



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής Επικ. Καθηγητής Ευθύμιος Λαρδιώτης

Διδακτορική Διατριβή

**«*Νόσος Parkinson και Μεσογειακή δίαιτα:*
επιδημιολογική και κλινική μελέτη στην πόλη
της Λάρισας»**

υπό

ΕΛΕΝΗΣ ΕΥΑΓ. ΣΙΜΟΠΟΥΛΟΥ

Ιατρού

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2019

© 2019 ΕΛΕΝΗ ΕΥΑΓ. ΣΙΜΟΠΟΥΛΟΥ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

- 1^{ος} Εξεταστής**
(Επιβλέπουσα) **Γεωργία Ξηρομερήσιου**
Επίκουρος Καθηγήτρια Νευρολογίας Π.Θ.
- 2^{ος} Εξεταστής** **Ευθύμιος Δαρδιώτης**
Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας Π.Θ.
- 3^{ος} Εξεταστής** **Αλέξανδρος Παπαδημητρίου**
Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας Π.Θ.
- 4^{ος} Εξεταστής** **Ευτυχία Καψαλάκη**
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής Π.Θ.
- 5^{ος} Εξεταστής** **Κωνσταντίνος Μπονώτης**
Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής Π.Θ.
- 6^{ος} Εξεταστής** **Κωνσταντίνος Φουντάς**
Καθηγητής Νευροχειρουργικής Π.Θ.
- 7^{ος} Εξεταστής** **Ιωάννης Χατζιωάννου**
Αναπληρωτής Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας Π.Θ.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή Νευρολογίας κ. Γεώργιο Χατζηγεωργίου πρώτα απ' όλα για τη δυνατότητα που μου προσέφερε να εκπονήσω αυτή τη διατριβή και ακολούθως για την επιστημονική, πνευματική και ηθική υποστήριξή του σε όλη τη διάρκεια της διδακτορικής μου διατριβής. Είμαι ευγνώμων για την εμπιστοσύνη, την παρουσία και τη στήριξή του, χωρίς τα οποία δε θα ήταν δυνατή η υλοποίηση αυτής της εργασίας. Ιδιαίτερες ευχαριστίες χρωστώ στην κα Γεωργία Ξηρομερήσιου, επίκουρη καθηγήτρια Νευρολογίας και επιβλέπουσα του διδακτορικού μου, για την πολύτιμη βοήθειά της και την επίβλεψή της κυρίως στο τελικό στάδιο της διατριβής μου. Είναι εκείνη που συγκεντρωτικά μελέτησε τη δουλειά μου και με βοήθησε να οργανώσω, να συντάξω και να παρουσιάσω τη διατριβή μου. Χάρη στις παρεμβάσεις της, την προσεκτική της ματιά και την ακούραστη διάθεσή της φτάσαμε σε ένα άρτιο αποτέλεσμα. Ακόμα, οφείλω ευχαριστίες στον επίκουρο καθηγητή Νευρολογίας κ. Ευθύμιο Δαρδιώτη για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση κατά τη διάρκεια της διδακτορικής μου δουλειάς. Η βοήθεια και η στήριξή του, κυρίως στο τελικό κομμάτι αυτής της δουλειάς, υπήρξε καθοριστική και γι' αυτό του χρωστώ ένα μεγάλο ευχαριστώ. Ευχαριστώ, επίσης, τον ομότιμο καθηγητή Νευρολογίας κ. Αλέξανδρο Παπαδημητρίου για τη βοήθεια και την τιμή να συμπληρώνει την τριμελή επιτροπή της εργασίας μου. Θέλω επίσης να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς επιτροπής (κ.κ. Ευτυχία Καψαλάκη, Κωνσταντίνο Μπονώτη, Κωνσταντίνο Φουντά, Ιωάννη Χατζιωάννου) για την πρόθυμη συμμετοχή τους στην εξεταστική επιτροπή και τη συνολική βοήθειά τους.

Κλείνοντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω πάνω απ' όλους τους γονείς μου, Ευάγγελο και Αφροδίτη και το σύζυγό μου, Διονύση για την παρουσία τους, την ολόψυχη αγάπη και την αμέριστη και πολύπλευρη υποστήριξή τους όλα αυτά τα χρόνια...

Αφιερώνω αυτή τη διατριβή στο γιο μου, Βασίλη...

Ελένη Ευαγ. Σιμοπούλου

στο μονάκριβό μου...

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

<https://www.linkedin.com/in/elina-simopoulou-189489b5/>

**«Νόσος Parkinson και Μεσογειακή δίαιτα:
επιδημιολογική και κλινική μελέτη στην πόλη
της Λάρισας»**

ΕΛΕΝΗ ΕΥΑΓ. ΣΙΜΟΠΟΥΛΟΥ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2019

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1) **Γεωργία Ξηρομερήσιου**, Επίκουρος Καθηγήτρια Νευρολογίας Π.Θ. (**Επιβλέπουσα**)
- 2) **Ευθύμιος Δαρδιώτης**, Επίκουρος Καθηγητή Νευρολογίας Π.Θ.
- 3) **Αλέξανδρος Παπαδημητρίου**, Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας Π.Θ.

Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1.....	10
Εισαγωγή.....	10
Ιστορικά στοιχεία	11
Επιδημιολογικά στοιχεία – Αιτιολογικοί παράγοντες.....	13
Παθολογική ανατομική-Αιτιοπαθογένεια	16
Πρόληψη.....	23
Νευροπαθολογικές αλλοιώσεις	25
Κλινική εικόνα	27
Διαφορική Διάγνωση.....	34
Διάγνωση.....	38
Θεραπεία.....	40
Κεφάλαιο 2.....	50
Μεσογειακή διαίτα	50
Μεσογειακή διαίτα και υγεία	51
Μεσογειακή διαίτα και νόσος Πάρκινσον	54
Κεφάλαιο 3... ..	58
Υπάρχουσα Βιβλιογραφία	58
Κεφάλαιο 4.....	72
Υλικό – Μέθοδος	72
Κεφάλαιο 5.....	78
Άρθρο: Mediterranean Diet Adherence Is Related to Reduced Probability of Prodromal Parkinson’s Disease.....	78
Εισαγωγή.....	78
Μέθοδος.....	79
Στατιστική ανάλυση.....	87
Αποτελέσματα	88

Κεφάλαιο 6.....	94
Σύνοψη Διατριβής – Συζήτηση	94
Βιβλιογραφία.....	98

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

Η Νόσος του Πάρκινσον αποτελεί μία προϊούσα νευροεκφυλιστική νόσο, που προσβάλλει κυρίως τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Χαρακτηρίζεται από κινητικά συμπτώματα με πιο γνωστό τον τρόμο ηρεμίας, αλλά εξίσου σημαντικά τη δυσκαμψία και τη βραδυκινησία. Όχι σπάνια, συνοδεύεται από «μη κινητικά συμπτώματα» όπως νοητική έκπτωση, κατάθλιψη, διαταραχές από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, που όλα μαζί οδηγούν σε αλλοίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Εκτιμάται ότι 6,3 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο πάσχουν από τη Νόσο του Πάρκινσον, χωρίς φυλετική ή πολιτισμική διάκριση. Η συνήθης ηλικία πρωτοδιάγνωσης της νόσου είναι άνω των 60 ετών, αν και ένας στους δέκα εμφανίζει τη νόσο σε ηλικία μικρότερη των 50 ετών. Οι άνδρες είναι λίγο περισσότεροι από τις γυναίκες. Όσο αφορά στην αιτιοπαθογένεια της νόσου, παράλληλα με την απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων από τη μέλαινα ουσία και τη συνακόλουθη έκπτωση των ντοπαμινεργικών προβολών στο ραβδωτό σώμα, συνυπάρχουν παθολογοανατομικές αλλοιώσεις σε *φλοιώδεις* (προμετωπιαίος φλοιός και συνδέσεις αυτού με το ραβδωτό σώμα) και *υποφλοιώδεις* σχηματισμούς (υπομέλας τόπος, θάλαμος, κοιλιακή περιοχή της καλύπτρας, βασικός πυρήνας του Meynert, ιππόκαμπος, παραϊπποκάμπειος

έλικα, σεροτονινεργικοί πυρήνες της ραφής). Επομένως, εμφανίζονται διαταραχές σε επίπεδο πολλών νευροδιαβιβαστών: ντοπαμίνης, ακετυλοχολίνης, νοραδρεναλίνης, σεροτονίνης.

Ιστορικά στοιχεία

Η νόσος του Πάρκινσον πρωτοπεριγράφηκε το 1817 από τον Λονδρέζο γιατρό και πολιτικό ακτιβιστή Τζέιμς Πάρκινσον, σε ένα δοκίμιο με τίτλο “An Essay on the Shaking Palsy” («Δοκίμιο για την τρομώδη παράλυση») [1]. Πρόκειται για την πρώτη καταγραφή των συμπτωμάτων της πάθησης που είναι σήμερα γνωστή με τον όρο νόσος του Πάρκινσον. Η δουλειά του στην περιγραφή της νόσου τράβηξε έκτοτε την προσοχή του ιατρικού κόσμου.

Η εξήντα σελίδων αναφορά του περιελάμβανε 5 κεφάλαια στα οποία περιέγραφε τα συμπτώματα, τη διαφορική διάγνωση, την πιθανή αιτιολογία, πιθανούς τρόπους αντιμετώπισης και προοπτικές για μελλοντική μελέτη. Το ενδιαφέρον της εργασίας του είναι ότι οι κλινικές του παρατηρήσεις και αναφορές στηρίχθηκαν στη παρατήρηση της κίνησης μόνο 6 ηλικιωμένων ανδρών στους δρόμους του Λονδίνου.

Στα πρώτα δύο κεφάλαια της πραγματείας του, ο Πάρκινσον δίνει την κλινική περιγραφή της νόσου, θεωρώντας ότι τα δύο βασικά παθογνωμονικά χαρακτηριστικά αυτής είναι ο τρόμος και η διαταραχή της βάδισης. Ωστόσο, δεν γίνεται λόγος για τη δυσκαμψία και τη βραδυκίνησια, θεωρήθηκε τότε λανθασμένα ότι βασικό κλινικό χαρακτηριστικό αποτελεί η μείωση της μυϊκής ισχύος και παρέβλεψε επίσης τις ψυχικές διαταραχές και τη γνωστική έκπτωση που μπορεί να συνοδεύουν τη νόσο. Το τρίτο κεφάλαιο αναφέρεται στη διαφορική διάγνωση του τρόμου και στο επόμενο, το τέταρτο κεφάλαιο γίνεται λόγος για τη

γενεσιουργό βλάβη τη νόσου, στην ανώτερη μοίρα του νωτιαίου μυελού. Τέλος, το πέμπτο κεφάλαιο πραγματεύεται πιθανές θεραπείες της νόσου [2]. Αντίτυπα της εν λόγω διατριβής είναι εξαιρετικώς σπάνια σήμερα.

Η σπουδαιότητα του έργου του Τζέιμς Πάρκινσον αναγνωρίστηκε πλήρως από τον Γάλλο γιατρό Ζαν Μαρτέν Σαρκό 60 χρόνια περίπου μετά τη δημοσίευση του πρωτότυπου δοκιμίου του. Ο Σαρκό, ήταν ο πρώτος που έδωσε στην πάθηση την ονομασία της από τον Τζέιμς Πάρκινσον (στα γαλλικά “la maladie de Parkinson”, δηλ. η νόσος του Πάρκινσον). Προχώρησε σε ευρεία περιγραφή και σε προσπάθεια θεραπευτικής αντιμετώπισης αυτής της νόσου, εισάγοντας τότε τα αλκαλοειδή της Atropa Belladonna. Ο Σαρκό ήταν εκείνος ο γιατρός που διαχώρισε τα 4 κύρια συμπτώματα της νόσου: **α)** τον τρόμο ηρεμίας (4-6 ταλαντώσεων), **β)** τη δυσκαμψία, **γ)** τη βραδυκινησία και **δ)** τις διαταραχές στάσης και βάδισης.

Οι νευροπαθολογικές αλλοιώσεις επισημάνθηκαν αρχικά από τον Brissaud το 1895 και μελετήθηκαν εκτενέστερα πολλά χρόνια αργότερα, το 1953, από τους Greenfield και Bosanquet. Το 1913, ο Friedrich Lewy ήταν εκείνος που πρώτος περιέγραψε τα ενδοκυτταροπλασματικά ηωσινοφιλικά έγκλειστα στο ραχιαίο πυρήνα του πνευμονογαστρικού, τα οποία έλαβαν αργότερα την ονομασία σωμάτια Lewy και απέκτησαν παθολογικό χαρακτήρα για τη νόσο.

Όσο αφορά στο ρόλο της ντοπαμίνης, αυτή επισημάνθηκε λίγα χρόνια αργότερα, το 1962, από τους Birkmayer και Hornykiewicz. Ο ρόλος της ντοπαμίνης ως νευρομεταβιβαστή σε δομές του ΚΝΣ ήταν ήδη γνωστός από τον Arvid Carlsson, που τιμήθηκε με βραβείο Nobel. Ένα βήμα πιο πέρα προχώρησε ο Paul Greengard που επεσήμανε το ρόλο της βραδείας συναπτικής διέγερσης και της φωσφορυλίωσης της πρωτεΐνης DARPP-32 στη λειτουργικότητα του εξωπυραμιδικού συστήματος.

Τέλος, στη θεραπεία της νόσου Πάρκινσον καθοριστικός υπήρξε ο ρόλος του Έλληνα Γεωργίου Κοτζία, το 1967, ο οποίος εισήγαγε την L-Dopa ως κύριο θεραπευτικό παράγοντα της νόσου. Μάλιστα χρησιμοποίησε μεγάλες δόσεις L-Dopa σε παρκινσονικούς ασθενείς με θεαματικά αποτελέσματα. Έκτοτε, η L-Dopa αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας της νόσου Πάρκινσον σε συμπτωματικούς ασθενείς. Τα αποτελέσματα υπήρξαν τόσο θεαματικά που όποιος ασθενής δεν απαντά στην εν λόγω θεραπεία θεωρείται ότι δεν πάσχει από τη νόσο του Πάρκινσον.

Επιδημιολογικά στοιχεία – Αιτιολογικοί παράγοντες

Η νόσος του Πάρκινσον αποτελεί τη συχνότερη νόσο, που επηρεάζει την κινητικότητα του ανθρώπου. Πρόκειται για τη δεύτερη πιο συχνά εμφανιζόμενη νευροεκφυλιστική νόσο, μετά τη νόσο Alzheimer. Η νόσος του Πάρκινσον προσβάλλει περίπου το 1-2% του πληθυσμού ηλικίας άνω των 65 ετών και το 4-5% άνω των 85 ετών, ενώ είναι ασυνήθης σε άτομα μικρότερα των 40 ετών. Ο συνολικός επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται από 70 μέχρι 180 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους και υπολογίζεται περίπου στο 0,2%. Στην Ευρώπη, περισσότεροι από ένα εκατομμύριο άνθρωποι νοσούν από τη νόσο, ενώ εκτιμάται ότι ο αριθμός αυτός θα διπλασιαστεί μέχρι το 2030. Είναι προφανές ότι ο επιπολασμός της νόσου του Πάρκινσον θα συνεχίσει να αυξάνεται με την αύξηση των ηλικιωμένων στο συνολικό πληθυσμό [3]. Η οικονομική επίπτωση της νόσου υπολογίζεται σε €13,9 δισεκατομμύρια.

Η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι τα 66 έτη (35 – 85 έτη), χωρίς να αποκλείονται πρώιμες και όψιμες μορφές της νόσου και η πορεία της νόσου κυμαίνεται από 10-25 έτη. Η πρώιμη έναρξης νόσος του Πάρκινσον (<40 ετών) αποτελεί σπάνια μορφή της νόσου, περίπου 5%-10% όλων των περιπτώσεων. Η ιδιοπαθής νόσος του Πάρκινσον (συνήθως κάτω των 21 ετών) είναι εξίσου σπάνια και χωρίζεται σε δύο διακριτές καταστάσεις: *το νεανικό παρκινσονισμό και την ανταποκρινόμενη στη dopa δυστονία*. Ο νεανικός παρκινσονισμός απαντάται πιο συχνά στην Ιαπωνία [4]. Οι οικογενείς μορφές με γνωστή αυτοσωμική επικρατούσα και υπολειπόμενη κληρονομικότητα αποτελούν περίπου το 5%-10% των περιπτώσεων. Αυτές χαρακτηρίζονται από πρώιμη ηλικία έναρξης (πριν την ηλικία των 45 ετών) και μακρότερη πορεία. Αν και οι περισσότεροι ασθενείς φαίνεται ότι έχουν ισχυρό γενετικό υπόβαθρο, τα επιδημιολογικά στοιχεία συνηγορούν υπέρ πολυπαραγοντικής αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.

Αναφέρεται συχνότερη προσβολή των ανδρών σε σχέση με τις γυναίκες, σε συχνότητα 3 προς 2 [5]. Σημειώνεται ότι γυναίκες που έχουν υποστεί υστερεκτομή ή βρίσκονται σε κλιμακτήριο σε νεαρότερη της αναμενόμενης ηλικία, παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα της νόσου σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, γεγονός που δηλώνει ότι μάλλον τα οιστρογόνα διαδραματίζουν ρόλο στη λειτουργικότητα των νευρώνων του ντοπαμινεργικού συστήματος [6], [7].

Σε μια επιδημιολογική έρευνα των Scrag et.al, το 2000 σε πάσχοντες στο Λονδίνο φαίνεται ο επιπολασμός να παραμένει σταθερός τα τελευταία 30 έτη, παρά τη μείωση της θνησιμότητας, για ασθενείς κάτω των 75 ετών. Η επίπτωση της νόσου ανέρχεται περίπου στις 20 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους ανά έτος. Αδιάγνωστα πρώιμα συμπτώματα παρατηρούνται σε ποσοστό περίπου 10% ατόμων ηλικίας άνω των 60 ετών. Σε νεκροτομικές μελέτες φάνηκαν στο 10% των ατόμων άνω των 70 ετών στοιχεία υποκλινικής νόσου. Οι διαφοροποιήσεις ως προς τον επιπολασμό της νόσου στις ίδιες φυλετικές ομάδες που

διαβιούν σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές, έχουν διαμορφώσει την υπόθεση ότι άτομα που είναι εγκατεστημένα σε αγροτικές περιοχές εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου πιθανώς εξαιτίας της έκθεσης σε γεωργικά φάρμακα και εντομοκτόνα. Στη Δανία παρατηρείται αύξηση της νόσου στους απασχολούμενους με τη γεωργία και τις καλλιέργειες σε θερμοκήπια, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό [8]. Φαίνεται ότι το χρησιμοποιούμενο ζιζανιοκτόνο ροτενόνη διαδραματίζει κύριο ρόλο, λόγω της ανασταλτικής του δράσης στο σύμπλεγμα I της αναπνευστικής αλυσού των μιτοχονδρίων [9]. Ενοχοποιείται επίσης η χρήση του φυτοφαρμάκου paraquat. Οι άνθρωποι που έχουν εκτεθεί σε φυτοφάρμακα, ροτενόνη ή paraquat εμφανίζουν περίπου 2,5 φορές πιο συχνά τη νόσο του Parkinson, διαπίστωσαν Αμερικανοί ερευνητές [10].

Από τις διάφορες έξεις έχει ενοχοποιηθεί ιδιαίτερα η λήψη αλκοόλης, ενώ αντίθετα η λήψη καπνού ή καφεΐνης βρίσκεται σε χαμηλότερα ποσοστά στους ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον. Ειδικότερα, σε ότι αφορά στο κάπνισμα σε έρευνα Αμερικανών γιατρών, η οποία διήρκεσε περισσότερα από δέκα χρόνια, συμμετείχαν περισσότεροι από 300.000 άνθρωποι ηλικίας άνω των 50 ετών, εκ των οποίων περίπου οι 1.660 ασθένησαν από νόσο του Πάρκινσον και από αυτούς, οι καπνιστές παρουσίασαν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου κατά 44% λιγότερο από τους μη καπνιστές από την ασθένεια, ενώ οι πρώην καπνιστές κατά 22% λιγότερο. Αυτό το οποίο όμως ήταν καθοριστικό, δεν ήταν η ποσότητα της κατανάλωσης του καπνού αλλά η χρονική διάρκεια [11]. Όσα περισσότερα χρόνια κάπνιζε κανείς, τόσο λιγότερο κινδύνευε από τη νόσο. Το λόγο για τον οποίο το κάπνισμα προστατεύει από την Πάρκινσον θα προσπαθήσουν οι ερευνητές να τον ανακαλύψουν σε νέα έρευνα. Πιθανόν να οφείλεται σε κάποια συστατικά του καπνού, τα οποία είναι υπεύθυνα για τη μείωση του κινδύνου να νοσήσει κάποιος από νόσο του Πάρκινσον, όταν ο οργανισμός τα λαμβάνει για μεγάλο χρονικό διάστημα. Σε περίπτωση που οι ερευνητές καταφέρουν να εντοπίσουν και να απομονώσουν τα συγκεκριμένα συστατικά του καπνού, ενδεχομένως αυτά να μπορέσουν να χρησιμοποιηθούν στο μέλλον για την παρασκευή φαρμάκων. Ενδιαφέρον

επίσης προκαλεί μία άλλη έρευνα Αμερικανών, στο Πανεπιστήμιό της Ουάσινγκτον στο Σιάτλ, με δημοσίευσή τους στο επιστημονικό έντυπο «Annals of Neurology» βρήκαν ότι οι πιπεριές, όπως και άλλα λαχανικά, περιέχουν μια μορφή νικοτίνης που προσφέρει προστασία από την εμφάνιση αυτής της νευροεκφυλιστικής νόσου. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι η γενική κατανάλωση λαχανικών δεν φάνηκε να επηρεάζει την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου. Διαπίστωσαν ωστόσο, ότι στην περίπτωση των εθελοντών που κατανάλωναν συχνά λαχανικά της οικογένειας των στρυχνοειδών (Solanaceae), τα οποία περιέχουν μικρή ποσότητα νικοτίνης, ο κίνδυνος μειώθηκε σημαντικά. Όσοι μάλιστα έτρωγαν πιπεριές τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα αντιμετώπιζαν κατά 30% χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης νόσου του Πάρκινσον σε σχέση με τους υπόλοιπους. Τέλος, στους παράγοντες κινδύνου πρέπει να προστεθεί και η έκθεση σε υδρογονάνθρακες και μαγγάνιο.

Πριν από την ανακάλυψη της λεβοντόπα, η νόσος οδηγούσε τους ασθενείς σε θάνατο συνήθως εντός 10 ετών. Μετά όμως την ανακάλυψη της λεβοντόπα και των άλλων αντιπαρκινσονικών φαρμάκων, το προσδόκιμο επιβίωσης έχει αυξηθεί σημαντικά, πλησιάζοντας τα φυσιολογικά όρια.

Παθολογική ανατομική-Αιτιοπαθογένεια

Τα βασικά γάγγλια είχαν κλασικά θεωρηθεί ότι σχετίζονται μόνο με κινητικές λειτουργίες. Εντούτοις, συνδέουν περιοχές του εγκεφάλου, οι οποίες σχετίζονται με τη συγκινησιακή λειτουργία με περιοχές που έχουν περισσότερο κινητικό ρόλο. Τα βασικά γάγγλια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και ολοκλήρωση ψυχοκινητικών

συμπεριφορών, περιλαμβανομένων των κινητικών λειτουργιών, της μνήμης και των μηχανισμών προσοχής και ανταμοιβής. Οι διαταραχές των βασικών γαγγλίων χαρακτηρίζονται από τη παρουσία κινητικών διαταραχών, ψυχιατρικών συμπτωμάτων και ποικίλου βαθμού γνωσιακής έκπτωσης. Αποτελούν μια ομάδα από πυρήνες στον εγκέφαλο που συνδέονται με τον εγκεφαλικό φλοιό, το θάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος. Σε αυτά περιλαμβάνονται: ο κερκοφόρος πυρήνας (caudate nucleus), ο επικλινής πυρήνας του διαφανούς διαφράγματος (nucleus accumbens), η ωχρά σφαίρα (globus pallidus) και το κέλυφος (putamen). Η ωχρά σφαίρα και το κέλυφος συνιστούν το φακοειδή πυρήνα. Ο κερκοφόρος πυρήνας και το κέλυφος ονομάζονται και νεοραβδωτό σώμα, ενώ η ωχρά σφαίρα παλαιοραβδωτό σώμα. Πρόσφατα χρησιμοποιείται ο όρος «κοιλιακό ραβδωτό σώμα (ventral striatum)» για να περιγράψει τα τμήματα των βασικών γαγγλίων που βρίσκονται πλησιέστερα στο μεταιχμιακό σύστημα (limbic system) και σχετίζονται με γνωστικές και συμπεριφορικές λειτουργίες. Ο όρος περιλαμβάνει τον επικλινή πυρήνα και την κοιλιακή περιοχή της καλύπτρας (ventral tegmental area). Αρκετοί συγγραφείς περιλαμβάνουν και την αμυγδαλή (amygdala) στο σχηματισμό των βασικών γαγγλίων, μια που έχει κοινή εμβρυολογική καταγωγή και διατηρεί σημαντική θέση ανάμεσα στα βασικά γάγγλια και το μεταιχμιακό σύστημα. Το νεοραβδωτό σύστημα λαμβάνει προσαγωγές συνδέσεις από το φλοιό, τη μέλαινα ουσία και την πλάγια αμυγδαλή. Πιστεύεται ότι υπάρχουν παράλληλα κυκλώματα που συνδέουν φλοιϊκές συνειρμικές περιοχές μεταξύ τους μέσω των βασικών γαγγλίων και του θαλάμου.

Το κύριο χαρακτηριστικό της νόσου του Πάρκινσον είναι η εκφύλιση των κυττάρων της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας του μεσεγκεφάλου, τα οποία παράγουν ντοπαμίνη και αποτελούν το κύριο ντοπαμινεργικό σύστημα του εγκεφάλου. Η ντοπαμίνη δρα σε μια σειρά υποδοχέων της μετασυναπτικής μεμβράνης (D1-D4) που συνδέονται τόσο με την κινητική συμπεριφορά του ατόμου όσο και με το συναίσθημα, τις ψυχικές και νοητικές λειτουργίες του ατόμου. Εκφύλιση ακόμα παρατηρείται σε νευρώνες του υπομέλανος τόπου

και των σεροτονινεργικών νευρώνων του ραχιαίου πυρήνα της ραφής, γεγονός που δείχνει και τη συμμετοχή του μονοαμινεργικού συστήματος στη νόσο. Η αιτιοπαθογένεια της νόσου και οι παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν σε εκφύλιση του ντοπαμινεργικού συστήματος αποτέλεσαν αντικείμενο μελέτης και έρευνας για πολλά έτη και κυρίως την τελευταία τριακονταετία.

Η μέλαινα ουσία (substantia nigra) υποδιαιρείται στη συμπαγή μοίρα (pars compacta) και στη δικτυωτή μοίρα (pars reticulata). Η συμπαγής μοίρα εμφανίζει μεγάλα κεχρωσμένα κύτταρα, τα οποία είναι πλούσια σε ντοπαμίνη. Η μέλαινα ουσία συνδέεται με το ραβδωτό σώμα δια της μελαιοραβδωτής οδού. Οι μελαιοραβδωτοί νευρώνες απελευθερώνουν καθορισμένη ποσότητα ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα. Φαίνεται πως υπάρχουν και αντίστροφες ραβδωτομέλαινες συνδέσεις. Τα κινητικά συμπτώματα της νόσου οφείλονται πρωταρχικά στην απώλεια ντοπαμίνης κυρίως από το κέλυφος. Υπάρχει μια φυσιολογική απώλεια ντοπαμίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς, περίπου 5-8% ανά δεκαετία. Στη νόσο του Πάρκινσον η απώλεια αυτή είναι ιδιαιτέρως εκσεσημασμένη. Απαιτείται μία απώλεια της τάξης του 80% για να εκδηλωθούν τα συμπτώματα της νόσου. Ακόμα και ύστερα από μερική απώλεια, οι εναπομείναντες ντοπαμινεργικοί νευρώνες προσπαθούν να αναπληρώσουν το έλλειμμα, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένο οξειδωτικό στρες, το οποίο με τη σειρά του οδηγεί σε μεγαλύτερη απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων.

Έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι παράγοντες που κινητοποιούν πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς για τη νόσο του Πάρκινσον. Αφορούν γενετική ευπάθεια (εδώ εμπλέκεται η ασυνουκλείνη), οξειδωτική καταπόνηση, πρωτεοσωματική δυσλειτουργία, ενδογενείς, τραυματικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, οι περισσότεροι από τους οποίους δεν έχουν ακόμα ταυτοποιηθεί.

Ξεκινώντας από την οξειδωτική καταπόνηση αυτή φαίνεται να διαδραματίζει κύριο ρόλο στις σποραδικές μορφές της νόσου. Είναι αποτέλεσμα της αυξημένης παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου και οδηγεί στην υπεροξείδωση των λιποειδών και την

καταστροφή των μεμβρανικών συστημάτων του κυττάρου [12]. Η μέλαινα ουσία, λόγω της μεγαλύτερης περιεκτικότητάς της σε σίδηρο, των χαμηλότερων επιπέδων γλουταθειόνης και των αυξημένων γ-γλουταμινοτρανσπεπτιδάσης, φαίνεται να είναι η πλέον ευπαθής σε σχέση με τις άλλες δομές του ΚΝΣ στην οξειδωτική καταπόνηση. Επιπλέον, η ντοπαμίνη συμβάλει στη γένεση άλλων δραστικών ουσιών, όπως η 6-υδροξυντοπαμίνη, και κινονών απ' τις οποίες προάγεται ο σχηματισμός υπεροξειδίου του υδρογόνου. Ο σίδηρος, με τη σειρά του, συμβάλει στο σχηματισμό υδροξυλίων, που είναι βασικά στην οξειδωτική καταπόνηση του κυττάρου. Ο σημαντικός ρόλος της οξειδωτικής καταπόνησης στην παθογένεια της νόσου του Πάρκινσον οδήγησε στη χορήγηση προφυλακτικά βιταμίνης E ή σελεγγιλίνης και βιταμίνης E στα αρχικά στάδια της νόσου για αναχαίτιση της εξέλιξής της [13].

Συνεχίζοντας στην παθογένεια της νόσου του Πάρκινσον, συναντάμε την αυξημένη διεγερσιμότητα των NMDA (N-μεθυλ-D-ασπαρτικών) υποδοχέων. Πρόκειται για υποδοχείς που κατανέμονται κυρίως σε φλοιϊκούς σχηματισμούς των εγκεφαλικών ημισφαιρίων και βρίσκονται ακόμη σε μεγάλη συγκέντρωση σε συνάψεις νευρώνων του υποθαλαμικού σωματίου του Luys. Η υπέρμετρη διέγερση αυτών των υποδοχέων, πολλές φορές συνέπεια οξειδωτικής καταπόνησης, οδηγεί σε αυξημένη είσοδο ασβεστίου στο νευρικό κύτταρο και κατ' επέκταση σε κινητοποίηση του μηχανισμού απόπτωσής του. Ο ρόλος αυτών των υποδοχέων είναι σημαντικός στην έκλυση φαινομένων on-off, που παρατηρούνται μετά από μακρά θεραπεία πασχόντων από νόσο του Πάρκινσον με L-Dopa [14].

Αρκετές τοξίνες έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν οξειδωτική τοξικότητα και θάνατο ντοπαμινεργικών νευρώνων σε ζωϊκά μοντέλα. Η πιο σημαντική από αυτές είναι η MPTP, ένα παράγωγο της μεπεριδίνης και η ροτενόνη, ένα συχνά χρησιμοποιούμενο εντομοκτόνο. Η MPTP, σε εξαρτημένα από ουσίες άτομα, οδηγεί στην ανάπτυξη παρκινσονικού συνδρόμου. Αποτελεί προτοξίνη, που μεταβολίζεται σε MPP+, με τη βοήθεια του ενζύμου μονοαμινοξειδάση Β. Το τελευταίο υπάρχει στα κύτταρα της μέλαινας ουσίας. Έτσι, η ουσία υπεισέρχεται στο μεταβολισμό των μονοαμινών και καθίσταται τοξική, οδηγώντας στην

εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων. Ανάλογη τοξικότητα υπάρχει και στην τετραϋδροϊσοκινολίνη και τη β-καρβολίνη, που συναντάμε στο φυσικό περιβάλλον του ανθρώπου. Την τοξικότητα της MPTP αυξάνει η συγχορήγηση DDC, η οποία καταστέλλει τη δράση της υπεροξειδικής δισμουτάσης και μεταβάλλει τη βιοδιαθεσιμότητα MPTP/MPP+. Πρόκειται για αντιμυκητιασικό παράγοντα που καταναλώνεται κατά χιλιάδες τόνους ετησίως.

Είναι πια γεγονός ότι οι απασχολούμενοι με αγροτικές εργασίες έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νόσου του Πάρκινσον, πιθανώς λόγω της έκθεσής τους σε αντιμυκητιασικούς παράγοντες και εντομοκτόνα με πιο γνωστό τη ροτενόνη [10]. Αυτή η ουσία δρα αναστέλλοντας τη δράση του συμπλέγματος I της αναπνευστικής αλυσίδας. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι ορισμένοι οργανικοί διαλύτες έχουν ρόλο στην παθογένεια της νόσου. Τέλος, σε εγκεφάλους πασχόντων από νόσο του Πάρκινσον βρέθηκε υψηλή συγκέντρωση του εντομοκτόνου διελδρίνη, που οδηγεί στην εμφάνιση σποραδικών μορφών της νόσου. Αλλά και οι εργαζόμενοι σε ορυχεία βαρέων μετάλλων και σε μεταλλουργεία βρέθηκε ότι έχουν αυξημένη προδιάθεση για ανάπτυξη νόσου του Πάρκινσον. Κάτι τέτοιο κάνει σαφές ότι υπάρχει βέβαιη συσχέτιση βαρέων μετάλλων με τη νόσο. Η χρόνια συνδυασμένη έκθεση σε συνδυασμούς μετάλλων, όπως μόλυβδος και χαλκός, μόλυβδος και σίδηρος, σίδηρος και χαλκός, μπορούν να οδηγήσουν σε εκφύλιση των κυττάρων της μέλαινας ουσίας και της ωχρομέλαινας οδού. Αναφέρεται ακόμα η τοξική δράση του μαγγανίου, που προσβάλλει κατά κύριο λόγο τους νευρώνες της ωχράς σφαίρας. Τέλος, αναφέρεται ο νευροτοξικός ρόλος του NO. Πρόκειται για ένα νευρομεταβιβαστή με δράση τόσο σε προσυναπτικό όσο και σε μετασυναπτικό επίπεδο. Σε πάσχοντες από νόσο του Πάρκινσον, βρέθηκε στο ENY αύξηση ενός μεταβολίτη του NO, καθώς και αύξηση της NADPH-διαφοράσης στα νευρογλοιακά κύτταρα του μέσου εγκεφάλου των πασχόντων. Όλα τα παραπάνω οδηγούν σε αυξημένη σύνθεση ελευθέρων ριζών και εκφύλιση των ντοπαμινεργικών κυττάρων της μέλαινας ουσίας.

Στη νόσο του Πάρκινσον βασικά μορφολογικά στοιχεία αποτελούν τα σωματία Lewy, που βρίσκονται στα κύτταρα της μέλαινας ουσίας. Αντίθετα στη νόσο με σωματία Lewy τα συναντά κανείς σε φλοιϊκούς και υποφλοιώδεις νευρώνες. Τα εν λόγω σωματία αποτελούν αθροίσεις α-συνουκλεΐνης, ουμπικιτίνης και τορσίνης Α. Καταλαβαίνει ακόμα κανείς γιατί τόσο η νόσος του Πάρκινσον όσο και η νόσος με σωματία Lewy ανήκουν στην ίδια ομάδα εκφυλιστικών νευρολογικών νοσημάτων, τις συνουκλεοπάθειες.

Γενετικές μελέτες που αφορούν σε κληρονομικές μορφές της νόσου του Πάρκινσον έδειξαν σύνδεση με τα γονίδια: PARK 1, PARK 2 (υπεύθυνο κυρίως για τη νεανική μορφή της νόσου, με χαρακτηριστικό την απουσία σωματίων Lewy από τη μέλαινα ουσία), PARK 3, PARK 4, PARK 5, PARK 6, PARK 7 και με γονίδιο που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα X και είναι υπεύθυνο για φυλοσύνδετες μορφές της νόσου. Τέλος, ενοχοποιείται το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση της υδρολάσης L1 του καρβοξυλικού πέρατος της ουμπικιτίνης και επίσης αναγνωρίζεται σε πάσχοντες από νόσο του Πάρκινσον διαταραχή σε γονίδιο του 17 χρωμοσώματος που είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση της τ-πρωτεΐνης. Η τελευταία εμπλέκεται ακόμα στην παθογένεια της μετωπιαίας, μετωποκροταφικής και μετωποβασικής άνοιας, καθώς και με σύνθετες μορφές της νόσου Alzheimer.

Μελέτες κληρονομικότητας δεν έδωσαν σημαντικά στοιχεία για τη νόσο του Πάρκινσον σε ηλικίες μεγαλύτερες των 50 ετών, ωστόσο διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο σε περιπτώσεις πρώιμης έναρξης της νόσου. Μελέτες σε οικογένειες, που εμφάνισαν οικογενή παρκινσονισμό οδήγησαν σε συμπεράσματα για μεταλλάξεις στο γονίδιο 4q21-q23 που ευθύνεται για την κωδικοποίηση της α-συνουκλεΐνης. Η α-συνουκλεΐνη απομονώθηκε αρχικά από το θαλάσσιο είδος *Torpedo Californica*. Συναντάται τόσο σε αξονικές απολήξεις όσο και στον πυρήνα των νευρικών κυττάρων. Έτσι, συμβάλλει στη συναπτική λειτουργία, αλλά και στην απελευθέρωση και την επαναπρόσληψη ντοπαμίνης. Επί παρουσίας σιδήρου ασκεί καταλυτικό ρόλο στο σχηματισμό υπεροξειδίου του υδρογόνου, που είναι ιδιαίτερα βλαπτικό για τα οργανίλια και τις μεμβράνες του κυττάρου. Όσον αφορά τη κληρονομική προδιάθεση,

θεωρείται ότι οι συγγενείς 1ου βαθμού ασθενών με νόσο του Πάρκινσον διατρέχουν 3-4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου [15]. Φαίνεται ότι το 75% των ασυμπτωματικών μονοζυγωτικών διδύμων των ασθενών με νόσο του Πάρκινσον παρουσιάζουν στοιχεία δυσλειτουργίας του ραβδωτού σώματος ενώ μόνο ένα μικρό ποσοστό των διζυγωτικών διδύμων εμφάνιζαν παρόμοιες αλλοιώσεις [16]. Σε ποσοστό 15-20% ασθενών με ιδιοπαθή νόσο του Πάρκινσον έχει ανευρεθεί θετικό οικογενειακό ιστορικό.

Συνεχίζοντας με την παθογένεια της νόσου του Πάρκινσον πρέπει να γίνει λόγος στην απολιποπρωτεΐνη E και ιδίως στο ισοένζυμο 4 αυτής. Αυτό είναι που φάνηκε μέσα από μελέτες να σχετίζεται με πρωιμότερη έναρξη της νόσου σε σχέση με τα ισοένζυμα 2 ή 3. Η απολιποπρωτεΐνη E4 κατέχει σπουδαίο ρόλο στη γρήγορη εμφάνιση εκφυλιστικών εκδηλώσεων τόσο στη νόσο Alzheimer όσο και στη νόσο του Πάρκινσον [17]. Ωστόσο, δε φαίνεται να συμμετέχει στην εμφάνιση άνοιας στους πάσχοντες από νόσο του Πάρκινσον.

Επιπρόσθετος παράγοντας, ιδιαίτερα σημαντικός στην παθογένεια της νόσου είναι και οι διαταραχές στο μιτοχονδριακό σύμπλεγμα I της αναπνευστικής αλυσού οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Το μιτοχονδριακό DNA ως γνωστόν κληρονομείται από τη μητέρα. Τέτοιες διαταραχές έχουν βρεθεί στα αιμοπετάλια, στους μύες και σε νεκροτομικά δείγματα ιστών από τη μέλαινα ουσία. Με τη χρήση του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου περιγράφηκαν μορφολογικές αλλοιώσεις στα μιτοχόνδρια κυττάρων της μέλαινας ουσίας και σε άλλους νευρώνες στη νόσο του Πάρκινσον. Οι αλλοιώσεις αυτές αφορούν διαγραφή 4.977kb mtDNA που περιέχουν γονίδια για τα συμπλέγματα I, IV και V της αναπνευστικής αλυσού. Παρόμοιες διαγραφές βρέθηκαν σε πάσχοντες από ατροφία πολλαπλών συστημάτων, νόσο με σωμάτια Lewy και προϊούσα υπερπυρηνική οφθαλμοπληγία.

Σημαντική είναι η παρατήρηση που δείχνει ότι η ανοσοβιολογία του ΚΝΣ έχει λόγο στη νόσο του Πάρκινσον. Αντισώματα στρεφόμενα στους νευρωνικούς σχηματισμούς του κερκοφόρου πυρήνα βρέθηκαν ήδη από τους Husby et al το 1977, ενώ προς ντοπαμινεργικούς και νορεπινεφριδιακούς σχηματισμούς όπως ο υπομέλας τόπος και η

μέλαινα ουσία βρέθηκαν από τους Roulard και Emile το 1984. Στη μέλαινα ουσία πασχόντων από τη νόσο του Πάρκινσον βρέθηκαν μικρογλοιακά κύτταρα συνδεδεμένα με αντισώματα HLA-DR της ομάδας II του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας. Ακόμα, με τεχνικές ανοσοφθορισμού βρέθηκαν αυτοαντισώματα στο περιφερικό αίμα των πασχόντων.

Τέλος, τραυματικού τύπου παράγοντες εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου, αφού θεωρείται ότι προκαλείται από κάποιο είδος τραυματισμού του μελαιοραβδωτού ντοπαμινεργικού συστήματος. Από όλα τα παραπάνω συμπεραίνεται σαφώς ότι η νόσος του Πάρκινσον έχει πολυπαραγοντική παθογένεια με σαφή γενετική προέλευση, αλλά και περιβαλλοντική επίδραση και κύριο χαρακτηριστικό τη μείωση της ντοπαμίνης στη συμπαγή μοίρα της μέλαινας ουσίας.

Πρόληψη

Ακριβή στοιχεία για την πρόληψη της νόσου του Πάρκινσον δεν υπάρχουν, πιθανώς λόγω της ποικίλης αιτιοπαθογένειας της νόσου. Εντούτοις, προτείνεται σε γενικές γραμμές ο παρακάτω συνδυασμός: αποφυγή τοξικών παραγόντων και αυξημένη λήψη καφεΐνης. Όσο αφορά στους τοξικούς παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί ιδιαίτερος εντομοκτόνα, ζιζανιοκτόνα, αντιμικροβιακοί παράγοντες και βαρέα μέταλλα. Από την άλλη η καφεΐνη φαίνεται να ασκεί προστατευτική δράση και μάλιστα στους άνδρες οδηγεί σε ευθέως αντίστροφη σχέση προς τη νόσο. Για τις γυναίκες η σχέση παριστάνει μια μάλλον περισσότερο ελλειψοειδή καμπύλη [18]. Πέρα από τη λήψη καφέ δεν πρέπει κανείς να αγνοεί και άλλες πηγές καφεΐνης που φαίνεται να σχετίζονται με τη νόσο. Συγκεκριμένα μελέτες σε

Ασιατικό πληθυσμό κατέδειξαν τον προστατευτικό ρόλο ποικιλίας Ιαπωνικού ή Κινεζικού τσαγιού [19].

Πολύς λόγος έχει γίνει για το ρόλο της διατροφής στη νόσο του Πάρκινσον. Θεωρείται ότι η χορήγηση αντιοξειδωτικών παραγόντων, όπως οι βιταμίνες C και E, και η αποφυγή των λιπών θα μπορούσε να είναι μια καλή αρχή στην πρόληψη της νόσου.

Ακολούθως, περνάμε στο μεγάλο θέμα της συσχέτισης του καπνού με τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου Πάρκινσον. Ακόμα από το 1959 από τον Dorn διατυπώθηκε ότι όσοι έκαναν χρήση καπνού παρουσίαζαν τη νόσο σε μικρότερη συγκέντρωση και ενδεχομένως ο καπνός να έχει προστατευτικό ρόλο στη νόσο του Πάρκινσον. Έτσι όσο περίεργο και αν φαίνεται, έξεις όπως κάπνισμα και αυξημένη λήψη καφεΐνης πιθανώς διαδραματίζουν προστατευτικό ρόλο στη νόσο του Πάρκινσον [20]. Ωστόσο, τα στοιχεία για τη σχέση του αλκοόλ με τη νόσο δεν είναι επαρκή. Δειλά, όμως, φαίνεται να έχει αντίστροφη σχέση με την εμφάνιση της νόσου [21].

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί πως πρέπει να δοθεί προσοχή και σε ένα ακόμα κομμάτι που έχει να κάνει με αλλαγή του τρόπου ζωής, ένταξη στο καθημερινό πρόγραμμα σωματικής άσκησης και προσπάθεια μείωσης της παχυσαρκίας. Αν και ο δείκτης μάζας σώματος δε βρέθηκε να σχετίζεται ευθέως με τη νόσο, σε follow-up μελέτες βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ τους. Ένας χαμηλός BMI δείχνει να σχετίζεται με μειωμένη συχνότητα της νόσου. Ακόμα, βρέθηκε μειωμένη συχνότητα νόσου του Πάρκινσον σε όσους αφιερώνουν ώρες στη σωματική τους άσκηση [22]. Επομένως συμπερασματικά φαίνεται ότι ένας συνδυασμός αποφυγής τοξικών παραγόντων, πρόσληψης προστατευτικών παραγόντων, σωστής διατροφής και αλλαγής τρόπου ζωής μπορούν να οδηγήσουν σε μειωμένη συχνότητα εμφάνισης της νόσου.

Νευροπαθολογικές αλλοιώσεις

Η νόσος του Πάρκινσον, όπως είναι γνωστό, χαρακτηρίζεται από τη σταδιακή ελάττωση των κυττάρων της μέλαινας ουσίας στο μέσο εγκέφαλο, αλλά και από ποικίλες αλλοιώσεις στις συνάψεις του εξωπυραμιδικού συστήματος.

Μακροσκοπικά παρατηρείται αποχρωματισμός της μέλαινας ουσίας. Συνυπάρχει ακόμα, μερικός αποχρωματισμός του υπομέλανος τόπου. Μικροσκοπικά, υπάρχει αποχρωματισμός, απώλεια νευρώνων και αύξηση της μικρογλοίας. Από την παρατήρηση με το οπτικό μικροσκόπιο φαίνεται μεγαλύτερη απώλεια νευρώνων στη συμπαγή μοίρα της μέλαινας ουσίας και ιδίως στο μεσαίο τμήμα της, ενώ το έσω τμήμα της φαίνεται καλύτερο. Ακόμα, φαίνεται στις περισσότερες περιπτώσεις εξωκυττάρια μελανίνη. Σε μερικούς νευρώνες ανευρίσκονται σαφώς περιγεγραμμένα, κυτταροπλασματικά ηωσινόφιλα έγκλειστα, τα «σωμάτια του Lewy», τα οποία πρωτοπεριγράφηκαν από τον Lewy το 1913. Τα σωμάτια αυτά είναι συνήθως σφαιρικά, ομοιογενή και περιβάλλονται από άλω. Αποτελούν πολύ ευαίσθητο δείκτη ύπαρξης της νόσου, κυρίως όταν βρίσκονται στα κύτταρα της μέλαινας ουσίας και του υπομέλανος τόπου, οπότε και θεωρούνται παθογνωμονικά. Ενώ, όταν είναι διάσπαρτα στο ΚΝΣ δηλώνουν τη νόσο διάχυτων σωματίων του Lewy. Ακόμα, μπορεί να παρατηρηθούν σωμάτια του Lewy και στους συμπαθητικούς νευρώνες του υποθαλάμου και στα κύτταρα των γαγγλίων της συμπαθητικής αλυσού στις περισσότερες περιπτώσεις νόσου του Parkinson. Η νευροχημική μελέτη των σωματίων του Lewy έδειξε ότι αυτά αποτελούνται από α-συνουκλεΐνη συνδεδεμένη με ουμπικιτίνη.

Ακόμα, η προσεκτική μελέτη με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έδειξε αλλοιώσεις στις συνάψεις στην ωχρά σφαίρα και τον κερκοφόρο πυρήνα. Συγκεκριμένα, υπάρχει

σημαντική ελάττωση των συναπτικών κυστιδίων και αλλαγές στη μετασυναπτική μεμβράνη, η οποία φαίνεται παχυσμένη.

Μεταλλάξεις του γονιδίου της α-συνουκλεΐνης μπορεί να προκαλέσουν οικογενή νόσο του Πάρκινσον, μέσω ινιδίων που συσσωρεύονται στα σωμάτια του Lewy. Αυτή η διεργασία ξεκινά από τους πρόσθιους οσφρητικούς πυρήνες και το κατώτερο τμήμα του εγκεφαλικού στελέχους. Συνεχίζει στο ανώτερο τμήμα του εγκεφαλικού στελέχους, στον υπομέλανα τόπο και ακολούθως στους πυρήνες του βασικού τμήματος του πρόσθιου εγκεφάλου και στο συμπαγές τμήμα της μέλαινας ουσίας. Ακολουθεί πορεία προς το θάλαμο και τον εγκεφαλικό φλοιό. Θεωρείται ότι η προσβολή περιοχών απομακρυσμένων από τη μέλαινα ουσία παίζει ρόλο στις μη κινητικές μορφές και στις ανθεκτικές στη λεβοντόπα κινητικές μορφές της νόσου του Πάρκινσον.

Κλινική εικόνα

Η διάγνωση της νόσου Πάρκινσον μπορεί να γίνει με μεγάλη βεβαιότητα σε ασθενείς που πληρούν τουλάχιστον δύο από τα τρία βασικά χαρακτηριστικά: τρόμο ηρεμίας, δυσκαμψία, βραδυκινησία. Ακόμα μπορεί να συνυπάρχει υπομιμία, καμπτική στάση του σώματος και ιδιαίτερος τρόπος βάδισης, με μειωμένη αιώρηση των άνω άκρων.

Τα αρχικά συμπτώματα της νόσου δεν είναι χαρακτηριστικά και μπορεί να οδηγήσουν σε καθυστερημένη διάγνωση της νόσου. Λέγεται ότι σε μερικές περιπτώσεις αν η διάγνωση δε γίνει καθώς ο ασθενής εισέρχεται στο εξεταστικό δωμάτιο θα καθυστερήσει αρκετά. Πολλές φορές τα πρώιμα συμπτώματα εσφαλμένα αποδίδονται στο γήρας. Στα αρχικά στάδια της νόσου τα συμπτώματα αφορούν ελαφρά επιβράδυνση των κινήσεων και δυσκαμψία. Πολλές φορές συνυπάρχει τρόμος των άκρων και μάλιστα όταν αυτά βρίσκονται σε ανάπαυση, αλλά και ελαφρά δυσκολία στη γραφή και στην εκτέλεση λεπτών κινήσεων. Καθώς η νόσος εξελίσσεται προστίθεται ελαφρά δυσχέρεια στη βάδιση, αστάθεια και υποφωνία. Ο λόγος γίνεται αρκετές φορές μονότονος. Η πλήρης έκφραση της νόσου περιλαμβάνει βραδυκινησία, δυσκαμψία, τρόμο ηρεμίας, διαταραχή στο αντανακλαστικό της στάσεως, κάμψη του σώματος, διαταραχές της βάδισης, υπομιμία, ιδιαίτερο τρόπο ομιλίας και έντονο βραδυψυχισμό. Έχουν περιγραφεί ποικίλες αλλαγές από την ψυχική σφαίρα.

Τα συμπτώματα της νόσου του Πάρκινσον χωρίζονται σε κινητικά και μη κινητικά. Από τα κινητικά χαρακτηριστικά το πιο σοβαρό είναι η βραδυκινησία, αφού επηρεάζει την καθημερινότητα του ασθενούς, τη βάδισή του, την έγερσή του από την καρέκλα και άλλες δραστηριότητες του. Οι ασθενείς αναφέρουν μεταβολή στην ταχύτητα ένδυσης και σίτισής τους. Η μάσηση είναι βραδεία και οι καταποτικές κινήσεις πραγματοποιούνται λιγότερο

συχνά. Επηρεάζονται οι λεπτές κινήσεις, όπως φαίνεται από τη μικρογραφία που συχνά παρατηρείται. Ακόμα η βραδυκίνησια οδηγεί σε σιγανή, μονότονη φωνή, την καλούμενη υποφωνία και σε σιελόρροια. Η διαταραχή αυτή του λόγου λέγεται και «υποκινητική δυσαρθρία», που κάποιες φορές έχει τη μορφή παλιλαλίας. Ο τρόμος ηρεμίας, συχνότητας 4-6Hz αποτελεί το δεύτερο κινητικό χαρακτηριστικό. Αρχικά είναι ετερόπλευρος με εντόπιση στα περιφερικά τμήματα των άνω άκρων, στα δάκτυλα και τους καρπούς. Ακολούθως επεκτείνεται και κεντρικότερα και ίσως και στο ομόπλευρο κάτω άκρο και στη συνέχεια γίνεται αμφοτερόπλευρος. Στο 20-25% των περιπτώσεων, ο τρόμος είναι ήπιος ή διαλείπων ή εμφανής μόνο σε ένα άκρο. Ο τρόμος του αντίχειρα και των δακτύλων με μορφή «μέτρησης κερμάτων» αναφέρεται σε λίγους ασθενείς και τυπικά παρουσιάζεται στην ηρεμία. Μπορεί να εκλύεται ή να επιδεινώνεται με το στρες, το άγχος ή την κόπωση. Συχνά συνυπάρχει τρόμος στη σιαγόνα, τα χείλη, τη γλώσσα και τη φωνή. Ωστόσο, δεν παρατηρείται τρόμος κεφαλής ή αυχένα [23]. Το τρίτο κύριο κινητικό χαρακτηριστικό είναι η δυσκαμψία. Αυτή συνίσταται σε αντίσταση στην παθητική κίνηση μιας άρθρωσης σε όλη την έκτασή της και δίνει μια χαρακτηριστική «πλαστικότητα» στις κινήσεις. Χαρακτηριστικά αποτελεί τα σημεία του «οδοντωτού τροχού» και του «μολυβδωσώληνα». Πρόκειται για βραχείες διακοπές της αντίστασης στην παθητική κίνηση και θεωρείται ότι αντιστοιχούν σε υποκλινικό τρόμο. Ακόμα, σε νέους ασθενείς μπορεί να παρατηρηθεί δυστονία στα πρώιμα στάδια της νόσου, μη σχετιζόμενη με τη θεραπεία. Μπορεί, ωστόσο, σε κάποιες περιπτώσεις να προκληθεί και από θεραπεία με αντιπαρκινσονικά φάρμακα.

Η βάδιση ενός ασθενούς με νόσο του Πάρκινσον πολλές φορές προδίδει τη νόσο του [24]. Ο ασθενής κάνει μικρά, συρόμενα βήματα. Υπάρχει δυσχέρεια στην έναρξη της βάδισης. Όχι σπάνια, ακολουθεί χαρακτηριστική επιτάχυνση με εμφανώς γυρτή προς τα μπρος στάση. Ο ασθενής μοιάζει να «κυνηγά το βήμα του». Μεγάλη δυσχέρεια παρατηρείται κατά την αιφνίδια διακοπή της βάδισης ή την αλλαγή της πορείας του ασθενούς. Τότε, ο ασθενής καθλώνεται ή κάνει μικρά βήματα. Αυτό αποτελεί το «πάγωμα» της βάδισης [25].

Πολλές φορές, και κυρίως σε προχωρημένα στάδια της νόσου, ο ασθενής έχει πολλαπλές πτώσεις στο έδαφος με πιθανή πρόκληση καταγμάτων. Αυτό του δημιουργεί άγχος και φόβο. Έχει φανεί προσφάτως πως η εκπαίδευση του ασθενούς και η διαχείριση του άγχους οδηγεί σε μειωμένο αριθμό πτώσεων [26], [27]. Οι ανωμαλίες της ισορροπίας και της στάσης τείνουν να επιδεινώνονται καθώς η νόσος εξελίσσεται. Η αστάθεια μπορεί να ελεγχθεί με τη δοκιμασία έλξης. Ωστόσο, η εμφάνιση αστάθειας και πτώσεων κατά τα πρώτα χρόνια της νόσου αποτελεί ένδειξη άτυπης νόσου του Πάρκινσον. Στην πορεία της νόσου, προστίθεται δυσχέρεια έγερσης του ασθενούς από την καρέκλα. Χρειάζεται δύο ή και παραπάνω προσπάθειες και σπρώχνει τους βραχίονες της καρέκλας προς τα πίσω. Επιπρόσθετα, στην κλινική εικόνα του ασθενούς κύριο ρόλο έχει η λεγόμενη «ακαθυσία», δηλαδή η αδυναμία παραμονής σε μία θέση για μεγάλο χρονικό διάστημα, η συνεχής αλλαγή της θέσης του σώματος ή η συνεχής βάδιση. Η παραπάνω εικόνα δίνει την εντύπωση διαρκούς ανησυχίας του ασθενούς.

Πολλοί ασθενείς παραπονιούνται για μυϊκή αδυναμία, κάτι που δεν έχει αποδειχθεί, ωστόσο, στη νόσο του Πάρκινσον. Αυτή η αίσθηση μπορεί να αποδοθεί στη μυϊκή δυσκαμψία, η οποία είναι παρούσα σε όλους σχεδόν τους ασθενείς. Συνήθως εμφανίζεται αργότερα στην πορεία της νόσου σε σχέση με τον τρόμο, τη βραδυκίνηση ή την ακινησία.

Τέλος, ο μειωμένος σκαρδαμισμός είναι συχνά ένα πρώιμο σημείο. Παρατηρείται ήπια διεύρυνση των μεσοβλεφάρων σχισμών, με αποτέλεσμα την εγκατάσταση «επίμονης ματιάς» (σημείο Stellwag) και τη μείωση των μιμικών κινήσεων του προσώπου. Ο περιορισμένος σκαρδαμισμός συνοδεύεται από ανικανότητα αναστολής αυτού σε απάντηση στην πλήξη της γέφυρας της ρινός ή το μεσόφρυο (σημείο Myerson). Η προς τα άνω βλεμματική κίνηση είναι περιορισμένη.

Η παθολογική διεργασία της νόσου, ωστόσο, επεκτείνεται και σε περιοχές που δεν εμπλέκονται άμεσα στη ρύθμιση της κινητικότητας, όπως ο υπομέλας τόπος, οι πυρήνες της ραφής, ο υποθάλαμος, ο οσφρητικός βολβός, το περιφερικό αυτόνομο νευρικό σύστημα, ο

ρινεγκεφάλος και ο νεοφλοιός. Επομένως, η εμφάνιση μη κινητικών συμπτωμάτων στη νόσο του Πάρκινσον είναι αναμενόμενη. Οι μη κινητικές διαταραχές της νόσου περιλαμβάνουν ψυχικές και γνωστικές διαταραχές (κατάθλιψη, άγχος, νοητικές διαταραχές), διαταραχές του ύπνου, αισθητικές διαταραχές, πόνο, απώλεια όσφρησης, γαστρεντερικές διαταραχές και διαταραχές της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Αν και η διάγνωση της νόσου δεν μπορεί να τεθεί με βάση μόνο αυτά τα μη κινητικά συμπτώματα, η καλύτερη κατανόησή τους μπορεί να οδηγήσει σε πιο έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματικότερη θεραπεία. Μερικές από αυτές τις μη κινητικές διαταραχές μπορεί να είναι παρούσες αρκετά πριν την έναρξη των κινητικών διαταραχών και μπορεί να επιβαρύνουν τον ασθενή το ίδιο με τις πιο σοβαρές κινητικές διαταραχές [28]. Φαίνεται ότι μπορούν να εμφανισθούν σε οποιοδήποτε στάδιο της νόσου του Πάρκινσον, ενώ αναφέρεται ότι η άνοια της νόσου εμφανίζεται σε πιο όψιμα στάδια.

Ξεκινώντας από τις αισθητικές διαταραχές, αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν μια εσωτερική αίσθηση ανησυχίας, μία μορφή ακαθησίας. Κύριο, πιθανώς αρχικό σύμπτωμα, μπορεί να είναι ο πόνος ή ένα αίσθημα δυσφορίας στα άκρα. Παρόμοια συμπτώματα υπάρχουν όμως κάποιες φορές και σε περιπτώσεις «εξάντλησης» της δράσης του αντιπαρκινσονικού φαρμάκου πριν ληφθεί το επόμενο. Ο πόνος, λοιπόν, αποτελεί αισθητηριακό αίσθημα, υποκειμενικό σε κάθε άτομο. Ο πόνος μπορεί να είναι οξύς ή χρόνιος και μπορεί να οφείλεται στις εξής αιτίες: α) μυοσκελετικός πόνος , β) νευρικός πόνος ή ριζιτικός πόνος, γ) δυστονικός πόνος, δ) υπερβολική ανησυχία και ε) κεντρικής αιτιολογίας πόνος. Ακόμα, μπορεί να συνυπάρχουν δυσαισθησίες στα κάτω άκρα. Στις αισθητικές διαταραχές πρέπει να προστεθεί και η μειωμένη αίσθηση της όσφρησης και της γεύσης, που μπορεί να είναι παρούσες από τα αρχικά στάδια της νόσου. Πολλοί ασθενείς που πρωτοδιαγιγνώσκονται με τη νόσο του Πάρκινσον και δεν έχουν ξεκινήσει ακόμα θεραπεία βρίσκεται να έχουν μειωμένη οσφρητική ικανότητα. Προκαλείται από τη βλάβη των νευρικών κυττάρων στην περιοχή του εγκεφάλου που ελέγχει την αίσθηση της όσφρησης.

Στο μέλλον, η γρήγορη αναγνώριση αυτού του συμπτώματος μπορεί να είναι σημαντική για την έγκαιρη διάγνωση της νόσου του Πάρκινσον.

Οι γαστρεντερικές διαταραχές αποτελούν άλλη ομάδα μη κινητικών συμπτωμάτων και περιλαμβάνουν δυσκοιλιότητα, σιελόρροια, μη ικανοποιητική κένωση του εντέρου, ακράτεια κοπράνων, ναυτία, εμέτους και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Όλα τα παραπάνω εμφανίζονται σε μικρό ή μεγαλύτερο βαθμό στην καθημερινότητα των ασθενών και οδηγούν σε έκπτωση της ποιότητας ζωής τους.

Οι ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον μπορεί να εμφανίσουν μια σειρά από διαταραχές του ύπνου (αϋπνία, παραϋπνίες και παρατεταμένη υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας) [29]. Η αϋπνία βασανίζει συχνά τους ασθενείς. Υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας και συχνοί, μικρής διάρκειας ύπνοι είναι τυπικά σημεία της νόσου. Παράγοντες που διακόπτουν τον ύπνο είναι η επανεμφάνιση της βραδυκινησίας και της δυσκαμψίας κατά τον ύπνο, με δυσκολία αλλαγής θέσης στο κρεβάτι, αλλά και ο τρόμος και οι ακούσιες κινήσεις κατά τον ύπνο. Τα ανήσυχα κάτω άκρα και οι διαταραχές συμπεριφοράς κατά τον ύπνο REM παρατηρούνται σε πολλούς ασθενείς και συχνά προηγούνται των κινητικών συμπτωμάτων. Οι διαταραχές συμπεριφοράς στο REM ύπνο αποτελούν μία μορφή παραϋπνίας κατά την οποία καταργείται η φυσιολογική άρση του μυϊκού τόνου στη φάση REM, με αποτέλεσμα ο ασθενής να εκδραματίζει με απότομες κινήσεις τα όνειρά του. Υπάρχει θετική συσχέτιση ανάμεσα στη πρωτοπαθή REM συμπεριφορική διαταραχή και την εμφάνιση νόσου του Πάρκινσον. Πρόσφατα διατυπώθηκε πως τα κινητικά συμπτώματα είναι εντονότερα σε ασθενείς με διαταραχές του ύπνου REM και υπάρχει μάλιστα συσχέτιση με την ηλικία τους και τη διάρκεια της νόσου [30], [31]. Ζωηρά όνειρα και παραισθήσεις που σχετίζονται με τη ντοπαμινεργική θεραπεία μπορεί να αποτελούν επίσης διαταραχές του ύπνου. Αναφέρεται ακόμα, υπνική άπνοια σε κάποιες περιπτώσεις. Η αντιμετώπιση αυτών των διαταραχών βοηθά στη βελτίωση της λειτουργικότητας των ασθενών κατά τη διάρκεια της μέρας.

Η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος αφορά διάφορες εκδηλώσεις, όπως ορθοστατική υπόταση, δυσκοιλιότητα, συχνουρία ή επιτακτικές ουρήσεις, νυκτουρία, στυτική δυσλειτουργία, υπερβολική εφίδρωση και αυξημένη σηψιματόρροια. Τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης δείχνουν επικράτηση συχνά των διαταραχών από το αυτόνομο νευρικό σύστημα από την αρχή της νόσου του Πάρκινσον, με υπεροχή μάλιστα του συμπαθητικού συστήματος. Οι ασθενείς με πλήρη αυτόνομη νευροπάθεια μάλιστα, είχαν ήδη πλήρη λειτουργική αστοχία, σοβαρότερη κινητική δυσλειτουργία και είχαν αναπτύξει ήδη κατάθλιψη ή άγχος [32]. Η ορθοστατική υπόταση προκύπτει από διαταραχή των αγγειοκινητικών αντανακλαστικών, συμπαθητική απονεύρωση της καρδιάς ή ως ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας. Σπανίως απειλεί τη ζωή των ασθενών, εκτός αν συνυπάρχει άλλο καρδιακό πρόβλημα. Η υπόταση μπορεί να σχετίζεται με την αντιπαρκινσονική αγωγή (βρωμοκρυπτίνη, σελεγιλίνη). Σπανιότερα παρατηρούνται καρδιακές αρρυθμίες. Εντούτοις, η πρόωπη εμφάνιση σοβαρών συμπτωμάτων από το αυτόνομο νευρικό σύστημα προσανατολίζει προς τη διάγνωση ενός Parkinson-plus συνδρόμου. Έντονες εφιδρώσεις εμφανίζονται συνήθως σε όψιμα στάδια της νόσου και σχετίζονται με σταδιακή διακοπή των φαρμάκων. Τα συμπτώματα από το ουροποιητικό προκαλούν έντονη δυσφορία στους ασθενείς. Τα αίτιά τους πρέπει να μελετώνται προσεκτικά προς όφελος του ασθενούς, και μετά από συνεργασία νευρολόγου και ουρολόγου.

Τέλος, συναντάμε το μεγάλο κεφάλαιο των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων. Μεταβολές στη διάθεση, τη νόηση, τη συμπεριφορά, κατάθλιψη, ανηδονία, απάθεια, άγχος, άνοια, κρίσεις πανικού, επαναληπτική συμπεριφορά είναι μερικά απ' τα συμπτώματα αυτά. Εμφανίζονται συνήθως σε προχωρημένα στάδια της νόσου και μπορεί να οφείλονται σε άλλες συνυπάρχουσες νόσους, όπως στη νόσο Alzheimer ή να σχετίζονται με κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια από τη φαρμακευτική αγωγή. Η κατάθλιψη υπάρχει σχεδόν στους μισούς ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον. Δεν είναι λίγες οι φορές που παραμένει αδιάγνωστη, λόγω της ασαφούς εικόνας της, και συνεπώς αθεράπευτη. Η αναγνώριση ακόμα

και της ήπιας κατάθλιψης είναι ιδιαίτερα σημαντική, γιατί έχει αποδειχθεί ότι συντελεί στην επιδείνωση των κινητικών συμπτωμάτων ή στην εμφάνιση νέων, αλλά και στην πρόκληση διαταραχών του ύπνου. Έχει λεχθεί ότι η δυσφωνία και ο μονότονος λόγος των ασθενών σχετίζεται περισσότερο με το καταθλιπτικό τους συναίσθημα παρά με το στάδιο της νόσου [33]. Η κατάθλιψη μπορεί να επιδεινωθεί ή να εμφανισθεί και ιατρογενώς από τα αντιπαρκινσονικά ή τα ψυχοτρόπα φάρμακα. Θα πρέπει πάντα να αποκλείονται άλλες αιτίες για την κατάθλιψη, όπως ο υποθυρεοειδισμός, με στόχο τη σωστότερη αντιμετώπισή της. Η κατάθλιψη οδηγεί στην επιβάρυνση της ποιότητας της ζωής των ασθενών με νόσο του Πάρκινσον συχνότερα με αγχώδεις διαταραχές και όχι με απάθεια, όπως θα περίμενε κανείς [34], [35]. Οι αγχώδεις διαταραχές μπορεί, όπως αναφέρθηκε, να συνοδεύουν την κατάθλιψη, ίσως όμως και να αποτελούν και μια μορφή ακαθυσίας, που προκαλείται από υποθεραπεία των κινητικών συμπτωμάτων. Η εμφάνιση κατάθλιψης, αγχώδους διαταραχής που μπορεί να φτάσει μέχρι και σε κρίση πανικού, δεν είναι σπάνιο να συνδέεται με την αντιπαρκινσονική φαρμακευτική αγωγή [36]. Συχνή είναι επίσης η παρουσία νοητικών διαταραχών. Παρατηρείται δυσχέρεια σε πολύπλοκες δοκιμασίες, μακροπρόθεσμο σχεδιασμό, εγχάραξη ή ανάκληση νέων πληροφοριών. Μερικά από αυτά τα συμπτώματα είναι αποτελέσματα βραδυφρένειας, άλλα όμως σχετίζονται σαφώς με την ενεργό μνήμη και προσοχή. Σοβαρή άνοια μπορεί να εμφανισθεί σε προχωρημένα στάδια στους ασθενείς και επηρεάζει, περισσότερο από τα κινητικά τους προβλήματα τη συνολική τους λειτουργικότητα. Προγνωστικοί παράγοντες της άνοιας είναι η μεγάλη ηλικία έναρξης, οι εμμένουσες ψευδαισθήσεις και τα προχωρημένα στάδια της νόσου [37]. Προάγγελοι της άνοιας σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον είναι η καρδιαγγειακή δυσλειτουργία λόγω διαταραχών του αυτόνομου νευρικού συστήματος, οι διαταραχές συμπεριφοράς στο REM ύπνο και η έντονη κινητική δυσλειτουργία [38]. Σε ένα ποσοστό έως 40% των ασθενών με νόσο του Πάρκινσον δε λείπουν τα ψυχωσικά συμπτώματα. Πρώιμα ψυχωσικά συμπτώματα αποτελούν οι οπτικές ψευδαισθήσεις. Πολλές φορές αυτά τα συμπτώματα προκαλούνται από τη φαρμακευτική

αγωγή και είναι δοσοεξαρτώμενα. Τα φάρμακα που ενοχοποιούνται είναι οι αγωνιστές της ντοπαμίνης, τα αντιχολινεργικά, η αμανταδίνη και τα ψυχοτρόπα φάρμακα. Πιο ενοχλητικές από τις ψευδαισθήσεις είναι οι παραληρητικές ιδέες, που δυσκολεύουν σημαντικά τη ζωή των ασθενών και των οικείων τους. Τέλος, οι ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον μπορεί να εμφανίζουν διαταραχή ελέγχου των παρορμήσεών τους και άρση αναστολών. Αυτές εκδηλώνονται με υπερσεξουαλικότητα, καταναγκαστικές αγορές, καταναγκαστική λήψη τροφής. Σχετίζονται κυρίως με τη λήψη ντοπαμινεργικών ουσιών, γι' αυτό και η θεραπεία τους εστιάζεται στη μείωση της δόσης ή τη διακοπή των αγωνιστών ντοπαμίνης.

Αφού, λοιπόν, έχει περιγραφεί η κλινική εικόνα του ασθενούς με νόσο του Πάρκινσον, μελετώντας τόσο τα κινητικά όσο και τα μη κινητικά συμπτώματα, αξίζει να γίνει μια σύντομη αναφορά στην κλίμακα UPDRS, που αποτελεί τη συχνότερα χρησιμοποιούμενη κλίμακα αξιολόγησης της λειτουργικότητας του ασθενούς και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας του [39]. Η κλίμακα UPDRS καθιερώθηκε τον Ιούλιο του 2003 και αξιολογεί τη βαρύτητα της νόσου με ποσοτική εκτίμηση τεσσάρων συντελεστών: α) των νοητικών δυνατοτήτων, β) της καθημερινής λειτουργικότητας και δραστηριότητας, γ) των κινητικών δυνατοτήτων και δ) των ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χορήγηση της L-Dopa.

Διαφορική Διάγνωση

Η νόσος του Πάρκινσον πρέπει να διακριθεί από μια σειρά νοσολογικών οντοτήτων με κλινική εικόνα που θυμίζει τη δικιά της. Αυτές οι οντότητες περιλαμβάνουν τον ιδιοπαθή τρόπο, το φαρμακευτικό παρκινσονισμό, τον αγγειακό παρκινσονισμό, τα άτυπα παρκινσονικά σύνδρομα, τον υδροκέφαλο φυσιολογικής πίεσης, τον τοξικό παρκινσονισμό και τη νόσο Wilson. Η διαφορική διάγνωση απαιτεί τη λήψη καλού ιστορικού και την κλινική εξέταση του ασθενούς.

Ο ιδιοπαθής τρόμος μπορεί να εκληφθεί εσφαλμένα κάποιες φορές σαν τρόμος ηρεμίας της νόσου του Πάρκινσον. Ωστόσο, η απουσία βραδυκινησίας και άλλων σημείων παρκινσονισμού, η αμφοτερόπλευρη κατανομή του, η εντόπισή του στα άκρα και την κεφαλή, το μικρότερο εύρος του, αλλά η μεγαλύτερη συχνότητά του (8-10Hz) είναι χαρακτηριστικά που βοηθούν στη διαφορική διάγνωση του ιδιοπαθούς τρόμου από τον τρόμο ηρεμίας της νόσου του Πάρκινσον [40], [23]. Ακόμα, ο ιδιοπαθής τρόμος είναι παρών και κατά την εκτέλεση κινήσεων και βελτιώνεται με τη λήψη ακόμα και μικρής ποσότητας αλκοόλ. Απεικονιστικά η SPECT τομογραφία εγκεφάλου θα μπορούσε να βοηθήσει στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ των δύο [41].

Ο φαρμακευτικός παρκινσονισμός οφείλεται στη χορήγηση νευροληπτικών φαρμάκων και κυρίως στην αλοπεριδόλη και τη δροπεριδόλη, που είναι ισχυροί ανταγωνιστές της ντοπαμίνης. Ακόμα, οι παλιότερα χρησιμοποιούμενες φαινοθειαζίνες, όπως η φλουοφαιναζίνη, ενοχοποιήθηκαν για στατικό τρόμο, δυσκαμψία και βραδυκινησία. Ενοχοποιήθηκαν φάρμακα για τρόμο και ελαφρά δυσκαμψία, όπως η φλουναριζίνη και η κινναριζίνη, που είναι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου [42]. Το βαλπροϊκό νάτριο βρέθηκε ότι προκαλεί εξωπυραμιδικά συμπτώματα, καθώς επίσης και η α-μεθυλντόπα και η ρεσερπίνη. Σπανιότερα, εικόνα παρκινσονικού συνδρόμου, με κύριο χαρακτηριστικό τον τρόμο μπορεί να προκαλέσει η χορήγηση λιθίου. Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη φαρμακευτικού παρκινσονισμού είναι η μεγάλη ηλικία, το γυναικείο φύλο, η δόση, η διάρκεια της θεραπείας και η ύπαρξη προϋπάρχουσας εξωπυραμιδικής σημειολογίας [43]. Πρόκειται για σύνδρομο με κύριο χαρακτηριστικό τον τρόμο, που είναι και σε αυτή την περίπτωση αμφοτερόπλευρος.

Στη συνέχεια της διαφοροδιαγνωστικής προσπέλασης συναντάμε τον αγγεακό παρκινσονισμό. Αποτελεί απότοκο πολλαπλών μικροεμφράκτων στην περιοχή των βασικών γαγγλίων και συχνά συνυπάρχει με αγγειακή άνοια. Χαρακτηρίζεται από διαταραχές της βάδισης, που γίνεται με ευρεία βάση, δυσκαμψία, ομότιμη κατανομή των κλινικών

φαινομένων, πυραμιδική σημειολογία και ακράτεια ούρων [44]. Κύριο διαφοροδιαγνωστικό σημείο είναι η έλλειψη τρόμου σ' αυτό τον τύπο παρκινσονισμού. Αναίτιοι γέλωτες και ευμετάβλητο συναίσθημα συμπληρώνουν την κλινική εικόνα του ασθενούς.

Η ατροφία πολλαπλών συστημάτων (MSA) μπορεί να ξεκινήσει με εξωπυραμιδικά συμπτώματα, αλλά χαρακτηρίζεται από διαταραχές από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένης της αρτηριακής πίεσης, του καρδιακού ρυθμού, τη λειτουργία της ουροδόχου κύστεως και την πέψη και μάλιστα σε πρωιμότερα στάδια της νόσου. Οι σφιγκτηριακές διαταραχές οφείλονται σε απώλεια των νευρώνων του πυρήνα του Onufriewitz. Μυοκλονίες και διαταραχές βάδισης καθηλώνουν προοδευτικά τον ασθενή στο κρεβάτι. Η δοκιμασία διέγερσης της αυξητικής ορμόνης, με χορήγηση κλονιδίνης είναι ουσιαστική στη διαφορική διάγνωση από τη νόσο του Πάρκινσον. Ακόμα μεγαλύτερη ειδικότητα έχει η εκτίμηση της συγκέντρωσης ιωδίου-123 μεταϊωδοβενζυλγουανιδίνης στην καρδιά. Τα τελευταία χρόνια η PET απεικόνιση έχει προσφέρει πολλά στη διάκριση των δύο νόσων.

Η προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση (PSP) είναι μία νευροεκφυλιστική νόσος, που χαρακτηρίζεται από απώλεια ισορροπίας, διαταραχές ομιλίας, τάση για πτώσεις και αδυναμία κίνησης των ματιών, κάθετα και κυρίως προς τα κάτω (υπερπυρηνική κάθετη οφθαλμοπληγία). Πρόκειται για νόσο ευαίσθητη στη χορήγηση L-Dopa. Φαίνεται ότι στη δοκιμασία L-Dopa οι ασθενείς έχουν άμεση ανταπόκριση, με βελτίωση των κινητικών συμπτωμάτων, αλλά και του βραδυψυχισμού τους. Σ' αυτούς τους ασθενείς εφαρμόζεται ήδη «εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση» τόσο αμφοτερόπλευρα στον υποθαλάμιο πυρήνα, όπως και στη νόσο του Πάρκινσον, όσο και στο σκελαιογενφυρικό πυρήνα [45].

Ο υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης, όχι σπάνια εκδηλώνεται με τρόμο, δυσκαμψία, βραδυκινησία, υποδυόμενος νόσο του Πάρκινσον. Ο υπερθυρεοειδισμός ακόμα χαρακτηρίζεται από τρόμο, υψηλότερης όμως συχνότητας σε σχέση με αυτόν της νόσου του Πάρκινσον. Σε άτομα κάτω των 40 ετών οφείλουμε να αποκλείσουμε τη νόσο Wilson.

Πρόκειται για μια κληρονομική ασθένεια που οφείλεται σε διαταραχή του μεταβολισμού του χαλκού και εναπόθεση αυτού σε διάφορα όργανα. Εκδηλώνεται με βλάβες από το ήπαρ και νευρολογικές – ψυχιατρικές διαταραχές. Αρχικά, μπορεί να εμφανισθεί με παρκινσονικά συμπτώματα. Παρατηρήθηκε ακόμα η δυσαρθρία σαν αρχικό σύμπτωμα [46]. Η διαφορική διάγνωση γίνεται με προσδιορισμό χαλκού στα ούρα 24ώρου, χαλκού και σερουλοπλασμίνης στον ορό του ασθενούς και παρουσία δακτυλίων Kayser-Fleischer στους οφθαλμούς του ασθενούς.

Σε νεαρότερα άτομα, η χορεία Huntington μπορεί να εκδηλωθεί με έντονα παρκινσονικά φαινόμενα. Αλλά και η νόσος με σωμάτια Lewy χαρακτηρίζεται από εξωπυραμιδικά σημεία, αλλά η διαφορική διάγνωση είναι εύκολη αν κανείς σκεφτεί τη γρήγορη νοητική έκπτωση που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς. Στη νόσο με σωμάτια Lewy, ο παρκινσονισμός συνδυάζεται με πρόιμη εμφάνιση οπτικών ψευδαισθήσεων και διαταραχές συμπεριφοράς και εγρήγορσης. Επιπρόσθετα, αναφέρεται ο τοξικός παρκινσονισμός μετά από έκθεση σε νευροτοξίνες όπως το μονοξείδιο του άνθρακα και το μαγγάνιο.

Τέλος, αξίζει να γίνει μνεία σε μία ιδιαίτερη και σπάνια μορφή, την εγκεφαλοπάθεια των πυγμάχων (dementia pugilistica), μια νόσο των επαγγελματιών πυγμάχων που προκύπτει από επαναλαμβανόμενες εγκεφαλικές θλάσεις [47]. Η κλινική εικόνα των ασθενών περιλαμβάνει εξωπυραμιδικά φαινόμενα και προϊούσα άνοια, που θυμίζει αρκετά αυτή της νόσου Alzheimer [48].

Συμπερασματικά και αφού έχουμε στο μυαλό μας τις παραπάνω κλινικές οντότητες, λέγεται ότι απεικονιστικά μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τη μαγνητική τομογραφία για να αποκλείσουμε περιπτώσεις, όπως ο υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης, η αγγειακή νόσος ή κάποιος όγκος. Η PET τομογραφία μπορεί να βοηθήσει στην επιβεβαίωση της διάγνωσης της νόσου, αλλά δε μπορεί να βοηθήσει στη διαφοροδιάγνωση από άτυπες μορφές. Ο γενετικός έλεγχος από την άλλη έχει ακόμα μικρή μόνο κλινική εφαρμογή.

Διάγνωση

Η διάγνωση της νόσου του Πάρκινσον δεν είναι πάντα εύκολη, καθώς δεν υπάρχουν εξειδικευμένες εργαστηριακές εξετάσεις για τη νόσο και ο ιατρός καταλήγει σε αυτή στηριζόμενος στο ιστορικό, την κλινική εξέταση και κάποιες απλές δοκιμασίες. Η κατάσταση περιπλέκεται πολύ όταν ο ασθενής βρίσκεται στα αρχικά στάδια της νόσου. Σε κάποιες περιπτώσεις είναι δύσκολο να διακριθεί η νόσος του Πάρκινσον από το φυσιολογικό γήρας ή τις περιπτώσεις άτυπου παρκινσονισμού, που περιγράφηκαν παραπάνω. Επομένως η διάγνωση της νόσου του Πάρκινσον αποτελεί μια πρόκληση ακόμα και για τους πλέον έμπειρους νευρολόγους.

Στην αρχή της διερεύνησης του ασθενούς απαιτείται η λήψη ενός καλού ιστορικού. Ιδιαίτερη σημασία έχει η λήψη ενός καλού οικογενειακού ιστορικού και η αναζήτηση παραγόντων κινδύνου για τη νόσο. Στη συνέχεια πρέπει να εκτιμηθεί ο τρόπος έναρξης των συμπτωμάτων. Συνεχίζοντας με την κλινική εξέταση αναζητούμε: α) βραδυκινησία, β) τρόμο ηρεμίας που διακόπτεται κατά την εκτέλεση εκούσιων κινήσεων και γ) δυσκαμψία. Ιδιαίτερη σημασία έχει η ετερόπλευρη, στις περισσότερες περιπτώσεις, εμφάνιση των παραπάνω. Όταν είναι παρόντα και τα τρία παραπάνω εξωπυραμιδικά σημεία τότε σαφώς προσανατολιζόμαστε προς τη διάγνωση της νόσου του Πάρκινσον. Αν μάλιστα ο ασθενής παρουσιάσει ικανοποιητική ανταπόκριση στη θεραπεία με λεβοντόπα, τότε η διάγνωση είναι σίγουρη.

Σ' αυτό όμως το σημείο, αξίζει να αναφερθεί πως η συχνότητα λανθασμένης διάγνωσης παραμένει στο 10-25% μεταξύ ακόμα και έμπειρων νευρολόγων. Οι άτυπες μορφές παρουσιάζουν πολλά κοινά σημεία κατά την έναρξή τους. Για παράδειγμα, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πρώιμης διαταραχής της ισορροπίας, πτώσεων και διαταραχών των

κάθετων κινήσεων των οφθαλμών που πιθανώς δηλώνουν προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση. Ένα άλλο παράδειγμα είναι μία περίπτωση με πρώιμη ακράτεια ούρων, ορθοστατική υπόταση και δυσαρθρία, που μας κάνει ίσως να σκεφτούμε την ατροφία πολλαπλών συστημάτων. Τέλος, η εμφάνιση οπτικών ψευδαισθήσεων μας προσανατολίζει προς την άνοια με σωματίδια Lewy.

Συνεχίζοντας στη διαγνωστική προσπέλαση του ασθενούς, ο ιατρός μπορεί να εφαρμόσει απλές δοκιμασίες για να εκτιμήσει τη λειτουργικότητά του και βέβαια να περάσει σε παρακλινική διερεύνηση του ασθενούς. Οι κύριες νευροαπεικονιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι η μαγνητική τομογραφία και το σπινθηρογράφημα εγκεφάλου με τεχνική PET, SPECT, DAT Scan (Dopamine Transporter Imaging) [49], [50]. Η φωτονιακή τομογραφία SPECT, μέσω χορήγησης βήτα-καρβοξυμεθοξυ-3,4 ινδοφαινυλτροπάνης επισημαίνει τη νόσο από τα αρχικά της στάδια δείχνοντας τη χαμηλή προσυναπτική διακίνηση ντοπαμίνης [51]. Το DAT Scan μπορεί να απεικονίσει την εκφύλιση των κυττάρων που παράγουν ντοπαμίνη, όπως συμβαίνει στη νόσο του Πάρκινσον. Η ποζιτρονιακή τομογραφία PET, μέσω χορήγησης φθοριωμένης dopa, μπορεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση δείχνοντας χαμηλή συγκέντρωση αυτής στα βασικά γάγγλια σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Από τα αρχικά στάδια ακόμα υπάρχει μείωση 30% της προσλαμβανόμενης ντοπαμίνης στο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα.

Σε περιπτώσεις πασχόντων από νόσο του Πάρκινσον που εμφανίζουν άνοια, σε νευροαπεικονιστικές δοκιμασίες, βρίσκονται χαμηλές συγκεντρώσεις N-ακετυλοασπαρτικού οξέος στο φλοιό των εγκεφαλικών ημισφαιρίων και κυρίως στο φλοιό του ινιακού λοβού.

Τέλος, στο ENY ασθενών με νόσο του Πάρκινσον ανευρίσκονται χαμηλά επίπεδα τυροσίνης και ομοβανιλλικού οξέος. Παράλληλα, χαμηλά ανευρίσκονται και τα επίπεδα της τ-πρωτεΐνης [52], [53]. Ωστόσο, η εξέταση του ENY δε χρησιμοποιείται στη συνήθη κλινική πρακτική.

Θεραπεία

Χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου του Πάρκινσον είναι η έλλειψη ντοπαμίνης από τη μελαινοραβδωτή οδό. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου περιλαμβάνει: α) μη φαρμακευτική αντιμετώπιση, β) φαρμακευτική αντιμετώπιση και γ) νευροχειρουργική παρέμβαση [54].

Ξεκινώντας από τη μη φαρμακευτική αντιμετώπιση ένα πρώτο μέτρο είναι η άσκηση [55]. Χρειάζεται εκπαίδευση του ασθενούς, ιατρική εκτίμηση για τις δυνατότητές του και τους τυχόν περιορισμούς που πρέπει να υπάρξουν και εκπαίδευση στάσης και βάρδισης. Σημαντικό ακόμα μέτρο είναι η επιμόρφωση και η υποστήριξη των ασθενών με ένταξή τους σε προγράμματα εργασιοθεραπείας και η ψυχολογική κυρίως υποστήριξη της οικογένειάς τους. Άλλο κομμάτι της μη φαρμακευτικής αντιμετώπισης της νόσου είναι η φυσικοθεραπεία, σε συνδυασμό ή όχι με εργοθεραπεία και η λογοθεραπεία. Συγκεκριμένα, ο φυσικοθεραπευτής μπορεί να βοηθήσει τους ασθενείς να διατηρήσουν όσο το δυνατόν μεγαλύτερη κινητικότητα και λειτουργικότητα. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της νόσου του Πάρκινσον συνιστούν τις φυσικοθεραπείες ως αναπόσπαστο τμήμα της θεραπείας, εξίσου σημαντικό με την άσκηση και τις φαρμακευτικές θεραπείες (με ή χωρίς ειδικές συσκευές). Παρότι, δε, το περπάτημα είναι απαραίτητο, δεν υποκαθιστά την εξατομικευμένη φυσικοθεραπεία, η οποία παρέχει πρόσθετα οφέλη στους ασθενείς. Ο λογοθεραπευτής από την άλλη θα βοηθήσει στη λεκτική επικοινωνία των ασθενών (βελτίωση της ποιότητας και της έντασης της φωνής, καθώς και της άρθρωσης), στη διαχείριση των εκκρίσεών τους και στη βελτίωση της κατάποσης. Μία μορφή θεραπείας της φωνής είναι το LSVT (Lee Silverman Voice Treatment). Πρόκειται για μια μορφή θεραπείας, που βοηθά τους ασθενείς να κατανοήσουν τη μειωμένη ένταση της φωνής τους

και τους εκπαιδεύει ώστε να τη δυναμώσουν. Είναι η πρώτη θεραπεία ομιλίας με ερευνητικά στοιχεία επιπέδου 1 (evidence based- level 1) και μελετάται πάνω από 20 έτη. Προσφέρει σημαντική βελτίωση της ομιλίας μετά από ένα μήνα θεραπείας, για τουλάχιστον 2 έτη. Η πιο εγκεκριμένη μέθοδος αφορά ένα εντατικό πρόγραμμα θεραπείας με 16 συνεδρίες (4 ημέρες την εβδομάδα, για 4 εβδομάδες). Ωστόσο, είναι μια θεραπεία όχι εύκολα προσβάσιμη σε όλες τις χώρες, ούτε και στην Ελλάδα. Τέλος, μια άλλη σημαντική παράμετρος της μη φαρμακευτικής αντιμετώπισης είναι η διατροφή, με σκοπό την πρόληψη της απώλειας βάρους και της καχεξίας που συχνά εμφανίζουν οι ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον. Ελέγχονται οι διατροφικές συνήθειες του ασθενούς και συνιστάται αύξηση της φυτικής διατροφής και της πρόσληψης υγρών, εξισορρόπηση των πρωτεϊνών, ενώ σε μη ισορροπημένες δίαιτες συνιστώνται πολυβιταμινούχα σκευάσματα με ασβέστιο. Απαιτείται δίαιτα πλούσια σε λευκώματα, χωρίς όπως να παραβλέπεται το γεγονός πως αυτά επιδρούν στην απορρόφηση της L-Dopa. Προς αποφυγή δυστονικών φαινομένων και αιφνίδιων μεταπτώσεων της κινητικότητας των ασθενών συνιστάται η λήψη λευκωμάτων να γίνεται τις απογευματινές ώρες, ενώ τις πρωϊνές να προτιμάται η λήψη υδατανθράκων. Εναλλακτικά, σε ασθενείς υπό αγωγή με L-Dopa καλό θα ήταν η λήψη της να προηγείται 15-30min της λήψεως των γευμάτων.

Όσο αφορά στη φαρμακευτική αγωγή, στόχος της θεραπείας είναι η διατήρηση της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής των ασθενών, καθώς και η αποφυγή επιπλοκών από την αγωγή. Η δυσκαμψία, η βραδυκινησία και ο τρόμος συνήθως ανταποκρίνονται καλώς από την αρχή της νόσου. Δεν συμβαίνει όμως το ίδιο με τα νοητικά συμπτώματα, την υποφωνία, τις διαταραχές από το αυτόνομο νευρικό σύστημα και τη διαταραχή ισορροπίας. Γενική αρχή είναι ότι οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία μόλις τα συμπτώματα ξεκινήσουν να επηρεάζουν τη λειτουργικότητά τους. Η πρώιμη έναρξη θεραπείας είναι συχνά απαραίτητη για διατήρηση καλής σωματικής και νοητικής δραστηριότητας.

Με σκοπό τη νευροπροστασία, χρησιμοποιούνται φάρμακα όπως η σελεγιλίνη και η ρασαγιλίνη και αντιαποπτωτικά και αντιοξειδωτικά μόρια, όπως η αμανταδίνη, η βιταμίνη Ε, οι συναγωνιστές ντοπαμίνης, το συνένζυμο Q-10 [56] και άλλες ουσίες, για τα οποία όμως υπάρχουν περιορισμένα πειραματικά, στην παρούσα φάση, δεδομένα [57], [58]. Δυστυχώς δεν υπάρχει ακόμα διαθέσιμη τέτοια θεραπεία.

Η κύρια θεραπευτική παρέμβαση είναι η φαρμακευτική αγωγή, η οποία εφ' όσον δίδεται σωστά οδηγεί σχεδόν σε πλήρη ύφεση των κλινικών συμπτωμάτων της νόσου. Η θεραπεία της νόσου χρειάζεται εξατομίκευση, έτσι ώστε να βελτιώνει την ποιότητα ζωής του κάθε ασθενούς, ελαχιστοποιώντας πιθανές όψιμες επιπλοκές της θεραπείας. Η φαρμακευτική θεραπεία θα πρέπει να τιτλοποιείται σταδιακά, ξεκινώντας από μικρές δόσεις. Πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη δοσολογία που δίνει ικανοποιητικό αποτέλεσμα για τον ασθενή και να ακολουθεί σταδιακή αύξηση της δόσης μέχρι να επιτευχθούν καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα. Θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση πολλών, διαφορετικών φαρμάκων και η απότομη διακοπή των ήδη χορηγηθέντων θεραπευτικών σχημάτων. Με τη συμπτωματική αγωγή υφίστανται οι κινητικές διαταραχές και βελτιώνεται η λειτουργικότητα και η ποιότητα ζωής του ασθενούς με νόσο του Πάρκινσον. Τα φάρμακα που χορηγούνται είναι τα εξής:

Κατηγορίες φαρμάκων	Δραστική ουσία	Ενδείξεις	Ανεπιθύμητες ενέργειες
L-Dopa	<ul style="list-style-type: none"> • λεβοντόπα • καρβιντόπα-λεβοντόπα • ετιλεβοντόπα 	Μείωση της βραδυκινησίας και ακινησίας, βελτίωση της μνήμης και της νοητικής εγρήγορσης των ασθενών.	Ανορεξία, ναυτία, ελαφρά αστάθεια κατά τη βάδιση, ορθοστατική υπόταση, καρδιακή αρρυθμία, με τη μορφή έκτακτων κοιλιακών συστολών, φαινόμενα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (δύσπνοια και διαταραχές των σφικτήρων), αυξημένη πιθανότητας κινητικών επιπλοκών στο μέλλον (δυσκινησίες, χοριοαθετωσικά συμπτώματα, δυστονίες και μεταπτώσεις της κινητικότητας των ασθενών κατά τη διάρκεια της ημέρας, τα φαινόμενα

			on-off)
αγωνιστές ντοπαμίνης	<ul style="list-style-type: none"> • τρία μη εργοταμινικά αλκαλοειδή της ερυσιβώδους ολύρας: πραμιπεξόλη, ροπινιρόλη και ροτιγοτίνη • εργοταμινικά αλκαλοειδή: βρωμοκρυπτίνη, καβεργολίνη και λισουρίδη • Απομορφίνη • Σουμανιρόλη 	Σημαντικοί στη φάση των διακυμάνσεων, αυξάνουν το χρόνο που οι ασθενείς βρίσκονται σε ικανοποιητική κινητική κατάσταση	περιπτώσεις ναρκοληψίας υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, οι οπτικές ψευδαισθήσεις, το αίσθημα κόπωσης, η αϋπνία και η κεφαλαλγία αίσθημα κόπωσης, κατάθλιψη και ψευδαισθήσεις φαινόμενο Raynaud, η ερυθρομελαλγία, η πνευμονική και η οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση ναυτία, υπνηλία, ορθοστατική υπόταση, δυσκινησίες, οπτικές ψευδαισθήσεις
αμανταδίνη		Τρόμος ως προεξάρχον σύμπτωμα, μειώνει τις δυσκινησίες που εμφανίζονται στα μετέπειτα στάδια της νόσου	ορθοστατική υπόταση, ναυτία, ψευδαισθήσεις και οίδημα σφυρών.
αναστολείς της COMT	Τολκαπόνη εντακαπόνη	Δυνατότητα καλύτερης αξιοποίησης της	διάρροια, έντονα κίτρινη χροιά ούρων, ενώ σπάνια η τολκαπόνη προκαλεί αύξηση των τιμών των

		χορηγούμενης λεβοντόπα, φαινόμενο off	ηπατικών ενζύμων
αναστολείς της ΜΑΟ-B	Σελεγιλίνη ρασαγιλίνης	Καθυστερεί τουλάχιστον για έναν χρόνο την ανάγκη για χορήγηση λεβοντόπα και έχει κάποιου βαθμού δυνατότητας προστασίας των νευρικών κυττάρων	δοσοεξαρτώμενες και περιλαμβάνουν ναυτία, δυσπεψία, ζάλη, αϋπνία, ορθοστατική υπόταση, δυσκινησίες και ψευδαισθήσεις και ένα υπερσεροτονινεργικό σύνδρομο, που εκδηλώνεται με άγχος, τρόμο, μυοκλονίες και μεταβολές της νοητικής κατάστασης.
αντιχολινεργικά		Τρόμος και δυσκαμψία, αποτελεσματικά και στο φαρμακογενή παρκινσονισμό	επιδείνωση των γνωστικών λειτουργιών, θάμβος όρασης, δυσκοιλιότητα, επίσχεση ούρων, ξηροστομία

Αναλυτικότερα:

A) η L-Dopa: αποτελεί την κύρια θεραπευτική παρέμβαση, βελτιώνει θεαματικά την κλινική κατάσταση των ασθενών. Στα αρχικά στάδια της νόσου και στη σωστή δοσολογία καταστέλλει σχεδόν τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου και βοηθά τον ασθενή να αποκτήσει σχεδόν πλήρη λειτουργικότητα [59]. Θεωρείται πως σε κάποιον που δεν υπάρχει επαρκής ανταπόκριση στη χορήγηση λεβοντόπα, η διάγνωση της νόσου του Πάρκινσον αμφισβητείται. Η λεβοντόπα και κυρίως το σκεύασμα που περιλαμβάνει το συνδυασμό καρβιντόπα-λεβοντόπα αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας και επίσης τον πιο αποτελεσματικό φαρμακευτικό παράγοντα. Η ίδια η ντοπαμίνη δεν μπορεί να χορηγηθεί διότι δεν διέρχεται από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η καρβιντόπα αποκλείει τη ντόπα-δεκαρβοξυλάση στη περιφέρεια και με αυτόν το τρόπο φθάνει στον εγκέφαλο μεγαλύτερη ποσότητα λεβοντόπα, η οποία μετατρέπεται σε ντοπαμίνη. Η απορρόφησή της από το γαστρεντερικό είναι πληρέστερη με κενό στομάχι και γι' αυτό συνιστάται η χορήγησή της 15-

30min πριν τα γεύματα. Η λεβοντόπα είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στη μείωση κυρίως της βραδυκινησίας και ακινησίας. Περίπου τα 2/3 των ασθενών ανταποκρίνονται αποτελεσματικά στο φάρμακο κατά τα πρώτα στάδια χορήγησης. Ωστόσο, έχει συμμετοχή και στη βελτίωση της μνήμης και της νοητικής εγρήγορσης των ασθενών.

Τέλος, αναφέρεται η ετιλεβοντόπα, μία αιθυλεστερική πρόδρομη ουσία της λεβοντόπα. Διαλύεται ευκολότερα από τη λεβοντόπα στο στομάχι και μεταφέρεται ταχύτερα στο δωδεκαδάκτυλο, όπου απορροφάται γρήγορα, αφού υποστεί υδροξυλίωση προς λεβοντόπα [60]. Παρά τα παραπάνω πλεονεκτήματα, δε διαπιστώθηκε διαφορά από την καρβιντόπα/λεβοντόπα προς την απαιτούμενη δόση, τις αποτυχίες θεραπείας και το μέσο ημερήσιο χρόνο off [61].

B) οι αγωνιστές ντοπαμίνης: η χορήγησή τους εφαρμόζεται ήδη από το 1974 και κατά τα αρχικά στάδια της νόσου μπορούν να επιβραδύνουν τη χορήγηση της λεβοντόπα ή να τη διατηρήσουν σε χαμηλά δοσολογικά σχήματα [62]. Ως εκ τούτου, μετά από 2,5 έτη χορήγησης αυτών, παρατηρούνται λιγότερα δυσκινητικά φαινόμενα σε σχέση με τη μονοθεραπεία με λεβοντόπα. Οι αγωνιστές ντοπαμίνης διαπερνούν εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και δρουν άμεσα στους μετασυναπτικούς υποδοχείς της ντοπαμίνης και ιδίως στους D2. Συγκριτικά με τη λεβοντόπα, έχουν μακρότερη διάρκεια δράσης, δεν προάγουν την οξειδωτική καταπόνηση του νευρικού κυττάρου και μάλιστα μερικοί παρουσιάζουν σημαντική αντιοξειδωτική δράση [63]. Τέλος, είναι ιδιαίτερα σημαντικοί στη φάση των διακυμάνσεων, γιατί αυξάνουν το χρόνο που οι ασθενείς βρίσκονται σε ικανοποιητική κινητική κατάσταση. Είναι αποτελεσματικοί τόσο ως μονοθεραπεία, αλλά και σε συνδυασμό με καρβιντόπα/λεβοντόπα, αμανταδίνη ή αντιχολινεργικά φάρμακα.

Οι αγωνιστές ντοπαμίνης περιλαμβάνουν τρία μη εργοταμινικά αλκαλοειδή της ερυσιβώδους ολύρας: την πραμιπεξόλη, τη ροπινιρόλη και τη ροτιγοτίνη, και εργοταμινικά αλκαλοειδή: τη βρωμοκρυπτίνη, την καβεργολίνη και τη λισουρίδη. Προσφάτως αποσύρθηκε

από την αγορά η περγολίδη, λόγω της συσχέτισής της με ασυμπτωματική καρδιακή βαλβιδοπάθεια [64], [65]. Η απομορφίνη, σε υποδόρια ένεση, έχει χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία διάσωσης για βελτίωση των διακυμάνσεων της κινητικότητας και των περιόδων off που εκδηλώνουν ασθενείς με προχωρημένη νόσο του Πάρκινσον [66]. Τέλος, η σουμανιρόλη είναι ένας άλλος αγωνιστής ντοπαμίνης, που βρίσκεται σε πειραματικό στάδιο [67] και προσφάτως βρέθηκε να έχει την ίδια ή και καλύτερη δραστηριότητα με αυτή της ροπινιρόλης.

Νέες μορφές θεραπείας στη νόσο του Πάρκινσον αποτελούν ένα διαδερμικό έμπλαστρο ροτιγοτίνης και ένα σκεύασμα ροπινιρόλης παρατεταμένης δράσης. Με βάση τα φαρμακοκινητικά τους χαρακτηριστικά, πετυχαίνουν επίπεδα ντοπαμινεργικής διέγερσης, παρόμοια με εκείνα της υποδόριας έγχυσης απομορφίνης. Τα μέχρι τώρα χρησιμοποιούμενα διαδερμικά έμπλαστρα είναι σε γενικές γραμμές ασφαλή, εκτός από λίγες περιπτώσεις δερματικών αντιδράσεων. Η χρήση του διαδερμικού εμπλάστρου ροτιγοτίνης επεκτείνεται πέρα από τη νόσο του Πάρκινσον και στην αντιμετώπιση του συνδρόμου ανήσυχων κάτω άκρων [68]. Το κόστος του εμπλάστρου, που αρχικά αποτέλεσε ανασταλτικό παράγοντα, τείνει να μειώνεται το τελευταίο έτος.

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί πως οι ασθενείς που λαμβάνουν αγωνιστές ντοπαμίνης χρειάζεται να προειδοποιούνται για την πιθανότητα επεισοδίων ύπνου, που έχουν συσχετισθεί με αυτά τα σκεύασμα. Πρόκειται για επεισόδια που εκδηλώνονται απροειδοποίητα, θυμίζουν περιπτώσεις ναρκοληψίας και μπορούν να προκαλέσουν τροχαία ατυχήματα.

Γ) η αμανταδίνη: ένα αρκετά παλιό φάρμακο, που αρχικά χρησιμοποιήθηκε κατά των ιογενών λοιμώξεων, διαθέτει επιπλέον αντιπαρκινσονικές και κυτταροπροστατευτικές ιδιότητες [69]. Δρα συμβάλλοντας στην απελευθέρωση ντοπαμίνης, αποτρέπει την επαναπρόσληψη αυτής, διεγείρει τους υποδοχείς της, έχει ήπια αντιχολινεργική δράση και ανταγωνίζεται τους NMDA υποδοχείς αποκτώντας νευροπροστατευτική δράση. Η αμανταδίνη φαίνεται ότι δρα συνεργικά με τη λεβοντόπα και είναι αποτελεσματική σε

ασθενείς, οι οποίοι παρουσιάζουν τον τρόμο ως προεξάρχον σύμπτωμα. Επίσης πιθανόν μειώνει τις δυσκινησίες που εμφανίζονται στα μετέπειτα στάδια της νόσου [70].

Δ) οι αναστολείς της COMT: αυξάνουν τη ποσότητα της λεβοντόπα που φθάνει στο ΚΝΣ με αποτέλεσμα μεγαλύτερη ποσότητα του φαρμάκου να μετατρέπεται σε ντοπαμίνη. Οι αναστολείς της COMT μπορούν να ληφθούν ταυτόχρονα με το συνδυασμό καρβιντόπα/λεβοντόπα, μιας που εμπλέκονται σε διαφορετικό ενζυμικό σύστημα. Μας παρέχουν τη δυνατότητα καλύτερης αξιοποίησης της χορηγούμενης λεβοντόπα και έτσι με χαμηλότερες δόσεις λεβοντόπα μπορεί να επέλθει το επιθυμητό αποτέλεσμα. Τόσο η τολκαπόνη όσο και η εντακαπόνη έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές απέναντι στο φαινόμενο off, που παρατηρείται με τη μακρόχρονη χορήγηση της λεβοντόπα. Η τολκαπόνη φαίνεται να βελτιώνει και τα μη κινητικά συμπτώματα της νόσου του Πάρκινσον [71]. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς της COMT αναφέρουν αυξημένη ενεργητικότητα, καλύτερο ύπνο και βελτιωμένη λειτουργικότητα όσον αφορά στις καθημερινές δραστηριότητες.

Ε) οι αναστολείς της MAO-B: η σελεγιλίνη αναστέλλει το ένζυμο MAO-B. Το ένζυμο αυτό διασπά την ντοπαμίνη που βρίσκεται στον εγκέφαλο, είτε τη φυσιολογικά υπάρχουσα είτε αυτή που προκύπτει μετά από χορήγηση λεβοντόπα. Έτσι συσσωρεύεται περισσότερη ντοπαμίνη στα επιζώντα μέχρι στιγμής εγκεφαλικά νευρικά κύτταρα [72]. Ακόμα φαίνεται ότι καθυστερεί τουλάχιστον ένα χρόνο την ανάγκη για λεβοντόπα και έχει κάποιου βαθμού δυνατότητες προστασίας των νευρικών κυττάρων. Μερικοί νευρολόγοι χορηγούν το φάρμακο ως μονοθεραπεία, στην αρχή της νόσου [73]. Αναφέρεται ακόμα, η χορήγηση ρασαγιλίνης για χρήση είτε ως μονοθεραπεία είτε ως συμπληρωματική θεραπεία. Πρόκειται για καλά ανεκτές ουσίες.

ΣΤ) τα αντιχολινεργικά: ήταν τα κύρια φάρμακα για τη νόσο του Πάρκινσον μέχρι την ανακάλυψη της λεβοντόπα. Η δράση τους αφορά στον τρόμο και τη δυσκαμψία και είναι αποτελεσματικά ακόμα στο φαρμακογενή παρκινσονισμό. Αντενδείκνυται στους

ηλικιωμένους ασθενείς, γιατί προκαλούν αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως επιδείνωση των γνωστικών λειτουργιών, θάμβος όρασης, δυσκοιλιότητα, επίσχεση ούρων, ξηροστομία, οπότε γενικά η χρήση τους είναι περιορισμένη.

Στη νόσο του Πάρκινσον σημασία έχει να αντιμετωπισθούν και οι άλλες συνοδές διαταραχές. Έτσι, πολλοί ασθενείς με συνοδές διαταραχές της διάθεσης, του ύπνου ή με αγχώδη συμπτώματα ωφελούνται από αντικαταθλιπτικά, αγχολυτικά ή υπναγωγά σκευάσματα. Σε περίπτωση εμφάνισης διέγερσης, ψευδαισθήσεων ή ψύχωσης εξαιτίας της αντιπαρκινσονικής αγωγής, τα αντιπαρκινσονικά φάρμακα ελαττώνονται ή διακόπτονται τελείως.

Επιπρόσθετα, αναφέρεται η χρήση της βουτυλινικής τοξίνης. Παράγεται από το *Clostridium botulinum* και διατίθεται ως ενέσιμο σκεύασμα. Είναι αποτελεσματικό σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από ακούσια μυϊκή υπερδραστηριότητα, όπως δυστονία, σπασμό ημίσεως προσώπου, βλεφαρόσπασμο, πολλαπλή σκλήρυνση, αυξημένη σπαστικότητα μετά από ΑΕΕ. Επομένως μπορεί να είναι χρήσιμο για την αντιμετώπιση της δυστονίας, του βλεφαρόσπασμου ή της σιελόρροιας [74] που συνοδεύει ορισμένες φορές τη νόσο του Πάρκινσον.

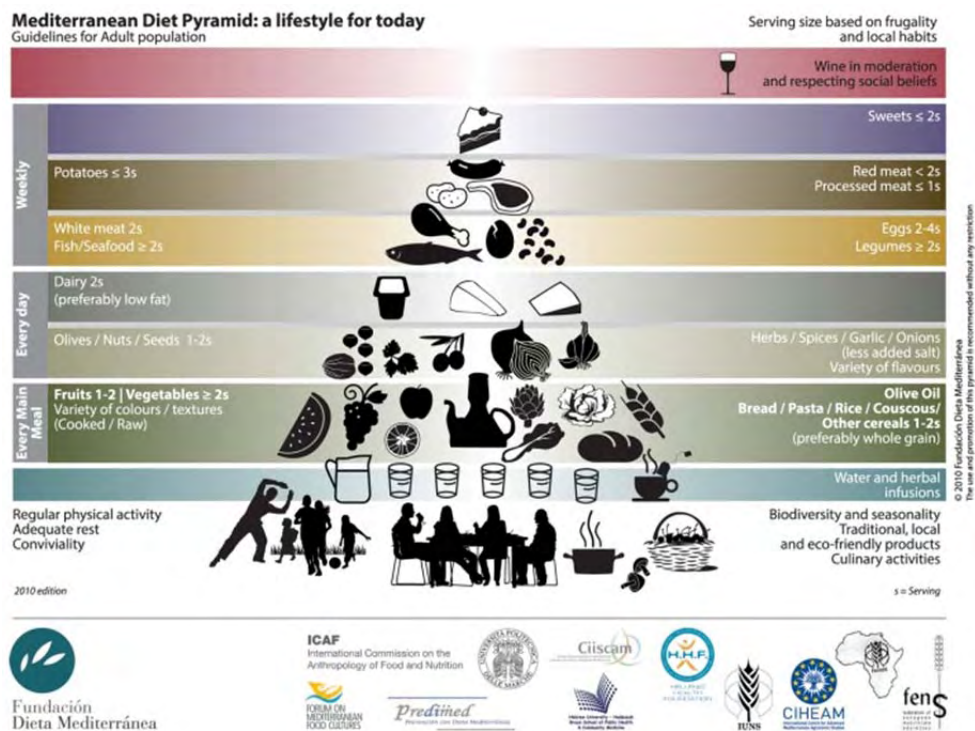
Τελευταία στη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον έμεινε η νευροχειρουργική παρέμβαση. Παλαιότερα οι χειρουργικές παρεμβάσεις αφορούσαν μόνο ασθενείς με πρώιμη εμφάνιση της νόσου. Η χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου έχει τις αρχές της στη δεκαετία του 1930, αλλά μετά την ανακάλυψη της λεβοντόπα περιορίστηκε πολύ. Εντούτοις, οι χειρουργικές τεχνικές έχουν προοδεύσει σημαντικά οπότε εφαρμόζονται και σε ηλικιωμένους ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί σε κανένα από τα υπάρχοντα φαρμακευτικά σκευάσματα [75]. Προκειμένου κάποιος να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση πρέπει να πληροί κριτήρια: 1) αποτυχία της φαρμακευτικής αγωγής, 2) σχετικά νεαρή ηλικία, 3) διατηρημένες ανώτερες πνευματικές λειτουργίες, 4) σοβαρές κινητικές διακυμάνσεις και 5) δυσκινησίες ή μεγάλης έντασης τρόμο. Οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται είναι οι εξής: α)

Μονόπλευρη θαλαμοτομή. Εφαρμόζεται κυρίως σε ασθενείς με ετερόπλευρο τρόμο που δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακοθεραπεία, β) Μονόπλευρη εκτομή της ωχράς σφαίρας, γ) Μεταμόσχευση νευρικού ιστού. Σημαντικό επίσης όφελος όσον αφορά τη στατική ισορροπία και τις διαταραχές βάδισης μπορεί να προσφέρει ο ηλεκτρικός ερεθισμός (DBS) του υποθαλάμιου πυρήνα σε συνδυασμό με την ωχρά σφαίρα [76]. Κριτήρια ώστε να υποβληθεί κάποιος σε DBS είναι οι σοβαρές κινητικές διακυμάνσεις στη διάρκεια της ημέρας, η σοβαρή δυσκινησία, ο τρόμος που δε μπορεί να ελεγχθεί με φάρμακα, η επώδυνη δυστονία ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής [77]. Αξίζει να τονιστεί ότι η παρέμβαση είναι αναστρέψιμη και δεν καταστρέφεται εγκεφαλικός ιστός. Επιπλέον, δεν στερεί στον ασθενή την δυνατότητα να ωφεληθεί από μελλοντικές θεραπείες. Η πιο απλή επεμβατική θεραπεία είναι η τοποθέτηση μιας αντλίας συνεχούς χορήγησης φαρμάκων, που ενώνεται με το έντερο με ένα λεπτό καθετήρα (12δακτυλονηστιδοστομία). Η αντλία παρέχει ντοπαμίνη σε υγρή μορφή και εξασφαλίζει σταθερή ροή του φαρμάκου. Η δόση προσαρμόζεται ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς. Η νευροχειρουργική παρέμβαση αναμένεται να βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών με νόσο του Πάρκινσον [78], [79]. Οι επεμβατικές θεραπείες χαρίζουν τουλάχιστον άλλα 10 χρόνια καλής ποιότητας ζωής στους ασθενείς, ενώ αντενδείκνυνται στους ασθενείς που βρίσκονται στο τελικό στάδιο της νόσου Πάρκινσον

Κεφάλαιο 2

Μεσογειακή διαίτα

Η Μεσογειακή διαίτα αποτελεί όρο που πρωτοδιατυπώθηκε από τον Αμερικανό επιστήμονα Άνσελ Κις [80], για να περιγράψει το μοντέλο διατροφής που ακολούθησαν οι λαοί των μεσογειακών χωρών, μεταξύ των οποίων και οι Έλληνες. Πάμπολλες μελέτες έκτοτε αποδεικνύουν τη μεσογειακή διαίτα ως την πιο υγιεινή διατροφή. Το 1995, επιστήμονες του Πανεπιστημίου του Χάρβαρντ δημιούργησαν την «πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής»



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov> [81]

Η παραπάνω «πυραμίδα» ερμηνεύεται ως εξής:

- Καθημερινή κατανάλωση ψωμιού, δημητριακών, ζυμαρικών ή ρυζιού, καθώς και καθημερινή κατανάλωση γαλακτοκομικών, λαχανικών, φρούτων και οσπρίων.

Απαραίτητο στο καθημερινό διαιτολόγιο είναι το ελαιόλαδο. Δεν απαγορεύονται 1-2 ποτήρια κρασιού.

- Μερικές φορές την εβδομάδα συστήνεται η κατανάλωση λευκού κρέατος, αυγών, ψαριών, θαλασσινών και γλυκών.
- Μερικές μόνο φορές το μήνα συστήνεται η κατανάλωση κόκκινου κρέατος.
- Επιπλέον συστήνεται η καθημερινή φυσική άσκηση, η κατανάλωση 6-8 ποτηριών νερού καθημερινά και η ελαχιστοποίηση του άλατος.

Τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα από τη μια χαμηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά και από την άλλη υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες και ίνες. Σημειώνεται πως υπάρχουν πολλές παραλλαγές της Μεσογειακής διαίτας, λόγω της γειτνίασης των χωρών της Μεσογείου με άλλες χώρες. Ωστόσο διαπιστώθηκε πως οι κάτοικοι της Μεσογείου έχουν μεγαλύτερο μέσο όρο ζωής και λιγότερες πιθανότητες για καρδιολογικά [82] ή άλλα προβλήματα.

Μεσογειακή διαίτα και υγεία

Τα τελευταία 50 χρόνια, η Μεσογειακή διαίτα αποτελεί αντικείμενο ολοένα και περισσότερων μελετών, τα αποτελέσματα των οποίων έδειξαν ότι είναι πιο υγιεινή διατροφή από αυτή των Δυτικών χωρών. Τα οφέλη της Μεσογειακής διαίτας στην υγεία είναι πολλαπλά. Πρόκειται για «πρότυπο» καλής υγείας και μακροζωίας. Μία πρώτη επιβεβαίωση για το παραπάνω ήρθε μόλις στις αρχές της δεκαετίας του '60 από το Διεθνή Οργανισμό Υγείας (WHO) με τη «Μελέτη των επτά χωρών» (Φιλανδία, Ολλανδία, Ιαπωνία, Ηνωμένες Πολιτείες, Ιταλία, Γιουγκοσλαβία και Ελλάδα). Η μελέτη είχε διάρκεια 30 ετών, περιελάμβανε περίπου 13.000 συμμετέχοντες, ηλικίας 40-59 ετών, ενώ από τη χώρα μας συμμετείχε ομάδα Κρητικών. Τα αποτελέσματα της μελέτης ανέδειξαν τους Κρητικούς ως

αυτούς με το μικρότερο κίνδυνο θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο και καρκίνο. Ακόμα, είχαν το μεγαλύτερο μέσο όρο ζωής από όλους τους συμμετέχοντες. Μετά από follow-up 20 ετών, βρέθηκε στους Κρητικούς το μικρότερο ποσοστό θανάτων, ακόμα και από άλλες αιτίες. Στο follow-up των 25 ετών είχαν σημαντικά μικρότερα ποσοστά θανάτου από στεφανιαία νόσο απ' ό,τι οι υπόλοιποι συμμετέχοντες. Τα αποτελέσματα αποδόθηκαν στη διαφορετική διατροφή που ακολουθούσαν. Μία πρόσφατη μελέτη της Ιατρικής σχολής Αθηνών και του Harvard School επιβεβαίωσε τα παραπάνω, ότι δηλαδή η Μεσογειακή διαίτα επιμηκύνει τη διάρκεια ζωής και βελτιώνει το προσδόκιμο από καρκίνους, ιδίως καρκίνο στομάχου και καρδιακές παθήσεις.

Καταρχήν, η Μεσογειακή διαίτα συμβάλλει στην επιβράδυνση του γήρατος και οδηγεί σε μακροζωία, αφού βρέθηκε πως μειώνει τους θανάτους από στεφανιαία νοσήματα, καρκίνο ή άλλες αιτίες [83]. Χαρακτηριστική είναι η συμβολή της στην πρόληψη ή την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Μία τέτοια διατροφή οδηγεί σε μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων, της ολικής και της LDL χοληστερόλης και σε διατήρηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης στο αίμα [84]. Τα παραπάνω, σε συνδυασμό με τη μείωση βάρους που προκαλεί, κάνουν κατανοητό πως η Μεσογειακή διαίτα μειώνει τους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγεακά νοσήματα. Με βάση αυτά οδηγεί σε μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου, το οποίο ενοχοποιείται για καρδιακές παθήσεις, σακχαρώδη διαβήτη και εγκεφαλικά συμβάματα.

Αξίζει να γίνει ιδιαίτερη αναφορά στη συμβολή της Μεσογειακής διαίτας στη μείωση της συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 [85]. Πρέπει να εφαρμόζεται ως μέτρο πρόληψης για το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αν και είναι γνωστό πως η Μεσογειακή διαίτα αποτελεί πλέον μέρος της θεραπείας του [86]. Θα μπορούσε κανείς να θεωρήσει πως μια τέτοια διαίτα πλούσια σε υδατάνθρακες θα είχε αρνητικές επιπτώσεις στο γλυκαιμικό έλεγχο των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη. Η απάντηση στο παραπάνω είναι ότι στη διαίτα του διαβήτη τροφές πλούσιες σε υδατάνθρακες, που αποτελούν τη βάση

της Μεσογειακής διαίτας, πρέπει να καταναλώνονται κάθε μέρα σε όλα τα γεύματα, ώστε να παρέχεται η απαραίτητη ενέργεια στον οργανισμό, αλλά σε μικρές ποσότητες που δεν θα επηρεάσουν αρνητικά το γλυκαιμικό δείκτη.

Υπάρχουν στοιχεία της Μεσογειακής διαίτας που έχουν ιδιαίτερο ρόλο στο σακχαρώδη διαβήτη και άλλες νόσους. Πρώτο το αλκοόλ, που κυρίως με τη μορφή του κρασιού και σε μικρές ποσότητες έχει θέση στη Μεσογειακή διαίτα. Έχει βρεθεί πως η κατανάλωση αλκοόλης με μέτρο έχει προστατευτική δράση στην παθογένεια του σακχαρώδους διαβήτη και συμβάλει στην μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου [87]. Μάλιστα, αναφέρεται πως η κατανάλωση αλκοόλης με μέτρο (έως ένα ποτήρι για τις γυναίκες και έως δύο για τους άνδρες) είναι περισσότερο προστατευτική από τη μη κατανάλωση ή την κατανάλωση μεγαλύτερης ποσότητας. Δεύτερο βασικό στοιχείο της Μεσογειακής διαίτας αποτελεί το ελαιόλαδο, κύρια πηγή μονοακόρεστων λιπαρών οξέων. Το ελαιόλαδο έχει προστατευτική δράση απέναντι σε καρδιαγγειακές νόσους. Ακόμα είναι πηγή αντιοξειδωτικών, μεταξύ των οποίων η βιταμίνη E. Μειώνει τα επίπεδα της LDL και της ολικής χοληστερόλης, ενώ έχει θετική επίδραση στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και της HDL χοληστερόλης. Ως εκ τούτου, έχει καρδιοπροστατευτική δράση και κατ' επέκταση είναι ωφέλιμο στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Βρέθηκε μάλιστα πως ακόμα και σε ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό ρίσκο η Μεσογειακή διαίτα με έμφαση στο ελαιόλαδο, μειώνει την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη περισσότερο από μια διαίτα χαμηλών λιπαρών [88]. Συνεχίζοντας, τα φρούτα και λαχανικά αποτελούν κοινό σημείο της Μεσογειακής διαίτας και της διαίτας του διαβήτη. Προστατεύουν από καρδιαγγειακές νόσους και κάποιες μορφές καρκίνου, λόγω των αντιοξειδωτικών ουσιών και των φυτικών ινών που περιέχουν. Οι αντιοξειδωτικές ίνες προσφέρουν στον οργανισμό υψηλά επίπεδα ελεύθερων ριζών που χρειάζεται καθημερινά, ενώ οι φυτικές ίνες βοηθούν στη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης. Προσοχή χρειάζεται στο να εξατομικεύεται η ποσότητα των φρούτων σε κάθε ασθενή με σακχαρώδη διαβήτη, ιδιαίτερα αυτών που είναι πλούσια σε σάκχαρα. Τελευταίο

στοιχείο της Μεσογειακής διατροφής που χρειάζεται να αναφέρουμε είναι τα λιπαρά ψάρια, πηγές ω-3 λιπαρών οξέων, που χαρίζουν καρδιοπροστατευτική και αντιφλεγμονώδη δράση. Επιπλέον, μειώνουν τα τριγλυκερίδια, σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [89].

Τέλος πρέπει να αναφέρουμε το ρόλο της Μεσογειακής διαίτας στα νευρολογικά νοσήματα. Όσοι ακολουθούν αυτή τη μορφή διαίτας έχουν 40% λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν νόσο Alzheimer. Μάλιστα έχει βρεθεί πως όσοι ακολουθούν το Μεσογειακό τύπο διατροφής αργούν να νοσήσουν από άνοια ή έχουν καλύτερη πρόγνωση [90], [91]. Συστήνεται μάλιστα ο συνδυασμός της διαίτας με την άσκηση στην πρόληψη της νόσου Alzheimer, αφού πρόκειται για δύο ανεξάρτητους προστατευτικούς παράγοντες [92]. Έχει βρεθεί πως η θνητότητα από νόσο Alzheimer είναι μειωμένη σε όσους ακολουθούν τη Μεσογειακή διαίτα και μάλιστα όσο μεγαλύτερη είναι η προσκόλληση σε αυτού του τύπου τη διατροφή τόσο μειώνεται η θνητότητα της νόσου [93].

Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια να μελετηθούν οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη νόσο του Πάρκινσον, μεταξύ των οποίων και η Μεσογειακή διαίτα. Για αυτό το θέμα θα γίνει λόγος στο επόμενο μέρος.

Μεσογειακή διαίτα και νόσος Πάρκινσον

Ενώ πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει σαφή συσχέτιση μεταξύ Μεσογειακής διαίτας και νόσου Alzheimer, οι αντίστοιχες μελέτες για τη νόσο του Πάρκινσον βρίσκονται ακόμα στην αρχή. Αρχικά, το μεταβολικό σύνδρομο είναι ολοένα και πιο κοινό σε ενήλικες με παχυσαρκία. Είναι γνωστό ότι κάποιος με μεταβολικό σύνδρομο έχει δύο φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξει καρδιαγγειακή νόσο και πέντε φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξει σακχαρώδη διαβήτη σε σχέση με κάποιον χωρίς μεταβολικό σύνδρομο. Το αυξημένο

οξειδωτικό στρες τόσο στο μεταβολικό σύνδρομο όσο και στη νόσο του Πάρκινσον ίσως εξηγεί τη μεταξύ τους σχέση. Οι μελέτες έχουν στραφεί στο να αποδείξουν πως αν μειωθεί το οξειδωτικό στρες ίσως προληφθεί η νόσος του Πάρκινσον [94].

Γεγονός πάντως είναι ότι η παχυσαρκία, που συνδέεται σαφώς με το μεταβολικό σύνδρομο, σχετίζεται με κίνδυνο εμφάνισης νόσου του Πάρκινσον. Ειδικότερα σε πρόσφατη μελέτη, ενώ σε πρώτη φάση δε βρέθηκε συσχέτιση BMI με κίνδυνο για νόσο του Πάρκινσον, μετά από follow-up 15 ετών βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης νόσου του Πάρκινσον σε υψηλότερα BMI [22]. Συνεπώς, η καλή ρύθμιση του σωματικού βάρους θα μπορούσε να βοηθήσει στην πρόληψη της νόσου.

Πέρα όμως από τη ρύθμιση του σωματικού βάρους και την πρόληψη της παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου, η Μεσογειακή διαίτα βοηθά στην πρόληψη της νόσου του Πάρκινσον και με άλλους τρόπους. Μάλιστα, όσο πιο πιστά ακολουθεί κάποιος αυτό τον τύπο διατροφής τόσο μικρότερη είναι η πιθανότητα να νοσήσει από τη νόσο. Τα αποτελέσματα πρόσφατης έρευνας είναι εντυπωσιακά [95]. Η προσκόλληση στη Μεσογειακή διαίτα δε φαίνεται να σχετίζεται με τη μόρφωση, το φύλο, τη φυλή ή την καθημερινή θερμιδική κατανάλωση. Καμία συγκεκριμένη κατηγορία φαγητού δε φαίνεται να σχετίζεται με τη νόσο. Οι τροφές στη μελέτη εξετάστηκαν συνολικά και όχι ως προς τα μεμονωμένα συστατικά τους. Ακόμα, ενώ η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου στους συμμετέχοντες στη μελέτη ήταν τα 61,7 έτη, διαπιστώθηκε πως όσο μεγαλύτερη ήταν η «συμμόρφωση» στη Μεσογειακή διαίτα τόσο μεγαλύτερη ήταν η ηλικία εμφάνισης της νόσου του Πάρκινσον, με μια σχέση που φαίνεται «δοσο-εξαρτώμενη». Τέλος, η «συμμόρφωση» στη Μεσογειακή διαίτα εκτιμήθηκε με μία κλίμακα με σκορ 0-9. Η μέγιστη «συμμόρφωση» βαθμολογήθηκε με 9. Για κάθε βαθμό στην κλίμακα, βρέθηκε 14% μικρότερη πιθανότητα νόσου του Πάρκινσον.

Στην παραπάνω έρευνα επιβεβαιώθηκε ο ρόλος της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες στην συσχέτιση της Μεσογειακής διαίτας με τη νόσο του Πάρκινσον. Συγκεκριμένα,

αντιοξειδωτικοί παράγοντες, όπως η βιταμίνη C, η βιταμίνη E και τα καροτενοειδή βρίσκονται σε μεγάλες ποσότητες στη Μεσογειακή διατροφή, ενώ το οξειδωτικό στρες σαφώς εμπλέκεται στην παθογένεια της νόσου. Από την άλλη η φλεγμονή επίσης έχει ρόλο στην παθογένεια της νόσου, αφού η χρήση των ΜΣΑΦ αποδείχθηκε πως μειώνουν τον κίνδυνο της νόσου του Πάρκινσον. Η μελέτη κατέληξε πως η Μεσογειακή δίαιτα καταφέρνει να εξασθενήσει τη φλεγμονή.

Τέλος, η παραπάνω έρευνα σε κάποια σημεία θέτει όρια στο σχεδιασμό της. Οι ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον μπορεί να έχουν κάποιου βαθμού ανοσμία, κάτι που μπορεί να επηρεάσει τη γεύση τους και κατ' επέκταση τη διατροφή που ακολουθούν και τη «συμμόρφωσή» τους στη Μεσογειακή δίαιτα. Πέρα από την ανοσμία, οι διατροφικές προτιμήσεις επηρεάζονται και από τα υπόλοιπα μη κινητικά συμπτώματα της νόσου στα αρχικά στάδιά της, όπως η κατάθλιψη, η δυσφαγία και η δυσκοιλιότητα. Το δεύτερο σημείο είναι τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη νόσο, τα οποία ως ένα βαθμό μπορούν να επηρεάσουν τις διατροφικές προτιμήσεις των ασθενών. Ακόμα, οι διαφορές στη διάθεση και οι κινητικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των ασθενών με νόσο του Πάρκινσον και των υπόλοιπων συμμετεχόντων μπορούν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα.

Σε παλιότερες μελέτες [96] εξετάστηκε το ενδεχόμενο της συσχέτισης συγκεκριμένων τροφών με τη νόσο του Πάρκινσον. Προς αυτό το σκοπό χρησιμοποιήθηκαν ερωτηματολόγια, που αφορούσαν τη συχνότητα κατανάλωσης συγκεκριμένων τροφίμων στο παρελθόν και απαντήθηκαν από ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον και από ισάριθμη ομάδα ελέγχου. Δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στην κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, αλλά από την άλλη βρέθηκε αρνητική συσχέτιση ως προς την κατανάλωση ωμών λαχανικών. Ομοίως, συγκεκριμένα είδη τροφών βρέθηκε να σχετίζονται με τη νόσο του Πάρκινσον. Για παράδειγμα, οι ασθενείς κατανάλωναν περισσότερες γλυκές τροφές, ενώ έπιναν λιγότερη μπύρα και αναψυκτικά από τους υγιείς, όχι όμως κρασί. Επίσης, έπιναν λιγότερο καφέ, αλλά όχι τσάι από τους υγιείς συμμετέχοντες.

Αρκετές μελέτες, παλιότερες και μεταγενέστερες, επιβεβαίωσαν το παράδοξο. Το κάπνισμα και η κατανάλωση καφέ σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο για νόσο του Πάρκινσον [97]. Η συσχέτιση της νόσου με την κατανάλωση αλκοόλ, που με τη μορφή του κρασιού έχει ρόλο στη Μεσογειακή διαίτα, δεν έδωσε σημαντικά αποτελέσματα. Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες δεν έδειξαν σημαντική συσχέτιση [98]. Ωστόσο, το 2009 ομάδα επιστημόνων έδειξε ότι συγκεκριμένα συστατικά του κόκκινου κρασιού μπορεί να έχουν νευροπροστατευτικό ρόλο απέναντι στη νόσο του Πάρκινσον [98].

Συμπερασματικά, μία διαίτα ισορροπημένη σαν τη Μεσογειακή διαίτα, με μεγάλες ποσότητες φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, ψαριού και πουλερικών, μέτριες ποσότητες ω-3-λιπαρών οξέων, τσαγιού, καφεΐνης και κρασιού, παρέχει νευροπροστασία απέναντι στη νόσο του Πάρκινσον [98], [99].

Κεφάλαιο 3

Υπάρχουσα Βιβλιογραφία

Στο μέρος αυτό, θα γίνει εκτενής αναφορά σε τέσσερις μελέτες που συσχετίζουν τη Μεσογειακή διαίτα με τη νόσο του Πάρκινσον, για λόγους σύγκρισης, φθάνοντας αργότερα στα δικά μας αποτελέσματα.

Ακολουθώντας χρονολογική αναδρομή, ξεκινάμε με την περιγραφή μιας μελέτης που δημοσιεύθηκε το Νοέμβριο του 2007, στο *Am J Clin Nutr*, με τίτλο «Prospective study of dietary pattern and risk of Parkinson disease» [99]. Οι συμμετέχοντες ανήκαν σε δύο μεγάλες ομάδες: α) επαγγελματίες υγείας (οδοντίατροι, φαρμακοποιοί, κτηνίατροι) και β) γυναίκες νοσηλεύτριες.

Η ομάδα των επαγγελματιών υγείας ξεκίνησε το 1986, με 51529 υγιείς Αμερικανούς άνδρες, ηλικίας 40-75 ετών. Τους δόθηκε ένα ερωτηματολόγιο για το ιατρικό ιστορικό και τον τρόπο ζωής τους. Παρόμοιο ερωτηματολόγιο δόθηκε και στην ομάδα των 121.700 γυναικών νοσηλευτριών από το 1976. Τα δεδομένα για τις διατροφικές τους προτιμήσεις συλλέχθηκαν για τους επαγγελματίες υγείας από το 1986, ενώ για τις νοσηλεύτριες από το 1980. Κάθε 2 χρόνια, δίνονταν στους συμμετέχοντες follow-up ερωτηματολόγια, ώστε να σημειωθούν τυχόν αλλαγές ή πρωτοεμφανισθείσες νόσοι. Στην ομάδα των νοσηλευτριών, συλλέχθηκαν πληροφορίες από τα ερωτηματολόγια του 1984 και μετά, αφού θεωρήθηκε πως στα προηγούμενα ερωτηματολόγια υπήρχαν βασικές διατροφικές ελλείψεις. Όσοι συμμετέχοντες είχαν ακραίες διατροφικές προτιμήσεις (<800 kcal/ημέρα ή >4200 kcal/ημέρα για τους άνδρες και <500 kcal/ημέρα ή >3500 kcal/ημέρα για τις γυναίκες), όσοι είχαν πάνω από 70 κενά στα αρχικά ερωτηματολόγια ή όσοι είχαν ήδη διάγνωση νόσου του Πάρκινσον

εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Επομένως, συνέχισαν 49692 άνδρες της πρώτης ομάδας και 81676 γυναίκες της δεύτερης ομάδας.

Τα ερωτηματολόγια περιελάμβαναν 131 είδη φαγητού στους άνδρες επαγγελματίες υγείας και 116 είδη φαγητού στις γυναίκες νοσηλεύτριες. Οι συμμετέχοντες ρωτήθηκαν πόσο συχνά κατά μέσο όρο κατανάλωσαν ένα συγκεκριμένο ποσό από κάθε μία από αυτές τις τροφές τον προηγούμενο χρόνο. Είχαν εννέα πιθανές απαντήσεις από το «ποτέ» μέχρι το «6 ή περισσότερες φορές την ημέρα». Η διατροφική αξία αυτών των τροφίμων σε θρεπτικά συστατικά καθορίστηκε από βάση δεδομένων του πανεπιστημίου Χάρβαρντ και συμπληρώθηκε από τους ερευνητές. Στα ερωτηματολόγια υπήρχαν ακόμα ερωτήσεις σχετικές με την ηλικία, το βάρος, το ύψος, τη φυσική δραστηριότητα, το κάπνισμα, τη λήψη ή όχι ασπιρίνης ή ΜΣΑΦ ή πιθανής μετεμμηνοπαυσιακής ορμονοθεραπείας [100]. Υπολογιζόταν τέλος ο ΔΜΣ κάθε συμμετέχοντα (βάρος / ύψος²).

Χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία από τα αρχικά ερωτηματολόγια (του 1986 για την πρώτη ομάδα και του 1984 για τη δεύτερη), ώστε μετά από αναθεωρήσεις να καταλήξουν σε δύο διατροφικά πρότυπα. Συγκεκριμένα, από τα 131 είδη τροφών στην πρώτη ομάδα και τα 116 είδη δεύτερη επιλέχθηκαν 40 και 38 αντίστοιχα, που είχαν κοινά χαρακτηριστικά ως προς τα θρεπτικά συστατικά, τη σύνθεση και τη βιολογική προέλευσή τους. Μετά από αρκετές αναθεωρήσεις και στηριζόμενοι σε προηγούμενες μελέτες, οι ερευνητές κατέληξαν σε δύο πρότυπα διατροφής: ένα «συνετό» και ένα περισσότερο «δυτικό». Κάθε συμμετέχοντας λάμβανε ένα αποτέλεσμα (score) με βάση τις διατροφικές του προτιμήσεις, που ήταν πιο κοντά στο ένα ή το άλλο πρότυπο. Παρόμοιες συσχετίσεις βρίσκουμε και σε άλλες μελέτες. Οι McCullough et al ανέπτυξαν την AHEI [101]. Αυτή περιελάμβανε εννέα συστατικά, καθένα από τα οποία βαθμολογούνταν με 0-10. Όσο υψηλότερο το τελικό αποτέλεσμα τόσο μεγαλύτερη η διατροφική ποιότητα. Παρομοίως, αναπτύχθηκε η κλίμακα aMED, με σκόρ 0-9 και το 9 να δείχνει την υψηλότερη διατροφική αξία. Και οι δύο τελευταίες μέθοδοι σχετίζονται αντίστροφα με το κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου,

εγκεφαλικού επεισοδίου και κάποιων μορφών καρκίνου (καρκίνος μαστού) [102], [103], [104].

Στη μελέτη αυτή βρέθηκαν από τα ερωτηματολόγια ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον. Τότε ζητήθηκε από τους θεράποντες νευρολόγους τους να επιβεβαιώσουν αυτή τη διάγνωση. Τους κατέταξαν ως ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον μόνο εφόσον ερχόταν η επιβεβαίωση από το νευρολόγο τους ή από παθολόγο, ή εφόσον ήταν καταγεγραμμένη η διάγνωση στον ιατρικό τους φάκελο ή επιβεβαιωνόταν η διάγνωση από νευρολόγο στην παρούσα φάση ή ακόμα είχαν περισσότερα από 2 από τα εξωπυραμδικά σημεία και αφού αποκλείονταν πρώτα άλλη διάγνωση για αυτά. Οι ερευνητές μελέτησαν τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών και βρέθηκε συμφωνία με τους νευρολόγους σε ποσοστό πάνω από 80%. Ακόμα, για ασθενείς που απεβίωσαν στην πορεία της μελέτης, ανασύρθηκαν τα πιστοποιητικά θανάτου και επιβεβαιώθηκε η διάγνωση της νόσου σε ασθενείς που δεν το είχαν αναφέρει μέσω των ερωτηματολογίων, σε ποσοστό μικρότερο του 2%. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν μόνο οι βέβαιες ή οι πιθανές διαγνώσεις.

Ακολούθως, οι ερευνητές υπολόγισαν για κάθε συμμετέχοντα, το χρόνο μεταξύ του αρχικού ερωτηματολογίου και του χρόνου εμφάνισης του πρώτου συμπτώματος της νόσου του Πάρκινσον, του θανάτου από οποιαδήποτε αιτία ή του τέλους της μελέτης (2002 για την πρώτη ομάδα και 2000 για τη δεύτερη). Προχωρώντας στη στατιστική ανάλυση, κατηγοριοποίησαν τις διατροφικές προτιμήσεις και υπολόγισαν τους σχετικούς κινδύνους. Συνεκτιμήθηκε η ηλικία, η συχνότητα καπνίσματος και η τρέχουσα καπνιστική συμπεριφορά, η χρήση ΜΣΑΦ, η λήψη καφεΐνης, η κατανάλωση αλκοόλ και η ημερήσια θερμιδική πρόσληψη. Έμφαση δόθηκε στα ΜΣΑΦ και την καφεΐνη, αφού είχε αποδειχθεί ότι σχετίζονται αντιστρόφως με τον κίνδυνο για νόσο του Πάρκινσον [105], [106]. Σε αδημοσίευτες τότε μελέτες των ερευνητών βρήκαν έναν εμπειρικό διατροφικό δείκτη του ουρικού οξέος και με δευτερογενείς αναλύσεις συσχέτισαν αυτό το δείκτη με την διαιτητική πρόσληψη σιδήρου, που προηγούμενες μελέτες έδειξαν να σχετίζεται θετικά με τον κίνδυνο

νόσου του Πάρκινσον [107]. Ακόμα, σημασία δόθηκε στην ηλικία των συμμετεχόντων (πάνω ή κάτω από 60 ετών), το αν κάπνισαν ή δεν κάπνισαν ποτέ στη ζωή τους, αν έχουν λάβει ποτέ θεραπεία με οιστρογόνα και την ηλικία έναρξης λήψης καφεΐνης. Προκειμένου να αποκλείσουν την πιθανότητα να υπήρξαν διατροφικές αλλαγές λόγω των αρχικών συμπτωμάτων της νόσου του Πάρκινσον, οι ερευνητές προχώρησαν σε περαιτέρω αναλύσεις αποκλείοντας τα 4 πρώτα χρόνια του follow-up. Τέλος, για να αυξηθεί η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων αποκλείστηκαν ασθενείς με καρκίνο ή εγκεφαλικό επεισόδιο στην έναρξη της μελέτης.

Στα αποτελέσματα αυτής της μελέτης βρέθηκαν 318 τεκμηριωμένες περιπτώσεις με νόσο του Πάρκινσον στην ομάδα των ανδρών επαγγελματιών υγείας και 190 περιπτώσεις στην ομάδα των γυναικών νοσηλευτριών. Οι συμμετέχοντες και στις δύο ομάδες κατηγοριοποιήθηκαν με βάση τα διαιτητικά τους πρότυπα: σε αυτούς που ακολουθούσαν το «συνετό» και το «δυτικό» τρόπο διατροφής. Ο «συνετός» τρόπος περιελάμβανε υψηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, δημητριακών ολικής αλέσεως, πουλερικών και ψαριών. Από την άλλη, ο «δυτικός» τρόπος περιελάμβανε υψηλή πρόσληψη κόκκινου κρέατος, επεξεργασμένων κρεάτων, επεξεργασμένων δημητριακών, τηγανιτών, γλυκών, λιπαρών και γαλακτοκομικών. Ο «συνετός» τρόπος διατροφής αντιστοιχεί σε υψηλές βαθμολογίες στις κλίμακες AHEI και aMED και ο «δυτικός» τρόπος στις χαμηλότερες βαθμολογίες αυτών. Παρατηρήθηκε ότι όσοι ακολουθούσαν το «συνετό» τρόπο διατροφής είχαν και κάποια επιπλέον κοινά χαρακτηριστικά: ασκούσαν περισσότερο, κάπνιζαν λιγότερο, είχαν χαμηλότερη πρόσληψη καφεΐνης και είχαν υψηλότερη πρόσληψη βιταμίνης C. Αντίθετα, όσοι ακολουθούσαν το «δυτικό» τρόπο διατροφής κάπνιζαν περισσότερο, ασκούσαν λιγότερο, και ανέφεραν υψηλότερη πρόσληψη καφεΐνης και χαμηλότερη πρόσληψη βιταμίνης C. Οι ερευνητές διαπίστωσαν χαμηλότερη συσχέτιση του «συνετού» τρόπου διατροφής και του κινδύνου για νόσο του Πάρκινσον και στις δύο ομάδες. Ακολούθησαν περαιτέρω συσχετίσεις με την ηλικία, το κάπνισμα, τη λήψη οιστρογόνων και

τη σωματική δραστηριότητα στην ομάδα των γυναικών. Οι συσχετίσεις με το διατροφικό δείκτη του ουρικού οξέος και τη διαιτητική πρόσληψη σιδήρου δεν άλλαξαν τα αποτελέσματα. Σημασία σ' αυτή τη μελέτη δόθηκε στη λήψη γαλακτοκομικών, κάτι που έλλειπε από τις προηγούμενες μελέτες AHEI και aMED. Όσο αφορά στο κάπνισμα, βρήκαν πως όσοι ακολουθούσαν το «δυτικό» διατροφικό πρότυπο είχαν αυξημένο κίνδυνο νόσου του Πάρκινσον στους μη-καπνιστές, όχι όμως στους «ποτέ-καπνιστές». Παραμένει αδιευκρίνιστος εδώ ο τυχαίος παράγοντας.

Συμπερασματικά, λοιπόν, ένα «συνετό» διατροφικό πρότυπο με μεγαλύτερη πρόσληψη φυτικών τροφίμων και ψαριών και μέτρια πρόσληψη αλκοόλ συσχετίζεται αντίστροφα με τον κίνδυνο νόσου του Πάρκινσον. Η έννοια του διατροφικού προτύπου βρήκε εφαρμογή σ' αυτή τη μελέτη για πολλούς λόγους. Είναι ιδιαίτερα ελκυστική, αφού οι άνθρωποι τρώνε συνδυασμούς τροφίμων και θρεπτικών συστατικών, οπότε είναι δύσκολο να μελετηθεί η αξία ενός μόνο θρεπτικού συστατικού στην υγεία τους [108]. Επιπλέον, τα διάφορα διατροφικά πρότυπα βοηθούν στην κατανόηση διατροφικών συμπεριφορών ολόκληρων ομάδων, οπότε μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην ανάπτυξη διατροφικών παρεμβάσεων σε αυτές τις ομάδες. Το «συνετό» διατροφικό πρότυπο προσφέρει αντιοξειδωτικές ουσίες στον οργανισμό και έτσι εμμέσως προστατεύει από τον κίνδυνο της νόσου του Πάρκινσον, αφού είναι γνωστός ο ρόλος του οξειδωτικού στρες στην παθογένεια της νόσου [109]. Ακόμα, βρέθηκε αντίστροφη συσχέτιση ανάμεσα στη διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης E και στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου του Πάρκινσον. Κάτι τέτοιο όμως δεν επιβεβαιώθηκε για τα συμπληρώματα βιταμίνης E. Μια μετα-ανάλυση επιβεβαίωσε το παραπάνω όφελος της διαιτητικής πρόσληψης βιταμίνης E [100]. Σε μία υποομάδα των επαγγελματιών υγείας βρέθηκε αντίστροφη συσχέτιση της συγκέντρωσης ομοκυστεΐνης στο πλάσμα των ασθενών σε συμμετέχοντες που ακολουθούσαν το «συνετό» διατροφικό πρότυπο. Η ομοκυστεΐνη έχει αποδειχθεί πως συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο της νόσου του Πάρκινσον σε μία μελέτη στο Ρότερνταμ [110], ενώ δε βρέθηκε τέτοια συσχέτιση σε

αντίστοιχη μελέτη στη Γερμανία [111]. Επιπρόσθετα, ένα «συνετό» διατροφικό πρότυπο βρέθηκε πως οδηγεί σε μειωμένους δείκτες φλεγμονής στο πλάσμα, κάτι που συμβάλει σε περαιτέρω μείωση του κινδύνου για νόσο του Πάρκινσον. Ήταν ήδη γνωστό πως η χρόνια φλεγμονή έχει ρόλο στη νόσο του Πάρκινσον [112] και ως εκ τούτου επιβεβαιώθηκε πως η λήψη ΜΣΑΦ σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο για τη νόσο [113]. Όσο αφορά στο «δυτικό» πρότυπο, δε βρέθηκε σαφής συσχέτιση αυτού του διατροφικού προτύπου με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Ωστόσο, έχειδειχθεί ότι ακολουθώντας ένα τέτοιο πρότυπο αυξάνονται τα επίπεδα ομοκυστεΐνης και δεικτών φλεγμονής στο πλάσμα τόσο στην ομάδα των επαγγελματιών υγείας όσο και στην ομάδα των νοσηλευτριών [114]. Το βασικό, λοιπόν, συμπέρασμα αυτής της μελέτης είναι πως ακολουθώντας το «συνετό» διατροφικό πρότυπο, δηλαδή διατροφικές συνήθειες με υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, δημητριακών ολικής αλέσεως, ξηρών καρπών, ψαριών, πουλερικών, χαμηλή κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων και μέτρια κατανάλωση αλκοόλ ή κάποιο άλλο υγιεινό πρότυπο διατροφής μπορούμε να προστατευθούμε από τη νόσο του Πάρκινσον.

Ένα χρόνο αργότερα, τον Απρίλιο του 2008 δημοσιεύθηκε στο *Faseb Journal*, ένα άρθρο με τίτλο «Beneficial effects of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid on toxin-induced neuronal degeneration in an animal model of Parkinson's disease», που συγκεντρώνει τα οφέλη της διαιτητικής πρόσληψης των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, όπως φάνηκαν σε ζωικά μοντέλα της νόσου του Πάρκινσον [115]. Μιας και δε γίνεται λόγος για τις υπόλοιπες ομάδες θρεπτικών συστατικών, η αναφορά μας σ' αυτή τη μελέτη θα είναι περισσότερο συνοπτική. Σκοπός της μελέτης ήταν να αποδειχθεί αν τα πολυακόρεστα ω-3 λιπαρά οξέα θα μπορούσαν να έχουν νευροπροστατευτικό ρόλο στη νόσο του Πάρκινσον, όπως ήδη είχε αποδειχθεί για τη νόσο του Alzheimer. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν 38 ποντίκια ηλικίας 2 μηνών, στα οποία δόθηκε δίαιτα «μάρτυρας» και δίαιτα πλούσια σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Τα διάφορα σκευάσματα διατροφής επιλέχθηκαν με βάση δίαιτες ερευνητικά τεκμηριωμένες. Λοιπά μακροθρεπτικά συστατικά, ανόργανες ουσίες και

βιταμίνες βρίσκονταν σε ίδιες συγκεντρώσεις και στις δύο δίαιτες. Οι ποντικοί έμειναν ανά πέντε σε κλουβιά, σε πρότυπες συνθήκες και είχαν πρόσβαση σε τροφή και νερό σε όλη τη διάρκεια του πειράματος. Ελάμβαναν χειρισμούς από ένα μόνο ερευνητή. Αφού ταΐστηκαν από το 2^ο έως το 12^ο μήνα της ζωής τους, είκοσι από τους ποντικούς είχαν έκθεση στη νευροτοξίνη MPTP, υπό τη μορφή ενδοπεριτοναϊκής ένεσης. Οι υπόλοιποι ποντικοί έλαβαν ενδοπεριτοναϊκά φυσιολογικό ορό 0,9%, με παρόμοιο σχήμα. Το σχήμα που επιλέχθηκε για την MPTP είχε σκοπό να προκαλεί μια μέτρια ντοπαμινεργική απονεύρωση. Δύο εβδομάδες μετά την έγχυση της MPTP, οι ποντικοί θανατώθηκαν και συλλέχθηκαν οι εγκεφαλοι τους προς περαιτέρω μελέτη. Στα αποτελέσματα του πειράματος, παρατηρήθηκε αυξημένη συγκέντρωση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στο μετωπιαίο φλοιό ποντικών με υψηλή πρόσληψη ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων για διάστημα 10 μηνών (2^ος έως 12^ος μήνας της ζωής τους), χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μετά από έγχυση MPTP. Οι ερευνητές αποκάλυψαν νευροπροστατευτική δράση σε ποντικούς που είχαν τραφεί με δίαιτα με υψηλές συγκεντρώσεις ω-3 λιπαρών οξέων και επιπλέον νευροτοξική δράση σε ποντικούς στους οποίους έγινε έγχυση MPTP. Ιδιαίτερα έκδηλος είναι ο προστατευτικός ρόλος των αυξημένων συγκεντρώσεων ω-3 λιπαρών οξέων σε νευρώνες της μέλαινας ουσίας. Επιπλέον, η βλαπτική επίδραση της MPTP σε νευρώνες της μέλαινας ουσίας μειώθηκε σε ποντικούς που τρέφονταν με υψηλές συγκεντρώσεις ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Παρόμοιες προγενέστερες μελέτες είχαν αποδείξει τα ευεργετικά αποτελέσματα των ω-3 λιπαρών οξέων σε πλήθος άλλων νοσημάτων, όπως τη σχιζοφρένεια, τη νόσο Alzheimer [116], [117] και σε ένα είδος παρκινσονισμού σε μη ανθρώπινο μοντέλο [118]. Το ερώτημα που έθεσε αυτή η μελέτη ήταν αν ανοίγεται ένας νέος δρόμος θεραπείας για τους ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον. Επισημαίνεται πως στη σύγχρονη κοινωνία, η μη κατανάλωση ψαριών, πηγή λιπαρών οξέων, οδηγεί σε υποκατανάλωση αυτών των συστατικών. Ωστόσο, η λήψη φθηνών συμπληρωμάτων ή η αλλαγή στον τρόπο ζωής μπορεί να δώσει λύση και σε αυτό το

πρόβλημα. Η παρούσα μελέτη δείχνει την ανάγκη περαιτέρω έρευνας για το νευροπροστατευτικό ρόλο των ω-3 λιπαρών οξέων.

Συνεχίζουμε την αναδρομή μας με ένα άρθρο που δημοσιεύθηκε τον Φεβρουάριο του 2012 στο Movement Disorders, με τίτλο «The Association between Mediterranean Diet Adherence and Parkinson's Disease» [95]. Πρόκειται για άρθρο ιδιαίτερος σχετικό με τη δική μας μελέτη, γι' αυτό θα γίνει μια εκτενής περιγραφή αυτού. Οι ερευνητές ξεκίνησαν τη μελέτη γνωρίζοντας το μειωμένο κίνδυνο για νόσο του Alzheimer, καρδιαγγειακές νόσους και για κάποιους καρκίνους όσων ακολουθούσαν τη Μεσογειακή διατροφή. Έτσι, στόχος της μελέτης έγινε να αποδείξουν αν πράγματι υπάρχει συσχέτιση της Μεσογειακής διατροφής με τη νόσο του Πάρκινσον και ιδιαίτερα με την ηλικία εμφάνισης της νόσου.

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη συλλέχθηκαν τα έτη 1996 έως 1998. Πρόκειται για 257 ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον. Συγκεκριμένα 209 ασθενείς του Κέντρου για τη Νόσο του Πάρκινσον στο πανεπιστήμιο Columbia στη Νέα Υόρκη και 48 ασθενείς – συμμετέχοντες σε μία άλλη έρευνα (WHICAP, Washington Heights–Inwood Columbia Aging Project) [119], [120]. Ακόμα, στη μελέτη συμμετείχαν 198 συμμετέχοντες – μάρτυρες. Από το σύνολο των συμμετεχόντων εξαιρέθηκαν 4, λόγω ελλειπών στοιχείων. Για τη συλλογή των διατροφικών στοιχείων χρησιμοποιήθηκε ένα ερωτηματολόγιο, που εκτιμούσε τη μέση κατανάλωση κάποιων τροφίμων το προηγούμενο έτος. Στη συνέχεια προσδιορίστηκε ένα Medi σκορ με βάση τη μέθοδο της Τριχοπούλου και συν., όπως είχε γίνει και σε άλλες μελέτες σχετικές με τη διατροφή και τη νόσο Alzheimer. Συγκεκριμένα υπολογίζεται το σύνολο της θερμιδικής πρόσληψης (σε kcal) και επίσης η πρόσληψη μιας από τις ακόλουθες 7 κατηγορίες τροφίμων: γαλακτοκομικά προϊόντα, κρέας, φρούτα, λαχανικά, όσπρια, δημητριακά και ψάρια. Στους συμμετέχοντες δίνονταν 1 βαθμός εάν η πρόσληψη για κάποιο από τα «ευεργετικά» συστατικά (φρούτα, λαχανικά, όσπρια, δημητριακά και ψάρια) ήταν πάνω από τη μέση τιμή για το φύλο τους ή εάν η πρόσληψη για κάποιο από τα «επιζήμια» συστατικά ήταν κάτω από τη μέση τιμή για το φύλο τους ή εάν είχαν καλό λόγο

μονοακόρεστων προς κορεσμένα λιπαρά οξέα και μικρή ή μέτρια κατανάλωση αλκοόλ. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις δίνονταν βαθμός 0. Έτσι, προέκυπτε ένα Medi σκορ 0-9, με τη μεγαλύτερη βαθμολογία να δηλώνει μεγαλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή. Ακολούθως συγκρίθηκαν τα δημογραφικά, τα κλινικά και τα διατροφικά χαρακτηριστικά των ασθενών – συμμετεχόντων και των μαρτύρων. Επίσης, αξιολογήθηκαν τα δημογραφικά και κλινικά τους χαρακτηριστικά σε σχέση με την προσκόλλησή τους στη Μεσογειακή διατροφή. Ακόμα, εκτιμήθηκε η σχέση νόσου του Πάρκινσον και προσκόλλησης στη Μεσογειακή διαίτα, ενώ έγινε προσαρμογή με το φύλο, την ηλικία, την εκπαίδευση ή την εθνικότητα. Εξετάσθηκαν συσχετίσεις καθεμιάς από τις παραπάνω τροφές με τη νόσο του Πάρκινσον. Τέλος, εξετάσθηκαν συσχετίσεις των παραπάνω τροφών και της Μεσογειακής διαίτας στο σύνολό της με την ηλικία έναρξης της νόσου του Πάρκινσον.

Στα αποτελέσματά τους βρέθηκε πως οι ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον ήταν νεότεροι, με υψηλότερη εκπαίδευση και χαμηλότερη προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή. Ακόμα, η προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή δε φάνηκε να σχετίζεται με την εκπαίδευση, το φύλο, τη φυλή και τη θερμιδική πρόσληψη. Η συσχέτιση μεταξύ της νόσου του Πάρκινσον και της προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή βρέθηκε στατιστικά σημαντική, μετά από προσαρμογή για τα δημογραφικά στοιχεία και τη θερμιδική πρόσληψη. Συγκεκριμένα, για κάθε επιπλέον βαθμό στο Medi σκορ βρέθηκε 14% μικρότερη πιθανότητα για νόσο του Πάρκινσον. Στους συμμετέχοντες – ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον, η μέση ηλικία έναρξης της νόσου φάνηκε πως ήταν τα 61,7 έτη. Σημειώθηκε πως όσο μεγαλύτερη η προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή τόσο μεγαλύτερη η ηλικία έναρξης της νόσου. Επομένως, φάνηκε σαφώς πως η προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή συνδέεται με μικρότερο κίνδυνο για νόσο του Πάρκινσον και με μεγαλύτερη ηλικία έναρξης της νόσου και μάλιστα με τρόπο «δοσο-εξαρτώμενο». Επιπλέον, δε βρέθηκαν συσχετίσεις με συγκεκριμένα συστατικά, αντίθετα φάνηκε να βοηθά η προσκόλληση στη Μεσογειακή διαίτα στο σύνολό της. Προηγούμενες έρευνες που μελέτησαν ξεχωριστά θρεπτικά συστατικά είχαν

αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η μεγαλύτερη, ωστόσο, προοπτική μελέτη αφορούσε διατροφικά πρότυπα στο σύνολό τους και έδειξε τον προστατευτικό ρόλο της Μεσογειακής διατροφής όσο αφορά στη νόσο του Πάρκινσον τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες [121]. Η ίδια προσέγγιση ακολουθήθηκε σε παρόμοιες μελέτες που αφορούσαν τη νόσο Alzheimer και άλλες μη νευρολογικές νόσους. Ο μηχανισμός αυτού του προστατευτικού ρόλου της Μεσογειακής διαίτας είναι άγνωστος. Στη βιβλιογραφία σε μελέτες για τη νόσο Alzheimer καθοριστικοί υπήρξαν δύο παράγοντες: η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες. Το οξειδωτικό στρες βρέθηκε να ενοχοποιείται και για την παθογένεια της νόσου του Πάρκινσον [109]. Το ίδιο αποδείχθηκε και για τον παράγοντα φλεγμονή. Έτσι η βιταμίνη C, η βιταμίνη E και άλλα αντιοξειδωτικά και αντιφλεγμονώδη φάνηκε πως σχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο για τη νόσο. Σε αυτή τη μελέτη, όπως και σε προηγούμενες, υπήρξαν περιοριστικοί παράγοντες. Βασικός ανάμεσα σε αυτούς είναι η μειωμένη όσφρηση σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον, που επηρεάζει τις διατροφικές τους επιλογές. Το ίδιο μπορεί να γίνει και με ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη νόσο. Άλλοι περιοριστικοί παράγοντες στη μελέτη είναι η διάθεση και το γνωσιακό επίπεδο των ασθενών με νόσο του Πάρκινσον που συγχέουν τα αποτελέσματα. Επιπρόσθετος περιοριστικός παράγοντας ήταν το μικρό μέγεθος της μελέτης που δεν επέτρεψε περαιτέρω μετα-αναλύσεις. Επιπλέον, πρέπει να γίνει σαφές ότι ενώ η προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή φαίνεται να προστατεύει από τη νόσο του Πάρκινσον, αντίστροφη συσχέτιση δεν επιβεβαιώθηκε. Τέλος, δε θα μπορούσαμε να παραλείψουμε τα «συν» της μελέτης. Χρησιμοποιήθηκε ένα ιδιαίτερος έγκυρο ερωτηματολόγιο και μία καθιερωμένη μέθοδος υπολογισμού του Medi σκορ. Οι συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν κλινικά για τη διάγνωση της νόσου του Πάρκινσον με βάση τις κινητικές τους διαταραχές. Τα αποτελέσματα προσαρμόστηκαν για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, όπως τα δημογραφικά και κλινικά τους χαρακτηριστικά. Τέλος, αποτελεί πολυεθνική μελέτη, κάτι που αυξάνει το κύρος της στη διεθνή κοινότητα.

Το τελευταίο άρθρο που θα μας απασχολήσει έχει τίτλο «The emerging role of nutrition in Parkinson's disease» και δημοσιεύθηκε το Μάρτιο του 2014 στο *Frontiers in Aging Neuroscience* [98]. Στο συγκεκριμένο άρθρο δε γίνεται αναφορά σε μία δίαιτα ως ολοκληρωμένο διατροφικό πρότυπο, όπως η Μεσογειακή δίαιτα, αλλά σε μεμονωμένα διατροφικά συστατικά. Γι' αυτό θα δώσουμε προσοχή στα κύρια σημεία αυτού του άρθρου, στα περισσότερο σχετικά με το δικό μας θέμα. Ήταν ήδη γνωστό πως διάφορα συστατικά τροφών μπορεί να προκαλούν νευροπροστασία στη νόσο του Πάρκινσον. Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να βρεθούν συστατικά τροφών που θα μπορούσαν να προκαλέσουν ή να επιβραδύνουν τη νόσο. Στις τροφές που αυξάνουν τον κίνδυνο για τη νόσο του Πάρκινσον συγκαταλέγονται τα γαλακτοκομικά προϊόντα τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες. Μάλιστα παρατηρήθηκε πως όσοι καταναλώνουν αυξημένες ποσότητες γαλακτοκομικών προϊόντων, συχνά έχουν χαμηλά επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό τους. Το τελευταίο σχετίζεται αντίστροφα με τη νόσο του Πάρκινσον [122]. Αξιοσημείωτο είναι πως τονίστηκε η ιδιαίτερη συσχέτιση του γάλακτος με τη νόσο του Πάρκινσον, αλλά όχι του τυριού ή του γιαουρτιού [123]. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την αναγνώριση εκείνων των συστατικών του γάλακτος που είναι επιβλαβή ως προς τη νόσο του Πάρκινσον. Συνεχίζοντας με τις τροφές που προκαλούν μείωση ή επιβράδυνση της νόσου του Πάρκινσον συναντάμε τα φρούτα, λαχανικά και τα ψάρια. Τα φρούτα και τα λαχανικά είναι πηγές αντιοξειδωτικών, όπως οι βιταμίνες A, B, C και E, που σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον υπάρχουν μόνο σε χαμηλά επίπεδα. Πρόσφατη μελέτη έθεσε προσοχή στην αντιοξειδωτική ιδιότητα του ροδιού, που ενώ είχε νευροπροστατευτικό ρόλο στη νόσο Alzheimer, δε φάνηκε να έχει τα ίδια αποτελέσματα στη νόσο του Πάρκινσον [124]. Επιπλέον, η διαιτητική πρόσληψη νικοτίνης, που υπάρχει σε λαχανικά όπως οι ντομάτες, οι πατάτες και οι πιπεριές, βρέθηκε να σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο νόσου του Πάρκινσον σε άνδρες και γυναίκες που δεν είχαν καπνίσει ποτέ [125]. Τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν σαφή νευροπροστατευτικό ρόλο σε πολλές νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Μία μελέτη του 2008 έδειξε πως μειώνουν την κατάθλιψη σε ασθενείς με νόσο

του Πάρκινσον. Ακόμα, σ' αυτό το review άρθρο γίνεται λόγος για το νευροπροστατευτικό ρόλο της σόγιας σε αρουραίους μετά ωοθηκεκτομή [126], οπότε χρήζει διερεύνησης ο ρόλος της σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με νόσο του Πάρκινσον. Στη συνέχεια του άρθρου συναντάμε την καφεΐνη, μία από τις ευρέως διαδεδομένες ουσίες. Ήδη υπήρχαν μελέτες που έδειχναν μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της καφεΐνης, είτε μέσω καφέ είτε από άλλες πηγές, και νόσου του Πάρκινσον [127]. Προηγούμενες μελέτες απέδειξαν πως η λήψη καφεΐνης επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου μέσω του ανταγωνισμού των υποδοχέων αδενοσίνης A2A. Η αναστολή της νευρομεταβίβασης του γλουταμινικού, χρησιμοποιώντας υποδοχείς αδενοσίνης A2A, μπορεί να ανακουφίσει από τα κινητικά συμπτώματα και να παρέχει νευροπροστασία ακόμα και σε προχωρημένα στάδια της νόσου του Πάρκινσον [128]. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν μελέτες με μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν οιστρογόνο-θεραπεία. Ενώ, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δε λαμβάνουν θεραπεία με ορμόνες, έχουν τα ίδια νευροπροστατευτικά αποτελέσματα με τους άνδρες μετά τη λήψη καφεΐνης, σε εκείνες που λαμβάνουν θεραπεία με ορμόνες, η λήψη καφεΐνης συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο νόσου του Πάρκινσον [105]. Όσο αφορά στο τσάι, πολλές είναι οι μελέτες που ασχολήθηκαν με αυτό και τη σχέση του με τη νόσο του Πάρκινσον. Άλλες μελέτες έδειξαν πως η τακτική του κατανάλωση σε πληθυσμό της Κίνας προστατεύει από τη νόσο [129], σε άλλες μελέτες επιβεβαιώθηκε πως η κατανάλωση 2 φλυτζανιών τσαγιού την ημέρα μειώνει τον κίνδυνο για νόσο του Πάρκινσον [130], ενώ υπήρξαν και μελέτες που απέδειξαν πως η κατανάλωση άνω των τριών φλυτζανιών τσαγιού την ημέρα μπορούσε να επιβραδύνει την εμφάνιση κινητικών συμπτωμάτων της νόσου [131]. Ωστόσο, σε καμία από τις παραπάνω μελέτες δεν έγινε διάκριση μεταξύ πράσινου ή μαύρου τσαγιού. Επόμενες μελέτες προσπάθησαν να διακρίνουν αυτά τα δύο είδη τσαγιού. Αξιοσημείωτο είναι πως προσφάτως από προκλινικές μελέτες, δοκιμάζονται οι πολυφαινόλες του πράσινου τσαγιού στη θεραπεία ασθενών με αρχικό στάδιο νόσου του Πάρκινσον. Ο παράγοντας αλκοόλ είναι ο επόμενος που θα μας απασχολήσει. Τα αποτελέσματα των επιδημιολογικών μελετών είναι

αντικρουόμενα. Οι περισσότερες μελέτες δεν αποκαλύπτουν κάποια ιδιαίτερη σχέση μεταξύ αλκοόλ και κινδύνου νόσου του Πάρκινσον. Ωστόσο, πρόσφατη μελέτη έχει δείξει πως η χαμηλή έως μέτρια κατανάλωση μύρας μπορεί να σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο για τη νόσο, ενώ η μεγαλύτερη κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για τη νόσο [132]. Επιπλέον, κάποια συστατικά του κόκκινου κρασιού μπορεί να έχουν νευροπροστατευτική δράση στη νόσο του Πάρκινσον. Το παραπάνω έχει φανεί από μελέτες σε ζώα, αλλά δεν έχει αποδειχθεί ακόμα σαφής συσχέτιση μεταξύ κόκκινου κρασιού και νόσου του Πάρκινσον μέσα από επιδημιολογικές μελέτες [97]. Τελευταίο μέρος αυτής της εργασίας είναι η απαρίθμηση εκείνων των συστατικών που έχουν αμφίβολο ρόλο στη νόσο του Πάρκινσον. Πρώτο τέτοιο συστατικό αποτελεί το λίπος. Συγκεκριμένα, μελέτες σε τρωκτικά έδειξαν πως δίαιτες πλούσιες σε λίπος επιδεινώνουν την εξέλιξη του παρκινσονισμού [133]. Ομοίως στους ανθρώπους, σε επιδημιολογικές μελέτες, βρέθηκε πως όσο μεγαλύτερη η πρόσληψη ζωικού λίπους τόσο υψηλότερος ο κίνδυνος για νόσο του Πάρκινσον [134]. Ωστόσο, σε άλλες μελέτες δε βρέθηκε καμία σημαντική συσχέτιση. Σε άλλες πάλι βρέθηκε πως τα πολυακόρεστα και τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα έχουν αντιφλεγμονώδεις και νευροπροστατευτικές δράσεις [135]. Μάλιστα, βρέθηκε πως νεαρά ζώα με διαιτητικές ανεπάρκειες σε μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα είχαν μειωμένη εγκεφαλική λειτουργία [136]. Το κρέας, που αποτελεί κύρια πηγή ζωικού λίπους, είναι ένα άλλο συστατικό για το οποίο έχουν γίνει περιορισμένες εργασίες για τη σχέση του με τη νόσο του Πάρκινσον. Μία ενδιαφέρουσα, πρόσφατη μελέτη έδειξε πως η κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος και αλλαντικών στις γυναίκες συνδέεται παραδόξως αντίστροφα με τη νόσο του Πάρκινσον [136]. Απαιτούνται σαφώς περισσότερες μελέτες για να συμπληρώσουν τις γνώσεις μας για αυτή την πιθανή συσχέτιση. Ομοίως αμφίβολα είναι τα αποτελέσματα όταν αναφερόμαστε στη σχέση της νόσου του Πάρκινσον με τους υδατάνθρακες. Χρειάζεται έρευνα σχετικά με την ποσότητα και το είδος των υδατανθράκων που πιθανώς θα προσέφεραν όφελος στη νόσο. Τελευταίο κομμάτι αυτής της μελέτης

αποτελούν οι βιταμίνες D, C και E. Είναι γνωστή η ανεπάρκεια της βιταμίνης D σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον [137]. Αυτό όμως είναι η αιτία ή η συνέπεια της νόσου; Σε πειραματικά ζωικά μοντέλα, η πρόσληψη βιταμίνης D βρέθηκε να επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου [138], όμως στους ανθρώπους η υψηλή πρόσληψη βιταμίνης D φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο για νόσο του Πάρκινσον [139]. Άλλη πάλι πρόσφατη μελέτη έδειξε πως συμπληρώματα διατροφής D3 σταθεροποιούν τους ασθενείς ως προς τα κινητικά τους συμπτώματα σε σχέση με όσους ελάμβαναν placebo [140]. Για τη βιταμίνη C υπήρξαν μελέτες που τη συνέδεσαν με αυξημένο κίνδυνο για τη νόσο του Πάρκινσον [141] και άλλες που έδειξαν μέχρι και 40% μείωση αυτού του κινδύνου [142]. Δεν έγινε λόγος όμως για το αν μας ενδιαφέρει η διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης C ή τα συμπληρώματα διατροφής αυτής. Παρόμοια ασάφεια προκύπτει και από τις μελέτες που αναφέρονται στη βιταμίνη E, αφού άλλες δείχνουν το σαφή αντιοξειδωτικό και νευροπροστατευτικό της ρόλο και άλλες δεν αναγνωρίζουν κάποια νευροπροστατευτικά οφέλη αυτής. Τελειώνοντας αυτή τη βιβλιογραφική αναδρομή πρέπει να σημειώσουμε πως οι ερευνητές έχουν πια στραφεί στη μελέτη ολοκληρωμένων διατροφικών προτύπων και όχι μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών.

Κεφάλαιο 4

Υλικό – Μέθοδος

Σκοπός της δικής μελέτης είναι να εκτιμήσουμε την πιθανότητα αρχόμενης νόσου του Πάρκινσον σε ηλικιωμένους ασθενείς και να εξετάσουμε μια πιθανή συσχέτιση ανάμεσα σε αυτή και τη Μεσογειακή διαίτα και τις διατροφικές συνήθειες σε μία μεγάλη αντιπροσωπευτική ομάδα, που να προέρχεται από ελληνικό πληθυσμό και συγκεκριμένα από την πόλη της Λάρισας. Για το σκοπό αυτό, το 2006 δανειστήκαμε στοιχεία από το δημοτολόγιο του Δήμου Λαρισαίων. Το αρχείο υπήρχε και σε ηλεκτρονική μορφή. Έτσι με τη χρήση ειδικού λογισμικού, έγινε τυχαιοποιημένη δειγματοληψία ατόμων μεγαλύτερων των 65 ετών, στρωματοποιημένων ανά φύλο και πενταετία.

Ερωτηματολόγια

Ακολούθως, ετοιμάσαμε ένα ερωτηματολόγιο για το οποίο θα γίνει μία σύντομη περιγραφή παρακάτω. Αρχικά, ζητούσαμε κάποια δημογραφικά στοιχεία, δηλαδή ηλικία, φύλο, επάγγελμα, επίπεδο εκπαίδευσης, τόπος κατοικίας. Ακολουθούσε λεπτομερές οικογενειακό ιστορικό και ιατρικό ιστορικό των συμμετεχόντων, με καταγραφή και της φαρμακευτικής τους αγωγής. Ιδιαίτερη έμφαση δώσαμε στην ύπαρξη νευρολογικού ιστορικού τόσο στο συμμετέχοντα όσο και σε κάποιο μέλος της οικογένειάς τους. Ξεχωριστή θέση κατείχε το κεφάλαιο των εγκεφαλικών επεισοδίων. Σε περίπτωση που υπήρχε στο ατομικό αναμνηστικό αναφορά σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καταγράφαμε λεπτομέρειες για το είδος, τη βαρύτητα του επεισοδίου, τον τρόπο έναρξης αυτού, την τυχόν εισαγωγή του συμμετέχοντα σε νοσοκομείο, την ύπαρξη ή όχι υπολειπόμενης

συμπτωματολογίας ή διαταραχών της μνήμης μετά το επεισόδιο και την εφαρμογή ή όχι θεραπείας αποκατάστασης. Ζητούσαμε από τους συμμετέχοντες να φωτοτυπήσουμε τυχόν ενημερωτικά σημειώματα από το νοσοκομείο σχετικά με το εγκεφαλικό επεισόδιο και πορίσματα CT ή MRI εγκεφάλου. Άλλο κομμάτι του ερωτηματολογίου ήταν σχετικό με το κοινωνικο-οικονομικό τους επίπεδο. Εδώ ζητούσαμε πληροφορίες σχετικά με την κατοικία τους, την κοινωνική τους ασφάλιση, τις διακοπές τους, τον τρόπο μετακίνησής τους κ.ά.. Ιδιαίτερης σημασίας ήταν το μέρος του ερωτηματολογίου που αφορούσε το ιστορικό καπνίσματος, καφεΐνης και αλκοόλ των συμμετεχόντων. Υπήρχαν ερωτήσεις που αφορούσαν το τελευταίο έτος, την ηλικία έναρξης των παραπάνω έξεων και τη διάρκειά τους. Μας ενδιέφερε αν είχε γίνει ποτέ διακοπή αυτών και στην περίπτωση του καπνίσματος καταγράφαμε την περίπτωση των «ποτέ-καπνιστών». Ακόμα, οι συμμετέχοντες ερωτούνταν αν κατέφυγαν στο κάπνισμα γνωρίζοντας τα δεδομένα που ενισχύουν την προστατευτική δράση του καπνίσματος στη νόσο. Μας ενδιέφερε ακόμα το είδος του καφέ (decaffeinated coffee ή όχι, με γάλα ή όχι), η συχνότητα (προσδιορισμένη σε κούπες/ημέρα) και οι άλλες πηγές λήψης καφεΐνης (τσάι, coca-cola, red bull...). Προσπαθήσαμε τέλος να εντοπίσουμε τα άτομα εκείνα που είχαν παράλληλη κατανάλωση και των τριών παραγόντων (καφεΐνης, αλκοόλ και τσιγάρου). Στις γυναίκες υπήρξε και ένα μικρό μέρος που αφορούσε το γυναικολογικό τους ιστορικό, με ερωτήσεις σχετικές με τον εμμηνορρυσιακό τους κύκλο και τις εγκυμοσύνες ή αποβολές τους. Στη συνέχεια, καταγράφαμε υποκειμενικές απαντήσεις τους σχετικά με την κινητικότητα τους. Έτσι, εκτιμούσαμε τη λειτουργικότητα των συμμετεχόντων κατά το τελευταίο έτος με τη λήψη της κλίμακας καθημερινών δραστηριοτήτων Blessed και την κλίμακα Lawton και μια κλίμακα υποκειμενικής αναφοράς της σωματικής λειτουργικότητας τον τελευταίο μήνα (κλίμακα του Columbia University). Με βάση αυτές τις εκτιμήσεις προσδιορίζαμε κατά πόσο ο συμμετέχων είναι λειτουργικά ανεξάρτητος σε διάφορες δραστηριότητες της καθημερινής ζωής, όπως μετακίνηση, φαγητό, ντύσιμο, καθαριότητα, χειρισμό χρημάτων, χρήση διαφόρων απλών συσκευών.

Καταγράψαμε, επίσης, αν ο ίδιος ο συμμετέχοντας είχε επισημάνει κάποια υποκειμενικά συμπτώματα διαταραχής της μνήμης του, τη χρονολογία στην οποία τοποθετεί την έναρξη τους, αν η έναρξη ήταν αιφνίδια ή όχι, αν υπάρχει προοδευτική επιδείνωση των συμπτωμάτων κ.ά.. Ακολούθως διερευνούσαμε την τυχόν παρουσία κατάθλιψης, άγχους και την ψυχιατρική κατάσταση των συμμετεχόντων με βάση αντίστοιχες ευρέως διαδεδομένες κλίμακες. Ξεχωριστό κεφάλαιο αποτέλεσε αυτό του ύπνου. Ζητούσαμε πληροφορίες σχετικά με την ποσότητα και την ποιότητα του ύπνου και τυχόν διαταραχές αυτού. Επιπλέον, διερευνούσαμε σε όλους τους συμμετέχοντες το ενδεχόμενο ύπαρξης του συνδρόμου ανήσυχων κάτω άκρων (RLS). Πριν προχωρήσουμε στην κλινική εξέταση ρωτούσαμε τους συμμετέχοντες αν τυχόν είχαν χρησιμοποιήσει στη ζωή τους φυτοφάρμακα. Τα αποτελέσματα ήταν ιδιαίτερος αποκάλυπτικά, μιας και απευθυνόμασταν κατά κύριο λόγο σε αγροτικό πληθυσμό. Σε περίπτωση που υπήρχε χρήση φυτοφαρμάκων, ακολουθούσε ένα μακροσκελές ερωτηματολόγιο για την έναρξη χρήσης αυτών, την ποσότητα, τη συχνότητα, το είδος των φυτοφαρμάκων που χρησιμοποιούσαν και κυρίως τους τρόπους προφύλαξης – ασφαλείας που εφαρμόζαν.

Ακολουθούσε σε όλους τους συμμετέχοντες αδρή νευρολογική εξέταση. Αυτή περιελάμβανε έλεγχο επιπέδου συνείδησης, εγκεφαλικών συζυγιών, πυραμιδικού συστήματος, επιπολής και εν τω βάθει αισθητικότητας, παρεγκεφαλιδικών δοκιμασιών, εξωπυραμιδικού συστήματος, τενόντιων και παθολογικών αντανακλαστικών, μυϊκού συστήματος, στάσης, βάδισης, γραφής και λόγου. Γινόταν επίσης αντικειμενική μέτρηση της σωματικής λειτουργικότητας (χρονομέτρηση 1m και 4m βάδισης), μέτρηση αρτηριακής πίεσης, σφύξεων, ακουστικής και οπτικής οξύτητας και εξέταση για πιθανή εξωπυραμιδική συνδρομή (UPDRS) ή παρουσία ιδιοπαθούς τρόμου (σχεδίαση σε χαρτί χαρακτηριστικής σπείρας, ξεχωριστά με το δεξί και το αριστερό χέρι). Ακολουθούσε ποσοτικοποίηση της μυϊκής ισχύος του επικρατούς άνω άκρου με χρήση δυναμόμετρου.

Ακολούθως καταγράψαμε τις διανοητικές και κοινωνικές δραστηριότητες του συμμετέχοντα κατά τη διάρκεια του ελεύθερου χρόνου του στο τελευταίο έτος από τη συνέντευξη. Εκτιμούσαμε την ενασχόληση του συμμετέχοντα με διάφορα χόμπι, το βαθμό συμμετοχής του σε διάφορες δραστηριότητες, αν έβγαινε έξω για περπάτημα ή για ψώνια, αν είχε επαρκή σωματική άσκηση, αν δεχόταν επισκέψεις από συγγενείς ή φίλους στο σπίτι του ή αν έβγαινε ο ίδιος έξω για να επισκεφθεί φίλους ή συγγενείς. Καταγράψαμε ακόμα αν πήγαινε ταξίδια, κινηματογράφο, σε εστιατόρια ή για αθλητικές δραστηριότητες, και άλλες λεπτομέρειες σχετικές με διανοητικές δραστηριότητες όπως αν διάβαζε περιοδικά, εφημερίδες, βιβλία, αν έβλεπε τηλεόραση, αν άκουγε ραδιόφωνο, αν έπαιζε παιχνίδια σκέψης και προβληματισμού, αν επισκέπτονταν διάφορους χώρους εκπαίδευσης όπως μουσεία ή αν παρακολουθούσε κάποια μαθήματα. Εκτιμούσαμε έτσι την ύπαρξη και την έκταση του κοινωνικού δικτύου των συμμετεχόντων, το βαθμό της κοινωνικής αλληλεπίδρασης και την πιθανή ύπαρξη κοινωνικής απομόνωσης. Λαμβάναμε πληροφορίες σχετικά με την έκταση και τη συχνότητα των κοινωνικών επαφών μέσα και έξω από το στενό οικογενειακό κύκλο με την καταγραφή των κοινωνικών επαφών με τα παιδιά, τους συγγενείς και τους φίλους του συμμετέχοντα τον τελευταίο μήνα.

Τελευταίο κομμάτι του ερωτηματολογίου μας ήταν αυτό που αφορούσε τις διατροφικές προτιμήσεις των συμμετεχόντων. Κάναμε καταγραφή της διαιτητικής πρόσληψης και της διατροφικής κατάστασης των συμμετεχόντων με ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και με ένα σύντομο ερωτηματολόγιο εκτίμησης του διατροφικού κινδύνου. Το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων ήταν ένα ημι-ποσοτικοποιημένο ερωτηματολόγιο, το οποίο περιελάμβανε 65 τρόφιμα ή ομάδες τροφίμων που καταναλώνονται σχετικά συχνά από τον ελληνικό πληθυσμό και απαρτίζουν τη βασική διαίτα του, καθώς και 10 ερωτήσεις για επιλεγμένες διατροφικές συμπεριφορές, όπως οι γευματικές συνήθειες. Επίσης χρησιμοποιήσαμε το ερωτηματολόγιο «Determine your nutritional health checklist», το οποίο περιελάμβανε 10 ερωτήσεις και σύμφωνα με τις

απαντήσεις σε αυτές, οι συμμετέχοντες κατατάσσονταν σε χαμηλού, μέτριου ή υψηλού διατροφικού κινδύνου. Παράλληλα αξιολογούσαμε τη σωματική δραστηριότητά τους με ένα σύντομο ερωτηματολόγιο, το Harokopio Physical Activity Questionnaire (HAPAQ). Το ερωτηματολόγιο ανέχνευε τη σωματική δραστηριότητα στην εργασία και τη μετακίνηση προς αυτή. Ακολουθούσε η εκτίμηση της σωματικής δραστηριότητας στο σπίτι με ερωτήσεις που αφορούσαν τη διάρκεια του ύπνου, της καθιστικής ζωής και της ενασχόλησης με διάφορες ελαφριές ή βαριές εργασίες εντός σπιτιού και τέλος ερωτήσεις σχετικές με τη σωματική δραστηριότητα και την άσκηση στον ελεύθερο χρόνο του συμμετέχοντα.

Αιμοληψία

Αφού συλλέξαμε τις παραπάνω πληροφορίες, προχωρούσαμε σε αιμοληψία από τους συμμετέχοντες. Από το ληφθέν αίμα χρησιμοποιούσαμε 6ml για τη λήψη ορού (φυγοκέντρωση 3500 στροφές/λεπτό για 5λεπτά). Ο ορός που λαμβάναμε κατανέμονταν σε μικρές ποσότητες (200μl) σε φιαλίδια, τα οποία τοποθετούνταν ακολούθως σε ψύξη -80o C. Παράλληλα, τοποθετούσαμε αίμα και σε φιαλίδια με αντιπηκτικό EDTA, τα οποία φυγοκεντρώνταν στις 1500 στροφές/λεπτό για 5λεπτά. Από τα φυγοκεντρημένα φιαλίδια συλλέγονταν η στιβάδα των λευκών αιμοσφαιρίων, η οποία διατηρούνταν σε κατάλληλα φιαλίδια στους 20o C.

Καταγραφή και αξιολόγηση

Επιπλέον δημιουργήσαμε ένα ηλεκτρονικό αρχείο SPSS με όλα τα στοιχεία που συλλέξαμε, από το οποίο θα ήταν δυνατή στη συνέχεια η στατιστική αξιολόγησή τους.

Ακολουθούσαν τακτικές συναντήσεις νευρολόγων και νευροψυχολόγων της ομάδας, στις οποίες αποφασίζονταν η παρουσία ή μη νόσου του Πάρκινσον στους συμμετέχοντες με βάση τις επιδόσεις τους στις διάφορες δοκιμασίες και κλίμακες, που αξιολογούσαν λειτουργικές δραστηριότητες, ικανότητες αυτοεξυπηρέτησης, υποκειμενικά συμπτώματα μνήμης, κοινωνικές και άλλες δραστηριότητες καθώς και την κλινική τους εξέταση για εξωπυραμιδικά σημεία και τη UPDRS. Επίσης, μας ενδιέφερε η ηλικία έναρξης της νόσου και ιδιαιτέρως το διαιτητικό τους προφίλ και η «προσκόλλησή» τους στη Μεσογειακή διαίτα και πώς τυχόν αυτά συνδέονται μεταξύ τους.

Επανεκτίμηση

Μετά τη συμπλήρωση δύο ετών από την πρώτη εκτίμηση ξεκινούσαμε την επανεκτίμηση των ασθενών με ένα ερωτηματολόγιο παρόμοιο με το προηγούμενο, με το οποίο προσπαθούσαμε να βρούμε τυχόν μεταβολές στις συνήθειες των ασθενών και πιθανόν να ανιχνεύσουμε νέα περιστατικά. Και σ' αυτή την περίπτωση δώσαμε έμφαση στο ιστορικό των συμμετεχόντων, στην αδρή νευρολογική τους εξέταση και στις δοκιμασίες που αφορούσαν στη νόσο του Πάρκινσον. Σε κάθε συμμετέχοντα γινόταν αιμοληψία και καταχωρούνταν και πάλι τα δεδομένα του στο πρόγραμμα SPSS. Αξίζει να αναφερθεί πως μικρός αριθμός συμμετεχόντων αρνούσαν τη δεύτερη εξέταση ή είχαν πεθάνει ή δεν κατέστη δυνατό να τους βρούμε για άλλους λόγους.

Κεφάλαιο 5

Άρθρο: Mediterranean Diet Adherence Is Related to Reduced Probability of Prodromal Parkinson's Disease

Εισαγωγή

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι όχι απλά να υπολογίσουμε την επίπτωση της νόσου του Πάρκινσον σε ένα συγκεκριμένο πληθυσμό, κάτι που έχει γίνει στο παρελθόν σε άλλες παρόμοιες μελέτες, αλλά να εκτιμήσουμε την πιθανότητα εμφάνισης αρχόμενης νόσου και την πιθανή συσχέτιση με την «προσκόλληση» στη Μεσογειακή διαίτα σε ηλικιωμένο πληθυσμό σε δύο περιοχές στην Ελλάδα.

Υπενθυμίζουμε ξανά πως η νόσος του Πάρκινσον αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή νευροεκφυλιστική διαταραχή, που οδηγεί σε νοσηρότητα και έκπτωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Επηρεάζει περίπου το 1-2% του πληθυσμού άνω των 65 ετών και το 4-5% αυτών άνω των 85 ετών, ενώ σημειώνεται πως λόγω της αύξησης του προσδόκιμου ζωής αναμένεται αυτό το ποσοστό να αυξάνεται συνεχώς. Πρόκειται για νόσο που πολλές φορές παραμένει αδιάγνωστη για αρκετά χρόνια, ακόμα και δεκαετίες, λόγω μεμονωμένων μη κινητικών συμπτωμάτων ή λόγω δυσδιάκριτων κινητικών χαρακτηριστικών. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει κάποια ειδική θεραπεία και έτσι οι ερευνητές έχουν στραφεί στη μελέτη της αρχικής φάσης της νόσου για να προλάβουν ή να καθυστερήσουν την πρόοδό της. Προσφάτως η MDS (Movement Disorder Society) δημοσίευσε κριτήρια υπολογισμού ενός σκορ για αρχόμενη νόσο του Πάρκινσον [143]. Επιπλέον, διάφορες μελέτες εκτιμούν το ρόλο

της διατροφής και του τρόπου ζωής στη νόσο του Πάρκινσον. Κάποιες από αυτές μελετούν συγκεκριμένα κάθε φορά συστατικά τροφίμων ή φαγητά, δίνοντας αμφίβολα αποτελέσματα αφού οι άνθρωποι συνηθίζουν να τρώνε ολοκληρωμένα γεύματα με ποικιλία τροφίμων και συχνά άγνωστα συστατικά. Έτσι, προτάθηκε ο ρόλος των «διατροφικών προτύπων», δηλαδή των ολοκληρωμένων διατροφικών συνηθειών, ως μια εναλλακτική και πιο σωστή προσέγγιση στη κατανόηση του ρόλου της διατροφής σε χρόνιες νόσους [108], μεταξύ των οποίων και οι νευροεκφυλιστικές νόσοι, σε ηλικιωμένους ασθενείς [144]. Σε μελέτη σε πληθυσμό των Η.Π.Α. φάνηκε πως η «προσκόλληση» στη Μεσογειακή διαίτα οδηγεί σε μείωση του κινδύνου για νόσο του Πάρκινσον [99]. Ωστόσο, δεν υπάρχει καμία μελέτη που να συσχετίζει την «προσκόλληση» στη Μεσογειακή διαίτα με την εμφάνιση αρχόμενης νόσου του Πάρκινσον και έτσι μας δημιουργήθηκε η ανάγκη να διερευνήσουμε την παραπάνω σχέση.

Μέθοδος

Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τη μελέτη HELIAD, που έχει ήδη δημοσιευθεί [145] και αφορά σε μια μελέτη συσχέτισης της διατροφής με την ηλικία σε ηλικιωμένο πληθυσμό δύο περιοχών της Ελλάδας, στη Λάρισα και σε ένα προάστιο των Αθηνών, το Μαρούσι. Ακόμα, χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια της MDS [143], σύμφωνα με τα οποία υπολογίζεται η πιθανότητα αρχόμενης νόσου του Πάρκινσον και θα περιγραφούν αναλυτικά παρακάτω. Τέλος, χρησιμοποιήθηκε ένα λεπτομερές ποσοτικοποιημένο ερωτηματολόγιο που αφορούσε τη συχνότητα λήψης τροφίμων, ώστε να αξιολογήσουμε τους συμμετέχοντες ως προς την πρόσληψη κάποιων τροφών και να υπολογίσουμε την προσκόλλησή τους στη Μεσογειακή διαίτα.

Ξεκινάμε, λοιπόν, απ' το πρώτο σκέλος, που αφορά στο σχεδιασμό της μελέτης και στον πληθυσμό που εξετάστηκε. Βασιστήκαμε στη μελέτη HELIAD, για να επιλέξουμε το δείγμα μας, που αποτελεί μία μεγάλης κλίμακας μελέτη πληθυσμού, διεπιστημονική, με

συνεργασία πολλών επιστημόνων που σχεδιάστηκε για να μελετήσει τον επιπολασμό και την επίπτωση διαφόρων νευροψυχιατρικών διαταραχών σε ηλικιωμένο πληθυσμό της Ελλάδας και για να εκτιμήσει πιθανές συσχετίσεις με τη διατροφή. Οι συμμετέχοντες στη HELIAD επιλέχθηκαν τυχαία από ένα δείγμα πληθυσμού της κοινότητας σε δύο περιοχές της Ελλάδας, στη Λάρισα που βρίσκεται στην περιφέρεια της Θεσσαλίας και στο Μαρούσι, ένα προάστιο βορειοανατολικά της Αθήνας. Λεπτομέρειες σχετικά με τη μελέτη έχουν ήδη δημοσιευθεί [145]. Η μελέτη έχει πάρει τις απαραίτητες εγκρίσεις και περιλαμβάνει δεδομένα δημογραφικά, ιατρικά, κοινωνικά, περιβαλλοντικά, κλινικά, διατροφικά, νευροψυχολογικά και δεδομένα από την καθημερινότητα για κάθε συμμετέχοντα (βλ. Υλικό – Μέθοδος). Για αυτό το σκοπό δουλέψαμε μαζί αρμόδιοι νευρολόγοι, νευροψυχολόγοι και διαιτολόγοι και εξετάσαμε κάθε συμμετέχοντα με προσωπικές συνεντεύξεις και ερωτηματολόγια. Βασιστήκαμε σε ήδη δημοσιευμένα και εγκεκριμένα κλινικά και νευροψυχολογικά πρωτόκολλα.

Συνοπτικά, μέρος της δουλειάς μας, που ήδη αναλύσαμε στο προηγούμενο κομμάτι «Υλικό – Μέθοδος», παρουσιάζεται παρακάτω. Συλλέξαμε δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχόντων (π.χ. ηλικία, φύλο, χρόνια εκπαίδευσης κλπ), στοιχεία για τις καπνιστικές τους συνήθειες (τύπος και ποσότητα στη χρήση καπνού) και την πιθανή έκθεσή τους σε φυτοφάρμακα με βάση ένα σωστά δομημένο ερωτηματολόγιο [146]. Ακόμα, συλλέξαμε πληροφορίες για το προηγούμενο νευρολογικό τους ιστορικό, το γενικότερο ιατρικό τους ατομικό αναμνηστικό, τη φαρμακευτική τους αγωγή τη στιγμή της εξέτασης και τέλος πληροφορίες για το οικογενειακό τους ιστορικό, με ιδιαίτερη έμφαση σε αυτό που αφορούσε νευρολογικές ασθένειες. Ακολούθως, οι συμμετέχοντες εξετάζονταν για καταθλιπτικά συμπτώματα και αγχώδεις διαταραχές, με βάση την Geriatric Depression Scale (GDS) [147], [148] και τη Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [149], [150], [151], αντίστοιχα. Ακόμα, συλλέξαμε πληροφορίες για την ποιότητα και την ποσότητα του ύπνου τον προηγούμενο μήνα με βάση το κατάλληλο ερωτηματολόγιο Medical Outcomes Study (MOS)

Sleep Scale [152]. Επιπλέον, σημειώσαμε τις καθημερινές τους δραστηριότητες και τις προσωπικές τους συνήθειες, χρησιμοποιώντας την κλίμακα Blessed Dementia Scale[153]. Τα παρκινσονικά συμπτώματα και σημεία εξετάστηκαν ακολουθώντας τη γνωστή κλίμακα Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Ακόμα, σχεδιάσαμε και χορηγήσαμε ένα δομημένο ερωτηματολόγιο για να διερευνήσουμε τις διακυμάνσεις της διάθεσης, τις γνωστικές δυνατότητες, τυχόν παραισθήσεις, τα χαρακτηριστικά του REM ύπνου, τις πιθανές διαταραχές από το αυτόνομο νευρικό σύστημα και λεπτομέρειες για διαταραχές στη συνείδηση, χρησιμοποιώντας μάλιστα τα αναθεωρημένα κριτήρια της Dementia with Lewy Bodies [154]. Τα νευροψυχιατρικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων ελέγχθηκαν από την παρουσία, τη συχνότητα και τη σοβαρότητα 12 καθιερωμένων νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων τον τελευταίο μήνα, με βάση το Neuropsychiatric Inventory (NPI) [155].

Σημειώνουμε, πως η κλινική κατάσταση κάθε συμμετέχοντα αποφασίζονταν ομόφωνα σε τακτικές συναντήσεις που είχαμε όλοι οι νευρολόγοι και οι νευροψυχολόγοι, που εμπλεκόμασταν στη μελέτη.

Συνεχίζουμε με τα κριτήρια της MDS (Movement Disorder Society) και τον υπολογισμό της πιθανότητας για αρχόμενη νόσο του Πάρκινσον. Τρεις ανεξάρτητοι νευρολόγοι (NS, MX, MS) αναθεώρησαν τα ερωτηματολόγια και τις κλινικές εκτιμήσεις που περιλήφθηκαν στη μελέτη HELIAD με σκοπό να καθορίσουν μεταβλητές ως παράγοντες κινδύνου της νόσου της MDS και πρόδρομα σημεία για τη νόσο του Πάρκινσον.

Όλοι οι παράγοντες κινδύνου για τη νόσο από την MDS ήταν ήδη διαθέσιμοι (φύλο, έκθεση σε φυτοφάρμακα, χρήση καφεΐνης, πρώτου βαθμού συγγενείς με νόσο του Πάρκινσον).

Παράγοντες κινδύνου	Εργαλείο Αξιολόγησης	Αποτέλεσμα	Αριθμός ασθενών	LR+/LR-
1. Φύλο, άρρεν	Δομημένο Ερωτηματολόγιο δημογραφικών στοιχείων	Ναι	757	1.2/0.8
2. Τακτική έκθεση σε φυτοφάρμακα	Δομημένο ερωτηματολόγιο	Τακτική, επαγγελματική έκθεση σε φυτοφάρμακα ή >100 επεισόδια μη επαγγελματικής έκθεσης	184	1.5/1.0
3. Χωρίς κατανάλωση καφεΐνης	Ημι-ποσοτικοποιημένο ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων	<3 κούπες καφέ / εβδομάδα	362	1.35/0.88
4. Μη καπνιστές	Λεπτομερές ερωτηματολόγιο για τη χρήση καπνού	Ποτέ – καπνιστής	1156	1.25/0.45
5. Κληρονομικότητα	Ιατρικό ιστορικό των 1 ^{ου} βαθμού συγγενών των συμμετεχόντων	Τουλάχιστον ένας 1 ^{ου} βαθμού συγγενής με νόσο του Πάρκινσον	86	0.8 για πρώην καπνιστές (τουλάχιστον 1 pack-year) 2.5/1.0

Παράγοντες κινδύνου και LR, βασισμένα στα Movement Disorder Society's Research

Criteria for Prodromal Parkinson's Disease [147]

Ακόμα, από την MDS ήταν ήδη γνωστά πρόδρομα σημεία που σηματοδοτούν αρχόμενη νόσο του Πάρκινσον [διαταραχές συμπεριφοράς στο REM ύπνο (RBD), υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, ορθοστατική υπόταση, υποκλινικός παρκινσονισμός, δυσκοιλιότητα, δυσλειτουργία ουροποιητικού, στυτική δυσλειτουργία, κατάθλιψη ή αγχώδης διαταραχή χωρίς κατάθλιψη]

Πρόδρομα σημεία	Εργαλείο Αξιολόγησης	Σχετικά ερωτήματα / σκορ	Αποτέλεσμα (+)	n	Αριθμός ασθενών	LR+/LR-
Διαταραχές συμπεριφοράς στο REM ύπνο (RBD)	Sleep Scale of the Medical Outcomes Study	Πόσο συχνά τις τελευταίες 4 εβδομάδες πιστεύετε πως ο ύπνος σας δεν ήταν επαρκής; Περιέργα όνειρα; Περιέργες κινήσεις;	Συνεχώς ή το μεγαλύτερο διάστημα Ναι Ναι	275 110 37	368	2,3/0,76
Υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας	NPI -12	Πόσο συχνά τις τελευταίες 4 εβδομάδες νιώσατε υπνηλία ή είχατε πρόβλημα να παραμείνετε ξύπνιος ή κοιμηθήκατε 5 ή περισσότερα λεπτά κατά τη διάρκεια της ημέρας; Score	Συνεχώς ή το μεγαλύτερο διάστημα >μέσο σκόρ	1569	773	2,2/0,88

Κατάθλιψη	GDS, κλινική εκτίμηση, ιατρικό ιστορικό λήψης αγωγής	GDS score Η κατάθλιψη αποτελεί κύρια ή δευτερεύουσα αιτία του νοητικού στάτους του ασθενούς ή δεν το επηρεάζει; Λήψη αντικαταθλιπτικών φαρμάκων	GDS score >5 Ναι	268 251	383	1,8/0,85
Αγχώδης διαταραχή χωρίς κατάθλιψη	HADS, κλινική εκτίμηση, ιατρικό ιστορικό λήψης αγωγής	HADS score Το άγχος αποτελεί κύρια ή δευτερεύουσα αιτία του νοητικού στάτους του ασθενούς ή δεν το επηρεάζει; Λήψη αγχολυτικών φαρμάκων	HADS score >7 Ναι	223 278	438	1,0
Ορθοστατική υπόταση	DLB	Υποφέρετε από ορθοστατική υπόταση;	Ναι	85	85	2,1/0,9
Δυσκοιλιότητα	DLB	Υποφέρετε από δυσκοιλιότητα;	Ναι	313	313	2,2/0,8
Στυτική δυσλειτουργία	DLB	Υποφέρετε από στυτική δυσλειτουργία;	Ναι	4	4	2,0/0,9
Δυσλειτουργία ουροποιητικού	DLB, Blessed Dementia Scale	Υποφέρετε από δυσλειτουργία ουροποιητικού; Έλεγχος σφικτήρων;	Ναι Περιστασιακά ή συχνά κακή κένωση της κύστης	322 315	343	1,9/0,9
Υποκλινικός παρκινσονισμός	UPDRS	UPDRS score	>3	62	62	1,0/0,7

Κλινικά μη – κινητικά και κινητικά πρόδρομα σημεία και LR βασισμένα στα Movement Disorder Society’s Research Criteria for Prodromal Parkinson’s Disease

Όπως αναφέρεται από την MDS, η αρχική πιθανότητα για αρχόμενη νόσο του Πάρκινσον υπολογίσθηκε ανάλογα με την ηλικία των συμμετεχόντων. Εκτιμήθηκαν εξατομικευμένοι σχετικοί κίνδυνοι (LR) για κάθε παράγοντα κινδύνου και κάθε πρόδρομο σημείο της νόσου. Τιμές που δε συλλέχθηκαν πήραν την τιμή 1,0. Οι συνολικοί LR για τους

παράγοντες κινδύνου και οι συνολικοί LR για τα πρόδρομα σημεία της νόσου του Πάρκινσον υπολογίστηκαν ξεχωριστά πολλαπλασιάζοντας τους υπάρχοντες δείκτες με τους παραπάνω LR και τελικά υπολογίστηκε ένας συνολικός LR για τη νόσο. Αυτός συνδυάστηκε με την pre-test πιθανότητα για να υπολογισθεί εν τέλει μια συνολική post-test πιθανότητα αρχόμενης νόσου του Πάρκινσον.

$$\begin{aligned} \text{LR risk markers} &= \text{LR}_{\text{sex}} \times \text{LR}_{\text{pesticides}} \times \text{LR}_{\text{non-caffeine}} \times \text{LR}_{\text{non-smoking}} \times \text{LR}_{\text{genetics}} \\ \text{LR prodromal markers} &= \text{LR}_{\text{probableRBD}} \times \text{LR}_{\text{daytimesomnolence}} \times \text{LR}_{\text{constipation}} \times \text{LR}_{\text{subParkinsonism}} \times \\ &\quad \text{LR}_{\text{urinarydysfunction}} \times \text{LR}_{\text{rectiledysfunction}} \times \text{LR}_{\text{depression/anxiety}} \\ \text{Total LR} &= \text{LR risk markers} \times \text{LR prodromal markers} \\ \text{Pre-test odds} &= (\text{Pre-test probability}/100) / (1 - (\text{Pre-test probability}/100)) \\ \text{Post-test odds} &= \text{Pre-test odds} \times \text{Total LR} \\ \text{Post-test probability of prodromal PD} &= (\text{Post-test odds} / (\text{Post-test odds} + 1)) \times 100 \end{aligned}$$

Σημειώνουμε εδώ πως ορίσαμε ως αρχόμενη νόσο του Πάρκινσον μια post-test πιθανότητα μεγαλύτερη από 80% [143], [156].

Ακολούθως, θα αναλύσουμε τις διαιτητικές εκτιμήσεις μας και τις εκτιμήσεις της φυσικής κατάστασης των συμμετεχόντων. Τα παραπάνω εκτιμήθηκαν από ένα ημι-ποσοτικοποιημένο ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων (FFQ) και από το Athens Physical Activity Questionnaire, αντίστοιχα, και τα δύο σταθμισμένα για τον πληθυσμό της Ελλάδας [157]. Τα ερωτηματολόγια χορηγήθηκαν από έναν εξειδικευμένο ερευνητή σε κάθε συμμετέχοντα ή το φροντιστή του. Η «προσκόλληση» στη Μεσογειακή διαίτα αξιολογήθηκε μέσω του MeDi Score, όπως αυτό προτάθηκε από τον Παναγιωτάκο και συν. [158], [159]. Εν ολίγοις, η κατανάλωση σιτηρών, φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, πατατών, ψαριών και ελαιόλαδου σχετίζεται στενά με το πρότυπο της Μεσογειακής διαίτας και με θετικό σκορ, ενώ η κατανάλωση κρέατος και ζωικών προϊόντων, πουλερικών και προϊόντων με πλήρη λιπαρά δείχνει να αποκλίνει από το σωστό διαιτητικό πρότυπο και δίνει αρνητικό σκορ. Η

κατανάλωση αλκοόλ οδηγεί σε μία ανάστροφη U καμπύλη. Το συνολικό σκορ υπολογίζεται από 0 έως 55, με τις υψηλότερες τιμές να αντιστοιχούν σε μεγαλύτερη «προσκόλληση» στη Μεσογειακή διαίτα. Για την παρούσα μελέτη το MeDi Score χρησιμοποιήθηκε είτε σαν συνεχής μεταβλητή είτε χωρισμένο σε τεταρτημόρια: το πρώτο τεταρτημόριο Q1 δηλώνει τη χαμηλότερη «συμμόρφωση» στη Μεσογειακή διαίτα και χρησιμεύει ως τιμή αναφοράς για σύγκριση με τα υπόλοιπα Q2, Q3 και Q4, με το τελευταίο να δηλώνει τη μεγαλύτερη «συμμόρφωση» στη Μεσογειακή διαίτα.

Τελειώσαμε τις εκτιμήσεις μας μετρώντας το ύψος (σε cm) και το βάρος (σε kg) των συμμετεχόντων και υπολογίζοντας το BMI αυτών (βάρος σε kg / ύψος σε cm²). Ακόμα, υπολογίζαμε την περίμετρο μέσης με απλή μεζούρα σε οριζόντιο επίπεδο (στη μέση απόσταση από το κατώτερο όριο των πλευρών έως την κορυφή του λαγονίου οστού). Χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) για το BMI και την κοιλιακή παχυσαρκία. Η κατάταξη του καθενός με βάση το BMI γίνεται με βάση τον παρακάτω πίνακα:

Κατάταξη υπέρβαρων και παχύσαρκων ενηλίκων	
Κατηγορία	ΔΜΣ (kg/m ²)
Ελλιποβαρής	<18.5
Φυσιολογικός	18.5-24.9
Υπέρβαρος	25-29.9
Παχύσαρκος (I βαθμού)	30-34.9
Παχύσαρκος (II βαθμού)	35-39.9
Παχύσαρκος (III βαθμού)	>40

Αντίστοιχα, ο ΠΟΥ ορίζει ως παχύσαρκο τον άνδρα με περίμετρο μέσης μεγαλύτερη από ≥ 102 cm και ως παχύσαρκτη τη γυναίκα με περίμετρο μέσης ≥ 88 cm.

Περίμετρος μέσης	Περίμετρος μέσης	
	Άνδρες	Γυναίκες
Φυσιολογικό	<94εκ.	<80εκ.
Οριακό	94-102εκ.	80-88εκ.
Παθολογικό	>102εκ.	>88εκ.

Στατιστική ανάλυση

Η ορθότητα των δεδομένων διερευνήθηκε χρησιμοποιώντας Q-Q plots. Οι τιμές παρουσιάστηκαν σαν $\pm SD$ ή σαν μέσες τιμές για συνεχείς, κανονικές ή μη-κανονικές δεκαδικές μεταβλητές και σαν ποσοστά % για απόλυτες μεταβλητές. Οι διαφορές μεταξύ των φύλων ελέγχθηκαν με το μη-ζευγαρωμένο t-test ή το Mann Whitney rank test για τις κανονικές ή όχι, δεκαδικές μεταβλητές και με το Chi-Square test για τις απόλυτες μεταβλητές. Οι διαφορές μεταξύ των τεταρτημορίων στο MeDi Score ελέγχθηκαν με μία ανάλυση διακύμανσης με το ζευγαρωμένο t-test ή το Kruskal Wallis test, ακολουθούμενα από το Mann Whitney rank test για τις κανονικές ή όχι, δεκαδικές μεταβλητές και με το Chi-Square test για τις απόλυτες μεταβλητές. Οι p-values διορθώθηκαν μέσα από πολλαπλές συγκρίσεις.

Η σχέση μεταξύ MeDi Score (ανεξάρτητη μεταβλητή) και πιθανότητας για αρχόμενη νόσο του Πάρκινσον (εξαρτημένη μεταβλητή) εκτιμήθηκε μέσα από μια ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης. Τα δεδομένα για την αρχόμενη νόσο του Πάρκινσον ήταν μη-κανονικά δεκαδικά και λογαριθμικά τροποποιημένα πριν εκτελεστούν αναλύσεις παλινδρόμησης. Τρία μοντέλα χρησιμοποιήθηκαν: μη διορθωμένο, διορθωμένο για τα χρόνια εκπαίδευσης και περαιτέρω διορθωμένο για τα προσλαμβανόμενα ποσά ενέργειας. Το MeDi Score εισήχθη στα παραπάνω μοντέλα και σαν συνεχής μεταβλητή και σαν απόλυτη τιμή. Στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στο 5% ($p \leq 0,05$). Όλα τα δεδομένα αναλύθηκαν με τη χρήση του λογισμικού SPSS (SPSS 19.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Αποτελέσματα

Αναλύσαμε δεδομένα από 1731 συμμετέχοντες (όχι ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον), με ηλικία μεγαλύτερη από 65 ετών. Η μέση πιθανότητα ανάπτυξης αρχόμενης νόσου του Πάρκινσον βρέθηκε 2,1%, με διακύμανση από 0,2 έως 96,7%. Μη κινητικά συμπτώματα αρχόμενης νόσου και ιδίως κατάθλιψη και δυσκοιλιότητα παρουσιάζονται λιγότερο στα ανώτερα τεταρτημόρια του MeDi Score (≥ 34), σε σχέση με τα πρώτα τεταρτημόρια, με αποτέλεσμα μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης αρχόμενης νόσου του Πάρκινσον σε αυτούς τους συμμετέχοντες. Τέλος, αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης έδειξαν πως κάθε μονάδα αύξησης του MeDi Score σχετίζεται με 2% μικρότερη πιθανότητα για αρχόμενη νόσο του Πάρκινσον ($p=0,001$). Θα ακολουθήσει παρακάτω μια λεπτομερής περιγραφή των αποτελεσμάτων.

Τα δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και διαιτητικά χαρακτηριστικά φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 1

	Σύνολο	Άνδρες	Γυναίκες	P value ²
Ηλικία σε έτη	73 (69,77)	74 (70,77)	72 (69,76)	<0,001
Εκπαίδευση σε έτη	6 (5,12)	6 (6,12)	6 (4,12)	<0,001
Κάπνισμα, %	10,4	14,5	7,5	<0,001
ΔΜΣ	28,4 (25,7, 31,6)	28,1 (25,5, 30,8)	28,9 (25,9, 32,1)	<0,001
Προφίλ ΔΜΣ				0,002
Ελλιποβαρή, %	0,4	0,4	0,4	
Φυσιολογικού βάρους, %	19,1	19,1	19,2	
Υπέρβαρος, %	43,8	48,8	40,3	
Παχύσαρκος, %	36,7	31,6	40,1	
Περίμετρος μέσης, εκ.	101,0 (93,0, 109,0)	104,0 (93,0, 111,0)	98,0 (90,0, 108,0)	<0,001
Κοιλιακή παχυσαρκία, %	69,7	56,7	78,7	<0,001
Ενεργειακή δαπάνη, kcal/d	2364 +/- 512	2434 +/- 529	2316 +/- 495	<0,001
Προσλαμβανόμενα ποσά ενέργειας, kcal/d	1972 +/- 534	2080 +/- 564	1899 +/- 500	<0,001
Υδατάνθρακες, % ενέργεια	38,0 +/- 6,0	37,0 +/- 6,0	38,7 +/- 5,9	<0,001
Πρωτεΐνες, % ενέργεια	15,4 +/- 2,8	15,3 +/- 2,7	15,5 +/- 2,8	0,258
Πρωτεΐνες gr/kg/d	1,03 +/- 0,34	1,00 +/- 0,31	1,05 +/- 0,36	0,004
Λιπίδια, % ενέργεια	44,7 +/- 5,8	44,2 +/- 5,6	44,9 +/- 5,9	0,016
Αλκοόλ, % ενέργεια	0,0 (0,0, 1,9)	0,0 (1,5, 5,7)	0,0 (0,0, 0,7)	<0,001
MeDi score	33,2 +/- 4,6	34,3 +/- 4,3	32,5 +/- 4,7	<0,001

Αναλύοντας τον πίνακα 1, σημειώνουμε αρχικά πως οι περισσότεροι συμμετέχοντες με βάση το BMI τους είναι υπέρβαροι, 10% των συμμετεχόντων είναι καπνιστές και το MeDi Score τους είναι $33,2 \pm 4,6$. Επίσης, οι γυναίκες φαίνεται πως είναι ελαφρώς νεότερες, λιγότερο μορφωμένες, έχουν υψηλότερο BMI και ανέφεραν μεγαλύτερη κατανάλωση υδατανθράκων και λίπους και μικρότερη κατανάλωση αλκοόλ, με αποτέλεσμα να έχουν χαμηλότερο MeDi Score, συγκρινόμενες με τους με τους άνδρες ($p < 0,001$).

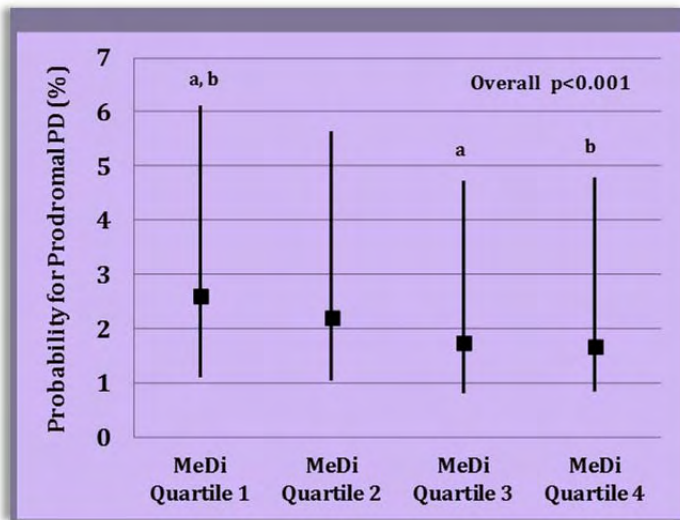
Ακολουθεί ο πίνακας 2, στον οποίο φαίνεται η πιθανότητα για αρχόμενη νόσο του Πάρκινσον και τα χαρακτηριστικά του για ολόκληρο το δείγμα και χωριστά για κάθε τεταρτημόριο του MeDi Score.

Πίνακας 2

	Σύνολο (n=1,731, εύρος τιμών 17- 46)	1 ^ο Τεταρτημόρι ο MeDi (n=462, εύρος τιμών 17-30)	2 ^ο Τεταρτημόρι ο MeDi (n=375, εύρος τιμών 31-33)	3 ^ο Τεταρτημόρι ο MeDi (n=413, εύρος τιμών 34-36)	4 ^ο Τεταρτη μόριο MeDi (n=424, εύρος τιμών 37-46)	p-value ²
Pretest πιθανότητα του PPD	2,5 (2,0, 3,5)	2,5 (2,5, 3,5)	2,5 (2,0, 3,5)	2,5 (2,0, 3,5)*	2,5 (2,0, 3,5)*	<0,001
Παράγοντες κινδύνου						
Φύλο, άρρεν %	40,7	26,8	38,7	46,0	51,4	<0,001
Τακτική έκθεση σε φυτοφάρμακα, %	12,7	5,7	13,4	14,3	16,4	<0,001
Χωρίς κατανάλωση καφεΐνης, %	19,5	24,7	20,5	17,7	15,1	0,003
Μη καπνιστές, %	63,1	70,7	65,3	59,4	55,9	<0,001
Κληρονομικότη τα, %	4,5	5,2	5,1	4,6	3,1	0,420
LR για τους παράγοντες κινδύνου	0,88 (0,85, 1,32)	0,88 (0,88, 1,32)	0,88 (0,88, 1,32)	0,88 (0,85, 1,32)	0,88 (0,88, 1,32)	0,032
Πρόδρομα σημεία						
Πιθανό RBD %	21,3	23,6	20,3	17,9	21,7	0,213
Υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, %	44,7	49,6	47,2	40,2	43,2	0,029
Κατάθλιψη, %	22,1	29,4	22,9	20,1	16,7	<0,001
Ορθοστατική Υπόταση, %	5,0	4,9	5,8	4,2	45,3	0,721
Δυσκοιλιότητα, %	18,2	22,1	18,4	16,0	14,7	0,022
Στυτική δυσλειτουργία, %	0,8	0,7	0,00	1,4	0,8	0,721

Δυσλειτουργία ουροποιητικού, %	21,3	25,5	23,2	17,2	18,4	0,007
Υποκλινικός παρκινσονισμός, %	3,6	2,6	2,9	4,4	14,5	0,321
LR για τα πρόδρομα σημεία	0,64 (0,30, 1,77)	0,76 (0,54, 1,95)	0,70 (0,49, 1,77)	0,64 (0,26, 1,50)	0,64 (0,26, 1,76)	<0,001
Συνολικός LR για τον πρόδρομο παρκινσονισμό	0,74 (0,34, 1,84)	0,86 (0,43, 2,27)	0,82 (0,43, 1,84)	0,66 (0,31, 1,69)	0,62 (0,31, 1,72)	<0,001
Πιθανότητα πρόδρομου παρκινσονισμού	2,12 (0,94, 5,39)	2,61 (1,10, 6,13)	2,21 (1,05, 5,66)	1,75 (0,80, 4,72)	1,68 (0,85, 4,80)	<0,001
Πιθανός πρόδρομος παρκινσονισμός (≥80%)	0,3	1,1	0,0	0,0	0,2	

Αξίζει να σημειώσουμε στον πίνακα 2 κάποια ενδιαφέροντα σημεία. Αρχικά, η pretest πιθανότητα ήταν υψηλότερη στο 1^ο τεταρτημόριο, σε σχέση με το 3^ο και το 4^ο. Παρατηρούμε πως στα τελευταία τεταρτημόρια επικρατούν περισσότερο το άρρεν φύλο και η κανονική έκθεση σε φυτοφάρμακα. Από την άλλη η μηδαμινή κατανάλωση καφέ και η μηδαμινή χρήση καπνού επικρατούν περισσότερο στα κατώτερα τεταρτημόρια. Αποτέλεσμα αυτών είναι χαμηλότεροι LR για γνωστούς παράγοντες κινδύνου στο 4^ο τεταρτημόριο απ' ότι στο 2^ο. Επιπλέον, η ημερήσια υπνηλία, η κατάθλιψη, η δυσκοιλιότητα και η δυσλειτουργία του ουροποιητικού είναι λιγότερο παρούσες στα υψηλά τεταρτημόρια, με αποτέλεσμα χαμηλότερους LR για τα πρόδρομα συμπτώματα της νόσου και επομένως μικρότερη πιθανότητα για αρχόμενη νόσο του Πάρκινσον στο 3^ο και 4^ο τεταρτημόριο του MeDi Score σε σχέση με το 1^ο και το 2^{ης} όπως φαίνεται και στην παρακάτω εικόνα.



Ομοίως, στον πίνακα 2 παρατηρούμε πως οι συμμετέχοντες με αρχόμενη νόσο του Πάρκινσον ($\geq 80\%$ πιθανότητα, συχνότητα 0,3% στο δείγμα μας) έχουν χαμηλότερα MeDi Score, συγκρινόμενοι με τους υπόλοιπους.

Τα αποτελέσματα των αναλύσεων γραμμικής παλινδρόμησης συνοψίζουν τη σχέση μεταξύ της πιθανότητας για αρχόμενη νόσο του Πάρκινσον με την «προσκόλληση» στη Μεσογειακή διαίτα και φαίνονται στον πίνακα 3:

Πίνακας 3

	MeDi score ως συνεχής μεταβλητή		Τεταρτημόρια του MeDi score		
	Beta (95%CI)	p-value	Beta (95%CI)	p-value	p for trend
Μη – σταθμισμένο μοντέλο	-0,013 (-0,019, -0,008)	<0,001	Q1: 1(αναφορά) Q2: -0,048 (-0,120, 0,023) Q3: -0,143 (-0,213, -0,073) Q4: -0,138 (-0,207, -0,068)	0,185	<0,001
Μοντέλο σταθμισμένο για τα χρόνια εκπαίδευσης	-0,009 (-0,014, -0,003)	0,002	Q1: 1(αναφορά) Q2: -0,038 (-0,108, 0,031) Q3: -0,102 (-0,170, -0,033) Q4: -0,085 (-0,154, -0,017)	0,281	0,006
Μοντέλο σταθμισμένο για τα χρόνια εκπαίδευσης και τα προσλαμβανόμενα ποσά ενέργειας	-0,010 (-0,016, -0,004)	0,001	Q1: 1(αναφορά) Q2: -0,037 (-0,109, 0,035) Q3: -0,101 (-0,173, -0,030) Q4: -0,096 (-0,168, -0,024)	0,316	0,003

Όπως φαίνεται, για κάθε μονάδα που αυξάνεται το MeDi Score έχουμε 3%, 2% και 2,3% μικρότερη πιθανότητα για αρχόμενη νόσο του Πάρκινσον, για το μη-διορθωμένο δείγμα, το διορθωμένο για τα χρόνια εκπαίδευσης και το περαιτέρω διορθωμένο για τα προσλαμβανόμενα ποσά ενέργειας, αντίστοιχα με $p \leq 0,001$. Τέλος, συμμετέχοντες με MeDi Score ≥ 34 , δηλαδή όσοι ανήκουν στο 3^ο και 4^ο τεταρτημόριο, έχουν περίπου 18-28% μικρότερη πιθανότητα για αρχόμενη νόσο του Πάρκινσον ($p < 0,05$ σε σχέση με όσους έχουν MeDi Score ≤ 30).

Κεφάλαιο 6

Σύνοψη Διατριβής – Συζήτηση

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν πως η καθημερινή διατροφή που συνάδει με τις αρχές της Μεσογειακής διαίτας σχετίζεται με μικρότερη πιθανότητα για αρχόμενη νόσο του Πάρκινσον και τα συμπτώματα αυτού, σε ηλικιωμένους ασθενείς. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες ώστε να διευκρινισθεί η αιτιολογία αυτής της συσχέτισης και να αποκαλυφθεί πιθανώς η σχέση της Μεσογειακής διαίτας με καθυστέρηση της έναρξης ή με χαμηλή επίπτωση της νόσου του Πάρκινσον, καθώς και των υποκείμενων μηχανισμών της.

Διάφορες μελέτες μέχρι στιγμής έδειξαν τον προστατευτικό ρόλο της Μεσογειακής διαίτας σε κάποιες νόσους, ανάμεσα στις οποίες και οι νευροεκφυλιστικές, όπως η νόσος Alzheimer [160]. Ωστόσο, είναι περιορισμένα τα αντίστοιχα δεδομένα για τη Μεσογειακή διαίτα και τη νόσο του Πάρκινσον. Υπάρχει μία case-control μελέτη σε πληθυσμό των Η.Π.Α., που έδειξε πως η «προσκόλληση» στη Μεσογειακή διαίτα σχετίζεται με καθυστερημένη ηλικία έναρξης της νόσου του Πάρκινσον [95]. Αυτή η παρατήρηση, σε συνδυασμό με τα δικά μας αποτελέσματα, δείχνουν τα πιθανά προστατευτικά αποτελέσματα της Μεσογειακής διαίτας στην πρόωμη νευροεκφύλιση και στα συσσωματώματα ασυνουκλεάσης σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, αλλά και στο έντερο, οδηγώντας σε καθυστέρηση της εμφάνισης των πρόδρομων συμπτωμάτων της νόσου του Πάρκινσον και τελικά σε καθυστερημένη έναρξη της νόσου. Άλλες παρατηρήσεις δείχνουν πρόδρομα συμπτώματα της νόσου να σχετίζονται λιγότερο με το Μεσογειακό πρότυπο. Για παράδειγμα, η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένη κατανάλωση μη υγιεινών τροφών [161], ενώ η οσφρητική εξασθένηση που παρατηρείται σε ασθενείς με αρχόμενη νόσο του Πάρκινσον, ίσως και λόγω του γήρατος, μπορεί να ενισχύει αυτή τη συμπεριφορά [162], [163]. Από την άλλη, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε πως η «προσκόλληση» στη Μεσογειακή διαίτα μπορεί

να κρύψει πρόδρομα συμπτώματα της νόσου του Πάρκινσον, όπως η δυσκοιλιότητα και η ημερήσια υπνηλία.

Απ' όσο ήδη γνωρίζουμε, δεν υπάρχει ακόμα προοπτική μελέτη που να δείχνει τη συσχέτιση μεταξύ διαιτητικών προτύπων και αρχόμενης νόσου του Πάρκινσον. Η μόνη προοπτική μελέτη που φανερώνει σχέση μεταξύ δίαιτας και νόσου του Πάρκινσον, δείχνει πως η υψηλή «προσκόλληση» στη Μεσογειακή διαίτα μειώνει τον κίνδυνο για εγκατεστημένη νόσο του Πάρκινσον, όχι όμως αρχόμενη, αν και τα αποτελέσματα είναι οριακής στατιστικής σημασίας. Ωστόσο, η εγκατεστημένη νόσος του Πάρκινσον δεν έχει προς το παρόν θεραπεία, επομένως είναι ζωτικής σημασίας να βρεθούν τρόποι καθυστέρησης της έναρξης της νόσου ή πρώιμης πρόληψης, σε αρχόμενο στάδιο.

Πρόσφατα σε ένα πειραματικό μοντέλο νόσου του Πάρκινσον σε ποντικούς βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ εντερικών βακτηρίων και νευροεκφύλισης, υποδεικνύοντας έτσι ένα πιθανό στόχο στην πρόληψη της νόσου [164]. Ακολούθησαν σκέψεις για πρώιμη συμμετοχή του εντερικού νευρικού συστήματος και του ραχιαίου πυρήνα του πνευμονογαστρικού στην παθολογία της α-συνουκλεάσης. Επιπλέον, η Μεσογειακή διαίτα χαρακτηρίζεται από αυξημένη κατανάλωση φυτικών τροφών και συστατικών αυτών, που φαίνεται να επηρεάζει θετικά την εντερική μικροχλωρίδα [165], [166]. Επιπρόσθετα, πρόσφατη μελέτη σε ενήλικες έδειξε πως ένα υψηλό MeDi Score σχετίζεται με ευνοϊκά χαρακτηριστικά της εντερικής μικροχλωρίδας [167]. Αναλόγως, εμείς βρήκαμε πως η υψηλή «προσκόλληση» στη Μεσογειακή διαίτα σχετίζεται με μικρότερη πιθανότητα δυσκοιλιότητας σε ηλικιωμένους, πιθανό δείγμα καλής υγείας της εντερικής μικροχλωρίδας. Από την άλλη, βρέθηκε πως η «προσκόλληση» στη Μεσογειακή διαίτα σχετίζεται με λιγότερες αλλαγές στη διάρκεια του ύπνου και καλύτερη ποιότητα ύπνου σε ηλικιωμένους [168], κάτι που πιθανώς ταιριάζει και με τη μειωμένη ημερήσια υπνηλία στα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης. Τέλος, υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σε μελέτες που δείχνουν πως η «προσκόλληση» στη Μεσογειακή διαίτα μειώνει τον κίνδυνο κατάθλιψης [169], [170], [171].

Συνολικά, λοιπόν, εικάζεται ότι η Μεσογειακή διαίτα σχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα για νόσο του Πάρκινσον είτε μεμονωμένα (μέσω της μείωσης της πιθανότητας για κάποιους παράγοντες κινδύνου για τη νόσο) είτε συνδυαστικά (μέσω της συνολικής αντιοξειδωτικής ή αντιφλεγμονώδους δράσης της).

Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει κάποια δυνατά σημεία. Αρχικά, τα αποτελέσματά μας είναι καινοτόμα, γιατί είναι η πρώτη μελέτη που συσχετίζει τη διαίτα με την αρχόμενη νόσο του Πάρκινσον. Ακόμα, το δείγμα μας είναι αντιπροσωπευτικό του ηλικιωμένου πληθυσμού της Ελλάδας, περιλαμβάνοντας τόσο αστικό πληθυσμό όσο και πληθυσμό της επαρχίας. Επιπλέον, χρησιμοποιήσαμε ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων και ένα MeDi Score, που είναι εγκεκριμένα για τον υπό μελέτη πληθυσμό. Σημειώνουμε, ακόμα, πως αυτό το MeDi Score είναι εκ των προτέρων γνωστό και όχι τροποποιημένο για το δείγμα μας, όπως μπορεί να συνέβαινε σε άλλες μελέτες συσχέτισης Μεσογειακής διαίτας και νόσου του Πάρκινσον. Αποτέλεσμα αυτών είναι τα δεδομένα μας να μπορούν να συγκριθούν με αυτά άλλων πληθυσμών στο μέλλον.

Ωστόσο, η μελέτη μας παρουσιάζει και κάποιους περιορισμούς. Πρώτον, λόγω του σχεδιασμού της αποκαλύπτει μόνο συσχετίσεις και όχι αιτιολογικές σχέσεις μεταξύ Μεσογειακής διαίτας και αρχόμενης νόσου του Πάρκινσον. Ακόμα, πρέπει να αποσαφηνισθεί αν η μη «προσκόλληση» στη Μεσογειακή διαίτα μπορεί να προταθεί ως ένας πρόσθετος πρόδρομος παράγοντας κινδύνου για τη νόσο. Επιπλέον, επειδή χρησιμοποιήσαμε μεθόδους ανάκλησης πληροφοριών, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε λανθασμένη πληροφόρηση λόγω της γνωστικής εξασθένησης, που μπορεί να συνοδεύει τα αρχικά στάδια της νόσου του Πάρκινσον. Σ' αυτό το κομμάτι η βοήθεια των φροντιστών μπορεί να μείωσε τις ανακριβείς πληροφορίες και να βελτίωσε την ποιότητα των δεδομένων. Τέλος, ένας επιπλέον περιορισμός είναι η έλλειψη δεδομένων για κάποια από τα κριτήρια της MDS, όπως η απώλεια της όσφρησης. Πρέπει να έχουμε στην άκρη του μυαλού μας, πως η πιθανότητα για αρχόμενη νόσο του Πάρκινσον μπορεί να υπολογισθεί χρησιμοποιώντας κατάλληλα κριτήρια

ή να υποεκτιμηθεί αν αυτά τα κριτήρια είναι περιορισμένα. Μάλιστα, η πιθανότητα για αρχόμενη νόσο του Πάρκινσον στη μελέτη μας είναι παρόμοια με αυτήν που βρέθηκε σε άλλες αντίστοιχες μελέτες σε ηλικιωμένο πληθυσμό [172].

Συνοψίζοντας, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι η Μεσογειακή διαίτα σχετίζεται με μικρότερη πιθανότητα για αρχόμενη νόσο του Πάρκινσον και κάποια από τα χαρακτηριστικά της σε ηλικιωμένο πληθυσμό. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να διευκρινίσουν την αιτιολογία και τους υποκείμενους μηχανισμούς αυτής της συσχέτισης. Συστήνουμε οι κλινικοί ιατροί να αναζητούν τις διαιτητικές προτιμήσεις σε ευάλωτους πληθυσμούς, όπως σε εκείνους με γενετική προδιάθεση και να προτείνουν το πρότυπο της Μεσογειακής διαίτας, με στόχο τη μείωση της πιθανότητας ή των συμπτωμάτων (π.χ. δυσκοιλιότητα, κατάθλιψη κλπ) της αρχόμενης νόσου του Πάρκινσον.

Βιβλιογραφία

1. Khalil, R., [History of Parkinson's disease]. *Hist Sci Med*, 1996. **30**(2): p. 215-20.
2. Parkinson, J., *An essay on the shaking palsy. 1817*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2002. **14**(2): p. 223-36; discussion 222.
3. Pringsheim, T., et al., *The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis*. *Mov Disord*, 2014.
4. Golbe, L.I., *Young-onset Parkinson's disease: a clinical review*. *Neurology*, 1991. **41**(2 (Pt 1)): p. 168-73.
5. Smith, K.M. and N. Dahodwala, *Sex differences in Parkinson's disease and other movement disorders*. *Exp Neurol*, 2014. **259C**: p. 44-56.
6. Yadav, R., et al., *A case control study of women with Parkinson's disease and their fertility characteristics*. *J Neurol Sci*, 2012. **319**(1-2): p. 135-8.
7. Gatto, N.M., et al., *Lifetime exposure to estrogens and Parkinson's disease in California teachers*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014.
8. Tuchsén, F. and A.A. Jensen, *Agricultural work and the risk of Parkinson's disease in Denmark, 1981-1993*. *Scand J Work Environ Health*, 2000. **26**(4): p. 359-62.
9. Jenner, P., *Parkinson's disease, pesticides and mitochondrial dysfunction*. *Trends Neurosci*, 2001. **24**(5): p. 245-7.
10. Qi, Z., G.W. Miller, and E.O. Voit, *Rotenone and paraquat perturb dopamine metabolism: A computational analysis of pesticide toxicity*. *Toxicology*, 2014. **315**: p. 92-101.
11. Brenner, S.R., *Smoking duration, intensity, and risk of Parkinson disease*. *Neurology*, 2010. **75**(6): p. 574-5; author reply 574.
12. Grunblatt, E., S. Mandel, and M.B. Youdim, *Neuroprotective strategies in Parkinson's disease using the models of 6-hydroxydopamine and MPTP*. *Ann N Y Acad Sci*, 2000. **899**: p. 262-73.
13. Sharma, N. and B. Nehru, *Beneficial Effect of Vitamin E in Rotenone Induced Model of PD: Behavioural, Neurochemical and Biochemical Study*. *Exp Neurobiol*, 2013. **22**(3): p. 214-23.
14. Varanese, S., J. Howard, and A. Di Rocco, *NMDA antagonist memantine improves levodopa-induced dyskinesias and "on-off" phenomena in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2010. **25**(4): p. 508-10.
15. Alves, G., et al., *Epidemiology of Parkinson's disease*. *J Neurol*, 2008. **255 Suppl 5**: p. 18-32.
16. Rajput, A.H. and S. Birdi, *Epidemiology of Parkinson's disease*. *Parkinsonism Relat Disord*, 1997. **3**(4): p. 175-86.
17. Monsell, S.E., et al., *Clinical and pathologic presentation in Parkinson's disease by apolipoprotein e4 allele status*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014. **20**(5): p. 503-7.
18. Palacios, N., et al., *Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women*. *Mov Disord*, 2012. **27**(10): p. 1276-82.
19. Tanaka, K., et al., *Intake of Japanese and Chinese teas reduces risk of Parkinson's disease*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011. **17**(6): p. 446-50.
20. van der Mark, M., et al., *A case-control study of the protective effect of alcohol, coffee, and cigarette consumption on Parkinson disease risk: time-since-cessation modifies the effect of tobacco smoking*. *PLoS One*, 2014. **9**(4): p. e95297.
21. Zhang, D., H. Jiang, and J. Xie, *Alcohol intake and risk of Parkinson's disease: a meta-analysis of observational studies*. *Mov Disord*, 2014. **29**(6): p. 819-22.
22. Saaksjarvi, K., et al., *Reduced risk of Parkinson's disease associated with lower body mass index and heavy leisure-time physical activity*. *Eur J Epidemiol*, 2014. **29**(4): p. 285-92.

23. Cagnan, H., et al., *The nature of tremor circuits in parkinsonian and essential tremor*. Brain, 2014.
24. King, L.A., et al., *Comorbidity and Functional Mobility in Persons with Parkinson's Disease*. Arch Phys Med Rehabil, 2014.
25. Skripkina, N.A. and O.S. Levin, [*Freezing of gait in patients with Parkinson's disease.*] Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2014. **114**(6 Vypusk 2 Nevrologiia i psikiatriia pozhilogo vozrasta): p. 41-48.
26. Hiorth, Y.H., et al., *Natural history of falls in a population-based cohort of patients with Parkinson's disease: An 8-year prospective study*. Parkinsonism Relat Disord, 2014.
27. Canning, C.G., S.S. Paul, and A. Nieuwboer, *Prevention of falls in Parkinson's disease: a review of fall risk factors and the role of physical interventions*. Neurodegener Dis Manag, 2014. **4**(3): p. 203-21.
28. Schapira, A.H., *The measurement and importance of non-motor symptoms in Parkinson disease*. Eur J Neurol, 2014.
29. Ylikoski, A., K. Martikainen, and M. Partinen, *Parasomnias and isolated sleep symptoms in Parkinson's disease: A questionnaire study on 661 patients*. J Neurol Sci, 2014.
30. Kim, Y.E., et al., *REM sleep behavior disorder: Association with motor complications and impulse control disorders in Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2014.
31. Mahajan, A., et al., *REM Sleep Behavior and Motor Findings in Parkinson's Disease: A Cross-sectional Analysis*. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y), 2014. **4**: p. 245.
32. De Luka, S.R., et al., *When do the symptoms of autonomic nervous system malfunction appear in patients with Parkinson's disease?* Vojnosanit Pregl, 2014. **71**(4): p. 346-51.
33. Sunwoo, M.K., et al., *Depression and voice handicap in Parkinson disease*. J Neurol Sci, 2014.
34. Jones, J.D., et al., *Anxiety and Depression Are Better Correlates of Parkinson's Disease Quality of Life Than Apathy*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2014.
35. Fonoff, F.C., et al., *Correlation Between Impulsivity and Executive Function in Patients With Parkinson Disease Experiencing Depression and Anxiety Symptoms*. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2014.
36. Rahman, M.M., et al., *Effect of levodopa and carbidopa on non-motor symptoms and signs of Parkinson's disease*. Mymensingh Med J, 2014. **23**(1): p. 18-23.
37. Zhu, K., J.J. van Hilten, and J. Marinus, *Predictors of dementia in Parkinson's disease; findings from a 5-year prospective study using the SCOPA-COG*. Parkinsonism Relat Disord, 2014. **20**(9): p. 980-5.
38. Anang, J.B., et al., *Predictors of dementia in Parkinson disease: A prospective cohort study*. Neurology, 2014.
39. Goldman, J.G., et al., *Relationships among cognitive impairment, sleep, and fatigue in Parkinson's disease using the MDS-UPDRS*. Parkinsonism Relat Disord, 2014.
40. Louis, E.D., *Twelve clinical pearls to help distinguish essential tremor from other tremors*. Expert Rev Neurother, 2014. **14**(9): p. 1057-65.
41. Song, I.U., et al., *Brain SPECT can differentiate between essential tremor and early-stage tremor-dominant Parkinson's disease*. J Clin Neurosci, 2014. **21**(9): p. 1533-7.
42. Miguel, R., A.S. Correia, and P. Bugalho, *Iatrogenic Parkinsonism: The Role of Flunarizine and Cinnarizine*. J Parkinsons Dis, 2014.
43. Lopez-Sendon, J.L., M.A. Mena, and J.G. de Yébenes, *Drug-induced parkinsonism in the elderly: incidence, management and prevention*. Drugs Aging, 2012. **29**(2): p. 105-18.
44. Vale, T.C., P. Caramelli, and F. Cardoso, *Clinicoradiological comparison between vascular parkinsonism and Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014.

45. Bergmann, K.J. and V.L. Salak, *Subthalamic stimulation improves levodopa responsive symptoms in a case of progressive supranuclear palsy*. Parkinsonism Relat Disord, 2008. **14**(4): p. 348-52.
46. Lihite, R.J., et al., *An Early Sign of Wilson's Disease: Dysarthria*. J Clin Diagn Res, 2014. **8**(3): p. 188.
47. Levin, B. and A. Bhardwaj, *Chronic traumatic encephalopathy: a critical appraisal*. Neurocrit Care, 2014. **20**(2): p. 334-44.
48. Areza-Fegyveres, R., et al., *Dementia pugilistica with clinical features of Alzheimer's disease*. Arq Neuropsiquiatr, 2007. **65**(3B): p. 830-3.
49. Broski, S.M., et al., *Structural and functional imaging in parkinsonian syndromes*. Radiographics, 2014. **34**(5): p. 1273-92.
50. Varrone, A. and C. Halldin, *New developments of dopaminergic imaging in Parkinson's disease*. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2012. **56**(1): p. 68-82.
51. Suwijn, S.R., et al., *The role of SPECT imaging of the dopaminergic system in translational research on Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2014. **20 Suppl 1**: p. S184-6.
52. Chiaravalloti, A., et al., *Do CSF levels of t-Tau, p-Tau and beta amyloid correlate with dopaminergic system impairment in patients with a clinical diagnosis of Parkinson disease? A I-FP-CIT study in the early stages of the disease*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014.
53. Vranova, H.P., et al., *Tau protein, beta-amyloid(1)(-)(4)(2) and clusterin CSF levels in the differential diagnosis of Parkinsonian syndrome with dementia*. J Neurol Sci, 2014. **343**(1-2): p. 120-4.
54. Jankovic, J. and W. Poewe, *Therapies in Parkinson's disease*. Curr Opin Neurol, 2012. **25**(4): p. 433-47.
55. Poliakoff, E., et al., *The effect of gym training on multiple outcomes in Parkinson's disease: a pilot randomised waiting-list controlled trial*. NeuroRehabilitation, 2013. **32**(1): p. 125-34.
56. Gotz, M.E., et al., *Altered redox state of platelet coenzyme Q10 in Parkinson's disease*. J Neural Transm, 2000. **107**(1): p. 41-8.
57. Biglan, K.M. and B. Ravina, *Neuroprotection in Parkinson's disease: an elusive goal*. Semin Neurol, 2007. **27**(2): p. 106-12.
58. Koller, W.C. and M.G. Cersosimo, *Neuroprotection in Parkinson's disease: an elusive goal*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2004. **4**(4): p. 277-83.
59. Fox, S.H. and A.E. Lang, *'Don't delay, start today': delaying levodopa does not delay motor complications*. Brain, 2014. **137**(Pt 10): p. 2628-2630.
60. Djaldetti, R., et al., *Pharmacokinetics of etilevodopa compared to levodopa in patients with Parkinson's disease: an open-label, randomized, crossover study*. Clin Neuropharmacol, 2003. **26**(6): p. 322-6.
61. Blindauer, K., et al., *A randomized controlled trial of etilevodopa in patients with Parkinson disease who have motor fluctuations*. Arch Neurol, 2006. **63**(2): p. 210-6.
62. Perez-Lloret, S. and O. Rascol, *Dopamine receptor agonists for the treatment of early or advanced Parkinson's disease*. CNS Drugs, 2010. **24**(11): p. 941-68.
63. Grosset, D.G., F. Cardoso, and A. Lees, *Dopamine agonists vs levodopa in impulse control disorders*. Arch Neurol, 2011. **68**(4): p. 544-5; author reply 545-6.
64. Apostolakis, E.E., et al., *Cardiac surgery in a patient with retroperitoneal fibrosis and heart valvulopathy, both due to pergolide medication for Parkinson's disease*. J Cardiothorac Surg, 2009. **4**: p. 65.
65. van Laar, T., et al., *[Pergolide use and heart valve fibrosis. Yearly control in patients with Parkinson disease who use pergolide]*. Ned Tijdschr Geneesk, 2009. **153**(3): p. 87-90.

66. Kulisevsky, J., et al., *Advanced Parkinson's disease: clinical characteristics and treatment. Part II.* Neurologia, 2013. **28**(9): p. 558-83.
67. Weber, M., et al., *The effects of the dopamine D2 agonist sumanirole on prepulse inhibition in rats.* Eur Neuropsychopharmacol, 2010. **20**(6): p. 421-5.
68. Benitez, A., et al., *Rotigotine transdermal system: developing continuous dopaminergic delivery to treat Parkinson's disease and restless legs syndrome.* Ann N Y Acad Sci, 2014.
69. Friedman, J.H., F. Ory-Magne, and O. Rascol, *Withdrawing amantadine in dyskinctic patients with Parkinson disease: The AMANDYSK trial.* Neurology, 2014. **83**(11): p. 1035-6.
70. Rodnitzky, R.L. and N.S. Narayanan, *Amantadine's role in the treatment of levodopa-induced dyskinesia.* Neurology, 2014. **82**(4): p. 288-9.
71. Muller, T. and T.S. Investigators, *Tolcapone addition improves Parkinson's disease associated nonmotor symptoms.* Ther Adv Neurol Disord, 2014. **7**(2): p. 77-82.
72. Tabi, T., et al., *The pharmacokinetic evaluation of selegiline ODT for the treatment of Parkinson's disease.* Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2013. **9**(5): p. 629-36.
73. Keranen, T., et al., *Retention rate of selegiline in early Parkinson's disease: a retrospective survey.* Int J Clin Pract, 2012. **66**(10): p. 1014.
74. Egevad, G., V.Y. Petkova, and O.J. Vilholm, *Sialorrhoea in patients with Parkinson's disease: safety and administration of botulinum neurotoxin.* J Parkinsons Dis, 2014. **4**(3): p. 321-6.
75. DeLong, M.R., et al., *Effect of Advancing Age on Outcomes of Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease.* JAMA Neurol, 2014.
76. DeLong, M.R. and A.L. Benabid, *Discovery of High-Frequency Deep Brain Stimulation for Treatment of Parkinson Disease: 2014 Lasker Award.* JAMA, 2014.
77. Yamada, H., *[The indication of DBS in Parkinson' disease (from a neurological standpoint)].* Rinsho Shinkeigaku, 2012. **52**(11): p. 1098-9.
78. Mylene, M., et al., *Neurosurgery in Parkinson's disease: Social adjustment, quality of life and coping strategies.* Neural Regen Res, 2013. **8**(30): p. 2856-67.
79. Harati, A. and T. Muller, *Neuropsychological effects of deep brain stimulation for Parkinson's disease.* Surg Neurol Int, 2013. **4**(Suppl 6): p. S443-7.
80. Keys, A., et al., *The diet and 15-year death rate in the seven countries study.* Am J Epidemiol, 1986. **124**(6): p. 903-15.
81. Capurso, C. and G. Vendemiale, *The Mediterranean Diet Reduces the Risk and Mortality of the Prostate Cancer: A Narrative Review.* Front Nutr, 2017. **4**: p. 38.
82. Shen, J., et al., *Mediterranean Dietary Patterns and Cardiovascular Health.* Annu Rev Nutr, 2015.
83. Monteagudo, C., et al., *Proposal of a mediterranean diet serving score.* PLoS One, 2015. **10**(6): p. e0128594.
84. Estruch, R. and M. Camafort, *The Mediterranean diet and plasma lipid profile.* Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2015. **68**(4): p. 279-81.
85. Schwingshackl, L., et al., *Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis.* Public Health Nutr, 2015. **18**(7): p. 1292-9.
86. Georgoulis, M., M.D. Kontogianni, and N. Yiannakouris, *Mediterranean diet and diabetes: prevention and treatment.* Nutrients, 2014. **6**(4): p. 1406-23.
87. Fernandez-Sola, J., *Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption.* Nat Rev Cardiol, 2015.
88. Jensen, A. and S. Sherman, *ACP Journal Club. In patients at high CV risk, a Mediterranean diet plus olive oil reduced diabetes more than advising a low-fat diet.* Ann Intern Med, 2014. **160**(12): p. JC2.
89. McEwen, B., et al., *Effect of omega-3 fish oil on cardiovascular risk in diabetes.* Diabetes Educ, 2010. **36**(4): p. 565-84.

90. Vassallo, N. and C. Scerri, *Mediterranean diet and dementia of the Alzheimer type*. *Curr Aging Sci*, 2013. **6**(2): p. 150-62.
91. Solfrizzi, V., et al., *Mediterranean diet in predementia and dementia syndromes*. *Curr Alzheimer Res*, 2011. **8**(5): p. 520-42.
92. Scarmeas, N., et al., *Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease*. *JAMA*, 2009. **302**(6): p. 627-37.
93. Scarmeas, N., et al., *Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality*. *Neurology*, 2007. **69**(11): p. 1084-93.
94. Zhang, P. and B. Tian, *Metabolic syndrome: an important risk factor for Parkinson's disease*. *Oxid Med Cell Longev*, 2014. **2014**: p. 729194.
95. Alcalay, R.N., et al., *The association between Mediterranean diet adherence and Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2012. **27**(6): p. 771-4.
96. Hellenbrand, W., et al., *Diet and Parkinson's disease. I: A possible role for the past intake of specific foods and food groups. Results from a self-administered food-frequency questionnaire in a case-control study*. *Neurology*, 1996. **47**(3): p. 636-43.
97. Palacios, N., et al., *Alcohol and risk of Parkinson's disease in a large, prospective cohort of men and women*. *Mov Disord*, 2012. **27**(8): p. 980-7.
98. Seidl, S.E., et al., *The emerging role of nutrition in Parkinson's disease*. *Front Aging Neurosci*, 2014. **6**: p. 36.
99. Gao, X., et al., *Prospective study of dietary pattern and risk of Parkinson disease*. *Am J Clin Nutr*, 2007. **86**(5): p. 1486-94.
100. Etminan, M., S.S. Gill, and A. Samii, *Intake of vitamin E, vitamin C, and carotenoids and the risk of Parkinson's disease: a meta-analysis*. *Lancet Neurol*, 2005. **4**(6): p. 362-5.
101. McCullough, M.L., et al., *Diet quality and major chronic disease risk in men and women: moving toward improved dietary guidance*. *Am J Clin Nutr*, 2002. **76**(6): p. 1261-71.
102. Fung, T.T., et al., *Diet quality is associated with the risk of estrogen receptor-negative breast cancer in postmenopausal women*. *J Nutr*, 2006. **136**(2): p. 466-72.
103. Chiuve, S.E., et al., *Healthy lifestyle factors in the primary prevention of coronary heart disease among men: benefits among users and nonusers of lipid-lowering and antihypertensive medications*. *Circulation*, 2006. **114**(2): p. 160-7.
104. Kurth, T., et al., *Healthy lifestyle and the risk of stroke in women*. *Arch Intern Med*, 2006. **166**(13): p. 1403-9.
105. Ascherio, A., et al., *Caffeine, postmenopausal estrogen, and risk of Parkinson's disease*. *Neurology*, 2003. **60**(5): p. 790-5.
106. Chen, H., et al., *Nonsteroidal antiinflammatory drug use and the risk for Parkinson's disease*. *Ann Neurol*, 2005. **58**(6): p. 963-7.
107. Powers, K.M., et al., *Parkinson's disease risks associated with dietary iron, manganese, and other nutrient intakes*. *Neurology*, 2003. **60**(11): p. 1761-6.
108. Hu, F.B., *Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology*. *Curr Opin Lipidol*, 2002. **13**(1): p. 3-9.
109. Maguire-Zeiss, K.A., D.W. Short, and H.J. Federoff, *Synuclein, dopamine and oxidative stress: co-conspirators in Parkinson's disease?* *Brain Res Mol Brain Res*, 2005. **134**(1): p. 18-23.
110. de Lau, L.M., et al., *Methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype and PD*. *Ann Neurol*, 2005. **57**(6): p. 927-30.
111. Wullner, U., H. Kolsch, and M. Linnebank, *Methylenetetrahydrofolate reductase in Parkinson's disease*. *Ann Neurol*, 2005. **58**(6): p. 972-3.
112. McGeer, P.L. and E.G. McGeer, *Inflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2004. **10 Suppl 1**: p. S3-7.

113. Chen, H., et al., *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease*. Arch Neurol, 2003. **60**(8): p. 1059-64.
114. Lopez-Garcia, E., et al., *Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction*. Am J Clin Nutr, 2004. **80**(4): p. 1029-35.
115. Bousquet, M., et al., *Beneficial effects of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid on toxin-induced neuronal degeneration in an animal model of Parkinson's disease*. FASEB J, 2008. **22**(4): p. 1213-25.
116. Lim, G.P., et al., *A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model*. J Neurosci, 2005. **25**(12): p. 3032-40.
117. Christensen, O. and E. Christensen, *Fat consumption and schizophrenia*. Acta Psychiatr Scand, 1988. **78**(5): p. 587-91.
118. Samadi, P., et al., *Docosahexaenoic acid reduces levodopa-induced dyskinesias in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine monkeys*. Ann Neurol, 2006. **59**(2): p. 282-8.
119. Luchsinger, J.A., et al., *Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease*. Arch Neurol, 2003. **60**(2): p. 203-8.
120. Luchsinger, J.A., et al., *Caloric intake and the risk of Alzheimer disease*. Arch Neurol, 2002. **59**(8): p. 1258-63.
121. Park, M., et al., *Consumption of milk and calcium in midlife and the future risk of Parkinson disease*. Neurology, 2005. **64**(6): p. 1047-51.
122. Weisskopf, M.G., et al., *Plasma urate and risk of Parkinson's disease*. Am J Epidemiol, 2007. **166**(5): p. 561-7.
123. Kyrozi, A., et al., *Dietary and lifestyle variables in relation to incidence of Parkinson's disease in Greece*. Eur J Epidemiol, 2013. **28**(1): p. 67-77.
124. Tapias, V., J.R. Cannon, and J.T. Greenamyre, *Pomegranate juice exacerbates oxidative stress and nigrostriatal degeneration in Parkinson's disease*. Neurobiol Aging, 2014. **35**(5): p. 1162-76.
125. Nielsen, S.S., et al., *Nicotine from edible Solanaceae and risk of Parkinson disease*. Ann Neurol, 2013. **74**(3): p. 472-7.
126. Kyuhou, S., *Preventive effects of genistein on motor dysfunction following 6-hydroxydopamine injection in ovariectomized rats*. Neurosci Lett, 2008. **448**(1): p. 10-4.
127. Ascherio, A., et al., *Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women*. Ann Neurol, 2001. **50**(1): p. 56-63.
128. Chen, J.F., et al., *Adenosine A2A receptors and brain injury: broad spectrum of neuroprotection, multifaceted actions and "fine tuning" modulation*. Prog Neurobiol, 2007. **83**(5): p. 310-31.
129. Chan, D.K., et al., *Genetic and environmental risk factors for Parkinson's disease in a Chinese population*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998. **65**(5): p. 781-4.
130. Checkoway, H., et al., *Parkinson's disease risks associated with cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake*. Am J Epidemiol, 2002. **155**(8): p. 732-8.
131. Kandinov, B., N. Giladi, and A.D. Korczyn, *Smoking and tea consumption delay onset of Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2009. **15**(1): p. 41-6.
132. Liu, R., et al., *Alcohol Consumption, Types of Alcohol, and Parkinson's Disease*. PLoS One, 2013. **8**(6): p. e66452.
133. Choi, J.Y., et al., *Enhanced susceptibility to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine neurotoxicity in high-fat diet-induced obesity*. Free Radic Biol Med, 2005. **38**(6): p. 806-16.
134. Chen, H., et al., *Dietary intakes of fat and risk of Parkinson's disease*. Am J Epidemiol, 2003. **157**(11): p. 1007-14.

135. Kim, H.Y., M. Akbar, and K.Y. Kim, *Inhibition of neuronal apoptosis by polyunsaturated fatty acids*. J Mol Neurosci, 2001. **16**(2-3): p. 223-7; discussion 279-84.
136. Simopoulos, A.P., *Essential fatty acids in health and chronic disease*. Am J Clin Nutr, 1999. **70**(3 Suppl): p. 560S-569S.
137. Sato, Y., M. Kikuyama, and K. Oizumi, *High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in Parkinson's disease*. Neurology, 1997. **49**(5): p. 1273-8.
138. Wang, J.Y., et al., *Vitamin D(3) attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in rats*. Brain Res, 2001. **904**(1): p. 67-75.
139. Anderson, C., et al., *Dietary factors in Parkinson's disease: the role of food groups and specific foods*. Mov Disord, 1999. **14**(1): p. 21-7.
140. Suzuki, M., et al., *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease*. Am J Clin Nutr, 2013. **97**(5): p. 1004-13.
141. Scheider, W.L., et al., *Dietary antioxidants and other dietary factors in the etiology of Parkinson's disease*. Mov Disord, 1997. **12**(2): p. 190-6.
142. Hellenbrand, W., et al., *Diet and Parkinson's disease. II: A possible role for the past intake of specific nutrients. Results from a self-administered food-frequency questionnaire in a case-control study*. Neurology, 1996. **47**(3): p. 644-50.
143. Berg, D., et al., *MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease*. Mov Disord, 2015. **30**(12): p. 1600-11.
144. Gu, Y. and N. Scarmeas, *Dietary patterns in Alzheimer's disease and cognitive aging*. Curr Alzheimer Res, 2011. **8**(5): p. 510-9.
145. Dardiotis, E., et al., *The Hellenic Longitudinal Investigation of Aging and Diet (HELIAD): rationale, study design, and cohort description*. Neuroepidemiology, 2014. **43**(1): p. 9-14.
146. Kokouva, M., et al., *Pesticide exposure and lymphohaematopoietic cancers: a case-control study in an agricultural region (Larissa, Thessaly, Greece)*. BMC Public Health, 2011. **11**: p. 5.
147. Yesavage, J.A., *Geriatric Depression Scale*. Psychopharmacol Bull, 1988. **24**(4): p. 709-11.
148. Fountoulakis, K.N., et al., *The validation of the short form of the Geriatric Depression Scale (GDS) in Greece*. Aging (Milano), 1999. **11**(6): p. 367-72.
149. Zigmond, A.S. and R.P. Snaith, *The hospital anxiety and depression scale*. Acta Psychiatr Scand, 1983. **67**(6): p. 361-70.
150. Michopoulos, I., et al., *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): validation in a Greek general hospital sample*. Ann Gen Psychiatry, 2008. **7**: p. 4.
151. Bjelland, I., et al., *The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review*. J Psychosom Res, 2002. **52**(2): p. 69-77.
152. Hays, R.D., et al., *Psychometric properties of the Medical Outcomes Study Sleep measure*. Sleep Med, 2005. **6**(1): p. 41-4.
153. Blessed, G., B.E. Tomlinson, and M. Roth, *The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects*. Br J Psychiatry, 1968. **114**(512): p. 797-811.
154. McKeith, I.G., et al., *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium*. Neurology, 2005. **65**(12): p. 1863-72.
155. Cummings, J.L., *The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients*. Neurology, 1997. **48**(5 Suppl 6): p. S10-6.
156. Berg, D., et al., *Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease*. Mov Disord, 2014. **29**(4): p. 454-62.
157. Bountziouka, V., et al., *Development, repeatability and validity regarding energy and macronutrient intake of a semi-quantitative food frequency questionnaire: methodological considerations*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2012. **22**(8): p. 659-67.

158. Anastasiou, C.A., et al., *Mediterranean diet and cognitive health: Initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Ageing and Diet*. PLoS One, 2017. **12**(8): p. e0182048.
159. Panagiotakos, D.B., C. Pitsavos, and C. Stefanadis, *Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2006. **16**(8): p. 559-68.
160. Gu, Y., et al., *Mediterranean diet, inflammatory and metabolic biomarkers, and risk of Alzheimer's disease*. J Alzheimers Dis, 2010. **22**(2): p. 483-92.
161. Kilian, R., et al., *Health behavior in psychiatric in-patients compared with a German general population sample*. Acta Psychiatr Scand, 2006. **114**(4): p. 242-8.
162. Gopinath, B., et al., *Olfactory impairment in older adults is associated with poorer diet quality over 5 years*. Eur J Nutr, 2016. **55**(3): p. 1081-7.
163. Ponsen, M.M., et al., *Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease*. Ann Neurol, 2004. **56**(2): p. 173-81.
164. Sampson, T.R., et al., *Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease*. Cell, 2016. **167**(6): p. 1469-1480 e12.
165. Del Chierico, F., et al., *Mediterranean diet and health: food effects on gut microbiota and disease control*. Int J Mol Sci, 2014. **15**(7): p. 11678-99.
166. Zito, F.P., et al., *Good adherence to mediterranean diet can prevent gastrointestinal symptoms: A survey from Southern Italy*. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2016. **7**(4): p. 564-571.
167. Mitsou, E.K., et al., *Adherence to the Mediterranean diet is associated with the gut microbiota pattern and gastrointestinal characteristics in an adult population*. Br J Nutr, 2017. **117**(12): p. 1645-1655.
168. Campanini, M.Z., et al., *Mediterranean Diet and Changes in Sleep Duration and Indicators of Sleep Quality in Older Adults*. Sleep, 2017. **40**(3).
169. Adjibade, M., et al., *Prospective association between adherence to the Mediterranean diet and risk of depressive symptoms in the French SU.VI.MAX cohort*. Eur J Nutr, 2017.
170. Lai, J.S., et al., *Longitudinal diet quality is not associated with depressive symptoms in a cohort of middle-aged Australian women*. Br J Nutr, 2016. **115**(5): p. 842-50.
171. Sanchez-Villegas, A., et al., *Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial*. BMC Med, 2013. **11**: p. 208.
172. Mahlknecht, P., et al., *Prodromal Parkinson's disease as defined per MDS research criteria in the general elderly community*. Mov Disord, 2016. **31**(9): p. 1405-8.