



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIURUGÍA**  
**“DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ”**

**“EVALUACION DEL PAPEL DE FACTORES MODULADORES DEL ESTADO  
INFLAMATORIO PERIFERICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE  
PARKINSON”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN  
NEUROLOGÍA**

PRESENTA:

**DR. JOSÉ AURELIO CERÓN MORALES**

TUTOR DE TESIS:

**DRA. AGNÉS ODILE MARIE FLEURY**

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL AGOSTO 2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

DR. JUAN NICASIO ARRIADA MENDICOA  
Director de Enseñanza

---

DR. FERNANDO ZERMEÑO PÖHLS  
Profesor Titular del Curso de Neurología  
Jefe del departamento de Neurología

---

DRA. AGNÉS ODILE MARIE FLEURY  
Tutor  
Médico Adscrito al Departamento de Investigación Clínica  
Unidad Periférica IIBM-INNN

---

DR. JOSÉ AURELIO CERÓN MORALES  
Autor  
Médico Residente de la Especialidad de Neurología

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi tutora, Dra. Agnés Fleury por la gran ayuda brindada en la realización de este trabajo.

## DEDICATORIA

A mis padres Aurelio y Reyna porque todo lo que soy es gracias a su esfuerzo. A mi esposa Arlette por el apoyo y cariño que me ha brindado. Y a Dios por guiar mis pasos.

## ÍNDICE

DEFINICIONES	6
INTRODUCCIÓN	7
ANTECEDENTES	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
HIPÓTESIS	16
OBJETIVOS	17
JUSTIFICACIÓN	18
METODOLOGÍA	19
CONSIDERACIONES ÉTICAS	23
RESULTADOS	24
ANÁLISIS	34
BIBLIOGRAFÍA	35

## DEFINICIONES

TABAQUISMO: Se evaluó el número de paquetes/año fumado (1 paquete año = 1 paquete de 20 cigarrillos fumados cada día durante un año).

ALCOHOLISMO: Se consideraron las siguientes categorías fueron consideradas:

- Ausencia.
- Eventual < a 25 gramos/día en mujeres (5 vasos de vino o 1.5 whisky) o < 35 gramos en hombres (7 vasos de vino o 2 whisky).
- Severo: > a 25 gramos/día en mujeres (5 vasos de vino o 1.5 whisky) o > 35 gramos en hombres (7 vasos de vino o 2 whisky).

MEDIO DE HABITAT:

- Población urbana: comunidad con más de 2500 habitantes.
- Población rural: comunidad con menos de 2500 habitantes.

TOXICO: Sustancia que puede producir algún efecto nocivo sobre un ser vivo, alterando sus equilibrios vitales.

- Exposición crónica: exposición repetida durante más de 3 meses.

PESTICIDA: órgano fosforados, órgano clorados, carbamatos, triazinas.

## INTRODUCCIÓN

Se sabe que diferentes enfermedades neurodegenerativas como lo son la Enfermedad de Alzheimer, la Esclerosis Lateral Amiotrófica y la Enfermedad de Parkinson, se asocian con procesos de neuroinflamación.

La neuroinflamación es un fenómeno multifactorial que puede ser modulado por factores inmunológicos, endocrinológicos, genéticos, higiénico-dietéticos y ambientales. El objetivo de este proyecto es evaluar la relevancia de la neuroinflamación y los factores que la modulan en la progresión de tres enfermedades neurodegenerativas: Alzheimer, Parkinson y Esclerosis lateral amiotrófica; sin embargo para fines de este trabajo se decidió primero el abordaje de la neuroinflamación en la Enfermedad de Parkinson.

Para este propósito se incluirán pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Se realizó un estudio longitudinal de 1 año estudiando las correlaciones entre: 1) la progresión clínica, 2) los parámetros inflamatorios periféricos, y 3) los factores infecciosos y factores ambientales que pueden participar en la modulación de la neuroinflamación, tomando en cuenta a la Enfermedad de Parkinson como parte de un proyecto que contempla el estudio de tres enfermedades neurodegenerativas: Esclerosis Lateral Amiotrófica, Enfermedad de Alzheimer y Enfermedad de Parkinson.

El análisis de la información colectada permite identificar la correlación de biomarcadores periféricos de neuroinflamación con la progresión de la discapacidad clínica, y determinar la relevancia de factores ambientales e infecciosos sistémicos en la progresión de la neuroinflamación y de la enfermedad.



El desarrollo de este proyecto en México, en donde la alta frecuencia de enfermedades infecciosas, los malos hábitos alimenticios, la particular composición genética, la alta contaminación ambiental pudieran promover la neuroinflamación nos permitirá, comparando los resultados obtenidos con estudios similares desarrollados en otros contextos socio-ambientales, generar nuevos conocimientos que deriven en el mejor entendimiento de la progresión de dichas enfermedades lo que incidirá en una mejor forma de tratamiento y enlentecimiento de la progresión de estas enfermedades.

## **ANTECEDENTES**

La incidencia de diferentes patologías neurológicas y psiquiátricas ha ido progresivamente en aumento. Previsiones recientes de la OMS establecen que entre 2005 y 2030, el número de AVAD (Años de vida ajustados a discapacidad) en relación con las demencias y la enfermedad de Parkinson aumentará en un 67% y 25% respectivamente (OMS, 2006).

Existen evidencias experimentales y epidemiológicas que sostienen la participación del fenómeno neuroinflamatorio en la patogenia de diferentes enfermedades neurológicas degenerativas. Entre ellas figuran la enfermedad de Alzheimer (25), la enfermedad de Parkinson (6, 75, 78) y la esclerosis lateral amiotrófica (57).

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por la pérdida de poblaciones neuronales específicas y, a menudo por la acumulación intraneuronal así como extracelular de materiales fibrilares.

La formación de cuerpos de inclusión intracelulares pueden resultar de interacciones anormales de proteína a proteína, plegado de proteínas aberrantes, y / o desregulación de la UPS. Estas condiciones, a menudo se refieren como "proteíopatías", se cree que tienen un papel central en la disfunción neuronal que caracteriza a varias enfermedades neurodegenerativas. Una forma común en el que una serie de eventos moleculares divergentes o celulares (por ejemplo, las mutaciones, la oxidación, el mal plegamiento de proteínas, truncamiento o de agregación), pueden contribuir a la muerte de las neuronas a través de la activación de poblaciones residentes microgliales en regiones específicas del cerebro. (7, 25)

Varios cambios moleculares y celulares que podrían estar implicados en la degeneración neuronal se han identificado, incluyendo proteínas anormales, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la excitotoxicidad, y los procesos de apoptosis. Mecanismos neuroinflamatorios que comparten estas enfermedades probablemente también contribuyen a la cascada de eventos que conducen a la degeneración neuronal.

Estas enfermedades comparten características neuroinflamatorias tales como la elevación de las citocinas proinflamatorias, activación microglial, y la presencia de astrocitos reactivos. La desregulación de la inflamación puede transformarlo en una fuerza lesiva que resulta en eventos, que posteriormente conducen a la muerte neuronal. (7)

La neuroinflamación consiste principalmente en una respuesta inmune innata que implica la activación de las células gliales y la producción central de citoquinas, quimiocinas, prostaglandinas, proteínas de la cascada del complemento, especies reactivas de oxígeno y especies reactivas de nitrógeno

(ROS / RNS) en respuesta a un desafío inmunológico central o periférico. Las características de la neuroinflamación incluyen la presencia de astrocitos reactivos y células microgliales en el sistema nervioso central (SNC).

La neuroinflamación puede ser desencadenada por agregados de proteínas y la formación de inclusiones que surgen de mutaciones (p ej a-sinucleína) o la interrupción del sistema ubiquitina-proteasoma (UPS), por problemas inmunológicos (bacterianos o virales), lesión neuronal (trauma cerebral o accidente cerebrovascular) , u otros factores epigenéticos.

Estos insultos pueden aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica para permitir la infiltración de linfocitos y macrófagos en el parénquima cerebral. Dependiendo del contexto de la duración y tipo de respuesta inflamatoria, puede ser perjudicial o beneficiosa para el individuo. Las respuestas inflamatorias agudas están montadas para limitar el daño y para ayudar en la reparación neuronal. Sin embargo, cuando la inflamación se vuelve crónica, puede conducir a daño neuronal. A nivel molecular, la inflamación aguda en el SNC implica las acciones neuroprotectoras de la microglía, ya que actúa para limitar el daño a los tejidos (como en el ictus isquémico). Por el contrario, la neuroinflamación crónica implica a la microglía y a su vez promueve la generación de ROS / RNS, contribuyendo así a la neurotoxicidad. Estos problemas inflamatorios pueden desencadenar los síntomas clínicos neurológicos o psiquiátricos. Los altos niveles de ciertos mediadores inflamatorios derivados de la microglía (por ejemplo, el TNF- $\alpha$ ) a menudo conducen al estrés oxidativo en las neuronas porque contribuyen a la reducción del glutatión. Además, varias vías de señalización (incluyendo las caspasas) activadas por los factores inflamatorios pueden converger para provocar disfunción mitocondrial y muerte de poblaciones vulnerables a través de apoptosis neuronal o de otras formas de muerte celular programada.

Hay que destacar que estos cambios son poco específicos para una enfermedad como tal, ya que los procesos neuroinflamatorios contribuyen en varias enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, y la parálisis supranuclear progresiva. (6)

Se ha visto que la inflamación crónica contribuye a la progresión de la pérdida de neuronas dopaminérgicas nigrales y al desarrollo de la enfermedad de Parkinson en modelos animales, así pues, debemos de considerar seriamente la posibilidad de que enfermedades inflamatorias crónicas sistémicas en humanos al inicio de la juventud y altamente prevalentes en países desarrollados y subdesarrollados pueden ser el estímulo para neuroinflamación crónica y para el incremento del riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson. La localización de regiones patológicamente vulnerables en la corteza de enfermos con enfermedad de Alzheimer, como son depósitos de amiloide y la habilidad de activar la microglia generando factores inflamatorios tóxicos sugiere un rol patogénico de la misma. (7)

La evidencia apunta que la neuroinflamación juega un mayor rol en la patogénesis de desórdenes neurodegenerativos. (8)

Algunos estudios epidemiológicos han demostrado la participación de factores ambientales para padecer la Enfermedad de Parkinson. Se ha demostrado que los pesticidas inducen degeneración de las neuronas dopaminérgicas, lo cual es utilizado actualmente en modelos animales con Enfermedad de Parkinson. (54). Con base en esto se ha intentado identificar como factor causal la exposición a pesticidas, en un meta análisis que incluyó 19 estudios de casos y controles se

encontró que hay un riesgo aumentado o no asociación de 1.94 OR (14). así como también el vivir en medio rural, trabajar en agricultura y el consumo de agua de pozo se han asociado a un riesgo aumentado de padecer Enfermedad de Parkinson; sin embargo también se ha visto el sesgo de no saber la asociación al uso de pesticidas en el habitat donde se desarrolla esta exposición. Ya se han descrito meta análisis donde se evidencia que la asociación entre pesticidas y Enfermedad de Parkinson es fuerte, pero también se han hallado factores de confusión.

La exposición a manganeso y plomo también se ha descrito como precursora de un síndrome parkinsonismo. Pero en estudios epidemiológicos laborales no se ha encontrado un riesgo aumentado propiamente entre la exposición a plomo, cobre, hierro, mercurio, zinc o manganeso y el desarrollar Enfermedad de Parkinson. (30)

Se ha intentado determinar si alguna profesión podría mediante exposición a tóxicos, aumentar el riesgo de padecer Enfermedad de Parkinson, sin embargo solo hay datos inconsistentes hasta el momento.

Factores de riesgo vascular, como la edad, hipertensión arterial, y otros, producen degeneración vascular, con estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y neurodegeneración (32). Ante este mecanismo fisiopatológico, se ha buscado la asociación entre el desarrollo de Enfermedad de Parkinson e hipertensión arterial; pocos estudios son los realizados pero llama la atención un estudio prospectivo a más de 18 años, el cual encontró un riesgo mayor 1.62 HR en mujeres hipertensas. Aunque si se ha visto una mejor asociación en otra enfermedad neurodegenerativa como lo es la Enfermedad de Parkinson. (14).

No hay evidencia aun de una asociación entre diabetes mellitus y Enfermedad de Parkinson. También se ha buscado la asociación entre distintos tipos de dieta, sin embargo no hay datos suficientes ni claros. (30).

Estudios clínicos han demostrado que la nicotina tiene una función estimulante en las neuronas dopaminérgicas, inhibe la formación de fibrillas de alfa sinucleína y clínicamente mejora algunos síntomas de la Enfermedad de Parkinson; empero el tabaco acelera la atrofia cerebral, reduce la perfusión, aumenta el estrés oxidativo; y en estudios post mortem de pacientes fumadores se ha encontrado tejido con menos número de placas seniles pero con más cambios neurofibrilares. (34)

Se ha demostrado que el ejercicio físico mejora la pérdida neuronal dopaminérgica inducida por tóxicos en modelos murinos de Enfermedad de Parkinson, quizá por una mayor expresión de factores neurotróficos. (35)

Se han intentado asociaciones a diferentes factores ambientales como son las infecciones, el uso de estrógenos, antecedente de traumatismo craneoencefálico, estrés, etc., hallando en algunos una relación causal pobre. (36)

El fenómeno neuroinflamatorio es un fenómeno multifactorial regulado por factores inmunológicos periféricos (16, 58), endocrinológicos (72), genéticos (18) así como factores ambientales (24) particulares de la circunstancia en la que ocurre. La investigación en esta área se encuentra actualmente en pleno desarrollo (42) pero no ha sido evaluada a profundidad en México. Considerando la multifactorialidad del fenómeno neuroinflamatorio, resulta de interés estudiarlo en nuestro medio, considerando las características particulares de las

contaminaciones ambientales infecciosas y no infecciosas así como la heterogeneidad de la composición genética de la población Mexicana. (5,10,12,18,54)

En este contexto, proponemos en este proyecto ahondar en el conocimiento de la participación del fenómeno inmuno-inflamatorio, en las características y evolución de la Enfermedad de Parkinson utilizando un abordaje integral considerando la participación de los factores ambientales, e infecciosos. El conocimiento derivado del estudio de la neuroinflamación en esta enfermedad podría, en el futuro, permitir mejorar el pronóstico de los pacientes afectados a través del uso y/o diseño de estrategias que mejoraran la expectativa y calidad de vida de los pacientes.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- La prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas va en constante aumento.
- Uno de los factores involucrado en la patogenia de estas enfermedades es la neuroinflamación sin que su importancia clínica sea totalmente definida.
- La neuroinflamación es modulada por diferentes factores, entre los cuales podemos citar el estado inflamatorio periférico.}
- La neuroinflamación puede ser modulado por factores inmunológicos, endocrinológicos, genéticos, higiénico-dietéticos y ambientales.
- Aún queda por caracterizar la participación de algunos factores inmunológicos, endocrinológicos, genéticos, higiénico-dietéticos y ambientales en la progresión clínica de pacientes con Enfermedad de Parkinson en población mexicana.
- En este proyecto proponemos evaluar la participación de diferentes factores exógenos y ambientales con potencial modulador del estado inmune periférico en la velocidad de progresión de la Enfermedad de Parkinson.
- En caso de poner en evidencias tales relaciones, podría dar lugar a la concepción de nuevos tratamientos o estrategias terapéuticas o preventivas para la Enfermedad de Parkinson.



## **HIPÓTESIS**

La neuroinflamación es uno de los mecanismos patogénicos implicado en la neurodegeneración y en la agravación de los pacientes afectados por diferentes enfermedades neurodegenerativas.

Estímulos inflamatorios periféricos así como la exposición a ciertos factores ambientales y tóxicos estimulan el sistema inmune periférico, y por este mecanismo podría modular la neuroinflamación e influir en la velocidad de progresión clínica de diferentes enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la Enfermedad de Parkinson.

## OBJETIVOS

En pacientes afectados por tres enfermedades neurodegenerativas (Enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica), siendo motivo de este trabajo reportar en la Enfermedad de Parkinson:

- Determinar los estímulos inflamatorios periféricos que han presentados antes y durante el estudio
- Evaluar la velocidad de progresión de la enfermedad basada en el grado de severidad clínico (escalas internacionales validadas) y el tiempo de evolución.
- Determinar los antecedentes con potencial modulador del estado inmunológico periférico (factores ambientales, exógenos, tóxicos por medio de la utilización de un cuestionario ad-hoc).
- Evaluar las relaciones entre los estímulos inflamatorios y exógenos, y la velocidad de progresión de la enfermedad.

## JUSTIFICACIÓN

Como se ha mencionado, la incidencia de las enfermedades neurodegenerativas va en aumento y desafortunadamente por el momento, los tratamientos con los que se cuenta no son completamente eficientes. La neuroinflamación es uno de los fenómenos que parece estar implicado en la patogénesis de estas enfermedades, aunque sus implicaciones clínicas aún no están claramente definidas. Así como también la participación de factores endocrinológicos, ambientales, tóxicos y otros no se ha caracterizado por completo. Entender mejor las implicaciones clínicas y los mecanismos involucrados en este fenómeno multifactorial nos permitiría tener nuevas opciones terapéuticas. Este proyecto se enmarca en este contexto.

Por medio de un estudio observacional, incluiremos pacientes afectados por Enfermedad de Parkinson y evaluaremos las correlaciones entre su progresión clínica, la existencia de circunstancias pro-inflamatorias y marcadores de inflamación periférica. Así, este proyecto podrá claramente aumentar los conocimientos acerca de la relación neuroinflamación-neurodegeneración, y podrá tener implicaciones clínicas importantes.

## METODOLOGÍA

### a) Diseño

Estudio prospectivo, longitudinal, observacional

### b) Población y muestra

Los pacientes incluidos en este estudio serán pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suarez”. El objetivo es tener estudiado longitudinalmente 50 pacientes padeciendo Enfermedad de Parkinson y compararlos con 20 pacientes controles.

### c) Criterios de selección del estudio

Criterios de inclusión de los pacientes

- Firma de un consentimiento informado. L
- Los criterios del Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK PDSBB, Hughes et al., 1992) serán utilizados para la inclusión de los pacientes con Enfermedad de Parkinson.
- Se utilizara la escala de Hoehn and Yahr (Ramaker et al., 2002) para determinar la gravedad clínica del paciente.

#### d) Variables

En este estudio evaluaremos las correlaciones entre:

- 1) la progresión clínica de los pacientes
- 2) Parámetros inmuno-inflamatorios periféricos
- 3) los factores que pueden modular el fenómeno neuroinflamatorio (infecciosos y ambientales).

A continuación, se enumeran las variables que se definirán:

#### **Caracterización de la progresión clínica.**

La evaluación se realizará mediante la utilización de diferentes escalas. El empleo de estas escalas permitirá establecer un puntaje representativo de la agravación clínica de los pacientes incluidos.

- Dos escalas clínicas serán utilizadas: la escala de Hoehn y Yahr (Ramaker et al., 2002), y la UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating scale; Goetz et al., 2007).

#### **Caracterización de los factores implicados en la modulación de la neuroinflamación.**

- Factores ambientales: Por medio de la aplicación de un cuestionario estandarizado, la información siguiente será recabada: demográfica, exposición a tóxicos, vacunas, enfermedades asociadas, tratamientos recibidos.

e) Análisis Estadístico

La información recabada será colectada en bases de datos utilizando el programa Excel. Los análisis, utilizando el programa SPSS15 tendrán como principales objetivos:

- Evaluar la importancia de los factores demográficos, ambientales e infecciosos en la progresión de la neuroinflamación y de la Enfermedad de Parkinson.
- Evaluar algunos parámetros inflamatorio sistémico asociado a la Enfermedad de Parkinson.

Para cumplir con nuestros objetivos, un análisis estadístico será realizado considerando la progresión clínica como variable dependiente, y los parámetros inflamatorios sistémicos así como los factores “pro-inflamatorios” serán las variables independientes.

Para eso, en particular:

- Se describirán la distribución de las variables inflamatorias recabadas en las muestras de pacientes casos y controles (promedio, DS), en los diferentes tiempos del estudio.
- Se evaluará la existencia de diferencias estadísticas significativas en las variables inflamatorias sistémicas y factores “pro-inflamatorios” (exposición

a contaminantes, tóxicos, vacuna, etc.) .entre los grupos de pacientes casos y controles con diferentes velocidades de progresión clínica, utilizando pruebas paramétricas, T-student, ANOVA, o no paramétrica, prueba de Mann-Whitney, dependiendo de la normalidad de los datos.

- Se realizaran análisis multivariadas para ajustar sobre posibles factores confusores (edad y sexo, entre otros).

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este proyecto cumple con todas las consideraciones éticas enunciadas en la última versión de la declaración de Helsinki (Seúl, Corea 2008). En particular, los pacientes serán incluidos después de dar su consentimiento informado (ver anexo).



## RESULTADOS

### I- Comparación entre pacientes con Parkinson y controles

CARACTERISTICAS	Parkinson (N=50)	Controles (N= 20)	P
Edad	65.6 ± 9.9	63.1 ± 5.6	0.20
Sexo (M/F)	26 (52%) / 24 (48%)	2 (60%) / 8 (40%)	0.54
Rural /urbano	4 (8%) / 46 (92%)	0 / 20 (00%)	0.32
Exposición a tóxicos	17 (34%) / 33 (66%)	2 (10%) / 18 (90%)	0.04
Tiempo de exposición a tóxicos	19.36 ± 14.970	6.00 ± 5.657	0.24
Familiares con enfermedades neurodegenerativas	8 (16%) / 42 (84%)	0 (0%) / 62 (88.6%)	0.09
Vacunación reciente	13 (26.0%) / 37 (74.0%)	3 (15.0%) / 17 (85.0%)	0.53
Edad de menarca	13.50 ± 1.445	13.50 ± 2.330	1.0
Edad de menopausia	47.46 ± 5.861	43.25 ± 8.137	0.12
Número de gestas	4.38 ± 3.076	3.75 ± 2.053	0.6
Número de partos	3.33 ± 2.632	3.25 ± 2.053	0.94
Número de abortos	0.71 ± 1.160	0.38 ± 0.744	0.45

Infertilidad	1 (4%) / 24 (96%)	0 / 8 (100%)	1.0
Uso de hormonas	5 (20%) / 20 (80%)	1 (12.5%) / 7 (87.5%)	1.0
Endocrinopatías	9 (18%) / 41 (82%)	7 (35%) / 54 (77.1%)	0.21
Tabaquismo	12 (24%) / 38 (76%)	6 (30%) / 14 (70%)	0.60
Tiempo de tabaquismo	14.25 ± 12.657	16.67 ± 10.801	0.69
Paquete/año	6.029167 ± 6.9939733	3.541667 ± 5.1730471	0.18
Alcoholismo	8 (20%) / 32 (80%)	3 (15%) / 17 (85%)	0.74
Antecedentes de TCE	12 (24%) / 38 (76%)	3 (15%) / 17 (85%)	0.53
Agua de pozo	20 (40%) / 30 (60%)	2 (10%) / 18 (90%)	0.015
Ejercicio	25 (50%) / 25 (50%)	13 (65%) / 7 (35%)	0.25
Infecciones previas el último año	6 (12%) / 44 (88%)	1 (5%) / 19 (95%)	0.66
Depresión	20 (40%) / 30 (60%)	3 (15%) / 17 (85%)	0.04

Mediante un test de comparación de proporciones, se evaluaron diferentes características de los pacientes donde:

Para edad, sexo, medio de habitad (urbano o rural), tiempo de exposición a tóxicos, familiares con enfermedades neurodegenerativas, vacunación reciente,

edad de menarca, edad de menopausia, numero de gestas, número de partos, numero de abortos, infertilidad, uso de hormonas, endocrinopatías, tabaquismo, tiempo e intensidad de exposición a tabaquismo, alcoholismo, antecedente de trauma craneoencefálico con pérdida del estado de alerta, ejercicio e infecciones previas el último año el valor de **p** resulto por encima de 0.05 lo cual se interpreta como no estadísticamente significativo para determinar una diferencia entre los pacientes con Enfermedad de Parkinson y los casos controles.

Sin embargo, para las variables de exposición a tóxicos, uso de agua de pozo y depresión el valor de **p** mostro significancia estadística.

## II- Comparación en Pacientes con Parkinson con diferentes velocidades de progresión.

Se evaluó entre pacientes con Enfermedad de Parkinson, utilizando el índice de Hoehn and Yahr y el tiempo de evolución del paciente, para intentar determinar la velocidad de progresión de la enfermedad.

Un índice Hy/T entre más alto, indica mayor velocidad de progresión.

	genero	N	Mean	Std. Deviation
índice: Hy / T (+ alto, + rapido)	Masculino	26	.412591	.4181566
	Femenino	24	.649524	.6585596

P= 0.14

Para pacientes con EP del género masculino o femenino no hubo diferencia estadísticamente significativa.

		N	Mean	Std. Deviation
índice: Hy / T (+ alto, + rapido)	Rural	4	.207566	.1346243
	Urbano	46	.554037	.5686428

P= 0.076

Para el medio de habitad, entre rural y urbano; no hubo diferencia estadísticamente significativa.

	Exposición toxico	N	Mean	Std. Deviation
índice: Hy / T (+ alto, + rapido)	SI	17	.340329	.4393323
	NO	33	.622132	.5881078

P= 0.06

Para la exposición a tóxicos, no hubo diferencia estadísticamente significativa.

#### Vacunación recientes

	vaccin rec: 1:Si / 2:no	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
índice: Hy / T (+ alto, + rapido)	1	13	.49552	.673137	.186695
	2	37	.53714	.516211	.084865

P= 0.82

Para el antecedente de vacunación reciente, no hubo diferencia estadísticamente significativa.

	uso hormonas	N	Mean	Std. Deviation
índice: Hy / T (+ alto, + rapido)	si	5	.965556	.9444804
	no	20	.543040	.5611438

P=0.34

Para el uso de hormonas, no hubo diferencia estadísticamente significativa.

	tabaquismo	N	Mean	Std. Deviation
índice: Hy / T (+ alto, + rapido)	si	12	.713046	.7794445
	no	38	.467353	.4595439

P= 0.32

Para la presencia de tabaquismo, no hubo diferencia estadísticamente significativa.

	alcoholismo	N	Mean	Std. Deviation
índice: Hy / T (+ alto, + rapido)	si	8	.269660	.1183677
	no	32	.692424	.6329017

P= 0.095

Para la presencia de alcoholismo, no hubo diferencia estadísticamente significativa.

	TCE	N	Mean	Std. Deviation
índice: Hy / T (+ alto, + rapido)	si	12	.274203	.1370374
	no	38	.605935	.6115309

P= 0.003

Para el antecedente de trauma cráneo encefálico con perdida del estado de alerta, si hubo diferencia estadísticamente significativa.

	ejercicio	N	Mean	Std. Deviation
índice: Hy / T (+ alto, + rapido)	si	25	.446868	.5191006
	no	25	.605771	.5868093

P= 0.32

Para la presencia de ejercicio, no hubo diferencia estadísticamente significativa.

	infecciones previas el ultimo año	N	Mean	Std. Deviation
índice: Hy / T (+ alto, + rapido)	si	6	.583796	.3529523
	no	44	.518481	.5787252

P= 0.79

Para el antecedente de infecciones sistémicas durante el último año de la enfermedad, no hubo diferencia estadísticamente significativa.

	depresión	N	Mean	Std. Deviation
índice: Hy / T (+ alto, + rapido)	si	20	.497149	.5488858
	no	30	.545766	.5661267

P= 0.76

Para la presencia de depresión, no hubo diferencia estadísticamente significativa.

Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson como un índice para medir el grado de relación de dos variables siempre y cuando ambas sean cuantitativas, interpretándose de la siguiente manera:

Si  $r = 1$ , existe una correlación positiva perfecta.

Si  $0 < r < 1$ , existe una correlación positiva.

Si  $r = 0$ , no existe relación lineal.

Si  $-1 < r < 0$ , existe una correlación negativa.

Si  $r = -1$ , existe una correlación negativa perfecta.

		índice: Hy / T (+ alto, + rapido)
menarca edad	Pearson Correlation	.045
	Sig. (2-tailed)	.834
	N	24
menopausia edad	Pearson Correlation	-.127
	Sig. (2-tailed)	.554
	N	24

Numero	Pearson Correlation	-.153
	Sig. (2-tailed)	.475
	N	24
tiempo DE TABAQUISMO EN AÑOS	Pearson Correlation	-.148
	Sig. (2-tailed)	.646
	N	12
paquetes año	Pearson Correlation	-.130
	Sig. (2-tailed)	.688
	N	12

Así tenemos que:

- Para la edad de menarca hay una correlación positiva.
- Para la edad de menopausia hay una correlación negativa.
- Para número de gestas hay una correlación negativa.
- Para el tiempo de tabaquismo en años hay una correlación negativa.
- Para el consumo de tabaco medido en paquetes / año hay una correlación negativa.



**Tabla de contingencia Tipo de toxico \* Pacientes con EP / controles**

			Pacientes con EP / controles		Total
			Parkinson	control	
Tipo de toxico	pesticidas	Recuento	4	1	5
		% dentro de Tipo de toxico	80.0%	20.0%	100.0%
	plasticos industriales	Recuento	2	0	2
		% dentro de Tipo de toxico	100.0%	0.0%	100.0%
	solventes	Recuento	5	1	6
		% dentro de Tipo de toxico	83.3%	16.7%	100.0%
	minerales	Recuento	4	0	4
		% dentro de Tipo de toxico	100.0%	0.0%	100.0%
	gases	Recuento	2	0	2
		% dentro de Tipo de toxico	100.0%	0.0%	100.0%
	Total	Recuento	17	2	19
		% dentro de Tipo de toxico	89.5%	10.5%	100.0%

**Tipo de enfermedad**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	cardiaca	1	1.4	2.4	2.4
	respiratoria	1	1.4	2.4	4.9
	crónico degenerativa	29	41.4	70.7	75.6
	psiquiátrica	3	4.3	7.3	82.9
	hormonal	2	2.9	4.9	87.8
	circulatoria	1	1.4	2.4	90.2
	otras	4	5.7	9.8	100.0
	Total	41	58.6	100.0	
Perdidos	0	29	41.4		
Total	70	100.0			

**Tabla de contingencia Tipo de enfermedad \* Pacientes con EP / controles**

			Pacientes con EP / controles		Total
			Parkinson	control	
Tipo de enfermedad	cardiaca	Recuento	1	0	1
		% dentro de Tipo de enfermedad	100.0%	0.0%	100.0%
	respiratoria	Recuento	1	0	1
		% dentro de Tipo de enfermedad	100.0%	0.0%	100.0%
	cronicodegenerativa	Recuento	19	10	29
		% dentro de Tipo de enfermedad	65.5%	34.5%	100.0%
	psiquiatrica	Recuento	0	3	3
		% dentro de Tipo de enfermedad	0.0%	100.0%	100.0%
	hormonal	Recuento	2	0	2
		% dentro de Tipo de enfermedad	100.0%	0.0%	100.0%
	circulatoria	Recuento	1	0	1
		% dentro de Tipo de enfermedad	100.0%	0.0%	100.0%
	otras	Recuento	2	2	4
		% dentro de Tipo de enfermedad	50.0%	50.0%	100.0%
Total	Recuento	26	15	41	
	% dentro de Tipo de enfermedad	63.4%	36.6%	100.0%	

## **ANALISIS**

Se encontró que la exposición a diferentes tóxicos tiene significancia en cuanto a la presencia de Enfermedad de Parkinson.

El uso de agua de pozo también tiene un papel significativo en la presencia de Enfermedad de Parkinson.

Y se encontró una asociación fuerte entre depresión y Enfermedad de Parkinson, sin embargo en este rubro hay que tomar en cuenta que la depresión es parte de los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson, por lo cual no es un factor que predisponga a su aparición, sino más bien es parte de la enfermedad.

Se encontró una correlación importante en el antecedente de trauma craneoencefálico con pérdida del estado de alerta para la aparición de la Enfermedad de Parkinson.

Según la correlación de Pearson, se encontró que para la edad de menarca de las pacientes con Parkinson hay una correlación positiva directa, es decir; cuanto mayor es la edad, mayor es la progresión de la enfermedad.

Para la edad de menopausia hay una correlación negativa, es decir; hay una relación inversa donde entre mayor es la edad de menopausia, menor es el grado de progresión de la Enfermedad de Parkinson. Esta misma correlación negativa se repite para el número de gestas, para el tiempo de tabaquismo medido en años y para el consumo de tabaquismo medido en paquetes /año.

## BIBLIOGRAFIA

1. Akiyama, H., Barger, S., Barnum, S., Bradt, B., Bauer, J. et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2000; 21: 383-421.
2. Anneser JM, Chahli C, Ince PG, Borasio GD, Shaw PJ. Glial proliferation and metabotropic glutamate receptor expression in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004 Aug;63(8):831-40.
3. Babu GN, Kumar A, Chandra R, Puri SK, Kalita J, Misra UK. Elevated inflammatory markers in a group of amyotrophic lateral sclerosis patients from northern India. *Neurochem Res.* 2008 Jun;33(6):1145-9.
4. Bialecka M, Klodowska-Duda G, Kurzawski M, Slawek J, Gorzkowska A, Opala G, Bialecki P, Sagan L, Drożdżik M. Interleukin-10 (IL10) and tumor necrosis factor alpha (TNF) gene polymorphisms in Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008 Dec;14(8):636-40.
5. Block ML, Calderón-Garcidueñas L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends Neurosci.* 2009 Sep;32(9):506-16.
6. Bower JH, Maraganore DM, Peterson BJ, Ahlskog JE, Rocca WA. Immunologic diseases, anti-inflammatory drugs, and Parkinson disease: a case-control study. *Neurology.* 2006;67:494-6.
7. Britschgi M, Wyss-Coray T. Blood protein signature for the early diagnosis of Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2009 Feb;66(2):161-5.
8. Brodacki B, Staszewski J, Toczyłowska B, Kozłowska E, Drela N, Chalimoniuk M, Stepien A. Serum interleukin (IL-2, IL-10, IL-6, IL-4), TNFalpha, and INFgamma concentrations are elevated in patients with atypical and idiopathic parkinsonism. *Neurosci Lett.* 2008 Aug 22;441(2):158-62.
9. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2000 Dec;1(5):293-9.
10. Caban-Holt A, Mattingly M, Cooper G, Schmitt FA. Neurodegenerative memory disorders: a potential role of environmental toxins. *Neurol Clin.* 2005 May;23(2):485-521.

11. Cagnin A, Kassiou M, Meikle SR, Banati RB. Positron emission tomography imaging of neuroinflammation. *Neurotherapeutics*. 2007 Jul;4(3):443-52.
12. Calderón-Garcidueñas L, Mora-Tiscareño A, Ontiveros E, Gómez-Garza G, Barragán-Mejía G, Broadway J, Chapman S, Valencia-Salazar G, Jewells V, Maronpot RR, Henríquez-Roldán C, Pérez-Guillé B, Torres-Jardón R, Herrit L, Brooks D, Osnaya-Brizuela N, Monroy ME, González-Maciel A, Reynoso-Robles R, Villarreal-Calderon R, Solt AC, Engle RW. Air pollution, cognitive deficits and brain abnormalities: a pilot study with children and dogs. *Brain Cogn*. 2008 Nov;68(2):117-27.
13. Campbell A. Inflammation, neurodegenerative diseases, and environmental exposures. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Dec;1035:117-32.
14. Campdelacreu J. Enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer: factores de riesgo ambientales. *Neurología*. 2012.
15. Chen H, O'Reilly EJ, Schwarzschild MA, Ascherio A. Peripheral inflammatory biomarkers and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*. 2008 Jan 1;167(1):90-5.
16. Cunningham C, Champion S, Lunnon K, Murray CL, Woods JF, Deacon RM, Rawlins JN, Perry VH. Systemic inflammation induces acute behavioral and cognitive changes and accelerates neurodegenerative disease. *Biol Psychiatry*. 2009 Feb 15;65(4):304-12.
17. Chung YC, Ko HW, Bok E, Park ES, Huh SH, Nam JH, Jin BK. The role of neuroinflammation on the pathogenesis of Parkinson's disease. *BMB Rep*. 2010 Apr;43(4):225-32.
18. Di Bona D, Plaia A, Vasto S, Cavallone L, Lescai F, Franceschi C, Licastro F, Colonna-Romano G, Lio D, Candore G, Caruso C. Association between the interleukin-1beta polymorphisms and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Brain Res Rev*. 2008 Nov;59(1):155-63.
19. Dickstein DL, Walsh J, Brautigam H, Stockton Jr SD, Gandy S, Hof PR. Role of vascular risk factors and vascular dysfunction in Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med*. 2010;77:82—102.
20. Dufek M, Hamanová M, Lokaj J, Goldemund D, Rektorová I, Michálková Z, Sheardová K, Rektor I. Serum inflammatory biomarkers in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 May;15(4):318-20.

21. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–98.
22. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord* 2007;22:41–7.
23. Griffin WS. Inflammation and neurodegenerative diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006 Feb;83(2):470S-474S.
24. Hall ED, Oostveen JA, Gurney ME. Relationship of microglial and astrocytic activation to disease onset and progression in a transgenic model of familial ALS. *Glia*. 1998 Jul;23(3):249-56.
25. Heneka MT, O'Banion MK. Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol*. 2007;184:69-91.
26. Hensley K, Floyd RA, Gordon B, Mou S, Pye QN, Stewart C, West M, Williamson K. Temporal patterns of cytokine and apoptosis-related gene expression in spinal cords of the G93A-SOD1 mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem*. 2002 Jul;82(2):365-74.
27. Hirano A. Neuropathology of ALS: an overview. *Neurology*. 1996 Oct;47(4 Suppl 2):S63-6.
28. Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with Hha1. *J Lipid Res* 1990; 31: 545-8.
29. Huang C, Tang C, Feigin A, Lesser M, Ma Y, Pourfar M, Dhawan V, Eidelberg D. Changes in network activity with the progression of Parkinson's disease. *Brain*. 2007 Jul;130(Pt 7):1834-46.
30. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1992;50:140-148.
31. Hoozemans JJ, Veerhuis R, Rozemuller JM, Eikelenboom P. Neuroinflammation and regeneration in the early stages of Alzheimer's disease pathology. *Int J Dev Neurosci*. 2006 Apr-May;24(2-3):157-65.
32. Infante J, García-Gorostiaga I, Sánchez-Juan P, Sánchez-Quintana C, Gurpegui JL, Rodríguez-Rodríguez E, Mateo I, Berciano J, Combarros O. Inflammation-related genes and the risk of Parkinson's disease: a multilocus approach. *Eur J Neurol*. 2008 Apr;15(4):431-3.

33. Jotheeswaran AT, Williams JD, Prince MJ. The Predictive Validity of the 10/66 Dementia Diagnosis in Chennai, India: A 3-Year Follow-up Study of Cases Identified at Baseline. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010 May 13.
34. Keizman D, Rogowski O, Berliner S, Ish-Shalom M, Maimon N, Nefussy B, Artamonov I, Drory VE. Low-grade systemic inflammation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2009 Jun;119(6):383-9.
35. Kuhle J, Lindberg RL, Regeniter A, Mehling M, Steck AJ, Kappos L, Czaplinski A. Increased levels of inflammatory chemokines in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009 Jun;16(6):771-4.
36. Lee KS, Chung JH, Lee KH, Shin MJ, Oh BH, Hong CH. Bioplex analysis of plasma cytokines in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Immunol Lett*. 2008 Dec 22;121(2):105-9.
37. Lee KS, Chung JH, Choi TK, Suh SY, Oh BH, Hong CH. Peripheral cytokines and chemokines in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(4):281-7.
38. Llibre Rodriguez JJ, Ferri CP, Acosta D, Guerra M, Huang Y, Jacob KS, Krishnamoorthy ES, Salas A, Sosa AL, Acosta I, Dewey ME, Gaona C, Jotheeswaran AT, Li S, Rodriguez D, Rodriguez G, Kumar PS, Valhuerdi A, Prince M; 10/66 Dementia Research Group. Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey. *Lancet*. 2008 Aug 9;372(9637):464-74.
39. Locascio JJ, Fukumoto H, Yap L, Bottiglieri T, Growdon JH, Hyman BT, Irizarry MC. Plasma amyloid beta-protein and C-reactive protein in relation to the rate of progression of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2008 Jun;65(6):776-85.
40. Luterman JD, Haroutunian V, Yemul S, Ho L, Purohit D, Aisen PS, Mohs R, Pasinetti GM. Cytokine gene expression as a function of the clinical progression of Alzheimer disease dementia. *Arch Neurol*. 2000 Aug;57(8):1153-60.
41. Lukiw, W.J., Bazan, N.G. Neuroinflammatory signalling upregulation in Alzheimer's disease. *Neurochem. Res*. 2000; 25 : 1173-1184.
42. Maccioni RB, Rojo LE, Fernández JA, Kuljis RO. The role of neuroimmunomodulation in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Feb;1153:240-6.
43. Meese W, Kluge W, Grumme T, Hopfenmuller W: CT evaluation of the CSF spaces of healthy persons. *Neuroradiology* 1980, 19:131-136.

44. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology*. 1996 Aug;47(2):425-32.
45. McGeer PL, McGeer EG. Inflammation, autotoxicity and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2001; 22: 799-809.
46. McGeer PL, McGeer EG. Polymorphisms in inflammatory genes and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2001 Nov;58(11):1790-2.
47. McGeer PL, Rogers J, McGeer EG. Inflammation, anti-inflammatory agents and Alzheimer disease: the last 12 years. *J Alzheimers Dis*. 2006;9(3 Suppl):271-6.
48. McKahnn G, Drachman D, Flostein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the department of health and human services task force. *Neurology*. 1984; 47: 1113-1124
49. Mitchell RM, Freeman WM, Randazzo WT, Stephens HE, Beard JL, Simmons Z, Connor JR. A CSF biomarker panel for identification of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2009 Jan 6;72(1):14-9.
50. Nation DA, Hong S, Jak AJ, Delano-Wood L, Mills PJ, Bondi MW, et al. Stress, exercise, and Alzheimer's disease: a neurovascular pathway. *Med Hypotheses*. 2011;76:847—54.
51. Neuroinflammation Working group. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2000; 21 : 383-421.
52. Nordberg A, Rinne JO, Kadir A, Långström B. The use of PET in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010 Feb;6(2):78-87.
53. Olsson T, Piehl F, Swanberg M, Lidman O. Genetic dissection of neurodegeneration and CNS inflammation. *J Neurol Sci*. 2005 Jun 15;233(1-2):99-108.
54. Olson L, Humpel C. Growth factors and cytokines/chemokines as surrogate biomarkers in cerebrospinal fluid and blood for diagnosing Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Exp Gerontol*. 2010 Jan;45(1):41-6.
55. OMS. Trastornos neurológicos. Desafíos para la salud pública, Ginebra, Suiza, 2006.
56. Ono S, Hu J, Shimizu N, Imai T, Nakagawa H. Increased interleukin-6 of skin and serum in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2001 Jun 15;187(1-2):27-34.



57. Papadimitriou D, Le Verche V, Jacquier A, Ikiz B, Przedborski S, Re DB. Inflammation in ALS and SMA: sorting out the good from the evil. *Neurobiol Dis.* 2010 Mar;37(3):493-502.
58. Perry VH, Cunningham C, Holmes C. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nat Rev Immunol.* 2007 Feb;7(2):161-7.
59. Peters R, Poulter R, Warner J, Beckett N, Burch L, Bulpitt C. Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC Geriatr.* 2008;8:36.
60. Pohl C, Block W, Träber F, Schmidt S, Pels H, Grothe C, Schild HH, Klockgether T. Proton magnetic resonance spectroscopy and transcranial magnetic stimulation for the detection of upper motor neuron degeneration in ALS patients. *J Neurol Sci.* 2001 Sep 15;190(1-2):21-7.
61. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A metaanalysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology.* 2000;21:435—40.
62. Qiu C, Hu G, Kivipelto M, Laatikainen T, Antikainen R, Fratiglioni L, et al. Association of blood pressure and hypertension with the risk of Parkinson disease: the National FINRISK Study. *Hypertension.* 2011;57:1094—100.
63. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002 Sep;17(5):867-76.
64. Rentzos M, Nikolaou C, Andreadou E, Paraskevas GP, Rombos A, Zoga M, Tsoutsou A, Boufidou F, Kapaki E, Vassilopoulos D. Circulating interleukin-15 and RANTES chemokine in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2007 Dec;116(6):374-9.
65. Sanagi T, Yuasa S, Nakamura Y, Suzuki E, Aoki M, Warita H, Itoyama Y, Uchino S, Kohsaka S, Ohsawa K. Appearance of phagocytic microglia adjacent to motoneurons in spinal cord tissue from a presymptomatic transgenic rat model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci Res.* 2010 Sep;88(12):2736-46.
66. Scalzo P, Kümmer A, Cardoso F, Teixeira AL. Increased serum levels of soluble tumor necrosis factor-alpha receptor-1 in patients with Parkinson's disease. *J Neuroimmunol.* 2009 Nov 30;216(1-2):122-5.

67. Schiffer D, Fiano V. Astrogliosis in ALS: possible interpretations according to pathogenetic hypotheses. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2004 Mar;5(1):22-5.
68. Sekizawa T, Openshaw H, Ohbo K, Sugamura K, Itoyama Y, Niland JC. Cerebrospinal fluid interleukin 6 in amyotrophic lateral sclerosis: immunological parameter and comparison with inflammatory and non-inflammatory central nervous system diseases. *J Neurol Sci*. 1998 Feb 5;154(2):194-9.
69. Tan ZS, Beiser AS, Vasan RS, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris TB, Benjamin EJ, Au R, Kiel DP, Wolf PA, Seshadri S. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Neurology*. 2007 May 29;68(22):1902-8.
70. Tateishi T, Yamasaki R, Tanaka M, Matsushita T, Kikuchi H, Isobe N, Ohyagi Y, Kira J. CSF chemokine alterations related to the clinical course of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2010 May;222(1-2):76-81.
71. Unrath A, Ludolph AC, Kassubek J. Brain metabolites in definite amyotrophic lateral sclerosis. A longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Neurol*. 2007 Aug;254(8):1099-106.
72. Vegeto E, Benedusi V, Maggi A. Estrogen anti-inflammatory activity in brain: a therapeutic opportunity for menopause and neurodegenerative diseases. *Front Neuroendocrinol*. 2008 Oct;29(4):507-19.
73. von Bernhardi R, Ramírez G, Toro R, Eugenin J. Pro-inflammatory conditions promote neuronal damage mediated by Amyloid Precursor Protein-and degradation by microglial cells in culture. *Neurobiol Disease* 2007; 26 : 153-164.
74. Wang Y, Huang Y, Liu Z, Zhuo C, Li S, Prince M. A five-year community-based longitudinal survival study of dementia in Beijing, China: a 10/66 Dementia Research Group population-based study. *Int Psychogeriatr*. 2010 Jun 4:1-8.
75. Wersinger C, Sidhu A. An inflammatory pathomechanism for Parkinson's disease? *Curr Med Chem*. 2006;13(5):591-602.
76. Wider C, Vilariño-Güell C, Jasinska-Myga B, Heckman MG, Soto-Ortolaza AI, Cobb SA, Aasly JO, Gibson JM, Lynch T, Uitti RJ, Wszolek ZK, Farrer MJ, Ross OA. Association of the MAPT locus with Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2010 Mar;17(3):483-6.

77. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol.* 2011;26(Suppl. 1):S1—58.
78. Wilms H, Zecca L, Rosenstiel P, Sievers J, Deuschl G, Lucius R. Inflammation in Parkinson's diseases and other neurodegenerative diseases: cause and therapeutic implications. *Curr Pharm Des.* 2007;13(18):1925-8.
79. Xie SX, Ewbank DC, Chittams J, Karlawish JH, Arnold SE, Clark CM. Rate of decline in Alzheimer disease measured by a Dementia Severity Rating Scale. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2009 Jul-Sep;23(3):268-74.
80. Yoshihara T, Ishigaki S, Yamamoto M, Liang Y, Niwa J, Takeuchi H, Doyu M, Sobue G. Differential expression of inflammation- and apoptosis-related genes in spinal cords of a mutant SOD1 transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem.* 2002 Jan;80(1):158-67.
81. Zhu X, Lee HG, Perry G, Smith MA. Alzheimer disease, the two-hit hypothesis: an update. *Biochim Biophys Acta.* 2007 Apr;1772(4):494-502.