

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Veri Bankası: 647 Parkinson Hastasının Demografik ve Klinik Özellikleri / Cerrahpaşa Faculty of Medicine Data Bank: The Demographic and Clinical Characteristics of 647 Parkinson Patients

Şakir Delil,¹ Gülçin Benbir,¹ Hülya Apaydın,¹ Sibel Özekmekçi,¹ Ethem Erginöz²
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji,¹ Halk Sağlığı² Anabilim Dalı, İSTANBUL

ABSTRACT

Cerrahpaşa Faculty of Medicine Data Bank: The Demographic and Clinical Characteristics of 647 Parkinson Patients

Scientific Background: Idiopathic Parkinson's disease (PD) constitutes the most common form of all parkinsonism cases. Idiopathic PD usually begins in one half of the body, and generally in the upper extremity. Although both sides of the body are affected as disease progresses, the asymmetric features are preserved through the course of PD.

Objectives: In this study, it was aimed to summarize the data bank obtained from 647 patients with PD followed up for nearly 10 years and compare the demographic characteristics with those of classically known PD features.

Material and Methods: In this retrospective study, 647 patients admitted to our Movement Disorders Unit between January, 1990 - July, 2001 were included; and age of onset, type and the side of the initial symptom were studied. In addition, population were divided into two groups according to the first symptom

being tremor or bradykinesia, and parameters including age at onset of PD symptoms, Hoehn & Yahr (H&Y) and Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) scores were compared between two groups using chi-square test.

Results: About 56.1% were men, while 43.9% were women, with a mean age of onset of 58.9±11.3 years. The mean duration of disease was found as 6.5±5.0 years. First symptom was tremor in 70% of the patients, bradykinesia in 27.4%, tremor and bradykinesia in 2.6%. The side of first symptom was on the right in 52%, bilateral in 7% of all patients; with 76.9% being on the upper extremity (p<0.001). The age at onset was found 59.7±11.2 years in tremor-onset group, and 57.6±11.1 years in bradykinesia-onset group (p=0.04). The mean H&Y stage was lower in tremor-onset group than the other group (p=0.02). The mean total and subset III UPDRS scores, on the other hand, did not show significant difference in regard to first symptom.

Conclusions: In this hospital-based study, we observed that PD affects men with slight preponderance, first symptom starts on the right side, and the upper extremity, with an earlier onset and

Key words: Parkinson's disease, age at onset, first symptom localization, tremor, bradykinesia.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, başlangıç yaşı, başlangıç tarafı, tremor, bradikinezi.

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Sibel Özekmekçi
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 34098,
Fatih, İstanbul, Türkiye
Tel & Faks: +90 212 588 37 70 sibeloz@superonline.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 06.07.2005
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 07.07.2005

a more progressive course in bradykinesia-onset group. Further long-term and more comprehensive epidemiologic studies have important position to explore the demographic features and the characteristics of PD patients in Turkish population.

ÖZET

Bilimsel Zemin: İdiyopatik Parkinson hastalığı (PH) parkinsonizmin en sık görülen formunu oluşturmaktadır. PH sıklıkla bir beden yarısında ve üst ekstremitelerde başlamakta ve hastalık seyri boyunca semptomların asimetrisi kalıcı olmaktadır.

Amaç: Bu yazıda, idiyopatik Parkinson hastalığı tanısı almış 647 hastanın, 10 yıla varan poliklinik takibi sonucu elde edilen verilerin özetlenmesi, ve demografik özelliklerinin, bilinen PH özellikleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif incelemede, Ocak 1990 ile Temmuz 2001 yılları arasında Hareket Bozuklukları Birimimize başvuran ve PH tanısı almış olan 647 hastanın dosya kayıtları incelenerek, ilk semptomun başlama yaşı ve özelliği, ortaya çıktığı vücut tarafı ve son kontrollerinde önde gelen semptomları değerlendirildi. Ayrıca, hastalar ilk semptomlarının tremor ve bradikinezi olmasına göre iki gruba ayrılarak, ilk semptomun başlangıç yaşı, Hoehn & Yahr (H&Y) evresi ve Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) puanları ki-kare testleri kullanılarak karşılaştırıldı.

Sonuçlar: Serimizde %56.1'i erkek, %43.9'u ise kadın olan hastaların hastalık başlangıç yaş ortalaması 58.9±11.3, ortalama hastalık süresi 6.5±5.0 yıl olarak saptandı. Hastaların %70'inde ilk semptomun tremor olduğu, %27.4'ünde bradikinezi, %2.6'sında ise ilk semptom olarak tremor ve bradikinezinin eş zamanlı başladığı dikkati çekti. İlk semptomun başlangıç tarafı %52 hastada sağ vücut tarafında, % 41'inde solda, %7'sinde iki yanlı olarak bulundu. Olguların %76.9'nda üst ekstremitelerde başlamış olması anlamlıydı (p<0.001). Hastalık başlangıç yaşları ilk semptomun tremor olduğu grupta ortalama 59.7±11.2, bradikinezi grubunda ortalama 57.6±11.1 bulundu (p=0.04). Hastaların H&Y evreleri başlangıç semptomu tipine göre incelendiğinde, bradikinezi grubunda daha yüksek evre ortalaması bulundu (p=0.02). Her iki grupta başlangıç semptomları, hastaların son kontrollerinde saptanan ortalama BPHDÖ değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

İzlenimler: Hastane-temelli serimizde, PH'nın erkeklerde biraz daha sık görüldüğü, ilk semptomun sıklıkla sağ tarafta ve üst ekstremitelerde başladığı, ilk semptomu bradikinezi olan hastalarda hastalık başlangıcının göreceli olarak daha erken olduğu ve daha hızlı progresyon gösterdiği saptandı. Gelecekte Türk toplumundaki PH hasta popülasyonunun ve demografik özelliklerinin daha geniş kapsamlı epidemiyolojik taramalarla belirlenmesi önem taşıyacaktır.

GİRİŞ

İdiyopatik Parkinson hastalığının (PH) ilk klinik tanımı 1817 yılında James Parkinson tarafından "shaking

palsy" adı altında yapılmıştır.⁽¹⁾ Günümüzde felç özelliği taşımayan PH'nın beyinde başta substansiya nigra olmak üzere, beyin sapındaki diğer pigmentli nöronlarda da dejenerasyona yol açan yavaş progresif seyirli bir hastalık olduğu bilinir. Parkinson hastalığı tüm dünyada, tüm etnik gruplarda görülmektedir.⁽²⁾ Değişik kesimlerde yapılan epidemiyolojik veriler, PH'nın prevalansının yaklaşık olarak 100.000'de 100-200 arasında değiştiğini göstermektedir.⁽²⁻⁵⁾ Hastalığa yakalanma riski yaş ilerledikçe artmakta olup, bir çok toplumda 60 yaşın üzerinde bulunan kişilerde yaklaşık % 1 oranında rastlandığı saptanmıştır.⁽⁶⁻⁸⁾ Hastaların yaklaşık 1/10'unda ise semptomlar 20-40 yaşları arasında başlamakta olup, bu grup "genç yaşta başlayan PH" adı altında tanımlanmaktadır.⁽⁷⁾ Sadece %1'inden azında PH 20 yaşından önce başlamaktadır (juvenil parkinsonizm).⁽⁹⁾

Parkinson hastalığı, diğer parkinsonizm tabloları arasında %80 sıklıkla en sık görülen formu oluşturmaktadır.⁽¹⁰⁾ Hastalığa özgü tanısal bir test bulunmadığı için PH tanısı klinik kriterlere dayanarak konulmaktadır. Heterojen klinik özelliklerinin bazen diğer tremorlar veya parkinsonizm tabloları ile örtüşmesi nedeniyle, PH hastalarına özellikle hastalığın ilk yıllarında yanlış tanı konulması sık karşılaşılan bir problemdir.⁽⁸⁾ Hughes ve ark. 100 Parkinson hastasını kapsayan klinikopatolojik çalışmalarında, hastalığın sınırlarını belirleyerek, PH tanısının klinik olarak anlaşılmasında bazı kriterler oluşturmuşlardır.⁽¹¹⁾ Söz konusu tanı kriterleri günümüzde halen klinisyenler tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır.

Tremor, bradikinezi ya da akinezi, rijidite ve postüral denge kaybından oluşan klinik bir sendrom şeklinde tanımlanan PH, sıklıkla bir beden yarısında ve üst ekstremitelerde başlayarak birkaç yıl içinde diğer beden yarısını da etkilemekte ve hastalık seyri boyunca semptomların asimetrik özelliği kalıcı olmaktadır.^(12,13) PH'nın semptomatik tedavisinin önemli ölçüde olanaklı olması nedeniyle, erken tanının konulması ve uygun tedavilerin başlatılması, hekimin prognostik açıdan beklentisini de etkileyecektir. Hastalığın önemi, hem yaşam kalitesinin bozulması, hem de aynı

yaş grubuna kıyasla mortalitenin 2-5 kat daha fazla olması nedeniyle daha iyi anlaşılmaktadır.^(5,6,14-16)

Bu yazıda, idiyopatik Parkinson hastalığı tanısı almış 647 hastanın, 10 yıla varan poliklinik takibi sonucu elde edilen verilerin özetlenmesi, ve demografik özelliklerinin, bilinen PH özellikleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu hastane-temelli retrospektif incelemeye, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Hareket Bozuklukları Birimine Ocak 1990 ile Temmuz 2001 yılları arasında başvurmuş olan ve İngiltere Parkinson Hastalığı Topluluğu Beyin Bankası kriterleri⁽¹⁷⁾ kullanılarak idiyopatik Parkinson hastalığı tanısı almış 647 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada, Parkinson hastalarının izlemi için birimizde kullanılan özel hazırlanmış poliklinik kartları taranmıştır. Mevcut veri bankasında, tüm hastaların detaylı hastalık öyküleri, özgeçmiş ve soy geçmiş hikayeleri, sistemik ve nörolojik muayene bilgilerinin yanı sıra, hastaların kontrol muayenelerinde fonksiyonel özürülüğün değerlendirilmesinde kullanılan Hoehn & Yahr (H&Y) evrelendirme ölçeği⁽¹⁸⁾ ve Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ)⁽¹⁹⁾ puanları bulunmaktadır.

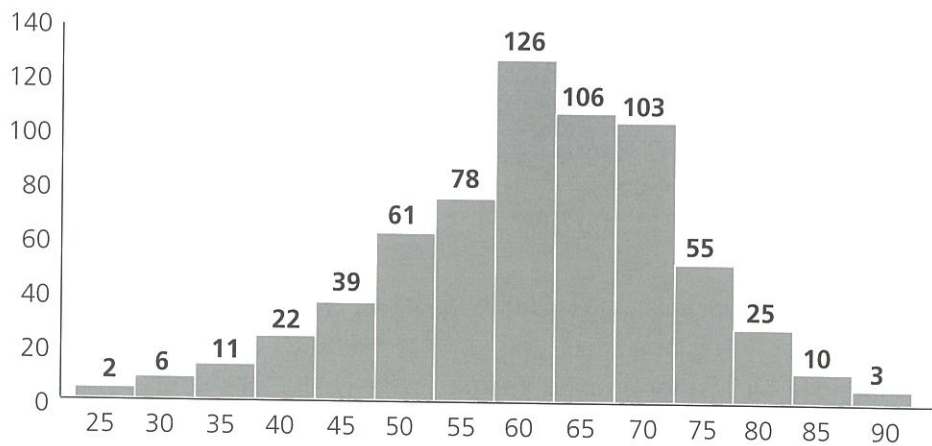
Akut başlangıç, parkinsoniyen yan etkili ilaç kullanımı, toksine maruz kalma öyküsü, levodopa yanıtının olmaması, ensefalit öyküsü, erken dönemde denge bozukluğu ve düşmelerin olması PH dışlama kriterleri olarak kabul edilmiştir. Bunların dışında juvenil parkinsonizm olgularıyla dosya bilgileri yetersiz olanlar çalışmaya alınmamıştır. Bununla birlikte, hastalık öykülerine ilişkin bazı bilgileri yetersiz olduğu halde, temel parametrik verilerinin büyük bir bölümü güvenilir bulunan az sayıdaki hasta, bu

verilerin kullanılması amacıyla çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma kapsamına alınan 647 hastada ilk semptomun başlama yaşı, ilk semptomun özelliği ve belirlediği vücut tarafı değerlendirilmiştir. Bunlara ek olarak, ilk semptomun tremor veya bradikinezi olması kriterlerine dayanarak hastalar iki gruba ayrılmış ve her iki grupta yer alan hastalar arasında ilk semptomun başlangıç yaşı, H&Y evresi ve BPHDÖ toplam puanlarıyla BPHDÖ-III. bölüm puanları istatistik bakımdan kıyaslanmıştır.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

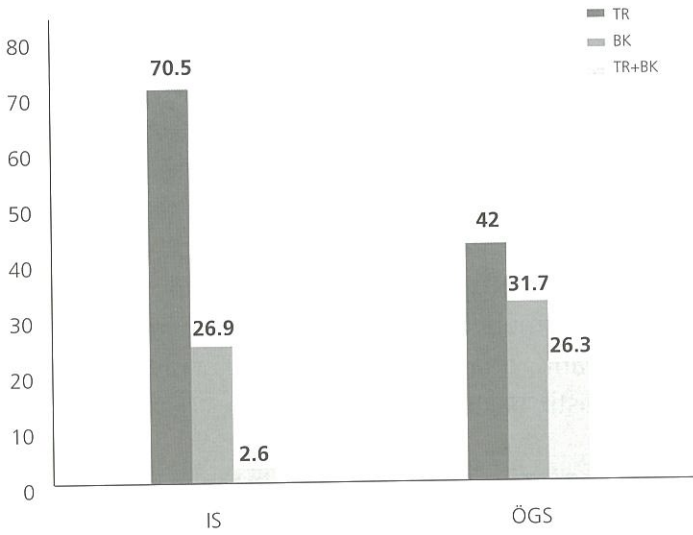
Hastalardan elde edilen tüm bilgiler ışığında bir veri tabanı (Excel; Microsoft Corp.) oluşturulmuş ve verilerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İdiyopatik Parkinson hastalığında demografik farklılıkların ve hastalığın fenotipi üzerinde etkili olabilecek değişkenlerin karşılaştırılması ki-kare testleri kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0.05'in altında olması öngörülmüştür.



Şekil 1. Parkinson hastalarında ilk semptomun başlangıç yaşına göre histogramı.

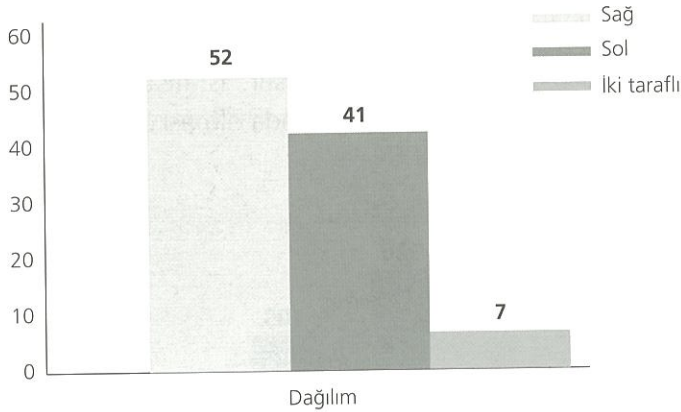
SONUÇLAR

Toplam 647 olgunun 363'ü erkek (%56.1), 284'ü ise kadın (%43.9) hastadan oluşmaktadır. Hastaların polikliniğimize başvuru yaşları ortalama olarak 64.4 ± 10.7 bulunmuştur. İlk semptomu en erken ve



TR: Tremor; BK: Bradikinezi; IS: İlk semptom; ÖGS: Önde gelen semptom

Şekil 2. Hastaların başlangıç semptomlarının ve son kontroldeki muayene esnasında önde gelen semptomlarının yüzde olarak dağılımı.



Şekil 3. Hastalarda ilk semptomun ortaya çıktığı vücut tarafının yüzde değerleri.

en geç yaşta başlayanlar göz önüne alınarak, yaş dağılımı 20 ila 90 arasında beşer yıllık gruplar halinde toplandığında bir histogram elde edilmiş (Şekil 1) ve hastalık başlangıç yaşı ortalaması 58.9 ± 11.3 (dağılım 23-89) olarak saptanmıştır. Hastaların ortalama hastalık süresi ise 6.5 ± 5.0 yıl olarak hesaplanmıştır. Başlangıç semptomları değerlendirildiğinde, 456 hastada ilk semptomun tremor (%70.5) ve 174 hastada bradikinezi olduğu (%26.9), 17 hastada ise ilk semptom olarak tremor ve bradikinezinin eş zamanlı başladığı (%2.6) saptanmıştır. Hastaların son kontrol muayeneleri esnasında önde gelen

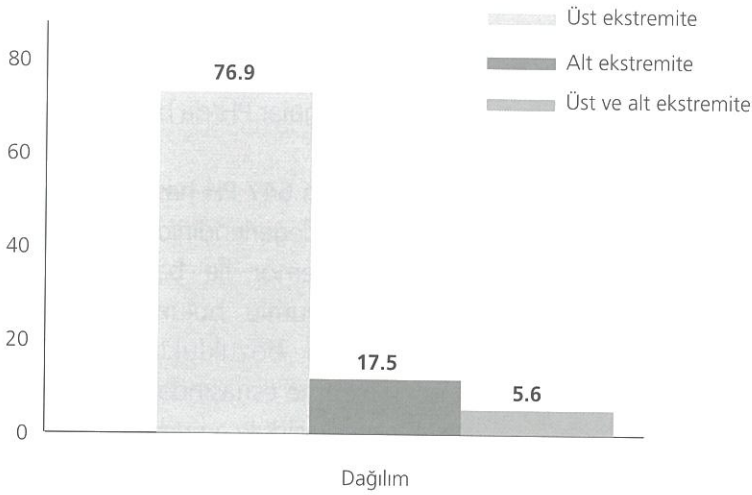
semptomları değerlendirildiğinde, ilk semptom olarak tremorun belirgin olduğu hasta sayısında azalma olduğu ($n=272$, %42), buna karşılık bradikinezinin daha fazla hastada ortaya çıktığı ($n=205$, %31.7) dikkati çekmiştir. Kalan 170 hastada ise tremor ve bradikinezi şiddetinin benzer olduğu (%26.3) gözlenmiştir. Semptomlar arasındaki farklılık Şekil 2'de özetlenmiştir.

Dosya verilerine göre, ilk PH semptomunun başlangıç tarafı 621 hastada değerlendirilmiştir. Buna göre, 323 hastada (%52) ilk semptom sağ vücut tarafında, 255'inde (%41) sol vücut tarafında, 43 hastada (%7) ise iki tarafta eş zamanlı başladığı dikkati çekmiştir (Şekil 3).

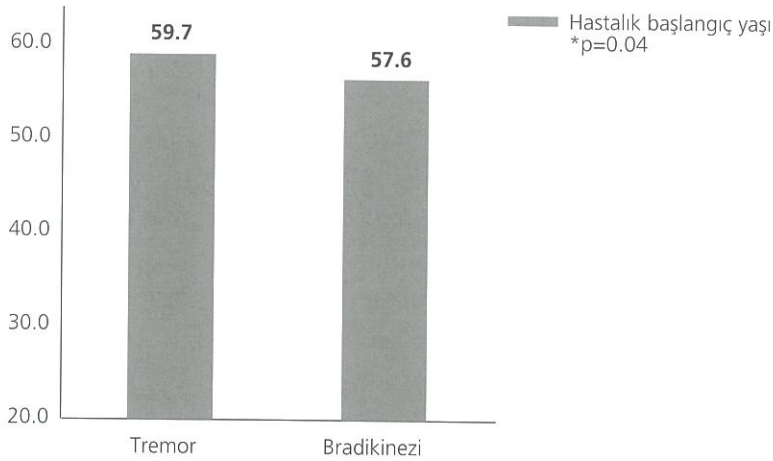
PH hastalarının ilk semptom lokalizasyonu 620 hastada değerlendirilmiş olup, başlangıç semptomunun 477 hastada (%76.9) üst ekstremitede, 108 hastada (%17.5) alt ekstremitede ortaya çıktığı anlaşılmış ve aradaki fark istatistik bakımdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Daha az sayıdaki hasta grubunda ($n=35$, %5.6) ise semptomların üst ve alt ekstremitede eş zamanlı başladığı anlaşılmıştır (Şekil 4).

İlk semptomun tremor veya bradikinezi olması ölçüt alındığında, hastalık başlangıç yaşları tremor grubunda ortalama 59.7 ± 11.2 , bradikinezi grubunda ise 57.6 ± 11.1 olarak bulunmuştur. Söz konusu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.04$) (Şekil 5).

Hastaların son kontrollerinde yapılan muayene bulgularına göre Hoehn & Yahr evrelerine göre dağılımı incelendiğinde, 102 hastanın evre 1'de (%15.8), 452 hastanın evre 2'de (%69.9), 74 hastanın evre 3'de (%11.4) ve 19 hastanın ise evre



Şekil 4. Parkinson hastalarının ilk semptom lokalizasyonlarının yüzde değerleri.



Şekil 5. Başlangıç semptomunun tremor veya bradikinezi olmasına göre hastalık başlangıç yaş ortalamalarının karşılaştırılması.

4'ünde (%2.9) bulunduğu saptanmıştır. Hastaların H&Y evreleri başlangıç semptomuna göre değerlendirildiğinde, başlangıç semptomu tremor olan hastalarda evre ortalaması 1.98 ± 0.6 iken, bradikinezi olan hastalarda 2.1 ± 0.6 olarak bulunmuştur (Şekil 6). Aradaki farklılık H&Y evrelerine göre klinik olarak anlam ifade etmemekle birlikte, istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur ($p=0.02$).

Hastalık başlangıç semptomu tremor veya bradikinezi olan grupların son kontrollerinde saptanan ortalama BPHDÖ puanları (sırasıyla 30.4 ± 17.4 ve 31.7 ± 16.3)

arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Başlangıç semptomuna göre BPHDÖ'nin üçüncü bölümünde yer alan motor puanları karşılaştırıldığında, tremor grubunda ortalama BPHDÖ-III değerleri 17.7 ± 9.7 , bradikinezi grubunda ise ortalama 18.0 ± 8.8 olarak bulunmuştur (Şekil 7), aradaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlenmiştir ($p>0.05$).

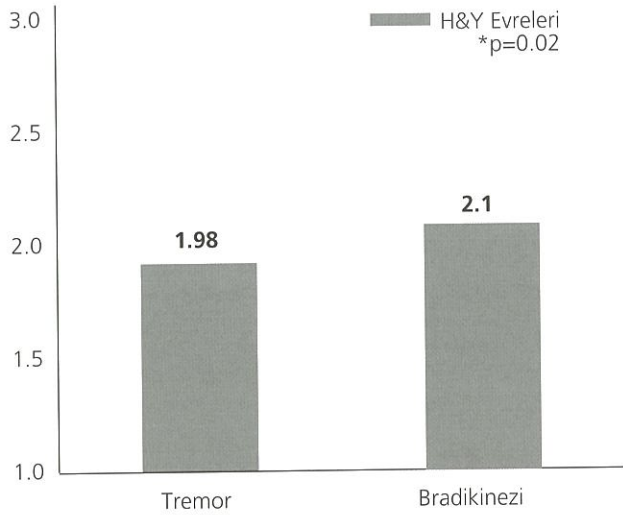
TARTIŞMA

Hastane-temelli retrospektif çalışmamızda birimimizin veri bankasında kayıtlı dosyaları bulunan 647 PH hastası çeşitli klinik parametreler açısından değerlendirilmiştir.

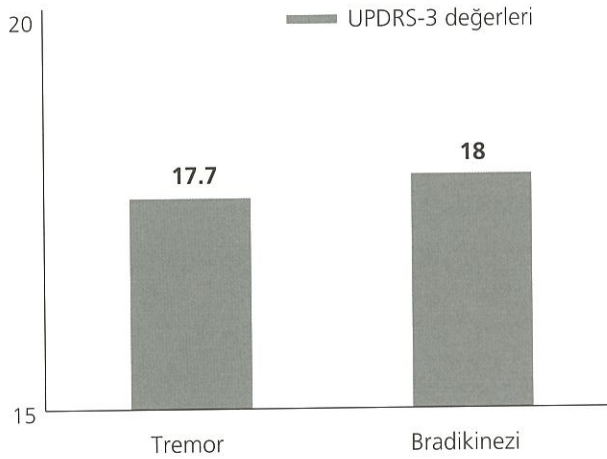
İdiyopatik Parkinson hastalığının prevalansı 65 yaş sonrası kişilerde %1-3, ve 85 yaş üzerinde %3-5 arasında değişmektedir.⁽²⁰⁾ Geniş sayılabilecek hasta serimizde, hastalığın ilk semptomunun başlangıç yaşı 23 ile 89 arasında değişmekte olup, ortalama başlangıç yaşı yaklaşık 59 yıl olarak bulunmuştur. PH her iki cinsi hemen hemen benzer oranlarda etkilemekle birlikte, erkek cinsiyette biraz daha fazla görülmektedir.⁽²¹⁾ Yakın yıllarda yapılan benzer kriterlerin kullanıldığı prevalans ve insidans çalışmaları ile erkek cinsiyetin daha baskın olduğu gösterilmiştir.^(4,22-24)

Bu çalışmada toplam 647 hastanın yaklaşık %56'sı erkek, %44'ü ise kadın hastadan oluşması literatür bilgileri ile uyumludur.

Serimizde, hastaların %52'sinde ilk semptom sağ, %41'inde sol vücut tarafında ortaya çıktığı, hastaların %7'sinde ise eş zamanlı iki yanlı başladığı anlaşılmıştır. Bilateral başlangıç tanımlayan az sayıdaki hasta grubumuzun daha sonraki muayenelerinde PH'na özgü tipik asimetrik tutulum saptanmış olmasının yanı sıra diğer PH özelliklerinin bulunması PH tanısını desteklemektedir. Oldukça ender olmakla birlikte,



Şekil 6. Başlangıç semptomunun tremor veya bradikinezi olmasına göre Hoehn-Yahr evre ortalamalarının değerlendirilmesi.



Şekil 7. Başlangıç semptomunun tremor veya bradikinezi olmasına göre Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği – III. Bölüm (BPHDÖ-III) puan ortalamalarının karşılaştırılması.

PH'da iki yanlı başlangıç da bildirilmiştir, ancak başlangıç semptom bilgilerinin retrospektif olarak hastalardan alınması bilginin doğruluğu konusunda şüphe uyandırmaktadır.⁽²⁵⁾ İdiyopatik Parkinson hastalığının diğer nedenlere bağlı parkinsonizmlerden ayırıcı tanısında, semptom ve bulguların asimetrik olması, dinlenme halinde tremor ortaya çıkması ve levodopaya karşı iyi bir terapötik cevabın olması kullanılmaktadır.⁽⁸⁾ Asimetrik başlangıç her ne kadar PH için oldukça tipik bir bulgu olarak kabul edilse de, kortikal-bazal gangliyon dejenerasyonu⁽²⁶⁾ ve hemiparkinsonizm-hemiatrofi⁽²⁷⁾ sendromları da

asimetrik başlangıç gösterebilmektedirler. Ancak adı geçen hastalıklara özgü apraksi, miyoklonus, yabancı el fenomeni, hemisferik atrofi veya bir beden yarısında atrofi gibi bulgular PH'da bulunmamaktadır.

Seride yer alan 647 PH hastasında başlangıç semptomları değerlendirildiğinde, hastaların %70'inde tremor ile başlaması literatür bilgileriyle uyumlu bulunmuştur⁽¹³⁾ Diğer parkinsonizm bozukluklarında, PH için klasik dinlenme esnasında ortaya çıkan 4-6 Hz'lik tremor oldukça ender görülmektedir, buna karşın, ayırıcı tanıda faydalı olan bu semptom PH hastalarının yaklaşık 1/4'ünde görülmemektedir.⁽¹¹⁾ Hastalık süresi ortalama 6.5 yıl olan hasta serimizde son kontrol muayeneleri esnasında önde gelen semptom değerlendirmesinde en sık semptomun yine tremor olduğu (42%) gözlenmiştir. Ancak bradikinezinin bulunduğu hasta sayısının zaman içinde artmış olduğu dikkat çekmiştir. Bu çalışmada, ilk semptomu göre hastalık başlangıç yaşları karşılaştırıldığında, başlangıç semptomu bradikinezi olarak bildirilen hastalarda, tremorun ilk semptom olduğunu bildiren hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha erken yaşta başladığı dikkati çekmiştir. Her iki grupta bulunan hastaların son kontrollerinde saptanan BPDHÖ verileri, hastalığın şiddeti açısından önemli bir fark olmadığını yansıtmıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada PH'nın erkeklerde daha sık olduğu ve hastalık başlangıç yaşının sıklıkla 55-60 arasında olduğu saptanmıştır. Yaklaşık %70 vakada ilk semptomun tremor olduğu, sıklıkla sağ tarafta ve üst ekstremiteden başladığı görülmüştür. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte bradikinezinin tremoru geride bırakarak arttığı gözlenmiştir. İlk semptomu bradikinezi olan hastalarda hastalık başlangıcının göreceli olarak daha erken başladığı ve daha hızlı progresyon gösterdiği izlenmiştir. İdiyopatik

Parkinson hastalığında önde gelen semptomun ve hastanın yaşının tedavinin belirlenmesinde belirleyici etmenler olması nedeni ile, hasta popülasyonunun ve demografik özelliklerinin iyi belirlenmesi oldukça büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, daha geniş kapsamlı epidemiyolojik araştırmalar ve uzun süreli takip çalışmaları ile Türk toplumunda PH özelliklerinin ortaya konulmasının önemli veriler kazandıracığı açıktır.

KAYNAKLAR

1. Parkinson J. An Assay on the Shaking Palsy. London, Sherwood, Neely, and Jones. 1817.
2. Jendroska K, Olasode BJ, Daniel SE, et al. Incidental Lewy body disease in black Africans. *Lancet*. 1994;344:882-883.
3. [No authors listed]. New Treatment Options for Tremors. *NEJM*. 2000;342:505-507.
4. Mayeux R, Marder K, Cote LJ, et al. The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988-1993. *Am J Epidemiol*. 1995;142:820-827.
5. Chen R, Chang SF, Su CL, et al. Prevalence, incidence, and mortality of PD: a door-to-door survey in Ilan County, Taiwan. *Neurology*. 2001;57:1679-1686.
6. Bennett DA, Beckett LA, Murray AM, et al. Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. *N Engl J Med*. 1996;334:71-76.
7. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's Disease-First of Two Parts. *NEJM*. 1998;339:1044-1053.
8. Korell M., Tanner C.M. Epidemiology of Parkinson's Disease: An Overview. In: Ebadi M, Pfeiffer RF, eds. *Parkinson's Disease*. Boca Raton: CRC Press; 2005: 39-50.
9. Adams RD, Victor M, Ropper AH. *Principles of Neurology*. 6th eds. New York, NY; McGraw-Hill; 1997:1067-1078.
10. Jankovic J. The extrapyramidal disorders. In: Bennet JC, Plum F, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 20th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1996:2042-2046.
11. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1993;50:140-148.
12. Rajput AH, Rajput A, Rajput M. Epidemiology of Parkinsonism. In: Pahwa R, Lyons KE, Koller WC, (eds). *Handbook of Parkinson's Disease*. 3rd edition, New York, Basel: Marcel Dekker, Inc.; 2003:17-42.
13. Dewey RB. Clinical Features of Parkinson's Disease. In: Adler CH, Ahlskog JE, (eds). *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2000:71-84.
14. Morens DAM, Davis JW, Grandinetti A, Ross GW, Popper JS, White LR. Epidemiologic observations on Parkinson's disease: incidence and mortality in a prospective study of middle-aged men. *Neurology*. 1996;46:1044-1050.
15. Louis ED, Marder K, Cote L, Tang M, Mayeux R. Mortality from Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1997;54:260-264.
16. Uitti R, Ahlskog JE, Maraganore DM, et al. Levodopa therapy and survival in idiopathic Parkinson's disease: Olmsted County Project. *Neurology*. 1993;43:1918-1926.
17. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*. 1992;42:1142-1146.
18. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17:427-442.
19. Fahn S, Elton RS, members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. NJ: Macmillan, Florham Park; 1987:153-163.
20. Moghal S, Rajput AH, D'Arcy C, Rajput R. Prevalence of movement disorders in elderly community residents. *Neuroepidemiology*. 1994;13:175-178.
21. Zhang Z-X, Roman GC. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. *Neuroepidemiology*. 1993;12:195-208.
22. Rosati G, Granieri E, Pinna L, et al. The risk of Parkinson disease in Mediterranean people. *Neurology*. 1980;30:250-255.
23. Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Rinne UK. Changing epidemiology of Parkinson's disease in southwestern Finland. *Neurology*. 1999;52:302-308.
24. Fall PA, Axelson O, Fredriksson M, et al. Age-standardized incidence and prevalence of Parkinson's disease in a Swedish community. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:637-641.
25. Marttila RJ, Rinne UK. Epidemiology of Parkinson's disease in Finland. *Acta Neurol Scand*. 1976;53:81-102.
26. Lang AE, Riley DE, Bergeron C. Cortical-basal ganglionic degeneration. In: Calne DB, ed. *Neurodegenerative Diseases*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994:877-94.
27. Giladi N, Burke RE, Kostic V, et al. Hemiparkinsonism-hemiatrophy syndrome: clinical and neuroradiologic features. *Neurology*. 1990;40:1731-1734.