4186.

Camargos, S.T., Dornas, L.O., Momeni, P., Lees, A., Hardy, J., Singleton, A., and Cardoso, F. (2009). Familial Parkinsonism and early onset Parkinson's disease in a Brazilian movement disorders clinic: phenotypic characterization and frequency of SNCA, PRKN, PINK1, and LRRK2 mutations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 24, 662-666.

Campdelacreu, J. (2014). Parkinson disease and Alzheimer disease: environmental risk factors. *Neurologia* 29, 541-549.

Castagnoli, K., and Murugesan, T. (2004). Tobacco leaf, smoke and smoking, MAO inhibitors, Parkinson's disease and neuroprotection; are there links? *Neurotoxicology* 25, 279-291.

Cerasa, A., Salsone, M., Morelli, M., Pugliese, P., Arabia, G., Gioia, C.M., Novellino, F., and Quattrone, A. (2013). Age at onset influences neurodegenerative processes underlying PD with levodopa-induced dyskinesias. *Parkinsonism & related disorders* 19, 883-888.

Checkoway, H., Franklin, G.M., Costa-Mallen, P., Smith-Weller, T., Dilley, J., Swanson, P.D., and Costa, L.G. (1998). A genetic polymorphism of MAO-B modifies the association of cigarette smoking and Parkinson's disease. *Neurology* 50, 1458-1461.

Cho, J.W., Jeon, B.S., Jeong, D., Choi, Y.J., Lee, J.Y., Lee, H.S., and Hong, S.Y. (2008). Association between parkinsonism and participation in agriculture in Korea. *Journal of clinical neurology* 4, 23-28.

Choi, W., Zibae, S., Jakes, R., Serpell, L.C., Davletov, B., Crowther, R.A., and Goedert, M. (2004). Mutation E46K increases phospholipid binding and assembly into filaments of human alpha-synuclein. *FEBS letters* 576, 363-368.

Chuang, Y.H., Lill, C.M., Lee, P.C., Hansen, J., Lassen, C.F., Bertram, L., Greene, N., Sinsheimer, J.S., and Ritz, B. (2016). Gene-Environment Interaction in Parkinson's Disease: Coffee, ADORA2A, and CYP1A2. *Neuroepidemiology* 47, 192-200.

Costa, J., Lunet, N., Santos, C., Santos, J., and Vaz-Carneiro, A. (2010). Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 20 Suppl 1, S221-238.

Costello, S., Cockburn, M., Bronstein, J., Zhang, X., and Ritz, B. (2009). Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. *American journal of epidemiology* 169, 919-926.

de la Fuente-Fernandez, R., Nunez, M.A., and Lopez, E. (1999). The apolipoprotein E epsilon 4 allele increases the risk of drug-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology* 22, 226-230.

de Lau, L.M., and Breteler, M.M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 5, 525-535.

De Michele, G., Filla, A., Volpe, G., De Marco, V., Gogliettino, A., Ambrosio, G., Marconi, R., Castellano, A.E., and Campanella, G. (1996). Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in southern Italy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 11, 17-23.

Derkinderen, P., Shannon, K.M., and Brundin, P. (2014). Gut feelings about smoking and coffee in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 29, 976-979.

Dexter, D.T., and Jenner, P. (2013). Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free radical biology & medicine* 62, 132-144.

Dhillon, A.S., Tarbutton, G.L., Levin, J.L., Plotkin, G.M., Lowry, L.K., Nalbone, J.T., and Shepherd, S. (2008). Pesticide/environmental exposures and Parkinson's disease in East Texas. *Journal of agromedicine* 13, 37-48.

Di Fonzo, A., Chien, H.F., Socal, M., Giraudo, S., Tassorelli, C., Iliceto, G., Fabbrini, G., Marconi, R., Fincati, E., Abbruzzese, G., *et al.* (2007). ATP13A2 missense mutations in juvenile parkinsonism and young onset Parkinson disease. *Neurology* 68, 1557-1562.

Di Fonzo, A., Rohe, C.F., Ferreira, J., Chien, H.F., Vacca, L., Stocchi, F., Guedes, L., Fabrizio, E., Manfredi, M., Vanacore, N., *et al.* (2005). A frequent LRRK2 gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease. *Lancet* 365, 412-415.

Dudbridge, F., Carver, T., and Williams, G.W. (2004). Pelican: pedigree editor for linkage computer analysis. *Bioinformatics* 20, 2327-2328.

Elbaz, A., Clavel, J., Rathouz, P.J., Moisan, F., Galanaud, J.P., Delemotte, B., Alperovitch, A., and Tzourio, C. (2009). Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Annals of neurology* 66, 494-504.

Fall, P.A., Fredrikson, M., Axelson, O., and Granerus, A.K. (1999). Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease: a case-control study in southeastern Sweden. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 14, 28-37.

Farrer, M., Chan, P., Chen, R., Tan, L., Lincoln, S., Hernandez, D., Forno, L., Gwinn-Hardy, K., Petrucelli, L., Hussey, J., *et al.* (2001). Lewy bodies and parkinsonism in families with parkin mutations. *Annals of neurology* 50, 293-300.

Ferguson, L.W., Rajput, A.H., and Rajput, A. (2016). Early-onset vs. Late-onset Parkinson's disease: A Clinical-pathological Study. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques* 43, 113-119.

Fethney, J. (2010). Statistical and clinical significance, and how to use confidence intervals to help interpret both. *Australian critical care : official journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses* 23, 93-97.

Firestone, J.A., Smith-Weller, T., Franklin, G., Swanson, P., Longstreth, W.T., Jr., and Checkoway, H. (2005). Pesticides and risk of Parkinson disease: a population-based case-control study. *Archives of neurology* 62, 91-95.

Fisone, G., Borgkvist, A., and Usiello, A. (2004). Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 61, 857-872.

Folstein, M.F., Folstein, S.E., and McHugh, P.R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research* 12, 189-198.

Foltynie, T., Magee, C., James, C., Webster, G.J., Lees, A.J., and Limousin, P. (2013). Impact of Duodopa on Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease: A UK Case Series. *Parkinson's disease* 2013, 362908.

Forno, L.S. (1996). Neuropathology of Parkinson's disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 55, 259-272.

Foroud, T., Uniacke, S.K., Liu, L., Pankratz, N., Rudolph, A., Halter, C., Shults, C., Marder, K., Conneally, P.M., Nichols, W.C., *et al.* (2003). Heterozygosity for a mutation in the parkin gene leads to later onset Parkinson disease. *Neurology* 60, 796-801.

Fowler, J.S., Volkow, N.D., Wang, G.J., Pappas, N., Logan, J., MacGregor, R., Alexoff, D., Shea, C., Schlyer, D., Wolf, A.P., *et al.* (1996). Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 379, 733-736.

Freire, C., and Koifman, S. (2012). Pesticide exposure and Parkinson's disease: epidemiological evidence of association. *Neurotoxicology* 33, 947-971.

Gazewood, J.D., Richards, D.R., and Clebak, K. (2013). Parkinson disease: an update. *American family physician* 87, 267-273.

Gelb, D.J., Oliver, E., and Gilman, S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archives of neurology* 56, 33-39.

German Ethics Council, B. (2010). Human biobanks for research: opinion.

Gillies, G.E., Pienaar, I.S., Vohra, S., and Qamhawi, Z. (2014). Sex differences in Parkinson's disease. *Frontiers in neuroendocrinology* 35, 370-384.

Goetz, C.G. (2011). The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 1, a008862.

Goetz, C.G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G.T., Counsell, C., Giladi, N., Holloway, R.G., Moore, C.G., Wenning, G.K., *et al.* (2004). Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 19, 1020-1028.

Gorell, J.M., Peterson, E.L., Rybicki, B.A., and Johnson, C.C. (2004). Multiple risk factors for Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences* 217, 169-174.

Greenbaum, L., Rigbi, A., Lipshtat, N., Cilia, R., Tesei, S., Asselta, R., Djaldetti, R., Goldwurm, S., and Lerer, B. (2013). Association of nicotine dependence susceptibility gene, CHRNA5, with Parkinson's disease age at onset: gene and smoking status interaction. *Parkinsonism & related disorders* 19, 72-76.

Hamza, T.H., Chen, H., Hill-Burns, E.M., Rhodes, S.L., Montimurro, J., Kay, D.M., Tenesa, A., Kusel, V.I., Sheehan, P., Eaaswarkhanth, M., *et al.* (2011). Genome-wide gene-environment study identifies glutamate receptor gene GRIN2A as a Parkinson's disease modifier gene via interaction with coffee. *PLoS genetics* 7, e1002237.

Hancock, D.B., Martin, E.R., Vance, J.M., and Scott, W.K. (2008). Nitric oxide synthase genes and their interactions with environmental factors in Parkinson's disease. *Neurogenetics* 9, 249-262.

Hatcher, J.M., Richardson, J.R., Guillot, T.S., McCormack, A.L., Di Monte, D.A., Jones, D.P., Pennell, K.D., and Miller, G.W. (2007). Dieldrin exposure induces oxidative damage in the mouse nigrostriatal dopamine system. *Experimental neurology* 204, 619-630.

Hazra, A., and Gogtay, N. (2016). Biostatistics Series Module 4: Comparing Groups - Categorical Variables. *Indian journal of dermatology* 61, 385-392.

Herishanu, Y.O., Medvedovski, M., Goldsmith, J.R., and Kordysh, E. (2001). A case-control study of Parkinson's disease in urban population of southern Israel. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques* 28, 144-147.

Hernan, M.A., Takkouche, B., Caamano-Isorna, F., and Gestal-Otero, J.J. (2002). A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Annals of neurology* 52, 276-284.

Hernan, M.A., Zhang, S.M., Rueda-deCastro, A.M., Colditz, G.A., Speizer, F.E., and Ascherio, A. (2001). Cigarette smoking and the incidence of Parkinson's disease in two prospective studies. *Annals of neurology* 50, 780-786.

Hong, D.P., Fink, A.L., and Uversky, V.N. (2009). Smoking and Parkinson's disease: does nicotine affect alpha-synuclein fibrillation? *Biochimica et biophysica acta* 1794, 282-290.

Hu, G., Bidel, S., Jousilahti, P., Antikainen, R., and Tuomilehto, J. (2007). Coffee and tea consumption and the risk of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 22, 2242-2248.

Jang, H., Boltz, D.A., Webster, R.G., and Smeyne, R.J. (2009). Viral parkinsonism. *Biochimica et biophysica acta* 1792, 714-721.

Jankovic, J. (2005a). Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 20 Suppl 11, S11-16.

Jankovic, J. (2005b). Searching for a relationship between manganese and welding and Parkinson's disease. *Neurology* 64, 2021-2028.

Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 79, 368-376.

Jimenez-Jimenez, F.J., Mateo, D., and Gimenez-Roldan, S. (1992). Exposure to well water and pesticides in Parkinson's disease: a case-control study in the Madrid area. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 7, 149-152.

Kachroo, A., Irizarry, M.C., and Schwarzschild, M.A. (2010). Caffeine protects against combined paraquat and maneb-induced dopaminergic neuron degeneration. *Experimental neurology* 223, 657-661.

Kaiser, R., Hofer, A., Grapengiesser, A., Gasser, T., Kupsch, A., Roots, I., and Brockmoller, J. (2003). L - dopa-induced adverse effects in PD and dopamine transporter gene polymorphism. *Neurology* 60, 1750-1755.

Kakkar, A.K., and Dahiya, N. (2015). Management of Parkinsons disease: Current and future pharmacotherapy. *European journal of pharmacology* 750, 74-81.

Kalia, L.V., and Lang, A.E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet* 386, 896-912.

Kalra, S., Grosset, D.G., and Benamer, H.T. (2010). Differentiating vascular parkinsonism from idiopathic Parkinson's disease: a systematic review. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 25, 149-156.

Kandinov, B., Giladi, N., and Korczyn, A.D. (2009). Smoking and tea consumption delay onset of Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 15, 41-46.

Kang, B., Park, J., Cho, S., Lee, M., Kim, N., Min, H., Lee, S., Park, O., and Han, B. (2013). Current status, challenges, policies, and bioethics of biobanks. *Genomics & informatics* 11, 211-217.

Kasten, M., Kertelge, L., Bruggemann, N., van der Vegt, J., Schmidt, A., Tadic, V., Buhmann, C., Steinlechner, S., Behrens, M.I., Ramirez, A., *et al.* (2010). Nonmotor symptoms in genetic Parkinson disease. *Archives of neurology* 67, 670-676.

Kelada, S.N., Costa-Mallen, P., Costa, L.G., Smith-Weller, T., Franklin, G.M., Swanson, P.D., Longstreth, W.T., Jr., and Checkoway, H. (2002). Gender difference in the interaction of smoking and monoamine oxidase B intron 13 genotype in Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 23, 515-519.

Khan, N.L., Valente, E.M., Bentivoglio, A.R., Wood, N.W., Albanese, A., Brooks, D.J., and Piccini, P. (2002). Clinical and subclinical dopaminergic dysfunction in PARK6-linked parkinsonism: an 18F-dopa PET study. *Annals of neurology* 52, 849-853.

Klein, C., Lohmann-Hedrich, K., Rogaeva, E., Schlossmacher, M.G., and Lang, A.E. (2007). Deciphering the role of heterozygous mutations in genes associated with parkinsonism. *The Lancet Neurology* 6, 652-662.

Klein, C., and Westenberger, A. (2012). Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2, a008888.

Klockgether, T. (2004). Parkinson's disease: clinical aspects. *Cell and tissue research* 318, 115-120.

Klodowska-Duda, G., Jasinska-Myga, B., Safranow, K., Boczarska-Jedynak, M., and Opala, G. (2005). [The role of environmental factors in Parkinson's disease may depend on disease onset age]. *Neurologia i neurochirurgia polska* 39, 445-450.

Kuhn, W., Winkel, R., Woitalla, D., Meves, S., Przuntek, H., and Muller, T. (1998). High prevalence of parkinsonism after occupational exposure to lead-sulfate batteries. *Neurology* 50, 1885-1886.

Kum, W.F., Gao, J., Durairajan, S.S., Man, S.C., Xie, L.X., Lu, J.H., Fong, W.L., and Li, M. (2009). Risk factors in development of motor complications in Chinese patients with idiopathic Parkinson's disease. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 16, 1034-1037.

Langston, J.W., Ballard, P., Tetrud, J.W., and Irwin, I. (1983). Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 219, 979-980.

Lenka, A., Arumugham, S.S., Christopher, R., and Pal, P.K. (2016). Genetic substrates of psychosis in patients with Parkinson's disease: A critical review. *Journal of the neurological sciences* 364, 33-41.

Levin, J., Kurz, A., Arzberger, T., Giese, A., and Hoglinger, G.U. (2016). The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Deutsches Arzteblatt international* 113, 61-69.

Li, X., Li, W., Liu, G., Shen, X., and Tang, Y. (2015). Association between cigarette smoking and Parkinson's disease: A meta-analysis. *Archives of gerontology and geriatrics* 61, 510-516.

Li, X., Sundquist, J., and Sundquist, K. (2009). Socioeconomic and occupational groups and Parkinson's disease: a nationwide study based on hospitalizations in Sweden. *International archives of occupational and environmental health* 82, 235-241.

Liou, H.H., Tsai, M.C., Chen, C.J., Jeng, J.S., Chang, Y.C., Chen, S.Y., and Chen, R.C. (1997). Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan. *Neurology* 48, 1583-1588.

Lockhart, P.J., Lincoln, S., Hulihan, M., Kachergus, J., Wilkes, K., Bisceglia, G., Mash, D.C., and Farrer, M.J. (2004). DJ-1 mutations are a rare cause of recessively inherited early onset parkinsonism mediated by loss of protein function. *Journal of medical genetics* 41, e22.

Lohmann, E., Periquet, M., Bonifati, V., Wood, N.W., De Michele, G., Bonnet, A.M., Fraix, V., Broussolle, E., Horstink, M.W., Vidailhet, M., *et al.* (2003). How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype? *Annals of neurology* 54, 176-185.

Lucking, C.B., Durr, A., Bonifati, V., Vaughan, J., De Michele, G., Gasser, T., Harhangi, B.S., Meco, G., Deneffe, P., Wood, N.W., *et al.* (2000). Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *The New England journal of medicine* 342, 1560-1567.

Macleod, A.D., Taylor, K.S., and Counsell, C.E. (2014). Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 29, 1615-1622.

Maraganore, D.M., de Andrade, M., Elbaz, A., Farrer, M.J., Ioannidis, J.P., Kruger, R., Rocca, W.A., Schneider, N.K., Lesnick, T.G., Lincoln, S.J., *et al.* (2006). Collaborative analysis of alpha-synuclein gene promoter variability and Parkinson disease. *Jama* 296, 661-670.

Maraganore, D.M., Lesnick, T.G., Elbaz, A., Chartier-Harlin, M.C., Gasser, T., Kruger, R., Hattori, N., Mellick, G.D., Quattrone, A., Satoh, J., *et al.* (2004). UCHL1 is a Parkinson's disease susceptibility gene. *Annals of neurology* 55, 512-521.

Martinez-Rumayor, A., Arrieta, O., Sotelo, J., and Garcia, E. (2009). Female gender but not cigarette smoking delays the onset of Parkinson's disease. *Clinical neurology and neurosurgery* 111, 738-741.

Marx, F.P., Holzmann, C., Strauss, K.M., Li, L., Eberhardt, O., Gerhardt, E., Cookson, M.R., Hernandez, D., Farrer, M.J., Kachergus, J., *et al.* (2003). Identification and functional characterization of a novel R621C mutation in the synphilin-1 gene in Parkinson's disease. *Human molecular genetics* 12, 1223-1231.

Mata, I.F., Alvarez, V., Ribacoba, R., Infante, J., Sierra, M., Gomez-Garre, P., Mir, P., Waldherr, S., Yearout, D., and Zabetian, C.P. (2013). Novel Lrrk2-p.S1761R mutation is not a common cause of Parkinson's disease in Spain. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 28, 248.

McCann, S.J., LeCouteur, D.G., Green, A.C., Brayne, C., Johnson, A.G., Chan, D., McManus, M.E., and Pond, S.M. (1998). The epidemiology of Parkinson's disease in an Australian population. *Neuroepidemiology* 17, 310-317.

McCormack, A.L., Thiruchelvam, M., Manning-Bog, A.B., Thiffault, C., Langston, J.W., Cory-Slechta, D.A., and Di Monte, D.A. (2002). Environmental risk factors and Parkinson's disease: selective degeneration of nigral dopaminergic neurons caused by the herbicide paraquat. *Neurobiology of disease* 10, 119-127.

Miyake, Y., Tanaka, K., Fukushima, W., Sasaki, S., Kiyohara, C., Tsuboi, Y., Yamada, T., Oeda, T., Miki, T., Kawamura, N., *et al.* (2010). Case-control study of risk of Parkinson's disease in relation to hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes in Japan. *Journal of the neurological sciences* 293, 82-86.

Moisan, F., Kab, S., Mohamed, F., Canonico, M., Le Guern, M., Quintin, C., Carcaillon, L., Nicolau, J., Duport, N., Singh-Manoux, A., *et al.* (2015). Parkinson disease male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*.

Morano, A., Jimenez-Jimenez, F.J., Molina, J.A., and Antolin, M.A. (1994). Risk-factors for Parkinson's disease: case-control study in the province of Caceres, Spain. *Acta neurologica Scandinavica* 89, 164-170.

Morelli, M., Carta, A.R., Kachroo, A., and Schwarzschild, M.A. (2010). Pathophysiological roles for purines: adenosine, caffeine and urate. *Progress in brain research* 183, 183-208.

Nalls, M.A., Pankratz, N., Lill, C.M., Do, C.B., Hernandez, D.G., Saad, M., DeStefano, A.L., Kara, E., Bras, J., Sharma, M., *et al.* (2014). Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nature genetics* 46, 989-993.

Oliveri, R.L., Annesi, G., Zappia, M., Civitelli, D., Montesanti, R., Branca, D., Nicoletti, G., Spadafora, P., Pasqua, A.A., Cittadella, R., *et al.* (1999). Dopamine D2 receptor gene polymorphism and the risk of levodopa-induced dyskinesias in PD. *Neurology* 53, 1425-1430.

Palacino, J.J., Sagi, D., Goldberg, M.S., Krauss, S., Motz, C., Wacker, M., Klose, J., and Shen, J. (2004). Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in parkin-deficient mice. *The Journal of biological chemistry* 279, 18614-18622.

Palacios, N., Gao, X., McCullough, M.L., Schwarzschild, M.A., Shah, R., Gapstur, S., and Ascherio, A. (2012). Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 27, 1276-1282.

Papadimitriou, D., Antonelou, R., Miligkos, M., Maniati, M., Papagiannakis, N., Bostantjopoulou, S., Leonardos, A., Koros, C., Simitsi, A., Papageorgiou, S.G., *et al.* (2016). Motor and Nonmotor Features of Carriers of the p.A53T Alpha-Synuclein Mutation: A Longitudinal Study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 31, 1226-1230.

Papapetropoulos, S., Argyriou, A.A., Ellul, J., and Chroni, E. (2004). Comparison of motor fluctuations and L-dopa-induced dyskinesias in patients with familial and sporadic Parkinson's disease. *European journal of neurology* 11, 115-119.

Papapetropoulos, S., Farrer, M.J., Stone, J.T., Milkovic, N.M., Ross, O.A., Calvo, L., McQuorquodale, D., and Mash, D.C. (2007). Phenotypic associations of tau and ApoE in Parkinson's disease. *Neuroscience letters* 414, 141-144.

Park, J., Yoo, C.I., Sim, C.S., Kim, H.K., Kim, J.W., Jeon, B.S., Kim, K.R., Bang, O.Y., Lee, W.Y., Yi, Y., *et al.* (2005). Occupations and Parkinson's disease: a multi-center case-control study in South Korea. *Neurotoxicology* 26, 99-105.

Parkinson, J. (1817). *An Essay on the Shaking Palsy*, American Medical Association Press, Chicago edn.

Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. 1817. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 14, 223-236; discussion 222.

Perlmutter, J.S. (2009). Assessment of Parkinson disease manifestations. *Current protocols in neuroscience / editorial board, Jacqueline N Crawley [et al]* Chapter 10, Unit10 11.

Polito, L., Greco, A., and Seripa, D. (2016). Genetic Profile, Environmental Exposure, and Their Interaction in Parkinson's Disease. *Parkinson's disease* 2016, 6465793.

Popat, R.A., Van Den Eeden, S.K., Tanner, C.M., Kamel, F., Umbach, D.M., Marder, K., Mayeux, R., Ritz, B., Ross, G.W., Petrovitch, H., *et al.* (2011). Coffee, ADORA2A, and CYP1A2: the caffeine connection in Parkinson's disease. *European journal of neurology* 18, 756-765.

Preux, P.M., Condet, A., Anglade, C., Druet-Cabanac, M., Debrock, C., Macharia, W., Couratier, P., Boutros-Toni, F., and Dumas, M. (2000). Parkinson's disease and environmental factors. Matched case-control study in the Limousin region, France. *Neuroepidemiology* 19, 333-337.

Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A., and Steeves, T.D. (2014). The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 29, 1583-1590.

Priyadarshi, A., Khuder, S.A., Schaub, E.A., and Priyadarshi, S.S. (2001). Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. *Environmental research* 86, 122-127.

Priyadarshi, A., Khuder, S.A., Schaub, E.A., and Shrivastava, S. (2000). A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 21, 435-440.

Quik, M. (2004). Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends in neurosciences* 27, 561-568.

Quik, M., Bordia, T., Zhang, D., and Perez, X.A. (2015). Nicotine and Nicotinic Receptor Drugs: Potential for Parkinson's Disease and Drug-Induced Movement Disorders. *International review of neurobiology* 124, 247-271.

Quik, M., Huang, L.Z., Parameswaran, N., Bordia, T., Campos, C., and Perez, X.A. (2009). Multiple roles for nicotine in Parkinson's disease. *Biochemical pharmacology* 78, 677-685.

Richardson, J.R., Roy, A., Shalat, S.L., Buckley, B., Winnik, B., Gearing, M., Levey, A.I., Factor, S.A., O'Suilleabhain, P., and German, D.C. (2011). beta-Hexachlorocyclohexane levels in serum and risk of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 32, 640-645.

Ritz, B., Lee, P.C., Lassen, C.F., and Arah, O.A. (2014). Parkinson disease and smoking revisited: ease of quitting is an early sign of the disease. *Neurology* 83, 1396-1402.

Saaksjarvi, K., Knekt, P., Rissanen, H., Laaksonen, M.A., Reunanen, A., and Mannisto, S. (2008). Prospective study of coffee consumption and risk of Parkinson's disease. *European journal of clinical nutrition* 62, 908-915.

Schapira, A.H. (2009). Neurobiology and treatment of Parkinson's disease. *Trends in pharmacological sciences* 30, 41-47.

Schiesling, C., Kieper, N., Seidel, K., and Kruger, R. (2008). Review: Familial Parkinson's disease--genetics, clinical phenotype and neuropathology in relation to the common sporadic form of the disease. *Neuropathology and applied neurobiology* 34, 255-271.

Schrag, A., and Quinn, N. (2000). Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain : a journal of neurology* 123 (Pt 11), 2297-2305.

Schrag, A., and Schott, J.M. (2006). Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *The Lancet Neurology* 5, 355-363.

Schulz, J.B., and Falkenburger, B.H. (2004). Neuronal pathology in Parkinson's disease. *Cell and tissue research* 318, 135-147.

Searles Nielsen, S., Gallagher, L.G., Lundin, J.I., Longstreth, W.T., Jr., Smith-Weller, T., Franklin, G.M., Swanson, P.D., and Checkoway, H. (2012). Environmental tobacco smoke and Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 27, 293-296.

Seidler, A., Hellenbrand, W., Robra, B.P., Vieregge, P., Nischan, P., Joerg, J., Oertel, W.H., Ulm, G., and Schneider, E. (1996). Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology* 46, 1275-1284.

Seppi, K., Weintraub, D., Coelho, M., Perez-Lloret, S., Fox, S.H., Katzenschlager, R., Hametner, E.M., Poewe, W., Rascol, O., Goetz, C.G., *et al.* (2011). The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 26 Suppl 3, S42-80.

Smargiassi, A., Mutti, A., De Rosa, A., De Palma, G., Negrotti, A., and Calzetti, S. (1998). A case-control study of occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease in the Emilia-Romagna region of Italy. *Neurotoxicology* 19, 709-712.

Song, Y., Gu, Z., An, J., Chan, P., and Chinese Parkinson Study, G. (2014). Gender differences on motor and non-motor symptoms of de novo patients with early Parkinson's disease. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 35, 1991-1996.

Spanaki, C., Latsoudis, H., and Plaitakis, A. (2006). LRRK2 mutations on Crete: R1441H associated with PD evolving to PSP. *Neurology* 67, 1518-1519.

Stern, M., Dulaney, E., Gruber, S.B., Golbe, L., Bergen, M., Hurtig, H., Gollomp, S., and Stolley, P. (1991). The epidemiology of Parkinson's disease. A case-control study of young-onset and old-onset patients. *Archives of neurology* 48, 903-907.

Suchowersky, O., Reich, S., Perlmutter, J., Zesiewicz, T., Gronseth, G., Weiner, W.J., and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of, N. (2006). Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 66, 968-975.

Sugita, M., Izuno, T., Tatemichi, M., and Otahara, Y. (2001). Meta-analysis for epidemiologic studies on the relationship between smoking and Parkinson's disease. *Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association* 11, 87-94.

Tan, E.K., Yew, K., Chua, E., Puvan, K., Shen, H., Lee, E., Puong, K.Y., Zhao, Y., Pavanni, R., Wong, M.C., *et al.* (2006). PINK1 mutations in sporadic early-onset Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 21, 789-793.

Tanner, C.M. (1992). Occupational and environmental causes of parkinsonism. *Occupational medicine* 7, 503-513.

Tanner, C.M., Chen, B., Wang, W., Peng, M., Liu, Z., Liang, X., Kao, L.C., Gilley, D.W., Goetz, C.G., and Schoenberg, B.S. (1989). Environmental factors and Parkinson's disease: a case-control study in China. *Neurology* 39, 660-664.

Tanner, C.M., Ross, G.W., Jewell, S.A., Hauser, R.A., Jankovic, J., Factor, S.A., Bressman, S., Deligtisch, A., Marras, C., Lyons, K.E., *et al.* (2009). Occupation and risk of parkinsonism: a multicenter case-control study. *Archives of neurology* 66, 1106-1113.

Taylor, C.A., Saint-Hilaire, M.H., Cupples, L.A., Thomas, C.A., Burchard, A.E., Feldman, R.G., and Myers, R.H. (1999). Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease: a New England-based case control study. *American journal of medical genetics* 88, 742-749.

Thenganatt, M.A., and Louis, E.D. (2012). Distinguishing essential tremor from Parkinson's disease: bedside tests and laboratory evaluations. *Expert review of neurotherapeutics* 12, 687-696.

Thiruchelvam, M., Richfield, E.K., Baggs, R.B., Tank, A.W., and Cory-Slechta, D.A. (2000). The nigrostriatal dopaminergic system as a preferential target of repeated exposures to combined paraquat and maneb: implications for Parkinson's disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20, 9207-9214.

Thomas, B., and Beal, M.F. (2007). Parkinson's disease. *Human molecular genetics* 16 Spec No. 2, R183-194.

Tsui, J.K., Calne, D.B., Wang, Y., Schulzer, M., and Marion, S.A. (1999). Occupational risk factors in Parkinson's disease. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique* 90, 334-337.

Tuchsen, F., and Jensen, A.A. (2000). Agricultural work and the risk of Parkinson's disease in Denmark, 1981-1993. *Scandinavian journal of work, environment & health* 26, 359-362.

Uversky, V.N., Li, J., and Fink, A.L. (2001). Pesticides directly accelerate the rate of alpha-synuclein fibril formation: a possible factor in Parkinson's disease. *FEBS letters* 500, 105-108.

Valente, E.M., Abou-Sleiman, P.M., Caputo, V., Muqit, M.M., Harvey, K., Gispert, S., Ali, Z., Del Turco, D., Bentivoglio, A.R., Healy, D.G., *et al.* (2004). Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 304, 1158-1160.

van der Merwe, C., Haylett, W., Harvey, J., Lombard, D., Bardien, S., and Carr, J. (2012). Factors influencing the development of early- or late-onset Parkinson's disease in a cohort of South African patients. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* *102*, 848-851.

van Duijn, C.M., Dekker, M.C., Bonifati, V., Galjaard, R.J., Houwing-Duistermaat, J.J., Snijders, P.J., Testers, L., Breedveld, G.J., Horstink, M., Sandkuijl, L.A., *et al.* (2001). Park7, a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, on chromosome 1p36. *American journal of human genetics* *69*, 629-634.

Wang, D., Qian, L., Xiong, H., Liu, J., Neckameyer, W.S., Oldham, S., Xia, K., Wang, J., Bodmer, R., and Zhang, Z. (2006). Antioxidants protect PINK1-dependent dopaminergic neurons in *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* *103*, 13520-13525.

Wang, S.J., Fuh, J.L., Liu, C.Y., Lin, K.P., Chang, R., Yih, J.S., Chou, P., Lin, K.N., Teng, E.L., Larson, E.B., *et al.* (1994). Parkinson's disease in Kin-Hu, Kinmen: a community survey by neurologists. *Neuroepidemiology* *13*, 69-74.

Wang, W.Z., Fang, X.H., Cheng, X.M., Jiang, D.H., and Lin, Z.J. (1993). A case-control study on the environmental risk factors of Parkinson's disease in Tianjin, China. *Neuroepidemiology* *12*, 209-218.

Weisskopf, M.G., Knekt, P., O'Reilly, E.J., Lyytinen, J., Reunanen, A., Laden, F., Altshul, L., and Ascherio, A. (2010). Persistent organochlorine pesticides in serum and risk of Parkinson disease. *Neurology* *74*, 1055-1061.

Wickremaratchi, M.M., Ben-Shlomo, Y., and Morris, H.R. (2009). The effect of onset age on the clinical features of Parkinson's disease. *European journal of neurology* *16*, 450-456.

Wickremaratchi, M.M., Knipe, M.D., Sastry, B.S., Morgan, E., Jones, A., Salmon, R., Weiser, R., Moran, M., Davies, D., Ebenezer, L., *et al.* (2011). The motor phenotype of Parkinson's disease in relation to age at onset. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* *26*, 457-463.

Willis, A.W., Schootman, M., Kung, N., Evanoff, B.A., Perlmutter, J.S., and Racette, B.A. (2012). Predictors of survival in patients with Parkinson disease. *Archives of neurology* *69*, 601-607.

Wirdefeldt, K., Adami, H.O., Cole, P., Trichopoulos, D., and Mandel, J. (2011). Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European journal of epidemiology* *26 Suppl 1*, S1-58.

Wright, J.M., and Keller-Byrne, J. (2005). Environmental determinants of Parkinson's disease. *Archives of environmental & occupational health* *60*, 32-38.

Yamada-Fowler, N., Fredrikson, M., and Soderkvist, P. (2014). Caffeine interaction with glutamate receptor gene GRIN2A: Parkinson's disease in Swedish population. *PloS one* *9*, e99294.

Yamada-Fowler, N., and Soderkvist, P. (2015). Coffee, Genetic Variants, and Parkinson's Disease: Gene-Environment Interactions. *Journal of caffeine research* *5*, 3-10.

Zorzon, M., Capus, L., Pellegrino, A., Cazzato, G., and Zivadinov, R. (2002). Familial and environmental risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in north-east Italy. *Acta neurologica Scandinavica* *105*, 77-82.