

ΙΟΝΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ



ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ανάπτυξη υπολογιστικού μοντέλου για τη μελέτη
ηλεκτροφυσιολογίας του φαινομένου της
«Kinesia Paradoxa»

Ειρήνη Μπάνου

Επιβλέπων : Δρ. Παναγιώτης Βλάμος

Εργαστήριο Βιοπληροφορικής και Ανθρώπινης Ηλεκτροφυσιολογίας

Bioinformatics and Human Electrophysiology Laboratory



Αρ. Ειδ. Μητρώου : ΠΔ061

Αρ. Γεν. Μητρώου: 111

Κέρκυρα, Νοέμβριος 2023

Επιβλέπων

Δρ. Παναγιώτης Βλάμος, Καθηγητής
Τμήματος Πληροφορικής Ιονίου Πανεπιστημίου

Τριμελής Επιτροπή Παρακολούθησης

Παναγιώτης Βλάμος, Καθηγητής
Τμ. Πληροφορικής Ιονίου Πανεπιστημίου

Αστέρω Προβατά, Ερευνήτρια
Ινστιτούτο Νανοεπιστήμης και Νανοτεχνολογίας (INN)
του ΕΚΕΦΕ "Δημόκριτος"

Βασίλειος Χρυσικόπουλος, Ομότιμος Καθηγητής
Τμ. Πληροφορικής Ιονίου Πανεπιστημίου

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή

Παναγιώτης Βλάμος, Καθηγητής του Τμήματος Πληροφορικής της Σχολής της Επιστήμης της Πληροφορίας & Πληροφορικής, Ιόνιο Πανεπιστήμιο

Αστέρω Προβατά, Ερευνήτρια,
Ινστιτούτο Νανοεπιστήμης & Νανοτεχνολογίας (INN), ΕΚΕΦΕ "Δημόκριτος"

Βασίλειος Χρυσικόπουλος, Ομότιμος Καθηγητής του Τμήματος Πληροφορικής της Σχολής της Επιστήμης της Πληροφορίας & Πληροφορικής, Ιόνιο Πανεπιστήμιο

Αριστείδης Βραχάτης, Επίκουρος Καθηγητής του Τμήματος Πληροφορικής της Σχολής της Επιστήμης της Πληροφορίας & Πληροφορικής, Ιόνιο Πανεπιστήμιο

Θεμιστοκλής Έξαρχος, Αναπληρωτής Καθηγητής του Τμήματος Πληροφορικής της Σχολής της Επιστήμης της Πληροφορίας & Πληροφορικής, Ιόνιο Πανεπιστήμιο

Θεόδωρος Ανδρόνικος, Αναπληρωτής Καθηγητής του Τμήματος Πληροφορικής της Σχολής της Επιστήμης της Πληροφορίας & Πληροφορικής, Ιόνιο Πανεπιστήμιο

Δημήτριος Βλαχάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής του Τμήματος Βιοτεχνολογίας της Σχολής Εφαρμοσμένης Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας, Μέλος του Εργαστηρίου Γενετικής, Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών

*Η παρούσα εργασία αφιερώνεται στη μνήμη του πατέρα μου Στέφανου Μπάκου
ως ελάχιστη έκφραση ευγνωμοσύνης για τις αρχές και τις αξίες που μου δίδαξε*

Περίληψη

Οι Νευροεκφυλιστικές ασθένειες που χαρακτηρίζονται από απώλεια νευρικών κυττάρων σε συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές καθώς και εκφύλιση νευρώνων κι αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η ασθένεια Πάρκινσον είναι η δεύτερη πιο συχνά εμφανιζόμενη νευροεκφυλιστική νόσος μετά την ασθένεια Αλτσχάιμερ. Κύριο χαρακτηριστικό σύμπτωμα της νόσου του Πάρκινσον είναι οι διαταραχές βάδισης με χαρακτηριστικότερη τη βραδυκίνησία. Οι πτώσεις συχνά αποτελούν αιτία θανάτου των Παρκινσονικών ασθενών. Συνεπώς, το φαινόμενο της «Παράδοξης Κίνησης»- κατά το οποίο παρατηρείται μία σύντομη «εξαφάνιση» του παρκινσονισμού - παρουσιάζει εξαιρετικό ενδιαφέρον προς μελέτη και αποτέλεσε το έναυσμα της εργασίας αυτής. Υπό κάποιες συνθήκες ομαλοποιείται η βάδιση των ασθενών. Οι συνθήκες αυτές κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες: Απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις, φαρμακευτική αγωγή, υπαγωγή σε Ερεθίσματα. Αναφέρονται τρεις πιθανές θεωρητικές ερμηνευτικές προσεγγίσεις που εμπλέκουν τρία εγκεφαλικά κυκλώματα : το Νοραδρενεργικό Σύστημα, τα Βασικά Γάγγλια και την Παρεγκεφαλίδα. Κατόπιν σύντομης βιβλιογραφικής αναφοράς της φυσιολογίας των συστημάτων αυτών καθώς και της αποτύπωσης της λειτουργίας τους στους πάσχοντες από Πάρκινσον, διερευνήθηκαν οι μεταξύ τους διασυνδέσεις. Διαπιστώθηκε ότι τόσο τα Βασικά Γάγγλια όσο και το Νοραδρενεργικό Σύστημα συνδέονται με την Παρεγκεφαλίδα ενώ το Νοραδρενεργικό Σύστημα δεν συνδέεται με τα Βασικά Γάγγλια.

Στο επόμενο στάδιο της έρευνάς μας αποτυπώθηκε η διαγραμματική μοντελοποίηση του φαινομένου ως Σύστημα Εισόδων/ Εξόδου (Πληροφοριακό Σύστημα). Κατόπιν διερευνήθηκε η επίδραση διαφόρων παραμέτρων (Φόβος, Χημικές Ουσίες, Φυτικές Ουσίες και Υπερβαρικό Οξυγόνο) πάνω στα τρία προαναφερόμενα εγκεφαλικά κυκλώματα (κυρίως στο νοραδρενεργικό) ώστε να διαπιστωθεί ο βαθμός επιρροής τους. Κατόπιν της ανωτέρω διερεύνησης, η μελέτη μας επικεντρώθηκε στην Θεραπεία Υπερβαρικού Οξυγόνου (ΘΥΒΟ).

Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της Θεραπείας Υπερβαρικού Οξυγόνου (ΘΥΒΟ) στην αντιμετώπιση του Παρκινσονισμού είχαν αρχίσει να διαφαίνονται από έρευνες στην Ρωσία ήδη από το 1989. Επίσης, αρκετά ιατρικά κέντρα και κλινικές παγκοσμίως εφαρμόζουν αυτήν την μέθοδο στους Παρκινσονικούς παρότι δεν έχει λάβει επίσημη έγκριση (FDA, ECHM) ως θεραπεία της Νόσου. Στα πλαίσια αυτά αποφασίσαμε να επικεντρώσουμε την μελέτη μας γύρω από την Θεραπεία Υπερβαρικού Οξυγόνου προσδίδοντας μια διαφορετική προοπτική, θεωρώντας ότι παρουσιάζει εξαιρετικό ερευνητικό ενδιαφέρον .

Αρχικά παρατίθεται μια ολοκληρωμένη γενική παρουσίαση της Θεραπείας με Υπερβαρικό Οξυγόνο: Ιστορική Αναδρομή, Ενδείξεις-Αντενδείξεις-Παρενέργειες, Πρωτοκόλλα Εφαρμογής, Μηχανισμοί Δράσης και Αρχές Λειτουργίας. Προκειμένου να διερευνηθεί το υπόστρωμα λειτουργίας του Υπερβαρικού Οξυγόνου, αναζητήθηκε και παρουσιάζεται βιβλιογραφία σχετική με την εφαρμογή αυτής της θεραπείας στην Νόσο Πάρκινσον, στις Εγκεφαλικές Τραυματικές Κακώσεις (Traumatic Brain Injury) και στην Σκλήρυνση Κατά Πλάκας. Και στις τρεις περιπτώσεις η δράση της ΘΥΒΟ αναδεικνύεται ευεργετική.

Ακολούθως, έχοντας υπόψιν τα τρία Εγκεφαλικά Κυκλώματα που ταυτοποιήθηκαν και περιγράφηκαν σε προηγούμενες ενότητες, το επόμενο στάδιο περιέλαβε τη διερεύνηση της επίδρασης ΘΥΒΟ στα Κυκλώματα αυτά. Καταγράφεται βελτίωση αιμάτωσης Βασικών γαγγλίων καθώς και σημαντική επίδραση στην παρεγκεφαλίδα. Ειδικότερα- σε ότι αφορά στην διασύνδεση Υπομέλανα Τόπου-Παρεγκεφαλίδας υπό την επίδραση ΘΥΒΟ-καταλήξαμε συμπερασματικά στην διατύπωση της «Υπόθεση Νοραδρεναλίνης» σύμφωνα με την οποία θεωρούμε ότι θα μπορούσε να ερμηνευτεί η αποκατάσταση νευροχημικής ισορροπίας στους PD πάσχοντες υπό επίδραση ΘΥΒΟ. Πιο συγκεκριμένα, στους PD πάσχοντες διαπιστώνεται απώλεια Νοραδρενεργικών νευρώνων στον Υπομέλανα Τόπο και προκύπτει έλλειμμα νοραδρεναλίνης που έχει ως συνέπεια μειωμένη κινητικότητα. Κατόπιν ΘΥΒΟ, παρατηρείται αύξηση παραγωγής Νοραδρεναλίνης και αποκαθίσταται η νευροχημική ισορροπία άρα και η κινητικότητα. Συνεπώς υποστηρίζουμε ότι αυτή θα μπορούσε να αποτελεί αιτιολογική ερμηνευτική προσέγγιση του τρόπου με τον οποίο παρεμβαίνει η ΘΥΒΟ στα εμπλεκόμενα εγκεφαλικά κυκλώματα. Ο σχεδιασμός περαιτέρω ερευνών και κλινικών μελετών αποτελεί βασικό παράγοντα προς την κατεύθυνση ενδυνάμωσης της προσέγγισης αυτής.

Στο επόμενο στάδιο στράφηκε η ερευνητική μας προσέγγιση στην επίδραση της ΘΥΒΟ στην αλλαγή της γονιδιακής έκφρασης στους PD πάσχοντες η οποία βρίσκεται σε πρώιμα στάδια. Σε πρώτη φάση αποτυπώσαμε λίστα μεμονωμένων γονιδίων που αποδεδειγμένα επηρεάζονται (κατά την ΘΥΒΟ γενικά για διάφορες ασθένειες) και σε δεύτερη φάση επιλέξαμε δειγματοληπτικά γονίδια και αποδείξαμε ότι διασυνδέονται με την Νόσο του Πάρκινσον. Ακολούθως, προβήκαμε με την χρήση Τεχνικών Μηχανικής Μάθησης στην διερεύνηση της ταυτοποίησης βασικών γονιδίων που συσχετίζονται με PD πάσχοντες και ΘΥΒΟ με βάση Dataset από scRNA-seq data που περιελάμβανε συνολικά 4.495 κύτταρα. Αρχικά, εξετάστηκε η απόδοση ταξινόμησης (με διαφορους Ταξινομητές) χρησιμοποιώντας τα 100 βασικά γονίδια σχετικά με τη διαφοροποίηση των υγείων δειγμάτων σε σχέση με τα δείγματα της νόσου του Πάρκινσον προκειμένου να αξιολογηθεί η σημασία τους. Επιπλέον, εξετάσαμε πώς η ΘΥΒΟ επηρεάζει κάθε ένα από τα 100 κορυφαία γονίδια ένα προς ένα γεγονός που μας κατεύθυνε σε συγκεκριμένα γονίδια όπως π.χ TXNIP, ELAVL4 XBP1.

Στη συνέχεια,κατόπιν έλεγχων σχετικά με τον τρόπο που τα επιλεγμένα γονίδια μας ταιριάζουν σε μεγαλύτερες ομάδες γονιδίων και πώς μπορεί να συνδέονται με άλλες ασθένειες ή θεραπείες αναδείξαμε τη σημασία του ρόλου του όρου «Δέσμευση Πρωτεϊνών» που λειτουργώντας ως κόμβος, αυτός ο όρος υποδηλώνει ένα πλέγμα αλληλεπιδράσεων, με πολλά γονίδια όπως τα MAP2, CAP2 και WSB1.

Συνδυάζοντας την ανάλυση διαφορικής γονιδιακής έκφρασης με τεχνικές μηχανικής μάθησης, εντοπίσαμε βασικά γονίδια, όπως τα MAP2, SLIT2, CAP2, DDC, WSB1 και MYOF, που παίζουν σημαντικό ρόλο στην PD και μπορεί να επηρεάζονται από την ΘΥΒΟ.

Τέλος, με χρήση ενός οπτικού εργαλείου μεγέθυνσης των γονιδίων δείξαμε πώς τα κορυφαία γονίδια μας συνδέονται μεταξύ τους μαζί με τις σχετικές οντολογίες γονιδίων.

Abstract

This dissertation is about “Kinesia Paradoxa” (KP) a phenomenon presented in Parkinson’s disease patients who generally suffer from bradykinesia and Freezing of Gait (FOG) but under certain circumstances exhibit a sudden, brief period of mobility. According to the literature, KP has been observed as a response of life threatening events, various external stimuli, treatment with L-DOPA drug or a combination of them. The theories that have been developed explaining KP are focusing on three basic brain circuits: The Noradrenergic System, The basal ganglia circuit and the cerebellum. After a brief report about the Physiology, Role and Status of these systems on PD , we tried to locate interconnections between these circuits. Basal Ganglia and the Noradrenergic System both were found to be connected to the Cerebellum while the Noradrenergic System is not connected with the Basal Ganglia.

In the next stage of our research, the diagrammatic modeling of the phenomenon was captured as an Information System (I/O/Input/Output). Then we investigated the effect of various parameters (Fear, Chemical Substances, Herbal Substances and Hyperbaric Oxygen Therapy -HBOT) on the three aforementioned brain circuits. Following the above investigation, our study focused on Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT).

Several medical centers and clinics worldwide apply HBOT to Parkinson's patients even though it has not received official approval (FDA, ECHM) as a treatment of PD. In this context, we decided to focus our study on Hyperbaric Oxygen Therapy, giving it a different perspective, considering it to be of great research interest.

Then, bearing in mind the three Cerebral Circuits identified and described in previous sections, the next stage included the investigation of the effect of HBOT on these Circuits. An improvement in basal ganglia blood flow is recorded as well as a significant effect on the cerebellum. In particular - with regard to the locus-cerebellum connection under the influence of HBOT- we concluded the formulation of the "Noradrenaline Hypothesis" according to which we believe that the restoration of neurochemical balance in PD patients under the influence of HBOT could be interpreted. More specifically, PD patients show a loss of noradrenergic neurons in the substantia nigra and a lack of noradrenaline resulting in reduced mobility. After HBOT an increase in Noradrenaline production is observed and the neurochemical balance is restored, thus mobility. We therefore argue that this could be a causal interpretive approach to how HBOT interferes with the involved brain circuits. The design of further research and clinical studies is a key factor in the direction of strengthening this approach.

In the next stage, our research approach turned to the effect of HBOT on the change of gene expression in PD patients. In the first phase we captured a list of individual genes that are proven to be affected (after HBOT for various diseases) and in the second phase we selected sample genes and proved that they are interconnected with Parkinson's Disease. Next, we proceeded with the use of Machine Learning Techniques to investigate the identification of key genes associated with PD patients and HBOT based on a Dataset of scRNA-seq data that included a total of 4,495 cells. First, the classification performance (with different Classifiers) using the top 100 genes on differentiating the healthy samples from the Parkinson's disease samples was examined to assess their significance. In addition, we examined how HBOT affects each of the top 100 genes one by one which directed us to specific genes such as TXNIP, ELAVL4 XBP1. Then, after checking how our selected genes fit into larger groups of genes and how they might be linked to other diseases or treatments we highlighted the importance of the role of the term "Protein Binding" which acting as a node, this term indicates a network of interactions, with many genes such as MAP2, CAP2 and WSB1.

By combining differential gene expression analysis with machine learning techniques, we identified key genes (such as MAP2, SLIT2, CAP2, DDC, WSB1, MYOF) that play an important role in PD and may be affected by HBOT. Finally, using a visual gene magnifier we showed how our top genes are connected to each other along with their associated gene ontologies.

Ευχαριστίες

Η διατριβή αυτή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Βιοπληροφορικής και Ανθρώπινης Ηλεκτροφυσιολογίας (BiHELab) του Τμήματος Πληροφορικής του Ιονίου Πανεπιστημίου. Με την περάτωσή της, θα ήθελα πρωτίστως να ευχαριστήσω τον Διευθυντή του Εργαστηρίου BiHELab κι Επιβλέποντα Καθηγητή μου κο Παναγιώτη Βλάμο για την δυνατότητα που μου έδωσε να ασχοληθώ με αυτό το άκρως ενδιαφέρον θέμα καθώς και για την συνεχή του υποστήριξη κι επιστημονική καθοδήγηση. Επίσης θα ήθελα να τον ευχαριστήσω για την κατανόηση που έδειξε στις διάφορες δυσκολίες που μου ανέκυψαν σε προσωπικό επίπεδο.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω επίσης στην κα Αστέρω Προβατά- μέλος της Τριμελούς επιτροπής- για την συνεχή εμπύχωση, την θετική στάση, το αμέριστο ενδιαφέρον και την υπομονή της ν' ακούει- πάντα με χαμόγελο. Μέρος των ευχαριστιών ανήκει στον καθηγητή κ. Βασίλειο Χρυσικόπουλο- έτερο μέλος της Τριμελούς Επιτροπής – για την κατανόηση και την συνδρομή του.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω όλους του ερευνητές και καθηγητές που στελεχώνουν το εργαστήριο BiHELab για την άριστη συνεργασία μας. Ιδιαίτερος απευθύνω τις ευχαριστίες μου στον Καθηγητή κο Αριστείδη Βραχάτη για την εποικοδομητική κριτική, τις εύστοχες παρατηρήσεις του και την εν γένει συμβολή του για το πέρας της εργασίας αυτής.

Πολλές και θερμότερες ευχαριστίες στο ζεύγος των καρδιακών μου φίλων- Αλεξάνδρα και Περικλή- που στέκονται πάντοτε ακούραστα δίπλα μου με την αγάπη, την ένθερμη υποστήριξη και την ζεστασιά τους.

Εκφράζω ακόμη την βαθιά ευγνωμοσύνη μου στην πολυαγαπημένη μου Μαρία Ανδρέου από την όμορφη Πάφο της Κύπρου που -παρόλο που δεν της περίσσευε- έβρισκε πάντα τον χρόνο για να με βοηθήσει, να με εμπυχώσει και να μου συμπαρασταθεί. Κυρίως όμως την ευχαριστώ για την πολύτιμη φιλία της- καταθέτοντας συνάμα ότι δίχως την συνεχή της ενθάρρυνση η εργασία αυτή δεν θα είχε ολοκληρωθεί.

Ευχαριστώ, τέλος, τη μητέρα μου Κωνσταντίνα για όσα μου δίδαξε και με διδάσκει κάθε μέρα με το παράδειγμα της στάσης ζωής της.

Κέρκυρα, 5/11/2023

Ειρήνη Μπάνου

Πίνακας περιεχομένων

Εισαγωγή.....	1
Α΄.1 Αντιστοιχούμενα Κεφάλαια	1
Α΄.2 Πεδίο αναφοράς και Ερευνητικό Αντικείμενο.....	2
Α΄.3 Αποτελέσματα και Συνεισφορά	3
Κεφάλαιο 1	4
ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ (Γενικά Στοιχεία).....	4
Πάρκινσον, «Kinesia Paradoxa», Εγκεφαλικά Κυκλώματα.....	4
Μέρος Πρώτο : Νευροεκφυλιστικές Ασθένειες, Parkinson Disease (PD)	4
1.1.1 Νευροεκφυλιστικές Ασθένειες- Ορισμός.....	4
1.1.2 Ταξινόμηση Νευροεκφυλιστικών Νοσημάτων	4
1.1.3 Η Νόσος Πάρκινσον- Parkinson Disease (PD)	5
1.1.4 Κλινικά χαρακτηριστικά της Νόσου Parkinson	6
1.1.5 Η Διάγνωση της Νόσου Parkinson.....	9
1.1.6 Αιτιολογία και Γενετική Βάση της Νόσου Parkinson.....	10
1.1.7 Σύμβολο της ασθένειας Parkinson: Η Κόκκινη Τουλίπα	11
1.1.8 Η Θεραπεία.....	13
Μέρος Δεύτερο : Το φαινόμενο της «Παράδοξης Κίνησης»	17
1.2.1 Παράδοξη Κίνηση –Kinesia Paradoxa-Ορισμός.....	17
1.2.2 Παράδοξη Κίνηση προκαλούμενη από Απειλητική για τη ζωή κατάσταση	17
1.2.3 Παράδοξη Κίνηση προκαλούμενη από Εξωτερικό Ερέθισμα.....	18
1.2.4 Παράδοξη Κίνηση προκαλούμενη από Φαρμακευτική Αγωγή.....	19
1.2.5 Παράδοξη Κίνηση και Εγκεφαλικά Κυκλώματα	20
Μέρος Τρίτο: Εγκεφαλικά Κυκλώματα Kinesia Paradoxa	20
Νοραδρενεργικό Σύστημα.....	20
1.3.1 Λειτουργία Νοραδρενεργικού Συστήματος.....	20
1.3.2 Αποτύπωση Νοραδρενεργικού Συστήματος στο Πάρκινσον.....	22
1.3.3 Νοραδρενεργικό Σύστημα και KINESIA PARADOXA.....	23
Το κύκλωμα των Βασικών Γαγγλίων	25
1.4.1 Λειτουργία Βασικών Γαγγλίων	25
1.4.2 Αποτύπωση Βασικών Γαγγλίων στο Πάρκινσον	28
1.4.3 Βασικά Γάγγλια και KINESIA PARADOXA.....	29
Η Παρεγκεφαλίδα.....	31
1.5.1 Λειτουργία Παρεγκεφαλίδας.....	31
1.5.2 Ο Ρόλος της Παρεγκεφαλίδας στο Πάρκινσον.....	32
1.5.3 Παρεγκεφαλίδα και KINESIA PARADOXA	35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	36

ΔΙΑΣΥΝΔΕΣΗ ΕΜΠΛΕΚΟΜΕΝΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΚΥΚΛΩΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ KINESIA PARADOXA (PD).....	36
2.1 Διασύνδεση μεταξύ των Συστημάτων.....	36
2.1.1 Σύνδεση Νοραδρενεργικού Συστήματος με Βασικά Γάγγλια.....	36
2.1.2 Σύνδεση Νοραδρενεργικού Συστήματος με Παρεγκεφαλίδα.....	36
2.1.3 Σύνδεση Βασικών Γαγγλίων με Παρεγκεφαλίδα.....	37
2.2 Μοντελοποίηση – Επίδραση Παραμέτρων.....	38
2.2.1 Σχηματική Μοντελοποίηση : Η Kinesia Paradoxa ως Σύστημα INPUT/OUTPUT.....	38
2.3 Επίδραση Παραμέτρων.....	39
2.3.1 Επίδραση του φόβου.....	40
2.3.2 Επίδραση Χημικών Ουσιών.....	42
2.3.3 Επίδραση Φυτικών Ουσιών.....	43
2.3.4 Επίδραση Υπερβαρικού Οξυγόνου.....	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....	46
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΕΡΒΑΡΙΚΟΥ ΟΞΥΓΟΝΟΥ: Αρχές- Μηχανισμοί Δράσης & Διερεύνηση Επίδρασης σε Πάρκινσον, Τραυματικές Εγκεφαλικές Κακώσεις, Σκλήρυνση Κατά Πλάκας.....	46
Μέρος Πρώτο: Ιστορική Αναδρομή, Αρχές, Μηχανισμοί.....	46
3.1.Ορισμός Υπερβαρικού Οξυγόνου (Hyperbaric Oxygen Therapy, HBOT).....	46
3.1.2 Υπερβαρικό Οξυγόνο: Ιστορική Αναδρομή.....	49
3.1.3 Υπερβαρικό Οξυγόνο: Ενδείξεις /Αντενδείξεις/Παρενέργειες.....	51
3.1.4 Υπερβαρικό Οξυγόνο: Εφαρμογή ΘΥΒΟ (Πρωτόκολλα).....	53
3.1.5 Υπερβαρικό Οξυγόνο, Αρχές και Μηχανισμοί Δράσης.....	53
3.1.6 Μελέτες Επίδρασης Υπερβαρικού Οξυγόνου στο Πάρκινσον.....	56
3.1.7 Υπερβαρικό Οξυγόνο και Εγκεφαλικές Τραυματικές Κακώσεις.....	57
3.1.8 Υπερβαρικό Οξυγόνο και Σκλήρυνση Κατά Πλάκας.....	57
Μέρος Δεύτερο.....	60
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΥΠΕΡΒΑΡΙΚΟΥ ΟΞΥΓΟΝΟΥ ΣΤΑ ΚΥΚΛΩΜΑΤΑ KINESIA PARADOXA ΚΑΙ ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ ΥΠΟΘΕΣΗΣ ΝΟΡΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗΣ.....	60
2.1.1 Θεραπεία με Υπερβαρικό Οξυγόνο (ΘΥΒΟ) και Βασικά Γάγγλια.....	60
2.1.2 Θεραπεία με Υπερβαρικό Οξυγόνο (ΘΥΒΟ) και Νοραδρενεργικό Σύστημα.....	61
2.1.3 Θεραπεία με Υπερβαρικό Οξυγόνο (ΘΥΒΟ) και Παρεγκεφαλίδα.....	61
Μέρος Τρίτο.....	62
Διατύπωση Υπόθεσης Νοραδρεναλίνης.....	62
3.2.1 Υπόθεση Νοραδρεναλίνης: Ερμηνεία ευεργετικής επίδρασης ΘΥΒΟ σε PD πάσχοντες;.....	62
3.2.1.1 Υπομέλανας Τόπος - Locus Coeruleus (LC).....	62
3.2.1.2 Κύκλωμα παρεγκεφαλίδας –Υπομέλανα τόπου.....	63
Coeruleo-Cerebellar Pathway.....	63
3.2.1.3 Διατύπωση Υπόθεσης Νοραδρεναλίνης: Πλαίσιο Ερμηνείας Ευεργετικής Επίδρασης ΘΥΒΟ στους PD πάσχοντες.....	65
3.2.2 Υπόθεση Νοραδρεναλίνης: Ισχύει στην Σκλήρυνση Κατά Πλάκας;.....	67

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	69
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΥΠΕΡΒΑΡΙΚΟΥ ΟΞΥΓΟΝΟΥ ΣΤΗΝ ΕΚΦΡΑΣΗ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΣΧΕΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ.....	69
4.1 Επίδραση ΘΥΒΟ στην Έκφραση Γονιδίων (Γενικά).....	69
4.2 Επίδραση ΘΥΒΟ στην Έκφραση Γονιδίων σχετικών με PD.....	73
4.3 Ανάλυση με Τεχνικές Μηχανικής Μάθησης.....	78
γονιδιωματικών παραγόντων που επηρεάζονται από ΘΥΒΟ στη Νόσο PD.....	78
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	93
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ –ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ	93
5. 1.1 Συμπεράσματα.....	93
5. 1.2 Μελλοντική Έρευνα	98
5. 1.3 Λίστα Δημοσιεύσεων	99

Πίνακες Εικόνων και Σχημάτων

Εικόνα 1. Τα κινητικά συμπτώματα της Νόσου Πάρκινσον.....	8
Εικόνα 2. Παγκόσμια Ημέρα κατά της Νόσου Πάρκινσον.....	12
Εικόνα 3. Τουλίπα-Σύμβολο της Νόσου Πάρκινσον.....	12
Εικόνα 4. Ενδεικτικός Πίνακας Φαρμακευτικής θεραπείας στη Νόσο Πάρκινσον.....	13
Εικόνα 5. Mucuna Pruriens: Φυτό, Καρπός, Σκόνη.....	15
Εικόνα 6. Σχημ. αναπαράσταση τοποθέτησης συσκευής DBS (νευροδιεγέρτης, Ηλεκτρόδια).....	16
Εικόνα 7. Αντλία συνεχούς χορήγησης φαρμάκου DUODOPA.....	16
Εικόνα 8. Το Νοραδρενεργικό Μονοπάτι.....	21
Εικόνα 9. Αποτύπωση κυκλώματος βασικών γαγγλίων.....	25
Εικόνα 10. Αποτύπωση Έμμεσης και Άμεσης οδού κυκλώματος βασικών γαγγλίων.....	26
Εικόνα 11. Άμεσο, Έμμεσο, Υπεράμεσο Μονοπάτι.....	27
Εικόνα 12. Τα βασικά γάγγλια στην κανονική και στην Παρκινσονική λειτουργία.....	28
Εικόνα 13. Το θεωρητικό μόντελο επίδρασης του εικονικού φαρμάκου (placebo).....	30
Εικόνα 14 Η θέση της παρεγκεφαλίδας.....	32
Εικόνα 15. “Dimmer switch model”, COR φλοιός, CER παρεγκεφαλίδα.....	34
Εικόνα 16. Σύνδεση Υπομέλανα Τόπου (LC) – Παρεγκεφαλίδας.....	37
Εικόνα 17. Σχηματική Σύνδεση Βασικών Γαγγλίων - Παρεγκεφαλίδας.....	37
Εικόνα 18. Είσοδοι/Έξοδοι και Διασυνδέσεις Εγκεφαλικών Κυκλωμάτων.....	39
Εικόνα 19. Εσωτερικό Πολυθέσιον θαλάμου ΓΝ «Άγιος Παύλος» Θεσ/νίκης.....	47
Εικόνα 20. Εσωτερική Αποψη της Μονάδας Υπερβαρικής Ιατρικής ΓΝ «Άγιος Παύλος» Θεσ/νίκης	47
Εικόνα 21. Φορητός Υπερβαρικός θάλαμος.....	48
Εικόνα 22. Μονόθεσιος Υπερβαρικός Θάλαμος.....	48
Εικόνα 23. Το Υπερβαρικό «Ξενοδοχείο» του Orval J. Cunningham.....	50
Εικόνα 24. Μεταφορά Οξυγόνου στο αίμα -Μηχανισμός δράσης Υπερβαρικού στο σώμα.....	54
Εικόνα 25. Μηχανισμοί και Επίδρασεις ΘΥΒΟ.....	55
Εικόνα 26. Νοητικός Χαρτης Ερευνας των Moore, Lucy, et al.....	59
Εικόνα 27. (SPECT) Σημαντική βελτίωση αιμάτωσης Βασικών Γαγγλίων μετά από ΘΥΒΟ.....	60
Εικόνα 28. Locus Coeruleus (LC) Υπομέλανας Τόπος (θέση).....	62
Εικόνα 29. Locus Coeruleus (LC) : Μονοπάτια. Διασυνδέσεις, Λειτουργίες.....	63
Εικόνα 30. Παρεγκεφαλιδική Οδός συνδεδεμένη με Υπομέλανα Τόπο.....	64
Εικόνα 31. Σύστημα Υπομέλανα Τόπου –Νοραδρεναλίνης.....	65
Εικόνα 32. Υπόθεση Νοραδρεναλίνης ως ερμηνεία θεραπευτικού αποτελέσματος ΘΥΒΟ.....	66
Εικόνα 33. Πιθανοί μηχανισμοί ΘΥΒΟ σε θεραπεία εγκεφαλικού.....	70
Εικόνα 34. Top responding γονίδια αμέσως κατόπιν ΘΥΒΟ.....	71
Εικόνα 35. Top-6 responding γονίδια 24 ώρες κατόπιν ΘΥΒΟ.....	72
Εικόνα 36 Ροή μοριακών μηχανισμών επίδρασης ΘΥΒΟ.....	72
Εικόνα 37. Επίδραση ΘΥΒΟ σε κυτταρικές και μοριακές οδούς.....	78
Εικόνα 38. Ταξινόμηση Επιδόσεων των 100 Κορυφαίων Γονιδίων.....	84
Εικόνα 39. Συγκριτική Ανάλυση των 10 Βασικών Γονιδίων.....	85
Εικόνα 40. Ανάλυση 100 κορυφαίων γονιδίων.....	88
Εικόνα 41. Γράφημα Συνδεσιμότητας 100 Κορυφαίων Γονιδίων.....	91

Εισαγωγή

Η ΠΑΡΟΥΣΑ εργασία πραγματεύεται το φαινόμενο της «Παράδοξης Κίνησης» που παρουσιάζεται σε παρκινσονικούς ασθενείς, οι οποίοι -ενώ έχουν δυσκολίες στην βάδιση, υπό κάποιες συνθήκες εμφανίζουν μια σύντομη περίοδο κινητικότητας. Η μελέτη του φαινομένου και η ερμηνεία του θα μπορούσε να αποτελέσει καθοριστικό παράγοντα για την βαθύτερη κατανόηση των μηχανισμών που υποκρύπτονται στην Νόσο PD αναδεικνύοντας νέους ορίζοντες για την επιστημονική προσέγγιση και θεραπεία της.

Α'.1 Αντιστοιχούμενα Κεφάλαια

Το **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1** χωρίζεται σε Τρία Μέρη. Στο Πρώτο μέρος παρουσιάζονται συνοπτικά γενικά στοιχεία για τις Νευροεκφυλιστικές Ασθένειες καθώς και συνοπτικά στοιχεία της Νόσου Πάρκινσον (Ιστορικό, Κλινικά χαρακτηριστικά καθώς και Θεραπευτικές προσεγγίσεις) . Στο Δεύτερο Μέρος γίνεται η παρουσίαση του υπό μελέτη φαινομένου, της «Παράδοξης Κίνησης» ή “Kinesia paradoxa”. Επίσης κατατίθεται μια σύντομη αναφορά των αιτιών από τα οποία προκαλείται το φαινόμενο (Απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις, Φαρμακευτική Αγωγή, Ερεθίσματα). Στο Τρίτο Μέρος αναλύονται τα εγκεφαλικά κυκλώματα που φαίνεται να δρουν ως υπόστρωμα της πρόκλησης του φαινομένου ΚΡ και πρόκειται για το Νοραδρενεργικό Σύστημα, τα Βασικά Γάγγλια και την Παρεγκεφαλίδα. Παρουσιάζεται συνοπτικά η φυσιολογία και λειτουργία τους, ο τρόπος αποτύπωσης τους στους Παρκινσονικούς ασθενείς καθώς και η υπόθεση σύνδεσής τους με το φαινόμενο ΚΡ.

Στο **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2** εξετάζεται η ύπαρξη ή μη Διασύνδεσης των τριών εγκεφαλικών κυκλωμάτων που αναλύθηκαν στο προηγούμενο Κεφάλαιο (Νοραδρενεργικό Σύστημα, Βασικά Γάγγλια και Παρεγκεφαλίδα). Επιπλέον παρουσιάζεται μια Σχηματική Μοντελοποίηση της ΚΡ ως σύστημα Εισόδου- Εξόδου διαγραμματικά. Ακολουθεί- στο κεφάλαιο αυτό - η έρευνα της Επίδρασης διαφόρων Παραμέτρων όπως του Φόβου, Χημικών Ουσιών, Φυτικών Ουσιών και του Υπερβαρικού Οξυγόνου στο Νοραδρενεργικό κύκλωμα.

Στο **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3** παρουσιάζεται αναλυτικά η Θεραπεία με Υπερβαρικό Οξυγόνο (ΘΥΒΟ). Αρχικά καταγράφεται μια σύντομη Ιστορική Αναδρομή. Κατόπιν παρουσιάζονται

οι Ενδείξεις, Αντενδείξεις, Παρενέργειες και Επιπλοκές της θεραπείας αυτής. Ακόμη παρατίθενται τα Πρωτόκολλα εφαρμογής ΘΥΒΟ καθώς και οι Μηχανισμοί Δράσης του. Αναφέρονται οι Εφαρμογές ΘΥΒΟ στις ασθένειες Πάρκινσον, στην Σκλήρυνση κατά Πλάκας και στις Εγκεφαλικές Τραυματικές Κακώσεις (Traumatic Brain Injury TBI). Ακολούθως παρουσιάζεται η επίδραση Υπερβαρικού οξυγόνου στα κυκλώματα ΚΡ (Νοραδρενεργικό Σύστημα, Βασικά Γάγγλια και Παρεγκεφαλίδα). Κατόπιν ανάλυσης των σχετικών αναφορών της βιβλιογραφίας αναδεικνύεται κρίσιμη η σύνδεση μεταξύ του Νοραδρενεργικού Συστήματος και της Θεραπείας με Υπερβαρικό Οξυγόνο (ΘΥΒΟ). Καταλήγουμε στην πολύ σημαντική διατύπωση της Νοραδρενεργικής Υπόθεσης σύμφωνα με την οποία ερμηνεύεται ως πιθανός τρόπος αποκατάστασης νευροχημικής ισορροπίας στους PD πάσχοντες.

Στο **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4** παρατίθεται η επίδραση της ΘΥΒΟ στην Γονιδιακή Έκφραση. Επισημαίνεται ότι διακρίνεται υποέκφραση και υπερέκφραση γονιδίων -κατόπιν Θεραπείας με Υπερβαρικό Οξυγόνο - τόσο σε ηλικιωμένους που δε φέρουν παθολογικές καταστάσεις, όσο και σε ασθενείς. Κατόπιν επιχειρείται μια προσέγγιση της συσχέτισης στην αλλαγή της γονιδιακής έκφρασης στους PD πάσχοντες υπό ΘΥΒΟ. Αφού πραγματοποιήθηκε μια βιβλιογραφική μελέτη, Επιχειρήθηκε με Τεχνικές Μηχανικής Μάθησης να ταυτοποιηθούν βασικά γονίδια που συσχετίζονται με PD πάσχοντες και ΘΥΒΟ.

Στο **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5** συνοψίζονται τα κύρια ευρήματα της έρευνας και προτείνονται κατευθύνσεις για μελλοντική έρευνα και αξιοποίησή τους.

Α'.2 Πεδίο αναφοράς και Ερευνητικό Αντικείμενο

Το επίκεντρο στην παρούσα έρευνα είναι το φαινόμενο Kinesia Paradoxa (KP) -Παράδοξη Κίνηση- που παρουσιάζεται σε πάσχοντες από Πάρκινσον, οι οποίοι -ενώ έχουν δυσκολίες στην βάδιση- υπό κάποιες συνθήκες εμφανίζουν μια σύντομη περίοδο κινητικότητας. Η παρεγκεφαλίδα, το νοραδρενεργικό σύστημα και τα βασικά γάγγλια είναι οι δομές του εγκεφάλου γύρω από τις οποίες εστιάζουμε τη μελέτη μας διότι οι θεωρίες που έχουν αναπτυχθεί για την ερμηνεία του φαινομένου περιστρέφονται κυρίως γύρω από αυτούς τους τρεις βασικούς άξονες. Η έρευνα μας - έχοντας ως βάση αυτούς τους άξονες – στόχευσε να αποκρυπτογραφήσει περαιτέρω το εντυπωσιακό φαινόμενο της KP μέσω της μοντελοποίησης των τριών αυτών συστημάτων (περιγραφή θέσης, δομής, εισόδων/εξόδων, συνδέσεων και φυσιολογίας) η οποία θα προσέδιδε τη δυνατότητα να αναλύσουμε, να ερμηνεύσουμε και τελικώς να εντοπίσουμε πώς & πού δρα η KP και τι διορθώνει παρεμβαίνοντας καθοριστικά και αποδίδοντας ομαλή κινητικότητα στους PD ασθενείς.

Τελικός μας στόχος είναι η ανάπτυξη υπολογιστικού μοντέλου για την μελέτη ηλεκτροφυσιολογίας του φαινομένου της «Kinesia Paradoxa» το οποίο θεωρούμε ότι θα αποτελέσει καθοριστικό παράγοντα για την ερμηνεία του, συμπληρώνοντας αυτό το κενό στην υπάρχουσα βιβλιογραφία.

Α'3 Αποτελέσματα και Συνεισφορά

Στην εργασία αυτή μελετήθηκε εκτενώς η βιβλιογραφία που αφορά το φαινόμενο της «Παράδοξης Κίνησης» που παρουσιάζεται σε πάσχοντες από την Νόσο Πάρκινσον κι έγινε προσπάθεια καταγραφής των διάφορων ερμηνευτικών προσεγγίσεων. Αναλύθηκαν τα τρία βασικά εγκεφαλικά κυκλώματα που εντοπίζονται ως κύριες αιτίες υπεύθυνες της πρόκλησης παράδοξης κίνησης, διερευνήθηκε η διασύνδεσή τους και αποτυπώθηκε μια Διαγραμματική Μοντελοποίηση του φαινομένου ως Σύστημα I/O. Αυτή η Διαγραμματική Μοντελοποίηση του φαινομένου Kinesia Paradoxa με την απότύπωση του ως Πληροφοριακό Σύστημα (ως ένα Σύστημα Εισόδων/Εξόδων/Επεξεργασία) εξ όσων γνωρίζουμε δεν είχε επιχειρηθεί στο παρελθόν.

Στα πλαίσια της μελέτης επίδρασης της Θεραπείας με Υπερβαρικό Οξυγόνο σε Παρκινσονικούς ασθενείς οδηγηθήκαμε στην διατύπωση της Υπόθεσης Νοραδρεναλίνης ως πιθανή ερμηνευτική προσέγγιση της ευεργετικής επίδρασης Θεραπείας Υπερβαρικού Οξυγόνου σε PD ασθενείς. Οπότε η ανάδειξη του πολύ σημαντικού ρόλου της Νοραδρεναλίνης στην Νευροχημική Ισορροπία του Πάρκινσον αποτελεί μέρος της συνεισφοράς της έρευνας μας.

Επιπλέον επιχειρήθηκε με την χρήση Τεχνικών Μηχανικής Μάθησης να ταυτοποιηθούν βασικά γονίδια που συσχετίζονται με PD πάσχοντες και ΘΥΒΟ με απώτερο στόχο να αναδειχτούν κενά και αδυναμίες αλλά και πιθανές κατευθύνσεις μελλοντικής έρευνας. Γενικότερα η ανάδειξη της ισχυρής συσχέτισης επίδρασης γονιδίων κατόπιν ΘΥΒΟ σε Παρκινσονικούς ασθενείς (υπερέκφραση και υποέκφραση γονιδίων) που αποτέλεσε κεντρικό πυλώνα της μελέτης αυτής είναι τμήμα της συνεισφοράς της παρούσας έρευνας.

Θεωρούμε επίσης ότι μέσα από την έρευνα μας επισημάνθηκε ο ρόλος της υποξίας -όχι μόνο στο Πάρκινσον αλλά και στην Σκλήρυνση Κατά Πλάκας - και πιθανόν γενικά στις Νευροεκφυλιστικές Ασθένειες και διαφάνηκε η σημασία σχεδιασμού περαιτέρω σχετικών γι'αυτό ερευνών.

Κεφάλαιο 1

ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ (Γενικά Στοιχεία)

Πάρκινσον, «Kinesia Paradoxa», Εγκεφαλικά Κυκλώματα

Μέρος Πρώτο : Νευροεκφυλιστικές Ασθένειες, Parkinson Disease (PD)

Η ΣΥΝΤΟΜΗ αναφορά στην έννοια των νευροεκφυλιστικών ασθενειών είναι σημαντική προκειμένου να αποκτήσει κανείς μια γενική εικόνα των νοσημάτων αυτών. Επιπροσθέτως, η αποσαφήνιση του όρου «KINESIA PARADOXA» συμπληρώνει το πλαίσιο των αναγκαίων γνώσεων για την μελέτη του θέματος.

1.1.1 Νευροεκφυλιστικές Ασθένειες- Ορισμός

Οι Νευροεκφυλιστικές Ασθένειες χαρακτηρίζονται από συνεχή ή προοδευτική απώλεια νευρωνικού πληθυσμού στον εγκέφαλο ή στον νωτιαίο μυελό.[1] Γενικά στον όρο περιλαμβάνονται παθήσεις όπου υπάρχει εκφύλιση νευρώνων σε συγκεκριμένες περιοχές ανατομικά. Αρχικά ο κλάδος της ιατρικής νευρολογίας βασίζονταν κυρίως στη φυσική εξέταση για τις διαγνώσεις. Από το 1980 και μετά, με τη βοήθεια των διαφόρων μορφών απεικονιστικών μεθόδων (CT, MRI, PET SCAN κ.α) που αναπτύχθηκαν καθώς και των ευρημάτων της ανοσοϊστοχημείας, η έρευνα στράφηκε στον εγκέφαλο, στις πρωτεΐνες, στους νευροδιαβιβαστές και στα γονίδια. Στα Νευροεκφυλιστικά Νοσήματα κατατάσσονται η Νόσος Alzheimer (AD), Huntington (HD), Η Αμυοτροφική Πλευρική Σκλήρυνση (ALS), η Νόσος Parkinson (PD), Νόσοι του κινητικού νευρώνα (MND), η Νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική Αταξία (SCA), η Μυασθένεια Gravis, η Σκλήρυνση κατά Πλάκας κ.α

1.1.2 Ταξινόμηση Νευροεκφυλιστικών Νοσημάτων

Αρχικά, οι νευροεκφυλιστικές παθήσεις συνηθίζονταν να ταξινομούνται με βάση την κλινική εικόνα και την τοπογραφία των κυρίαρχων αλλοιώσεων ως εξής [2], [3].;

1)Εγκεφαλικού Φλοιού: Άνοια (AD), Χωρίς άνοια

2)Βασικών γαγγλίων: υποκινητικές (PD), υπερκινητικές (HD)

3)Παρεγκεφαλίδα και των συνδέσεων της: παρεγκεφαλιδοφλοιική ατροφία (κύτταρα Purkinje cells και κάτω ελαία), γεφυροπαρεγκεφαλιδική ατροφία (πολλαπλές δομές σε εγκεφαλικό φλοιό και παρεγκεφαλίδα), Friedreich ataxia (οπίσθιες στήλες NM, περιφερικά νεύρα, καρδιά).

4)Σπονδυλικής στήλης : ALS, σπονδυλική μυϊκή ατροφία

Όμως η ταξινόμηση με αυτά τα κριτήρια δεν απεδείχθη ιδιαίτερα βοηθητική διότι: α) υπάρχει πλήθος νευροεκφυλιστικών ασθενειών, β) πλήθος αλληλοεπικαλύψεων (αλληλεπικαλυπτόμενη κλινική εικόνα) γ) κοινά χαρακτηριστικά π.χ η άνοια δεν είναι αποκλειστικό σύμπτωμα της νόσου Alzheimer, εμφανίζεται και σε ασθενείς που πάσχουν από PD ή νόσο Huntington και άλλες 50 περίπου – νευροεκφυλιστικές ή μη ασθένειες (π.χ λοίμωξη, τραύμα) δ) το γεγονός ότι πολλές ασθένειες πρέπει να εξελιχθούν πλήρως για να δώσουν την τυπική κλινική εικόνα .

Έτσι επήλθε η ονομαζόμενη « Μοριακή Ταξινόμηση» κι έχει ως εξής:

- 1) Τις tau ασθένειες (Tauopathies) όπως π.χ. Alzheimer, Pick Disease, στις οποίες παθολογικό αίτιο είναι οι tau πρωτεΐνες των μικροσωληνίσκων
- 2) Τις συνουκλεϊνοπάθειες (Synucleinopathies) όπως PD, πολλαπλή ατροφία, άνοια με σωματίδια *Lewy* όπου η α-συνουκλεΐνη δρα με πολλαπλούς τρόπους στις ασθένειες της κατηγορίας αυτής
- 3) Ασθένειες Prion, (Prion Diseases όπως σπογγώδεις εγκεφαλοπάθειες Creutzfeldt-Jakob, Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome, Οικογενής θανατηφόρος αϋπνία (fetal familial Insomni) όπου παρατηρείται προσβολή του νευρικού ιστού από άτυπους λοιμώδεις, πρωτεϊνούχους παράγοντες που λέγονται Prion
- 4) Trinucleotide repeat ασθένειες, Trinucleotide repeat diseases, όπως Huntington's, νωτιαία παρεγκεφαλιδική ατροφία (spinal cerebellar atrophy), μυοτονική δυστροφία

1.1.3 Η Νόσος Πάρκινσον- Parkinson Disease (PD)

Η πρώτη επίσημη περιγραφή της νόσου της «Τρομώδης Παράλυσης» αποδίδεται γενικά στον Άγγλο γιατρό James Parkinson. Μια ευρύτερη βιβλιογραφική έρευνα όμως αναδεικνύει ότι ήταν μια ασθένεια γνωστή και σε άλλους πολιτισμούς από πολύ πιο πριν.

Για παράδειγμα, τα τυπικά συμπτώματα της Νόσου (δυσκολία κίνησης, υπνηλία) περιγράφονται στο αρχαίο ινδικό ιατρικό σύστημα Ayurveda με τον τίτλο «Kampavata». Επίσης, στην Αρχαία Αίγυπτο [4] κάποιες περιγραφές στο αρχαιότερο ιατρικό έγγραφο της Μεσοποταμίας που χρονολογείται στη Νεοσουμεριακή περίοδο (2012–2004 π.Χ.) προσομοιάζουν με τα συμπτώματα της «Τρομώδης Παράλυσης». Ακόμη στην παραδοσιακή Κινεζική Ιατρική διατυπώνονται διάφορες παθογενετικές υποθέσεις για τη Νόσο και υπάρχουν αρκετές αναφορές στην Κινεζική λογοτεχνία. Στην δυτική Ιατρική την πρωτοαναφέρει ο Έλληνας γιατρός Γαληνός της Περγάμου σε κείμενο του 175 μ.Χ. Εντυπωσιακή είναι και η αρκετά λεπτομερής περιγραφή της «Τρομώδης Παράλυσης» [5] που αναφέρεται από τον Λεονάρντο ντα Βίντσι (1452–1519): « συνδυασμός της δυσκολίας στην εκούσια κίνηση («paralitici») και τρόμος ('tremanti').

Η πρώτη ολοκληρωμένη περιγραφή της ασθένειας απαντάται στην κλασική μονογραφία του James Parkinson το 1817 [6] και ορίζεται ως : « *Ακούσια, τρομώδης κίνηση με μειωμένη μυϊκή ισχύ σε μέλη που είναι αδρανή ακόμη και όταν υποστηρίζονται, με τάση κλίσης του κορμού προς τα εμπρός, και μετάβαση από βάδην σε τροχάδην, ενώ οι αισθήσεις και η διάνοια παραμένουν άθικτες* » .

Σχεδόν μισό αιώνα μετά ο Jean-Martin Charcot [7] όρισε την ασθένεια ως Νόσο Πάρκινσον «maladie de Parkinson», επειδή θεώρησε τον όρο της «Τρομώδης Παράλυσης» αδόκιμο διότι σε κάποιες περιπτώσεις ασθενών, οι πάσχοντες δεν παρουσίαζαν μυϊκή αδυναμία (η μυϊκή δύναμη υπήρχε) και επίσης σε κάποιους άλλους πάσχοντες δεν παρατηρούνταν «τρόμος ηρεμίας». Με ενδιάμεσα στάδια το 1895 που ταυτοποιήθηκε από τον Édouard Brissaud η μέλαινα ουσία ως αιτιοπαθολογία της νόσου και το 1919 την ανάλυση αυτής από τον Tretiakoff [8] , η έρευνα κατέληξε στην πληρέστερη περιγραφή της εξέλιξης της νόσου και των σταδίων αυτής από τους Hoehn & Yahr [9].

1.1.4 Κλινικά χαρακτηριστικά της Νόσου Parkinson

Οι PD πάσχοντες εμφανίζουν τόσο **κινητικά** όσο και **μη κινητικά συμπτώματα**. Τα κυριότερα κινητικά είναι τα κάτωθι:

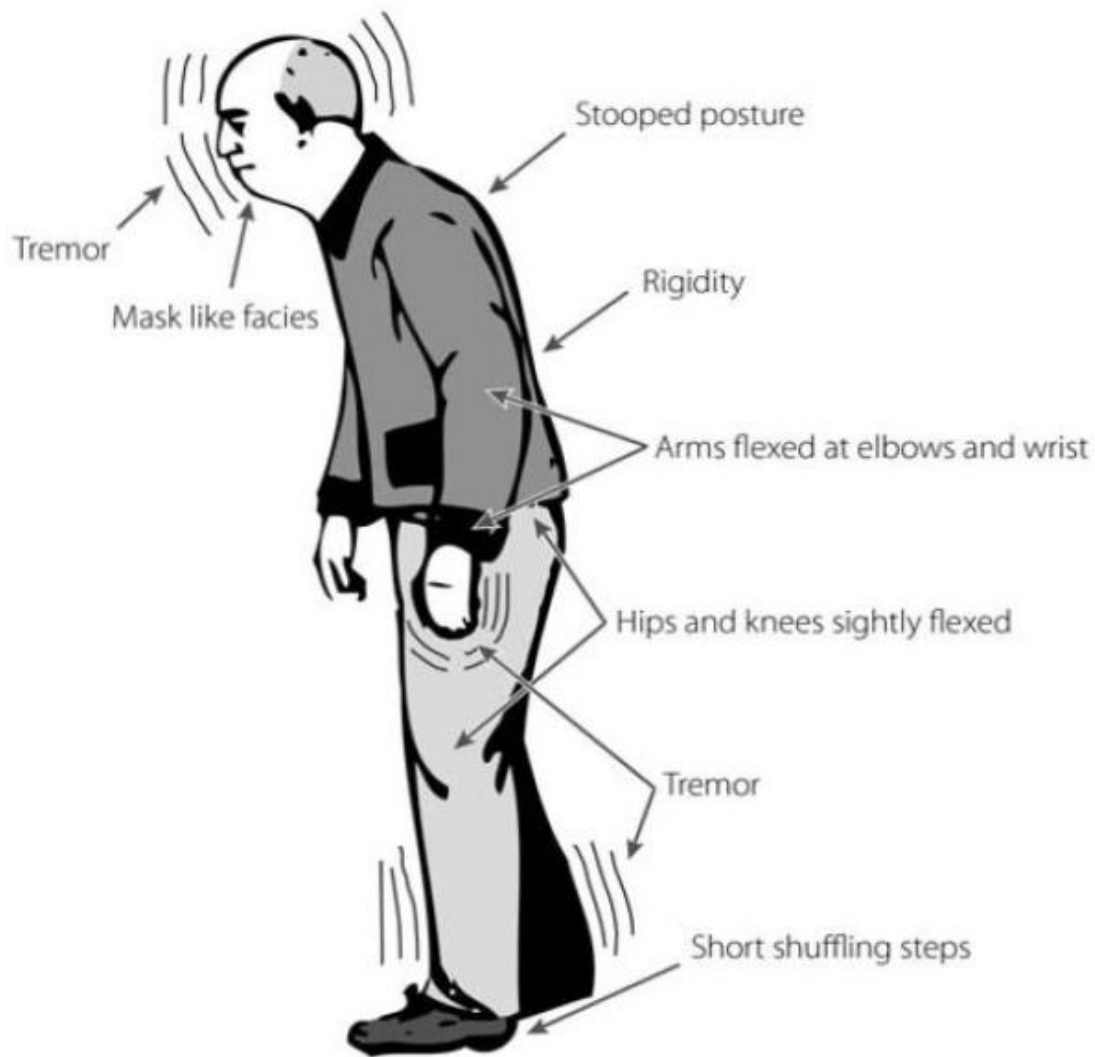
ΒΡΑΔΥΚΙΝΗΣΙΑ: Μείωση εύρους και ταχύτητας κίνησης, δυσκολία εκκίνησης. Μπορεί να επηρεάσει πολλούς μύες [10] όπως πχ των ματιών, του λόγου (που έχει ως αποτέλεσμα μπερδεμένη ομιλία) και μύες των άκρων (που έχει ως αποτέλεσμα μείωση της επιδεξιότητας). Οι πάσχοντες περιγράφουν δυσκολίες σε απλές διαδικασίες όπως το κούμπωμα, το γράψιμο και η χρήση σκευών.

Χαρακτηριστικό είναι και το ονομαζόμενο «Freezing of Gait, FOG» («πάγωμα της βάρδισης) των ασθενών, κατά το οποίο οι ασθενείς νιώθουν ότι τα πόδια τους έχουν ‘κολλήσει’ στο έδαφος και είναι αδύνατο να κινηθούν για κάποια δευτερόλεπτα ή λεπτά.

ΤΡΟΜΟΣ: Η πλειονότητα των ασθενών παρουσιάζει τρόμο, ο οποίος συνήθως εμφανίζεται στο ένα ή και στα δύο χέρια, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και στα πόδια ή στο κεφάλι [11] αλλά και σε περιοχές του προσώπου όπως ο λαιμός, το πιγούνι και η γλώσσα (Colcher & Simuni 1999). Χαρακτηριστικό του παρκινσονικού τρόμου είναι ότι εξαφανίζεται με την κίνηση και τον ύπνο [8].

ΜΥΙΚΗ ΑΚΑΜΨΙΑ(ΔΥΣΚΑΜΨΙΑ): Παρατηρείται αυξημένη αντίσταση σε όλο το εύρος κίνησης μιας άρθρωσης. Είναι δύο τύπων: η «δυσκαμψία οδοντωτού τροχού» κατά την οποία τα άκρα του πάσχοντος κατά την παθητική κίνηση μίας άρθρωσης δίνουν την εντύπωση ότι γίνονται σημείο προς σημείο, όπως πχ κινείται ένα γρανάζι και η «δυσκαμψία τύπου μολυβδοσωλήνα» όταν η κίνηση γίνεται με διαδοχική δυσκολία όπως η κάμψη ενός μολυβδοσωλήνα.

ΑΣΤΑΘΕΙΑ ΣΤΑΣΗΣ: Η αστάθεια στάσης προκύπτει ως αποτέλεσμα της μείωσης ισορροπίας [12] και παρουσιάζεται στα μεταγενέστερα στάδια της ασθένειας. Κάποιες φορές χάνουν την ισορροπία τους ενώ βρίσκονται σε όρθια θέση (ορθοστατική αστάθεια) που μπορεί να επιφέρει ως αποτέλεσμα την πτώση ή/και τον τραυματισμό των πασχόντων.



Εικόνα 1. Τα κινητικά συμπτώματα της Νόσου Πάρκινσον

ΠΗΓΗ :Carranza, M., et al. "Parkinson's." (2013).
https://www.seedstm.com/wp-content/uploads/preview/Parkinsons_Disease.pdf

Τα κυριότερα μη κινητικά είναι τα κάτωθι [13], [14]:

Νευροψυχιατρικές δυσλειτουργίες: Κατάθλιψη, απάθεια, άγχος ή/και πανικός, άνοια, ψυχαναγκασμός, διαταραχές μνήμης. Σε ότι αφορά τον ψυχαναγκασμό, σε προχωρημένα στάδια της νόσου μπορεί παρατηρηθεί παρανοϊκός ιδεασμός με έντονο ζηλοτυπικό παραλήρημα.

Δυσαντονομία: Δηλαδή διαταραχές οφειλόμενες στην προσβολή του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος όπως ορθοστατική υπόταση, ναυτία, δυσανεξία, υπεριδρωσία, δυσκοιλιότητα, σιελόρροια, «ψευδοπροστατισμός» (συχνουρία, νυκτουρία, επιτακτικές ουρήσεις)

Διαταραχές ύπνου: Υπέρμετρη ημερήσια υπνηλία, αϋπνία, κατακερματισμός ύπνου, διαταραχή ύπνου REM (RBD) η οποία εκδηλώνεται με εκδραμάτιση ονείρων γροθιές, κλωτσιές, φωνές, παραμιλητό που κάποιες φορές δημιουργούν τραυματισμούς.

Αισθητικές διαταραχές: Διαταραχές όσφρησης όπως υποσμία ή ανοσμία που θεωρούνται και προκλινικά συμπτώματα της ασθένειας (ως δείκτης αντίχνευσης ατόμων με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης της ασθένειας), πόνοι, παραισθησίες, δύσπνοια, κούραση.

1.1.5 Η Διάγνωση της Νόσου Parkinson

Η διάγνωση γίνεται με την υποχρεωτική κατάδειξη πρωτευόντων κινητικών συμπτωμάτων και των αποκλεισμό άλλων αιτιών. Τα πιο συχνά κριτήρια είναι της UK Parkinson's Disease Society (UKPDS) Brain Bank (UKPDS) ως εξής [8], [13]:

Βήμα 1

Βραδυκινησία και συνύπαρξη τουλάχιστον ενός εκ των υπόλοιπων τριών (μυϊκή δυσκαμψία, τρόμος, αστάθεια)

Βήμα 2

Αποκλεισμός άλλων αιτιών όπως πχ ιστορικό εγκεφαλίτιδας, ιστορικό επανειλημμένων εγκεφαλικών επεισοδίων, ιστορικό επανειλημμένης κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης, παρεγκεφαλιδικά σημεία, παρουσία εγκεφαλικού όγκου, Έκθεση σε MPTP κ.ά.

Βήμα 3

Χαρακτηριστικά που υποστηρίζουν τη διάγνωση PD (απαιτούνται τρία ή περισσότερα από τα κάτωθι αναγραφόμενα για τη διάγνωση βεβαίας νόσου του Parkinson) :

Μονόπλευρη έναρξη, Τρόμος ηρεμίας Εξελισσόμενη διαταραχή, Εμμένουσα ασυμμετρία με μεγαλύτερη προσβολή της πλευράς έναρξης, Άριστη (70-100 %) ανταπόκριση στη λεβοντόπα, Έντονη χορεία επαγόμενη από τη λεβοντόπα, Ανταπόκριση στη levodopa για περισσότερα από 5 έτη, Κλινική πορεία ≥ 10 ετών

Απεικονιστικές Μέθοδοι

Επιπλέον σημαντική συνεισφορά στη διάγνωση της νόσου του Parkinson, πέρα από τα κλινικά διαγνωστικά κριτήρια, έχουν οι απεικονιστικές μέθοδοι. Οι συμβατικές απεικονιστικές εξετάσεις (όπως αξονική και κλινική τομογραφία) χρησιμοποιούνται ώστε να αποκλειστούν άλλες αιτίες παρκινσονισμού. Επίσης η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή/και το σπινθηρογράφημα βασικών γαγγλίων (DaTSCAN) μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση αν αυτή δεν είναι σαφής από την κλινική εξέταση.

Με την μέθοδο DTI (DiffusionTensorImaging, Απεικόνιση τανυστή διάχυσης) κατασκευάζονται χάρτες της λευκής ουσίας σε δισδιάστατα και τρισδιάστατα επίπεδα (έγχρωμοι), βάσει των τιμών της ανισοτροπίας της διάχυσης σε κάθε σημείο του υπό εξέταση τμήματος του εγκεφάλου. Με την μέθοδο αυτήν (DTI) της μέλαινας ουσίας μπορεί να γίνει διάκριση των PD πασχόντων σε πρώιμο στάδιο .

Χρησιμοποιείται ακόμη διακρανιακός υπέρηχος στον εγκέφαλο [15] καθώς και PET (τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων) και SPECT (τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου).

1.1.6 Αιτιολογία και Γενετική Βάση της Νόσου Parkinson

Η PD λογίζεται ως νόσος γενετικής αιτιολογίας όπου πολλά γονίδια εμπλέκονται στην τελική της έκφραση. Τα πιο γνωστά γονίδια που έχουν συσχετισθεί με τη Νόσο του Πάρκινσον είναι τα ακόλουθα [8], [15] :

Γονίδια με αυτοσωμική επικρατούσα κληρονομικότητα

- LRRK2 (PARK8)
- SNCA (PARK1/PARK4)
- VPS35 (PARK17)
- GCH1
- ATXN2

Γονίδια με αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα

- Parkin(PARK2)
- DJ1 (PARK7)
- PINK1 (PARK6)
- ATPase (P-type) 13A2 (ATP13A2) (PARK9)
- F-box protein 7 (FBXO7) (PARK15)
- Phospholipase A2, group VI (cytosolic, calcium-independent) (PLA2G6) (PARK14) and pantothenate kinase Φυλοσύνδετα γονίδια
- RAB39B

Επίσης με την PD έχουν συνδεθεί περιβαλλοντικά αίτια όπως φυτοφάρμακα, βαρέα μέταλλα, μόλυνση, ναρκωτικές ουσίες και ιοί [16].

Βασικό στοιχείο της Νόσου είναι η εκφύλιση και τελικώς ο θάνατος των ντοπαμινεργικών νευρώνων στα γάγγλια του εγκεφάλου –στη μέλαινα ουσία κυρίως. Επιπλέον υπάρχει σύνδεση με τα σωματίδια Lewy, εγκλείστων δηλαδή της πρωτεΐνης α-συνουκλεΐνη . Η α-συνουκλεΐνη είναι πρωτεΐνη που παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με την PD. Είναι μια προσυναπτική πρωτεΐνη και τα παθολογικά της συσσωματώματα οδηγούν στον σχηματισμό των σωματίων Lewy όπου αυτά θεωρούνται ο κύριος παθογόνος παράγοντας στην PD. Η κακή αναδίπλωση των α-συνουκλεϊνών οδηγεί σε αυτά τα εγκλείστα που εν τέλει προκαλούν τον νευρωνικό εκφυλισμό .

Το οξειδωτικό stress και η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία έχουν επισημανθεί ως παράγοντες επίσης. Συμπτώματα παρόμοια με αυτά της PD προκαλούνται από MPTP (1-μεθυλ 1-4-φαινυλ 1-1,2,3,6-τετραυδροπυριδίνη) μία περιβαλλοντική Νευροτοξίνη που ανακαλύφθηκε το 1979, η οποία μέσω της μετατροπής σε ένα μεταβολίτη καταστρέφει εκλεκτικά τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες της μέλαινας ουσίας. Η χημική αυτή ένωση βρίσκεται στα ναρκωτικά (συνθετικό ηρωίνης) αλλά και σε διάφορα φυτοφάρμακα. Έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλά μοντέλα παρκινσονισμού σε ζώα για έρευνες στη χρήση φαρμάκων, χειρουργικών και άλλων παρεμβατικών μεθόδων σχετιζόμενων με τη νόσο του Πάρκινσον. Σε μοριακό επίπεδο, η MPTP μοιάζει με το κοινό ζιζανιοκτόνο paraquat (το κοινώς ονομαζόμενο GRAMOXONE).

1 1.7 Σύμβολο της ασθένειας Parkinson: Η Κόκκινη Τουλίπα

Η 11^η Απριλίου καθιερώθηκε το 1997 με πρωτοβουλία της Ευρωπαϊκής Εταιρείας για τη Νόσο Πάρκινσον (E.P.D.A.) και την υποστήριξη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας ως η Παγκόσμια Ημέρα κατά της Νόσου Πάρκινσον διότι είναι η ημερομηνία γέννησης (1755-1824) του Τζέιμς Πάρκινσον του γιατρού ο οποίος περιέγραψε την ασθένεια αυτή στην έκθεσή του το 1817 (Essay On The Shaking Palsy).

Η ημέρα αυτή έχει σκοπό την αύξηση του ενδιαφέροντος της παγκόσμιας κοινότητας για την ασθένεια Parkinson και την ενημέρωση για τα κινητικά και τα μη κινητικά συμπτώματα της νόσου.



Εικόνα 2. Παγκόσμια Ημέρα κατά της Νόσου Πάρκινσον

Τον Απρίλιο του 2005, καθιερώθηκε η κόκκινη τουλίπα ως το Παγκόσμιο Σύμβολο για τη Ν. Πάρκινσον στη διάρκεια Συνεδρίου που έγινε στο Λουξεμβούργο για την 9ο Παγκόσμια Ημέρα κατά της Ν. Πάρκινσον.

Η ιστορία της τουλίπας του Πάρκινσον ξεκίνησε το 1980 στην Ολλανδία [17] όταν ο J.W.S. Van der Wereld, ένας Ολλανδός φυτοκόμος- καλλιεργητής βολβών- ο οποίος έπασχε από την ασθένεια του Πάρκινσον, έδωσε το όνομα «δρ. Τζέιμς Πάρκινσον» στην κοκκινο-λευκή τουλίπα που είχε καλλιεργήσει. Η ζωγράφος Karen Painter, η οποία έπασχε επίσης από τη νόσο του Πάρκινσον, σχεδίασε το σχέδιο στο οποίο τα φύλλα σχηματίζουν γράμματα P και D (νόσος του Πάρκινσον- **P**arkinson **D**isease).



Εικόνα 3. Τουλίπα-Σύμβολο της Νόσου Πάρκινσον

1.1.8 Η Θεραπεία

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει θεραπεία της νόσου εκτός από θεραπεία για την ανακούφιση συμπτωμάτων με στόχο την βελτίωση των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής. Διακρίνεται σε Φαρμακευτική θεραπεία και Χειρουργική αντιμετώπιση. Πολύ σημαντική είναι και η Φυσικοθεραπεία για την βελτίωση της κινητικής λειτουργίας όπως και η λογοθεραπεία, η γυμναστική, οι ασκήσεις στο νερό, το ποδήλατο πάντοτε βέβαια σε συνάρτηση με τις ιδιαιτερότητες κάθε ασθενή. Τελευταία γίνεται λόγος και για θεραπεία με βλαστοκύτταρα [18] αλλά προκύπτουν διάφορα ζητήματα όπως π.χ έλεγχος γενετικών ανωμαλιών, θέματα ασφαλείας κλπ που χρήζουν περαιτέρω μελέτης.

Η θεραπεία χορηγείται εξειδικευμένα, σύμφωνα με ορισμένες παραμέτρους όπως είναι τα συμπτώματα, η βαρύτητα της ασθένειας, η ηλικία, οι επαγγελματικές υποχρεώσεις. Σύμφωνα με τη βαρύτητα [19], [20] διακρίνουμε το πρώιμο, το μέτριο (μεσαίο) και το προχωρημένο στάδιο.

Αντιπαρκινσονικά φάρμακα	
<i>Σκευάσματα</i>	<i>Μέση ημερήσια δόση</i>
Λεβοντόπα	1.5-8.0 g
Λεβοντόπα + καρβιντόπα (sinemet)	300-1200 mg
Λεβοντόπα + βενσεραζίδη (madopar)	300-1200 mg
Αμανταδίνη (symmetrel)	100-300 mg
Τριεξυφαινιδύλη ή βενζεξόλη υδροχλωρική (artane)	2-15 mg
Βενζοτροπίνη (cogentin)	1.0-6.0 mg
Αιθοπροπαζίδη (parsidol)	100-400 mg
Βρωμοκρυπτίνη (parlodel)	7.5-30 mg (με dopa)
Περγολίδη (permax)	1.5-4.0 mg
Σελεγιλίνη (eldepryl)	5-10 mg

Εικόνα 4. Ενδεικτικός Πίνακας Φαρμακευτικής θεραπείας στη Νόσο Πάρκινσον

ΠΗΓΗ : Παπανικολάου, Κωνσταντίνος. "Η χρήση του δείκτη φωνητικής δυσχέρειας σε ασθενείς με νόσο Parkinson και στους φροντιστές τους." (2015).

Στο πρώιμο στάδιο που οι πάσχοντες διατηρούν την δυνατότητα να επιτελούν τις καθημερινές τους ασχολίες εμφανίζουν ενοχλητικά συμπτώματα, αμηχανία και άγχος για την

εξωτερική τους εμφάνιση. Στην μέτρια βαρύτητα οι πάσχοντες εκδηλώνουν προβλήματα κινητικότητας και επέρχονται μεταβολές στις δραστηριότητες τους καθώς καθίστανται αργοί και δυσκίνητοι. Στο τελικό στάδιο, οι καθημερινές δραστηριότητες των πασχόντων περιορίζονται αρκετά παρά τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής. Κάποιες φορές εκδηλώνονται παρενέργειες ή /και αναπηρίες.

Το βασικό φαρμακευτικό σκεύασμα [21] που χορηγείται είναι η Λεβοντόπα που χορηγούμενη μαζί με την καρβιντόπα αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην θεραπευτική προσέγγιση της νόσου.

Τα νευρικά εγκεφαλικά κύτταρα χρησιμοποιούν τη χορηγούμενη λεβοντόπα για να φτιάξουν ντοπαμίνη, προκειμένου να αναπληρώσουν τη ντοπαμίνη που χάνεται λόγω της νόσου. Η ντοπαμίνη από μόνη της δεν μπορεί να δοθεί, διότι δεν μπορεί να περάσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Αν και η λεβοντόπα βοηθά με θαυματουργό τρόπο τα τρία τέταρτα των παρκινσονικών ασθενών, εντούτοις δεν απαντούν το ίδιο όλα τα συμπτώματα στο φάρμακο. Η έναρξη θεραπείας διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο για την εξέλιξη της νόσου. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην απόκριση στη λεβοντόπα των πασχόντων και κάποιοι από αυτούς γίνονται με την πάροδο του χρόνου ανθεκτικοί στη λεβοντόπα, παρότι αρχικά είχαν ευοδωτική ανταπόκριση [22].

Πρωτοπόρος στη χρήση λεβοντόπας στη θεραπεία της νόσου ήταν ο Έλληνας γιατρός Γεώργιος Κοτζιάς [23] που το 1967 παρουσίασε με τους συνεργάτες του τη συνταρακτική αυτή θεραπευτική επιτυχία στη θεραπεία του παρκινσονισμού.

Είναι αξιοσημείωτο να επισημανθεί ότι σε αρκετές έρευνες [24],[25] αναφέρεται ότι ένα φυτό (τύπου φασολιού) που ονομάζεται *Mucuna Pruriens* (velvet bean) περιέχει μεγάλες ποσότητες L-dopa και η χορήγηση του παρουσιάζει παρόμοια αποτελέσματα [26], [27] με αυτά της χορήγησης L-Dopa .

Ίσως αυτοί οι καρποί αποτέλεσαν ένα λαϊκό γιατροσόφι ανά τους αιώνες κι όπως ισχυρίζεται κι ο Δρ. Όλιβερ Σακς «αν και τοποθετούμε την έλευση της L-dopa στα 1967 **μ.Χ** θα μπορούσε κάλλιστα να είχε έλθει από το 1967 **π.Χ**»!

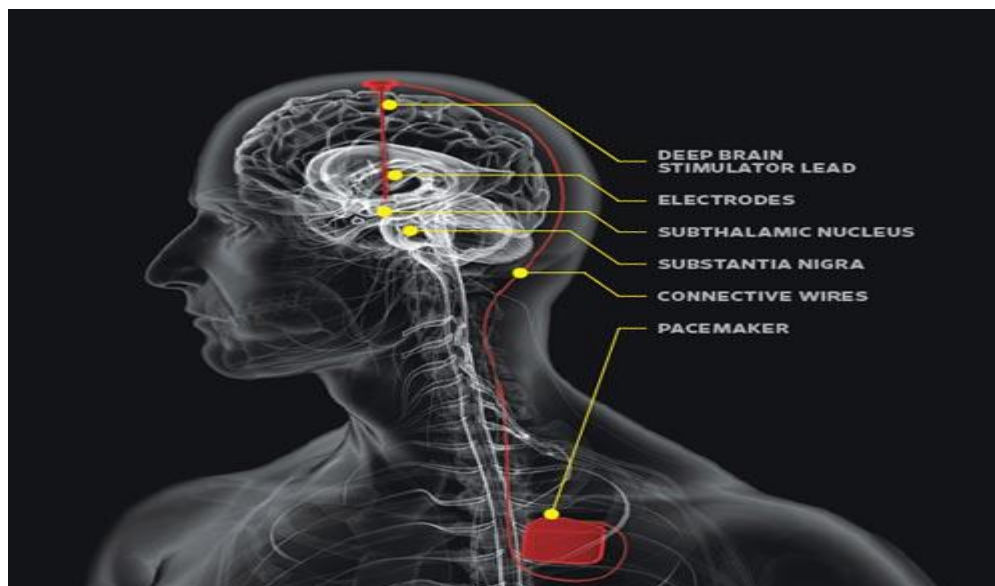


Εικόνα 5. *Mucuna Pruriens*: Φυτό, Καρπός, Σκόνη

Στην θεραπευτική προσέγγιση της Ayurveda [28] χρησιμοποιείται ως και της μέρες μας για την φαρμακευτική αντιμετώπιση των PD πασχόντων.

Άλλα σκευάσματα που χορηγούνται είναι: 1) Οι αναστολείς του ενζύμου MAO-B (σελεγιλίνη και ρασαγιλίνη) 2) Η αμανταδίνη 3) Τα αντιχολινεργικά φάρμακα (τριοξιφενυδύλη, ορφεναδρίνη, βιπεριδίνη) 4) Οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές που διεγείρουν τους μετασυναπτικούς ντοπαμινεργικούς υποδοχείς και διακρίνονται σε εργοταμινικούς (βρωμοκρυπτίνη, λισουρίδη, καμπεργολίνη, περγολίδη) και σε μη εργοταμινικούς (πραμπεξόλη, πιριβεδίλη, ροπινιρόλη, ροτιγοτίνη).

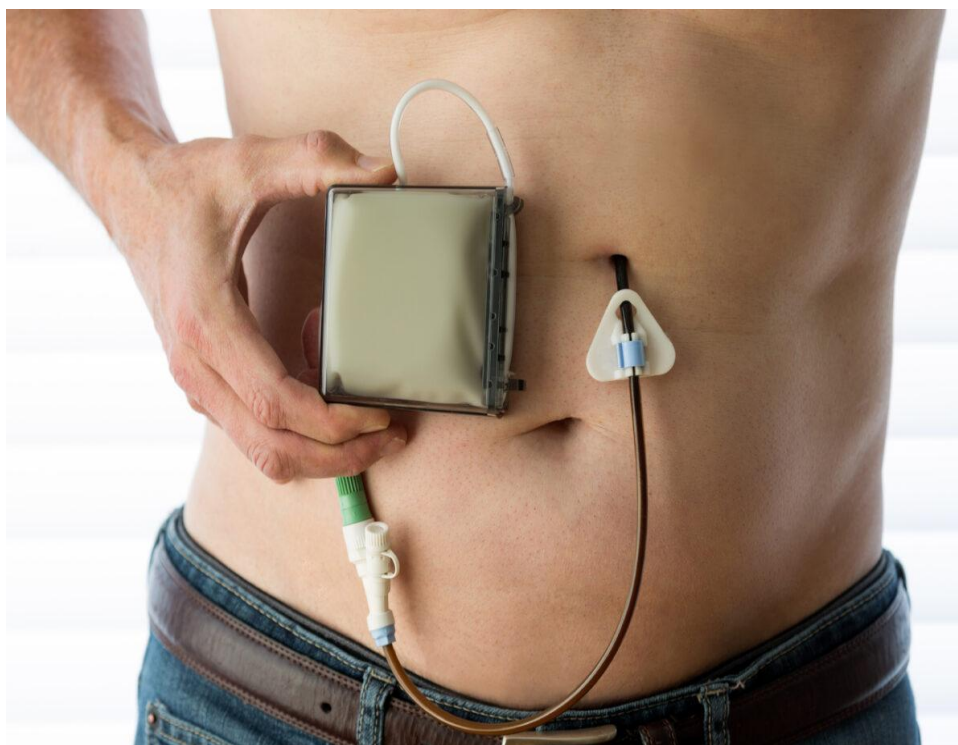
Εφαρμόζονται επίσης επεμβατικές μέθοδοι (Χειρουργική αντιμετώπιση) όπως η «εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση» (Deep Brain Stimulation, DBS) κατά την οποία εμφυτεύεται χειρουργικά νευροδιεγέρτης (μπαταρία, γεννήτρια) στο θώρακα και λεπτά ηλεκτρόδια διέγερσης που καταλήγουν στο εγκεφαλο. Έτσι μέσω της εγκεφαλικής διέγερσης διοχετεύεται ρεύμα στις περιοχές του εγκεφάλου που δυσλειτουργούν για να επανέλθουν στην φυσιολογική τους λειτουργία.



Εικόνα 6. Σχημ. αναπαράσταση τοποθέτησης συσκευής DBS (νευροδιεγέρτης, Ηλεκτρόδια)

ΠΗΓΗ: Human Brain Stimulation and Electrophysiology Lab, University of Texas

Μια ακόμη επεμβατική μέθοδος είναι και η τοποθέτηση αντλίας συνεχούς χορήγησης φαρμάκου (Apo-Go ή DUODOPA). Πρόκειται για μια φορητή αντλία [29] συνεχούς έγχυσης Ντοπαμίνης στον PD πάσχοντα, μέσω ενός λεπτού καθετήρα στην κοιλιά του. Ο στόχος της μεθόδου αυτής είναι η διασφάλιση σταθερής απορρόφησης στο αίμα.



Εικόνα 7. Αντλία συνεχούς χορήγησης φαρμάκου DUODOPA

ΠΗΓΗ: <https://puntvoorparkinson.nl/wetenschap/duodopa/>

Μέρος Δεύτερο : Το φαινόμενο της «Παράδοξης Κίνησης»

1.2.1 Παράδοξη Κίνηση –Kinesia Paradoxa-Ορισμός

Τον όρο «Παράδοξη Κίνηση» ή «Paradoxical Kinesia» ή Kinesia Paradoxa - όπως συναντάται πιο συχνά - φαίνεται πώς καθιέρωσε πρώτος ο Achille Alexandre Souques το 1921- ως « kinesie paradoxale» στο πρωτότυπο κείμενο στα γαλλικά [30]- για να ορίσει *«μία ξαφνική και σύντομη περίοδο κινητικότητας που συναντάται ως αντίδραση σε συναισθηματικό ή φυσικό στρες»* σε ασθενείς με ασθένεια Parkinson. Ο καθηγητής της Κλινικής Νευρολογίας- [31] συγγραφέας Όλιβερ Σακς στο βιβλίο του «Ξυπνήματα» αποδίδει τον κάτωθι ορισμό : *«το φαινόμενο της Παράδοξης Κινητικότητας (kinesia paradoxa) είναι μια ξαφνική και ολοκληρωτική (αν και παροδική) εξαφάνιση, ένα ξεφούσκωμα του παρκινσονισμού – ένα πολύ εντυπωσιακό φαινόμενο που είναι συχνότερο και πιο δραματικό στους ασθενείς που έχουν τη βαρύτερη μορφή παρκινσονισμού. Είναι σχεδόν αδύνατο να φανταστεί κανείς μια βαριά αναπηρία να θεραπεύεται ξαφνικά είναι όμως εύκολο να διανοηθούμε μια έντονη πίεση να χαλαρώνει ξαφνικά η ένα φοβερό βάρος να φεύγει από πάνω μας.»*

Στην βιβλιογραφία δύναται να συναντήσει κανείς μεγάλο πλήθος αναφορών σχετικά με Παρκινσονικούς Ασθενείς που ενώ βρίσκονται καθηλωμένοι σε αμαξίδιο ή παρουσιάζουν βραδυκίνησια υπό κάποια συνθήκη εμφανίζονται να περπατούν κανονικά, να ποδηλατούν, να κατεβαίνουν σκάλες, να χορεύουν ή ακόμη και να τρέχουν. Η ξαφνική αυτή αλλαγή δεν προκαλείται πάντα από το ίδιο έναυσμα, έχει κάθε φορά ένα διαφορετικό εναρκτήριο λάκτισμα. Σύμφωνα λοιπόν με το αίτιο που προκαλεί αυτήν την αλλαγή, έχει επιχειρηθεί μια ομαδοποίηση ως εξής [32] : 1) Όταν προκαλείται από απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις 2) Όταν προκαλείται από κάποιο εξωτερικό ερέθισμα και 3) Όταν προκαλείται από την φαρμακευτική αγωγή.

1.2.2 Παράδοξη Κίνηση προκαλούμενη από Απειλητική για τη ζωή κατάσταση

Υπάρχουν αναφορές [33] που κάνουν λόγο για νοσηλεύόμενους PD ασθενείς οι οποίοι είχαν παγιδευτεί στον τρίτο όροφο Νοσηλευτικού Ιδρύματος καθώς το κτίριο είχε πιάσει φωτιά και κατόρθωσαν (όντας κατάκοιτοι ή δυσκίνητοι) να κατέβουν τις σκάλες και να βγουν έξω από το κτίριο αφήνοντας έκπληκτους τους πυροσβέστες που έφτασαν για την κατάσβεση.

Μετά το μεγάλο σεισμό 6^{ης} Απριλίου 2009 κλίμακας 5,8 Ρίχτερ, Ιταλοί Ερευνητές [34] που παρακολουθούσαν PD ασθενείς με προβλήματα βάδισης στην Κλινική τους, καταγράφουν εντυπωσιακές αντιδράσεις: οι ασθενείς (μια εξ αυτών 90 ετών, κλινήρης) μπόρεσαν να διαφύγουν κατεβαίνοντας σκάλες, περπατώντας ή ακόμη και τρέχοντας. Σε κάποιες περιπτώσεις βοήθησαν κιόλας σώζοντας τις ζωές μελών των οικογενειών τους.

Στο Ισραήλ, όταν η περιοχή Katyusha μετατράπηκε σε πολεμική ζώνη και έπεφταν πύραυλοι, ερευνητές από την Χάιφα [35] αναφέρουν περιπτώσεις PD ασθενών- που μέχρι τότε μετά βίας έκαναν κάποια αργά βήματα-μπόρεσαν να τρέξουν και να μετακινηθούν προς το ασφαλές καταφύγιο.

Σποραδικά καταγράφονται και διάφορες πολύ ενδιαφέρουσες μεμονωμένες περιπτώσεις αντιδράσεων PD Ασθενών όπως πχ ενός παππού [36] που δεν μπορούσε καθόλου να περπατήσει. Κι ενώ ήταν μέσα στο σπίτι, άκουσε απέξω τον ήχο της σύγκρουσης από τροχαίο ατύχημα. Φοβούμενος μήπως χτύπησε ο εξάχρονος εγγονός του που έπαιζε έξω στην αυλή, έτρεξε έξω για να δει τι συνέβη όπου διαπίστωσε ότι το παιδί ήταν ασφαλές.

1.2.3 Παράδοξη Κίνηση προκαλούμενη από Εξωτερικό Ερέθισμα

Διάφορα είδη ερεθισμάτων όπως 1) Οπτικά Ερεθίσματα 2) Ακουστικά Ερεθίσματα 3) Μουσική –Χορός 4) Ποδηλασία ή και συνδυασμοί κάποιων από αυτά εισάγουν ΚΡ σε PD ασθενείς. Πρώτος ο Ρώσος Νευροψυχολόγος Aleksandr R. Luria (1902-1977) μελέτησε την επιρροή εξωτερικών οπτικών ερεθισμάτων την δεκαετία του 1920 και [37] ανακάλυψε ότι με την τοποθέτηση «σημαδιών» στο πάτωμα (όπως πχ μια κόλα χαρτιού) ασθενείς μπόρεσαν να ανεβούν σκάλες και να περπατήσουν κανονικά. Ανάλογες έρευνες διεξήχθησαν και από τον ο James Purdon Martin το 1967: [38] με την χρήση διάφορων σχηματισμών (γραμμές κάθετες/εγκάρσιες, λωρίδες από χαρτόνι, ταινίες με χρωματική αντίθεση , κομμάτια ξύλου, ψηλά τούβλα, blocks) επεσήμανε την αποτελεσματικότητα των οπτικών ερεθισμάτων στην βάδιση των ασθενών. Ακολούθως διάφοροι ακόμη ερευνητές επέκτειναν αυτά τα πειράματα με πλακάκια γκρι- πράσινα [39], με φωτισμό [40] ακόμη και με μια μπάλα[41] αναδεικνύοντας τα οφέλη των οπτικών ερεθισμάτων.

Διάφορες πηγές αναφέρουν την επίδραση στο διασκελισμό και την ταχύτητα βηματισμού που επέρχεται μέσω ακουστικών, ρυθμικών – μουσικών ερεθισμάτων[42],[43],[44]. Ο Όλιβερ Σάκς στο βιβλίο του «Μουσικοφιλία» [45] αφιερώνει ολόκληρο Κεφάλαιο «Κινητική μελωδία: Νόσος του Πάρκινσον και μουσικοθεραπεία» μέσα από οποίο αναδεικνύει και τεκμηριώνει πόσο σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η μουσική κι ο ρυθμός σε ασθενείς με κινητικά προβλήματα.

Εφόσον η μουσική και τα ακουστικά ερεθίσματα εν γένει δίνουν έναυσμα για κανονική βάδιση στους PD ασθενείς, ο χορός- που είναι ένας συνδυασμός μουσικής και κίνησης- δρα πολλαπλά ευεργετικά. Η Madeleine Hackney και η Gammon Earhart, της Ιατρικής Σχολής Washington University School of Medicine έχουν επιχειρήσει μέσα από μια σειρά μελετών [46],[47], να τεκμηριώσουν πώς ο χορός βελτιώνει την κινητικότητα και «ξεκλειδώνει» τους PD ασθενείς. Διαφαίνεται μάλιστα [48] πώς επιπλέον προσδίδει βελτίωση ισορροπίας και θετική επίδραση σε πολλούς άλλους τομείς της ζωής των ασθενών.

Η παρατήρηση του καθηγητή Bastiaan R. Bloem του Radboud University Nijmegen της Ολλανδίας [49] ενός 58χρονου ασθενή με προχωρημένης μορφής Πάρκινσον όπου δυσκολευόταν πολύ να περπατήσει, αλλά μπορούσε να ποδηλατεί χωρίς κανένα πρόβλημα, τον οδήγησε στην πρόταση ενός «ποδήλατου βάδισης» [50] δίχως πετάλια με χρήση όχι μόνο εκτός αλλά και εντός σπιτιού η μελέτη του οποίου καταγράφει «ξεπάγωμα» βάδισης στους PD ασθενείς.

1.2.4 Παράδοση Κίνηση προκαλούμενη από Φαρμακευτική Αγωγή

Στο βιβλίο «Ξυπνήματα» ο Όλιβερ Σακς [31] περιγράφει την εμπειρία που αποκόμισε ενόσω θήτευσε ως γιατρός της κλινικής νευρολογίας, στο Νοσοκομείο-Άσυλο ανιάτων παθήσεων Μάουντ Καρμέλ της Νέας Υόρκης. Οι μετεγκεφαλιτιδικοί ασθενείς που βρίσκονταν έγκλειστοι εκεί μετά τον Πρώτο Παγκόσμιο Πόλεμο βρισκόταν σε μια κατάσταση ληθάργου όταν κατόπιν χορήγησης του φαρμάκου L-DOPA ξανάρχισαν όχι μόνο να περπατούν αλλά και να μιλούν (κάποιοι από αυτούς), σαν να «έβγαιναν από την φυλακή τους» όπως χαρακτηριστικά αναφέρει. Αντιλαμβάνεται ο Σακς τη παρκινσονική αίσθηση του χωροχρόνου, καθώς και το γεγονός ότι ο κάθε ασθενής αποτελεί μια ξεχωριστή περίπτωση και διατυπώνει την σπουδαία φράση ότι : ***«Η αρρώστια ενός ανθρώπου δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί ξεχωριστά από την προσωπικότητα του»***. Βάζοντας τους ασθενείς να καταγράφουν ακόμη κι οι ίδιοι την πρόοδο τους, διαφαίνεται πώς η φαρμακευτική αγωγή «ανασταίνει» τους σχεδόν πεθαμένους ασθενείς και τους δίνει το έναυσμα να περπατούν, να επικοινωνούν και να απολαμβάνουν τις μικροχαρές της ζωής όπως πχ μια βόλτα στον κήπο.

1.2.5 Παράδοξη Κίνηση και Εγκεφαλικά Κυκλώματα

Το βασικό ερευνητικό ερώτημα που ανακύπτει είναι πώς θα μπορούσε να ερμηνευτεί το φαινόμενο της ΚΡ; Ποια Εγκεφαλικά Κυκλώματα δρουν ως υπόστρωμα; Ποιος είναι ο μηχανισμός που υποκρύπτεται;

Η βιβλιογραφία αναφέρει τρεις πιθανές θεωρητικές ερμηνευτικές προσεγγίσεις [34],[51],[52]: Α) Την νοραδρενεργική αύξηση που με κάποιο τρόπο βελτιώνει την κίνηση Β) Την ενεργοποίηση αποθεματικών των βασικών γαγγλίων και Γ) την ενεργοποίηση εναλλακτικών μονοπατιών μέσω του κυκλώματος της παρεγκεφαλίδας.

Άρα τα εμπλεκόμενα κυκλώματα φαίνεται να είναι τα εξής: **Το Νοραδρενεργικό Σύστημα, Τα Βασικά Γάγγλια και η Παρεγκεφαλίδα.**

Μέρος Τρίτο: Εγκεφαλικά Κυκλώματα Kinesia Paradoxa

Νοραδρενεργικό Σύστημα

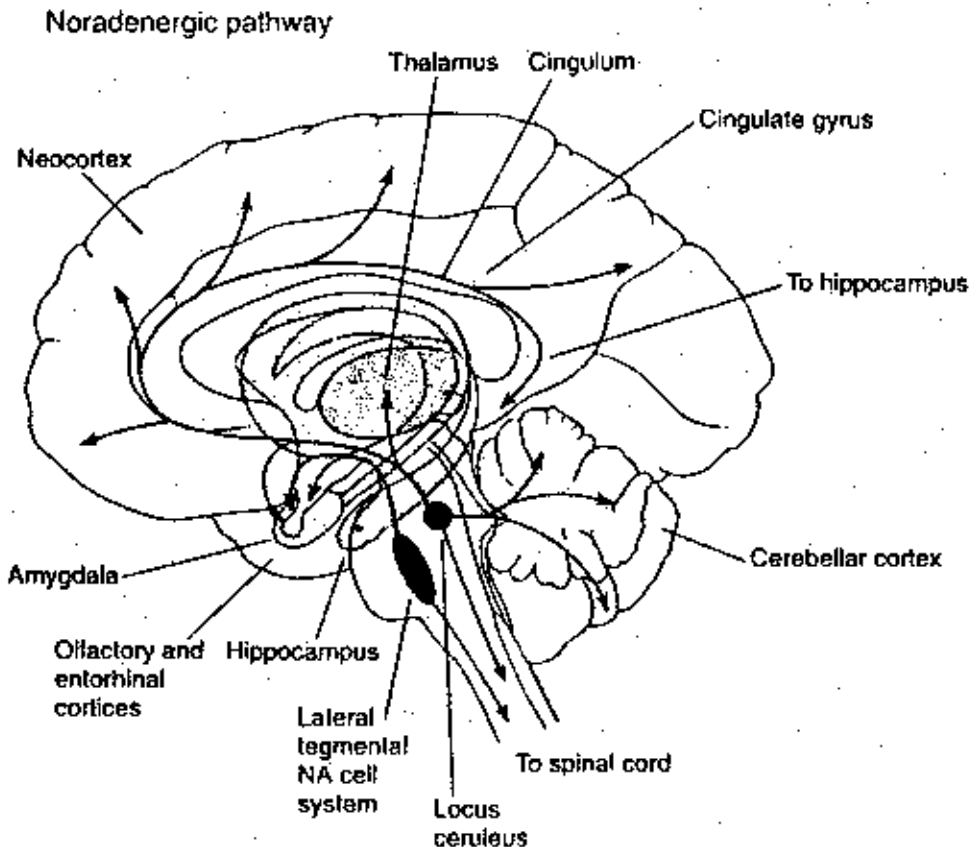
ΤΟ ΝΟΡΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟ Σύστημα ή αλλιώς σύστημα LC/NE αποτελείται από τον υπομέλανα τόπο (Locus Coeruleus -LC) και τις νοραδρενεργικές περιοχές (NE) του εγκεφαλικού στελέχους.

1.3.1 Λειτουργία Νοραδρενεργικού Συστήματος

Το Νοραδρενεργικό Νευρωνικό Σύστημα είναι υπεύθυνο για την σύνθεση, αποθήκευση και απελευθέρωση της νοραδρεναλίνης [53] (noradrenaline, NA).

Ο βασικός λοιπόν νευροδιαβιβαστής που εντοπίζεται στους νοραδρενεργικούς αδένες είναι η **νορεπινεφρίνη** που αλλιώς ονομάζεται και **νοραδρεναλίνη** : μια κατεχολαμίνη με πολλούς ρόλους.

Στον εγκέφαλο τα κυτταρικά σώματα των νοραδρενεργικών νευρώνων βρίσκονται κυρίως στον υπομέλανα τόπο (Locus coeruleus) από όπου και ξεκινούν προβολές προς σχεδόν όλον τον μεσεγκέφαλο όπως π.χ τον υποθάλαμο, την παρεγκεφαλίδα και τον εγκεφαλικό φλοιό.



Εικόνα 8. Το Νοραδρενεργικό Μονοπάτι

ΠΗΓΗ : www.benbest.com/science/anatmind/anatmd10.html#norepinephrine

Καθώς φαίνεται και στην Εικόνα 7, υπάρχουν δύο κύριες συστοιχίες νοραδρενεργικών νευρώνων στο κεντρικό νευρικό σύστημα: LC (υπομέλανας τόπος) και lateral tegmental neurons.

Το Νοραδρενεργικό Σύστημα εμπλέκεται σε αρκετές συμπεριφορές και λειτουργίες όπως η εγρήγορση, η έγερση, ή προσοχή, η αντίληψη του πόνου, ο ύπνος, η διάθεση αλλά κυρίως το άγχος και η κατάθλιψη. Αποτελεί το νευρωνικό υπόστρωμα της αντίδρασης στο στρες (stress). Ο όρος stress εισήχθη από τον Selye, το 1936 ως μη ειδική απόκριση του σώματος έναντι κάποιας πραγματικής ή φανταστικής «απειλής». Σύμφωνα με τον καθηγητή Χρούσο[54], η ετυμολογία της λέξης προέρχεται από την ινδο-ευρωπαϊκή ρίζα ‘str’ που έχει συνδεθεί ιστορικά με την άσκηση πίεσης από το Ελληνικό «στραγγαλίζειν» και το λατινικό ‘strigere’ (τεντώνω) και επίσης αναφέρει ότι το στρες εξασφαλίζει την «ομοιόσταση», ως γενική αρχή ισορροπίας. Ο όρος της ομοιόστασης εισήχθη από τον Walter Canon [55] όπως και οι όροι «αντίδραση Μάχης ή φυγής» («fight-or-flight» response) και το συμπαθοαδρενεργικό σύστημα «sympathoadrenal system.» Η αντίδραση fight or flight είναι

ένα είδος «γενικού συναγερμού» που βοηθά τον οργανισμό να κινητοποιήσει όλες τις πηγές ενέργειάς του σε περιπτώσεις έντονης δραστηριότητας ή κάποιας απειλής, διεγείροντας το συμπαθητικό νευρικό σύστημα.

Η αντίδραση αυτή ξεκινά από την αμυγδαλή που ευθύνεται για το φόβο. Η αμυγδαλή ανταποκρίνεται μεταδίδοντας σήματα στον υποθάλαμο, διεγείροντας το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ). Συνοπτικά, ενεργοποιείται μια αλυσιδωτή αντίδραση [56] που οδηγεί στην απελευθέρωση νορεπινεφρίνης, η οποία διεγείρει το σώμα για δράση: μάχη ή φυγή. Αυτή η αντίδραση διαθέτει όλους τους πόρους προσοχής στην απειλή και στην αντιμετώπιση της κατάστασης. Ο καρδιακός κι αναπνευστικός ρυθμός αυξάνεται, οι κόρες των ματιών διαστέλλονται, κοκκινίζει το πρόσωπο αλλά εμφανίζονται και ψυχικά συμπτώματα όπως νευρικότητα και θυμός.

Από Στοιχεία νευροανατομίας & νευροχημείας της διατριβής [57] Παπανδρέου Μαγδαληνής (2010):

«Οι νοραδρενεργικοί νευρώνες έχουν ένα άλλο ένζυμο, την β-υδροξυλάση της ντοπαμίνης που μετατρέπει την ντοπαμίνη σε νορεπινεφρίνη. Η ντοπαμίνη μεταφέρεται εντός των συναπτικών κυστιδίων στις απολήξεις των αδρενεργικών νευρώνων, όπου και μετατρέπεται σε νορεπινεφρίνη. Οι νοραδρενεργικοί νευρώνες του ΚΝΣ εντοπίζονται στο στέλεχος και επεκτείνονται προς τον κοιλιακό διεγκέφαλο και μέχρι τη διαφραγματική περιοχή [DeMyer 1988]. Ιδιαίτερα στη γέφυρα συγκεντρώνονται για να σχηματίσουν ένα χαρακτηριστικό πυρήνα που ονομάζεται υπομέλας τόπος και μερικούς άλλους μικρότερους πυρήνες, οι οποίοι πιστεύεται ότι συμμετέχουν στη ρύθμιση του επιπέδου εγρήγορσης και των κύκλων ύπνου-εγρήγορσης, αλλά και στη ρύθμιση του συναισθήματος [Chan-Palays & Asan 1989]»

1.3.2 Αποτύπωση Νοραδρενεργικού Συστήματος στο Πάρκινσον

Υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις ότι βλάβες στην λειτουργία του Νοραδρενεργικού Συστήματος έχουν ενεργή ανάμειξη στις δυσλειτουργίες που παρατηρούνται στους PD ασθενείς.

Αναφέρονται [8] , [58] , [59] κυρίως: 1) Κατεστραμμένοι νοραδρενεργικοί νευρώνες στον Υπομέλανα Τόπο 2) Συσσώρευση άλφα-συνουκλεΐνης στον Υπομέλανα Τόπο που οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα νορεπινεφρίνης και εκφύλιση της μελαινο-ραβδωτής οδού λόγω της απώλειας των νευροπροστατευτικών επιδράσεων της νορεπινεφρίνης 3) Απώλεια των προστατευτικών επιδράσεων των αυτο-υποδοχέων άλφα-2 στα νοραδρενεργικά και ντοπαμινεργικά συστήματα. Επίσης μελέτες αναφέρουν σημαντικές μειώσεις >80%

συγκέντρωσης νορεπινεφρίνης στον εγκέφαλο PD ασθενών, σημαντικές μορφολογικές αλλοιώσεις μιτοχονδρίων καθώς και αλλαγμένο μέγεθος και σχήμα στις νορδρενεργικές οδούς.

Επειδή ο υπομέλανας τόπος εμπλέκεται σε πολλές λειτουργίες η απώλεια νευρώνων του υπομέλανα τόπου συνεπάγεται αλλαγές στην νοραδρενεργική σηματοδότηση που σχετίζονται με διάφορες διαταραχές στις εκτελεστικές και γνωσιακές λειτουργίες.

Το νοραδρενεργικό σύστημα είναι βασικό στοιχείο στην ασθένεια του Πάρκινσον καθότι αναφέρεται ότι [60] *“Και στους PD ασθενείς υπάρχει ισχυρή απώλεια νοραδρενεργικών νευρώνων του LC οπότε αφού το LC περιλαμβάνει περισσότερο από το μισό όλων των νοραδρενεργικών αδένων του ΚΝΣ η μείωση του αριθμού των νευρώνων αυτών έχει σοβαρές επιπτώσεις στη δραστηριότητα της περιοχής του πρόσθιου εγκέφαλου (fore brain region).”*

1.3.3 Νοραδρενεργικό Σύστημα και KINESIA PARADOXA

Η Νοραδρενεργική ενεργοποίηση ως μέρος «Μάχης ή Φυγής» είναι μια από τις ερμηνευτικές προσεγγίσεις για την πρόκληση ΚΡ. Επίσης υποστηρίζεται ότι η αύξηση του επιπέδου συγκέντρωσης νοραδρεναλίνης έχει άμεση σχέση με την βελτίωση της κινητικής λειτουργίας.

Η θέση αυτή φαίνεται να υποστηρίζεται από διάφορες πειραματικές έρευνες με μοντέλα ζώων (ποντίκια και πιθήκους). Αρουραίοι [61] που τοποθετήθηκαν σε αγχωτικό περιβάλλον (μετά από ένεση με haloperidol) και δεν σε θέση να εκτελέσουν συγκεκριμένες εργασίες, όταν τέθηκαν σε μια αγχωτική κατάσταση, ξεπέρασαν την αναπηρία τους. Σε άλλη μελέτη το 1987 [62] σε προκλητή δοκιμασία άγχους σε ποντίκια με τους κάτωθι τρόπους 1) χειρισμό –τοποθέτησαν τα ποντίκια στο χέρι και τα μετακινούσαν συνεχώς για είκοσι λεπτά- 2) ακινητοποίηση –τύλιξαν τα ποντίκια με γάζα-επίδεσμο 3) Έκθεση στο κρύο 3 °C σε συνδυασμό με χορήγηση haloperidol τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η καταληψία μειώθηκε σημαντικά με την υποβολή στις προαναφερόμενες στρεσογόνες επιρροές.

Σε άλλο πείραμα [63] χορηγήθηκε σε μια 20χρονη μαϊμού (Macaca cynomolgus fasciculans fRuffles) MPTP, μια νευροτοξίνη η οποία όπως παρατηρήθηκε σε χρήστες ναρκωτικών ουσιών προκαλεί ένα σύνδρομο που προσομοιάζει με την νόσο του Parkinson. Παρατηρήθηκε η συμπεριφορά του ζώου για 7μήνες και απεδείχθη ότι η ουσία MPTP παρήγαγε στο ζώο χαρακτηριστικά του ιδιοπαθούς Πάρκινσον όπως πχ τρέμουλο. Όταν ο Jumbo (έτσι ονομαζόταν η μαϊμού) ήρθε αντιμέτωπη με το φόβο παρουσίασε το φαινόμενο

της KP : όταν είδε ένα μεγαλόσωμο γερμανικό ποιμενικό σκύλο η κάμψη στη στάση του σώματός του εξαφανίστηκε και εμφανίστηκε επιθετικότητα, βρυχήθηκε, σηκώθηκε όρθιος και άρχισε να τρέχει. Φάνηκε ότι το ερέθισμα προκάλεσε μια πλήρη απότομη αναστροφή των –αλλιώς - αυστηρών συμπτωμάτων .

Ο J. Jankovic [64] συνδέει την βραδυκίνησια όπως και κάποια άλλα συμπτώματα παρκινσονικών με την συναισθηματική κατάσταση του ασθενή: Με ένα ξαφνικό κύμα συναισθηματικής ενέργειας ο ακίνητος ασθενής μπορεί να πιάσει μία μπάλα ή να κάνει άλλες γρήγορες κινήσεις. Θεωρεί ότι τα κινητικά προγράμματα έχουν παραμείνει άθικτα στους PD ασθενείς αλλά οι ασθενείς έχουν δυσκολία να χρησιμοποιήσουν ή να έχουν πρόσβαση στα προγράμματα χωρίς τη βοήθεια μιας εξωτερικής «πυροδότησης». Οι ισραηλινοί μελετητές στη Χάιφα που κατέγραψαν αντιδράσεις ασθενών σε συνθήκες πολέμου [35] αναφέρουν : *«Η ενεργοποίηση των αυξήσεων στο νοραδρενεργικό σύστημα αυξάνει την εγρήγορση η οποία μπορεί με τη σειρά της να αυξήσει τα κίνητρα και την προσοχή. Βελτιωμένη προσοχή στα εσωτερικά έναντι των εξωτερικών ερεθισμάτων μπορεί να βελτιώσουν την κινητική απόδοση σε PD ασθενείς και να τους επιτρέψει να ξεπεράσουν τα κινητικά τους ελαττώματα.»*

Ακόμη, Ιταλοί ερευνητές [34] παραθέτουν την νοραδρενεργική αύξηση ως έναν από τους πιθανούς μηχανισμούς πρόκλησης KP και θεωρούν ότι τα εσωτερικά χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως η διαφορετική νοραδρενεργική απάντηση στο stress, μπορεί να ευθύνονται για την παράταση του κινητικού οφέλους. Στην μελέτη τους παραθέτουν τις εντυπωσιακές αντιδράσεις ασθενών με PD κατά τη διάρκεια του σεισμού στην Ιταλία στην πόλη L'Aquila που έγινε τρεις και μισή τα ξημερώματα. Οι ασθενείς κινητοποιήθηκαν από το σεισμό, βοήθησαν συγγενείς και έτρεξαν έξω από τα κτίρια σώζοντας τη ζωή τους από την κατάρρευση κτιρίων έως κι 100 ετών από τα 6 ρίχτερ. Οι συγγενείς τους επιβεβαίωσαν ότι η κινητικότητα τους βελτιώθηκε παροδικά για λίγες μέρες μετά το σεισμό. Μία γυναίκα 90 ετών -κλινήρης για ένα έτος πριν το σεισμό-σηκώθηκε απ το κρεβάτι κι έτρεξε έξω από το διαμέρισμα της του 3ου ορόφου. Δεκαπέντε μέρες μετά το σεισμό, περπατούσε υποβοηθούμενη από την κόρη της, ενώ στην προηγούμενη επίσκεψη στην κλινική είχε έρθει με αναπηρικό καροτσάκι. Τον επόμενο μήνα όμως παρουσίασε πάλι προβλήματα βάδισης («πάγωμα», FOG)

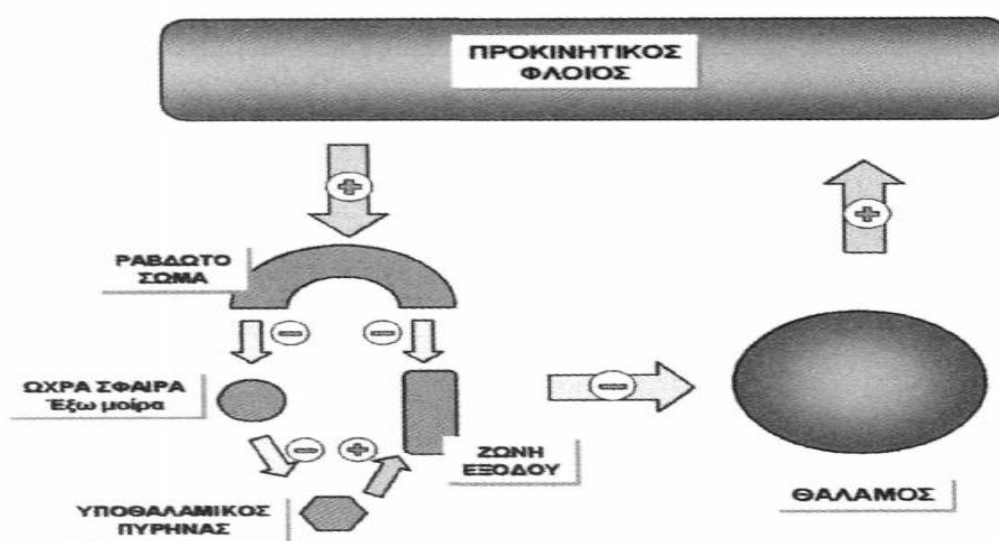
Μόνο οι πέντε από τους 14 διατήρησαν μακροχρόνια οφέλη σύμφωνα με τη follow up μελέτη που ακολούθησε και οι μελετητές θεωρούν ότι είναι πιθανόν τα εσωτερικά χαρακτηριστικά των ασθενών- όπως μια διαφορετική νοραδρενική απόκριση στο στρες -να ευθύνεται για την παράταση ή μη του οφέλους από την KP.

Το κύκλωμα των Βασικών Γαγγλίων

1.4.1 Λειτουργία Βασικών Γαγγλίων

Τα βασικά γάγγλια [65], [66] είναι μια πολύπλοκη δομή που βρίσκεται στο βάθος (εσωτερικό) του εγκεφάλου και είναι απαραίτητη η φυσιολογική τους λειτουργία για να υπάρξει ομαλή κίνηση. Αποτελούνται από ομάδες νευρώνων (πυρήνων) που είναι οι εξής: 1) Ο κερκοφόρος πυρήνας ή ραβδωτό (caudate nucleus), 2) το κέλυφος (putamen), 3) η ωχρά σφαίρα (globus pallidus) η οποία αποτελείται από δύο τμήματα, την έξω και την έσω μοίρα της ωχρής σφαίρας 4) ο υποθαλαμικός πυρήνας (subthalamic nucleus) και η μέλαινα ουσία (substantia nigra).

Πολλοί υποστηρίζουν ότι η χρήση του όρου βασικοί πυρήνες είναι ορθότερη αντί του όρου βασικών γαγγλίων διότι ο όρος «γάγγλια» χρησιμοποιείται σε συγκεντρώσεις νευρικών πυρήνων του περιφερειακού νευρικού συστήματος (ΑΥΤΟΝΟΜΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ). Από [67] : «Τα βασικά γάγγλια δέχονται προσαγωγούς ίνες από τον φλοιό, τον μεσεγκέφαλο και τον θάλαμο. Ο κύριος πυρήνας εισόδου είναι το ραβδωτό. Οι πυρήνες εξόδου των βασικών γαγγλίων είναι, κυρίως, η έξω μοίρα της ωχρής σφαίρας και η δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας. Οι απαγωγοί ίνες αυτών των πυρήνων καταλήγουν στον φλοιό μέσω του θαλάμου. Σχηματίζεται, συνεπώς, ένα κλειστό κύκλωμα μεταξύ του φλοιού, των βασικών γαγγλίων και του θαλάμου.



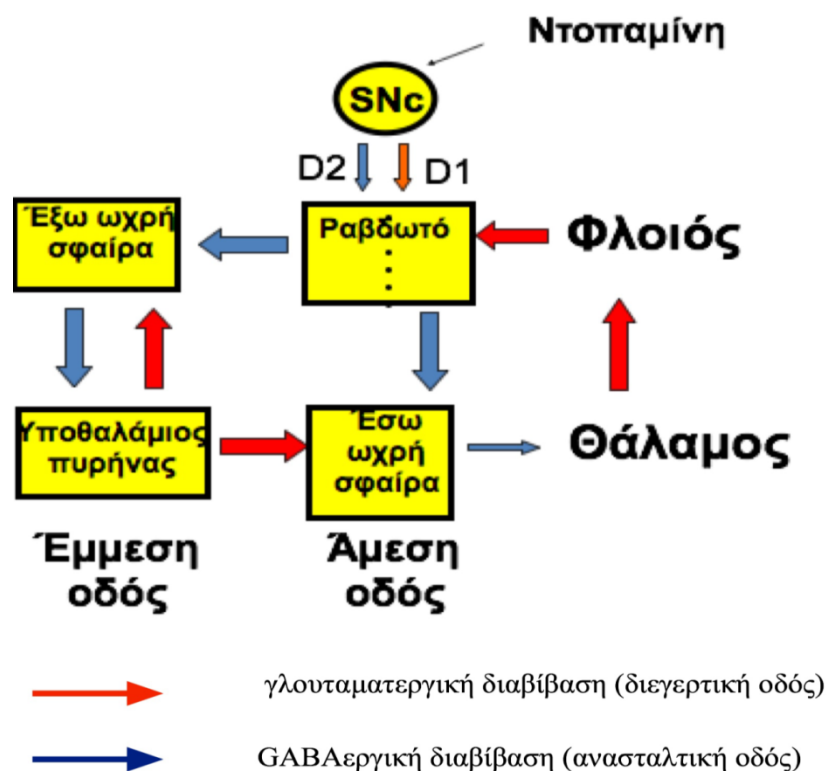
Εικόνα 9. Αποτύπωση κυκλώματος βασικών γαγγλίων

ΠΗΓΗ : Τάγαρης (2005)

Σύμφωνα με την κλασσική θεωρία των Penny και Young (1986) διακρίνουμε δυο κυκλώματα βασικών γαγγλίων: το άμεσο και το έμμεσο. Το πρώτο κύκλωμα, το **άμεσο κύκλωμα**, είναι σύντομο έχει απευθείας ανασταλτική δράση του ραβδωτού σώματος στη ζώνη εξόδου και μειώνοντας την ανασταλτική δράση της ζώνης εξόδου στον θάλαμο δρα ευοδωτικά στην κίνηση.

Στο δεύτερο κύκλωμα, η δράση του ραβδωτού σώματος στη ζώνη εξόδου περνάει μέσα από την έξω μοίρα της ωχράς σφαίρας και τον υποθαλαμικό πυρήνα και για τον λόγο αυτό ονομάζεται **έμμεσο κύκλωμα**. Η τελική δράση του έμμεσου κυκλώματος είναι η ενίσχυση της δραστηριότητας της ζώνης εξόδου. Έτσι, το έμμεσο κύκλωμα δρα ανασταλτικά στην κίνηση.

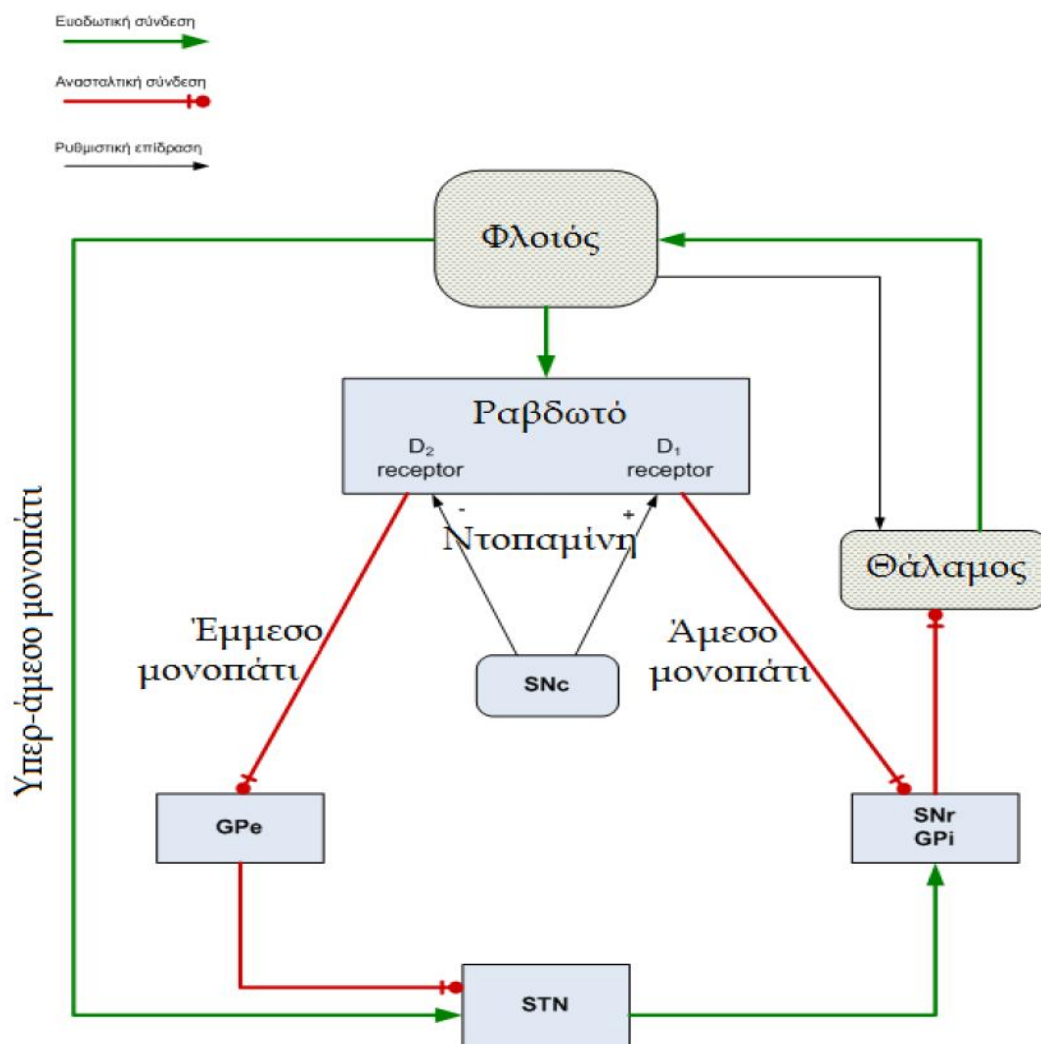
Το κύκλωμα των βασικών γαγγλίων



Εικόνα 10. Αποτύπωση Έμμεσης και Άμεσης οδού κυκλώματος βασικών γαγγλίων

ΠΗΓΗ : Σιδηροπούλου, Κυριακή. "Βασικές αρχές λειτουργίας του νευρικού συστήματος." Αθήνα: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών (2015).]

Μια άλλη θεώρηση [68] προσθέτει και το Υπεράμεσο μονοπάτι που συνδέει κινητικές περιοχές του φλοιού με τον υποθαλαμικό πυρήνα. Αυτό συνιστά έναν πιο άμεσο τρόπο επίδρασης του φλοιού πάνω στην έξοδο των βασικών γαγγλίων, παρακάμπτοντας το ραβδωτό. Η οδός αυτή, παρότι θεωρείται ταχύτερη, είναι ίσως λιγότερο ισχυρή από εκείνη μέσω του ραβδωτού, η οποία παραμένει ο κύριος “διακόπτης” των βασικών γαγγλίων. Η ντοπαμίνη παράγεται από τα κύτταρα της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας οι νευράξονες των οποίων προβάλλουν στο ραβδωτό σώμα. Η δράση της ντοπαμίνης είναι διαφορετική στο άμεσο και στο έμμεσο κύκλωμα: Η ντοπαμίνη στο άμεσο κύκλωμα δρα ευοδωτικά ενώ στο έμμεσο κύκλωμα δρα ανασταλτικά. Συνάγεται λοιπόν ότι ο τρόπος που δρα η ντοπαμίνη - τόσο στο άμεσο όσο και στο έμμεσο κύκλωμα- είναι ευεργετικός για την κίνηση.



Εικόνα 11. Άμεσο, Έμμεσο, Υπεράμεσο Μονοπάτι

ΠΗΓΗ: Μιχμίζος, Κωνσταντίνος. «Ανάπτυξη υπολογιστικών και μαθηματικών μοντέλων βιολογικών νευρώνων για τη μελέτη και τον έλεγχο της παθοφυσιολογίας της κίνησης.» Diss. ΕΜΠ, 2011.

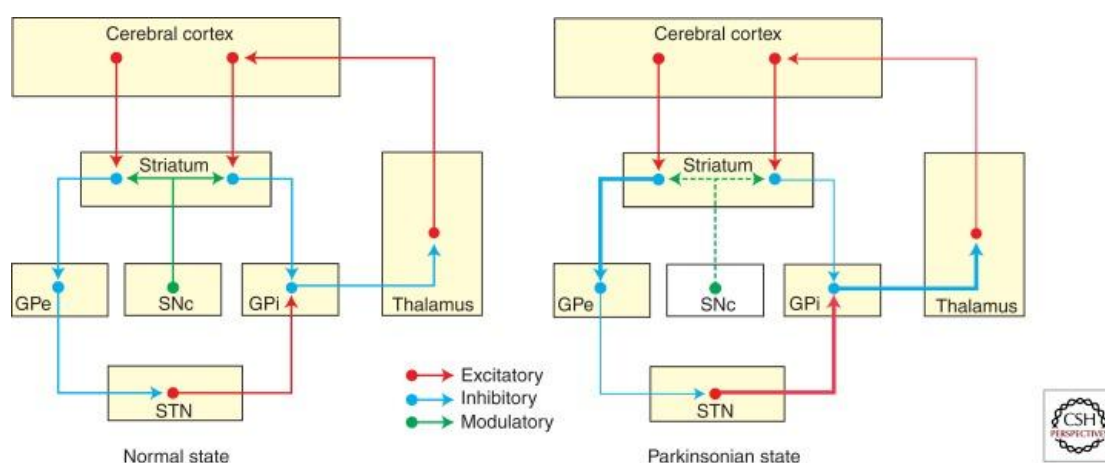
Εκτός από την κίνηση, [69] «η λειτουργία των βασικών γαγγλίων επηρεάζει κυρίως και το κίνητρο που έχει κάποιος για κίνηση π.χ αν κάποιος νιώθει δίψα, το κίνητρο για να μετακινηθεί σε τρόπον ώστε να βρει νερό μεσολαβείται από τα βασικά γάγγλια.»

Διακρίνονται τρεις κύριες φάσεις του ρόλου των μονοπατιών στην κίνηση:

- I. Υπεράμεσο -Γρήγορο Προετοιμασία κίνησης
- II. Άμεσο: Εκτέλεση επιλεγμένης Κίνησης
- III. Έμμεσο: Τερματισμός Επιλεγμένου και εκτελεσμένου προγράμματος κίνησης.

1.4.2 Αποτύπωση Βασικών Γαγγλίων στο Πάρκινσον

Ένα από τα βασικά στοιχεία που χαρακτηρίζουν την ασθένεια του Πάρκινσον είναι η σταδιακή, προοδευτική καταστροφή των νευρικών κυττάρων που παράγουν ντοπαμίνη στα **βασικά γάγγλια**. Αυτός ο παράγοντας επιφέρει σημαντική αλλαγή στον τρόπο λειτουργίας των βασικών γαγγλίων [70] και έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη αναστολή των νευρώνων της έμμεσης οδού και την μειωμένη διέγερση των νευρώνων της άμεσης οδού. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η *μαζική ενεργοποίηση των πυρήνων εξόδου των βασικών γαγγλίων, οι οποίοι με τη σειρά τους αναστέλλουν τα κινητικά συστήματα, οδηγώντας στα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου του Parkinson.*



Εικόνα 12. Τα βασικά γάγγλια στην κανονική και στην Παρκινσονική λειτουργία

ΠΗΓΗ : Lanciego, José L., Natasha Luquin, and José A. Obeso. "Functional neuroanatomy of the basal ganglia." *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2.12 (2012).

Πειραματικά μοντέλα και έρευνες σε ασθενείς PD έχουν δείξει ότι τα μειωμένα επίπεδα της ντοπαμίνης μετατοπίζουν την ισορροπία της δραστηριότητας των βασικών γαγγλίων προς το έμμεσο κύκλωμα οδηγώντας σε υπερ-δράση το STN που υπερδιεγείρει το GPi/SNr. Η αυξημένη έξοδος από το GPi/SNr υπεραναστέλλει τη θαλαμοφλοιώδη προβολή, μειώνοντας την ενεργοποίηση των νευρώνων του φλοιού που σχετίζεται με την έναρξη της κίνησης (DeLong 1990; Obeso et al. 2000).

1.4.3 Βασικά Γάγγλια και KINESIA PARADOXA

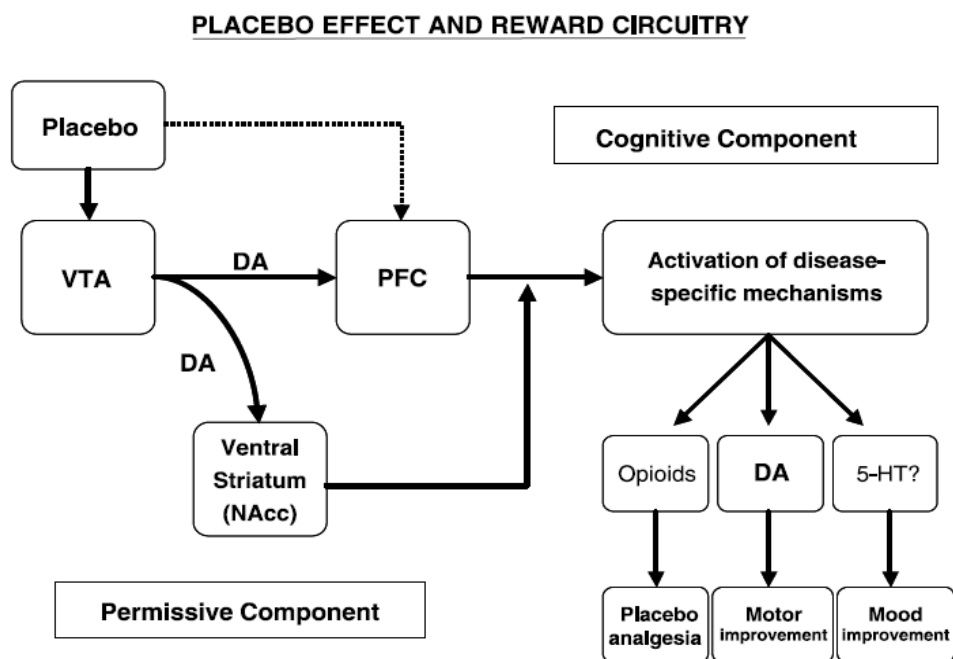
Μια σύντομη σύνοψη της λειτουργίας της ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια και κατά συνέπεια στην κίνηση έχει εξής:

Η ντοπαμίνη παράγεται από τα κύτταρα της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας οι νευράξονες των οποίων προβάλλουν στο ραβδωτό σώμα. Η δράση της ντοπαμίνης είναι διαφορετική στο άμεσο και στο έμμεσο κύκλωμα: Η ντοπαμίνη στο άμεσο κύκλωμα δρα ευδοτικά ενώ στο έμμεσο κύκλωμα δρα ανασταλτικά. Κατά συνέπεια η δράση της ντοπαμίνης τόσο στο άμεσο όσο και στο έμμεσο κύκλωμα είναι ευδοτική για την κίνηση. Η έλλειψη ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα, όπως συμβαίνει στη νόσο του Parkinson, έχει ως αποτέλεσμα την υπερδραστηριότητα της ζώνης εξόδου, την αυξημένη ανασταλτική δράση στον θάλαμο και επομένως τη μείωση της κινητικότητας.

Έρευνες έχουν δείξει ότι ασθενείς Parkinson ακόμη και σε προχωρημένα στάδια μπορούν να αυξήσουν την απελευθέρωση της ντοπαμίνης και να έτσι να αποκατασταθεί η ισορροπία και η κατάσταση των βασικών γαγγλίων να καταστεί ξανά λειτουργική.

Σε μελέτη με τη χρήση εικονικού φαρμάκου (placebo) οι ερευνητές έδειξαν [71] ότι ο μέγεθος της απόκρισης στο εικονικό φάρμακο ήταν συγκρίσιμο μ' εκείνο των θεραπευτικών δόσεων λεβοντόπας ή απομορφίνης. Μέσω των παρατηρήσεων καταγράφηκε απελευθέρωση ενδογενούς ντοπαμίνης – επαγόμενης από το εικονικό φάρμακο - στο ραβδωτό σώμα κι επειδή το ντοπαμινεργικό σύστημα εμπλέκεται –μεταξύ άλλων- στον μηχανισμό της ανταμοιβής, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η απελευθέρωση ντοπαμίνης συνδέεται με την προσδοκία της ανταμοιβής η οποία στην περίπτωση αυτή ήταν η αναμονή του θεραπευτικού οφέλους. Σε επόμενη μελέτη τους οι ίδιοι ερευνητές [72] επισήμαναν ότι η προσδοκία της αμοιβής και όχι η αμοιβή η ίδια πυροδότησε την απελευθέρωση της ντοπαμίνης. Αργότερα πρότειναν [73] με βάση και τις προηγούμενες μελέτες τους που αναφέραμε παραπάνω, ένα

ολοκληρωμένο μοντέλο επίδρασης του εικονικού φαρμάκου όπου το κύριο νευροχημικό στοιχείο είναι η ντοπαμίνη. Ουσιαστικά το μοντέλο δημιουργεί μια σύνδεση μεταξύ του εικονικού φαρμάκου και των μηχανισμών ανταμοιβής.



Εικόνα 13. Το θεωρητικό μοντέλο επίδρασης του εικονικού φαρμάκου (placebo)

ΠΗΓΗ : De La Fuente-Fernandez et al (2006)

Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό η προσδοκία ανταμοιβής (πχ προσδοκία κλινικού οφέλους, δηλαδή θεραπείας) κατόπιν χορηγήσεων εικονικού φαρμάκου (placebo) ενεργοποιεί τους νευρώνες ντοπαμίνης (DA) της ventral tegmental area (VTA) η οποία οδηγεί στην απελευθέρωση ντοπαμίνης (DA) όχι μόνο στο κοιλιακό ραβδωτό σώμα (nucleus accumbens, NAcc), αλλά και στον προμετωπιαίο φλοιό [prefrontal cortex (PFC)]. Αυτή η ενεργοποίηση του PFC με τη σειρά της θέτει σε κίνηση μηχανισμούς που αφορούν σε συγκεκριμένες ασθένειες όπως η απελευθέρωση DA στο dorsal striatum για τη βελτίωση της κινητικής λειτουργίας (το οποίο ερμηνεύει το κλινικό αποτέλεσμα placebo στην PD, την απελευθέρωση οπιοειδών για την ανακούφιση του πόνου (αναλγησία placebo) και πιθανόν ενεργοποίηση σεροτονινικών μονοπατιών (5-HT) για τη μείωση της κατάθλιψης. Έχει

αναφερθεί [74] ότι η απελευθέρωση ντοπαμίνης- ως απόκριση εικονικού φαρμάκου στους pd – που συνεπάγεται εμπλοκή στους μηχανισμούς ανταμοιβής (reward circuit) την καθιστά πολύ σημαντική διότι εμπλέκεται σε ένα σύνολο εγκεφαλικών δομών ζωτικής σημασίας για την ενισχυτική μάθηση και τη λήψη αποφάσεων. Σε άλλη μελέτη που είχε ως επίκεντρο το ερώτημα «εάν η Επαναλαμβανόμενη διακρανιακή μαγνητική διέγερση (rTMS) έχει ρόλο ως εναλλακτική θεραπεία των PD ασθενών» [75] επιβεβαιώθηκε διάχυτη απελευθέρωση ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα σε απόκριση placebo κατόπιν της rTMS σε ασθενείς PD προχωρημένου σταδίου.

Είναι γνωστό ότι οι ντοπαμινικοί νευρώνες εμπλέκονται σε μηχανισμούς ανταμοιβής που περιλαμβάνουν ή την προσδοκία της ανταμοιβής (τονική ενεργοποίηση) ή την ανταμοιβή την ίδια (φασική ενεργοποίηση). Όσο πιθανότερο είναι το ενδεχόμενο ανταμοιβής (δηλαδή του κλινικού οφέλους) τόσο μεγαλύτερη είναι και η προσδοκία και κατά συνέπεια η επίδραση του εικονικού φαρμάκου (placebo).

Προφανώς- εκτός των άλλων- η μελέτη συσχέτισης των μηχανισμών ανταμοιβής με την PD παρουσιάζει εξαιρετικό ενδιαφέρον και θα μπορούσε να αποτελέσει μία από τις κατευθύνσεις για μελλοντικές διεξοδικότερες μελέτες.

Η Παρεγκεφαλίδα

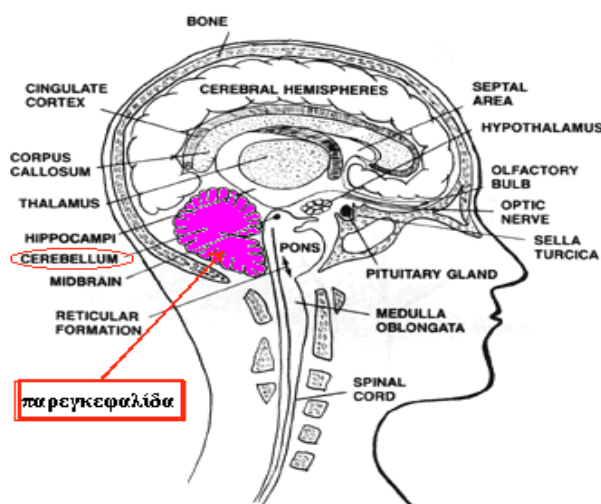
1.5.1 Λειτουργία Παρεγκεφαλίδας

Η παρεγκεφαλίδα ή «Ελάσσων Εγκέφαλος» (little brain) αποτελεί τμήμα της δομής του εγκεφάλου και βρίσκεται στο πίσω μέρος του και συμμετέχει στις ανώτερες γνωστικές λειτουργίες και διαδικασίες: στα συναισθήματα, στη μάθηση, στο σχεδιασμό, στην ομιλία, στα όνειρα και στη φαντασία. Είναι επίσης γνωστό ότι εμπλέκεται στον κινητικό συντονισμό καθώς λαμβάνει πληροφορίες από τα αισθητήρια συστήματα, το νωτιαίο μυελό και άλλα μέρη του εγκεφάλου και στη συνέχεια διορθώνει την αναντιστοιχία μεταξύ της προβλεπόμενης και της πραγματικής κίνησης [76] κάνοντας προσαρμογές στάσης. Η παρεγκεφαλίδα παίζει κρίσιμο ρόλο στην ισορροπία [77] και ένα από τα πιο χαρακτηριστικά σημάδια παρεγκεφαλιδικής βλάβης είναι η αταξία κατά τη βάδιση [78] .

Πολλές καταστάσεις μπορούν να προκαλέσουν αταξία [79], συμπεριλαμβανομένης της δηλητηρίασης (από το αλκοόλ ή από ορισμένα φάρμακα), του εγκεφαλικού επεισοδίου,

όγκου, εγκεφαλικής παράλυσης, εκφυλισμού του εγκεφάλου και ΣΚΠ (Σκλήρυνσης κατά Πλάκας) .

Η λέξη Ataxia [80]προέρχεται από την ελληνική και σημαίνει «χωρίς τάξη». Είναι προφανές ότι η αταξία βάδισης με τις χαρακτηριστικές αποδιοργανωμένες, αδέξιες κινήσεις επηρεάζει την αυτονομία και την ποιότητα ζωής.



Εικόνα 14 Η θέση της παρεγκεφαλίδας

ΠΗΓΗ: Κουντούρης Δ. , Νευρολόγος

1.5.2 Ο Ρόλος της Παρεγκεφαλίδας στο Πάρκινσον

Τα τελευταία χρόνια η παρεγκεφαλίδα φαίνεται να συγκεντρώνει όλο και περισσότερο το ερευνητικό ενδιαφέρον αναφορικά με το PD. Ο ρόλος της παρεγκεφαλίδας στο Πάρκινσον είναι διττός [81]: Παθολογικός και Αντισταθμιστικός.

Παθολογία-Ρόλος

Υπάρχουν δομικές αλλαγές όπως σημαντική συστολή στο αριστερό τμήμα της παρεγκεφαλίδας, μειωμένος όγκος της φαιάς ουσίας στον δεξιό τετραγωνικό λοβό σε ασθενείς που παρουσιάζουν τρόμο καθώς και δομικές αλλαγές στο γνωστικό επίπεδο.

Οι αλλαγές αυτές σχετίζονται με τις δυσκολίες στη Βάδιση (ακινησία, βραδυκινησία) καθώς και με τον τρόπο βάδισης (Parkinsonian Gait), με τον παρκινσονικό τρόπο αλλά και με τα μη κινητικά παρκινσονικά συμπτώματα.

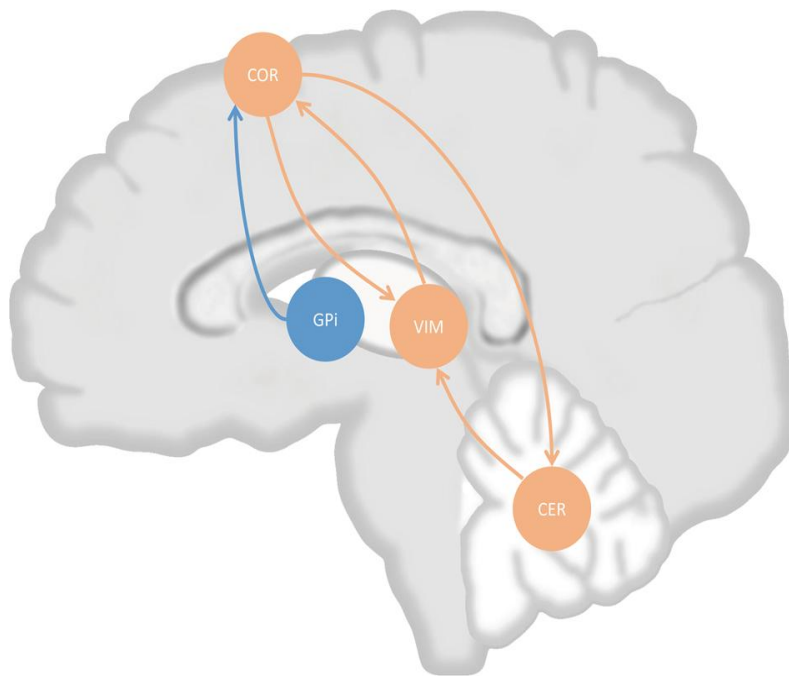
Έχει καταγραφεί ερευνητικά αυξημένη ενεργοποίηση της παρεγκεφαλίδας στη νόσο του Πάρκινσον κατά την διάρκεια κίνησης (και όχι μόνο). Σε σύγκριση με υγιείς φαίνεται ότι οι PD πάσχοντες ενεργοποιούν τέσσερις φορές περισσότερο (τετραπλάσιο) νευρικό ιστό σε μέρη του εγκεφάλου –συμπεριλαμβανομένης της παρεγκεφαλίδας. Η υπερενεργοποίηση αυτή

της παρεγκεφαλίδας δεν εμφανίζεται μόνο κατά την κίνηση αλλά και σε περίοδο ηρεμίας. Ακόμη έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στο βαθμό της συνδεσιμότητας της παρεγκεφαλίδας πχ υπερμεταβολισμός στο ραβδωτό σώμα –θάλαμο-γέφυρα –παρεγκεφαλίδα σε συνδυασμό με υπομεταβολισμό στον προκινητικό φλοιό και βρεγματοϊνιακό συσχετισμό.

Έχει υποστηριχθεί ότι το παρεγκεφαλιδικό –θαλαμοφλοιικό κύκλωμα αποτελεί σημαντικό υπόβαθρο του τρόμου ηρεμίας των PD πασχόντων. Πιο συγκεκριμένα υποστηρίζεται το [82] το “dimmer switch model” που πρωταναφέρθηκε το 2012 από τους Helmich et al [83] σύμφωνα με το οποίο η δραστηριότητα επικεντρώνεται γύρω από δύο βασικά κυκλώματα το κύκλωμα των Βασικών Γαγγλίων και το παρεγκεφαλιδικό –θαλαμοφλοιϊκό κύκλωμα καθώς και την διασύνδεση μεταξύ των δύο αυτών κυκλωμάτων.

Συγκεκριμένα, η παροδική δραστηριότητα που σχετίζεται με τον τρόπο εμφανίζεται πρώτα στα βασικά γάγγλια και, πιο συγκεκριμένα, στην εσωτερική ωχρά σφαίρα (GPi), πιθανώς ως συνέπεια της παθολογικής δραστηριότητας λόγω της μείωσης της ντοπαμίνης στο ραβδωτό-ωχώδες κύκλωμα. Αυτή η δραστηριότητα που σχετίζεται με τον τρόπο διαδίδεται σε κυκλώματα παρεγκεφαλίδας-θαλαμο-φλοιώδους (CTC) μέσω της σύνδεσης μεταξύ του GPi και του κινητικού φλοιού. Στη συνέχεια, η δραστηριότητα που σχετίζεται με τον τρόπο μπορεί να διαδοθεί στον θάλαμο και την παρεγκεφαλίδα μέσω φλοιοθαλαμικής και φλοιοπαρεγκεφαλιδικής συνδεσιμότητας, εντός των κυκλωμάτων CTC. Και η δραστηριότητα που σχετίζεται με τον τρόπο μπορεί να συνεχίσει να υπάρχει στα κυκλώματα CTC και έτσι να διατηρείται ο τρόμος μέχρι να δημιουργηθεί ένα άλλο σήμα που αλληλεπιδρά με την πυροδότηση που σχετίζεται με τον τρόπο στα κυκλώματα CTC.

Η δραστηριότητα που σχετίζεται με τον τρόπο προέρχεται από την εσωτερική ωχρά σφαίρα (GPi), η οποία διαδίδεται στον φλοιό. Ο φλοιός και ο κοιλιακός ενδιάμεσος πυρήνας του θαλάμου (VIM) σχηματίζουν ένα κύκλωμα, το οποίο είναι η πιθανή βάση της ταλάντωσης που σχετίζεται με τον τρόπο. Η παρεγκεφαλίδα προβάλλει επίσης στο VIM, αυτή η προβολή πιθανώς να ρυθμίζει το εύρος του τρόμου, ενώ η παρεγκεφαλίδα ρυθμίζεται από τον εγκεφαλικό φλοιό.



Εικόνα 15. “Dimmer switch model”, COR φλοιός, CER παρεγκεφαλίδα

Τα πορτοκαλί βέλη υποδεικνύουν προβολές εντός του κυκλώματος παρεγκεφαλίδας-θαλαμο-φλοιού, το μπλε βέλος δείχνει προβολή από το GPi στον φλοιό

ΠΗΓΗ: . Helmich, Rick C., et al. "Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits?." *Brain* 135.11 (2012): 3206-3226 & 2 .Zhong, Yuke, et al. "A review on pathology, mechanism, and therapy for cerebellum and tremor in Parkinson's disease." *npj Parkinson's Disease* 8.1 (2022): 82.

Αντισταθμιστικός Ρόλος

Ως αντισταθμιστικός ρόλος ορίζεται από Galley (2012) [84] «οποιαδήποτε αλλαγή μορφολογική ή λειτουργική αλλαγή στον εγκέφαλο που έχει υποστεί βλάβη- η οποία αλλαγή ενεργεί για να διατηρήσει την απόδοση της εξασθενημένης λειτουργίας». Ειδικότερα:

Υποστηρίζεται ότι η αυξημένη δραστηριότητα η συνδεσιμότητα στο παρεγκεφαλιτιδικό – θαλαμο-φλοιϊκό βρόγχο στους PD συμβαίνει για να αντισταθμίσει την υπολειτουργία στο ραβδώ -θαλαμο –φλοιϊκο κύκλωμα έτσι ώστε να συντηρηθεί η κινητική λειτουργία σε ικανοποιητικό επίπεδο. Θεωρείται επίσης ότι δρα αντισταθμιστικά ως προς την δυσλειτουργία των βασικών γαγγλίων.

Οι Wu et al (2013) ισχυρίζονται ότι ο αντισταθμιστικός ρόλος της παρεγκεφαλίδας εμφανίζεται και σε άλλες νευρολογικές παθήσεις όπως πχ ασθενείς με εγκεφαλικό εμφανίζουν αυξημένη δραστηριότητα στην συνδεσιμότητα της παρεγκεφαλίδας

1.5.3 Παρεγκεφαλίδα και KINESIA PARADOXA

Μελετητές έχουν διατυπώσει τη θέση ότι [51] «Τα ερεθίσματα που συχνά προκαλούν «Παράδοξη Κίνηση» είναι παρόμοια με εκείνα που αναμεταδίδουν οπτική πληροφορία στην παρεγκεφαλίδα και θεωρούν ότι η ΚΡ θα μπορούσε να ερμηνευτεί από το γεγονός ότι τα μονοπάτια που αναμεταδίδουν αυτά τα οπτικά ερεθίσματα μπορούν να παρακάμψουν τα μη λειτουργικά βασικά γάγγλια και να επιτρέψουν στο άθικτο παρεγκεφαλιδικό κύκλωμα να χρησιμοποιηθεί για οπτικο-μηχανικό έλεγχο». Συνοψίζοντας, ένα μονοπάτι άθικτο στην παρεγκεφαλίδα μπορεί να επιτρέψει στους πάσχοντες να παρακάμψουν τα κακώς λειτουργούντα βασικά γάγγλιά τους και να τους επιτρέψει να χρησιμοποιήσουν την όραση για να καθοδηγήσουν τις κινήσεις τους.»

Οι Marsden and Obeso (1994) [85] είχαν αρχικά διατυπώσει την άποψη ότι η παρεγκεφαλίδα μπορεί να χρησιμοποιούνταν στο PD ως αντιστάθμισμα της προβληματικής λειτουργίας των βασικών γαγγλίων. Καθώς προαναφέρθηκε, οι Glickstein et al (1991) θεωρούν ότι ένα συγκεκριμένο οπτικο-κινητικό μονοπάτι μπορεί να ερμηνεύσει το φαινόμενο της παράδοξης κίνησης. Η θεώρηση αυτή σχετικά με το ρόλο της παρεγκεφαλίδας - ως εναλλακτικό κινητικό μονοπάτι – επιβεβαιώθηκε με χρήση τομογραφίας [86] από τους Rascol et al. (1997) όπου ασθενείς παρουσίασαν υπερενεργοποίηση στο ipsilateral παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο κατά τη διάρκεια μιας κινητικής διεργασίας (κινητικό task). Η διεργασία εκτελέστηκε με τους ασθενείς να έχουν τα μάτια κλειστά, γεγονός που υποδηλώνει ότι η οπτική πληροφόρηση ειδικότερα όσον αφορά κινούμενους στόχους μπορεί να είναι το πιο ισχυρό αλλά όχι και το μοναδικό input που περιλαμβάνεται στο παρεγκεφαλιδικό μονοπάτι.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΔΙΑΣΥΝΔΕΣΗ ΕΜΠΛΕΚΟΜΕΝΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΚΥΚΛΩΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ KINESIA PARADOXA (PD)

2.1 Διασύνδεση μεταξύ των Συστημάτων

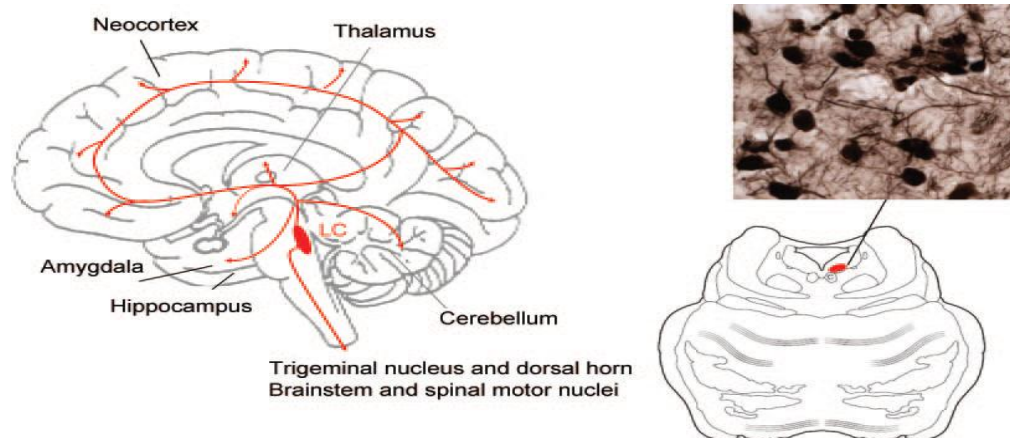
ΕΦΟΣΟΝ ταυτοποιήθηκαν τα ως άνω περιγραφόμενα τρία Εγκεφαλικά Κυκλώματα, το επόμενο άξιο να ερευνηθεί ερώτημα ήταν αν υπάρχει διασύνδεσή μεταξύ τους. Παραθέτουμε τους τρόπους σύνδεσης .

2.1.1 Σύνδεση Νοραδρενεργικού Συστήματος με Βασικά Γάγγλια

Τα δύο αυτά κυκλώματα δεν φαίνεται να συνδέονται. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία [87],[88] η μόνη περιοχή που δεν λαμβάνει input από τον Υπομέλανα Τόπο είναι αυτή που περιλαμβάνει τα Βασικά Γάγγλια. Αν και ο Υπομέλανας τόπος προβάλλει εκτενώς σε πολλές περιοχές του νευροάξονα, τα Βασικά Γάγγλια εμφανίζονται να μην λαμβάνουν νοραδρενεργική είσοδο.

2.1.2 Σύνδεση Νοραδρενεργικού Συστήματος με Παρεγκεφαλίδα

Στον εγκέφαλο τα κυτταρικά σώματα των νοραδρενεργικών νευρώνων υπάρχουν κυρίως στον Υπομέλανα Τόπο, όπου προβάλλουν σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου συμπεριλαμβανομένης της παρεγκεφαλίδας. Υπάρχει ένα φάσμα λειτουργιών νοραδρενεργικών νευροδιαβιβαστών στο επίπεδο των νευρώνων Purkinje και τα κύτταρα Purkinje αποτελούν κύτταρα- στόχους για τους αδένες NA. Υπάρχει λοιπόν μια «Υπομελανο - παρεγκεφαλιδική οδός» [89] όπου ο Υπομέλανας Τόπος έχει διεγερτικό ρόλο διευκολύνοντας μία ή περισσότερες από τις λειτουργίες της παρεγκεφαλίδας (“*coeruleocerebellar pathway*”)

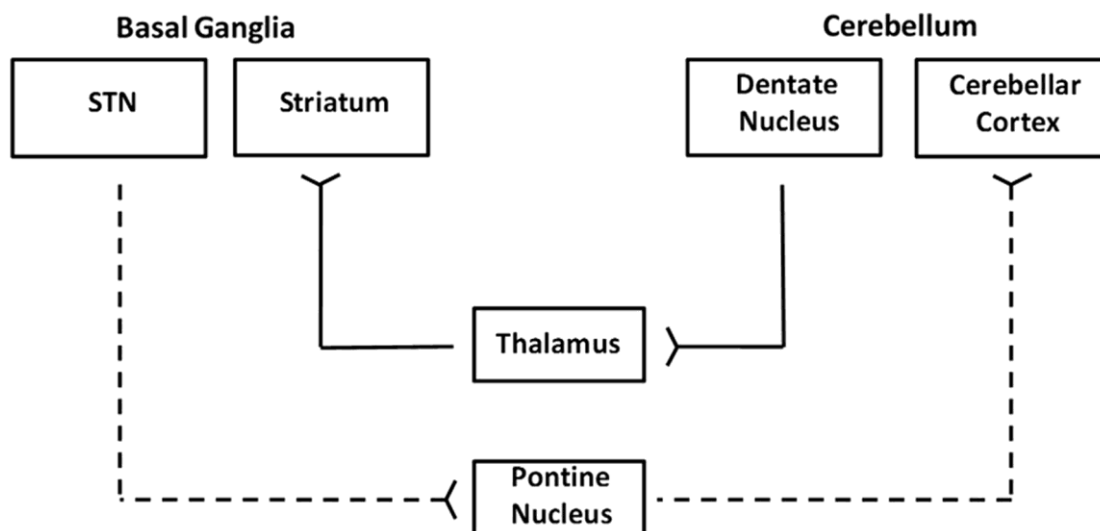


Εικόνα 16. Σύνδεση Υπομέλανα Τόπου (LC) – Παρεγκεφαλίδας

ΠΗΓΗ: Benarroch, Eduardo E. "The locus ceruleus norepinephrine system: functional organization and potential clinical significance." *Neurology* 73.20 (2009): 1699-1704.

2.1.3 Σύνδεση Βασικών Γαγγλίων με Παρεγκεφαλίδα

Η παρεγκεφαλίδα με τα βασικά γάγγλια έχουν μια αμφίδρομη επικοινωνία και συνδέονται με τρόπο που σχηματίζουν ένα ολοκληρωμένο λειτουργικό δίκτυο. Αυτή η σύνδεση [81] μεταξύ βασικών γαγγλίων και παρεγκεφαλίδας παρέχει μια ανατομική βάση για την ερμηνεία του ρόλου της παρεγκεφαλίδας στο PD.



Εικόνα 17. Σχηματική Σύνδεση Βασικών Γαγγλίων - Παρεγκεφαλίδας

ΠΗΓΗ: Wu, Tao, and Mark Hallett. "The cerebellum in Parkinson's disease."

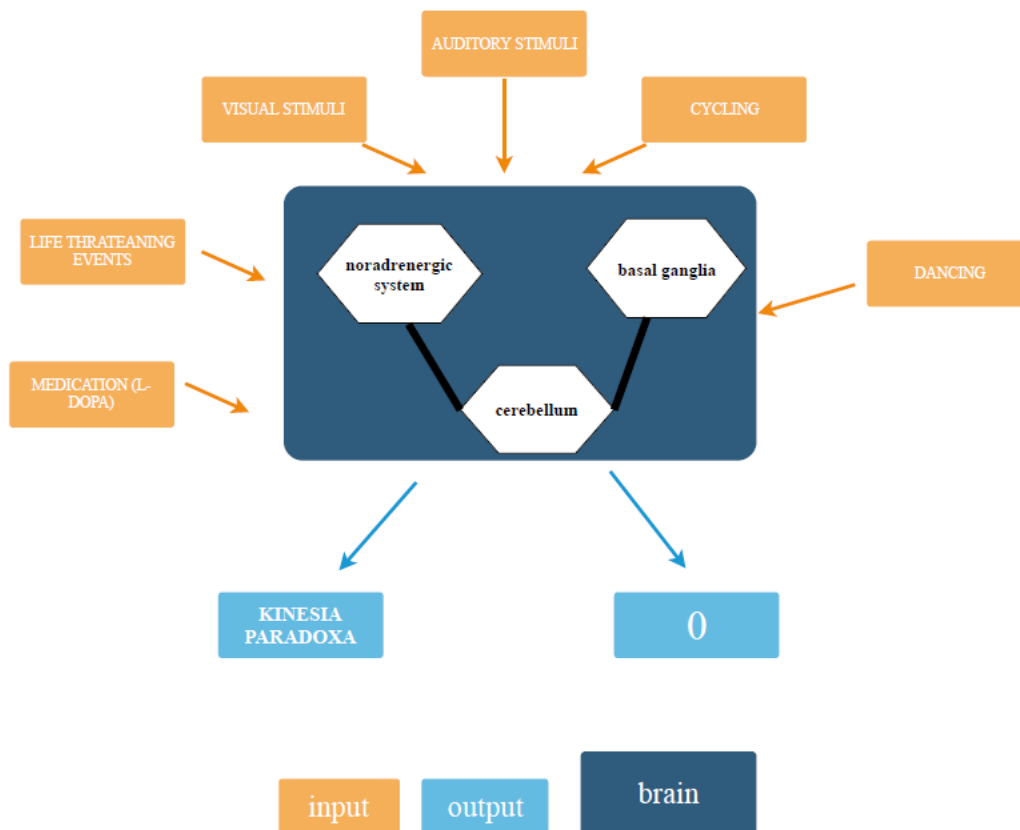
Brain 136.3 (2013): 696-709.

2.2 Μοντελοποίηση – Επίδραση Παραμέτρων

Έχοντας ως αφετηρία τα προηγούμενα συνοπτικά στοιχεία για το φαινόμενο KP, τα τρία εγκεφαλικά κυκλώματα που φαίνεται να εμπλέκονται καθώς και τις διασυνδέσεις μεταξύ τους- προκύπτει αμέσως το ερώτημα για το επόμενο βήμα: Πώς θα μπορούσαμε να κάνουμε χρήση των στοιχείων αυτών; Πώς θα μπορούσε να σχεδιαστεί κάποιου είδους μοντελοποίηση;

2.2.1 Σχηματική Μοντελοποίηση : Η Kinesia Paradoxa ως Σύστημα INPUT/OUTPUT

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η KP αναφέρεται ότι προκαλείται (και) από κάποιο εξωτερικό ερέθισμα. Αρχικά η προσπάθειά μας ήταν να κατηγοριοποιήσουμε και να ταξινομήσουμε τα ερεθίσματα σε έναν πίνακα ανάλογα με τον τύπο τους (οπτικό, ακουστικό, οπτικό, απειλητικά για τη ζωή κ.λπ.) όπως αποτυπώνονται στη βιβλιογραφία. Ο κύριος στόχος μας ήταν να αντιστοιχήσουμε συγκεκριμένα σημεία του εγκεφάλου με συγκεκριμένα ερεθίσματα. Δυστυχώς, αυτό δεν κατέστη δυνατό λόγω ασαφειών και αναντιστοιχιών στη σχετική βιβλιογραφία που περιήλθε εις γνώση μας. Η ιδέα αυτού του πίνακα βασίστηκε στην ακόλουθη σχηματική δομή:



Εικόνα 18. Είσοδοι/Έξοδοι και Διασυνδέσεις Εγκεφαλικών Κυκλωμάτων

ΠΗΓΗ: Banou, Eirini. "Interconnections and Modeling Schemes of Kinesia Paradoxa." GeNeDis 2018: Computational Biology and Bioinformatics. Springer International Publishing, 2020.

Στο σχηματικό αυτό Μοντέλο [90], αποτυπώνεται το ΚΡ φαινόμενο ως ένα Σύστημα το οποίο έχει Είσοδο-→Επεξεργασία Δεδομένων →Έξοδο. Εάν θεωρήσουμε ότι Πληροφοριακό Σύστημα γενικά είναι ένα σύνολο συνιστωσών που κατόπιν κάποιας επεξεργασίας αλληλεπιδρούν για την επίτευξη ενός στόχου, τότε σε αυτό το Μοντέλο θα μπορούσε να ισχυριστεί κανείς ότι έχουμε μια διαγραμματική μοντελοποίηση ενός Πληροφοριακού Συστήματος που «παράγει» ως αποτέλεσμα το φαινόμενο ΚΡ και λειτουργεί ως εξής: Δέχεται ως ΕΙΣΟΔΟ (input) ένα ερέθισμα (όπως πχ Οπτικό ή Ακουστικό ή μια Απειλητική για τη Ζωή κατάσταση (όσα είναι στο σχήμα με πορτοκαλί χρωματισμό) που επιδρά στον Εγκέφαλο (στο σχήμα με σκούρο μπλε χρωματισμό) όπου εκεί λαμβάνει χώρα μια επεξεργασία και είτε παράγεται ως ΕΞΟΔΟΣ (output) το φαινόμενο της ΚΡ, είτε όχι .

2.3 Επίδραση Παραμέτρων

Στα πλαίσια αυτά σχηματίστηκε, διαμορφώθηκε ο βασικός πυλώνας γύρω από τον οποίο περιστράφηκε η παρούσα έρευνα: η επίδραση διαφόρων παραμέτρων πάνω στα τρία

προαναφερόμενα εγκεφαλικά κυκλώματα (κυρίως στο νοραδρενεργικό) ώστε να διαπιστωθεί τί είδους αποτελέσματα επιφέρουν σχετικά με το υπό μελέτη θέμα. Οι παράμετροι που μελετήθηκαν βιβλιογραφικά ήταν οι εξής: Φόβος, Χημικές Ουσίες, Φυτικές Ουσίες και Υπερβαρικό Οξυγόνο.

2.3.1 Επίδραση του φόβου

Έχοντας εφελτήριο τις εντυπωσιακές αναφορές [34] αναφορικά με τις αντιδράσεις των ηλικιωμένων στο σεισμό της Ιταλίας, θεωρήσαμε ενδιαφέρον να διερευνηθεί σχετική βιβλιογραφία με αντιδράσεις ανθρώπων σε επικίνδυνες καταστάσεις.

Σε μελέτη εκατό ατόμων σχετική με τη συναισθηματική και την συμπεριφορική τους αντίδραση κατά την διάρκεια και αμέσως μετά το σεισμό που είχε στόχο να αναλύσει τις συναισθηματικές αντιδράσεις και τη συμπεριφορά των ανθρώπων που βίωσαν τον σεισμό που έπληξε την Ούμπρια και τη Μάρτσε το 1997 καθώς και να εντοπίσει και να κατανοήσει τους μηχανισμούς και τις διαδικασίες που οδήγησαν σε διάφορες συμπεριφορές, οι αντιδράσεις τους κατεγράφησαν ως εξής:

(ταξινομήθηκαν σε επτά κατηγορίες:)

- 1) ΑΠΟΔΡΑΣΗ (FLIGHT) 38%
- 2) ΠΑΓΩΜΑ (FREEZING) 22%
- 3) ΕΥΡΕΣΗ ΚΑΤΑΦΥΓΙΟΥ 12%
- 4) ΚΑΜΙΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ 10%
- 5) ΕΥΡΕΣΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ 7%
- 6) ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΑΛΛΩΝ 7%
- 7) ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΠΕΡΙΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΣΥΝΕΧΕΙΑ ΗΜΕΡΗΣΙΑΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ 4%

Σε ότι αφορά τη συναισθηματική απόκριση η πιο κοινή ήταν ο φόβος (38%), η ανημπόρια (ανικανότητα helplessness) 8,80%, η ανησυχία 7,70% και ο τρόμος 6.60%. Η λέξη «πανικός» χρησιμοποιήθηκε από το 8,80% των ερωτώμενων. Οι απαντήσεις ως προς τα συναισθήματα κατηγοριοποιήθηκαν σύμφωνα με EKMAN (1992): ευτυχία /λύπη/ φόβος/ θυμός/ σύγχυση/ έκπληξη. Κανείς δε δήλωσε θυμό σύγχυση ή ευτυχία.

Κατά τη διάρκεια έκτακτης ανάγκης, το συχνότερο συναίσθημα είναι ο φόβος, ο οποίος αναφέρεται πιο συχνά από τις γυναίκες παρά από τους άνδρες, σύμφωνα με άλλες μελέτες (Galatiki και Sotgiu, 2003; Sotgiu και Galati, 2007)

Με βάση μια έρευνα 80 κατοίκους του Suno (Πιεμόντε), όπου οι κακές καιρικές συνθήκες προκάλεσαν κατολισθήσεις και οι πλημμύρες, οι Γαλάτι και Sotgiu (2003) αποκαλύπτουν ότι το 71% των ερωτηθέντων δήλωσε ότι αισθάνθηκε φόβο, ενώ το 15% δήλωσε ότι αντέδρασε με έκπληξη και 8 τοις εκατό με θλίψη. Οι ερωτηθέντες περιέγραψαν το φόβο που

αντιμετώπισαν ως περισσότερο έντονα από τα άλλα συναισθήματά τους. Επιπλέον, περισσότερες γυναίκες από τους άνδρες δήλωσαν ότι αισθάνθηκαν φοβισμένα. Από την οπτική της εξέλιξης, ο φόβος είναι μια πρωταρχική, ενστικτώδης συμπεριφορά. Ενώ οι άνθρωποι δεν χρειάζεται πλέον να ξεφεύγουν από τα αρπακτικά, εξακολουθούν να βασίζονται σε μια ικανότητα να αντιλαμβάνονται τον κίνδυνο και να αντιμετωπίζουν τις απειλές για να επιβιώσουν σωματικά & κοινωνικά (LeDoux, 2000).

Έρευνες έχουν διαπιστώσει ότι στη θέα του κινδύνου εκδηλώθηκαν τέσσερις βασικές αντιδράσεις: 1) η επιθυμία να αποδράσουν, 2) η επιθυμία να πολεμήσουν 3) μια μορφή παράλυσης και 4) affiliation (προσχώρηση/ υπαγωγή). Οι πρώτες δύο είναι fight or flight του Cannon (1920 μελέτη). Σε μελέτη μαζικής αντίδρασης σε βίαιο σεισμό του Alexander 1990 διαπιστώθηκε ότι η αντίδραση φυγής (flight) ήταν μια κοινή πρώτη αντίδραση στις σεισμικές δονήσεις.

Η τρίτη αντίδραση περιλάμβανε παράλυση ή «πάγωμα». Ο Leach (2004) χρησιμοποιεί τον όρο «πάγωμα» για να αναφερθεί στην ολική ή μερική ακινητοποίηση του ατόμου που αντιμετωπίζει τον κίνδυνο. Ο τέταρτος τύπος αντίδρασης-υπαγωγής-βασίζεται σε ένα μοντέλο που είναι γνωστό ως κοινωνικό (Sime, 1985). Αυτό το μοντέλο επιβεβαιώνει ότι, σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης, τα άτομα τείνουν να κατευθυνθούν προς τους ανθρώπους και τα μέρη που τους είναι γνωστά, σε αντίθεση με τις θεωρίες πανικού που υποστηρίζουν ότι οι άνθρωποι διαφεύγουν με έναν ανοργάνωτο και παράλογο τρόπο.

Σε άλλη μελέτη [92] ατομικής και ομαδικής συμπεριφοράς κατά τη διάρκεια βιαιού σεισμού που αφορούσε σεισμό στην Νότια Ιταλία- Νάπολη το 1980 των 6,8 Ρίχτερ όπου είχε 2735 νεκρούς, 8842 τραυματίες και άφησε 280.000 άστεγους η απόδραση (FLIGHT) ήταν η πιο χαρακτηριστική ιδιότητα συμπεριφοράς.

Ακόμη μια έρευνα [93] σχετική με την απόκριση στο σεισμό στην πόλη Christchurch της Νέας Ζηλανδίας και της πόλης Hitachi της Ιαπωνίας (257 και 332 συμμετέχοντες αντίστοιχα) κατέγραψε ότι απόκριση των ατόμων στο σεισμό προκαλείται από περιβαλλοντικά ερεθίσματα (environmental cues όπως πχ ο υπόκωφος θόρυβος και οι δονήσεις εδάφους).

Συνάγεται λοιπόν από τις διάφορες αυτές μελέτες ότι θεμελιώνεται η σχέση του σεισμού με το φόβο και ιδιαίτερα με την αντίδραση «φυγής» (flight).

Θυμός, φόβος ανήκουν στα βασικά συναισθήματα με συγκεκριμένη νευροφυσιολογία πάνω στα οποία άλλα συναισθήματα –πιο πολύπλοκα-βασίζονται. Η βασική λειτουργία του φόβου και του άγχους είναι ότι δρουν ως ένα σήμα κινδύνου, απειλής ή συναισθηματικής σύγκρουσης και ενεργοποιούν κατάλληλες αποκρίσεις προσαρμογής. Για κάποιους

επιστήμονες, ο φόβος και το άγχος είναι αδιαχώριστα ενώ άλλοι πιστεύουν [94] ότι είναι ξεχωριστά φαινόμενα.

Αν και τα δύο είναι σήματα συναγερμού φαίνεται ότι προετοιμάζουν το σώμα για διαφορετικές δράσεις. Το άγχος είναι μια γενικευμένη απάντηση σε μια άγνωστη απειλή ή εσωτερική σύγκρουση ενώ ο φόβος επικεντρώνεται σε γνωστό εξωτερικό κίνδυνο. Το άγχος διαχωρίζεται από το φόβο γιατί το αντικείμενο του φόβου είναι αληθινό/υπαρκτό ή εξωτερικό ή γνωστό ή αντικειμενικό. Τα αίτια του άγχους είναι ασαφή ή αβέβαια. Παρόλο που φόβος και άγχος είναι ξεχωριστά συναισθήματα κάποιες φορές επικαλύπτονται οι μηχανισμοί θεμελίωσης τους συμπεριφορικά ή/και στους μηχανισμούς του εγκεφάλου. Στην πραγματικότητα, το άγχος μπορεί να είναι απλώς μια πιο περίπλοκη μορφή φόβου που δίνει στο άτομο μια αυξημένη δυνατότητα προσαρμογής

Φόβος είναι μια προσαρμοστική συμπεριφορά με στόχο να ξεφύγουμε από την πηγή του κινδύνου. Αυτή είναι η απόκριση fight or flight που έχει αναφερθεί και σε προηγούμενο κεφάλαιο .

Το άγχος [95] είναι μια γενικευμένη αντίδραση σε μια άγνωστη αόριστη απειλή ή εσωτερική σύγκρουση ενώ ο φόβος εστιάζεται σε γνωστό ή άγνωστο εξωτερικό κίνδυνο. Το άγχος διαρκεί πολύ, αφού δεν είναι γνωστό το ερέθισμα για να διαφύγει ή να αποφύγει το άτομο, ενώ ο φόβος διαρκεί όσο και ο κίνδυνος.

Στην πρόκληση του άγχους σημαντικό μηχανισμό αποτελεί το νοραδρενεργικό σύστημα. Το νοραδρενεργικό σύστημα [96] στους πυρήνες της πλάγιας καλύπτρας και στον υπομέλανα τόπο είναι η υπεύθυνη περιοχή του εγκεφάλου για την ετοιμότητα της εγρήγορσης και το **φόβο**. Ένα ισχυρό βλαπτικό ερέθισμα κινητοποιεί το μηχανισμό πρόκλησης άγχους, δηλαδή προσαρμογής του οργανισμού σε άμυνα, αφού η κορτικοτρόπος ορμόνη –ο υπομέλανας τόπος –νοραδρεναλίνη διεγείρουν την εγρήγορση – προσοχή και άλλα συστήματα (β-ενδορφίνης υποθαλάμου, ντοπαμινεργικό κ.ά)

Από τα παραπάνω προκύπτει το ενδιαφέρον ερώτημα (σε σχέση με το αντιδράσεις των PD πασχόντων σε σεισμό)

→ Ποιο είναι εκείνο το έλλειμμα των PD πασχόντων που ενισχύεται (εάν όχι εξισορροπείται) με το φόβο; Και με ποιο τρόπο ομαλοποιείται η κινητικότητα τους έστω και προσωρινά;

2.3.2 Επίδραση Χημικών Ουσιών

Υπάρχουν διαθέσιμα φάρμακα με χρήση στην Ψυχιατρική που δρουν για αύξηση της λειτουργίας του Νοραδρενεργικού Συστήματος και χορηγούνται κυρίως ως αντικαταθλιπτικά.

Η **Μιρταζαπίνη** [97] αυξάνει την νοραδρενεργική νευρομεταβίβαση και χορηγείται ως αντικαταθλιπτικό (για επεισόδια μείζονος κατάθλιψης και δεν συνίσταται για παιδιά. Διάφορες μελέτες [98], [99], [100], [101] διερεύνησαν την επίδραση της στους PD ασθενείς, κυρίως για την αντιμετώπιση ψύχωσης των PD ασθενών με θετικά αποτελέσματα. Αναφέρονται παρενέργειες όπως Αύξηση της όρεξης και του σωματικού βάρους, υπνηλία και σπανιότερα: Ορθοστατική υπόταση, Μανία, Σπασμοί (κρίσεις), τρόμος, μυοκλωνίες, Οίδημα που συνοδεύεται από αύξηση του βάρους, εξάνθημα κ.ά

Η **Βουπροπριόνη** επηρεάζει διάφορα συστήματα νευροδιαβίβασης και πιστεύεται ότι δρα διεγείροντας την έκλυση νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης στον εγκέφαλο. Χρησιμοποιείται ως αντικαταθλιπτικό κι ως παράγοντας που ενισχύει την ικανότητα των ασθενών να απέχουν από το κάπνισμα. [Πηγή: [Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων](#)]. Ως παρενέργειες αναφέρονται κεφαλαλγίες, αϋπνία, ξηροστομία, ζάλη, διαταραχές στην όρεξη, γαστρεντερικές διαταραχές, ευερεθιστότητα, άγχος, εξάνθημα και διαταραχές της γεύσης.

Η **Νοραδρεναλίνη** χορηγείται για καταστάσεις οξείας υπότασης, όπως σε αναφυλαξία, σηψαιμία, έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιακή ανακοπή, συμπαθεκτομή, αφαίρεση φαιοχρωμοκυτώματος, αδυναμία αποσύνδεσης από την εξωσωματική κυκλοφορία μετά από χειρουργεία ανοικτής καρδιάς. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες: Η νοραδρεναλίνη χορηγούμενη από το στόμα είναι μη αποτελεσματική. Η υποδόρια απορρόφηση είναι ελάχιστη ενώ όταν χορηγείται ενδοφλέβια η αρχή της δράσης είναι ταχεία.

Ως ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται κεφαλαλγία, βραδυκαρδία, υπέρταση, αρρυθμία, αίσθημα παλμών, νέκρωση ιστών σε εξαγγείωση κατά την έγχυση, φωτοφοβία, εφίδρωση, έμετος. [Πηγή: [Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων](#)]

Επίσης, στη νοραδρενεργική νευροδιαβίβαση παρεμβαίνουν και κάποια **αντιυπερτασικά φάρμακα** (πχ προπρανολόλη, ατενολόλη) και κάποιες ουσίες που χορηγούνται για διαταρχή ελλειμματικής προσοχής όπως **μεθυλφαινιδάτη, μοδαφινίλη κλπ**

2.3.3 Επίδραση Φυτικών Ουσιών

Η **Υιοχιμβίνη** χορηγείται για απώλεια βάρους, ενδυνάμωση αθλητών, σεξουαλική δυσλειτουργία αλλά και ως κτηνιατρικό φάρμακο. Το Yohimbe είναι ένα αειθαλές δέντρο με καταγωγή από τα δάση της Κεντρικής Αφρικής (Καμερούν, Ζαΐρ, Γκαμπόν) και που βρίσκεται σε περιοχές της κεντρικής και δυτικής Αφρικής. Ο φλοιός του yohimbe [102] περιέχει μια χημική ουσία που ονομάζεται yohimbine, η οποία χρησιμοποιείται για την δημιουργία φαρμάκων. Ως παρενέργειες [103] καταγράφονται άγχος, ταχυκαρδία, υπέρταση,

πονοκέφαλος, συχνοουρία αλλά και κάποιες σοβαρότερες όπως πχ καρδιακή κρίση η νεφρική ανεπάρκεια.

ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΚΑΙ ΥΙΟΧΙΜΒΙΝΗ: Πειράματα έδειξαν[104] ότι η χορήγηση υιοχιμβίνης αύξησε την νορεπινεφρίνη σε PD ασθενείς αλλά σε κάποιες περιπτώσεις [105] οι ασθενείς εμφάνισαν κρίσεις πανικού και γενικά ήταν πιο ευάλωτοι και σε άλλα σωματικά συμπτώματα.

Το **Βαλσαμόχορτο ή Σπαθόχορτο ή St John's wort ή Hypericum perforatum [106]**, είναι ένα φαρμακευτικό φυτό γνωστό στην αρχαία Ελλάδα για τις θεραπευτικές του ιδιότητες. Η ονομασία του προέρχεται από τις λέξεις υπέρ (άνωθεν) και εικών (εικόνα) λόγω της παράδοσης του να κρέμεται το φυτό πάνω από τις θρησκευτικές εικόνες για να απομακρύνει τα κακά πνεύματα. Η κοινή του αγγλική ονομασία St John's wort, αποδίδεται στο γεγονός ότι ανθοφορεί περίπου στις 24 Ιουνίου, την ημέρα του Αγίου Ιωάννη (Zobayed et al., 2005). Άλλη δοξασία αναφέρει ότι ονομάστηκε έτσι από τους Ιππότες του Αγίου Ιωάννου της Ιερουσαλήμ, που θέραπευαν τις πληγές των τραυματισμένων σταυροφόρων. Φύεται σε αφθονία στην Ευρώπη αλλά συναντάται και στην Ασία και Βόρεια Αφρική. Έχουν διεξαχθεί πολλές μελέτες για την φαρμακευτική χρήση του βαλσαμόχορτου [107],[108] και του έχει αποδοθεί αντιοξειδωτική, αντιμικροβιακή, αντιφλεγμονώδης, αντικαταθλιπτική, νευροπροστατευτική, αντινεοπλασιακή καθώς και επουλωτική δράση (πληγές, έλκη). Αποτελεί το πιο συχνά συνταγογραφούμενο αντικαταθλιπτικό στη Γερμανία σε παιδιά και εφήβους.

ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΚΑΙ ΒΑΛΣΑΜΟΧΟΡΤΟ: Πειράματα σε ποντίκια [109] -MPTP PD INDUCED MODELS - επέδειξαν βελτίωση νευροχημικών παραμέτρων και νευροπροστατευτική δράση [110] ,[111] .

2.3.4 Επίδραση Υπερβαρικού Οξυγόνου

Η θεραπεία με Υπερβαρικό Οξυγόνο (ΘΥΒΟ) ορίζεται [112] από τη διεθνή Εταιρεία Υποβρύχιας και Υπερβαρικής Ιατρικής (Undersea and Hyperbaric Medical Society– UHMS ως «Εισπνοή από τον ασθενή 100% οξυγόνου με διαλείμματα, σε συνθήκες αυξημένης περιβαλλοντικής πίεσης εντός Θαλάμου Αποσυμπίεσης – πίεση μεγαλύτερη από μία Απόλυτη Ατμόσφαιρα (ΑΤΑ). Η μέχρι τώρα αποκτηθείσα γνώση υποδεικνύει πως η πίεση θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 1,4 ΑΤΑ».

Στην κλινική πράξη κυμαίνεται σε 2-3 ΑΤΑ. Η αναπνοή 100% οξυγόνου σε ένα ΑΤΑ [113] δεν αποτελεί υπερβαρική οξυγονοθεραπεία. Η ΘΥΒΟ ενδείκνυται για αθλητικές κακώσεις, αιφνίδια βαρηκοΐα, εγκαύματα, πληγές λόγω Σακχαρώδους Διαβήτη, εμβολή αέρος από

κατάδυση, νόσος των δυτών, μολύνσεις δέρματος και δηλητηρίαση από μονοξείδιο του άνθρακα.

ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΚΑΙ ΥΠΕΡΒΑΡΙΚΟ ΟΞΥΓΟΝΟ: Σε πολλά κλινικά κέντρα ανά τον κόσμο κυρίως στις ΗΠΑ αλλά και στην Ευρώπη (π.χ Ηνωμένο Βασίλειο, Ελβετία) κάνουν χρήση ΘΥΒΟ για αντιμετώπιση του PD. Επίσης ο θετικός ρόλος της ΘΥΒΟ είχε αρχίσει να διαφαίνεται από έρευνες στην Ρωσία [114] ήδη από το 1989.

Αρκετά ιατρικά κέντρα και κλινικές παγκοσμίως, κυρίως στις Ηνωμένες Πολιτείες αλλά και στην ΕΕ (π.χ Ηνωμένο Βασίλειο, Ελβετία) χρησιμοποιούν ΘΥΒΟ για τη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον. Παρόλο που η FDA (Food and Drug Administration η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ) δεν έχει εγκρίνει την ΘΥΒΟ για την PD και η Ευρωπαϊκή Επιτροπή Υπερβαρικής Ιατρικής (ECHM) δεν έχει κάνει σαφή δήλωση, οι προαναφερθείσες κλινικές επιχειρηματολογούν υπέρ της χρήσης του προβάλλοντας πολύ ισχυρά επιχειρήματα: Μείωση φλεγμονής, μείωση οξειδωτικού στρες, Νευρογένεση, μείωση πόνου, επιτάχυνση επούλωσης, απομάκρυνση επιβλαβών τοξινών κ.λ.π

Παρά τα πολλά υποσχόμενα βήματα που έχουν γίνει (Μελέτες, Άρθρα, Εφαρμογές σε κλινικές) η επίδραση της ΘΥΒΟ τον ανθρώπινο εγκέφαλο - ειδικά στο πλαίσιο των νευροεκφυλιστικών ασθενειών - παραμένει σε μεγάλο βαθμό αχαρτογράφητη. Στα πλαίσια αυτά αποφασίσαμε να εξετάσουμε την ΘΥΒΟ σε ένα μεγαλύτερο εύρος, από μια διαφορετική οπτική γωνία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΕΡΒΑΡΙΚΟΥ ΟΞΥΓΟΝΟΥ: Αρχές-Μηχανισμοί Δράσης & Διερεύνηση Επίδρασης σε Πάρκινσον, Τραυματικές Εγκεφαλικές Κακώσεις, Σκλήρυνση Κατά Πλάκας

ΚΑΤΟΠΙΝ της ανωτέρω έρευνας σχετικά με την επίδραση διαφόρων παραμέτρων κρίθηκε σκόπιμο να εμβαθύνουμε την μελέτη μας σχετικά με την Θεραπεία με χρήση Υπερβαρικού Οξυγόνου.

Μέρος Πρώτο: Ιστορική Αναδρομή, Αρχές, Μηχανισμοί

3.1.Ορισμός Υπερβαρικού Οξυγόνου (Hyperbaric Oxygen Therapy, HBOT)

Η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο επιτυγχάνεται όταν ο ασθενής αναπνέει 100% οξυγόνο με διαλλείματα σε ένα κλειστό θάλαμο (υπερβαρικό θάλαμο) ενώ η πίεση του θεραπευτικού θαλάμου είναι μεγαλύτερη από 1 Atm. Σύμφωνα με την Ιατρική Εταιρία Καταδυτικής και Υπερβαρικής Ιατρικής (Undersea & Hyperbaric Medical Society (UHMS) η θεραπεία για να είναι κλινικά αποτελεσματική πρέπει να είναι μεγαλύτερη ή ίση από 1,4 Atm. Δεν αποτελεί υπερβαρική οξυγονοθεραπεία αναπνοή 100% Οξυγόνου σε πίεση μέχρι 1Atm ή έκθεση μεμονωμένων μελών του ασθενούς σε 100% Οξυγόνο και πίεση λίγο μεγαλύτερη από την ατμοσφαιρική πίεση[115].

Η ΘΥΒΟ πραγματοποιείται είτε σε πολυθέσιους (από 2-20 ασθενείς) είτε σε μονοθέσιους θαλάμους είτε σε φορητούς θαλάμους και το οξυγόνο χορηγείται μέσω ειδικής μάσκας που εφαρμόζει στην μύτη και το στόμα.



Εικόνα 19. Εσωτερικό Πολυθέσιον θαλάμου ΓΝ «Άγιος Παύλος» Θεσ/νίκης



Εικόνα 20. Εσωτερική Άποψη της Μονάδας Υπερβαρικής Ιατρικής ΓΝ «Άγιος Παύλος» Θεσ/νίκης



Εικόνα 21. Φορητός Υπερβαρικός θάλαμος



Εικόνα 22. Μονόθεσιος Υπερβαρικός Θάλαμος

ΠΗΓΗ: Tibbles, Patrick M., and John S. Edelsberg. "Hyperbaric-oxygen therapy." *New England Journal of Medicine* 334.25 (1996): 1642-1648.

Ο υπερβαρικός θάλαμος μοιάζει με καταδυτικό σκάφος και το σχήμα του είναι συνήθως κυλινδρικό. Πλεονεκτήματα των πολυθέσιων θαλάμων: φιλοξενία πολλών ατόμων (έως 20 συμπεριλαμβανομένου του ιατρικού προσωπικού), μειωμένος κίνδυνος πυρκαγιάς, δυνατότητα φυσικοθεραπείας εντός θαλάμου, δυνατότητα εκτέλεσης περιορισμένων χειρουργικών επεμβάσεων εντός του θαλάμου. Μειονεκτήματα των πολυθέσιων θαλάμων: Καταλαμβάνουν πολύ χώρο όντας μεγάλες βαριές μεταλλικές κατασκευές, κοστίζουν ακριβά, μετακινούνται πολύ δύσκολα .

Πλεονεκτήματα των μονοθέσιων θαλάμων: Προσφορά εξατομικευμένης θεραπείας, μειωμένος κίνδυνος διαρροής οξυγόνου, οικονομία κόστους και χώρου, δυνατότητα χρήσης από καθηλωμένους ασθενείς ή νοσηλευόμενους στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, δυνατότητα μεταφοράς εντός του νοσοκομείου, απαίτηση λιγότερου ιατρονοσηλευτικού προσωπικού για τη χρήση του.

Μειονεκτήματα των μονοθέσιων θαλάμων: Αυξημένος κίνδυνος πυρκαγιάς, αδυναμία παροχής φυσικοθεραπείας εντός του θαλάμου, έλλειψη χώρου για συνοδούς.

Οι φορητοί θάλαμοι έχουν δυνατότητα μεταφοράς και είναι χρήσιμοι στην στρατιωτική ιατρική (σε περίπτωση πολέμου μπορούν να μεταφερθούν). Επίσης είναι ιδανικοί για κλινικές έρευνες καθώς πρόκειται για ελαφριές και ασφαλείς κατασκευές.

3.1.2 Υπερβαρικό Οξυγόνο: Ιστορική Αναδρομή

Το 1662 ο Nathaniel Henshaw ένας Βρετανός φυσικός και κληρικός (100 χρόνια πριν την ανακάλυψη του Οξυγόνου) εισήγαγε τον όρο του υπερβαρικού θαλάμου που εκείνος τότε το ονόμαζε *domicilium* [116]: Χρησιμοποιούσε ένα σύστημα από φυσούνες με βαλβίδες μονής κατεύθυνσης για να αυξήσει την ατμοσφαιρική πίεση μέσα σε ένα κλειστό θάλαμο ισχυριζόμενος ότι η υψηλή ατμοσφαιρική πίεση θα μπορούσε να γιατρέψει κάποιες οξείες καταστάσεις.

Μετά από διακόσια χρόνια το ενδιαφέρον για το υπερβαρικό οξυγόνο αναζωπυρώθηκε[117] στη Γαλλία: Το 1832 οι Victor Junod, Émile Tabarié and Charles Pravaz κάνουν λόγο για τα ‘*les bains d’air comprimé*’ (λουτρά πεπιεσμένου αέρα). Χρησιμοποιούνταν ένας σφαιρικός θάλαμος από χυτοσίδηρο με δύο σωλήνες, ο ένας για να παρέχει πίεση από έναν υδραυλικό συμπιεστή που λειτουργεί με ατμό και ο άλλος για να επιτρέπει τον αερισμό που σχεδιάστηκε από τον Taberie. Ένα χαλί κάλυπτε το πάτωμα για να κρύψει τους σωλήνες και διέθετε έναν

προθάλαμο για να επιτρέπει στον γιατρό να εισέρχεται και να βγαίνει χωρίς να διαταράσσεται η πίεση.

Το 1877, ο Γάλλος χειρουργός Fontaine ανέπτυξε το πρώτο φορητό υπερβαρικό χειρουργείο. Υποστήριξε ότι η υψηλή περιβαλλοντική πίεση διευκολύνει τη μείωση των κηλών και παρέχει ανακούφιση σε ασθενείς με πνευμονικές παθήσεις. Πραγματοποιήθηκαν με επιτυχία 27 χειρουργικές επεμβάσεις [117] σε αυτόν τον φορητό υπερβαρικό θάλαμο. Στις ΗΠΑ ο Orval J. Cunningham, ο οποίος ήταν καθηγητής αναισθησιολογίας στο Πανεπιστήμιο του Κάνσας, χρησιμοποίησε Υπερβαρικό Οξυγόνο για την περίθαλψη θυμάτων της επιδημίας ισπανικής γρίπης (Spanish influenza) που σάρωσε τη Βόρεια Αμερική μετά τον Πρώτο Παγκόσμιο Πόλεμο. Παρατηρώντας ότι οι άνθρωποι στην κοιλάδα τα πήγαιναν καλύτερα από εκείνους που ζούσαν στα βουνά, ο Cunningham θεώρησε ότι η ατμοσφαιρική πίεση ή βαρομετρικοί παράγοντες γενικότερα, ήταν υπεύθυνοι για τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας που εμφάνιζαν όσοι κατοικούσαν σε υψηλότερα υψόμετρα. Ο θάλαμος του Cunningham έλαβε τη μεγαλύτερη δημοσιότητα στην ιστορία, ήταν ο μεγαλύτερος από όλους : αποτελούνταν από πέντε ορόφους, είχε διάμετρο 64 μέτρων και ζύγιζε 900 τόνους. Κάθε όροφος είχε 12 δωμάτια με όλες τις ανέσεις ενός καλού ξενοδοχείου. Ο θάλαμος αυτός χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών όπως η σύφιλη, ο διαβήτης, η υπέρταση, ο καρκίνος κλπ



Εικόνα 23. Το Υπερβαρικό «Ξενοδοχείο» του Orval J. Cunningham

ΠΗΓΗ: Krishnamurti, Chandrasekhar. "Historical Aspects of Hyperbaric Physiology and Medicine." Diving and Hyperbaric Medicine. IntechOpen, 2019

Ο Heinrich Drager το 1917 ήταν ο πρώτος που διερεύνησε τη χρήση του οξυγόνου [118] υπό πίεση στη νόσο των δυτών και τα πρωτόκολλά του τέθηκαν σε εφαρμογή από τους Behnke και Shaw στα τέλη της δεκαετίας του 1930.

Το 1962 οι Smith and Sharp [119] ανέφεραν τα τεράστια οφέλη στη δηλητηρίαση από μονοξείδιο του άνθρακα.. Από τότε η θεραπεία με Υπερβαρικό Οξυγόνο έχει εδραιωθεί για την αντιμετώπιση πλήθους ιατρικών παθήσεων και εξακολουθεί να ερευνάται η αποτελεσματική επίδραση του και σε πολλές άλλες περιπτώσεις.

3.1.3 Υπερβαρικό Οξυγόνο: Ενδείξεις /Αντενδείξεις/Παρενέργειες

Το 1976 η Ιατρική Εταιρία Καταδυτικής και Υπερβαρικής Ιατρικής (**Undersea & Hyperbaric Medical Society (UHMS)**) άρχισε να διατηρεί μία λίστα με καταστάσεις για τις οποίες ενδείκνυται η ΘΥΒΟ ιατρικά. Κάθε δύο έτη, η λίστα αυτή ενημερώνεται με βάση τα νέα κλινικά δεδομένα που προκύπτουν. Η τρέχουσα αυτή λίστα [UHMS] ενδείξεων για τη Θεραπεία με Υπερβαρικό Οξυγόνο έχει διαμορφωθεί ως εξής [120] :

1. Νόσος των Δυτών
2. Δηλητηρίαση με μονοξείδιο του άνθρακα ή κυάνιο -Εισπνοή Καπνού
3. Αεριογόνος γάγγραινα και άλλες νεκρωτικές λοιμώξεις μαλακών ιστών
4. Οξείες τραυματικές βλάβες (πχ συνθλιπτικό τραύμα)
5. Εμβολή Αέρα
6. Αρτηριακές ανεπάρκειες , Ενίσχυση της επούλωσης σε επιλεγμένα προβληματικά τραύματα (πχ διαβητικά έλκη με επιλοκές της μικροκυκλοφορίας)
7. Σοβαρή Αναιμία
8. Ενδοκράνια αποστήματα
9. Νεκρωτικές λοιμώξεις μαλακών μορίων
10. Οστεομυελίτις
11. Μετακτινικές διαταραχές
12. Επαπειλούμενα μοσχεύματα και κρημνοί
13. Θερμικό έγκαυμα
14. Αιφνίδια Νευροαισθητήρια Βαρηκοΐα

Η **Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπερβαρικής Ιατρικής (ECHM- European Committee for Hyperbaric Medicine)** [121] στην οποία συμμετέχει και η Ελλάδα-έχει εκδώσει δική της λίστα Ενδείξεων με διάκριση σε τέσσερις κατηγορίες : α. Ισχυρή Ένδειξη – Επηρεάζει σημαντικά την έκβαση της ασθένειας, β. Ένδειξη – Επηρεάζει θετικά την έκβαση, γ. Προαιρετική – Η χρήση ΘΥΒΟ είναι στις θεραπευτικές επιλογές των ασθενειών αυτών, με καλά αποτελέσματα, δ. Τύπου Ι ενδείξεις για μη χρήση ΘΥΒΟ.

Σε αντίθεση με την Ευρώπη και τις ΗΠΑ, σε άλλες χώρες [122] ο αριθμός των ενδείξεων που έχουν εγκριθεί για ΘΥΒΟ είναι αρκετά υψηλότερος π.χ στην Ρωσία η χρήση ΘΥΒΟ ενδείκνυται για 23, στην Κίνα για 48 και στην Ιαπωνία για 20.

Αντενδείξεις

Η απόλυτη αντένδειξη [123] για την ΘΥΒΟ είναι η παρουσία πνευμοθώρακα που μπορεί να αποβεί απειλητική για τη ζωή. Υπάρχουν και οι σχετικές αντενδείξεις οι οποίες συσχετίζονται με την χρήση κάποιων φαρμακευτικών ουσιών όπως π.χ Doxorubicin, Bleomycin, Disulfiram, Cisplatin, Mafenide. Σε αυτές τις περιπτώσεις προτείνεται κάποια τροποποίηση της αγωγής είτε κάποια αξιολόγηση της τρέχουσας κατάστασης του ασθενούς με κάποιο σετ εξετάσεων. Σχετικές αντενδείξεις αποτελούν η παρουσία Χ.Α.Π (Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια), το Άσθμα, Ασθενείς με υψηλό πυρετό ή/και επιληψία, Κυοφορούσες κυρίως κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, οπτική νευρίτιδα λόγω κινδύνου τύφλωσης, χειρουργικές επεμβάσεις αυτιού ή ματιού, ισσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης καθώς και κλειστοφοβία εξαιτίας πιθανής πρόκλησης κρίσης πανικού. Συστήνεται επίσης [124] η απαγόρευση λήψης καφεΐνης ή καπνικών προϊόντων επειδή μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας όπως και η λήψη αμφεταμινών ή κοκαΐνης.

Παρενέργειες- Επιπλοκές ΘΥΒΟ

Σε κάθε ασθενή χορηγείται ΘΥΒΟ με συγκεκριμένο πρωτόκολλο ανάλογα με την ηλικία του, την ασθένεια του και την κλινική του κατάσταση εις τρόπον ώστε να ελαχιστοποιηθούν τυχόν επιπλοκές. Τα συνηθέστερα συμπτώματα κατά τη διάρκεια ΘΥΒΟ περιλαμβάνουν ελαφρύ πονοκέφαλο και κόπωση που σταματούν σταδιακά όταν βγαίνει ο ασθενής από το θάλαμο. Αν και οι παρενέργειες είναι ήπιες, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα προτού χειροτερέψουν και αποβούν μοιραίες για τη ζωή των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες [125] που μπορεί να εμφανιστούν είναι ναυτία, έμετος, μυωπία, αίσθημα κλειστοφοβίας, κόπωση και πονοκέφαλος. Κάποιες σοβαρότερες επιπλοκές που έχουν αναφερθεί περιλαμβάνουν βλάβη στους πνεύμονες, ρήξη τυμπάνου ή/και απώλεια ακοής, πρόβλημα όρασης ή/και μυωπία, *βαροδονταλγία* (είναι ο πόνος που εμφανίζεται στα δόντια όταν αλλάζουμε υψόμετρο και αλλάζει η ατμοσφαιρική πίεση), *Οδοντέκρηξη* (είναι βαραμετρική έκρηξη των δοντιών κι εμφανίζεται σε δόντια με σφραγίσματα που παρουσιάζουν διαρροή, εκτοπισμένες θήκες, ή υποτροπιάζουσα τερηδόνα όταν υπάρχει έκθεση σε αλλαγές στην ατμοσφαιρική πίεση, σώρευση υγρών στους πνεύμονες και αλλαγή στην ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου που μπορεί να προκαλέσει επιληπτικές κρίσεις.

3.1.4 Υπερβαρικό Οξυγόνο: Εφαρμογή ΘΥΒΟ (Πρωτόκολλα)

Η ΘΥΒΟ πραγματοποιείται σε συνεδρίες που παρέχονται σε μονοθέσιο ή πολυθέσιο θάλαμο. Η υπερβαρική οξυγονοθεραπεία θα πρέπει να εφαρμόζεται με βάση καθορισμένα πρωτόκολλα για την πίεση οξυγόνου, το χρόνο διάρκειας της θεραπείας και το συνολικό πλήθος των συνεδριών. Π.χ. Τα θεραπευτικά πρωτόκολλα αντιμετώπισης τραυμάτων εμπεριέχουν καθημερινή συνεδρία από 1,5-2 ώρες για 20-40 ημέρες όπου κάθε συνεδρία μπορεί να χωριστεί σε περιόδους των 20 ή 30 λεπτών με ενδιάμεσα διαλείμματα αέρα [124] , [126].

Η βέλτιστη δόση –διάρκεια ΘΥΒΟ παρουσιάζει διακυμάνσεις [127] και δεν είναι με απόλυτη ακρίβεια καθορισμένα τα πρωτόκολλα ακόμη και σε περιπτώσεις αναγνωρισμένων ενδείξεων.

3.1.5 Υπερβαρικό Οξυγόνο, Αρχές και Μηχανισμοί Δράσης

Η λειτουργία της ΘΥΒΟ βασίζεται στο πώς τα αέρια με διαφορετικές διαλυτότητες –κυρίως το οξυγόνο-συμπεριφέρονται υπό μεταβαλλόμενες πιέσεις και όγκους εντός των ιστών και υγρών όπως περιγράφονται από τους Νόμους συμπεριφοράς αερίων των Boyle και Henry.

Σύμφωνα με το Νόμο του Henry [128] η συγκέντρωση ενός διαλυτού αερίου (Conc Gas) ισούται με την πίεση (P) φορές τον συντελεστή διαλυτότητας (Sol) αυτού του αερίου.

Henry's Law : $\text{Conc}_{\text{gas}} = (P)\text{Sol}$

δηλαδή ο Νόμος του Henry δηλώνει ότι η ποσότητα ενός αερίου που διαλύεται στο διάλυμα είναι ευθέως ανάλογη της μερικής του πίεσης. Η κύρια επίδραση της ΘΥΒΟ είναι να επεκτείνει την απορρόφηση οξυγόνου από τους ιστούς με την ανάπτυξη του οξυγόνου διαλυμένου στο κυκλοφορούν πλάσμα και ιδιαίτερα σε περιοχές σχετικής υποξίας. Τα τρία βασικά αέρια της ΘΥΒΟ είναι το Οξυγόνο, Το Διοξείδιο του Άνθρακα και το Άζωτο.

Ο Νόμος του Boyle [128] αφορά τον τρόπο με τον οποίο οι όγκοι του αερίου συμπεριφέρονται υπό πίεση και αναφέρει ότι με αυξανόμενη Πίεση (P) ο όγκος ενός αερίου (V) μειώνεται αναλογικά.

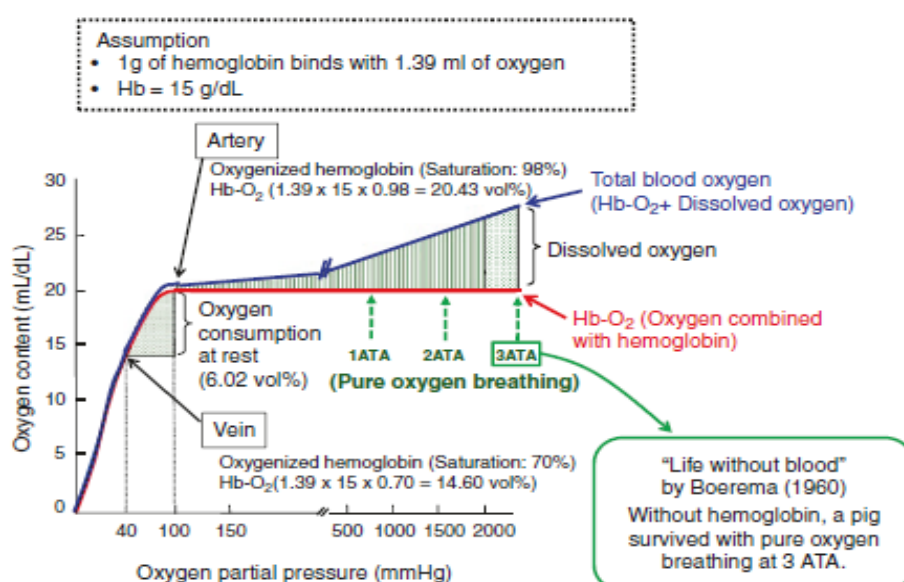
Boyle's Law : $P_1V_1 = P_2V_2$

Δηλαδή αυτό σημαίνει ότι ο όγκος ενός αερίου θα μειωθεί στο μισό όταν η πίεση διπλασιάζεται και αντίστροφα ότι ο όγκος του αερίου θα διπλασιαστεί όταν η πίεση μειωθεί

στο μισό. Σύμφωνα με το Νόμο του Boyle, η ΘΥΒΟ μειώνει τις φυσαλίδες αζώτου [129] ενόσω επιπλέον μειώνει τις επιβλαβείς επιπτώσεις της ισχαιμίας.

Μηχανισμοί Δράσης.

Συνοπτικά ο βασικός μηχανισμός ΘΥΒΟ είναι να αυξήσει την ποσότητα του διαλυτού οξυγόνου και να επανοξυγονώσει τους ιστούς στους οποίους η κυκλοφορία έχει διαταραχθεί και η παροχή οξυγόνου έχει μειωθεί. Κύριο στοιχείο του τρόπου λειτουργίας ΘΥΒΟ είναι η έννοια της « Ζωής χωρίς Αίμα» [130] που περιγράφει πώς η ΘΥΒΟ δρα στο σώμα (Εικόνα 24) και την κλινική αξία της ΘΥΒΟ με την κυριολεκτική έννοια.



Εικόνα 24. Μεταφορά Οξυγόνου στο αίμα -Μηχανισμός δράσης Υπερβαρικού στο σώμα

ΠΗΓΗ: Shinomiya, Nariyoshi, and Yasufumi Asai, eds. Hyperbaric oxygenation therapy: Molecular mechanisms and clinical applications. Springer Nature, 2019.

Μια σύντομη περιγραφή της «Ζωής Χωρίς Αίμα» είναι ότι σε ένα πείραμα [130], οι ερευνητές αντικατέστησαν το αίμα σε χοίρους με γαλακτικό διάλυμα και πλάσμα, αφαιρώντας έτσι σχεδόν όλη την αιμοσφαιρίνη. Η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης ήταν πολύ κάτω από αυτή που θεωρείται ικανή να διατηρηθεί η ζωή. Το έκαναν αυτό κάτω από 3 ατμόσφαιρες πίεσης σε έναν υπερβαρικό θάλαμο. Οι χοίροι επέζησαν για 45 λεπτά σε αυτή την κατάσταση, οπότε εγχύθηκαν εκ νέου με το αίμα τους ξανά και αποσυμπιέστηκαν χωρίς κανένα κακό αποτέλεσμα. Αυτό αποδεικνύει ότι υπό ΘΥΒΟ το πλάσμα του αίματος απορροφά εκθετικά περισσότερο οξυγόνο από αυτό που η αιμοσφαιρίνη μπορεί να μεταφέρει μόνη της. Αυτό θεωρείται θεμελιώδες στοιχείο της ΘΥΒΟ. Το πλάσμα μεταφέρει οξυγόνο και μπορεί να μεταφέρει απείρως περισσότερο οξυγόνο από την αιμοσφαιρίνη

(ερυθρά αιμοσφαίρια). Ο μόνος περιοριστικός παράγοντας για το πόσο οξυγόνο μπορεί να μεταφερθεί είναι η πίεση. Όσο μεγαλύτερη είναι η πίεση τόσο περισσότερη μπορεί να μεταφέρει και το αντίστροφο. Αυτό οφείλεται στον νόμο του Henry που περιγράφηκε στην ενότητα 1.3.5.

Έχουν ταυτοποιηθεί οι κάτωθι μηχανισμοί δια των οποίων δρα η ΘΥΒΟ και επιφέρει βελτιώσεις: Μέσω της Αύξησης της μερικής πίεσης του οξυγόνου → Αύξηση οξυγόνωσης, οξυγόνωση ιστών, έκπλυση τοξικών αερίων, νεοαγγείωση → βελτιώσεις σε θεραπεία κλινικών περιπτώσεων (υποξία, ισχαιμία, δηλητηρίαση με Μονοξείδιο του Άνθρακα, Νόσος Δυτών κ.λ.π όπως καταγράφονται στον κάτωθι πίνακα [131] :

Table 1.1 Physiological effects of HBO

Direct effect of HBO	Action mechanisms	Physiological effects	Medical conditions for HBO therapy
Increase of oxygen partial pressure	Increase of dissolved oxygen	Increase of blood oxygen content, increase of oxygen transport, oxygenation of circulating blood	Circular disturbances, hypoxic conditions, hypoxia by shunt
	Tissue oxygenation	Enhancement of wound healing, enhancement of tissue regeneration	Refractory osteomyelitis, decompression sickness, arterial gas embolism, ileus
	Increase of tissue oxygen tension	Improvement of tissue hypoxia	Shock, anemia, ischemia, CO intoxication
	Washout of toxic gases	Enhancement of the clearance of toxic gases	CO intoxication, air embolism, decompression sickness, ileus
	Neovascularization	Oxygenation of surrounding tissue, proliferation of fibroblasts	Skin graft, radiation osteonecrosis, chronic wound, obstructive vasculitis
	Stimulation of fibroblast proliferation	Enhancement of wound healing, remodeling of fibrotic scars	Chronic wound, radiation ulcer
	Increase of reactive oxygen species in leukocytes	Enhancement of bacterial killing by free radicals	Clostridial gas gangrene, necrotizing soft tissue infection (necrotizing fasciitis, etc.), chronic osteomyelitis
	Suppression of ICAM-1 expression on endothelial cells, suppression of β_2 -integrin expression on leukocytes	Inhibition of leukocyte adhesion on vascular endothelial cells	Ischemia-reperfusion injury, intermittent type CO intoxication

Εικόνα 25. Μηχανισμοί και Επιδράσεις ΘΥΒΟ

ΠΗΓΗ: Shinomiya, Nariyoshi, and Yasufumi Asai, eds. *Hyperbaric oxygenation therapy: Molecular mechanisms and clinical applications*. Springer Nature, 2019.

Συνοπτικά λοιπόν καθώς συνάγεται από των ανωτέρω Πίνακα (Εικόνα 25) οι μηχανισμοί που ενεργοποιούνται από την ΘΥΒΟ –μεταξύ άλλων - είναι οι εξής:

Οξυγόνωση Ιστών, Νεοαγγειογέννεση, αναγέννηση Ιστού, βακτηριοκτόνα/βακτηριοστατική δράση καθώς και [126] αντιμετώπιση των λοιμώξεων, ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος, Αύξηση οξυγόνωσης αίματος, ενίσχυση της επούλωσης τραυμάτων, βελτίωση της υποξίας των ιστών, ενίσχυση της κάθαρσης των τοξικών αερίων, αναδιαμόρφωση ινωτικών ουλών και κυρίως αύξηση της κυκλοφορίας του οξυγόνου.

3.1.6 Μελέτες Επίδρασης Υπερβαρικού Οξυγόνου στο Πάρκινσον

Η αποτελεσματικότητα του HBOT στη θεραπεία του PD διερευνήθηκε για πρώτη φορά στη Ρωσία (Νευρολογικό Τμήμα του Κλινικού Ινστιτούτου Επιστημονικής Έρευνας της Μόσχας M. F. Vladimirkii Scientific Research Institute) από τους Neretin Vla et al το 1989 [114]. Είχαν υπό παρακολούθηση 64 ασθενείς με νόσο Πάρκινσον (PD) από 37 έως 78 ετών. Η πορεία της θεραπείας περιελάμβανε 8-12 συνεδρίες των 40-60 λεπτών σε μονοθέσιο θάλαμο ΘΥΒΟ. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα θεωρήθηκε «Καλό» σε 18 ασθενείς, «Ικανοποιητικό» σε 26 ασθενείς, «Ασήμαντο» σε 11 ασθενείς, ενώ 5 ασθενείς παρουσίασαν μέτρια βελτίωση που διήρκεσε 1-3 ώρες μετά τη ΘΥΒΟ. Επίσης, 4 ασθενείς εγκατέλειψαν την έρευνα λόγω κλειστοφοβίας. Ακόμη, 36 ασθενείς διατήρησαν τα θεραπευτικά αποτελέσματα έως και έξι μήνες μετά τη θεραπεία. Ως αποτέλεσμα, οι συγγραφείς πρότειναν ότι η ΘΥΒΟ είτε ανεξάρτητα είτε σε συνδυασμό με φαρμακευτική αγωγή, είναι αποτελεσματική για τη θεραπεία του PD. Παρουσιάζει εξαιρετικό ενδιαφέρον η υπόθεση τους ότι η ΘΥΒΟ έχει θετική επίδραση στα συστήματα νευροδιαβιβαστών του εγκεφάλου. Έχουν καταγραφεί περιπτώσεις μεμονωμένων ασθενών όπως πχ από το Chico Hyperbaric Center [132] ενός 72 χρονου PD ασθενούς ο οποίος μετά από 25 συνεδρίες ΘΥΒΟ είχε βελτίωση στην κίνηση και την ομιλία. Ακόμη μια ιδιαίτερη περίπτωση [133] έχει αναφερθεί σχετικά με έναν 45χρονο PD ασθενή που εμφάνιζε πολύ σοβαρά συμπτώματα, είχε συχνά τάσεις αυτοκτονίας και αρνούνταν επίμονα τη θεραπεία με φάρμακα. Είχε χάσει βάρος (περίπου 20 κιλά), κοιμόταν ελάχιστες ώρες (1-2) και είχε απώλεια ενδιαφέροντος για την καθημερινή ζωή. Κατόπιν ενός μηνός ΘΥΒΟ η συνολική διάθεση του βελτιώθηκε, οι ώρες ύπνου του αυξήθηκαν σχεδόν σε φυσιολογικά επίπεδα και παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην βραδυκίνησία και το τρέμουλο.

3.1.7 Υπερβαρικό Οξυγόνο και Εγκεφαλικές Τραυματικές Κακώσεις

Traumatic Brain Injury (TBI)

Η δράση της ΘΥΒΟ έχει αποδειχτεί ευεργετική σε περιπτώσεις Τραυματικών Εγκεφαλικών Κακώσεων. Μια σειρά πειραμάτων σε ζωικά μοντέλα (σκύλους, ποντίκια, κουνέλια) [134], [135],[136],[137] επέδειξαν μείωση θνησιμότητας, ελάττωση εγκεφαλικού οιδήματος καθώς και γνωστικές βελτιώσεις. Κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους [138], [139], [140] απέδειχθησαν εξίσου αποτελεσματικές ως προς την μείωση της θνησιμότητας και ανέδειξαν σημαντικές αλλαγές στη αιμάτωση του εγκεφάλου καθώς επίσης και αλλαγές στην εγκεφαλική δραστηριότητα που επέφεραν βελτίωση ποιότητας ζωής των ασθενών. Τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μελέτης [141] ήταν εξίσου εντυπωσιακά και επιβεβαίωσαν τη θεωρία της νευροπλαστικότητας. Ο Δρ Shai Efrati και οι συνεργάτες του ερευνητές απέδειξαν για πρώτη φορά σε ανθρώπους ότι το HBOT μπορεί να προκαλέσει ανάκτηση της μικροδομής του εγκεφάλου σε ασθενείς με TBI.

Ο Δρ. Paul G. Harch στο βιβλίο του [142] περιγράφει την έρευνα του και τα συμπεράσματα του μέσα από την κλινική εφαρμογή και καταγράφει ότι αυτή η μη επεμβατική και ανώδυνη θεραπεία μπορεί να βοηθήσει όσους υποφέρουν από εγκεφαλική βλάβη ή κι άλλες ασθένειες που αναφέρει όπως εγκεφαλικό επεισόδιο, αυτισμό, καρδιακή ανακοπή εγκεφαλική παράλυση κ.α

3.1.8 Υπερβαρικό Οξυγόνο και Σκλήρυνση Κατά Πλάκας

Η Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (ΣΚΠ) [143] είναι ένα αυτοάνοσο, χρόνια εκφυλιστικό νόσημα που επηρεάζει 2,3 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Αυτή η νόσος είναι μια από τις πιο κοινές αιτίες αναπηρίας σε νέους πληθυσμούς. Ιστορικά ορίζεται ως «χρόνια φλεγμονώδης νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), το οποίο οδηγεί σε μεγάλες εστιακές βλάβες στη λευκή ουσία του εγκεφάλου και νωτιαίου μυελού, που χαρακτηρίζεται από πρωτογενή απομυελίνωση με μεταβλητή έκταση αξονικής απώλειας » (Charcot 1880). Θεωρήθηκε ότι η παθολογία ΣΚΠ επικεντρώνεται στις εστιακές απομυελινωμένες πλάκες στη λευκή ουσία αλλά μετέπειτα έγινε σαφές ότι βλάβες επίσης υπάρχουν στην φαιά ουσία, συμπεριλαμβανομένου του φλοιού, των βασικών γαγγλίων, του εγκεφαλικού στελέχους και της φαιάς ουσίας του νωτιαίου μυελού (Brownell and Hughes 1962). Επιπλέον υπάρχει νευροεκφυλισμός που επηρεάζει τον εγκέφαλο ως συνολική θεώρηση. Αυτές οι αλλαγές

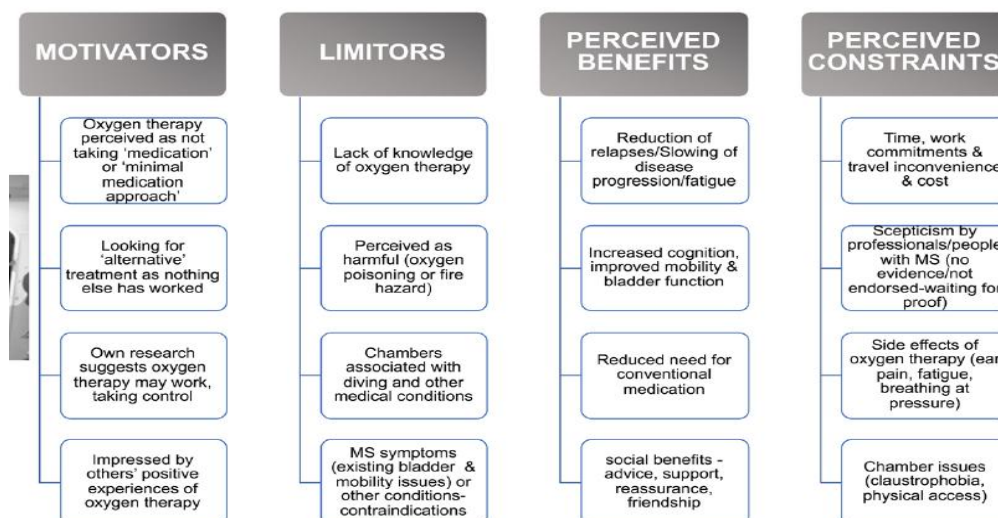
τελικά καταλήγουν σε απώλεια και ατροφία εγκεφαλικού ιστού, στα πιο προχωρημένα στάδια της νόσου.

Το 1970 έρευνα [144] παρουσίασε ότι η ΘΥΒΟ σε πίεση 2.0 ΑΤΑ βελτίωσε τα κλινικά συμπτώματα σε 15 από τους 26 ασθενείς με ΣΚΠ. Οι βελτιώσεις που παρατηρήθηκαν ήταν παροδικές όμως παρόλα αυτά οι έρευνες συνεχίστηκαν [145], [146] από τον Neubauer ο οποίος ανέφερε θετικές επιδράσεις ΘΥΒΟ σε ασθενείς με ΣΚΠ σημειώνοντας ότι «η τακτική μακροχρόνια εφαρμογή ΘΥΒΟ μετέβαλε προς το καλύτερο την πορεία της ΣΚΠ και δεν πρόκειται για θεραπεία». Επίσης, το 1980 ερευνητές στην Ιταλία [147], [148] ανέδειξαν σημαντικές βελτιώσεις σε ασθενείς με ΣΚΠ κατόπιν ΘΥΒΟ.

Μια επακόλουθη πολύ σημαντική μελέτη [149] (ίσως η πιο ενδεικτική για ΣΚΠ) επιβεβαίωσε αυτά τα ευρήματα τονίζοντας ότι «οι ασθενείς ΣΚΠ με ήπια μορφή της νόσου είχαν μια πιο ευνοϊκή και διαρκούσα απόκριση» πιθανώς υπονοώντας ότι η ΘΥΒΟ είναι πιο αποτελεσματική στα πρώιμα στάδια της νόσου ΣΚΠ. Η συγκεκριμένη μελέτη του Dr. Boguslav Fischer που ήταν καθηγητής Νευρολογίας στο New York University Medical School και ειδικευμένος στην ΘΥΒΟ, κάποιος αναφέρουν [150] ότι πολεμήθηκε πάρα πολύ ακόμη και ως προς την δημοσίευση του άρθρου με τα αποτελέσματά της. Στα επόμενα χρόνια ακολούθησαν διάφορες έρευνες [151] με αντικρουόμενα όμως αποτελέσματα.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η προσέγγιση των Moore, Lucy, et al (2020) που σχεδίασαν πειραματικά πρωτόκολλα [152] - με την εμπλοκή ασθενών ΣΚΠ στο σχεδιασμό - για την καλύτερη κατανόησή της επίδρασης ΘΥΒΟ, βασιζόμενη σε ένα νοητικό χάρτη. Η συμμετοχή αυτή προσέφερε μια διαφορετική προοπτική καθώς οι συμμετέχοντες είχαν βιωματική γνώση της ΣΚΠ και της οξυγονοθεραπείας και δεύτερον, προσέδωσαν μια διαφορετική επιχειρησιακή και διαχειριστική άποψη.

OXYGEN THERAPY FOR PEOPLE WITH MULTIPLE SCLEROSIS



Εικόνα 26. Νοητικός Χάρτης Ερευνας των Moore, Lucy, et al

ΠΗΓΗ : Moore, Lucy, et al. "Engagement of people with multiple sclerosis to enhance research into the physiological effect of hyperbaric oxygen therapy." *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 43 (2020): 102084

Μια ενδιαφέρουσα θεώρηση [153] που προτάθηκε το 1990 αναφέρει την υποξία ως έχουσα κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη της παθογένειας της ΣΚΠ. Κατόπιν άλλοι ερευνητές [154] ανέπτυξαν την θεωρία αυτή μέχρι που σύγχρονοι μελετητές [155] προτείνουν να επανεξεταστεί η χορήγηση ΘΥΒΟ σε ασθενείς ΣΚΠ υπό το πρίσμα αυτό της υποξίας.

Παρά το μεγάλο εύρος των ευεργετικών αποτελεσμάτων χρήσης ΘΥΒΟ σε πάσχοντες από ΣΚΠ, θεωρείται ότι δεν είχαν υιοθετήσει συγκεκριμένα επιστημονικά στάνταρτ, σε διάφορα επίπεδα στις έρευνες αυτές [156] γι' αυτό εμφανίζονται ως αναποτελεσματικές.

Θα μπορούσε να πιθανολογηθεί λοιπόν ότι η αρνητικότητα κι ο σκεπτικισμός ως προς την ευρύτερη χρήση ΘΥΒΟ στην ΣΚΠ και οι αναφορές περί «ρίσκου» και «αναποτελεσματικότητας» [157], [158] οφείλονται στον ελλιπή, μη συστηματικό και όχι με ορθά επιστημονικά κριτήρια σχεδιασμό των διαφόρων ερευνών και στην μη υιοθέτηση των κατάλληλων επιστημονικών κριτηρίων. Επίσης, υπάρχει κι η άποψη διαφόρων ερευνητών περί της οικονομικής πλευράς του ζητήματος, πχ ο Neubauer αναφέρει χαρακτηριστικά ότι « η ΘΥΒΟ δεν είναι φάρμακο και ούτε "money maker" σε ένα οικονομικό περιβάλλον που παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με τα φάρμακα».

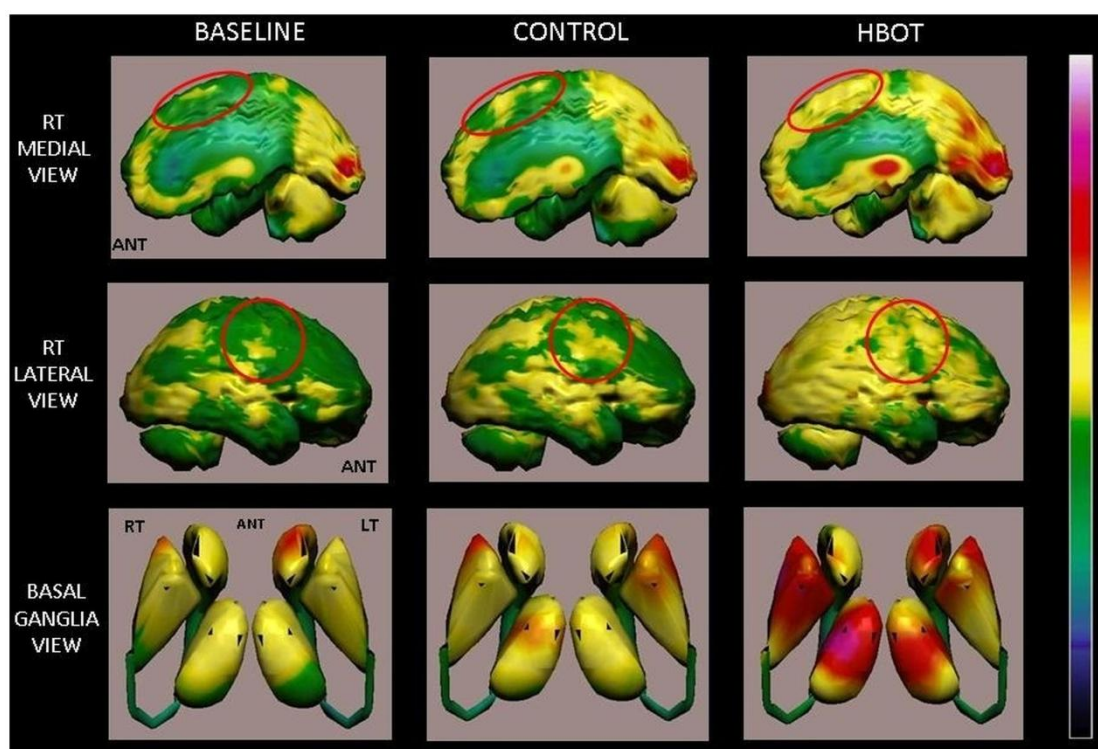
Μέρος Δεύτερο

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΥΠΕΡΒΑΡΙΚΟΥ ΟΞΥΓΟΝΟΥ ΣΤΑ ΚΥΚΛΩΜΑΤΑ ΚΙΝΗΣΙΑ PARADOXA ΚΑΙ ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ ΥΠΟΘΕΣΗΣ ΝΟΡΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗΣ

ΕΧΟΝΤΑΣ υπόψιν τα τρία Εγκεφαλικά Κυκλώματα που ταυτοποιήθηκαν και περιγράφηκαν σε προηγούμενες ενότητες, το επόμενο στάδιο περιέλαβε τη διερεύνηση της επίδρασης ΘΥΒΟ στα Κυκλώματα αυτά.

2.1.1 Θεραπεία με Υπερβαρικό Οξυγόνο (ΘΥΒΟ) και Βασικά Γάγγλια

Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2013 [139] σε ασθενείς που είχαν υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο και παρουσίαζαν κινητικές δυσκολίες, η ΘΥΒΟ επέφερε σημαντικές νευρολογικές βελτιώσεις μεταξύ των οποίων σημαντική βελτίωση αιμάτωσης των βασικών γαγγλίων.



Εικόνα 27 . (SPECT) Σημαντική βελτίωση αιμάτωσης Βασικών Γαγγλίων μετά από ΘΥΒΟ

ΠΗΓΗ: frati, Shai, et al. "Hyperbaric oxygen induces late neuroplasticity in poststroke patients-randomized, prospective trial." PloS one 8.1 (2013): e53716

Ακόμη μια μελέτη που διεξήχθη για την αξιολόγηση της εγκεφαλικής αιμάτωσης σε ασθενείς με εγκεφαλική παράλυση [159] ανέδειξε σημαντικές βελτιώσεις αιμάτωσης κατόπιν ΘΥΒΟ. Άλλες μελέτες σχετικές με την επίδραση ΘΥΒΟ σε αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο [160] κατέγραψαν ότι σε αρουραίους το οίδημα του εγκεφάλου στα βασικά γάγγλια μειώθηκε κατά

22% μετά από 5 συνεδρίες ΘΥΒΟ. Αυτό είναι πολύ σημαντικό γιατί το αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο αναφέρεται σε αιμορραγία μέσα στον ιστό του εγκεφάλου και συνήθως πλήττει τα βασικά γάγγλια.

2.1.2 Θεραπεία με Υπερβαρικό Οξυγόνο (ΘΥΒΟ) και Νοραδρενεργικό Σύστημα

Το Νοραδρενεργικό Σύστημα είναι υπεύθυνο για την σύνθεση, την αποθήκευση και την απελευθέρωση της Νοραδρεναλίνης. Πειράματα με ποντίκια οι [161], [162] ανέδειξαν την ύπαρξη σημαντικής σύνδεσης μεταξύ ΘΥΒΟ και Νοραδρεναλίνης. Επίσης η προσέγγιση της ΘΥΒΟ ως εναλλακτικής θεραπείας [163] για την κατάθλιψη (πείραμα σε ποντίκια) και για Διαταραχή Μετατραυματικού Στρες (PTSD) [164] επεσήμαναν τον σημαντικό ρόλο της διασύνδεσης ΘΥΒΟ – Νοραδρεναλίνης. Τα Πειράματα αυτά έδειξαν ότι η ΘΥΒΟ επέφερε αντικαταθλιπτική δράση και βελτίωσε την κινητικότητα οπότε δηλαδή με κάποιο τρόπο η ΘΥΒΟ αποκατέστησε την νευροχημική ισορροπία και οι ερευνητές θεώρησαν ότι μέρος του μηχανισμού πίσω από τα ευεργετικά αποτελέσματα της ΘΥΒΟ σχετίζεται με την Νοραδρεναλίνη.

2.1.3 Θεραπεία με Υπερβαρικό Οξυγόνο (ΘΥΒΟ) και Παρεγκεφαλίδα

Μια πρώτη προσέγγιση για την αλληλεπίδραση μεταξύ ΘΥΒΟ και παρεγκεφαλίδας έγινε το 1968 στην οποία ο Rucci [165] θέλησε να διερευνήσει το ρόλο της παρεγκεφαλίδας στον μηχανισμό έναρξης και ανάπτυξης υπεροξικών κρίσεων σε μη αναισθητοποιημένους αρουραίους και τελικά έδειξε διάφορους τρόπους αλληλεπίδρασης. Και σε άλλες μελέτες επίσης [166] γίνεται λόγος για «αύξηση δραστηριότητας στους παρεγκεφαλιδικούς φλοιούς» κατόπιν ΘΥΒΟ.

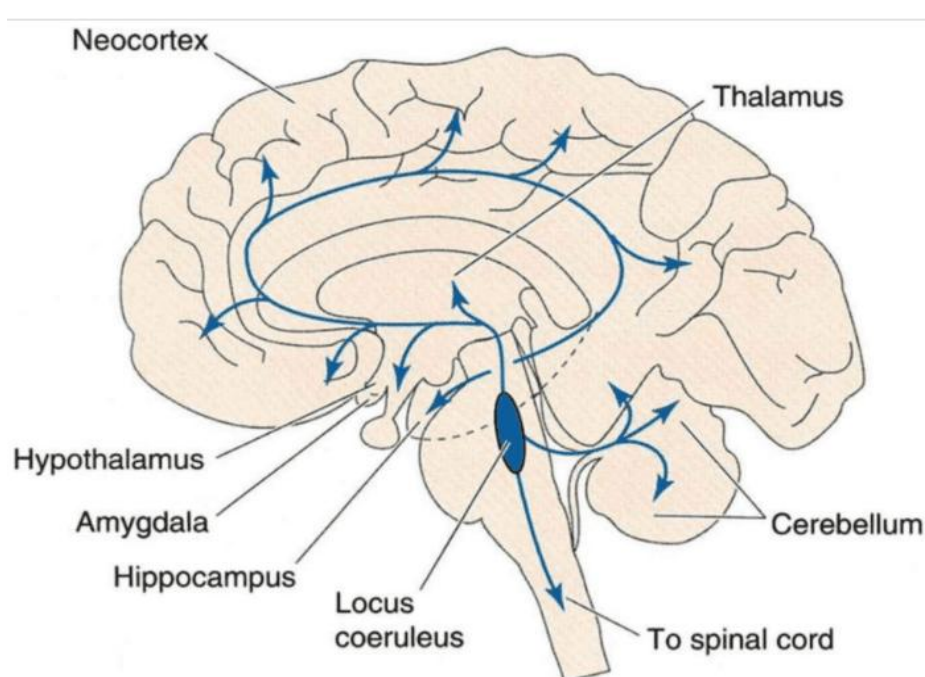
Ακολουθεί λεπτομερέστερη ανάλυση στην επόμενη Ενότητα (στο Μέρος Τρίτο).

Μέρος Τρίτο

Διατύπωση Υπόθεσης Νοραδρεναλίνης

3.2.1 Υπόθεση Νοραδρεναλίνης: Ερμηνεία ευεργετικής επίδρασης ΘΥΒΟ σε PD πάσχοντες;

3.2.1.1 Υπομέλανας Τόπος - Locus Coeruleus (LC)

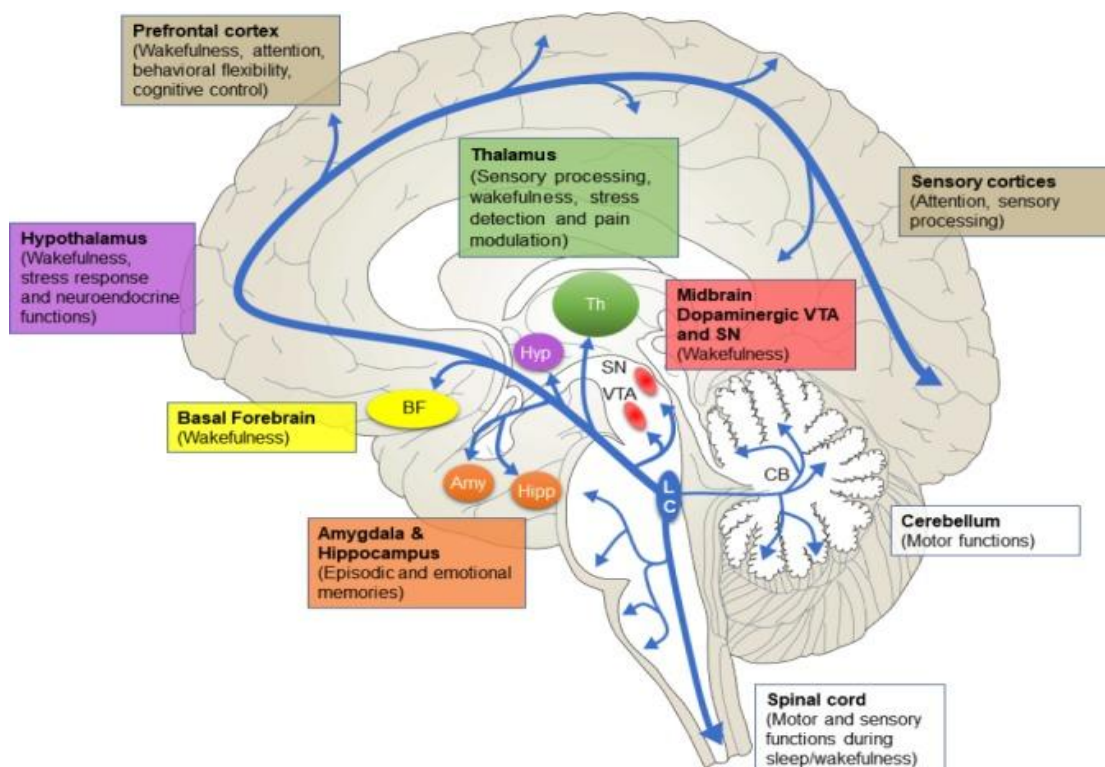


Εικόνα 28. Locus Coeruleus (LC) Υπομέλανας Τόπος (θέση)

ΠΗΓΗ: <https://human-memory.net/locus-coeruleus/>

Ο Υπομέλανας Τόπος βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου (στο εγκεφαλικό στέλεχος) και είναι η κύρια πηγή νορεπινεφρίνης στον εγκέφαλο. Παράγει λοιπόν νορεπινεφρίνη και μέσω των νοραδρενεργικών του νευρώνων επικοινωνεί με τον ιππόκαμπο, το διάφραγμα, την αμυγδαλή, το νωτιαίο μυελό, τον υποθάλαμο και την παρεγκεφαλίδα. Εμπλέκεται σε ποικίλες αυτόνομες και γνωσιακές λειτουργίες (άγχος, προσοχή, λήψη αποφάσεων, ομοιοστάση, συναίσθημα, κινητική συμπεριφορά κ.ά). Ο Υπομέλανας Τόπος, στα λατινικά **Locus Coeruleus (blue spot)**, ονομάστηκε έτσι [167] όταν παρατηρήθηκε το χρώμα του σε αυτοψία. Είναι γαλάζιας απόχρωσης κι αυτό οφείλεται στην ουσία μελανίνη που περιέχεται στους νευρώνες. Ετυμολογικά προέρχεται από τις λατινικές λέξεις locus (τόπος, τοποθεσία)

και "coeruleus" (γαλάζιο). Στο μπλε χρώμα συμβάλλουν οι μπλε κόκκοι μελανίνης στο εσωτερικό των νευρώνων του LC. Για πρώτη φορά περιγράφηκε γύρω στα 1700 από τον ανατόμο Félix Vicq d'Azyr και παρότι περιέχει έναν εξαιρετικά μικρό αριθμό κυττάρων προβάλλει σε μεγάλο μέρος του εγκεφάλου. Εκτιμάται ότι περιέχει περίπου 30.000 νευρώνες που παρέχουν νορεπινεφρίνη σε ένα σημαντικό μέρος των 100 δισεκατομμυρίων νευρώνων του εγκεφάλου. Υποστηρίζεται ότι συσχετίζεται με συμπτώματα του Πάρκινσον [167].



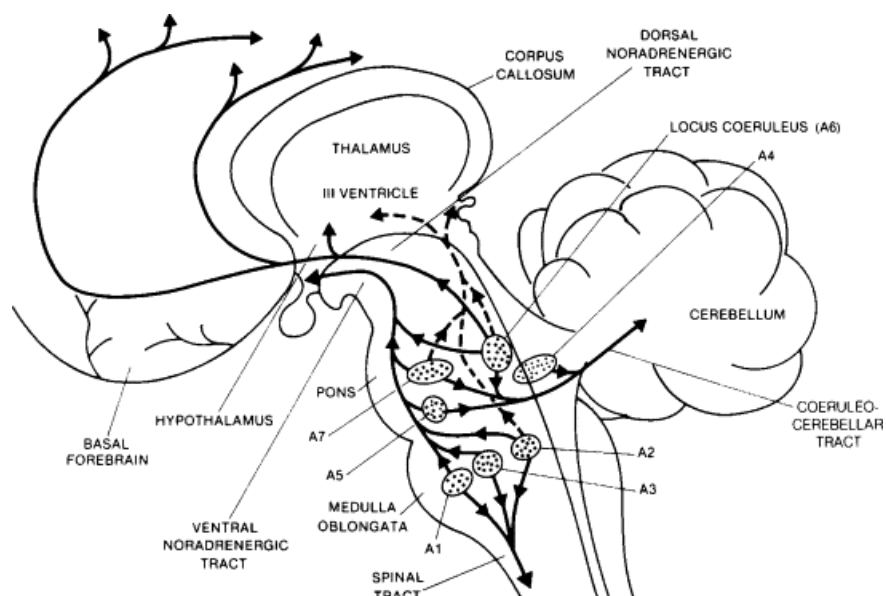
Εικόνα 29. Locus Coeruleus (LC) : Μονοπάτια. Διασυνδέσεις, Λειτουργίες.

Η παρεγκεφαλidική οδός και η οδός καθόδου προς το νωτιαίο μυελό εμπλέκονται στις κινητικές λειτουργίες. Η δυσλειτουργία σε αυτές τις οδούς μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα PD.
 ΠΗΓΗ: Bari, Bilal Abdul, Varun Chokshi, and Katharina Schmidt. "Locus coeruleus- norepinephrine: basic functions and insights into Parkinson's disease." *Neural regeneration research* 15.6 (2020): 1006.

3.2.1.2 Κύκλωμα παρεγκεφαλίδας –Υπομέλανα τόπου

Coeruleo-Cerebellar Pathway

Καθώς προαναφέρθηκε (Εικόνα 29) ο Υπομέλανας Τόπος προβάλλει σε περιοχές σε όλη την παρεγκεφαλidά και ειδικότερα στον φλοιό της παρεγκεφαλidάς. Μειωμένα επίπεδα της νοραδρεναλίνης στην παρεγκεφαλidά [89], [168] έχει επισημανθεί ότι οδηγούν σε μειωμένη κινητική απόδοση .

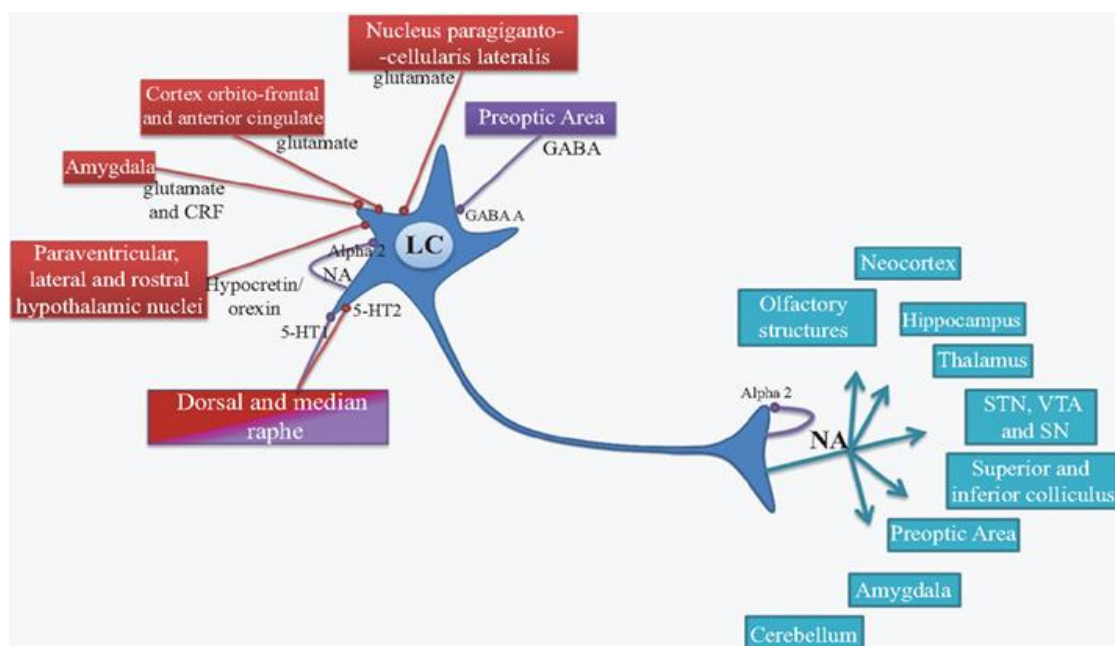


Εικόνα 30 . Παρεγκεφαλιδική Οδός συνδεόμενη με Υπομέλανα Τόπο

The coeruleocerebellar tract (from A6, A4, A5, and A7 noradrenergic neurons) passes to the cerebellum

ΠΗΓΗ: Teychenne, Paul F., et al. "Central catecholamine systems: interaction with neurotransmitters in normal subjects and in patients with selected neurologic diseases." *The Catecholamines in Psychiatric and Neurologic Disorders*. Butterworth-Heinemann, 1985. 91-119.

Μελετητές αναφέρουν [82] ότι ο Υπομέλανας Τόπος επηρεάζεται στο πρώιμο στάδιο παθολογίας της PD, γεγονός που οδηγεί σε νοραδρενεργική απώλεια έως και 70% στον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα μειωμένη νοραδρενεργική προβολή σε διάφορα τμήματα του εγκεφάλου μεταξύ αυτών και στην παρεγκεφαλίδα [169].



Εικόνα 31. Σύστημα Υπομέλανα Τόπου –Νοραδρεναλίνης

ΠΗΓΗ: Delaville, Claire, Philippe de Deurwaerdère, and Abdelhamid Benazzouz. "Noradrenaline and Parkinson's disease." *Frontiers in systems neuroscience* 5 (2011): 31.

3.2.1.3 Διατύπωση Υπόθεσης Νοραδρεναλίνης: Πλαίσιο Ερμηνείας Ευεργετικής Επίδρασης ΘΥΒΟ στους PD πάσχοντες

Αναφέρθηκαν σε προηγούμενο Κεφάλαιο διάφορα άρθρα που παρουσίαζαν περιπτώσεις που υπό απειλητικά για τη ζωή γεγονότα (π.χ. πυρκαγιά ή σεισμός) ασθενείς με PD που δεν μπορούσαν να περπατήσουν κατάφεραν να τρέξουν έξω [62] και αυτό μπορεί να οφείλεται σε νοραδρενεργική ενεργοποίηση .

Ο κύριος νευροδιαβιβαστής που εντοπίζεται στους νοραδρενεργικούς νευρώνες είναι η νορεπινεφρίνη (νοραδρεναλίνη). Περιγράφηκαν πιο πάνω μερικές περιπτώσεις, από άρθρα και κλινικές περιπτώσεις, που υποδεικνύουν την ευεργετική επίδραση ΘΥΒΟ σε ασθενείς με PD. Μερικά από αυτά τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ΘΥΒΟ αποκατέστησε μερικώς την νευροχημική ανισορροπία και οι συγγραφείς πρότειναν ότι τουλάχιστον μέρος του μηχανισμού πίσω από αυτές τις επιδράσεις της ΘΥΒΟ πιθανόν να σχετίζεται με τη νορεπινεφρίνη [163] , [164].

Συνεπώς, καθώς είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με PD παρουσιάζουν σημαντική μείωση της συγκέντρωσης NA [59], μια πιθανή ερμηνεία για τις ευεργετικές επιδράσεις ΘΥΒΟ σε PD πάσχοντες θα μπορούσε να είναι η αυξημένη νορεπινεφρίνη. Δηλαδή, λόγω της θεραπείας

με Υπερβαρικό Οξυγόνο [170] τα επίπεδα νορεπινεφρίνης των PD ασθενών αυξάνονται οπότε και η ισορροπία αποκαθίσταται στα νευροχημικά κυκλώματα των PD πασχόντων. Αυτό πιθανολογούμε πως συμβαίνει μέσω της σύνδεσης μεταξύ του νοραδρενεργικού συστήματος και της παρεγκεφαλίδας στην οποία οι νευρώνες του Υπομέλανα Τόπου νευρώνουν την παρεγκεφαλίδα και αυξάνουν τα επίπεδα νορεπινεφρίνης που πρόκειται να μεταφερθούν μέσω της παρεγκεφαλιδικής οδού ([Coeruleo-Cerebellar Pathway](#)).

Αυτή η υπόθεση συμφωνεί με την «Αδρενεργική Υπόθεση» [171] που διατυπώνει τη θέση ότι «*η θεραπευτική διόρθωση του ελλείμματος της νορεπινεφρίνης μπορεί να μειώσει τις διαταραχές της στάσης σε νευροεκφυλιστικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της PD*».

Ο συλλογισμός έχει ως εξής: Καθώς αναλύθηκε σε προηγούμενες ενότητες, έχει διαπιστωθεί υπό συνθήκες φόβου, ενεργοποίηση κίνησης σε PD ασθενείς λόγω αύξησης νοραδρεναλίνης. Υποστηρίζουμε λοιπόν ότι πιθανόν διαπιστώνεται ίδιο αποτέλεσμα κατόπιν ΘΥΒΟ : Δηλαδή αύξηση νευροδιαβιβαστών (νοραδρεναλίνης) που μεταφέρεται μέσω Coeruleo - Cerebellar Pathway, δηλαδή μέσω σύνδεσης ΝΑ και Παρεγκεφαλίδας από τους νευρώνες του Υπομέλανα Τόπου (LC) που προβάλλουν στην παρεγκεφαλίδα.

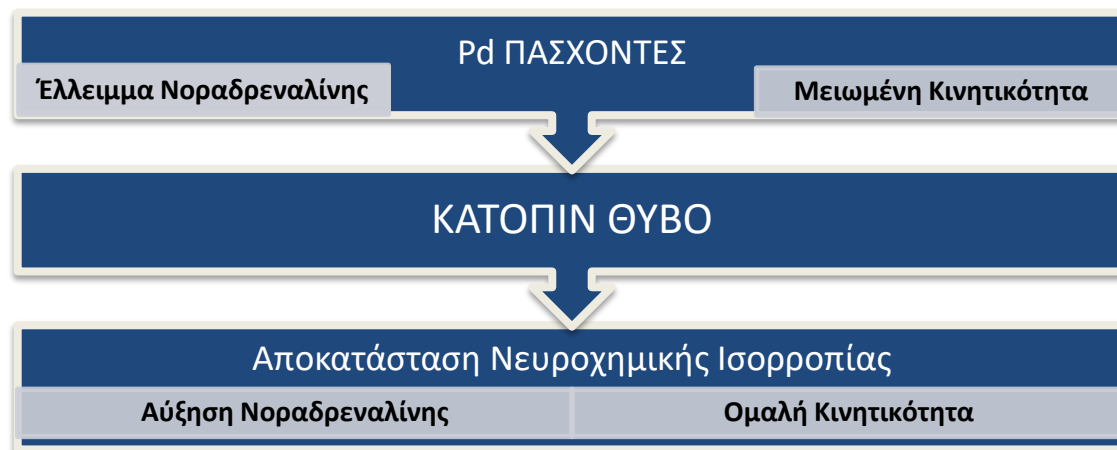
Επιγραμματικά λοιπόν, η Υπόθεσή μας έχει ως εξής:

PD ασθενείς προ ΘΥΒΟ:

- Έλλειμμα Νοραδρεναλίνης
 - ο Κακή Νευροχημική Ισορροπία → Μειωμένη Κινητικότητα

PD ασθενείς κατόπιν ΘΥΒΟ :

- Αύξηση Νοραδρεναλίνης
 - ο Καλή Νευροχημική Ισορροπία → Ομαλή Κινητικότητα



Εικόνα 32. Υπόθεση Νοραδρεναλίνης ως ερμηνεία θεραπευτικού αποτελέσματος ΘΥΒΟ

Η επίδραση της ΘΥΒΟ στο νοραδρενεργικό σύστημα παρουσιάζει εξαιρετικό ενδιαφέρον γιατί θα μπορούσε να αποτελέσει μια πιθανή θεραπευτική προσέγγιση για την αποκατάσταση νευροχημικών ανισορροπιών των PD πασχόντων. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες και κλινικές δοκιμές για να βελτιωθεί η κατανόησή μας σχετικά με τους μηχανισμούς που κρύβονται πίσω από τις επιδράσεις της ΘΥΒΟ και να διευκρινιστεί περαιτέρω η επίδρασή της στην παρεγκεφαλιδική οδό.

Αξιοσημείωτο να αναφερθεί είναι το γεγονός ότι εξ όσων γνωρίζουμε, υπάρχει απουσία άμεσων μετρήσεων της νοραδρενεργικής δραστηριότητας *in vivo* [82], γεγονός που καθιστά δύσκολη τη διερεύνηση των σχετικών διασυνδέσεων της παρεγκεφαλιδικής νοραδρενεργικής κατάστασης σε ασθενείς με PD.

Καταδεικνύεται η ανάγκη για σχεδιασμό περαιτέρω ερευνών και μεγαλύτερου εύρους μελετών –οι οποίες θα συμπεριλαμβάνουν μετρήσεις νοραδρενεργικής δραστηριότητας- προκειμένου να διαπιστωθεί ακριβέστερα ο ρόλος του νοραδρενεργικού συστήματος σε σχέση με την παρεγκεφαλίδα και να επιβεβαιωθεί (ή όχι) ο ισχυρισμός μας ως προς την Υπόθεση Νοραδρεναλίνης.

3.2.2 Υπόθεση Νοραδρεναλίνης: Ισχύει στην Σκλήρυνση Κατά Πλάκας;

Με βάση την θετική επίδραση ΘΥΒΟ στην ΣΚΠ- όπως αναπτύχθηκε στην προηγούμενη Ενότητα **E 1.8 (ΣΚΠ και ΘΥΒΟ)** - και την εξέταση της χορήγησης ΘΥΒΟ σε ασθενείς ΣΚΠ υπό το πρίσμα της υποξίας, παρουσιάζει ενδιαφέρον η έρευνα ισχύος ή μη της Υπόθεσης Νοραδρεναλίνης στην ΣΚΠ.

Τα δύο βασικά ερωτήματα που σε πρώτη φάση χρήζουν απάντησης είναι τα εξής:

- 1) Υπάρχει συσχέτιση επίδρασης ΘΥΒΟ σε ΣΚΠ ασθενείς με τα μελετώμενα κυκλώματα (των Βασικών Γαγγλίων, της Παρεγκεφαλίδας και το Νοραδρενεργικό) ;
- 2) Εντοπίζεται στους ΣΚΠ ασθενείς Έλλειμμα Νοραδρεναλίνης;

Ο Richard A. Neubauer και οι συνεργάτες του στις έρευνές τους σχετικά με την επίδραση της ΘΥΒΟ στους ΣΚΠ ασθενείς [172], αναφέρουν ότι κατόπιν MRI σε 20 ασθενείς ΣΚΠ πρό και μετά ΘΥΒΟ «οι οργανικές βλάβες στον **ιστό των βασικών γαγγλίων** βελτιώθηκαν έως και εξαφανίστηκαν»

Ακόμη οι Barnes and Bates[173], [174] αναφέρουν «Θετικές επιδράσεις στην **παρεγκεφαλίδα** ασθενών ΣΚΠ κατόπιν ΘΥΒΟ».

Οι ασθενείς με ΣΚΠ [175] , [176] *«εμφανίζουν μειωμένα επίπεδα νοραδρεναλίνης - πιθανώς συνδεομένα με την λειτουργία του Υπομέλανα Τόπου - μια κι ο Υπομέλανας Τόπος είναι η κύρια πηγή νοραδρεναλίνης»*

Καθώς συνάγεται από τα ανωτέρω, διαπιστώνεται :

A) ότι οι ευεργετικές επιδράσεις στα μελετώμενα από ΚΡ κυκλώματα για τους PD ασθενείς (βασικά γάγγλια, παρεγκεφαλίδα) διαφαίνεται ότι πιθανώς ισχύουν και για τους πάσχοντες από Σκλήρυνση Κατά Πλάκας και

B) οι ασθενείς με ΣΚΠ παρουσιάζουν έλλειμμα νοραδρεναλίνης. Άρα θα μπορούσε η «Υπόθεση Νοραδρεναλίνης» να υποστηριχθεί και στην Σκλήρυνση Κατά Πλάκας ως ερμηνευτικό θεωρητικό πλαίσιο της ευεργετικής δράσης της Θεραπείας με Υπερβαρικό Οξυγόνο για τους ΣΚΠ ασθενείς.

Επιγραμματικά λοιπόν, θα μπορούσαμε να ισχυριστούμε ότι η Υπόθεση Νοραδρεναλίνης πιθανόν ισχύει ως πλαίσιο ερμηνείας της θετικής θεραπευτικής παρέμβασης του Υπερβαρικού Οξυγόνου στους πάσχοντες από Σκλήρυνση Κατά Πλάκας. Βέβαια θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν η διάκριση στο ρόλο των κυκλωμάτων δηλαδή να έχουμε κατά νου ότι ο μηχανισμός δράσης των τριών προαναφερόμενων κυκλωμάτων δεν ταυτίζεται απαραίτητα στους PD και στους ΣΚΠ ασθενείς. Το θέμα αυτό θα μπορούσε να είναι ένα εξαιρετικά ενδιαφέρον θέμα άλλης μελέτης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΥΠΕΡΒΑΡΙΚΟΥ ΟΞΥΓΟΝΟΥ ΣΤΗΝ ΕΚΦΡΑΣΗ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΣΧΕΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

ΚΡΙΘΗΚΕ σκόπιμο από ερευνητικής πλευράς να επικεντρώσουμε σε αυτό το κεφάλαιο την μελέτη μας στην έρευνα της επίδρασης της Θεραπείας με χρήση Υπερβαρικού Οξυγόνου στην έκφραση γονιδίων.

4.1 Επίδραση ΘΥΒΟ στην Έκφραση Γονιδίων (Γενικά)

Η ΘΥΒΟ επηρεάζει την γονιδιακή έκφραση τόσο σε ηλικιωμένους που δε φέρουν παθολογικές καταστάσεις, όσο και σε ασθενείς.

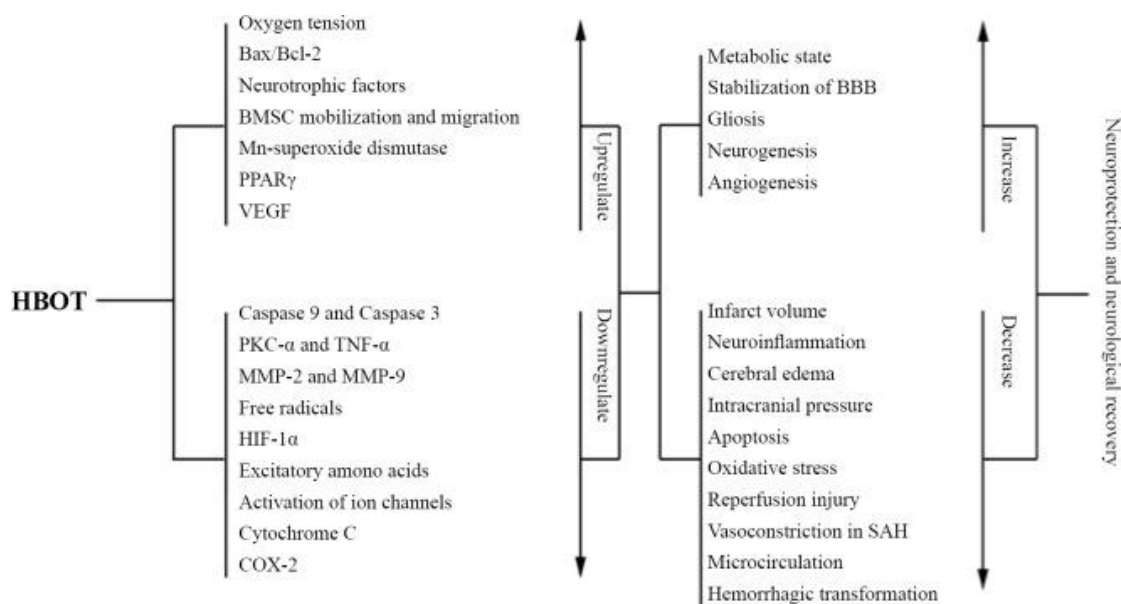
Σχετικά πρόσφατη έρευνα [177] σε 35 ηλικιωμένους άνω των 64 ετών κατέδειξε σημαντικές αλλαγές στην γονιδιακή έκφραση κατόπιν ΘΥΒΟ. Συγκεκριμένα κατόπιν 60 συνεδριών ΘΥΒΟ επηρεάστηκαν συνολικά 1912 γονίδια : από αυτά πέντε γονίδια παρουσίασαν υποέκφραση με >1.5 -fold change: ABCA13 (FC = -2.28), DNAJ6 (FC = -2.16), HBG2 (FC = -1.56), PDXDC1 (FC = -1.53), RANBP17 (FC = -1.75). Δύο εβδομάδες κατόπιν ΘΥΒΟ το γονίδιο ABCA13 παρουσίασε αξιοσημείωτη υποέκφραση >1.5 fold change (FC = -1.54, $p = 0.008$).

Σε άλλη μελέτη [178] ερευνήθηκε η επίδραση της ΘΥΒΟ στην επούλωση των θερμικών εγκαυμάτων σε 20 ασθενείς χωρισμένους σε δύο ομάδες των δέκα ατόμων :10 που έλαβαν ΘΥΒΟ και 10 όχι. Όσοι έλαβαν θεραπεία με Υπερβαρικό Οξυγόνο χρειάστηκαν λιγότερες μέρες νοσηλείας και τα εγκαύματά τους παρουσίασαν λιγότερες επιπλοκές. Συγχρόνως μελετήθηκαν τα επίπεδα των ICAM-1 mRNA gene and ICAM-1 serum ως δείκτες φλεγμονής. Οι μετρήσεις έδειξαν ότι η ΘΥΒΟ επέφερε υποέκφραση στα επίπεδα των ICAM-1 mRNA και ICAM-1 serum γεγονός που αποδεικνύει ότι όσο περισσότερες συνεδρίες ΘΥΒΟ έκαναν οι ασθενείς τόσο μειώνονταν η περίοδος της φλεγμονής τους κι έτσι κατά συνέπεια μειώνονται και τα επίπεδα ICAM-1 στον οργανισμό τους.

Σε έρευνα μελέτης επανεμφάνισης (ποσοστού υποτροπής) χηλοειδούς μετά από χειρουργική επέμβαση εκτός από [179] ανακούφιση συμπτωμάτων και αλλαγών παθολογικών διεργασιών- κατόπιν ΘΥΒΟ- καταγράφηκαν αλλαγές στην γονιδιακή έκφραση.

Συνολικά 178 γονίδια εμφάνισαν υπερέκφραση (ρυθμίστηκαν προς τα πάνω) και 217 γονίδια εμφάνισαν υποέκφραση (ρυθμίστηκαν προς τα κάτω) στον χηλοειδές ιστό κατόπιν της ΘΥΒΟ. Τα δέκα γονίδια HUB περιελάμβαναν ITGAM, IL-4, IL-6, IL-2, PTPRC, CD86, TNF, CD80, CTLA4 και IL-10. Από αυτά, τα CD80, ITGAM, IL-4 και PTPRC ταυτοποιήθηκαν με σημαντική προς τα κάτω ρυθμισμένη έκφραση. Τα CTLA4, IL-6, CD86 και TGF ταυτοποιήθηκαν επίσης ότι έχουν μειωμένη έκφραση, αλλά δεν υπήρχε σημαντική διαφορά. Η IL-10 και η IL-2 εμφάνισαν υπερέκφραση (ρυθμίστηκαν προς τα πάνω).

Να αναφερθεί επίσης ότι πλήθος κλινικών δοκιμών έχουν διεξαχθεί μελετώντας την επίδραση τη ΘΥΒΟ σε ασθενείς που έχουν υποστεί ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο [180], [181]. Μεταξύ άλλων -όπως πχ μείωση της φλεγμονής, μείωση οιδήματος και ανάδειξη διάφορων μηχανισμών νευροπροστασίας φαίνεται ότι σημειώνονται αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων [182] BDNF, GDNF και NGF, GRX, G6PD. Ενδεικτικά [183] στον παρακάτω πίνακα (Εικόνα 33) καταγράφονται αλλαγές γονιδίων και οι πιθανοί μηχανισμοί επίδρασης ΘΥΒΟ σε ασθενείς με εγκεφαλικό.



Εικόνα 33 . Πιθανοί μηχανισμοί ΘΥΒΟ σε θεραπεία εγκεφαλικού

ΠΗΓΗ: Zhai, Wei-wei, et al. "Hyperbaric oxygen therapy in experimental and clinical stroke." *Medical Gas Research* 6.2 (2016): 111.

Ήδη από το 2010 έρευνες [184] , [185] είχαν αναδείξει «ότι η ΘΥΒΟ μπορεί να αλλάξει τη γονιδιακή έκφραση σε μια σειρά από κυτταρικές οδούς, συμπεριλαμβανομένων των οδών Nrf2,

Integrin και ERK/MAPK οι οποίες οδοί είναι μονοπάτια που περιέχουν έναν αριθμό γονιδίων κρίσιμα για την κυτταρική άμυνα» και ότι «Ο συνδυασμός αυξημένης ατμοσφαιρικής πίεσης και υπεροξείας επηρεάζει έως και 8101 γονίδια στα ανθρώπινα κύτταρα». Χαρακτηριστικά τα κορυφαία αποκρινόμενα γονίδια από τις έρευνες αυτές παρατίθεται στους παρακάτω Πίνακες (Εικόνα 34 και Εικόνα 35).

Table 1 Top-responding genes immediately after HBOT

Official symbol	Official gene name	GeneID	HBOT-0h/CNTL-0h
FOSB	FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog B	2354	38.7
MT1X	Metallothionein 1X	4501	34.69
MT1G	Metallothionein 1G	4495	29.5
FOS	BJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog	2353	24.57
NR4A2	Nuclear receptor subfamily 4, group A, member 2	4929	22.72
RASD1	RAS, dexamethasoneinduced 1	51655	16.72
EGR1	Early growth response 1	1958	11.74
EGR2	Early growth response 2	1959	11.25
SERTAD1	SERTA domain containing 1	29950	10.6
SNF1LK	SNF1-like kinase	54018	10.23
MT1H	Metallothionein 1H	4496	10.2
MT1M	Metallothionein 1 M	4499	9.25
JUNB	jun B proto-oncogene	3726	8.92
MT1F	Metallothionein 1F	4494	8.63
AXUD1	Cysteine-serine-rich nuclear protein 1	64651	8.5
HES1	Hairy and enhancer of split 1, (Drosophila)	3280	7.81
SLC30A1	Solute carrier family 30 (zinc transporter), member 1	7779	7.43
BHLHB2	Basic helix-loop-helix family, member e40	8553	7.42
MT1E	Metallothionein 1E	4493	6.42
KLF10	Kruppel-like factor 10	7071	6.34
MT1P3	Metallothionein 1 pseudogene 3	140851	6.28
IL11	Interleukin 11	3589	5.69
ACTC1	Actin, alpha, cardiac muscle 1	70	5.17

Εικόνα 34. Top responding γονίδια αμέσως κατόπιν ΘΥΒΟ

ΠΗΓΗ: Godman, Cassandra A., et al. "Hyperbaric oxygen induces a cytoprotective and angiogenic response in human microvascular endothelial cells." *Cell Stress and Chaperones* 15 (2010): 431-442.

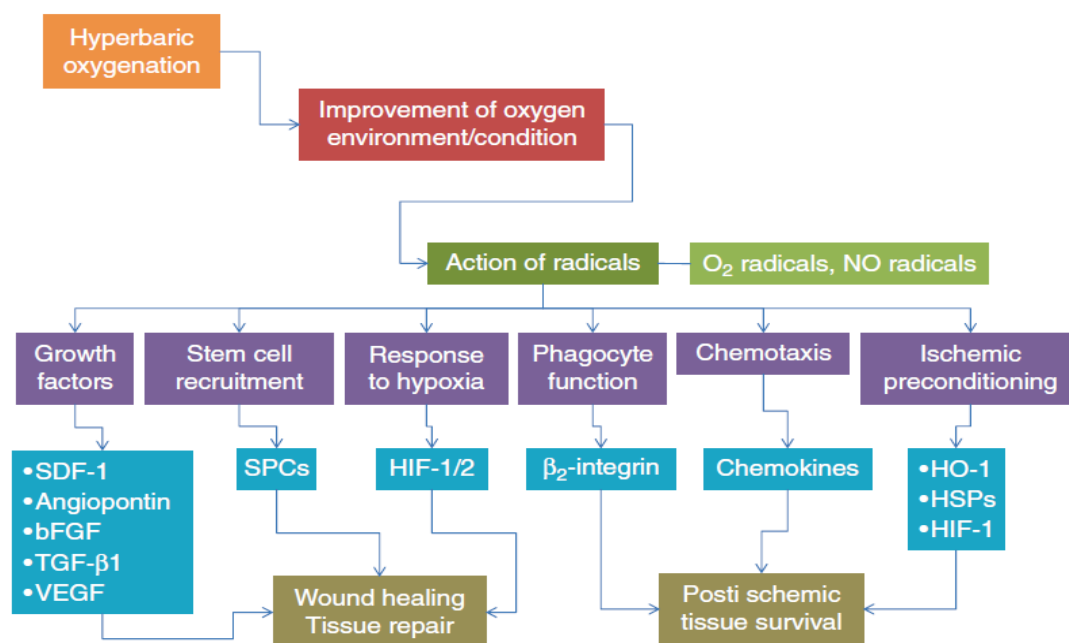
Table 2 Top-responding genes 24-h post-HBOT

Official symbol	Official gene name	GeneID	HBOT24/CNTL24
MT1H	Metallothionein 1h	4496	50.00
MT1X	Metallothionein 1x	4501	16.67
MT1F	Metallothionein 1f	4494	12.50
LIPG	Lipase, endothelial	9388	12.50
MT1P3	Metallothionein 1 pseudogene 3	140851	8.33
MT1E	Metallothionein 1e	4493	7.14
ENDOGL1	Endo/exonuclease (5'-3'), endonuclease g-like	9941	5.88
SLCO2A1	Solute carrier organic anion transporter family, member 2A1	6578	5.26
GAL	Galanin prepropeptide	51083	5.00
GDF15	Growth differentiation factor 15	9518	-8.87
KLHL24	Kelch-like 24 (<i>Drosophila</i>)	54800	-6.7
C5orf26	Chromosome 5 open reading frame 26	114915	-5.76
ABCA1	ATP-binding cassette, subfamily A (ABC1), member 1	19	-5.43
PSG4	Pregnancy specific beta-1-glycoprotein 4	5672	-5.36
HSPA5	Heat shock 70 kDa protein 5 (glucose-regulated protein, 78 kDa)	3309	-5.07

Εικόνα 35. Top-6 responding γονίδια 24 ώρες κατόπιν ΘΥΒΟ

ΠΗΓΗ: Godman, Cassandra A., et al. "Hyperbaric oxygen induces a cytoprotective and angiogenic response in human microvascular endothelial cells." *Cell Stress and Chaperones* 15 (2010): 431-442.

Σύμφωνα με [131] η ροή μοριακών μηχανισμών ΘΥΒΟ αποτυπώνεται στην [Εικόνα 36](#) : Η ΘΥΒΟ βελτιώνει τις συνθήκες οξυγόνωσης των κατεστραμμένων ιστών γεγονός που προκαλεί ακολούθως αντιδράσεις των γονιδίων.



Εικόνα 36 Ροή μοριακών μηχανισμών επίδρασης ΘΥΒΟ

ΠΗΓΗ: Shinomiya, Nariyoshi. "Molecular mechanisms of hyperbaric oxygen therapy." *Hyperbaric Oxygenation Therapy: Molecular Mechanisms and Clinical Applications* (2020): 3-20

4.2 Επίδραση ΘΥΒΟ στην Έκφραση Γονιδίων σχετικών με PD

Σε αυτήν την ενότητα θα συνοψίσουμε τις διαδικασίες συσχέτισης **ΘΥΒΟ- PD – Γονιδίων**. Από το 2011 είχε υποστηριχθεί ότι η ΘΥΒΟ [186] προάγει την νευρογένεση (δηλαδή την δημιουργία νέων νευρώνων μέσα στον εγκέφαλο) και παράγει νευροπροστατευτικά αποτελέσματα με αναφορά στους παράγοντες HIF-1, erythropoietin (EPO) and VEGF. Η άποψη αυτή υποστηρίζεται και από άλλους ερευνητές [131], [187].

Επίσης, άλλη έρευνα έχει αναδείξει ότι ο συνδυασμός δονεπεξίλης με ΘΥΒΟ και ασκήσεις λειτουργικής αποκατάστασης μπορεί να ενισχύσει σημαντικά τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα σε PD ασθενείς που πάσχουν από άνοια. Αυτός ο συνδυασμός όχι μόνο βελτίωσε τη γνωστική λειτουργία των πασχόντων, την ικανότητα αυτοεξυπηρέτησης και την ποιότητα ζωής τους, αλλά επίσης μείωσε σημαντικά τους δείκτες φλεγμονής όπως η IL-1β και η IL-6 ορού[188].

Ακόμη, μελετητές [189] κατέγραψαν ότι η ΘΥΒΟ μπορεί να αυξήσει σημαντικά τον αριθμό των TH-θετικών νευρώνων σε ποντίκια που έλαβαν MPTP, ενισχύοντας τον νευροτροφικό παράγοντα BDNF ενώ μειώνει την αποπτωτική σηματοδότηση και εξασθενίζει την φλεγμονή. Υποστηρίζεται ότι αυτός ο τρόπος θεραπείας προάγει επίσης τη μιτοχονδριακή βιογένεση και βελτιώνει την κινητική δραστηριότητα και τη δύναμη πρόσφυσης σε αυτά τα ποντίκια.

Σε ένα ευρύτερο πλαίσιο, έχει διερευνηθεί η δυνατότητα της ΘΥΒΟ ως θεραπευτικής παρέμβασης για νευροεκφυλιστικές ασθένειες [190], με ευρήματα που τονίζουν τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματά του σε καταστάσεις που σχετίζονται με νευροεκφυλισμό και λειτουργικές βλάβες. Ιδιαίτερη έμφαση έχει δοθεί στον ρόλο της επιγενετικής σε αυτές τις επιδράσεις.

Στην ΘΥΒΟ αποδίδεται νευροπροστατευτική δράση [191] η οποία θεωρείται ότι θα μπορούσε να αποδοθεί στην προώθηση της παραγωγής BDNF και στη μείωση της νευροφλεγμονής : Σε μελέτη 90 ασθενών νοσηλεύομενων στο Zigong First People's Hospital της Κίνας από τον Απρίλιο του 2017 έως το Φλεβάρη του 2019 σε δοκιμή θεραπείας των ασθενών με ΘΥΒΟ παρατηρήθηκαν σημαντικές κλινικές βελτιώσεις στην κίνηση και την ισορροπία που θεωρήθηκε ότι οφείλονται στην μείωση των συντελεστών φλεγμονής.

Ερευνώντας την σχετική βιβλιογραφία της επίδρασης της ΘΥΒΟ στην αλλαγή έκφρασης γονιδίων φάνηκε να ξεχωρίζουν κάποια γονίδια ως προς την απόκρισή τους. Το ερώτημα που προκύπτει και αξίζει να διερευνηθεί είναι εάν τα γονίδια αυτά παρουσιάζουν κάποιου είδους σύνδεση με την νόσο του Πάρκινσον. Για το σκοπό αυτό θεωρήσαμε σκόπιμο να επιλέξουμε

κάποια από αυτά τα γονίδια και να ερευνήσουμε αντίστοιχες αναφορές στην βιβλιογραφία. Από την έρευνα αυτή προσδιορίστηκαν τα εξής:

1) DNAJC6.

Σύμφωνα με πρόσφατη έρευνα [192] «από μελέτη του ρόλου του *DNAJC6* στην παθογένεση PD, χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα εμβρυικά βλαστοκύτταρα με επεξεργασία γονιδίων με τη μεσολάβηση CRISPR-Cas9. Οι μεταλλάξεις *DNAJC6* προκαλούν βασικά παθολογικά χαρακτηριστικά PD, π.χ. εκφυλισμό νευρώνων ντοπαμίνης (mDA), παθολογική συσσώρευση α-συνουκλεΐνης, αύξηση της ενδογενούς συχνότητας πυροδότησης νευρώνων και μιτοχονδριακές και λυσοσωμικές δυσλειτουργίες σε ανθρώπινα όργανα». Επίσης, σε άλλη έρευνα [193] αναφέρεται ότι: «σε μοντέλο *Drosophila knock-in* του *DNAJC6/Auxilin* διαπιστώθηκε ότι η παθογόνος μετάλλαξη προκαλεί συναπτική δυσλειτουργία, νευρολογικά ελαττώματα και νευροεκφυλισμό, καθώς και συγκεκριμένες αλλοιώσεις του μεταβολισμού των λιπιδίων. Αποκαλύφθηκε μια λειτουργική σχέση μεταξύ των δύο πρωτεϊνών που μεταλλάσσονται στον παρκινσονισμό και εμπλέκει τον απορρυθμισμένο μεταβολισμό των φωσφοϊνοσιτιδίων στη διατήρηση της νευρωνικής ακεραιότητας και της νευρωνικής επιβίωσης.»

2) VEGF.

Από [194], [195] « αποκαλύπτεται αποτέλεσμα νευροδιάσωσης του VEGF σε νευρώνες DA. Τα αποτελέσματα νευροδιάσωσης πιθανόν επιτυγχάνονται με γλοιακό πολλαπλασιασμό, αγγειογένεση και άμεση επιδράση στους νευρώνες DA.»

Και «Δεδομένου ότι ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) ρυθμίζει πολλές πτυχές του κεντρικού νευρικού συστήματος, ιδιαίτερα στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες, οι αναστολές VEGF μπορεί να συνδέονται με συμβάντα και άνοια παρόμοια με το Πάρκινσον ή παραλλαγές αυτών των ασθενειών. Δύο πρόσφατες αναφορές περιστατικών βρήκαν μια πιθανή σχέση μεταξύ της χρήσης ενδοϋαλοειδούς αντι-VEGF και της νόσου του Πάρκινσον (PD) και της άνοιας». Ακόμη σύμφωνα με [196] «Ασθενείς με PD χωρίς άνοια εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα VEGF, PlGF και sVEGFR-2 και χαμηλότερα επίπεδα Ang2, σε σύγκριση με την Ομάδα Ελέγχου. Παρόμοιες αλλαγές στα επίπεδα VEGF, PlGF και Ang2 παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με PD με άνοια. Επίσης, τα υψηλότερα επίπεδα των επιπέδων VEGF και PlGF συσχετίστηκαν με αυξημένα επίπεδα δεικτών νευροεκφυλισμού (CSF levels of neurofilament light) και δεικτών νευρογλοιακής ενεργοποίησης (monocyte chemotactic protein-1)»

3) bFGF

Αναφέρεται [197] ότι «Ο βασικός αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών (bFGF) έχει νευροτροφική επίδραση στους μεσεγκεφαλικούς ντοπαμινεργικούς νευρώνες *in vitro* και *in vivo*. Για να διερευνηθεί εάν μια ανωμαλία στην έκφραση του bFGF εμφανίζεται στη νόσο του Πάρκινσον (PD), εξετάστηκε η μέλαινα ουσία (SN) έξι περιπτώσεων PD και οκτώ ομάδας ελέγχου ανοσοϊστοχημικά χρησιμοποιώντας ένα μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του bFGF. Ο μέσος αριθμός θετικών στη μελανίνη νευρώνων στις τομές του PD SN ήταν 30,3% του μέσου όρου ελέγχου, αλλά ο αριθμός των bFGF ανοσοθετικών νευρώνων ήταν μόνο 4,7% του μέσου όρου ελέγχου. Η ανοσοδραστικότητα του bFGF ήταν παρούσα μόνο στο 8,2% των PD, αλλά στο 93,7% των θετικών στη μελανίνη νευρώνων ελέγχου. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν μια βαθιά εξάντληση του bFGF σε επιζώντες ντοπαμινεργικούς νευρώνες του SN στην PD και αυτή η εξάντληση μπορεί να σχετίζεται με τη διαδικασία της νόσου.»

Επίσης για εμπλοκή του γονιδίου bFGF στην PD γίνεται λόγος σε μελέτη του 2016 [198] :

« ο bFGF μείωσε την προς τα κάτω ρύθμιση της ντοπαμίνης, του DOPAC, του HVA, του NE και του 5-HIAA, υποδηλώνοντας ότι ο bFGF άσκησε νευροπροστατευτική δράση στο μοντέλο PD . Ακόμη διαπιστώθηκε ότι τα μονοπάτια PI3K/Akt και Erk1/2 είναι δύο κύρια μονοπάτια σηματοδότησης κατάντη που ενεργοποιούνται από το bFGF. Η οδός PI3K/Akt είναι απαραίτητη για τη μεσολάβηση της επαγόμενης από τον τροφικό παράγοντα επιβίωσης αρκετών τύπων νευρωνικών κυττάρων.»

4) HIF-1

Σύμφωνα με [199] : «Η νευρωνική προστασία που παρέχεται από το CT51 σχετίζεται με τη μείωση της προκαλούμενης από MPP⁺ ρυθμιζόμενη έκφραση του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα HIF-1α, μιας πρωτεΐνης που ρυθμίζει την ομοιόσταση του σιδήρου και προστατεύει από ορισμένες μορφές οξειδωτικού στρες μετά τη μετατόπισή του στα μιτοχόνδρια. Τα ευρήματά υποστηρίζουν την περαιτέρω ανάπτυξη του CT51 ως χηλικοποιητή σιδήρου διπλής λειτουργίας και αντιοξειδωτικού αντιπαρκινσονικού παράγοντα». Ακόμη αναφέρεται [200] ότι «Ο επαγόμενος παράγοντας υποξίας-1 HIF-1 είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας υπεύθυνος για την προσαρμογή των κυττάρων και των ιστών σε χαμηλό οξυγόνο. Το HIF-1, είναι ένα ετεροδιμερές που αποτελείται από μια συστατικά εκφρασμένη β υπομονάδα και μια ρυθμιζόμενη με οξυγόνο υπομονάδα α, ρυθμίζει μια σειρά γονιδίων που συμμετέχουν στην αγγειογένεση, το μεταβολισμό του σιδήρου, το μεταβολισμό της γλυκόζης και τον πολλαπλασιασμό/επιβίωση των κυττάρων. Η δραστηριότητα του HIF-1 ελέγχεται από μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις σε διαφορετικά υπολείμματα αμινοξέων των υπομονάδων του,

κυρίως της άλφα υπομονάδας. Αναδείχτηκε ότι η δραστηριότητα του HIF-1 και η έκφραση των κατάντη γονιδίων του, όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας και η ερυθροποιητίνη, μεταβάλλονται σε μια σειρά νευροεκφυλιστικών ασθενειών. Ταυτόχρονα, πειραματικά και κλινικά στοιχεία έχουν δείξει ότι η ρύθμιση του HIF-1 μπορεί να βελτιώσει την κυτταρική και ιστική βλάβη στις νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Αυτά τα νέα ευρήματα προτείνουν το HIF-1 ως πιθανό ιατρικό στόχο για τις νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Αυτή η ανασκόπηση εστιάζει στις τροποποιήσεις της πρωτεΐνης HIF-1α και στους πιθανούς νευροπροστατευτικούς ρόλους του HIF-1 στη νόσο του Αλτσχάιμερ (AD), τη νόσο του Πάρκινσον (PD), τη νόσο του Huntington (HD) και την αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση (ALS)».

5) TNF-α

Καταγράφεται [201] ότι «Δύο πρωτότυπες προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες ιντερλευκίνη-1β (IL-1) και ο παράγοντας TNF έχουν ενοχοποιηθεί ως κύριοι δράστες των λειτουργικών συνεπειών της νευροφλεγμονής στον νευροεκφυλισμό σε μοντέλα PD» γεγονός που επιβεβαιώνουν κι άλλες έρευνες [202], [203].

6) COX-2

Υποστηρίζεται ότι το COX-2 κατέχει βασική θέση στην PD [204] και καθώς χαρακτηριστικά αναφέρεται: «Το COX-2 διαδραματίζει θεμελιώδη ρόλο στην παθογένεση της PD, και έστω και μόνο ως πολλαπλασιαστής της νόσου. Η αναστολή της COX-2 παραμένει ένας πολύτιμος στόχος ως πιθανή στρατηγική νευροπροστατευτικής θεραπείας που στοχεύει στην επιβράδυνση ή την ανασχεση της εξέλιξης της νόσου»τ. Ο ρόλος του COX-2 επιβεβαιώνεται ως ζωτικής σημασίας για την παθογένεση της νόσου του Πάρκινσον (PD) και από άλλους μελετητές [205].

7) TIMP1

Οι Lorenzl, Stefan, et al.[206] υποστήριξαν ότι σύμφωνα με την έρευνά τους «τα δεδομένα δείχνουν αλλοιώσεις των MMP-2 και TIMP-1 στη μέλαινα ουσία της PD, οπότε υπάρχει οι αλλαγές στα MMPs/TIMPs μπορεί να συμβάλλουν στην παθογένεση της νόσου». Επιπλέον δεδομένα [207] ανέδειξαν το ρόλο των TIMP-2 και του TIMP-1 (ως κύρια συστατικά του SHED-CM) για το PD.

8) IL-6

Έρευνες ανέδειξαν [208] ότι «η ιντερλευκίνη-2 (IL-2) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) παίζουν βασικό ρόλο στην αλληλεπίδραση μεταξύ του νευρικού και του ανοσοποιητικού συστήματος, π.χ. στη λεγόμενη απόκριση οξείας φάσης και υποστηρίζουν ότι τη συμμετοχή τους στα ανοσολογικά συμβάντα στη σύνθετη διαδικασία νευροεκφυλισμού σε AD και PD». Ακόμη υποστηρίζεται [209] ότι η IL-6 (καθώς και η IL-17A σχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου PD και ειδικότερα η IL-6 συσχετίζεται θετικά με την κινητική απόδοση των PD ασθενών.

9) IL-10, IL-4

Κατόπιν πειράματος [210] έχει θεωρηθεί ότι τα επίπεδα των IL-2, IL-10, IL-4, IL-6, TNF και INF ήταν αυξημένα στις ομάδες PD πασχόντων, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου». Επιπρόσθετα [211] καταδεικνύεται η εμπλοκή της IL-10 στην σοβαρότητα της νόσου PD.

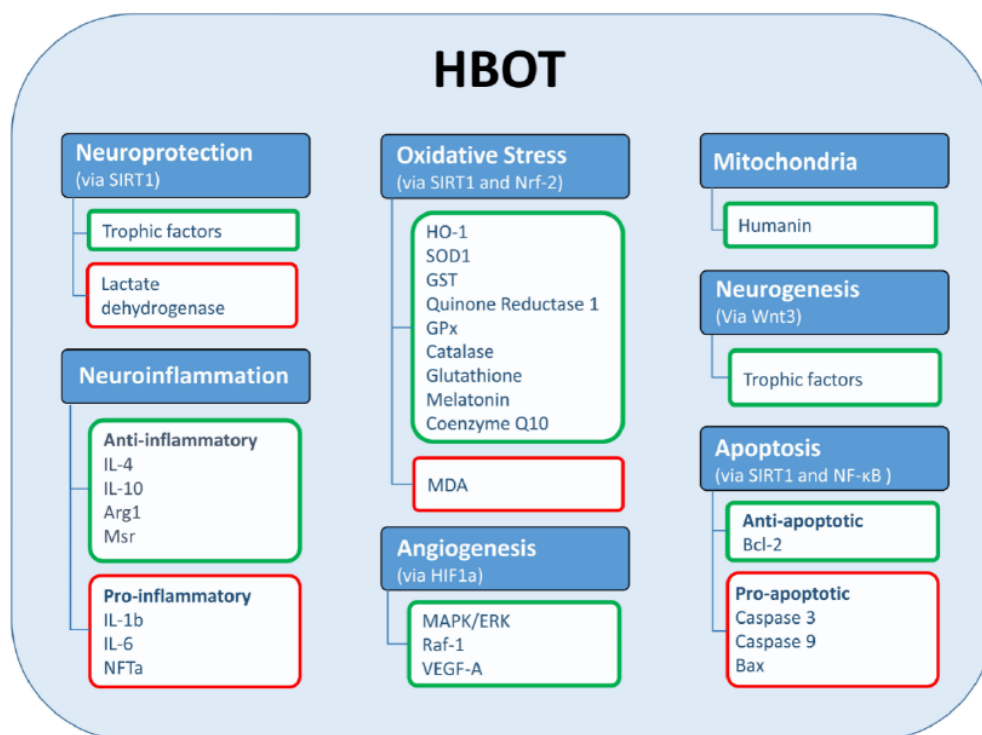
10) IL-1β

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα ερευνών [212] «τα IL-6, IL-1β και TNF θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως πολλά υποσχόμενοι εφαρμόσιμοι βιοδείκτες της φλεγμονής της PD» γεγονός που επιβεβαιώθηκε και από την μελέτη των [213] που θεωρούν ότι «τα επίπεδα CRP και ESR, IL-1B, είναι καλοί δείκτες συστηματικής φλεγμονής που μπορεί να έχουν προγνωστική αξία για τη νόσο του Πάρκινσον».

Ενδεικτικά καταγράψαμε την βιβλιογραφία που συνδέει τα ως άνω γονίδια ως συσχετιζόμενα συνδεόμενα με ΘΥΒΟ και PD. Στο σημείο αυτό οφείλουμε να αναφέρουμε ότι υπάρχουν και κάποια άλλα γονίδια τα οποία διαφαίνεται να συσχετίζονται με PD-ΘΥΒΟ όπως πχ τα SOD1, GPx, Raf kinase inhibitor protein (RKIP), BCL2, ABCA13 κ.ά

Θεωρούμε όμως ότι έχει αναδειχτεί μέσω του συλλογισμού μας η αρχικώς επιδιωκόμενη συσχέτιση και απαιτείται ο σχεδιασμός ενός ευρύτερου οργανωμένου ερευνητικού πλαισίου άλλης ευρύτερης μελέτης προκειμένου να αναδειχτούν οι βάσεις κι ο μηχανισμός της συσχέτισης αυτής.

Σε γενικά πλαίσια οι μοριακές οδοί της ΘΥΒΟ και ο τρόπος που αυτή επιδρά στα διάφορα γενετικά μονοπάτια αποτυπώνεται συνοπτικά στην [Εικόνα 37](#).



Εικόνα 37. Επίδραση ΘΥΒΟ σε κυτταρικές και μοριακές οδούς

Η ΘΥΒΟ επηρεάζει πολλαπλές κυτταρικές και μοριακές οδούς που είναι σημαντικά για την κυτταρική και νευρωνική αποκατάσταση, συμπεριλαμβανομένης της νευροπροστασίας μέσω SIRT1, του οξειδωτικού στρες μέσω του SIRT1 και Nrf-2, της απόπτωσης μέσω SIRT1, νευρογένεσης μέσω Wnt3.

ΠΗΓΗ: Gottfried, Irit, Nofar Schottlender, and Uri Ashery. "Hyperbaric oxygen treatment—from mechanisms to cognitive improvement." *Biomolecules* 11.10 (2021): 1520.

Το ΘΥΒΟ επηρεάζει διάφορες μοριακές και κυτταρικές οδούς που είναι σημαντικές για την κυτταρική και νευρωνική αποκατάσταση, συμπεριλαμβανομένης της νευροπροστασίας μέσω SIRT1, του οξειδωτικού στρες μέσω του SIRT1 και Nrf-2, απόπτωσης μέσω SIRT1, νευρογένεσης μέσω Wnt3. Τα πράσινα πλαίσια στην Εικόνα 37 αντιπροσωπεύουν πρωτεΐνες και διαδικασίες που παρουσιάζουν υπερέκφραση. Τα κόκκινα πλαίσια αντιπροσωπεύουν πρωτεΐνες και διαδικασίες που παρουσιάζουν υποέκφραση.

4.3 Ανάλυση με Τεχνικές Μηχανικής Μάθησης

γονιδιωματικών παραγόντων που επηρεάζονται από ΘΥΒΟ στη Νόσο PD

Ο σκοπός του της Ενότητας αυτής είναι να διερευνηθεί η συσχέτιση Γονιδίων και ΘΥΒΟ στην Νόσο του Πάρκινσον με Τεχνικές Μηχανικής Μάθησης. Η έρευνα για το θέμα αυτό

υπό την προοπτική της Μοριακής Βιολογίας σε συνδυασμό με τη δυναμική της Μηχανικής Μάθησης, βρίσκεται σε εμβρυικό στάδιο.

Επιχειρείται λοιπόν εδώ μια προσέγγιση της συσχέτισης στην αλλαγή της γονιδιακής έκφρασης στους PD πάσχοντες υπό ΘΥΒΟ. Αφού πραγματοποιήθηκε μια βιβλιογραφική μελέτη, διερευνήθηκε με Τεχνικές Μηχανικής Μάθησης η ταυτοποίηση βασικών γονιδίων που συσχετίζονται με PD πάσχοντες και ΘΥΒΟ.

Στόχος της καινοτόμου αυτής μεθοδολογίας ήταν να αποσαφηνιστούν οι περίπλοκες σχέσεις μεταξύ αυτών των γονιδίων και των θεραπευτικών επιδράσεων του Υπερβαρικού Οξυγόνου, προσφέροντας μια νέα προοπτική και δυνητικά πρωτοποριακές γνώσεις για τη θεραπεία της Νόσου PD.

Ακολουθεί αναλυτική περιγραφή του σχεδιασμού, των δεδομένων και της μεθοδολογίας που τηρήθηκε. Τέλος παρατίθενται τα συμπεράσματα και οι προτάσεις Μελλοντικής Επέκτασης της Έρευνας αυτής.

ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Προκειμένου να διεξαχθεί η έρευνα χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) data από την μελέτη [214] της Novac και των συνεργατών της.

Οι ανωτέρω Μελετητές (Novak et al) χρησιμοποίησαν αυτό το Σύνολο Δεδομένων (Data set) scRNA-seq για να εμβαθύνουν στα προφίλ έκφρασης αυτών των νευρώνων, με στόχο να αποκαλύψουν τα υποκείμενα μοριακά δίκτυα που σχετίζονται με την παθολογία της νόσου του Πάρκινσον. Τα ευρήματά τους υποδηλώνουν ένα βασικό μοριακό δίκτυο που συνδέεται με την ασθένεια, που αποτελεί μια πολύτιμη πηγή για περαιτέρω εξερεύνηση αυτής της εξουθενωτικής νευρολογικής κατάστασης.

Αυτό το Dataset παρέχει ένα ολοκληρωμένο προφίλ έκφρασης ντοπαμινεργικών νευρώνων του μεσαίου εγκεφάλου που προέρχονται από ανθρώπινα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα (iPSC). Αυτοί οι νευρώνες προέρχονται τόσο από ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον όσο και από υγιή άτομα.

Το υπό εξέταση Dataset δεδομένων scRNA-seq περιελάμβανε συνολικά 4.495 κύτταρα, τα οποία 93 έχουν προφίλ για την έκφρασή τους σε 18.098 γονίδια. Διαχωρίστηκαν σε δύο διακριτές ομάδες, την ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ και την PD ΟΜΑΔΑ. Η κατανομή των κυττάρων σε αυτές τις ομάδες ήταν ελαφρώς ανομοιόμορφη. Η ομάδα ελέγχου συγκροτούνταν από 2.518 κύτταρα, τα οποία αποτελούσαν περίπου το 56% του συνόλου των κυττάρων. Από την άλλη πλευρά, η «ΟΜΑΔΑ PD» περιελάμβανε 1.977 κύτταρα που αποτελούσαν το

υπόλοιπο 44% του συνόλου δεδομένων. Αυτή η απόκλιση στον αριθμό των κυττάρων μεταξύ των δύο συνθηκών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τις μεταγενέστερες αναλύσεις, ειδικά κατά τη σύγκριση των προτύπων γονιδιακής έκφρασης ή την εξαγωγή συμπερασμάτων στατιστικής σημασίας.

Η παρουσία σχεδόν 2.000 κυττάρων στην PD ΟΜΑΔΑ - παρόλο που είναι λιγότερα από αυτά της ΟΜΑΔΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ - παραμένει ένα σημαντικό μέγεθος δείγματος ως υπόστρωμα για ισχυρή ανάλυση. Δεδομένου και του βάθους προφίλ των γονιδίων που έχουν διαμορφωθεί, αυτό το DATASET είναι σε θέση να παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τις μοριακές διαφορές και ομοιότητες μεταξύ των φυσιολογικών κυττάρων (Ομάδα Ελέγχου) και εκείνων που επηρεάζονται από τη νόσο του Πάρκινσον.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ (ΥΒΡΙΔΙΚΗ)

Προκειμένου να διασφαλιστεί ολοκληρωμένη και ισχυρή επιλογή χαρακτηριστικών, εφαρμόστηκε μια υβριδική Μεθοδολογία δικής μας επινόησης η οποία συνδυάζει τα πλεονεκτήματα τόσο της παραδοσιακής ανάλυσης διαφορικής γονιδιακής έκφρασης **Differential Gene Expression (DEG)** όσο και των Τεχνικών Μηχανικής Μάθησης. Η ανάλυση DEG προσφέρει μια θεμελιώδη κατανόηση εντοπίζοντας γονίδια που παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές έκφρασης, λειτουργώντας ως αρχικό φίλτρο για την αναγνώριση πιθανών Κρίσιμων Παραγόντων με «Ρόλο Κλειδί» Από την άλλη πλευρά, η **Variable Importance (VI)** (Μεταβλητής Σημασίας (VI) από τη Μηχανική Μάθηση παρέχει μια προοπτική βάσει δεδομένων, δίνοντας έμφαση στα γονίδια που έχουν τη μεγαλύτερη επιρροή στην προγνωστική μοντελοποίηση. Βασιζόμενοι σε αυτό το σκεπτικό, ενσωματώσαμε ένα ensemble voting scheme « συνολικό σχήμα εκλογής» έτσι ώστε να δημιουργήσουμε μια πιο ισχυρή κατάταξη γονιδίων. Αυτή η προσέγγιση όχι μόνο ενοποιεί τις γνώσεις και από τις δύο μεθοδολογίες, αλλά επίσης δίνει προτεραιότητα στα γονίδια που συνδέονται στενά με την PD.

Differential Gene Expression Analysis

Η διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών άρχισε με την εφαρμογή της δοκιμής Wilcoxon [215]. Αυτή η μη παραμετρική στατιστική δοκιμή χρησιμοποιήθηκε για τον εντοπισμό γονιδίων που εκφράστηκαν διαφορεικά μεταξύ των δειγμάτων PD και υγιών κυττάρων. Το αποτέλεσμα αυτής της δοκιμής μας παρείχε μια ταξινομημένη λίστα γονιδίων με βάση τα επίπεδα σημαντικότητάς τους. Το τεστ Wilcoxon, που συχνά αναφέρεται ως «Δοκιμή Κατάταξης Wilcoxon» ή «δοκιμή Mann-Whitney U», είναι μια μη παραμετρική στατιστική μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη σύγκριση δύο ανεξάρτητων δειγμάτων. Καθορίζει εάν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των διαμέσου των δύο ομάδων. Το τεστ

λειτουργεί ταξινομώντας όλες τις παρατηρήσεις και από τις δύο ομάδες μαζί και στη συνέχεια αθροίζοντας τις τάξεις για τις παρατηρήσεις από κάθε ομάδα ξεχωριστά. Εάν R_1 και R_2 είναι το άθροισμα των βαθμών για την πρώτη και τη δεύτερη ομάδα αντίστοιχα, και τα n_1 και n_2 είναι τα μεγέθη των δύο ομάδων, η στατιστική δοκιμής U δίνεται από τον τύπο

$$U = n_1 n_2 + \frac{n_1(n_1+1)}{2} - R_1.$$

Το τεστ Wilcoxon είναι ιδιαίτερα χρήσιμο όταν τα δεδομένα δεν πληρούν τις υποθέσεις ενός τεστ t , όπως όταν τα δεδομένα δεν διανέμονται κανονικά.

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΜΑΘΗΣΗΣ

Όσον αφορά την επιλογή χαρακτηριστικών βάσει μηχανικής μάθησης, χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος XGBoost [216].

Είναι ένα πλαίσιο ενισχυτικό της βαθμίδας, για να βελτιώσουμε περαιτέρω την επιλογή των χαρακτηριστικών μας. Εκπαιδεύοντας το μοντέλο στο σύνολο δεδομένων μας, εξάγαμε τις βαθμολογίες μεταβλητής σημασίας για κάθε γονίδιο. Αυτό μας επέτρεψε να δημιουργήσουμε μια δεύτερη κατάταξη -λίστα γονιδίων, αυτή τη φορά με βάση τη σημασία τους στο προγνωστικό μοντέλο. Πιο συγκεκριμένα, το XGBoost προσφέρει έναν ισχυρό μηχανισμό για την αξιολόγηση της σημασίας των χαρακτηριστικών σε ένα μοντέλο πρόβλεψης μέσω της μέτρησης Variable Importance (VI). Το VI στο XGBoost προέρχεται κυρίως από τον αριθμό των φορών που χρησιμοποιείται ένα χαρακτηριστικό για τον διαχωρισμό των δεδομένων σε όλα τα δέντρα και τη βελτίωση που επιφέρει στο μοντέλο, που συνήθως μετράται ως κέρδος.

Μαθηματικά, εάν το f_i αντιπροσωπεύει ένα χαρακτηριστικό και το $G(f_i)$ υποδηλώνει το κέρδος που φέρνει το f_i όταν χρησιμοποιείται σε διαχωρισμούς, η σημασία $I(f_i)$ του χαρακτηριστικού είναι ανάλογη με το άθροισμα των κερδών σε σχέση με όλα τα splits όπου χρησιμοποιείται το f_i όπου χρησιμοποιείται το f_i . $\propto \sum G(f_i)$. Αυτό το συγκεντρωτικό μέτρο παρέχει μια κατάταξη των χαρακτηριστικών με βάση τη συμβολή τους στην προγνωστική ισχύ του μοντέλου, επιτρέποντας τον εντοπισμό των πιο σημαντικών προγνωστικών παραγόντων στο σύνολο δεδομένων.

Hybrid Ensemble Genes Ranking

Προκειμένου να προκύψει συνδυασμός πληροφοριών όσο από τη δοκιμή Wilcoxon όσο και από τον αλγόριθμο XGBoost, χρησιμοποιήσαμε την καταμέτρηση Borda, ένα consensus-based ensemble voting scheme σχήμα [217].

Λαμβάνοντας τις δύο λίστες ταξινομημένων γονιδίων από τα προηγούμενα βήματα, η μέθοδος μέτρησης Borda μας επέτρεψε να κάνουμε μια πιο ισχυρή και ενοποιημένη κατάταξη. Αυτή η συνδυασμένη κατάταξη αξιοποιεί το δυναμικό τόσο των στατιστικών δοκιμών όσο και της Μηχανικής Μάθησης, διασφαλίζοντας μια ολοκληρωμένη επιλογή χαρακτηριστικών που είναι στατιστικά σημαντικά και συναφή με την προγνωστική μοντελοποίηση. Η καταμέτρηση Borda λειτουργεί με βάση την αρχή της ανάθεσης βαθμών σε στοιχεία (σε αυτήν την περίπτωση, γονίδια) με βάση την κατάταξή τους. Για μια δεδομένη λίστα γονιδίων n , το γονίδιο που βρίσκεται στην κορυφή λαμβάνει n βαθμούς, το επόμενο λαμβάνει $n-1$ βαθμούς και ούτω καθεξής, με το γονίδιο τελευταίας κατάταξης να λαμβάνει 1 βαθμό.

Ας υποδηλώσουμε την κατάταξη από τη δοκιμή Wilcoxon ως RW και από τον ρυθμό αλγορίθμου XGBoost ως RX . Για ένα συγκεκριμένο γονίδιο gi , η βαθμολογία του Borda count $B(gi)$ υπολογίζεται ως:

$$B(gi)=n-RW(gi)+1+n-RX(gi)+1,$$

όπου τα $RW(gi)$ και $RX(gi)$ αντιπροσωπεύουν τις τάξεις των γονιδίων gi στις κατατάξεις Wilcoxon και XGBoost, αντίστοιχα. Αφού υπολογίσουμε τις βαθμολογίες μέτρησης Borda για όλα τα γονίδια, μπορούμε στη συνέχεια να τα ταξινομήσουμε με βάση αυτές τις βαθμολογίες για να εξαγάγουμε μια ενοποιημένη κατάταξη. Αυτή η προσέγγιση συνόλου διασφαλίζει ότι τα γονίδια που είναι τόσο στατιστικά σημαντικά (από τη δοκιμή Wilcoxon) όσο και σημαντικά για την προγνωστική μοντελοποίηση (από το XGBoost) λαμβάνουν υψηλότερες βαθμίδες, παρέχοντας μια πιο ισχυρή και ολοκληρωμένη επιλογή χαρακτηριστικών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Καταλήξαμε σε μια συνδυασμένη λίστα γονιδίων που σχετίζονται στενά με την PD και αποφασίσαμε να εξερευνήσουμε στενά τα 100 κορυφαία γονίδια, καθώς έχει αποδειχθεί ότι στο scRNA-seq, συνήθως μόνο μερικές δεκάδες έως μερικές εκατοντάδες γονίδια παίζουν κεντρικό ρόλο στο σύνολο δεδομένων [218].

Επίσης, εστιάζοντας στα κορυφαία γονίδια, πιθανότατα επικεντρώναστε στα πιο σημαντικά, εκείνα που έχουν τον μεγαλύτερο αντίκτυπο στην PD. Σημαντικό μέρος της μελέτης μας ήταν να δούμε πώς σχετίζονται αυτά τα γονίδια με τη ΘΥΒΟ, γιατί αν γνωρίζουμε ποια γονίδια επηρεάζονται από αυτή τη θεραπεία, θα μπορούσε να βοηθήσει τους γιατρούς να αντιμετωπίσουν την PD πιο αποτελεσματικά στο μέλλον.

Η μελέτη μας είχε τέσσερα μέρη. Αρχικά, εξετάστηκε η απόδοση ταξινόμησης χρησιμοποιώντας τα 100 βασικά γονίδια σχετικά με τη διαφοροποίηση των υγιών δειγμάτων σε σχέση με τα δείγματα της νόσου του Πάρκινσον. Επιπλέον, εξετάσαμε πώς η ΘΥΒΟ επηρεάζει κάθε ένα από τα 100 κορυφαία γονίδια ένα προς ένα. Αυτό μας βοήθησε να καταλάβουμε ποια συγκεκριμένα γονίδια θα μπορούσαν να τεθούν στο επίκεντρο της θεραπείας. Στη συνέχεια, ελέγξαμε πώς τα επιλεγμένα γονίδια μας ταιριάζουν σε μεγαλύτερες ομάδες γονιδίων και πώς μπορεί να συνδέονται με άλλες ασθένειες ή θεραπείες. Αυτό μας έδωσε μια καλύτερη ιδέα για τη μεγαλύτερη εικόνα και πώς λειτουργούν αυτά τα γονίδια στο σώμα. Τέλος, χρησιμοποιήσαμε ένα απλό οπτικό εργαλείο μεγέθυνσης των γονιδίων για να δείξουμε πώς τα κορυφαία γονίδια μας συνδέονται μεταξύ τους μαζί με τις σχετικές οντολογίες γονιδίων.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΠΟΔΟΣΗΣ ΒΑΣΙΚΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ

Classification Performance of Leading Genes

Κύριος άξονας της μελέτης αυτής ήταν ο εντοπισμός των σημαντικών γονιδίων που θα μας βοηθούσαν να κατανοήσουμε τη διαφορά μεταξύ υγιών κυττάρων και εκείνων που επηρεάζονται από τη νόσο του Πάρκινσον (PD). Αφού είχαμε τη λίστα με 100 γονίδια, χρησιμοποιήσαμε ένα εργαλείο που ονομάζεται PyCaret για να δούμε πόσο καλά μπορούσαμε να διαχωρίσουμε ή να ξεχωρίσουμε τα υγιή κύτταρα από τα PD χρησιμοποιώντας μόνο αυτά τα γονίδια (Εικόνα 32). Η PyCaret προσφέρει μια ποικιλία ταξινομητών για σύγκριση στην ενότητα ταξινόμησής της, όπως Logistic Regression, K Nearest Neighbor (KNN), Naive Bayes, Decision Tree, Random Forest, Gradient 1 Boosting Machines, Support Vector Machines (SVM), Linear Discriminant Analysis (LDA), Quadratic Discriminant Analysis (QDA), Ridge Classifier, Extreme Gradient 197 Boosting (XGBoost), Light Gradient Boosting Machine (LightGBM), CatBoost, AdaBoost, Extra Trees, Stochastic GradientGD) και DumS Ταξινομητής.

Η κύρια συμβολή αυτής της εργασίας έγκειται στην ολοκληρωμένη εξέταση της απόδοσης πολλαπλών ταξινομητών στη διάκριση μεταξύ της νόσου του Πάρκινσον (PD) και υγιών κυτταρικών καταστάσεων χρησιμοποιώντας τα προσδιορισμένα βασικά γονίδια. Αξιοποιώντας ένα ποικίλο σύνολο ταξινομητών, που κυμαίνονται από λογιστική παλινδρόμηση έως πιο σύνθετα μοντέλα όπως τα CatBoost και Gradient Boosting Machines,

μπορέσαμε να μετρήσουμε την ευρωστία και την αξιοπιστία αυτών των βασικών γονιδίων ως διακριτικά χαρακτηριστικά. Αυτή η προσέγγιση όχι μόνο υπογραμμίζει τη σημασία των επιλεγμένων γονιδίων, αλλά παρέχει επίσης μια ολιστική άποψη των δυνατοτήτων τους σε διαφορετικά παραδείγματα μηχανικής μάθησης. Η ικανότητα αυτών των γονιδίων να διαχωρίζουν σταθερά το PD από τα υγιή δείγματα σε διάφορους ταξινομητές ενισχύει τη σημασία τους στη σφαίρα της έρευνας για το PD. Αυτή η εργασία, επομένως, θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένα θεμελιώδες βήμα για την κατανόηση της δυνατότητας δυναμικού αυτών των γονιδίων ως βιοδεικτών και προσφέρει ένα προσχέδιο για μελλοντικές μελέτες που στοχεύουν να αξιοποιήσουν τη δύναμη της μηχανικής μάθησης στη βιοϊατρική έρευνα.

Τα αποτελέσματά μας ήταν αρκετά ξεκάθαρα. Χρησιμοποιώντας τα κορυφαία 100 γονίδια που εντοπίσαμε, το εργαλείο ήταν σε θέση να πει ξεκάθαρα τη διαφορά μεταξύ υγιών και PD κυττάρων. Αυτό σημαίνει ότι αυτά τα γονίδια είναι πραγματικά σημαντικά και πιθανόν αποτελούν βασικούς παράγοντες για την κατανόηση της νόσου του Πάρκινσον. Με απλά λόγια, η μελέτη μας δείχνει ότι με τα σωστά γονίδια, μπορούμε εύκολα να εντοπίσουμε τη διαφορά μεταξύ ενός υγιούς κυττάρου και ενός κυττάρου που επηρεάζεται από PD.

Model	Accuracy	AUC	Recall	Prec.	F1	Kappa	MCC	TT (Sec)
Logistic Regression	0.9959	0.9997	0.9964	0.9943	0.9953	0.9916	0.9917	34.7730
CatBoost Classifier	0.9956	1.0000	0.9964	0.9935	0.9950	0.9910	0.9910	98.5940
Extreme Gradient Boosting	0.9952	0.9998	0.9964	0.9928	0.9946	0.9903	0.9903	32.6920
Light Gradient Boosting Machine	0.9933	0.9998	0.9949	0.9900	0.9924	0.9865	0.9865	16.1080
Gradient Boosting Classifier	0.9914	0.9997	0.9906	0.9899	0.9902	0.9826	0.9826	27.2380
Ada Boost Classifier	0.9911	0.9996	0.9863	0.9935	0.9898	0.9819	0.9820	10.8870
SVM - Linear Kernel	0.9832	0.0000	0.9812	0.9807	0.9809	0.9658	0.9660	3.5550
Random Forest Classifier	0.9828	0.9991	0.9920	0.9699	0.9808	0.9653	0.9656	3.5500
Extra Trees Classifier	0.9746	0.9982	0.9863	0.9575	0.9716	0.9486	0.9491	4.5160
Decision Tree Classifier	0.9622	0.9616	0.9566	0.9575	0.9570	0.9232	0.9233	4.0940
Ridge Classifier	0.9431	0.0000	0.9097	0.9590	0.9336	0.8839	0.8849	4.6020
K Neighbors Classifier	0.9428	0.9818	0.9668	0.9097	0.9372	0.8848	0.8865	4.6390
Naive Bayes	0.8856	0.8979	1.0000	0.7953	0.8855	0.7744	0.7955	3.6570
Dummy Classifier	0.5601	0.5000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	2.5160
Quadratic Discriminant Analysis	0.4673	0.5117	0.8815	0.4471	0.5922	0.0214	0.0350	17.2700

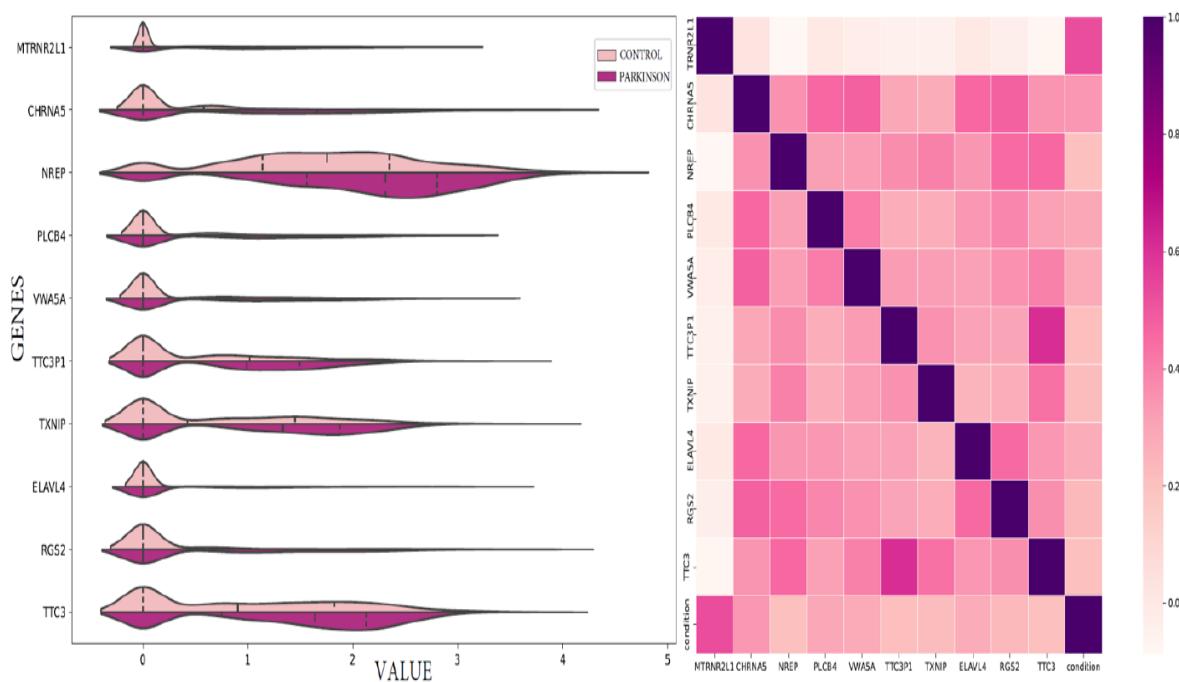
Εικόνα 38. Ταξινόμηση Επιδόσεων των 100 Κορυφαίων Γονιδίων

Ταξινόμηση Επιδόσεων των 100 Κορυφαίων Γονιδίων. Αποτελέσματα από 15 γνωστούς ταξινομητές, που αξιολογήθηκαν με βάση 7 μέτρα απόδοσης παράλληλα με τον χρόνο εκτέλεσής τους. Αυτή η ανάλυση υπογραμμίζει την αποτελεσματικότητα των επιλεγμένων γονιδίων μας στη διάκριση μεταξύ PD και υγιών δειγμάτων σε διάφορα μοντέλα Μηχανικής Μάθησης

ΠΗΓΗ: Eirini Banou, Aristidis G. Vrahatis, Marios G. Krokidis, Panagiotis Vlamos «Machine Learning Analysis of Genomic Factors Influencing Hyperbaric OxygenTherapy in Parkinson's Disease», MDPI, BioMedInformatics 2023

Ανάλυση βάση Γονιδίων

Τα 100 γονίδια που προέκυψαν από την ανάλυσή μας εξετάστηκαν μεμονωμένα για να προσδιοριστούν οι καθιερωμένες ή πιθανές σχέσεις τους με τη νόσο του Πάρκινσον και τις επιπτώσεις του ΘΥΒΟ. Αυτή η στοχευμένη προσέγγιση σχεδιάστηκε για να αποσαφηνίσει τα μοριακά θεμέλια που θα μπορούσαν να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη θεραπευτική απόκριση των ασθενών με Πάρκινσον στη ΘΥΒΟ, παρέχοντας μια βαθύτερη κατανόηση του μηχανισμού της νόσου και των πιθανών σημείων παρέμβασης. Επιπλέον, η κατανομή και οι συσχετισμοί μεταξύ των 10 κορυφαίων γονιδίων απεικονίζονται στην Εικόνα 39 που δείχνει τις δυνατότητές τους στα πλαίσια αυτά.



Εικόνα 39. Συγκριτική Ανάλυση των 10 Βασικών Γονιδίων

Στα αριστερά, απεικονίζεται η κατανομή των επιπέδων έκφρασης για κάθε γονίδιο, τονίζοντας την εξέχουσα θέση τους στο πλαίσιο μας. Στα δεξιά, παρουσιάζονται τα μοτίβα συσχέτισης μεταξύ αυτών των γονιδίων, παρέχοντας πληροφορίες για τη δυναμική τους των συσχετίσεων τους.

ΠΗΓΗ: Eirini Banou, Aristidis G. Vrahatis, Marios G. Krokidis, Panagiotis Vlamos «Machine Learning Analysis of Genomic Factors Influencing Hyperbaric Oxygen Therapy in Parkinson's Disease», MDPI, BioMedInformatics 2023

Πιο συγκεκριμένα, η TXNIP (Thioredoxin Interacting Protein) παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της κυτταρικής οξειδοαναγωγικής ισορροπίας [219].

Με τη σύνδεση με τηθειορεδοξίνη, μια κύρια αντιοξειδωτική πρωτεΐνη, το **TXNIP** αναστέλλει την αντιοξειδωτική του λειτουργία, οδηγώντας δυνητικά σε αυξημένο οξειδωτικό στρες στα κύτταρα. Αυτή η αλληλεπίδραση γίνεται ιδιαίτερα σημαντική στο πλαίσιο της θεραπείας με υπερβαρικό οξυγόνο (ΘΥΒΟ). Δεδομένου ότι η ΘΥΒΟ περιλαμβάνει τη χορήγηση οξυγόνου σε υψηλές πιέσεις, υπάρχει εγγενής αύξηση στην παραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνου Reactive Oxygen Species (ROS). Καθώς το οξειδωτικό στρες έχει αναγνωριστεί ως αίτιο στην παθογένεση της νόσου του Parkinson, η ρύθμιση αυτού του στρες, πιθανώς επηρεασμένη από το TXNIP, μπορεί να είναι κρίσιμη για τον προσδιορισμό των κυτταρικών αποκρίσεων στη ΘΥΒΟ τις θεραπευτικές της επιπτώσεις για την PD.

Το γονίδιο **ELAVL4** (ELAV Like RNA Binding Protein 4), μέλος της οικογένειας των πρωτεϊνών που δεσμεύουν το RNA ELAVL, εκφράζεται κυρίως σε νευρώνες [220].

Η κύρια λειτουργία του περιστρέφεται γύρω από τη σταθεροποίηση του mRNA, μια διαδικασία αναπόσπαστη για τη διαφοροποίηση και τη συντήρηση των νευρώνων. Στη σφαίρα του ΘΥΒΟ, όπου υπάρχει ένα προτεινόμενο νευροπροστατευτικό αποτέλεσμα κυρίως μέσω της ενισχυμένης παροχής οξυγόνου σε υποξικούς ιστούς, ο ρόλος του ELAVL4 στη διατήρηση των νευρώνων γίνεται σημαντικός. Οι νευρώνες, όταν εκτίθενται σε αυξημένα επίπεδα οξυγόνου κατά τη διάρκεια της ΘΥΒΟ, ενδέχεται να αξιοποιήσουν τη σταθεροποιητική επίδραση του ELAVL4, υπογραμμίζοντας τη δυνητική του σημασία. Επιπλέον, σε νευροεκφυλιστικές καταστάσεις όπως η νόσος του Πάρκινσον, όπου η νευρωνική υγεία είναι πρωταρχικής σημασίας, γονίδια όπως το ELAVL4 που ενισχύουν τη νευρωνική λειτουργία θα μπορούσαν να προσφέρουν πληροφορίες για την εξέλιξη της νόσου και τις θεραπευτικές αποκρίσεις.

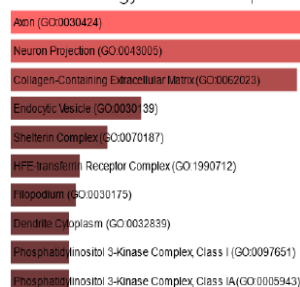
Τέλος, η **XBP1** (X-Box Binding Protein 1), ένας παράγοντας μεταγραφής, ενεργοποιείται ως μέρος της αποδιπλωμένης πρωτεϊνικής απόκρισης (UPR) [221].

Το UPR είναι ένας κυτταρικός μηχανισμός που ενεργοποιείται από τη συσσώρευση ξεδιπλωμένων ή κακώς αναδιπλωμένων πρωτεϊνών μέσα στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ER). Η συνάφεια του XBP1 με την ΘΥΒΟ πηγάζει από τη δυνατότητα της θεραπείας να προκαλεί οξειδωτικές τροποποιήσεις στις πρωτεΐνες, οι οποίες δύναται να οδηγήσουν σε λάθος αναδίπλωση τους. Καθώς το UPR στοχεύει στην αποκατάσταση της κυτταρικής λειτουργίας ενόψει αυτού του πρωτεϊνικού στρες, το XBP1 μπορεί να είναι βασικός παράγοντας σε αυτή τη διαδικασία αποκατάστασης. Αυτό γίνεται ακόμη πιο σημαντικό στη νόσο του Πάρκινσον, όπου η λανθασμένη αναδίπλωση και η συσσώρευση πρωτεϊνών είναι χαρακτηριστικά γνωρίσματα. Η πιθανή ενεργοποίηση του UPR, και κατ' επέκταση ο ρόλος του XBP1, θα μπορούσε να ρίξει φως στον τρόπο με τον οποίο τα κύτταρα του εγκεφάλου του Πάρκινσον ανταποκρίνονται τόσο στη συσσώρευση πρωτεϊνών όσο και σε θεραπείες όπως η ΘΥΒΟ.

Ανάλυση σε Γονιδιακές Οντολογίες, Νόσους και Φαρμακευτικούς όρους

Πραγματοποιήσαμε μια εμπλουτισμένη ανάλυση στα κύρια γονίδια για να εξακριβώσουμε εάν υπήρχε αξιοσημείωτη επικάλυψη με προκαθορισμένα σύνολα γονιδίων από καθιερωμένες οντολογίες (Εικόνα 34). Χρησιμοποιήσαμε την πλατφόρμα EnrichR [222] για να αναλύσουμε το σύνολο γονιδίων μας στο πλαίσιο των διεργασιών κυτταρικών συστατικών GO, χαρτών μονοπατιών, περιγραφών φαρμάκων και όρων ασθενειών. Το EnrichR είναι μια ολοκληρωμένη εφαρμογή web και για φορητές συσκευές που προσφέρει μια σειρά από βιβλιοθήκες γονιδιακών συνόλων, μια μοναδική μέθοδο κατάταξης για εμπλουτισμένους όρους και διάφορες τεχνικές οπτικοποίησης για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων. Η πλατφόρμα περιλαμβάνει 35 βιβλιοθήκες συνόλων γονιδίων, που αντιστοιχούν σε συνολικά 31.026 γονιδιακά σύνολα που καλύπτουν ολόκληρο το γονιδίωμα και το πρωτεόμιο του ανθρώπου και του ποντικού. Τυπικά, κάθε σύνολο γονιδίων περιέχει περίπου 350 γονίδια, οδηγώντας σε περισσότερες από έξι εκατομμύρια διασυνδέσεις μεταξύ όρων και γονιδίων. Για την ανάλυση εμπλουτισμού, το EnrichR χρησιμοποιεί την δοκιμή Fisher (Fisher Exact Test), μια τυπική μέθοδο που επικρατεί σε πολλά εργαλεία ανάλυσης εμπλουτισμού. Αυτή η δοκιμή, που βασίζεται σε μια διωνυμική κατανομή, αξιολογεί την πιθανότητα συσχέτισης ενός γονιδίου με ένα συγκεκριμένο σύνολο, υποθέτοντας ανεξαρτησία.

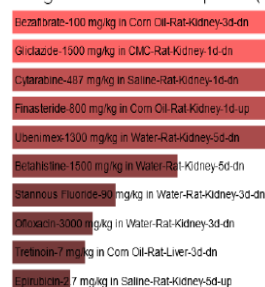
Gene Ontology Cellular Component Terms



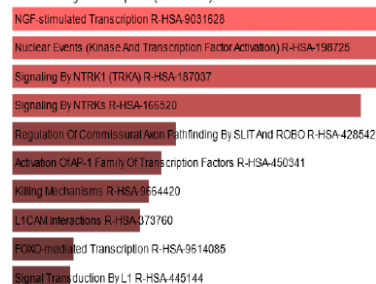
Disease Terms (DisGeNET)



Drug Treatment Descriptors (DrugMatrix)



Pathways Maps (KEGG)



Εικόνα 40. Ανάλυση 100 κορυφαίων γονιδίων

Σε αυτό το σχήμα παρουσιάζεται η συσχέτιση των επιλεγμένων γονιδίων μας με διάφορους όρους Γονιδιακής Οντολογίας (GO), σχολιασμούς ασθενειών και φαρμακευτικές επιπτώσεις. Οι μεγαλύτερες ράβδοι υποδεικνύουν μεγαλύτερη στατιστική σημασία, υπογραμμίζοντας τους πολλαπλούς ρόλους των γονιδίων και την πιθανή θεραπευτική σημασία στο ευρύτερο βιολογικό και ιατρικό πλαίσιο.

ΠΗΓΗ: : Eirini Banou, Aristidis G. Vrahatis, Marios G. Krokidis , Panagiotis Vlamos
«Machine Learning Analysis of Genomic Factors Influencing Hyperbaric Oxygen Therapy in Parkinson's Disease», MDPI , BioMedInformatics 2023

Η ανάλυση εμπλουτισμού με όρους μονοπατιού KEGG αποκαλύπτει αρκετά ενδιαφέροντα μονοπάτια. Ενδεικτικά, η οδός "Μεταγραφής R-HSA-9031628 που διεγείρεται από NGF" υποδηλώνει έναν ρόλο στη σηματοδότηση νευροτροφικών παραγόντων, ο οποίος είναι κρίσιμος για την επιβίωση των νευρώνων και εμπλέκεται στη νόσο του Πάρκινσον [223].

Οι νευροτροφικοί παράγοντες θα μπορούσαν ενδεχομένως να ρυθμιστούν από τη ΘΥΒΟ, οδηγώντας σε νευροπροστατευτικά αποτελέσματα. Επιπλέον, η οδός "Βιοσύνθεση σεροτονίνης και μελατονίνης R-HSA-209931" είναι αξιοσημείωτη, δεδομένου ότι η δυσλειτουργία του σεροτονινεργικού συστήματος παρατηρείται συχνά στη νόσο του Πάρκινσον και η ΘΥΒΟ μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα νευροδιαβιβαστών ή τις βιοσυνθετικές οδούς τους. Και οι δύο οδοί παρέχουν πολύτιμη πληροφόρηση σχετικά με τους πιθανούς μηχανισμούς μέσω των οποίων η ΘΥΒΟ θα μπορούσε να ασκήσει θεραπευτικά αποτελέσματα στη νόσο του Πάρκινσον.

Κατά την εξέταση των όρων του κυτταρικού συστατικού GO, αρκετές κυτταρικές δομές και σύμπλοκα εμφανίζονται ως δυνητικά σχετικές. Συγκεκριμένα, ο όρος «Axon (GO:0030424)»

παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς η αξονική εκφύλιση είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου του Parkinson και οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της ΘΥΒΟ, που μπορεί να επηρεάσει την αξονική υγεία θα μπορούσε να είναι ευεργετική. Ομοίως, η "Προβολή νευρώνων (GO:0043005)" είναι ένας άλλος όρος που ξεχωρίζει, δεδομένου ότι η ακεραιότητα των νευρωνικών προβολών είναι ζωτικής σημασίας για τη σωστή νευρωνική επικοινωνία και η διακοπή της παρατηρείται στη νόσο του Πάρκινσον [224].

Η δυνατότητα της ΘΥΒΟ να διαμορφώνει ή να προστατεύει αυτές τις νευρωνικές δομές θα μπορούσε να παρέχει μια μηχανιστική εικόνα για τις θεραπευτικές επιδράσεις της στο πλαίσιο της νόσου του Πάρκινσον.

Σχετικά με τα φάρμακα, ορισμένα φάρμακα εμφανίζονται ως δυνητικά σχετικά στο πλαίσιο της νόσου του Πάρκινσον και ΘΥΒΟ. Αξίζει να σημειωθεί ότι το "Επινεφρίνη-0,0375 mg/kg σε Saline-Rat-309 Heart-3d-dn" είναι σημαντικό, δεδομένου ότι η επινεφρίνη (αδρεναλίνη) παίζει ρόλο στο αυτόνομο νευρικό σύστημα και η απορρύθμισή της παρατηρείται στη νόσο του Πάρκινσον. Η πιθανή τροποποίηση των επιπέδων της επινεφρίνης ή των οδών της από την ΘΥΒΟ θα μπορούσε να παρέχει πληροφορίες για τα θεραπευτικά της αποτελέσματα. Αρκετές παθήσεις ξεχωρίζουν στο πλαίσιο της νόσου του Πάρκινσον και της ΘΥΒΟ. Το "Νευροβλάστωμα" είναι ιδιαίτερα αξιοσημείωτο, καθώς είναι ένας νευρικός όγκος που θα μπορούσε να παρέχει πληροφορίες για τους νευρικούς μηχανισμούς που ενδεχομένως επηρεάζονται από τη ΘΥΒΟ. Επιπρόσθετα, το «Γλοίωμα», ένας άλλος τύπος όγκου εγκεφάλου, παρουσιάζει ενδιαφέρον, δεδομένου ότι οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της ΘΥΒΟ, που μπορεί να επηρεάσει τη νευρική υγεία ή τους αναπτυξιακούς μηχανισμούς θα μπορούσε να είναι ευεργετική για την κατανόηση των ευρύτερων συνεπειών του σε νευρολογικές καταστάσεις όπως η νόσος του Πάρκινσον.

Αυτά τα ευρήματα όχι μόνο διευκρινίζουν τις πιθανές βιολογικές διεργασίες που επηρεάζονται από τα κυρίαρχα γονίδια που διαχωρίζουν την PD από τις υγιείς καταστάσεις, αλλά προσφέρουν επίσης ένα αρχικό επίπεδο κατανόησης του τρόπου με τον οποίο η ΘΥΒΟ μπορεί να αλληλεπιδράσει με αυτές τις διαδικασίες. Περαιτέρω μελέτες θα μπορούσαν να ρίξουν περισσότερο φως σε αυτές τις συσχετίσεις, ανοίγοντας το δρόμο για στοχευμένες θεραπευτικές στρατηγικές σε PD πάσχοντες.

Ανάλυση βάσει γραφημάτων - Διασυνδεσιμότητα και συσχετίσεις

Στην ανάλυσή μας που βασίζεται σε γράφημα (Εικόνα 35), επικεντρωθήκαμε στην κατανόηση των σχέσεων μεταξύ γονιδίων και των σχετικών γονιδιακών οντολογιών τους, οι οποίες περιγράφουν τους ρόλους τους σε μοριακές λειτουργίες και ευρύτερες βιολογικές διεργασίες. Μια βασική πτυχή αυτού ήταν η εξέταση των αλληλεπιδράσεων γονιδίου-γονιδίου χρησιμοποιώντας δίκτυα αλληλεπίδρασης πρωτεΐνης-πρωτεΐνης (PPI). Αυτά τα δίκτυα PPI παρέχουν μια δομημένη αναπαράσταση του τρόπου με τον οποίο οι πρωτεΐνες και κατ' επέκταση τα γονίδια που τις κωδικοποιούν, αλληλεπιδρούν μέσα σε ένα κύτταρο. Χαρτογραφώντας τα επιλεγμένα μας γονίδια σε αυτά τα δίκτυα, αποκτήσαμε πληροφόρηση για πιθανές λειτουργικές σχέσεις που μπορεί να έχουν αυτά τα γονίδια μεταξύ τους.

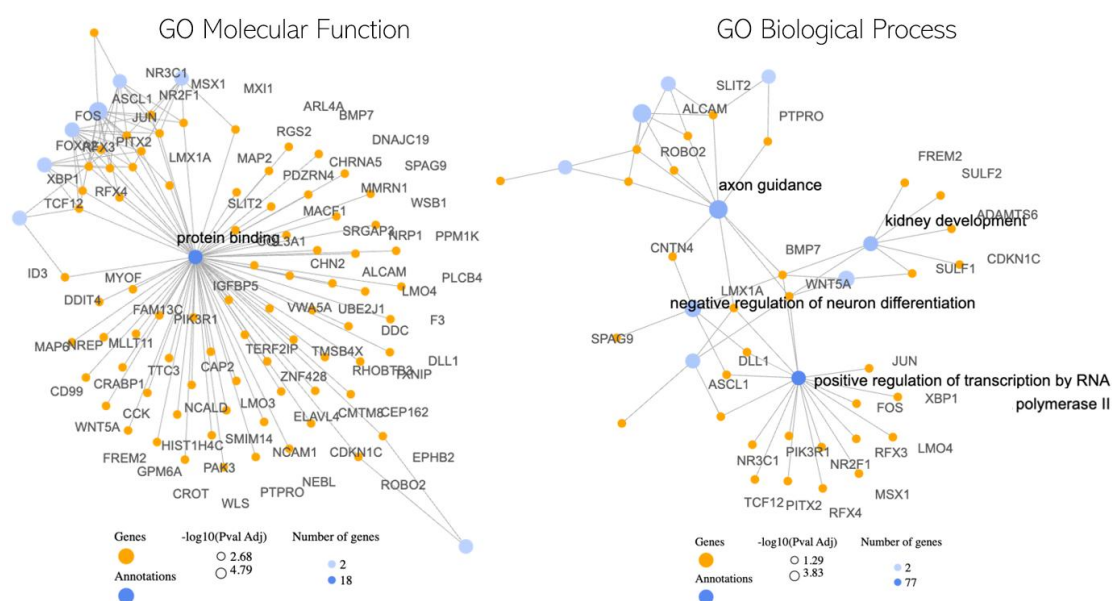
Παράλληλα, στοχεύσαμε να προσδιορίσουμε την θέση των γονιδίων μας σε ευρύτερα βιολογικά πλαίσια. Για να γίνει αυτό, πραγματοποιήσαμε μια ανάλυση εμπλουτισμού, η οποία ελέγχει εάν ορισμένες βιολογικές κατηγορίες ή λειτουργίες είναι πιο κοινές μεταξύ των επιλεγμένων γονιδίων μας από ότι θα περίμενε κανείς τυχαία [225].

Χρησιμοποιήθηκε για το σκοπό αυτό, το τυπικό τεστ υπεργεωμετρικής κατανομής, γνωστό και ως Fisher Exact test, μια ευρέως αποδεκτή στατιστική μέθοδος στην ανάλυση εμπλουτισμού γονιδίων. Συγκρίνοντας το σύνολο των γονιδίων μας με σύνολα αναφοράς, αυτό το τεστ μας βοήθησε να εντοπίσουμε συγκεκριμένες βιολογικές διεργασίες ή μοριακές λειτουργίες στις οποίες πιθανώς εμπλέκονται τα γονίδιά μας.

Στην εξερεύνηση της πιθανής μοριακής αλληλεπίδρασης μεταξύ της θεραπείας με υπερβαρικό οξυγόνο (ΘΥΒΟ) και της νόσου του Πάρκινσον (PD), η ανάλυση που βασίζεται σε γραφήματα αποκάλυψε αρκετά αξιοσημείωτα ευρήματα. Κεντρική παρατήρηση είναι ο έντονος ρόλος του όρου **"Protein Binding"** («Δέσμευση πρωτεϊνών»). Λειτουργώντας ως κόμβος, αυτός ο όρος υποδηλώνει ένα πλέγμα αλληλεπιδράσεων, με πολλά γονίδια όπως τα MAP2, CAP2 και WSB1 να είναι καθοριστικά [226-228]. Η φύση του "Protein Binding" -που μοιάζει με πλήμνη - υποδηλώνει ότι αυτά τα γονίδια μπορεί να είναι βασικά σε πολλές αλληλεπιδράσεις πρωτεΐνης-πρωτεΐνης, δυνητικά ρυθμίζοντας μια ποικιλία κυτταρικών διεργασιών που θα μπορούσαν να επηρεαστούν από το HBOT στο πλαίσιο της PD [229]

Μεταξύ αυτών των γονιδίων, για παράδειγμα, το MAP2 είναι γνωστό για το ρόλο του στη σταθεροποίηση των μικροσωληνίσκων [230], οι οποίοι είναι απαραίτητοι για τη διατήρηση της κυτταρικής δομής και τη διευκόλυνση της ενδοκυτταρικής μεταφοράς. Οποιαδήποτε τροποποίηση στη δραστηριότητά του θα μπορούσε να επηρεάσει την υγεία και τη λειτουργία

των νευρώνων, καθιστώντας το πιθανό στόχο ενδιαφέροντος για την PD και την ανταπόκρισή της στη ΘΥΒΟ. Επιπλέον, άλλοι όροι Γονιδιακής Οντολογίας (GO) που ξεχώρισαν περιλαμβάνουν «καθοδήγηση νευρώνων» [231], «αρνητική ρύθμιση της διαφοροποίησης νευρώνων» [232] και «θετική ρύθμιση της μεταγραφής από την RNA πολυμεράση II» [233]. Η παρουσία «καθοδήγησης άξονα» είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα, καθώς παίζει καθοριστικό ρόλο στη σωστή διαμόρφωση των νευρικών κυκλωμάτων. Διαταραχές σε αυτή τη διαδικασία θα μπορούσαν να συμβάλουν σε νευροεκφυλιστικές καταστάσεις όπως η PD. Η ρύθμιση της διαφοροποίησης και της μεταγραφής των νευρώνων υποδηλώνει περαιτέρω ότι η ΘΥΒΟ μπορεί να επηρεάσει το ευρύτερο τοπίο της γονιδιακής έκφρασης και της νευρωνικής ανάπτυξης στην PD.



Εικόνα 41. Γράφημα Συνδεσιμότητας 100 Κορυφαίων Γονιδίων

Απεικονίζονται οι συσχετίσεις της αλληλεπίδρασης πρωτεΐνης-πρωτεΐνης (PPI) μεταξύ των σημαντικών γονιδίων μας, δίνοντας έμφαση στους διασυνδεδεμένους ρόλους τους. Επιπλέον, οι βασικές οντολογίες γονιδίων επισημαίνονται ως κόμβοι, επιδεικνύοντας τον κεντρικό ρόλο τους στη γεφύρωση πολλαπλών σημαντικών γονιδίων και υπογραμμίζοντας τη βιολογική τους σημασία.

ΠΗΓΗ: : Eirini Banou, Aristidis G. Vrahatis, Marios G. Krokidis, Panagiotis Vlamos «Machine Learning Analysis of Genomic Factors Influencing Hyperbaric Oxygen Therapy in Parkinson's Disease», MDPI, BioMedInformatics 2023

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΜΕ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΜΑΘΗΣΗΣ

Η ολοκληρωμένη μελέτη μας, η οποία ενσωματώνει τόσο τις παραδοσιακές τεχνικές όσο και τις μεθοδολογίες Μηχανικής Μάθησης, έχει διαφωτίσει το περίπλοκο μοριακό τοπίο της νόσου Πάρκινσον (PD) και την πιθανή επιρροή της από την Υπερβαρική Οξυγονοθεραπεία. Συνδυάζοντας την ανάλυση διαφορικής γονιδιακής έκφρασης με τεχνικές μηχανικής μάθησης, εντοπίσαμε βασικά γονίδια, όπως τα **MAP2**, **SLIT2**, **CAP2**, **DDC**, **WSB1** και **MYOF**, που παίζουν σημαντικό ρόλο στην PD και μπορεί να επηρεάζονται από την ΘΥΒΟ. Ο έντονος ρόλος του όρου «**Δέσμευση πρωτεϊνών**», που λειτουργεί ως κόμβος στην ανάλυσή μας, υπογραμμίζει τη σημασία των αλληλεπιδράσεων πρωτεΐνης-πρωτεΐνης για την κατανόηση του θεραπευτικού δυναμικού του HBOT στην PD.

Επιπλέον, η εξερεύνηση σε γονιδιακές οντολογίες και μονοπάτια, όπως η «καθοδήγηση των νευρώνων» και η «αρνητική ρύθμιση της διαφοροποίησης των νευρώνων», έχει παράσχει πληροφορίες για τις ευρύτερες βιολογικές διεργασίες που μπορεί να διαδραματίζουν. Η ανάλυση εμπλουτισμού, αξιοποιώντας το Fisher Exact Test, έχει επισημάνει πιθανές βιολογικές οδούς και αλληλεπιδράσεις φαρμάκων που θα μπορούσαν να είναι καθοριστικές για την κατανόηση των θεραπευτικών μηχανισμών της ΘΥΒΟ στην PD. Ουσιαστικά, τα ευρήματά μας τονίζουν την περίπλοκη αλληλεπίδραση γονιδίων, μονοπατιών και κυτταρικών διεργασιών στην PD και τον τρόπο με τον οποίο θα μπορούσαν να διαμορφωθούν υπό την επίδραση της Θεραπείας Υπερβαρικού Οξυγόνου. Αυτή η έρευνα όχι μόνο προσφέρει μια βαθύτερη κατανόηση των μοριακών μηχανισμών της PD αλλά επίσης ανοίγει το δρόμο για μελλοντικές μελέτες με στόχο τη βελτιστοποίηση των θεραπευτικών στρατηγικών για αυτήν την εξουθενωτική νευροεκφυλιστική διαταραχή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ –ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

ΠΑΡΑΤΙΘΕΤΑΙ εδώ μία σύνοψη του συνολικού πλαισίου που κινήθηκε η εργασία αυτή καθώς και οι κατευθύνσεις για μελλοντική έρευνα που προτείνονται.

5. 1.1 Συμπεράσματα

Επίκεντρο της έρευνας αυτής είναι το φαινόμενο της «Παράδοξης Κίνησης»- κατά το οποίο παρατηρείται μία σύντομη «εξαφάνιση» του παρκινσονισμού υπό την επίδραση κάποιων συνθηκών . Οι συνθήκες αυτές κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες: Απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις, φαρμακευτική αγωγή, υπαγωγή σε Ερεθίσματα. Σύμφωνα με τις πιθανές θεωρητικές ερμηνευτικές προσεγγίσεις τρία εγκεφαλικά κυκλώματα είναι αυτά που εμπλέκονται: το Νοραδρενεργικό Σύστημα, τα Βασικά Γάγγλια και η Παρεγκεφαλίδα. Έχοντας υπόψιν την συνοπτική βιβλιογραφική αναφορά της φυσιολογίας των συστημάτων αυτών καθώς και της αποτύπωσης της λειτουργίας τους στους πάσχοντες από Πάρκινσον, επιχειρήθηκε έρευνα των μεταξύ τους διασυνδέσεων. Διαπιστώθηκε ότι τόσο τα Βασικά Γάγγλια όσο και το Νοραδρενεργικό Σύστημα συνδέονται με την Παρεγκεφαλίδα ενώ το Νοραδρενεργικό Σύστημα δεν συνδέεται με τα Βασικά Γάγγλια. Αυτή στάθηκε η πρώτη σημαντική διαπίστωση της έρευνας αυτής. Έχοντας ως αφετηρία τα άνωθεν περιγραφόμενα στοιχεία για το φαινόμενο KP (τα τρία εγκεφαλικά κυκλώματα που φαίνεται να εμπλέκονται, τις διασυνδέσεις μεταξύ τους , την επίδραση των συνθηκών) προβήκαμε στο σχεδιασμό μιας σχηματική μοντελοποίησης της KP η οποία αποτυπώθηκε ως Σύστημα Input/Output.

Έτσι διαμορφώθηκε ο βασικός άξονας γύρω από τον οποίο περιστράφηκε η παρούσα έρευνα δηλαδή η έρευνα επίδρασης παραμέτρων (Φόβος, Χημικές Ουσίες, Φυτικές Ουσίες και Υπερβαρικό Οξυγόνο) πάνω στα τρία προαναφερόμενα εγκεφαλικά κυκλώματα (κυρίως στο νοραδρενεργικό) ώστε να διαπιστωθεί τί είδους αποτελέσματα επιφέρουν σχετικά με το υπό μελέτη θέμα. Επιλέξαμε να επικεντρωθούμε στην Επίδραση της Θεραπείας με Υπερβαρικό Οξυγόνο καθότι παρουσίαζε μεγαλύτερο ερευνητικό ενδιαφέρον. Παρότι η UHMS (Undersea and Hyperbaric Medical Society) και η FDA (Food and Drug Administration- Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ) δεν έχουν εγκρίνει την

ΘΥΒΟ ως θεραπευτικό μέσο για την PD και η Ευρωπαϊκή Επιτροπή Υπερβαρικής Ιατρικής (ECHM) δεν έχει κάνει σαφή δήλωση, υπάρχει στην βιβλιογραφία μεγάλος αριθμός άρθρων και μελετών που επιχειρηματολογούν υπέρ της χρήσης της προβάλλοντας πολύ ισχυρά επιχειρήματα: Μείωση φλεγμονής, μείωση οξειδωτικού στρες, νευρογένεση, μείωση πόνου, επιτάχυνση επούλωσης, απομάκρυνση επιβλαβών τοξινών, κ.λ.π

Εξάλλου αρκετά ιατρικά κέντρα και κλινικές παγκοσμίως εφαρμόζουν αυτήν την μέθοδο ως βοηθητική-συμπληρωματική της θεραπείας των Παρκινσονικών ασθενών –παρά την μη έγκρισή της για το σκοπό αυτό. Εκτός από την PD, η δράση της ΘΥΒΟ έχει αποδειχτεί ευεργετική σε περιπτώσεις Τραυματικών Εγκεφαλικών Κακώσεων (μείωση της θνησιμότητας, σημαντικές αλλαγές στη αιμάτωση του εγκεφάλου, αλλαγές στην εγκεφαλική δραστηριότητα, βελτίωση ποιότητας ζωής των ασθενών, νευροπλαστικότητα). Πολυάριθμες μελέτες επίσης αναδεικνύουν βελτίωση κλινικών συμπτωμάτων πασχόντων από Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (ΣΚΠ).

Στο επόμενο στάδιο διερευνήθηκε η επίδραση ΘΥΒΟ στα εμπλεκόμενα με ΚΡ εγκεφαλικά κυκλώματα (Νοραδρενεργικό Σύστημα, Βασικά Γάγγλια, Παρεγκεφαλίδα). Διαπιστώθηκε σε μελέτες με ασθενείς που είχαν υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο ότι η ΘΥΒΟ επέφερε σημαντικές νευρολογικές βελτιώσεις μεταξύ των οποίων σημαντική βελτίωση αιμάτωσης των βασικών γαγγλίων καθώς και μείωση του οιδήματος στον εγκέφαλο στα βασικά γάγγλια. Αυτό είναι πολύ σημαντικό γιατί το αιμορραγικό εγκεφαλικό αναφέρεται σε αιμορραγία μέσα στον ιστό του εγκεφάλου που συνήθως πλήττει τα βασικά γάγγλια. Σχετικά με το Νοραδρενεργικό Σύστημα, σε διάφορες μελέτες τονίζεται ότι με κάποιο τρόπο η ΘΥΒΟ αποκατέστησε την νευροχημική ισορροπία και οι ερευνητές θεώρησαν ότι μέρος του μηχανισμού πίσω από τα ευεργετικά αποτελέσματα της ΘΥΒΟ σχετίζεται με την Νοραδρεναλίνη. Σε ότι αφορά στην παρεγκεφαλίδα, στα άρθρα και τις μελέτες γίνεται λόγος για «αύξηση δραστηριότητας στους παρεγκεφαλιδικούς φλοιούς» κατόπιν ΘΥΒΟ.

Ο Υπομέλανας Τόπος ή Locus Coeruleus (blue spot), βρίσκεται στο εγκεφαλικό στέλεχος και είναι η κύρια πηγή νοραδρεναλίνης στον εγκέφαλο. Παράγει λοιπόν νοραδρεναλίνη και μέσω των νοραδρενεργικών του νευρώνων επικοινωνεί - μεταξύ άλλων (ιππόκαμπος, διάφραγμα, αμυγδαλή, νωτιαίο μυελό, υποθάλαμος) - και με την παρεγκεφαλίδα (φλοιός). Μειωμένα επίπεδα της νοραδρεναλίνης στην παρεγκεφαλίδα έχει επισημανθεί ότι οδηγούν σε μειωμένη κινητική απόδοση. Ο Υπομέλανας Τόπος επηρεάζεται στο πρώιμο στάδιο παθολογίας της PD, γεγονός που οδηγεί σε νοραδρενεργική απώλεια έως και 70% στον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα μειωμένη νοραδρενεργική προβολή σε διάφορα τμήματα του εγκεφάλου μεταξύ αυτών και στην παρεγκεφαλίδα.

Τα ως άνω περιγραφόμενα μας οδήγησαν στην διατύπωση μια πιθανής ερμηνείας-που την ονομάσαμε **Υπόθεση Νοραδρεναλίνης**- για τις ευεργετικές επιδράσεις ΘΥΒΟ σε PD πάσχοντες που έχει ως βασικό άξονα την αυξημένη νοραδρεναλίνη. Δηλαδή, λόγω της Θεραπείας με Υπερβαρικό Οξυγόνο τα επίπεδα νοραδρεναλίνης των PD ασθενών αυξάνονται οπότε και η ισορροπία αποκαθίσταται στα νευροχημικά κυκλώματα των PD πασχόντων. Αυτό πιθανολογούμε πως συμβαίνει μέσω της σύνδεσης μεταξύ του νοραδρενεργικού συστήματος και της παρεγκεφαλίδας στην οποία οι νευρώνες του Υπομέλανα Τόπου νευρώνουν την παρεγκεφαλίδα και αυξάνουν τα επίπεδα νοραδρεναλίνης που πρόκειται να μεταφερθούν μέσω της παρεγκεφαλιδικής οδού ([Coeruleo-Cerebellar Pathway](#)). Αυτή η υπόθεση συμφωνεί με την «Αδρενεργική Υπόθεση» που έχει υποστηριχτεί από άλλους ερευνητές και σύμφωνα με την οποία «η θεραπευτική διόρθωση του ελλείμματος της νορεπινεφρίνης μπορεί να μειώσει τις διαταραχές της στάσης σε νευροεκφυλιστικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της PD».

Η Υπόθεση Νοραδρεναλίνης συνοπτικά έχει ως εξής:

PD ασθενείς προ ΘΥΒΟ:

Έλλειμμα Νοραδρεναλίνης

- Κακή Νευροχημική Ισορροπία → Μειωμένη Κινητικότητα

PD ασθενείς κατόπιν ΘΥΒΟ :

Αύξηση Νοραδρεναλίνης

- Καλή Νευροχημική Ισορροπία → Ομαλή Κινητικότητα

Αξιοσημείωτο να αναφερθεί είναι το γεγονός ότι εξ όσων γνωρίζουμε, υπάρχει απουσία άμεσων μετρήσεων της νοραδρενεργικής δραστηριότητας *in vivo*, γεγονός που καθιστά δύσκολη τη διερεύνηση των σχετικών διασυνδέσεων της παρεγκεφαλιδικής νοραδρενεργικής κατάστασης σε ασθενείς με PD και καταδεικνύει την ανάγκη σχεδιασμού περαιτέρω ερευνών.

Με βάση την ευεργετική επίδραση ΘΥΒΟ στην Σκλήρυνση Κατά Πλάκας και σε συνδυασμό με το συλλογισμό που μας καθοδήγησε στην «Υπόθεση Νοραδρεναλίνης» για τους PD πάσχοντες, καταλήξαμε στο ιδιαίτερα σημαντικό συμπέρασμα ότι η Υπόθεση Νοραδρεναλίνης πιθανόν έχει ισχύ και ως ερμηνευτικό θεωρητικό πλαίσιο της ευεργετικής δράσης της Θεραπείας με Υπερβαρικό Οξυγόνο για τους ΣΚΠ ασθενείς. Καταλήξαμε στην υποστήριξη αυτής της θέσης α) διότι οι ευεργετικές επιδράσεις στα μελετώμενα από ΚΡ κυκλώματα για τους PD ασθενείς (βασικά γάγγλια, παρεγκεφαλίδα) διαφαίνεται ότι πιθανώς

ισχύουν και για τους πάσχοντες από Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (με την επιφύλαξη του διακριτού ρόλου των κυκλώματων αυτών σε κάθε μια από τις δύο Νόσους (PD και ΣΚΠ) και β) οι ασθενείς με ΣΚΠ παρουσιάζουν έλλειμμα νοραδρεναλίνης.

Στο επόμενο στάδιο της ερευνητικής μας εργασίας, επικεντρώσαμε την μελέτη μας στην έρευνα της επίδρασης της Θεραπείας με χρήση Υπερβαρικού Οξυγόνου στην έκφραση γονιδίων. Η ΘΥΒΟ επηρεάζει την γονιδιακή έκφραση τόσο σε ηλικιωμένους που δε φέρουν παθολογικές καταστάσεις, όσο και σε ασθενείς. Κατόπιν μελέτης ΘΥΒΟ σε επούλωση των θερμικών εγκαυμάτων οι μετρήσεις έδειξαν ότι η ΘΥΒΟ επέφερε υποέκφραση στα επίπεδα των ICAM-1 mRNA και ICAM-1 serum γεγονός που αποδεικνύει μείωση της περιόδου φλεγμονής τους. Σε μελέτη επανεμφάνισης (ποσοστού υποτροπής) χηλοειδούς μετά από χειρουργική επέμβαση εκτός από ανακούφιση συμπτωμάτων και άλλων παθολογικών διεργασιών- κατόπιν ΘΥΒΟ- καταγράφηκαν σημαντικές αλλαγές στην γονιδιακή έκφραση. Συνολικά 178 γονίδια εμφάνισαν υπερέκφραση και 217 γονίδια εμφάνισαν υποέκφραση στον χηλοειδές ιστό. Τα δέκα γονίδια HUB περιελάμβαναν τα ITGAM, IL-4, IL-6, IL-2, PTPRC, CD86, TNF, CD80, CTLA4 και IL-10. Να αναφερθεί επίσης ότι σε πλήθος κλινικών δοκιμών που έχουν διεξαχθεί μελετώντας την επίδραση τη ΘΥΒΟ σε ασθενείς που έχουν υποστεί ισχαιμικό εγκεφαλικό αναδείχτηκε μείωση της φλεγμονής, μείωση οιδήματος, και αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων όπως στα BDNF, GDNF και NGF, GRX, G6PD.

Γενικά α) «η ΘΥΒΟ βελτιώνει τις συνθήκες οξυγόνωσης των κατεστραμμένων ιστών γεγονός που προκαλεί ακολούθως αντιδράσεις των γονιδίων» και β) «η ΘΥΒΟ μπορεί να αλλάξει τη γονιδιακή έκφραση σε μια σειρά από κυτταρικές οδούς, όπως πχ οι οδοί Nrf2, Integrin και ERK/MAPK οι οποίες οδοί είναι μονοπάτια που περιέχουν έναν αριθμό γονιδίων κρίσιμα για την κυτταρική άμυνα»

Συνοψίζοντας, φάνηκε να ξεχωρίζουν κάποια γονίδια ως προς την αλλαγή έκφρασής τους κατόπιν επίδρασης ΘΥΒΟ. Το ερώτημα που ανέκυψε ως άξιο διερεύνησης ήταν εάν τα γονίδια αυτά παρουσιάζουν κάποιου είδους διασύνδεση με την νόσο του Πάρκινσον. Έτσι για το σκοπό αυτό θεωρήσαμε σκόπιμο σε πρώτο επίπεδο να επιλέξουμε μερικά από τα γονίδια αυτά και σε δεύτερο επίπεδο να διερευνήσουμε εάν παρουσιάζουν κάποια συσχέτιση με την Νόσο του Πάρκινσον [(α) συσχέτιση ΘΥΒΟ → Γονιδίων, (β) Γονίδια → PD]. Εντυπωσιακά αναδείχτηκε ότι σχεδόν όλοι οι γονιδιωματικοί παράγοντες στους οποίους επικεντρωθήκαμε φάνηκε να παρουσιάζουν κάποιου είδους συσχέτιση με την Νόσο PD. Ενδεικτικά παραθέτουμε : 1) DNAJC6, COX-2, TIMP1 διαδραματίζουν θεμελιώδη ρόλο στην παθογένεση της PD 2) VEGF, TNF συσχετίζονται με αυξημένα επίπεδα δεικτών νευροεκφυλισμού/νευροφλεγμονής σε μοντέλα PD 3) IL-6 καθώς και η IL-17A σχετίζονται

με τη σοβαρότητα της νόσου PD και ειδικότερα η IL-6 συσχετίζεται θετικά με την κινητική απόδοση των PD 4) τα επίπεδα των IL-2, IL-10, IL-4, IL-6, TNF και INF ήταν αυξημένα στις ομάδες PD πασχόντων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και η IL-10 εμπλέκεται στην σοβαρότητα της νόσου PD 5) CRP και ESR, IL-1B τα επίπεδά τους, είναι καλοί δείκτες συστηματικής φλεγμονής που μπορεί να έχουν προγνωστική αξία για την PD.

Διάφοροι άλλοι γονιδιωματικοί παράγοντες διαφαίνεται να συσχετίζονται με PD-ΘΥΒΟ όπως π.χ SOD1, GPx, Raf kinase inhibitor protein (RKIP), BCL2, ABCA13 κ.ά

Επειδή η έρευνα για το θέμα αυτό - συσχέτιση Γονιδίων και ΘΥΒΟ στην Νόσο του Πάρκινσον - με Τεχνικές Μηχανικής Μάθησης είναι σχεδόν ανύπαρκτη προβήκαμε στην διερεύνηση με τη χρήση Τεχνικών Μηχανικής Μάθησης της ταυτοποίησης βασικών γονιδίων που συσχετίζονται με PD πάσχοντες και ΘΥΒΟ. Έγινε χρήση ενός συνόλου δεδομένων (Dataset) scRNA-seq που διαχωρίστηκε σε δύο ομάδες (ομάδα έλεγχου κι ομάδα PD) με 2.518 ΚΑΙ 1.977 κύτταρα αντίστοιχα. Προκειμένου να διασφαλιστεί ολοκληρωμένη και ισχυρή επιλογή χαρακτηριστικών, εφαρμόστηκε μια υβριδική Μεθοδολογία με συνδυασμό παραδοσιακής ανάλυσης διαφορικής γονιδιακής έκφρασης **Differential Gene Expression (DEG)** όσο και των Τεχνικών Μηχανικής Μάθησης **Variable Importance (VI)** και καταλήξαμε σε μια πρώτη κατάταξη δεδομένων. Με χρήση του αλγόριθμου XGBoost (για την επιλογή χαρακτηριστικών με TMM) εκπαιδεύσαμε το μοντέλο στο σύνολο δεδομένων μας, εξάγαμε τις βαθμολογίες μεταβλητής σημασίας για κάθε γονίδιο και πήραμε μια δεύτερη κατάταξη-λίστα γονιδίων, αυτή τη φορά με βάση τη σημασία τους στο προγνωστικό μοντέλο. Με την εφαρμογή του τεστ Wilcoxon και της καταμέτρησης Borda καταλήξαμε σε μια συνδυασμένη λίστα γονιδίων που σχετίζονται στενά με την PD. Στο επόμενο βήμα διερευνήθηκαν τα 100 κορυφαία γονίδια μεμονωμένα για να προσδιοριστούν οι καθιερωμένες ή πιθανές σχέσεις τους με τη νόσο του Πάρκινσον και τις επιπτώσεις της ΘΥΒΟ. Χαρακτηριστικά αναφέρουμε το **TXNIP** που οδηγεί δυνητικά σε αυξημένο οξειδωτικό στρες στα κύτταρα, το γονίδιο **ELAVL4** που η κύρια λειτουργία του περιστρέφεται γύρω από τη σταθεροποίηση του mRNA, μια διαδικασία αναπόσπαστη για τη διαφοροποίηση και τη συντήρηση των νευρώνων, η **XBP1** που ενεργοποιείται ως μέρος της αποδιπλωμένης πρωτεϊνικής απόκρισης (UPR). Άλλα βασικά γονίδια που εντοπίστηκαν ως βασικά ήταν τα **MAP2, SLIT2, CAP2, DDC, WSB1 και MYOF**, που παίζουν σημαντικό ρόλο στην PD και μπορεί να επηρεάζονται από την ΘΥΒΟ. Η μελέτη αλληλεπίδρασης αυτών με ΘΥΒΟ θα μπορούσε να ρίξει φως στον τρόπο με τον οποίο τα κύτταρα του εγκεφάλου των PD ασθενών ανταποκρίνονται σε θεραπείες όπως η ΘΥΒΟ και δύναται να προσφέρει σημαντική πληροφόρηση για την εξέλιξη της νόσου και τις θεραπευτικές αποκρίσεις. Ουσιαστικά, τα ευρήματά μας τονίζουν την περίπλοκη αλληλεπίδραση γονιδίων, μονοπατιών και κυτταρικών διεργασιών στην PD και τον τρόπο με τον οποίο θα μπορούσαν να διαμορφωθούν υπό την επίδραση της Θεραπείας Υπερβαρικού Οξυγόνου .

5. 1.2 Μελλοντική Έρευνα

Σχετικά με την διατύπωση της Υπόθεσης Νοραδρεναλίνης, αξιοσημείωτο να αναφερθεί είναι το γεγονός ότι εξ όσων γνωρίζουμε, υπάρχει απουσία άμεσων μετρήσεων της νοραδρενεργικής δραστηριότητας *in vivo*, γεγονός που καθιστά δύσκολη τη διερεύνηση των σχετικών διασυνδέσεων της παρεγκεφαλιδικής νοραδρενεργικής κατάστασης σε ασθενείς με PD.

Καταδεικνύεται η ανάγκη για σχεδιασμό περαιτέρω ερευνών και μεγαλύτερου εύρους μελετών –οι οποίες θα συμπεριλαμβάνουν μετρήσεις νοραδρενεργικής δραστηριότητας- προκειμένου να διαπιστωθεί ακριβέστερα ο ρόλος του νοραδρενεργικού συστήματος σε σχέση με την παρεγκεφαλίδα και να επιβεβαιωθεί (ή όχι) ο ισχυρισμός μας ως προς την Υπόθεση Νοραδρεναλίνης. Επίσης διαφαίνεται η ανάγκη να μελετηθεί η ισχύς της Υπόθεσης Νοραδρεναλίνης καθώς και ο ρόλος της υποξίας στην Σκλήρυνση Κατά Πλάκας αλλά και γενικότερα στις Νευροεκφυλιστικές Ασθένειες.

Να τονίσουμε ακόμη ότι η άποψη του οπτικοκινητικού «εναλλακτικού μονοπατιού» βάδισης που παρέχεται μέσω της παρεγκεφαλίδας παρουσιάζει εξαιρετικό ενδιαφέρον για περαιτέρω έρευνες αλλά επιβάλλεται βέβαια μια διεξοδικότερη καταγραφή και διαχείριση πληροφορίας σχετικής με την αλληλεπίδραση βάδισης –παρεγκεφαλίδας υπό την οπτική γωνία των συγκεκριμένων απαιτήσεων που διαμορφώνονται αναφορικά πάντα με την «Παράδοξη Κίνηση»: Το φαινόμενο αυτό κατά την κρίση μας δεν έχει ερευνηθεί εκτενώς ως προς την ερμηνεία του. Παρά τον μεγάλο όγκο βιβλιογραφίας συγκεκριμένων τύπων Παράδοξης Κίνησης - δεν υπάρχουν μελέτες που να συλλέγουν, να ομαδοποιούν και να ταξινομούν τις αιτίες πρόκλησης του φαινομένου. Μέρος αυτού του κενού προσπάθησε να καλύψει η εργασία αυτή, επιχειρώντας να προσδώσει φως από την οπτική γωνία των εμπλεκόμενων εγκεφαλικών κυκλωμάτων αλλά απατούνται επιπλέον έρευνες προκειμένου να εδραιωθούν τα ευρήματά μας και να αναδειχτούν νέα που ίσως θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ενδιαφέροντα αποτελέσματα στο μέλλον.

Επίσης, η διερεύνηση συσχέτισης Γονιδίων και ΘΥΒΟ στην Νόσο του Πάρκινσον είναι ένα πεδίο που προσφέρεται για περαιτέρω έρευνες προκειμένου να αναδειχτεί ο κρίσιμος ρόλος για την νόσο κάποιων γονιδίων που θα κατευθύνει την επιστημονική κοινότητα στην ανακάλυψη αποτελεσματικότερων θεραπευτικών προσεγγίσεων για τους PD πάσχοντες. Επιπροσθέτως, η έρευνα για το θέμα αυτό υπό την προοπτική της Μοριακής Βιολογίας σε συνδυασμό με τη δυναμική των Τεχνικών Μηχανικής Μάθησης, βρίσκεται σε εμβρυικό στάδιο και υπάρχει ευρύ πεδίο εμβάθυνσης και εμπλουτισμού πληροφόρησης στο πεδίο προκειμένου να παραχθεί πολύτιμη γνώση.

5. 1.3 Λίστα Δημοσιεύσεων

Δημοσιεύσεις σε Διεθνή Περιοδικά-Συνέδρια

- Eirini Banou, Aristidis G. Vrahatis, Marios G. Krokidis , Panagiotis Vlamos «Machine Learning Analysis of Genomic Factors Influencing Hyperbaric Oxygen Therapy in Parkinson's Disease» , *MDPI , BioMedInformatics* 2023
- Banou Eirini "Developing Theoretical Models of Kinesia Paradoxa Phenomenon in Order to Build Possible Therapeutic Protocols for Parkinson's Disease." *Worldwide Congress on "Genetics, Geriatrics and Neurodegenerative Diseases Research"*. Cham: Springer International Publishing, 2022.
- Banou, Eirini. "Hyperbaric oxygen therapy effect on "Kinesia Paradoxa" brain circuits." *GeNeDis 2020: Genetics and Neurodegenerative Diseases* (2021): 139-146.
- Banou, Eirini. "Interconnections and Modeling Schemes of Kinesia Paradoxa." *GeNeDis 2018: Computational Biology and Bioinformatics*. Springer International Publishing, 2020.
- Banou, Eirini. "Kinesia paradoxa: A challenging Parkinson's phenomenon for simulation." *GeNeDis 2014: Neurodegeneration*. Springer International Publishing, 2015.

Βιβλιογραφία

1. Kovacs, Gabor G. "Molecular pathology of neurodegenerative diseases: principles and practice." *Journal of clinical pathology* 72.11 (2019): 725-735.
2. Kovacs, Gabor G. "Concepts and classification of neurodegenerative diseases." *Handbook of clinical neurology*. Vol. 145. Elsevier, 2018. 301-307.
3. Β. Μπράβου, Ιατρός, Επικ. Καθ. Από Σημ. Μαθημάτος «ΜΟΡΙΑΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ. Νευροεκφυλιστικές παθήσεις.» Εργαστήριο-Ανατομικής-Ιστολογίας-Εμβρυολογίας. Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών
4. Raudino, Francesco. "The parkinson disease before James Parkinson." *Neurological Sciences* 33 (2012): 945-948.
5. Calne, D. B., A. Dubini, and G. Stern. "Did Leonardo describe Parkinson's disease?." *The New England Journal of Medicine* 320.9 (1989): 594-594.]
6. Parkinson, J. "Essay on the shaking palsy London: Sherwood." *Nealy and Jones* (1817)
7. Charcot, Jean-Martin. "De la paralysie agitante." *Gaz Hebdomadaire Med Chir* 8 (1861): 765-767.]
8. Χονδρογιώργη, Μαρία. *Άνοια της νόσου Parkinson: το πρότυπο της εξέλιξης της γνωστικής έκπτωσης: κλινικο-απεικονιστική μελέτη*. Diss. Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων. Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής. Τομέας Νευρικού Συστήματος και Αισθητηρίων. Κλινική Νευρολογική, 2020.
9. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967 May;17(5):427-42. doi: 10.1212/wnl.17.5.427. PMID: 6067254.]
10. McGregor, Matthew M., and Alexandra B. Nelson. "Circuit mechanisms of Parkinson's disease." *Neuron* 101.6 (2019): 1042-1056.]
11. Colcher, Amy, and Tanya Simuni. "Clinical manifestations of Parkinson's disease." *Medical Clinics of North America* 83.2 (1999): 327-347.]
12. Πετροπαυλίδης, Δημήτρης, and Γεωργία Τρομπούκη. "Η επίδραση των ασκήσεων πυγμαχίας στην λειτουργική ικανότητα και στην ποιότητα ζωής ατόμων με νόσο Parkinson." (2023).
13. Λεονάρδος Β.Λ. Αθανάσιος. «Διάγνωση και φαρμακευτική θεραπεία της νόσου Parkinson», Ελληνική Εταιρεία Εθνοφαρμακολογίας, Συνέδριο: Το φάβα της Αμοργού και η νόσος του Πάρκινσον | Αμοργός, 27-28 Ιουνίου 2009
14. Σκοδρα, Αναστασία. "Νόσος του Πάρκινσον: Γενετική, Μοριακά Μονοπάτια, Διάγνωση και Θεραπευτική Αντιμετώπιση." (2019).
15. Μαρανής, Σωτήριος. "Μελέτη της ανάπτυξης φαρμακοεπαγόμενων υπερκινησιών σε πειραματικά μοντέλα νόσου Πάρκινσον." (2017).
16. Γκουγκουμάτης, Ιωάννης. "Νευροεκφυλιστικές παθήσεις, μοριακή και γενετική βάση, σύγχρονες εφαρμογές και θεραπευτικές προσεγγίσεις." (2020)
17. Sturkenboom, Ingrid Helena Wilhelmina Maria. *Occupational therapy for people with Parkinson's disease: towards evidence-informed care*. [Sl: sn], 2016.]
18. Han, Fabian, et al. "Development of stem cell-based therapy for Parkinson's disease." *Translational neurodegeneration* 4.1 (2015): 1-13.]
19. Parkinson's disease: Joint EFNS/MDS-ES Guidelines on early (uncomplicated) Parkinson's disease. Oertel W.H et al. *European Hand book of Neurological Management: Volume 1*, 2nd edition. Edited by Gilhus NE. Barnes M.P, Brainin M. Blackwell Publishing Ltd.; 2011 : 217-236.
20. Parkinson's disease: Joint EFNS/MDS-ES Guidelines on late (complicated) Parkinson's disease. Oertel W.H et al. *European Hand book of Neurological Management: Volume 1*, 2nd edition. Edited by Gilhus NE. Barnes M.P, Brainin M. Blackwell Publishing Ltd.; 2011 : 237-267.
21. Στάθης, Παντελής. "Η νόσος Πάρκινσον: θεραπεία." (2008).]
22. Νταλίπη, Ναταλία. *Εφαρμογές βλαστικών κυττάρων στη διάγνωση, πρόγνωση και θεραπεία της νόσου του Parkinson*. MS thesis. 2022.]

23. Cotzias, George C., Paul S. Papavasiliou, and Rosemary Gellene. "Modification of Parkinsonism—chronic treatment with L-dopa." *New England Journal of Medicine* 280.7 (1969): 337-345.]
24. Katzenschlager, Regina, et al. "Mucuna pruriens in Parkinson's disease: a double blind clinical and pharmacological study." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 75.12 (2004): 1672-1677.
25. Manyam, Bala V., Muralikrishnan Dhanasekaran, and Theodore A. Hare. "Neuroprotective effects of the antiparkinson drug Mucuna pruriens." *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives* 18.9 (2004): 706-712.
26. Rai, Sachchida Nand, et al. "Mucuna pruriens in Parkinson's and in some other diseases: recent advancement and future prospective." *3 Biotech* 10 (2020): 1-11.
27. Cilia, Roberto, et al. "Mucuna pruriens in Parkinson disease: A double-blind, randomized, controlled, crossover study." *Neurology* 89.5 (2017): 432-438]
28. Dharmani, Geetika, and Deepika Bhardwaj. "Management of Parkinson's disease through Ayurvedic approach: A case report." *Journal of Ayurveda Case Reports* 5.4 (2022): 183-186.]
29. Karlsborg, Merete, et al. "Duodopa pump treatment in patients with advanced Parkinson's disease." *Dan Med Bull* 57.6 (2010): A4155.
30. Souques, AA. "Rapport sur les syndromes parkinsoniens ", *Rev Neurol* 1921;28:534 – 573.
31. Sacks, Oliver. *ΞΥΙΙΝΗΜΑΤΑ. Καστανιώτης*. 1996. Print.
32. Banou, Eirini. "Kinesia paradoxa: A challenging Parkinson's phenomenon for simulation." *GeNeDis 2014: Neurodegeneration*. Springer International Publishing, 2015.
33. Hammond Thomas C.: New developments: Falls, drooling & exercise in Parkinson's Disease .The Parkinson's Source. Issue 40. APDA magazine (2010)
34. Bonanni, L., et al. "Protracted benefit from paradoxical kinesia in typical and atypical parkinsonisms." *Neurological sciences* 31 (2010): 751-756.
35. Schlesinger, Ilana, Ilana Erikh, and David Yarnitsky. "Paradoxical kinesia at war." *Movement disorders* 22.16 (2007): 2394-2397.
36. Daroff, Robert B.: Paradoxical kinesia. *Movement Disorders* 23.8 .1193-1193. (2008)
37. Luria, Alexander Romanovich. "The nature of human conflicts." (1932).
38. Martin, James Purdon. *The basal ganglia and posture*. Lippincott, 1967
39. Morris, Meg E., et al. "Ability to modulate walking cadence remains intact in Parkinson's disease." *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry* 57.12 (1994): 1532-1534.
40. Azulay, Jean-Philippe, et al. "Visual control of locomotion in Parkinson's disease." *Brain* 122.1 (1999): 111-120.
41. Kelly, Valerie E., et al. "Interaction of levodopa and cues on voluntary reaching in Parkinson's disease." *Movement disorders* 17.1 (2002): 38-44.
42. Hausdorff, Jeffrey M., et al. "Rhythmic auditory stimulation modulates gait variability in Parkinson's disease." *European Journal of Neuroscience* 26.8 (2007): 2369-2375
43. Anzak, Anam, et al. "Improvements in rate of development and magnitude of force with intense auditory stimuli in patients with Parkinson's disease." *European Journal of Neuroscience* 34.1 (2011): 124-132.
44. Arias, Pablo, and Javier Cudeiro. "Effect of rhythmic auditory stimulation on gait in Parkinsonian patients with and without freezing of gait." *PloS one* 5.3 (2010): e9675.
45. Sacks, Oliver. *Musicophilia: Tales of music and the brain*. Chapter 20: Kinetic Melody: Parkinson's Disease and Music Therapy. Random House Digital Inc. (2010).
46. Earhart, Gammon M.: Dance as therapy for individuals with Parkinson disease. *European journal of physical and rehabilitation medicine* 45.2 (2009)
47. Hackney, Madeleine E., and Gammon M. Earhart. : Effects of dance on balance and gait in severe Parkinson disease: a case study. *Disability & Rehabilitation* 32.8 (2010)

48. Carapellotti, Anna M., Rebecca Stevenson, and Michail Doulas. "The efficacy of dance for improving motor impairments, non-motor symptoms, and quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis." *PLoS One* 15.8 (2020): e0236820.
49. Snijders, Anke H., and Bastiaan R. Bloem. "Cycling for freezing of gait." *New England Journal of Medicine* 362.13 (2010): e46.
50. Stummer, Claudia, et al. "The walk-bicycle: A new assistive device for Parkinson's patients with freezing of gait?." *Parkinsonism & Related Disorders* 21.7 (2015): 755-757.
51. De la Fuente-Fernandez, R., S. Lidstone, and A. J. Stoessl. "Placebo effect and dopamine release." *Parkinson's Disease and Related Disorders*. Springer, Vienna, 2006. 415-418.
52. Glickstein, Mitchell, and John Stein: Paradoxical movement in Parkinson's disease. *Trends in neurosciences* 14.11 .480-482. (1991)
53. Szot, Patricia, Allyn Franklin, and Murray A. Raskind. "The noradrenergic system is a major component in Parkinson's disease." *Rana AQ* (2011): 247-72.
54. Chrousos, George P. "Stress and disorders of the stress system." *Nature Reviews Endocrinology* 5.7 (2009): 374-381.
55. Cannon, Walter Bradford. Bodily changes in pain, hunger, fear, and rage. D. Appleton and company, 1915.
56. Frothingham, Mia Belle. "Fight, Flight, Freeze, or Fawn: What This Response Means." *Simply Psychology*, October 6 (2021).
57. Παπανδρέου Α. Μαγδαληνή, «Μελέτη του ρόλου συστατικών των στύλων του φυτού *Crocus sativus* και άλλων ενδημικών ειδών *Crocus* σε νευροπροστατευτικούς μηχανισμούς με έμφαση στη Νόσο του ALZHEIMER» Diss. Παν. Πατρών, 2010
58. Hussain, Laila S., Vamsi Reddy, and Christopher V. Maani. "Physiology, noradrenergic synapse." (2019).
59. Delaville, Claire, Philippe de Deurwaerdère, and Abdelhamid Benazzouz. "Noradrenaline and Parkinson's disease." *Frontiers in systems neuroscience* 5 (2011): 31
60. Szot, Patricia, Allyn Franklin, and Murray A. Raskind. "The noradrenergic system is a major component in Parkinson's disease." *Rana AQ* (2011): 247-72.
61. Schlesinger, Ilana, Ilana Erikh, and David Yarnitsky. "Paradoxical kinesia at war." *Movement Disorders* 22.16 (2007): 2394-2397.
62. Yntema OP, Korf J. "Transient suppression by stress of haloperidol induced catalepsy by the activation of the adrenal medulla." *Psychopharmacology* (1987);91:131-134.
63. Degryse, Ann-D., and Francis C. Colpaert. "Symptoms and behavioral features induced by 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) in an old java monkey [*Macaca cynomolgus fascicularis* (Raffles)]." *Brain research bulletin* 16.5 (1986): 561-571
64. Jankovic, Joseph. "Pathophysiology and clinical assessment of parkinsonian symptoms and signs." *NEUROLOGICAL DISEASE AND THERAPY* 59 (2003): 71-108.
65. Μπαλτήρα, Χρυσήδα. Δομή και λειτουργία των βασικών γαγγλίων: χαρακτηρισμός μονοσυναπτικών σημάτων από την εξωτερική ωχρά σφαίρα σε D1 και D2 κυτταρικούς πληθυσμούς του ραβδωτού σώματος. BS thesis. 2017.
66. Σιδηροπούλου, Κυριακή. "Βασικές αρχές λειτουργίας του νευρικού συστήματος." Αθήνα: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών (2015).
67. Κουτσοκέρα Μαρία. «Μελέτη της φωσφορυλιωμένης υπομονάδας NR2B του υποδοχέα NMDA στο ραβδωτό σώμα του μυός weaver.», MS. Παν. Πατρων , 2006
68. Μιχμίζος, Κωνσταντίνος. «Ανάπτυξη υπολογιστικών και μαθηματικών μοντέλων βιολογικών νευρώνων για τη μελέτη και τον έλεγχο της παθοφυσιολογίας της κίνησης.» Diss. ΕΜΠ, 2011.
69. Σιδηροπούλου, Κυριακή. "Βασικές αρχές λειτουργίας του νευρικού συστήματος." Αθήνα: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών (2015)

70. Obeso, José A., et al. "Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease." *Trends in neurosciences* 23 (2000): S8-S19.
71. De la Fuente-Fernández, Raúl, et al. "Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease." *Science* 293.5532 (2001): 1164-1166
72. De la Fuente-Fernández, Raúl, et al. "Dopamine release in human ventral striatum and expectation of reward." *Behavioural brain research* 136.2 (2002): 359-363.
73. De la Fuente-Fernandez, R., S. Lidstone, and A. J. Stoessl. "Placebo effect and dopamine release." *Parkinson's Disease and Related Disorders*. Springer Vienna, 2006. 415-418.
74. Pollo, Antonella, Elisa Carlino, and Fabrizio Benedetti. "Placebo mechanisms across different conditions: from the clinical setting to physical performance." *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 366.1572 (2011): 1790-1798
75. Strafella, Antonio P., Ji Hyun Ko, and Oury Monchi. "Therapeutic application of transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: the contribution of expectation." *Neuroimage* 31.4 (2006): 1666-1672
76. Albus, James S. "A theory of cerebellar function." *Mathematical Biosciences* 10.1-2 (1971): 25-61
77. Timmann, D., et al. "The human cerebellum contributes to motor, emotional and cognitive associative learning. A review." *Cortex* 46.7 (2010): 845-857.
78. Morton, Susanne M., and Amy J. Bastian. "Cerebellar control of balance and locomotion." *The Neuroscientist* 10.3 (2004): 247-259.
79. Mayo Clinic Family Health Book 5th edition, Scott C Litin, May 29, 2018
80. Ataxia: Essential Facts for Patients, patient leaflet, 2017 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS).
81. Wu, Tao, and Mark Hallett. "The cerebellum in Parkinson's disease." *Brain* 136.3 (2013): 696-709.
82. Zhong, Yuke, et al. "A review on pathology, mechanism, and therapy for cerebellum and tremor in Parkinson's disease." *npj Parkinson's Disease* 8.1 (2022): 82.
83. Helmich, Rick C., et al. "Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits?." *Brain* 135.11 (2012): 3206-3226.
84. Galley, Shawna Lynn. A joint compensatory and default mode network closely related to motor performance in Parkinson's disease. Diss. University of British Columbia, 2012.
85. Marsden, Charles D., and Jose A. Obeso. "The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease." *Brain* 117.4 (1994): 877-897.
86. Rascol, O., et al. "The ipsilateral cerebellar hemisphere is overactive during hand movements in akinetic parkinsonian patients." *Brain: a journal of neurology* 120.1 (1997): 103-110.
87. Sara, Susan J. "The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition." *Nature reviews neuroscience* 10.3 (2009): 211
88. Berridge, Craig W., and Barry D. Waterhouse. "The locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes." *Brain research reviews* 42.1 (2003): 33-84.
89. Samuels, Ebony R., and Elemer Szabadi. "Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part I: principles of functional organisation." *Current neuropharmacology* 6.3 (2008): 235-253
90. Banou, Eirini. "Interconnections and Modeling Schemes of Kinesia Paradoxa." *GeNeDis 2018: Computational Biology and Bioinformatics*. Springer International Publishing, 2020
91. Prati, Gabriele, Valeria Catufi, and Luca Pietrantonio. "Emotional and behavioural reactions to tremors of the Umbria-Marche earthquake." *Disasters* 36.3 (2012): 439-451.

92. Alexander, David. "Behavior during earthquakes: A southern Italian example." *International Journal of Mass Emergencies & Disasters* 8.1 (1990): 5-29.
93. Lindell, Michael K., et al. "Immediate behavioural responses to earthquakes in Christchurch, New Zealand, and Hitachi, Japan." *Disasters* 40.1 (2016): 85-111.
94. Steimer, Thierry. "The biology of fear-and anxiety-related behaviors." *Dialogues in clinical neuroscience* 4.3 (2002): 231.
95. Τσικούρη Πηνελόπη, «Άγχος ασθενών με χρόνια καρδιολογικά προβλήματα», Νοέμβριος 2016, ΕΚΠΑ, Ιατρική Σχολή, σελ.35
96. Μαδιανός «Κλινική Ψυχιατρική», Τρίτη Έκδοση, Εκδόσεις Καστανιώτη, 2006
97. Alam, Abdulkader, Zoya Voronovich, and Joseph A. Carley. "A review of therapeutic uses of mirtazapine in psychiatric and medical conditions." *The primary care companion for CNS disorders* 15.5 (2013): 272-55.
98. Sid-Otmane, Lamia, Philippe Huot, and Michel Panisset. "Effect of antidepressants on psychotic symptoms in Parkinson disease: A review of case reports and case series." *Clinical Neuropharmacology* 43.3 (2020): 61-65.
99. Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, Tsuno N, Ozone M, Nakayama K. Mirtazapine improves visual hallucinations in Parkinson's disease: A case report. *Psychogeriatrics* 2013;13:103-7.
100. Godschalx-Dekker JA, Siegers HP. Reduction of parkinsonism and psychosis with mirtazapine: A case report. *Pharmacopsychiatry* 2014;47:81-3.
101. Nagata T, Shinagawa S, Tagai K, Nakayama K. A case in which mirtazapine reduced auditory hallucinations in a patient with Parkinson disease. *Int Psychogeriatr* 2013;25:1199-201
102. Southwick, Steven M., et al. "Yohimbine use in a natural setting: effects on posttraumatic stress disorder." *Biological psychiatry* 46.3 (1999): 442-444.
103. Jabir, Nasimudeen R., et al. "A literature perspective on the pharmacological applications of yohimbine." *Annals of Medicine* 54.1 (2022): 2849-2863.
104. Senard, J. M., et al. "Effects of yohimbine on plasma catecholamine levels in orthostatic hypotension related to Parkinson disease or multiple system atrophy." *Clinical neuropharmacology* 16.1 (1993): 70-76.
105. Richard, Irene Hegeman, et al. "Parkinson's disease: a preliminary study of yohimbine challenge in patients with anxiety." *Clinical neuropharmacology* 22.3 (1999): 172-175.
106. Βλαχάκη, Άννα Μαρία. "Μελέτη και παραγωγή προϊόντων περιποίησης (κρέμες) από συστατικά σταφυλιού όπως οι πολυφαινόλες σε συνδυασμό με αρωματικά φαρμακευτικά βότανα και φυτά (βαλσαμόχορτο και φύλλα καστανιάς)." (2022).
107. Κρεμπενιού, Άννα, and Αθηνά Μανιφάβα. "Χημική σύσταση και βιολογική δράση του Υπερικού." (2021).
108. Στριγγλογιάννη, Μαρία Ι. "Μελέτη των συστατικών του βαλσαμόχορτου (*Hypericum perforatum* L.) και εκχυλισμάτων του σε ελαιόλαδο." (2018).
109. Gomez, del Rio, et al. "Neuroprotective properties of standardized extracts of *Hypericum perforatum* on rotenone model of Parkinson's disease." *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)* 12.5 (2013): 665-679.
110. Mohanasundari, M., and M. Sabesan. "Modulating effect of *Hypericum perforatum* extract on astrocytes in MPTP induced Parkinson's disease in mice." *European Review for Medical & Pharmacological Sciences* 11.1 (2007).
111. Afshin-Majd, Siamak, et al. "Dose-dependent effect of *Hypericum perforatum* extract on motor imbalance following intrastriatal injection of 6-hydroxydopamine in the rat." *Journal of Basic and Clinical Pathophysiology* 4.1 (2016): 23-26.
112. Bennett, Michael H., Ralph E. Stanford, and Robert Turner. "Hyperbaric oxygen therapy for promoting fracture healing and treating fracture non-union." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 11 (2012)

113. Thackham, Jennifer A., DL Sean McElwain, and Robert J. Long. "The use of hyperbaric oxygen therapy to treat chronic wounds: a review." *Wound Repair and Regeneration* 16.3 (2008): 321-330.
114. Vla, Neretin, et al. "Hyperbaric oxygenation in the complex treatment of Parkinson disease." *Zhurnal Nevropatologii i Psikhatrii Imeni SS Korsakova (Moscow, Russia: 1952)* 89.10 (1989): 38-40.
115. Lam, Gretl, et al. "Hyperbaric oxygen therapy: exploring the clinical evidence." *Advances in skin & wound care* 30.4 (2017): 181-190.
116. Neuman, Tom S., and Stephen R. Thom. *Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2008.
117. Krishnamurti, Chandrasekhar. "Historical Aspects of Hyperbaric Physiology and Medicine." *Diving and and Hyperbaric Medicine*. IntechOpen, 2019
118. Gill, A. L., and Chris NA Bell. "Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes." *Qjm* 97.7 (2004): 385-395
119. Smith, George, et al. "Treatment of coal-gas poisoning with oxygen at 2 atmospheres pressure." *The Lancet* 279.7234 (1962): 816-819
120. Edition, Thirteenth. "Hyperbaric Oxygen Therapy Indications." UHMS, Lindell K. Weaver MD, Best Publishing Company
121. Mathieu, Daniel, Alessandro Marroni, and Jacek Kot. "Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment." *Diving and hyperbaric medicine* 47.1 (2017): 24.
122. Harch, Paul G. "New scientific definitions: hyperbaric therapy and hyperbaric oxygen therapy." *Medical Gas Research* 13.2 (2023): 92.
123. Gawdi, Rohin, and Jeffrey S. Cooper. "Hyperbaric contraindications." StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2023.
124. Κιρκέτσου Μ. & Κωνσταντίνου Ε. (2021). Η χρήση του υπερβαρικού οξυγόνου στην αντιμετώπιση των χειρουργικών τραυμάτων. *Ελληνικό Περιοδικό Νοσηλευτικής Επιστήμης* 14(1): 28-38. <https://doi.org/10.24283/hjns.202114>
125. Sen, Suman, and Sheuli Sen. "Therapeutic effects of hyperbaric oxygen: integrated review." *Medical gas research* 11.1 (2021): 30.
126. Valis, Eleftherios, & Dousis, Evangelos. (2020). Treatment and care of post radiation therapy skin lesions with hyperbaric oxygen. *Perioperative nursing (GORNA)*, E-ISSN:2241-3634, 9(3), 141–149. <http://doi.org/10.5281/zenodo.4291690>
127. Atzeni, Fabiola, et al. "Hyperbaric oxygen therapy in fibromyalgia and the diseases involving the central nervous system." *Clin Exp Rheumatol* 38.123 (2020): 0094-0098.
128. Edwards, Melissa L. "Hyperbaric oxygen therapy. Part 1: history and principles." *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 20.3 (2010): 284-288.
129. Jukic I, Mišir M, Mihalj M, Mihaljevic Z, Unfirer S, Kibel D, et al. Mechanisms of HBO-Induced Vascular Functional Changes in Diabetic Animal Models. *Hyperb Oxyg Treat Res Clin Pract Mech Action Focus. BoD–Books on Demand*; 2018;87.
130. Boerema, I. N. W. S. M. F. "Life without blood." *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 7.104 (1960): 949-954.
131. Shinomiya, Nariyoshi, and Yasufumi Asai, eds. *Hyperbaric oxygenation therapy: Molecular mechanisms and clinical applications*. Springer Nature, 2019.
132. Hoggard M, et al. Hyperbaric oxygen treatment on a Parkinson's disease patient: a case study. *Proceedings of the 14th International Congress of Hyperbaric Medicine*, San Francisco, CA, 2002
133. Xu, Jin-Jin, et al. "Hyperbaric oxygen treatment for Parkinson's disease with severe depression and anxiety: A case report." *Medicine* 97.9 (2018)
134. Dunn JE, Lawson DD. In: *Origins of Hyperbaric Medicine*. Brown IW, Cox BGs, editor. Washington, DC: National Research Council; 1966. Effects of Hypobaric and Hyperbaric Oxygen on Experimental Brain Injury; pp. 447–454.

135. Miller JD, Fitch W, Ledingham IM, Jennett WB. The Effect of Hyperbaric Oxygen on Experimentally Increased Intracranial Pressure. *J Neurosurg.* 1970;33:287–296. doi: 10.3171/jns.1970.33.3.0287
136. Zhou Z, Daugherty WP, Sun D, Levasseur JE, Altememi N, Hamm RJ, et al: Protection of Mitochondrial Function and Improvement in Cognitive Recovery in Rats Treated with Hyperbaric Oxygen Following Lateral Fluid-Percussion Injury. *J Neurosurg.* 2007, 106: 687-694.
137. Mink RB, Dutka AJ: Hyperbaric Oxygen after Global Cerebral Ischemia in Rabbits Does Not Promote Brain Lipid Peroxidation. *Crit Care Med.* 1995, 23: 1398-1404. 10.1097/00003246-199508000-00014
138. Rockswold GL, Ford SE, Anderson DC, Bergman TA, Sherman RE: Results of a Prospective Randomized Trial for Treatment of Severely Brain-Injured Patients with Hyperbaric Oxygen. *J Neurosurg.* 1992, 76: 929-934. 10.3171/jns.1992.76.6.0929.
139. Efrati, Shai, et al. "Hyperbaric oxygen induces late neuroplasticity in post stroke patients-randomized, prospective trial." *PloS one* 8.1 (2013): e53716.
140. Boussi-Gross, Rahav, et al. "Hyperbaric oxygen therapy can improve post concussion syndrome years after mild traumatic brain injury-randomized prospective trial." *PloS one* 8.11 (2013): e79995.
141. Tal, Sigal, et al. "Hyperbaric oxygen therapy can induce angiogenesis and regeneration of nerve fibers in traumatic brain injury patients." *Frontiers in human neuroscience* 11 (2017): 508
142. Harch, Paul G., and Virginia McCullough. *The Oxygen Revolution: Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT): The Definitive Treatment of Traumatic Brain Injury (TBI) & Other Disorders.* Hatherleigh Press, 2016.
143. Browne, Paul, et al. "Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity." *Neurology* 83.11 (2014): 1022-1024.
144. Boschetty, V., and J. Cernoch. "Use of hyperbaric oxygen in various neurologic diseases.(Preliminary report)." *Bratislavske Lekarske Listy* 53.3 (1970): 298-302.]
145. Neubauer, R. A. "Treatment of multiple sclerosis with monoplace hyperbaric oxygenation." *The Journal of the Florida Medical Association* 65.2 (1978): 101-101.],
146. Neubauer, R. A. "Exposure of multiple sclerosis patients to hyperbaric oxygen at 1.5-2 ATA. A preliminary report." *The Journal of the Florida Medical Association* 67.5 (1980): 498-504.
147. Pallotta, R., S. Anceschi, and N. Costigliola. "Prospective di terapia iperbarica nella sclerosi a placce." *Ann Med Nav* 85 (1980): 57-62.
148. C, Screni, Zannini D. L'ossigenoterapia iperbarica nel trattamento de sclerosi multile. 1980; Comunicazione al IV Congresso della SIMSI e II ncontro Mediterraneo de Medicine Subacquea ed Iperbarica, Napoli, 24-26 Ottobre.
149. Fischer, Boguslav H., Morton Marks, and Theobald Reich. "Hyperbaric-oxygen treatment of multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study." *New England Journal of Medicine* 308.4 (1983): 181-186.
150. Neubauer, R. A. "What You Never Knew About Multiple Sclerosis and Hyperbaric Oxygen."
151. Bennett, Michael H., and Robert Heard. "Hyperbaric oxygen therapy for multiple sclerosis." *Cochrane database of systematic reviews* 1 (2004)].
152. Moore, Lucy, et al. "Engagement of people with multiple sclerosis to enhance research into the physiological effect of hyperbaric oxygen therapy." *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 43 (2020): 102084
153. Gottlieb, S. F., J. E. Smith, and R. A. Neubauer. "The etiology of multiple sclerosis: a new and extended vascular-ischemic model." *Medical Hypotheses* 33.1 (1990): 23-29
154. Mahad, Don H., Bruce D. Trapp, and Hans Lassmann. "Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis." *The Lancet Neurology* 14.2 (2015): 183-193
155. Halder, Sebok K., and Richard Milner. "Hypoxia in multiple sclerosis; is it the chicken or the egg?." *Brain* 144.2 (2021): 402-410.

156. Khan, Fary, and Bhasker Amatya. "Rehabilitation in multiple sclerosis: a systematic review of systematic reviews." *Archives of physical medicine and rehabilitation* 98.2 (2017): 353-367.
157. Leach, R. M., P. J. Rees, and P. Wilmshurst. "Hyperbaric oxygen therapy." *Bmj* 317.7166 (1998): 1140-1143.
158. Bennett, Michael, and Robert Heard. "Hyperbaric oxygen therapy for multiple sclerosis." *CNS neuroscience & therapeutics* 16.2 (2010): 115-124.
159. Asl, Mina Taghizadeh, et al. "99mTc-ECD brain perfusion SPECT imaging for the assessment of brain perfusion in cerebral palsy (CP) patients with evaluation of the effect of hyperbaric oxygen therapy." *International journal of clinical and experimental medicine* 8.1 (2015): 1101
160. Ostrowski, Robert P., et al. "The efficacy of hyperbaric oxygen in hemorrhagic stroke: experimental and clinical implications." *Archives of medical science: AMS* 13.5 (2017): 1217.
161. Arai, Minako, et al. "The excitement of multiple noradrenergic cell groups in the rat brain related to hyperbaric oxygen seizure." *Acta Medica Okayama* 65.3 (2011): 163-168.
162. Ngai, S. H., et al. "Central nervous system toxicity of hyperbaric oxygen-effects of light, norepinephrine depletion and beta-adrenergic blockade." *Neuropharmacology* 16.10 (1977): 675-679.
163. Sumen-Secgin, G., et al. "Antidepressant-like effect of hyperbaric oxygen treatment in forced-swimming test in rats." *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology* 27.7 (2005): 471-474.
164. Lin, Chen-Cheng, et al. "Hyperbaric oxygen therapy restored traumatic stress-induced dysregulation of fear memory and related neurochemical abnormalities." *Behavioural brain research* 359 (2019): 861-870.
165. Rucci, F. S., M. L. Giretti, and M. La Rocca. "Cerebellum and hyperbaric oxygen." *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 25.4 (1968): 359-371.
166. Barilaro, Giuseppe, et al. "The role of hyperbaric oxygen therapy in orthopedics and rheumatological diseases." *Israel Medical Association Journal* 19.7 (2017): 429-434.
167. Bari, Bilal Abdul, Varun Chokshi, and Katharina Schmidt. "Locus coeruleus-norepinephrine: basic functions and insights into Parkinson's disease." *Neural regeneration research* 15.6 (2020): 1006.
168. Watson, Mark, and James G. McElligott. "Cerebellar norepinephrine depletion and impaired acquisition of specific locomotor tasks in rats." *Brain research* 296.1 (1984): 129-138}
169. Kish, Stephen J., et al. "Cerebellar norepinephrine in patients with Parkinson's disease and control subjects." *Archives of neurology* 41.6 (1984): 612-614.
170. Banou, Eirini. "Hyperbaric oxygen therapy effect on "Kinesia Paradoxa" brain circuits." *GeNeDis 2020: Genetics and Neurodegenerative Diseases* (2021): 139-146.
171. Grimbergen, Yvette AM, et al. "Postural instability in Parkinson's disease: the adrenergic hypothesis and the locus coeruleus." *Expert review of neurotherapeutics*
172. Gottlieb, S. F., and R. A. Neubauer. "Multiple sclerosis: Its etiology, pathogenesis, and therapeutics with emphasis on the controversial use of HBO." *J Hyperbaric Med* 3.3 (1988): 43.
173. Barnes MP, Bates D, Cartlidge NEF, French JM, Shaw DA. Hyperbaric oxygen and multiple sclerosis: short-term results of a placebo-controlled, double blind trial. *Lancet*; Feb 9, 1985:297-300.
174. Barnes MP, Bates D, Cartlidge NEF, et al. Hyperbaric oxygen and multiple sclerosis: final results of a placebo-controlled, double-blind. *J Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 1402-1406.
175. Polak, Paul E., Sergey Kalinin, and Douglas L. Feinstein. "Locus coeruleus damage and noradrenaline reductions in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis." *Brain* 134.3 (2011): 665-677.

176. McSharry, Carolyn. "Noradrenaline deficits suggest novel MS treatments." *Nature Reviews Neurology* 7.4 (2011): 184-184.
177. Hadanny, Amir, et al. "Hyperbaric oxygen therapy induces transcriptome changes in elderly: a prospective trial." *Aging (Albany NY)* 13.22 (2021): 24511.
178. Oley, Mendy Hatibie, et al. "Effects of hyperbaric oxygen therapy on the healing of thermal burns and its relationship with ICAM-1: a case-control study." *Annals of medicine and surgery* 61 (2021): 104-109.
179. Wang, Chun-Hu, et al. "Hyperbaric oxygen treatment on keloid tumor immune gene expression." *Chinese Medical Journal* 134.18 (2021): 2205-2213.
180. Cozene, Blaise, et al. "An extra breath of fresh air: hyperbaric oxygenation as a stroke therapeutic." *Biomolecules* 10.9 (2020): 1279.
181. Ding, Zheng, et al. "Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: a review." *Interventional neurology* 2.4 (2014): 201-211.
182. Liska, Grant M., et al. "A dual role for hyperbaric oxygen in stroke neuroprotection: Preconditioning of the brain and stem cells." *Conditioning medicine* 1.4 (2018): 151.
183. Zhai, Wei-wei, et al. "Hyperbaric oxygen therapy in experimental and clinical stroke." *Medical Gas Research* 6.2 (2016): 111.
184. Godman, Cassandra A., et al. "Hyperbaric oxygen treatment induces antioxidant gene expression." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1197.1 (2010): 178-183.
185. Godman, Cassandra A., et al. "Hyperbaric oxygen induces a cytoprotective and angiogenic response in human microvascular endothelial cells." *Cell Stress and Chaperones* 15.4 (2010): 431-442.
186. Mu, Jun, Paul R. Krafft, and John H. Zhang. "Hyperbaric oxygen therapy promotes neurogenesis: where do we stand?." *Medical gas research* 1.1 (2011): 1-7.
187. Zhang, Tao, et al. "Hyperbaric oxygen therapy improves neurogenesis and brain blood supply in piriform cortex in rats with vascular dementia." *Brain injury* 24.11 (2010): 1350-1357.
188. Fan, Ao, and Jianwei Zhou. "Effect of the combination of donepezil with hyperbaric oxygen therapy and functional rehabilitation training on parkinson's disease dementia and the neurological function system." *Int. J. Clin. Exp. Med* 13 (2020): 5867-5875.
189. Hsu, Hung-Te, et al. "Hyperbaric oxygen therapy improves Parkinson's disease by promoting mitochondrial biogenesis via the SIRT-1/PGC-1 α pathway." *Biomolecules* 12.5 (2022): 661.
190. Mensah-Kane, Paapa, and Nathalie Sumien. "The potential of hyperbaric oxygen as a therapy for neurodegenerative diseases." *GeroScience* 45.2 (2023): 747-756.
191. Shi, Q.; Luo, Q.; Gong, Q.; Wang, G. Effects of rTMS Combined with Hyperbaric Oxygen-acupuncture-rehabilitation Therapy 415 on Motor Function, Serum CRP and Plasma Dopamine in Patients with Parkinson's Disease. *Chin. Gen. Pract.* 2020, 23(27), 3460.
192. Wulansari, Noviana, et al. "Neurodevelopmental defects and neurodegenerative phenotypes in human brain organoids carrying Parkinson's disease-linked DNAJC6 mutations." *Science Advances* 7.8 (2021): eabb1540.
193. Jacquemyn, Julie, et al. "Parkinsonism mutations in DNAJC6 cause lipid defects and neurodegeneration that are rescued by Synj1." *npj Parkinson's Disease* 9.1 (2023): 19.
194. Yasuhara, Takao, et al. "Neurorescue effects of VEGF on a rat model of Parkinson's disease." *Brain research* 1053.1-2 (2005): 10-18.
195. Sultana, Janet, et al. "Intravitreal anti-VEGF drugs and signals of dementia and Parkinson-like events: analysis of the VigiBase Database of spontaneous reports." *Frontiers in pharmacology* 11 (2020): 315.
196. Janelidze, Shorena, et al. "Increased CSF biomarkers of angiogenesis in Parkinson disease." *Neurology* 85.21 (2015): 1834-1842.
197. Tooyama, I., et al. "Loss of basic fibroblast growth factor in substantia nigra neurons in Parkinson's disease." *Neurology* 43.2 (1993): 372-372.

198. Cai, Pingtao, et al. "Inhibition of endoplasmic reticulum stress is involved in the neuroprotective effect of bFGF in the 6-OHDA-induced Parkinson's disease model." *Aging and disease* 7.4 (2016): 336.
199. Fouché, Belinda, et al. "A Novel Mitochondria-Targeting Iron Chelator Neuroprotects Multimodally via HIF-1 Modulation Against a Mitochondrial Toxin in a Dopaminergic Cell Model of Parkinson's Disease." *Molecular Neurobiology* 60.2 (2023): 749-767.
200. Zhang, Ziyang, et al. "Hypoxia inducible factor-1 as a target for neurodegenerative diseases." *Current medicinal chemistry* 18.28 (2011): 4335-4343.
201. Leal, María C., et al. "Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α : reliable targets for protective therapies in Parkinson's disease?." *Frontiers in cellular neuroscience* 7 (2013): 53.
202. Kouchaki E, Kakhaki RD, Tamtaji OR, Dadgostar E, Behnam M, Nikoueinejad H, Akbari H. Increased serum levels of TNF- α and decreased serum levels of IL-27 in patients with Parkinson disease and their correlation with disease severity. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018 Mar;166:76-79. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.01.022. PMID: 29408778.
203. Rathnayake, Dilini, Thashi Chang, and Preethi Udagama. "Selected serum cytokines and nitric oxide as potential multi-marker biosignature panels for Parkinson disease of varying durations: a case-control study." *BMC neurology* 19 (2019): 1-10.
204. Teismann, Peter. "COX-2 in the neurodegenerative process of Parkinson's disease." *Biofactors* 38.6 (2012): 395-397
205. Niranjana, Rituraj, Kaushal Prasad Mishra, and Ashwani Kumar Thakur. "Inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) initiates autophagy and potentiates MPTP-induced autophagic cell death of human neuroblastoma cells, SH-SY5Y: an inside in the pathology of Parkinson's disease." *Molecular neurobiology* 55 (2018): 8038-8050.
206. Lorenzl, Stefan, et al. "Expression of MMP-2, MMP-9, and MMP-1 and their endogenous counterregulators TIMP-1 and TIMP-2 in postmortem brain tissue of Parkinson's disease." *Experimental neurology* 178.1 (2002): 13-20.
207. Chen, Yong-Ren, et al. "Improvement of impaired motor functions by human dental exfoliated deciduous teeth stem cell-derived factors in a rat model of Parkinson's disease." *International journal of molecular sciences* 21.11 (2020): 3807
208. Blum-Degen, Doris, et al. "Interleukin-1 β and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients." *Neuroscience letters* 202.1-2 (1995): 17-20
209. Green, Holly F., Shervin Khosousi, and Per Svenningsson. "Plasma IL-6 and IL-17A correlate with severity of motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease." *Journal of Parkinson's disease* 9.4 (2019): 705-709.
210. Brodacki, Bogdan, et al. "Serum interleukin (IL-2, IL-10, IL-6, IL-4), TNF α , and INF γ concentrations are elevated in patients with atypical and idiopathic parkinsonism." *Neuroscience letters* 441.2 (2008): 158-162.
211. Rathnayake, Dilini, Thashi Chang, and Preethi Udagama. "Selected serum cytokines and nitric oxide as potential multi-marker biosignature panels for Parkinson disease of varying durations: a case-control study." *BMC neurology* 19 (2019): 1-10.
212. Alrafiah, Aziza, et al. "Assessment of the levels of level of biomarkers of bone matrix glycoproteins and inflammatory cytokines from Saudi Parkinson patients." *BioMed research international* 2019 (2019).
213. Mosaad, Mohammed, and Abeer Furayj Aljahdali. "THE ROLE OF INFLAMMATION IN EARLY AND LATE PHASE OF PARKINSON DISEASE." *Pharmacophore* 12.1 (2021).
214. Novak, G.; Kyriakis, D.; Grzyb, K.; Bernini, M. Single-cell transcriptomics of human iPSC differentiation dynamics reveal a core 419 molecular network of Parkinson's disease. *Commun. Biol.* 2022, 5(1), 49

215. Li, Y.; Ge, X.; Peng, F.; Li, W.; Li, J.J. Wilcoxon rank-sum test still outperforms dearseq after accounting for the normalization 421 impact in semi-synthetic RNA-seq data simulation. *bioRxiv* 2022.
216. Chen, T.; He, T.; Benesty, M.; Khotilovich, V.; Tang, Y.; Cho, H.; Zhou, T. Xgboost: extreme gradient boosting. *R package version* 423 0.4-2 2015, 1(4), 1-4
217. Paplomatas, P.; Krokidis, M.G.; Vlamos, P.; Vrahatis, A.G. An ensemble feature selection approach for analysis and modeling 425 of transcriptome data in alzheimer's disease. *Appl. Sci.* 2023, 13(4), 2353.
218. Chatzilygeroudis, K.I.; Vrahatis, A.G.; Tasoulis, S.K.; Vrahatis, M.N. Feature Selection in single-cell RNA-seq data via a Genetic 427 Algorithm. In *Learning and Intelligent Optimization: 15th International Conference, LION 15, Athens, Greece, June 20–25, 2021, 428 Revised Selected Papers 15*. Springer International Publishing 2021, 66-79.
219. Tezgin, D.; Giardina, C.; Perdrizet, G.A.; Hightower, L.E. The effect of hyperbaric oxygen on mitochondrial and glycolytic 430 energy metabolism: the caloristasis concept. *Cell Stress Chaperones* 2020, 25, 667-677.
220. Bowles, K.R.; Silva, M.C.; Whitney, K.; Bertucci, T.; Berling, J.E.; Lai, J.D.; Temple, S. ELAVL4, splicing, and glutamatergic 432 dysfunction precede neuron loss in MAPT mutation cerebral organoids. *Cell* 2021, 184(17), 4547-4563
221. Iwakoshi, N.N.; Lee, A.H.; Glimcher, L.H. The X-box binding protein-1 transcription factor is required for plasma cell dif-434 ferentiation and the unfolded protein response. *Immunol. Rev.* 2003, 194(1), 29-
222. Chen, E.Y.; Tan, C.M.; Kou, Y.; Duan, Q.; Wang, Z.; Meirelles, G.V.; Ma'ayan, A. Enrichr: interactive and collaborative HTML5 436 gene list enrichment analysis
223. Zhou, L.; Too, H.P. Mitochondrial localized STAT3 is involved in NGF induced neurite outgrowth. *PLoS One* 2011, 6(6), e21680
224. Braak, H.; Braak, E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2000, 247, II3-II10
225. Garcia-Moreno, A.; López-Domínguez, R.; Villatoro-García, J.A.; Ramirez-Mena, A.; Aparicio-Puerta, E.; Hackenberg, M.; Pas-440 cual-Montano, A.; Carmona-Saez, P. Functional Enrichment Analysis of Regulatory Elements. *Biomedicines* 2022, 10, 590
226. D'Andrea, M.R.; Ilyin, S.; Plata-Salaman, C.R. Abnormal patterns of microtubule-associated protein-2 (MAP-2) immunolabeling 442 in neuronal nuclei and Lewy bodies in Parkinson's disease substantia nigra brain tissues. *Neurosci. Lett.* 2001, 306(3), 137-140. 443
227. Di Maio, A.; De Rosa, A.; Pelucchi, S.; Garofalo, M.; Marciano, B.; Nuzzo, T.; Usiello, A. Analysis of mRNA and protein levels 444 of CAP2, DLG1 and ADAM10 genes in post-mortem brain of schizophrenia, Parkinson's and Alzheimer's disease patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23(3), 1539. 446
228. Nucifora Jr, F.C.; Nucifora, L.G.; Ng, C.H.; Arbez, N.; Guo, Y.; Roby, E.; Ross, C.A. Ubiquitination via K27 and K29 chains signals 447 aggregation and neuronal protection of LRRK2 by WSB1. *Nat. Commun.* 2016, 7(1), 11792.
229. Ruf, W.P.; Freischmidt, A.; Grozdanov, V.; Roth, V.; Brockmann, S.J.; Mollenhauer, B.; Danzer, K.M. Protein binding partners 449 of dysregulated miRNAs in Parkinson's Disease Serum. *Cells* 2021, 10(4), 791. 450
230. Dehmelt, L.; Halpain, S. The MAP2/Tau family of microtubule-associated proteins. *Genome Biol.* 2005, 6(1), 1-10. 451
231. Lesnick, T.G.; Papapetropoulos, S.; Mash, D.C.; Ffrench-Mullen, J.; Shehadeh, L.; De Andrade, M.; Maraganore, D.M. A genomic 452 pathway approach to a complex disease: axon guidance and Parkinson disease. *PLoS Genet.* 2007, 3(6), e98. 453
232. Pirooznia, S.K.; Wang, H.; Panicker, N.; Kumar, M.; Neifert, S.; Dar, M.A.; Dawson, T.M. Deubiquitinase CYLD acts as a nega-454 tive regulator of dopamine neuron survival in Parkinson's disease. *Sci. Adv.* 2022, 8(13), eabh1824.

233. Majidinia, M.; Mihanfar, A.; Rahbarghazi, R.; Nourazarian, A.; Bagca, B.; Avci, Ç.B. The roles of non-coding RNAs in Parkin-456 son's disease. *Mol. Biol. Rep.* 2016, 43, 1193-1204.

Συντμήσεις

Pk , kp, KP	Kinesia paradoxa (Παράδοξη Κίνηση)
DBS	deep brain stimulation (εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση)
HPA	hypothalamic-pituitary-adrenal axis άξονας υποθαλάμου –υπόφυσης -επινεφριδίων
GPe	globus pallidus external (εξωτερική μοίρα ωχράς σφαίρας)
GPI	globus pallidus internal (εσωτερική μοίρα ωχράς σφαίρας)
STN	subthalamic nucleus (υποθαλαμικός πυρήνας)
SNR	substantia nigra pars reticulata (δικτυωτή μοίρα μέλαινας ουσίας)