

پارکینسون

دکتر محسن جانقربانی، دکتر ناهید بلادی مقدم

بیماری پارکینسون نخستین بار در سال ۱۸۱ توسط جیمز پارکینسون پزشک انگلیسی شرح داده شد (۱). بیماری پارکینسون، یک اختلال مزمن و پیشرونده حرکتی دستگاه عصبی و دومین بیماری شایع نورودژنراتیو پس از بیماری آلزایمر است که ویژگی‌های بالینی اصلی آن شامل لرزش^۱، سفتی ماهیچه‌ها^۲، کندی حرکت^۳ و ناپایداری وضعیت قرارگیری بدن^۴ است. در مجموع تشخیص موارد تیبیک بیماری مشکل نیست و گاهی به راحتی و فقط با مشاهده فردی با وضعیت خمیده، همراه با لرزش دست در حال استراحت، کندی حرکت، دستخط ریز و طرز راه رفتن (قامت خمیده، قدم‌های کوتاه، و کشیدن پاها بر روی زمین)، می‌توان به وجود بیماری پی‌برد (۲،۳). این علائم ناتوان‌کننده و سیر مزمن و پیشرونده بیماری می‌تواند باعث کاهش کیفیت زندگی هم در بیماران و هم مراقبان بیماران شوند. علاوه بر اختلال‌های حرکتی، مبتلایان به پارکینسون، علائم غیر حرکتی هم می‌توانند داشته باشند که از آن جمله می‌توان به اختلال‌های شناختی، افسردگی و گاه در مواردی توهم، اختلال‌های گوارشی (یبوست، جاری شدن بزاق و دیسفاژی در مراحل پیشرفته)، اختلال عملکرد سیستم اتونوم و افت فشارخون در وضعیت ایستاده، استئوپروز، اختلال‌های کنترل ادرار و اختلال‌های خواب، اشاره کرد (۳). از نظر پاتوفیزیولوژی، بیماری پارکینسون با دژنراسیون انتخابی نورون‌های تولیدکننده دوپامین (یک ماده شیمیایی که به قسمتی از مغز که حرکت و هماهنگی حرکات بدن را کنترل می‌کنند، پیام می‌فرستد) در جسم سیاه و وجود فراوان اجسام لوی در نورون‌های زنده مشخص می‌شود. با پیشرفت بیماری مقدار دوپامین در مغز کاهش می‌یابد، در نتیجه بیمار نمی‌تواند بطور طبیعی حرکت را کنترل کند. تجمع پروتئین آلفا سینوکلین در نورون‌ها باعث ایجاد اجسام لوی می‌شود که مانع از انتقال دوپامین از یک نورون به نورون دیگر می‌گردد. از این رو، بیماری پارکینسون بعنوان سینوکلئوپاتی^۵، به علت تجمع غیر طبیعی پروتئین آلفا سینوکلین^۶ در مغز به شکل اجسام لوی، شناخته می‌شود. بر خلاف بیماری‌های دیگر نظیر بیماری آلزایمر که تجمع پروتئین tau به شکل کلافه‌های نوروفیبریلری

¹ Tremor

² Muscle rigidity

³ Bradykinesia

⁴ postural instability

⁵ synucleopathy

⁶ alpha-synuclein

(لایه‌های فیروز) وجود دارد. با وجود این، هم پوشانی بالینی و پاتولوژیک بین تاپاتی‌ها^۱ و سینوکلئوپاتی‌ها^۲ وجود دارد. مشخص‌ترین علامت بیماری آلزایمر، یعنی دمانس، در مراحل پیشرفته بیماری پارکینسون نیز روی می‌دهد، بطوری که کلافه‌های نوروفیبری (لایه‌های فیروز) در مغز مبتلایان بیه بیماری پارکینسون نیز شایع است (۴).

طبقه بندی

بیماری پارکینسون باید از گروهی از اختلال‌هایی که علایمی به نسبت مشابه، ولی پاسخ‌های درمانی، پیش‌آگهی و سیری متفاوت دارند و در اصطلاح پارکینسونیسم گفته می‌شوند (با یک طبقه بندی از انواع علت‌ها و بیماری‌هایی که در این گروه قرار دارند)، افتراق داده شود. واژه پارکینسونیسم به سندروم حرکتی اتلاق می‌شود که علایم اصلی آن عبارتند از لرزش در هنگام استراحت، سفتی عضله‌ها، کندی حرکت و ناپایداری وضعیت قرارگیری بدن و بر حسب علت یه چهار گروه تقسیم می‌شوند:

۱. اولیه یا بدون علت

۲. ثانویه یا اکتسابی

۳. پارکینسونیسم ارثی

۴. پارکینسون با سندروم‌ها یا دژنراسیون چندین دستگاه

بیماری پارکینسون شایع‌ترین شکل پارکینسونیسم است و به صورت پارکینسونیسم اولیه، یعنی پارکینسونیسم بدون علت خارجی تعریف می‌شود (۵، ۶). در سال‌های اخیر چندین ژن پیدا شده‌اند که بطور مستقیم با بعضی موارد بیماری پارکینسون رابطه دارند. بطوری که با تعریف بیماری پارکینسون به عنوان یک بیماری ایدیوپاتیک در تضاد است. بطور کلی، اختلال‌های پارکینسونیسم ژنتیک با سیر بالینی شبیه بیماری پارکینسون ایدیوپاتیک تحت عنوان بیماری پارکینسون در نظر گرفته می‌شود و از واژه بیماری پارکینسون خانوادگی و بیماری پارکینسون اسپورادیک برای افتراق بین شکل ژنتیک و شکل ایدیوپاتیک بیماری می‌توان استفاده کرد (۷). از واژه پارکینسونیسم ثانویه برای علایمی که علت آن‌ها معلوم است، نظیر علایم پارکینسونی ناشی از سکته مغزی، عفونت، داروهای نورولپتیک و عوامل سمی نیز استفاده می‌شود.

بطور معمول بیماری پارکینسون به عنوان یک اختلال حرکتی طبقه بندی می‌شود، ولی در بیماری پارکینسون چندین علایم غیر حرکتی نظیر اختلال حسی، مشکلات حافظه، و مشکلات خواب نیز وجود دارد (۸). پارکینسون با سندروم‌ها یا دژنراسیون چندین دستگاه عبارت است از پارکینسونیسم اولیه با ویژگی‌های اضافی دیگر (۵) که شامل آتروفی چندین دستگاه، فلج پیشرونده *supranuclear*، دژنراسیون *corticobasal* و دمانس با اجسام لوی می‌باشد (۵، ۹).

¹ *Taupathies*

² *Synucleopathies*

اپیدمیولوژی توصیفی

در سال ۲۰۱۳ در دنیا ۵۳ میلیون نفر به بیماری پارکینسون مبتلا بودند و این بیماری باعث مرگ حدود ۱۰۳۰۰۰ نفر شد (۱۱، ۱۰). به خاطر افزایش متوسط سن، انتظار می‌رود فراوانی بیماری پارکینسون در ۵۰ سال آینده سه برابر شود (۱۲). شیوع جغرافیایی این بیماری متفاوت است و از ۱۵ در ۱۰۰/۰۰۰ نفر در چین تا ۶۵۷ در ۱۰۰/۰۰۰ نفر در آرژانتین (۱۳، ۱۴) و بین ۱۰۰ تا ۲۵۰ در ۱۰۰/۰۰۰ نفر در آمریکا و اروپا گزارش شده است. شیوع این بیماری در کل در کشور های صنعتی حدود ۰/۳ درصد تخمین زده می‌شود. این بیماری در افراد مسن شایعتر است و میزان آن به تقریب از ۰/۵ تا ۱ درصد در افراد ۶۵ تا ۶۹ سال تا یک تا ۳ درصد در افراد بیش از ۸۰ سال است (۲، ۱۶-۱۴). متوسط سن شروع بیماری حدود ۶۰ سال است. شیوع بیماری به سادگی تحت تاثیر عوامل اقتصادی-اجتماعی و عوامل موثر بر بقای بیمار قرار دارد. بیماری پارکینسون به ندرت قبل از ۵۰ سالگی رخ می‌دهد و بروز آن بطور قابل ملاحظه‌ای پس از ۶۰ سالگی افزایش می‌یابد. این بیماری می‌تواند باعث افزایش مرگ شود و نسبت خطر مرگ را بین ۰/۸ تا ۳/۵ قرار می‌دهد (۲، ۳، ۱۴). تعداد موارد جدید بیماری پارکینسون در سال بین ۸ و ۱۸ در ۱۰۰/۰۰۰ شخص-سال برآورد شده است با این وجود به دلیل این که ممکن است تظاهرات بالینی بیماری پارکینسون با یک دوره پنهان طولانی و پیشرفت بالینی آهسته همراه باشد، برآورد صحیح بروز بیماری مشکل است. همچنین بروز بیماری در نواحی مختلف متفاوت گزارش شده است. بخشی از تفاوت‌های گزارش شده در بروز بیماری می‌تواند ناشی از تفاوت‌ها در طراحی مطالعه‌ها، نظیر معیارهای تشخیصی و نحوه یافتن بیماران باشد. در مورد تفاوت بروز بیماری از نظر جنس، در بیشتر مطالعه‌ها، بروز آن در مردان کمی بیشتر بوده است و در موارد دیگر بروز آن در زن و مرد یکسان بوده است. شیوع بیماری در سفید پوستان آمریکای شمالی و اروپا بیشتر است و بیماری پارکینسون در آفریقای و آسیای تبارها کمتر شایع است، هر چند این یافته مورد تردید است (۱۵).

متأسفانه در مورد اپیدمیولوژی این بیماری در ایران مطالعه‌ای انجام نشده است. در یک مطالعه گذشته نگر که بر روی ۱۶۵۶ بیمار مبتلا به پارکینسون در مرکز اختلال‌های حرکتی بیمارستان حضرت رسول اکرم در تهران انجام شده است، نسبت مرد به زن در بیماران ۲ به ۱ بوده است که از نسبتی که از مطالعه‌های کشورهای دیگر گزارش شده، بیشتر است و حتی پروفایل علایم بیماری هم در این مطالعه در بین زنان و مردان متفاوت بوده است. این تفاوت ممکن است به دلیل اثر هورمون‌های جنسی بوده و یا عوامل دیگری مانند تفاوت در دسترسی به مراقبت‌ها، تطابق با بیماری، در معرض عوامل محیطی بودن و پاسخ به داروها در آن نقش داشته باشد (۱۷).

علایم بیماری پارکینسون در شروع بیماری بصورت غیر قرینه تظاهر می‌کند و از اندام‌های یک سمت بدن شروع می‌شود، در ۴۹/۵ درصد بیماران ایرانی، علایم در شروع از سمت چپ شروع شده است

(۱۷). در مطالعه‌ای در ایران، ۷۸٪ بیماران بین سنین ۵۱ تا ۸۰ سال بوده‌اند و بیماران با سن بالاتر از ۸۱ سال، ۸/۷ درصد بیماران را تشکیل می‌دادند.

عوامل خطر

علت بیماری پارکینسون مشخص نیست. نقش عوامل متعددی شامل سن، جنس، نژاد/قومیت، عوامل ژنتیک و مواجهه‌های محیطی با انواع سموم، رژیم‌های غذایی و سایر عوامل مرتبط با شیوه‌ی زندگی و ضربه به سر با ابتلا به بیماری پارکینسون بررسی شده است (۲، ۳، ۱۴، ۱۸، ۱۹). ولی شواهد متقاعد کننده برای هیچکدام از عوامل محیطی بطور قطعی ارایه نشده است (۱۸، ۱۹). مطالعات اپیدمیولوژیک بررسی ارتباط بین یک عامل محیطی مشخص و بیماری پارکینسون اغلب دارای نقص بوده و یافته‌های آن‌ها در برخی موارد متضاد است (۱۵). فراوان‌ترین ارتباط که بطور مکرر نشان داده شده است افزایش خطر بیماری در افراد مواجهه با افت‌کش‌ها و حشره‌کش‌ها و کاهش خطر در سیگاری‌ها است (۱۵). همواره سابقه خانوادگی با بروز بیماری پارکینسون مرتبط بوده است، حدود ۱۵٪ مبتلایان به این بیماری یکی از بستگان درجه اول مبتلا داشته‌اند (۵). این موضوع به ویژه در مورد بیماران با شروع زودرس (شروع قبل از ۵۰ سالگی) صحیح است. مطالعات روی دوقلوها نشان می‌دهد که وراثت نقش کوچکی در جمعیت بزرگ بیماران دارد. ولی اگر یک قل در سن پایین‌تر از ۵۰ سال دچار بیماری شود، وراثت نقش مهمی خواهد داشت. در بزرگترین مطالعه دوقلوها که برای بررسی ارتباط ژنتیکی طراحی شده است تفاوتی بین دوقلوهای تک تخمکی و دو تخمکی برای افرادی که پس از ۵۰ سالگی مبتلا شده‌اند یافت نشد. ولی میزان توافق برای افرادی که قبل از ۵۰ سالگی مبتلا شده‌اند در دوقلوهای تک تخمکی دو برابر دوقلوهای دو تخمکی بود که اساس ژنتیک را برای بیماران با سن شروع بیماری جوان‌تر مطرح می‌سازد (۲۰). در مطالعات ژنتیک، پارکینسونیسم پاسخ دهنده به لوودوپا را به موتاسیون‌هایی در هفت ژن، نسبت داده‌اند. دلایل موثر بودن عوامل محیطی در بروز این بیماری دو مورد می‌باشد: ۱- کشف پارکینسونیسم در سوء مصرف مواد وریدی آلوده با ترکیبی بنام ۱- متیل-۴- فنیل-۱، ۲، ۳، ۶ تتراهیدروپیریدین^۱ (MPTP) و ۲- ارتباط‌های اپیدمیولوژیک بیماری پارکینسون اسپورادیک و سایر پارکینسونیسم‌ها با شیوه‌های خاصی از زندگی و یا مشاغل (۲).

در سال ۱۹۷۶ یک دانشجو که سعی داشت MPPP^۲ (هرویین سنتتیک) بسازد، در ساخت آن اشتباه کرد و در سنتز آن، MPTP تولید کرد. وی سه روز پس از مصرف، علائم بیماری پارکینسون را نشان داد و دو سال بعد خودکشی کرد (۲۱). در کالبد شکافی وی استحالتهای سلول‌ها در ماده سیاه مشاهده شد. در سال ۱۹۸۲، یک بار دیگر از MPTP استفاده شد که باعث سفتی عضله‌ها و کندی حرکت در مصرف کنندگان جوان شد (۲۱). در سال ۱۹۸۳، لانگستون و همکاران چهار مورد بیماری پارکینسون را گزارش کردند. این بیماری به سرعت در عرض چند روز در مصرف کنندگان جوان چهار دارو که ترکیب سنتتیک شبیه هرویین تزریق کرده بودند و داروهایشان با

^۱ 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

^۲ 1-Methyl-4-phenyl-4-propionoxypiperidine

MPTP آلوده شده بود، ایجاد شده بود. در این موارد، علایم قابل برگشت نبود و از نظر بالینی از بیماری پارکینسون قابل تشخیص نبود (۲۱). این یافته که MPTP می‌تواند باعث پارکینسونیسم شود منجر به افزایش علاقه به ارزیابی نقش سبب شناختی سایر سموم محیطی گردید. MPTP به عنوان منبع ایجاد پارکینسونیسم تلقی شد و در حال حاضر از این ماده برای ایجاد بیماری پارکینسون در مدل‌های حیوانی استفاده می‌شود و از آن به عنوان ابزار ارزشمندی برای بررسی ساز و کار ایجاد بیماری پارکینسون استفاده می‌شود.

در اوایل قرن گذشته، پارکینسونیسم به عنوان عواقب یک اپیدمی آنسفالیت که در سال ۱۹۱۹ رویداد، تلقی شد. هر چند در این سندرم می‌توان شواهدی ارائه نمود دال بر این که یک عامل ویروسی ممکن است باعث تخریب انتخابی نورون‌ها در ماده سیاه گردد، ولی هیچکدام از مطالعه‌های بعدی یک علت ویروسی را برای بیماری پارکینسون بدون علت مشخص نکرد (۳،۲۲) در سال ۱۹۵۵ گزارش‌هایی نشان داد چگونه مواجهه با منگنز در معادن می‌تواند باعث ایجاد تغییرات شخصیتی، لرزش و کندی حرکت مشابه با علایم بیماری پارکینسون شود (۲،۳). این موضوع که آیا مواجهه با فلزات خاص، خواه به تنهایی یا به صورت ترکیب به‌ویژه در یک دوره زمانی طولانی می‌تواند باعث ایجاد بیماری پارکینسون شود، مورد بحث است (۱۶، ۲۳). رابطه معنی‌داری بین بیماری پارکینسون و مواجهه با منگنز و مس در بیماران با بیش از ۲۰ سال سابقه مواجهه شغلی، گزارش شده است (۲۴). هنوز مکانیسمی که مواجهه با فلز ممکن است باعث بیماری پارکینسون شود معلوم نیست و نیز چنین ارتباطی با اغلب موارد بیماری پارکینسون مشخص نشده است. برخی مطالعات اپیدمیولوژی، سکونت در روستا و سایر جنبه‌های زندگی روستایی مانند نوشیدن آب از چاه، کشاورزی و مواجهه با سمومی که در کشاورزی استفاده می‌شود را به عنوان عوامل همراه با بیماری پارکینسون مطرح کرده‌اند (۱۵، ۲۵). سایر مطالعات نتوانستند این ارتباط را نشان دهند. اگر چه چندین مطالعه رابطه بین مواجهه با مواد شیمیایی مورد استفاده در کشاورزی را گزارش کرده‌اند، ولی تلاش برای شناسایی یک ماده شیمیایی خاص کشاورزی یا علف کش بی‌نتیجه بوده است. رابطه‌ی بین ضربه به سر و بیماری پارکینسون از اوایل دهه ۱۹۰۰ مورد بحث و جدل بوده است. در سال ۱۹۲۲ پاتریک و لوی ادعا کردند که ضربه به سر با بیماری پارکینسون رابطه دارد در حالی که دیگران اظهار کردند فقط ضربه‌های شدید نظیر آن‌هایی که باعث خونریزی در ساقه‌ی مغز شود باعث پارکینسون می‌شود (۲، ۳، ۲۲). از نظر بالینی مشاهده شده است که پارکینسونیسم می‌تواند در بوکس بازان قدیمی دیده شود. این مشاهدات رابطه‌ی بین ضربه به سر و ایجاد پارکینسونیسم را مطرح می‌کند، ولی ضربه به سر لزوماً دلالت بر پاتوژنز و سیر بیماری پارکینسون بدون علت نمی‌کند (۲، ۳).

میتلایان به پارکینسون در معرض خطر بیشتری برای سکتة‌های مغزی، اختلال‌های روانپزشکی، عوارض ناشی از ضربه‌های متعاقب زمین خوردن و بیماری قلبی هستند و تصحیح عوامل خطر مرگ در این بیماران می‌تواند مسأله مهمی در مراقبت‌های پیشگیرانه باشد. در برخی مطالعات به افزایش خطر همراهی پارکینسون با سرطان پوستی ملانوما نیز اشاره شده است (۲، ۲۶، ۲۷). برای سایر سرطان‌ها یک رابطه معکوس با سرطان‌های مرتبط با سیگار کشیدن گزارش شده است (۲۹-۲۷). ارتباط ضعیفی بین بیماری پارکینسون و ضربه به سر، مصرف آب فراوان و در معرض حشره کش‌ها قرار گرفتن، ذکر شده است (۳، ۱۴). عوامل مستعد کننده محیطی که بنظر

می‌رسد در بروز پارکینسون نقش محافظتی دارند شامل مصرف کافئین، سیگار کشیدن، فعالیت فیزیکی، ویتامین ها، داروهای ضد التهابی و استروژن می‌باشد.

پیشگیری و کنترل

از آنجا که علت بیماری پارکینسون معلوم نیست، روش‌های پیشگیری ثابت شده‌ای برای بیماری وجود ندارد. با این وجود، پژوهشها نشان داده‌اند که فعالیت فیزیکی در میان‌سالی خطر ابتلا به بیماری پارکینسون را در اواخر زندگی کاهش می‌دهد (۳۰). مصرف زیاد نوشابه‌های کافئین‌دار، قهوه، چای و کولا با کاهش خطر بیماری ارتباط داشته‌اند که ممکن است ناشی از اثر کافئین باشد (۳۱). چای سبز نیز ممکن است خطر بیماری را کاهش دهد. اگر چه استعمال دخانیات اثرات زیانبار برای سلامتی دارد و باعث کاهش طول عمر و کیفیت زندگی می‌شود، ممکن است خطر بیماری پارکینسون را یک سوم کاهش دهد (۱۵). علت این اثر معلوم نیست، ولی احتمالاً ناشی از اثر نیکوتین به عنوان محرک دوپامین می‌باشد (۱۵، ۳۲، ۳۳). آنتی‌اکسیدان‌ها، نظیر ویتامین‌های C و D به عنوان محافظ بیماری پیشنهاد شده‌اند، ولی نتایج مطالعات یکسان نبوده و اثر آن‌ها ثابت نشده است (۱۵). چندین مطالعه نقش حفاظتی مصرف زیاد ویتامین E را نشان داده‌اند (۳۴) ولی برای نتیجه‌گیری قطعی نیاز به مطالعات بیشتری است. یافته‌های در خصوص چربی و اسیدهای چرب نیز یکسان نیستند، برخی مطالعات، اثر حفاظتی و برخی دیگر اثر افزایش خطر یا بی‌اثر بودن آن‌ها را گزارش کرده‌اند (۱۵). همچنین شواهدی از احتمال نقش حفاظتی استروژن و داروهای ضد التهابی وجود دارد (۱۶۵، ۳۵). یک متاآنالیز نشان داد که داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (بجز آسپیرین) حداقل با کاهش ۱۵ درصدی بروز بیماری پارکینسون ارتباط دارند (۳۶).

درمان

اگر چه هیچ درمانی مانع از پیشرفت استحالتهای نورونی در بیماری پارکینسون نمی‌شود، با درمان علامتی و توانبخشی می‌توان عملکرد بیمار را بهبود بخشید. بجز در رابطه با پاسخ به درمان با لوودوپا، مطالعات معدودی به بررسی عوامل موثر در پیش آگهی بیماری پارکینسون پرداخته‌اند. از تجویز دوپامین (مانند لوودوپا) یا آگونیست‌های دوپامین (مانند پرامیپکسول و روپیرینول) و یا مهارکننده‌های آنزیم‌های تجزیه‌کننده دوپامین مانند یک بازدارنده MAO-b^۱ بنام سلزیلین و یا مهارکننده آنزیم COMT^۲ بنام انتاکاپون برای بهبود کندهی حرکت‌ها و عدم تعادل بدن استفاده می‌شود. آمانتادین که به نوعی عمل دوپامین را تقویت می‌کند نیز در درمان، به‌ویژه کندهی حرکت بیماران، بکار می‌رود. از کاشت برخی استیمولاتورها^۳ در نواحی هسته‌های قاعده‌ای مغز که به آن جراحی محرک عمیق مغزی (DBS)^۴ می‌گویند نیز جهت کنترل علائم در مواردی خاص استفاده می‌شود (۲).

¹ Monoamine oxidase

² Catechol-O-methyltransferase

³ Neurostimulator

⁴ Deep brain stimulation

منابع

1. Shulman JM, De Jager PL, Feany MB. Parkinson's disease: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 2011; 6: 193–222.
2. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*, 6th ed. by Daroff RB, Jankovic J, Pomeroy SL. Saunders; 2012.
3. *Adams and Victor's Principles of Neurology 10th Edition* by Ropper A and Samuels M. McGraw-Hill Education, 2014.
4. Galpern WR, Lang AE. Interface between tauopathies and synucleinopathies: a tale of two proteins. *Ann Neurol* 2006; 59: 449–58.
5. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet* 2004; 363: 1783–93.
6. Schrag A. Epidemiology of movement disorders. In Tolosa E, Jankovic JJ. *Parkinson's disease and movement disorders*. Hagerstown, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins. pp. 50–66, 2007.
7. Davie CA. A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull* 2008; 86: 109–27.
8. Barnett-Cowan M, Dyde RT, Foxe SH, et al. Multisensory determinants of orientation perception in Parkinson's disease. *Neuroscience* 2010; 167: 1138–50.
9. Nuytemans K, Theuns J, Cruts M, Van Broeckhoven C. Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update. *Hum Mutat* 2010; 31: 763–80.
10. Global Burden of Disease Study 2013, Collaborators. Mortality and Causes of Death, Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 385: 117–71.
11. Global Burden of Disease Study 2013, Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386: 743–800.
12. Goldman SM, Tanner C. Etiology of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E (eds). *Parkinson's disease and movement disorders*. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins: 1998:133–158.
13. Melcon MO, Anderson DW, Vergara RH, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Junin, Buenos Aires Province, Argentina. *Mov Disord* 1997; 12:197-205.
14. Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, et al. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol* 2008; 255:18–32.
15. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 525–35.
16. Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin* 1996; 14:317-35.
17. Roohani M, Ali Shahidi G, Miri S. Demographic study of Parkinson's disease in Iran: Data on 1656 cases. *Iran J Neurol* 2011; 10:19-21.
18. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, Schrag A. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Annals of Neurology* 2012; 72: 893–901.
19. Van Maele-Fabry G, Hoet P, Vilain F, Lison D. Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Int* 2012; 46: 30–43.
20. Marras CTanner CM. Epidemiology of parkinson's disease. In: Watts RL, Whitaker JN Editors, *Movements Disorders: Neurologic Principle and Practice* (3rd Ed.), McGraw-Hill, New York, NY (2011), pp. 177-195.

21. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983; 219:979-80.
22. De Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, et al. Incidence of parkinsonism and Parkinson's disease in a general population: The Rotterdam Study. *Neurology* 2004; 63:1240-4.
23. Gorell JM, Peterson EL, Rybicki BA, Johnson CC. Multiple risk factors for Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2004; 217:169-74.
24. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsha GX, Brown GG, Richardson RJ. Occupational exposure to manganese, copper, lead, iron, mercury and zinc and the risk of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 1999; 20:239-47.
25. IOM (Institute of Medicine), ed. (2009). *Neurologic disorders. Veterans and Agent Orange: Update 2008.* Washington D.C.: The National Academies press. pp. 510–45.
26. Olsen JH, Friis S, Frederiksen K. Malignant melanoma and other types of cancer preceding Parkinson disease. *Epidemiology* 2006; 17:582–7.
27. Zanetti R, Rosso S, Loria DI. Parkinson's disease and Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:1081.
28. Driver JA, Logroscino D, Buring GE, Gaziano JM, Kurth T. A prospective cohort study of cancer incidence following the diagnosis of Parkinson's disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:1260–5.
29. Jansson B, Jankovic J. Low cancer rates among patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1985; 17:505–9.
30. Ahlskog, JE. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? *Neurology* 2011; 77: 288–94.
31. Costa J, Lunet N, Santos C, et al. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Alzheimers Dis.* 2010; 20: S221–38.
32. Castagnoli K, Murugesan T. Tobacco leaf, smoke and smoking, MAO inhibitors, Parkinson's disease and neuroprotection; are there links?". *Neurotoxicology* 2004; 25: 279–91.
33. Quik M, Huang LZ, Parameswaran N, et al. Multiple roles for nicotine in Parkinson's disease. *Biochem Pharmacol* 2009; 78:677–85.
34. Golbe LI, Farrell TM, Davis PH. Follow-up study of early-life protective and risk factors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990; 5:66-70.
35. Saunders-Pullman R. Estrogens and Parkinson disease: neuroprotective, symptomatic, neither, or both? *Endocrine* 2003; 21:81–87.
36. Gagne JJ, Power MC. Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease: a meta-analysis. *Neurology* 2010; 74: 995–1002.