

## 巴金森氏病與環境危險因子間的關聯性

林瑞榮 1,2 樂國柱 3  
竹山秀傳醫院 1 神經科 3 檢驗科  
台北中山醫院 2 神經內科

### 摘要

雖然巴金森氏病 (Parkinson's disease) 的病因至今仍不清楚,但是近來的研究顯示巴金森氏病可能是由基因與環境間多種因素的交互作用 (multifactorial interaction) 所導致:職業或環境的媒介、外傷或傳染性疾病,基因對於這些致病效應的易感性。由於在不同的研究中,巴金森氏病的診斷準則、分類、實驗室的設備與環境曝露評估的不同,以及適合對照組選擇的困難,不同地區及國家研究巴金森氏病的發病與環境的危險因子間的關聯性顯得相當困難。大部分的研究均顯示吸煙對於巴金森氏病的發病是一項保護因子,而長期或大劑量的抗生劑曝露則為巴金森氏病的一項危險因子。雖然農村生活、耕作及井水的飲用和抗生劑曝露可能會增加巴金森氏病的發病機率,但是這些危險因子和巴金森氏病發病間的關聯性仍存有爭議,有待更進一步的研究。其它危險因子;如重金屬的曝露、頭部傷害、飲食因素以及感染性疾病等等,和巴金森氏病發病的關聯性也未確定。

關鍵詞:環境因素 (Environmental factor)  
致病原因 (Pathogenesis)  
巴金森氏病 (Parkinson's disease)  
抗生劑 (Pesticide)  
吸煙 (Smoking)

巴金森氏病 (Parkinson's disease) 為臨床上常見的一種神經退化性疾病,病理學上的特性是黑質 (substantia nigra) 內的神經元細胞喪失,造成分泌到基底核內的神經傳導化學物質多巴胺減少<sup>1</sup>。流行病學證實巴金森氏病的盛行率和發生率會隨著年齡而增加<sup>2-3</sup>。因此;在未來的世紀,隨著世界人口年齡的增加,巴金森氏病患者的數目也將會逐漸增加<sup>1</sup>。

雖然過去十年來對巴金森氏病的致病機轉的研究進展極速,但是真正的致病原因目前仍舊未明。而基因和環境間的危險致病因素之間的相互作用,已被認為在巴金森氏病的致病機轉上,佔有重要的角色<sup>4-6</sup>。一些大型的巴金森氏病或巴金森氏症候群的家族研究發現某些基因 (例如:  $\alpha$ -synuclein 及 parkin), 可能在巴金森氏病的致病機轉上佔有某種重要角色,但是這些基因和偶發性巴金森氏病 (sporadic PD) 的致病機轉可能無關<sup>7</sup>。一項大型的流行病學研究發現,遺傳基因在 50 歲或 50 歲之前發病的巴金森氏病病患的致病機轉上,可能佔有重要角色<sup>8</sup>。

大多數的流行病學的回顧文獻，大都探討巴金森氏病和遺傳性基因間的關聯 7, 9-11，對於巴金森氏病和職業、環境及飲食間的關聯性；例如異型生物質藥物 ( xenobiotics )、生活方式 ( 如鄉村生活、耕作行為及飲用井水 )、抗生素 ( pesticides ) 與金屬物質的曝露、抗氧化劑、頭部傷害、感染性疾病、吸煙等等，探討的文獻較少。本文則回顧一些可能和巴金森氏病有關的環境危險因子及其可能的致病機轉。

### 一、抗生素的曝露

自第二次世界大戰以來，許多的抗生素包括殺蟲劑、除草劑、除黴菌劑、殺鼠劑和薰蒸劑被廣泛的使用。抗生素的曝露可能經由患者皮膚直接的接觸、攝取污染的食物及飲水，或是吸入空中散布的抗生素或薰蒸劑。在最近十年的研究也確認抗生素曝露和巴金森氏病流行率之間的關聯性。

Priyadarshi 等人 12 的變形分析 ( meta-analysis )，研究 1989 到 1999 年間 19 篇有關巴金森氏病與抗生素曝露之間的相關性研究的文獻，發現在這些研究中存在有顯著的多性質化現象

( heterogenicity )，合併計算的正相關性勝算比 ( odds ratio; OR ) 值為 1.94。這項結果顯示在抗生素的曝露與巴金森氏病的發病確實有關。此外，部分的研究也顯示巴金森氏病的發病與抗生素曝露的持續時間 ( duration ) 具有正相關性

13-15。Ritz 等人 16 的研究顯示抗生素的曝露劑量可能會影響巴金森氏病病人的死亡率：即使用抗生素較高的農業地區，巴金森氏病病患的死亡率相對較高 16。

抗生素誘發巴金森氏病發病的致病機轉為何？一些抗生素的化學結構和 MPTP ( 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro- pyridine ) 相似，因此致病機轉可能藉由抑制複合體 I ( complex I ) 引起粒線體的機能障礙 17-19；或是藉由調控異生物質代謝酵素，例如細胞色素 P 450 ( CYP )、CYP2D6 及膠硫基轉移西每 ( glutathione transferase ) 20-21；或是經由二種或更多抗生素的交互作用所引起 22-23。最近，Greenamyre 等人 19 在動物研究發現，慢性全身性的注射殺蟲劑毒魚藤酮 ( rotenone, 一種非競爭性的複合體 I 抑制劑 )，數個月後會引起選擇性的黑質紋狀體神經元細胞的退化，而引發動物的巴金森氏病。Betarbet 等人 24 的動物研究也有相似的結果。這些動物模型的研究，可進一步提供巴金森氏病病生理學機轉的探索一項相當有價值的工具。

### 二、生活方式：鄉村生活、耕作行為及飲用井水

流行病學的研究發現，不同的生活方式，例如鄉村生活、耕作行為及飲用井水，可能是巴金森氏病的危險因子 6,13-15,25-31，但是這些危險因子的 OR 值變異性極大。在評估危險因子“鄉村生活菸酒 s 中，有些研究發現鄉村生活會增加巴金森氏病發病的危險性，但是有些研究則認為兩者之間並無關聯。在研究農耕及井水飲用與巴金森氏病發病之間的相關性研究也有類似的結果。有些流行病學的研究發現巴金森氏病的發病與多項危險因子的重疊 ( 例如農耕、生活在鄉村與井水飲用 ) 有關 13,25,27 此相關性可能由曝露於多樣化的化學藥劑或抗生素所導致 28-29；例如 Hubble 等人 30 發現鄉村生活加上抗生素的暴露和巴

金森氏病的發病有關，而 Metzler 31 則認為井水的飲用與巴金森氏病發病的相關性可能是肇因於抗生素自土壤滲濾到地下水中所引起。但是農人及他們所居住的鄉村區域原來就比較容易暴露在抗生素之下；除此之外，可能還有其他的環境神經毒素與鄉村生活及農耕的生活型態具有相關性，因此無法證實此類的曝露和巴金森氏病的發生有直接關聯。

### 三、金屬的曝露

一些病例報告或流行病學的研究發現，長期曝露在某些特定的金屬（例如錳、銅、汞、鉛、鐵、鋅、鋁、汞合金），可能是為巴金森氏病的一項危險因子。Ngim 等人 32 發現巴金森氏病的發生和汞曝露的劑量有關；而 Gorell 等人 33-34 的研究發現，從事錳與銅相關工作的職業超過 20 年者，與巴金森氏病的發病有明顯的相關性。除此之外，暴露在鉛銅、鉛鐵、鐵銅合金的工作環境超過 20 年，比起那些只曝露於其中單一金屬者，發生巴金森氏病的機率較大。Rybicki 等人 35 及 Zayed 等人 36 的研究也同樣發現職業曝露於錳、鐵、鋁合金與巴金森氏病的發病有顯著的相關，尤其是工作期間超過 30 年者。

Kuhn 等人 37 報告 9 位曝露於硫酸鉛電池工作長達 30 年的郵局工作者，其中 7 位出現巴金森氏症候群，顯示鉛及（或）硫酸鹽或其他硫化物可能在巴金森氏症候群的發病上扮演了某種角色；但是 Semchul 等人 4 及 Vieregge 等人 38 則認為巴金森氏病的發病與長期曝露於錳、汞或鋁的工作並無關。

### 四、飲食因子

流行病學的研究顯示，不同國家巴金森氏病的流行率也有顯著的差異 1。這結果顯示飲食習慣和巴金森氏病的致病機轉可能有關。最近的流行病學研究也發現一些食物與巴金森氏病的發病確實有關；例如 Golbe 等人 39 發現攝取花生對於女性巴金森氏病的發病具有保護作用、而沙拉調味料則對男性巴金森氏病的發病具有保護作用 40；Fall 等人的研究 41 發現含有菸鹼酸的飲食，例如：咖啡、發酵酒、蒸餾酒、炸或烤的肉類、煙薰的火腿及肉類、蛋、法國麵包或白麵包，以及馬鈴薯，有降低巴金森氏病發病的作用。流行病學的研究也發現動物性脂肪的攝取和巴金森氏病的發病有關 42-46；Johnson 等人 46 的研究顯示高量攝取全脂類、飽和脂肪、膽固醇、葉黃素及鐵質與巴金森氏病的發病有關。而攝取菸鹼酸 41,47、堅果類、豆莢類 39,48、馬鈴薯 49 及咖啡 41,49-51 則對巴金森氏病的發病具有保護作用。Ross 等人 50 在一項達 30 年的預期性縱向研究（cohort study）

發現，較高量咖啡因的攝取（每日超過 3 杯，約 28oz）與巴金森氏病的發生率呈現負相關；因此，咖啡因可能是巴金森氏病的保護因子。

### 五、抗氧化物

許多的研究顯示氧化作用和巴金森氏病致病的病生理機轉有關，因此可預期具有抗氧化特性的維他命對於巴金森氏病的發病可能具有保護作用。研究顯示攝取含高量  $\alpha$ -生育醇（維他命 E）的食物可降低巴金森氏病發病的危險性 39,48。Tanner 等人的研究 52 也發現服用額外的複合維他命、維他命 E、魚肝油同樣具有降低

巴金森氏病發病的危險性。但是最近的一些研究則認為攝取維他命 E 並無法預防巴金森氏病的發生 26,42,43,47, 53。

Cerhan 等人 53 與 Hellenbrand 等人 47 的研究發現抗壞血酸或維他命 C 對於巴金森氏病具有保護作用；但是有些研究則認為兩者間並無關聯 42-43。Logroscino 等人 43 的研究顯示維他命 A 的攝取和巴金森氏病的發病並無顯著的差異，但 Hellenbrand 等人 47 認為  $\alpha$ -胡蘿蔔素的攝取與巴金森氏病發病的危險性則呈現逆相關性；但是過量攝取維他命 A 則會增加巴金森氏病發病的危險。

總之，目前的研究並不能確定飲食因子及抗氧化劑維他命在巴金森氏病的病因學上所扮演的角色；除外，回溯性的流行病學研究常因飲食查証的困難性、病例與控制對象選擇的差異性、資料收集方法的差異性，以及統計分析的不同而出現不一致的結果 54。並且回憶過去的飲食習慣會受到目前飲食攝取的習慣所影響，巴金森氏病患者也可能會因為疾病的診斷而改變其飲食習慣 55；因此，飲食因子及抗氧化劑和巴金森氏病之間的關聯性仍有待更進一步的研究。

#### 六、外傷與頭部傷害

雖然頭部外傷與巴金森氏症之間的關聯性仍有爭議，但是許多臨床病例報告及流行病學的研究顯示巴金森氏病的發生可能與頭部傷害有關。在 1922 年，Patrick 與 Levy 56 分析巴金森氏病的病因，發現 15% 的患者與外傷有關。然而，Grimberg 57 在 1934 年的研究顯示 86 位巴金森氏病患者中僅有 2 例是因為外傷所引發後續性的巴金森氏症，而這 2 例患者均為嚴重的頭部傷害患者。Schwab 與 England 58 認為頭部外傷必須嚴重到足以引起腦幹出血的情況下才會引起巴金森氏症。近幾年來總共有 13 篇大型的研究探討頭部外傷和巴金森氏病之間的關聯性，其中 5 篇的研究結果顯示頭部外傷與後續的巴金森氏病發生有關 4,6,59-61，但是其餘的 8 篇則認為兩者間並無關聯 29,31,62-67。

Punch-drunk 症候群是一種較為熟知的臨床疾病；通常出現在拳擊手，導因於重覆的頭部重擊而出現巴金森氏症候群。臨床上患者除了出現運動異常的症狀外，這種疾病也會出現痴呆的症狀。Davie 等人 68 針對這類型的患者所做的核磁共振圖譜檢查（MRS）研究發現，這類患者腦部神經元的喪失主要發生在豆狀核被殼（putamen）及蒼白球（Globus pallidum），而非典型的巴金森氏病的黑質；因此認為這種好發於職業拳擊手的疾病和典型的巴金森氏病不同。

#### 七、感染與感染後的巴金森氏症

1910 年代末期發生流行性感冒(流感)大流行期間，昏睡性腦炎（encephalitis lethargica）患者臨床上通常會出現巴金森氏症的表徵；這現象顯示中樞神經系統的感染可能是巴金森氏病的致病原因 1。英國的研究發現，在 1900 年代前 20 年期，巴金森氏病的發病平均年齡為 54.7 歲；但是在 1921 到 1930 年間發病的巴金森氏病患者的平均發病年齡則為 36.8 歲，並且在 1921 到 1942 年間診斷為腦炎後巴金森氏症的患者發病的平均年齡為 27.4 歲 69。美國的另一項臨床研究也有相類似的結果；出生在 1955 到 1959 年間巴金森氏症患者的平均發病年齡，遠高出生於 1920 到 1924 年間病患（平均高達 27 歲之多）70。這些臨床的證據

顯示在 1919 到 1926 年間所發生的流感大流行可能和巴金森氏病發生有關。

Mattock 等人 71 的研究也發現，出生於 1890 至 1930 年代的人，後來發生巴金森氏病的機會較高，這結果也顯示巴金森氏病和流感大流之間的關聯；他們臆測胎兒在子宮內曝露於流感病毒的感染而導致胎兒的黑質神經細胞的受損，以致於成年後容易發生巴金森氏病。Martyn 與 Osmond 72 的研究顯示，巴金森氏病患者在兒童期似乎有較高的白喉、格魯布性喉頭炎、風濕熱等感染疾病的病史。這些研究結果顯示，子宮內胎兒和兒童時期的感染與成年期的巴金森氏病發病有關。其它的臨床案例也顯示一些感染性疾病（例如：AIDS 73、日本腦炎 74-75，以及 Coxsackie B 76、A 型流感 77、單純疱疹 78、麻疹 79 或流行性腮腺炎 80 所引發的腦炎），臨床也會出現短暫性或併發長期性的巴金森氏症（腦炎後巴金森氏症）。動物實驗也發現，黑質神經細胞為具有神經毒性的 A 型流感病毒最主要侵襲部位 81。因此中樞神經系統感染性疾病與巴金森氏病有密切的關聯性。

#### 八、吸煙

在 40 年前的流行病學研究就已經顯示吸煙可能會降低巴金森氏病的發生 82-83；近幾年的研究也證實兩者之間的關聯性。Morens 等人 84 回顧 35 篇有關吸煙與巴金森氏病之間關聯性的研究發現，其中的 34 篇研究的結果確認此種相關性（保護作用）；綜合所有的研究結果發現抽煙對巴金森氏病的相對危險約為 0.5，顯示吸煙的確可以降低巴金森氏病的發生率。前瞻性研究（prospective study）也普遍的支持此關聯性 31,64,86-92；例如，Moreny 等人 91 在一項追蹤 29 年的研究發現吸煙者的巴金森氏病發生率不及非吸煙者的一半。此外，Gorell 等人 88 在一項族群的病例－控制組研究也證實巴金森氏病的發生率與吸煙的總劑量呈逆相關性。

吸煙與巴金森氏病發生率間的逆相關最令人爭議的是：兩者間的關聯僅僅是一項統計學上單一事件，或者是一項人為實驗設計上的結果。例如：巴金森氏病的臨床表徵及症狀可能受到吸煙的抑制而造成假性相關；或是因為巴金森氏病的診斷而減少吸煙所造成的因果偏差而導致假相關。但是在過去 40 年來，在不同國家、不同族群，以及不同研究方法都一致支持兩者間的確存在關聯性，而且兩者間的關聯性也經由劑量反應的相關檢測及預期性研究獲得更進一步的確立。

至於吸煙對巴金森氏病發病的保護機轉為何？可能是藉由尼古丁（nicotine）刺激度巴胺（dopamine）的釋出 93、尼古丁直接刺激突觸前的尼古丁受體 94、尼古丁向上調控尼古丁受體 95、或香菸可抑制一些和度巴胺代謝有關的酵素（例如 MOA-B），並且保護黑質神經元免於受到毒素本身和毒性代謝產物所誘發的傷害 96。最近的一項動物研究也發現 97，預先給予尼古丁可以保護黑質度巴胺神經元的退化。Kelton 等人的研究發現，巴金森氏病患者的認知及運動功能，急性或慢性給予尼古丁後，可獲得明顯的改善 98。

#### 結論

本文回顧與巴金森氏病的發病有關的環境 危險因子，並對這些可能的致病因子和其可能的作用機轉加以分析及評估。由以上的文獻回溯分析發現，吸煙與長期

曝露在抗生素下會影響巴金森氏病發病的機率；而鄉村生活、飲食因素、重金屬物質的曝露、頭部外傷以及流行性感冒病毒感染和可能與巴金森氏病的發病有關。由於變異性及困難度高，要確立多樣化的環境因子和巴金森氏病發病的關聯性是相當困難，因此在研究上經常出現不一致性的結果。如果吸煙對於巴金森氏病的保護作用能進一步確定，並且能明瞭香煙內的尼古丁或其它因子如何能保護吸煙者降低巴金森氏病發生的機率，更將有助於了解巴金森氏病發生的病生理機轉。

#### 參考文獻

1. Goldman SM, Tanner C. Etiology of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's Disease and Movement*. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998; 133-58.
2. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* 1999; 52: 1214-20.
3. Baldereschi M, Carlo AD, Rocca WA, et al. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. *Neurology* 2000; 55: 1358-63.
4. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease: a test of the multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology* 1993; 43: 1173-80.
5. Sim E, Stanley LA, Risch A, Thygesen P. Xenogenetics in multifactorial disease susceptibility. *Trends Genet* 1995; 11: 509-12.
6. Taylor CA, Saint-Hilaire MH, Cupples LA, et al. Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease: a New England-based case control study. *Am J Med Genet* 1999; 88: 742-9.
7. Lin JJ, Yueh KC, Chang DC, Yeh YH. Parkinson's disease and genetics. *J Intern Med Taiwan* 2001; 12: 168-76.
8. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, et al. Parkinson's disease in twins: an etiologic study. *J Am Med Assoc* 1999; 281: 341-6.
9. Zhang ZX, Roman GC. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. *Neuroepidemiology* 1993; 12: 195-208.
10. Richards M, Chaudhuri KR. Parkinson's disease in populations of African origin: a review. *Neuroepidemiology* 1996; 15: 214-21.
11. Checkoway H, Nelson LM. Epidemiologic approaches to the study of Parkinson's disease etiology. *Epidemiology* 1999; 10: 327-36.
12. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 2000; 21: 435-40.
13. Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan. *Neurology* 1997; 48: 1583-8.
14. Chan DK, Woo J, Ho SC, et al. Genetic and environmental risk factors for

- Parkinson's disease in a Chinese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 781-4.
15. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Richardson RJ. The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology* 1998; 50: 1346-50.
16. Ritz B, Yu F. Parkinson's disease mortality and pesticide exposure in California 1984-1994. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 323-9.
17. Holmuhamedov EI, Kholmoukhamedova GL, Baimuradov TB. Non-cholinergic toxicity of organophosphates in mammals: interaction of ethaphos with mitochondrial function. *J Appl Toxicol* 1996; 16: 475-81.
18. Nicklas W, Vyas I, Heikkila R. Inhibition of NADH-linked oxidation in brain mitochondria by 1-methyl-4-phenylpyridine, a metabolite of the neurotoxin, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetra-hydro-pyridine. *Life Sci* 1985; 36: 2503-8.
19. Greenamyre JT, McKenzie G, Peng TI, Stephens SE. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Biochem Soc Symp* 1999; 66: 85-97.
20. Berger CW, Sultatos LG. The effects of the phosphorothioate insecticide fenitrothion on mammalian cytochrome P450-dependent metabolism of estradiol. *Fund Appl Toxicol* 1997; 37: 150-7.
21. Di Ilio C, Sacchetta P, Angelucci S, Bucciarelli T, Pennelli A, Mazzetti AP. Interaction of glutathione transferase PI-1 with captan and captofol. *Biochem Pharmacol* 1996; 52: 43-8.
22. Thiruchelvam M, Brockel B, Richfield E, Baggs R, Cory-Slechta D. Potentiated and preferential effects of combined paraquat and maneb on nigrostriatal dopamine systems: environmental risk factors for Parkinson's disease? *Brain Res* 2000; 873: 225-34.
23. Corrigan F, Wienburg C, Shore R, Daniel S, Mann D. Organochlorine insecticides in substantia nigra in Parkinson's disease. *J Toxicol Environ Health* 2000; 59: 229-34.
24. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2000; 3: 1301-6.
25. Ho SC, Woo J, Lee CM. Epidemiologic study of Parkinson's disease in Hong Kong. *Neurology* 1989; 39: 1314-8.
26. Tanner CM, Chen B, Wang W, et al. Environmental factors and Parkinson's disease: a case-control study in China. *Neurology* 1989; 39: 660-4.
27. Koller W, Vetere-Overfield B, Gray C, et al. Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Neurology* 1990; 40: 1218-21.
28. Jimenez-Jimenez FJ, Mateo D, Gimenez-Roldan S. Exposure to well water and pesticides in Parkinson's disease: a case control study in the Madrid area. *Mov Disord*

1992; 7: 149-52.

29. De Michele G, Filla A, Volpe G, et al. Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in southern Italy. *Mov Disord* 1996; 11: 17-23.

30. Hubble JP, Cao T, Hassanein RE, Neuberger JS, Koller WC. Risk factors for Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 1693-7.

31. Metzler DF. Health impact of organics in ground water. *Am J Public Health* 1982; 72: 1375-84.

32. Ngim CH, Devathasan G. Epidemiologic study on the association between body burden mercury level and idiopathic Parkinson's disease. *Neuroepidemiology* 1989; 8: 128-41.

33. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, et al. Occupational exposures to metals as risk factors for Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48: 650-8.

34. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, et al. Occupational exposures to manganese, copper, lead, iron, mercury and zinc and the risk of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 1999; 20: 239-47.

35. Rybicki BA, Johnson CC, Peterson EL, Kortsha GX, Gorrell JM. A family history of Parkinson's disease and its effect on other PD risk factors. *Neuroepidemiology* 1999; 18: 270-8.

36. Zayed J, Ducic S, Campanella G, et al. Facteurs environnementaux dans l'etiologie de la maladie de Parkinson. *Can J Neurol Sci* 1990; 17: 286-91.

37. Kuhn W, Winkel R, Woitalla D, Meves S, Przuntek H, Muller T. High prevalence of parkinsonism after occupational exposure to lead-sulfate batteries. *Neurology* 1998; 50: 1885-6.

38. Vieregge P, Heinzow B, Korf G, Teichert HM, Schleifenbaum P, Mosinger HU. Long term exposure to manganese in rural well water has no neurological effects. *Can J Neurol Sci* 1995; 22: 286-9.

39. 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.

40. Butterfield PG, Valanis BG, Spencer PS, Lindeman CA, Nutt JG. Environmental antecedents of young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 1150-8.

41. Fall PA, Fredrikson M, Axelson O, Granerus AK. Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease: a case-control study in southeastern Sweden. *Mov Disord* 1999; 14: 28-37.

42. Anderson C, Checkoway H, Franklin GM, Beresford S, Smith-Weller T, Swanson PD. Dietary factors in Parkinson's disease: the role of food groups and specific foods. *Mov Disord* 1999; 14: 21-7.

43. Logroscino G, Marder K, Cote L, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Dietary lipids and



- antioxidants in Parkinson's disease: a population-based, case-control study. *Ann Neurol* 1996; 39: 89-94.
44. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL. A population-based case-control study of nutrient intake in Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48: 298.
45. Logroscino G, Marder K, Graziano J, et al. Dietary iron, animal fats, and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13(suppl. 1): 13-6.
46. Johnson C, Gorell J, Rybicki B, Sanders K, Peterson E. Adult nutrient intake as a risk factor for Parkinson's disease. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 1102-9.
47. Hellenbrand W, Boeing H, Robra BP, et al. Diet and Parkinson's disease II: a possible role for the past intake of specific nutrients. Results from a self-administered food-frequency questionnaire in a case-control study. *Neurology* 1996; 47: 644-50.
48. Golbe LI, Farrell TM, Davis PH. Case-control study of early life dietary factors in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1988; 45: 1350-3.
49. Hellenbrand W, Seidler A, Boeing H, et al. Diet and Parkinson's disease I: a possible role for the past intake of specific foods and food group. Results from a self-administered food-frequency questionnaire in a case-control study. *Neurology* 1996; 47: 636-43.
50. Ross G, Abbott R, Petrovitch H, et al. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson's disease. *J Am Med Assoc* 2000; 283: 2674-9.
51. Benedetti MD, Bower JH, Maraganore DM, et al. Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Neurology* 2000; 55: 1350-8.
52. Tanner CM, Cohen JA, Summerville BC, Goetz CG. Vitamin use and Parkinson's disease (Abstract). *Ann Neurol* 1988; 23: 182.
53. Cerhan JR, Wallace RB, Folsom AR. Antioxidant intake and risk of Parkinson's disease in older women. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 65.
54. Willett WC. Overview of nutritional epidemiology. In: Willett WC, ed. *Nutritional epidemiology*. New York: Oxford Press, 1990; 3-19.
55. Dwyer JT, Gardner J, Halvorsen K, Krall EA, Cohen A, Valadian I. Memory of food intake in the distant past. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 1033-46.
56. Patrick HU, Levy PM. Parkinson's disease. A clinical study of one hundred and forty-six cases. *Arch Neurol Psychiat* 1922; 7: 711-20.
57. Grimberg L. Paralysis agitans and trauma. *J Nervous Mental Dis* 1934; 79: 14-42.
58. Schwab RS, England AC. Parkinsonism due to various specific cause. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of clinical neurology*, 1st ed. Amsterdam: North-Holland Publishing Co., 1968: 230-3.
59. Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, et al. Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case control study in Germany.

- Neurology 1996; 46: 1275-84.
60. Factor SA, Weiner WJ. Prior history of head trauma in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1991; 6: 225-9.
61. Stern MB. Head trauma as a risk factor for Parkinson's disease. *Mov Disord* 1991; 6: 95-7.
62. Morano A, Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA, Antolin MA. Risk-factors for Parkinson's disease: case-control study in the province of Caceres, Spain. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 164-70.
63. McCann SJ, LeCouteur DG, Green AC, et al. The epidemiology of Parkinson's disease in an Australian population. *Neuroepidemiology* 1998; 17: 310-7.
64. Smargiassi A, Mutti A, De Rosa A, De Palma G, Negrotti A, Calzetti S. A case-control study of occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease in the Emilia-Romagna region of Italy. *Neurotoxicology* 1998; 19: 709-12.
65. Werneck AL, Alvarenga H. Genetics, drugs and environmental factors in Parkinson's disease. A case-control study. *Arq Neuro-Psiquiatria* 1999; 57: 347-55.
66. Tanner CM, Chen B, Wang WZ, et al. Environmental factors in the etiology of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1987; 14 (3 suppl): 419-23.
67. Hofman A, Collette HJ, Bartelds AI. Incidence and risk factors of Parkinson's disease in The Netherlands. *Neuroepidemiology* 1989; 8: 296-9.
68. Davie CA, Pirtosek Z, Barker GJ, Kingsley DPE, Miller PH, Lees AJ. Magnetic resonance spectroscopic study of parkinsonism related to boxing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 688-91.
69. Duvoisin RC, Yahr MD, Schweitzer MD, Merritt HH. Parkinsonism before and since the epidemic of encephalitis lathargica. *Arch Neurol* 1963; 9: 232-6.
70. Poskanzer DC, Schwab RS. Cohort analysis of Parkinson's disease: evidence for a single etiology related to subclinical infection about 1920. *J Chronic Dis* 1963; 16: 961-73.
71. Mattick C, Marmot M, Stern G. Could Parkinson's disease follow intrauterine influenza? A speculative hypothesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 573-6.
72. Martyn CN, Osmond C. Parkinson's disease and the environment in early life. *J Neurol Sci* 1995; 132: 201-6.
73. Mintz M, Tardieu M, Hoyt L, et al. Levodopa therapy improves motor function in HIV infected children with extrapyramidal syndrome. *Neurology* 1996; 47: 1583-5.
74. Shoji H, Watanabe M, Itoh S, Kuwahara H, Hattori F. Japanese encephalitis and parkinsonism. *J Neurol* 1993; 240: 59-60.
75. Pradhan S, Pandey N, Shashank S, Gupta RK, Mathur A. Parkinsonism due to predominant involvement of substantia nigra in Japanese encephalitis. *Neurology* 1999; 53: 1781-6.

76. Poser CM, Huntley CJ, Poland JD. Para-encephalitic parkinsonism. *Acta Neurol Scand* 1969; 45: 199-215.
77. Isgreen WP, Chutorian AM, Fahn S. Sequential parkinsonism and chorea following mild influenza. *Trans Am Neurol Assoc* 1976; 101: 56-60.
78. Slobrig MV, Nashef L. Acute parkinsonism in suspected herpes simplex encephalitis. *Mov Disord* 1993; 8: 233-4.
79. Mellon AF, Appleton RE, Gardner-Medwin D, Aynsley-Green A. Encephalitis lethargic-like illness in a five-year-old. *Develop Med Child Neurol* 1991; 33: 158-61.
80. Abrey LE, Waters CH. Basal ganglia calcification after mumps encephalitis. *Mov Disord* 1996; 11: 755-6.
81. Takahashi M, Yamada T, Nakajima S, Nakajima K, Yamamoto T, Okada H. The substantia nigra is a major target for neurovirulent influenza A virus. *J Exper Med* 1995; 181: 2161-9.
82. Dorn HF. The mortality of smokers and non-smokers. In: *Proceedings of the Social Statistics Section, American Statistical Association*. 1958; 1: 34-71.
83. Dorn HF. Tobacco consumption and mortality from cancer and other disease. *Public Health Rep* 1959; 74: 581-93.
84. Morens DM, Grandinetti A, Reed D, White LR, Ross GW. Cigarette smoking and protection from Parkinson's disease: false association or etiologic clue? *Neurology* 1995; 45: 1041-51.
85. Preux PM, Condet A, Anglade C, et al. Parkinson's disease and environmental factors. *Neuroepidemiology* 2000; 19: 333-7.
86. Noda Fernandez EI, Lugo A, Berrios E, et al. A new concept of Parkinson's disease as a complication of the cerebellar thoracic outlet syndrome. *Rinsho Kyobu Geka* 1987; 7: 271-5.
87. Checkoway H, Franklin GM, Costa-Mallen P, et al. A genetic polymorphism of MAO-B modifies the association of cigarette smoking and Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50: 1458-61.
88. Gorell JM, Rybicki BA, Johnson CC, Peterson EL. Smoking and Parkinson's disease: a dose-response relationship. *Neurology* 1999; 52: 115-9.
89. Grandinetti A, Morens DM, Reed D, MacEachern D. Prospective study of cigarette smoking and the risk of developing idiopathic Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1129-38.
90. Morens DM, Grandinetti A, Reed D, White LR. Smoking-associated protection from Alzheimer's and Parkinson's disease. *Lancet* 1994; 343: 356-7.
91. Morens DM, Grandinetti A, Davis JW, Ross G, White LR, Reed D. Evidence against the operation of selective mortality in explaining the association between

- cigarette smoking and reduced occurrence of idiopathic Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 1996; 14: 400-4.
- 92.Hellenbrand W, Seidler A, Robra BP, et al. Smoking and Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 328-39.
- 93.Janson AM, Fuxe K, Goldstein M. Differential effects of acute and chronic nicotine treatment on MPTP-(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) induced degeneration of nigrostriatal dopamine neurons in the black mouse. *Clin Investig* 1992; 70: 232-8.
- 94.Le Houezec J, Benowitz NL. Basic and clinical psychopharmacology of nicotine. *Clin Chest Med* 1991; 12: 681-99.
- 95.Marks MJ, Burch JB, Collins AC. Effects of chronic nicotine infusion on tolerance development and nicotinic receptors. *J Pharmacol Exper Therapy* 1983; 226: 817-25.
- 96.Baron JA. Cigarette smoking and Parkinson's disease. *Neurology* 1986; 36: 1490-6.
- 97.Quik M, Jeyarasasingam G. Nicotinic receptors and Parkinson's disease. *Eur J Pharmacol* 2000; 393: 223-30.
- 98.Kelton MC, Kahn HJ, Conrath CL, Newhouse PA. The effects of nicotine on Parkinson's disease. *Brain Cogn* 2000; 43: 274-82.

#### Environmental Risk Factors in Parkinson's Disease

Juei-Jueng Lin<sup>1,2</sup>, and Kuo-Chu Yueh<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology and <sup>3</sup>Laboratory, Chushang Show-Chwan Hospital,

<sup>2</sup>Nantou and Department of Neurology, Chung San Hospital, Taipei, Taiwan

Although the etiology of Parkinson's disease (PD) is yet unknown, current research suggests that PD may be the result of multifactorial interaction. Multifactorial theories of geno-environment interaction usually suggest a genetic susceptibility to the ill effect of environmental agents, trauma, or infectious disease, This paper provides an overview of major environmental factors that have been associated with the development of PD and tries to assess current thinking about these factors and their possible mechanism of operation. Comparison of environmental risk factors for PD in various parts of the world is difficult because methods of case ascertainment, diagnostic criteria, classification, medical and laboratory facilities, assessment of environmental exposure, and selection of appropriate control vary broadly in different studies. Smoking is an inverse risk factor for PD in almost all studies. Long term or large dose exposure to pesticides has been frequently demonstrated to be a risk factor for PD. Rural living farming, and well water drinking are likely to be associated with increase risk of exposure to pesticides and this may account for the inconsistency in

reports of their correlation with risk of PD. Exposure to metals, head injury, dietary factors and antioxidants, and infectious disease are only tentatively and inconsistently linked to PD, and need further evaluation using consensus study methods. (J Intern Med Taiwan 2004; 15: 249-256)