

بررسی آینده‌نگر ۳۱۷ بیمار مبتلا به پارکینسون و گزارش آنوسمی در آنها

دکتر اکبر سلطان‌زاده - دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

A Prospective Study of 137 Patients with Parkinson's Disease and Anosmia ABSTRACT

In this research we tried to study frequency of clinical manifestations in Parkinson's disease.

Hence, a prospective study was conducted in 317 patients who were affected by parkinson's disease. In a questionnaire we collected data of patient's age, gender and signs and symptoms and then analyzed them.

The most common features in our patients were tremor and muscular rigidity. Olfactory dysfunction was observed in %61 of our patients. Dysarthria, stooped posture, fixed facial expression, intellectual deterioration and the on-off response had various frequency among the patients.

A new and important point in our research was considerable frequency of Anosmia or Hyposmia in spite of it's low prevalence among the patients of previous studies.

خلاصه

در این مطالعه کوشش بر آن بوده است تا علائم بالینی بیماری پارکینسون و میزان شیوع آنها مورد بررسی قرار گیرد. بدین منظور در یک مطالعه آینده‌نگر از ۳۱۷ بیمار مبتلا به بیماری پارکینسون مراجعه کننده به درمانگاه اعصاب معاینه بعمل آمده و اطلاعات مربوط به سن، جنس و علائم بالینی بر اساس پرسشنامه از پیش تعیین شده جمع‌آوری گردید و سپس مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

شایعترین تابلوی بیماری، ترمور و بعد از آن رژیدیتی عضلانی بوده است. اختلال بویایی در ۶۱٪ بیماران مشاهده گردید. اختلال تکلم، قامت خمیده، قیافه ماسکه، اختلال قوای ذهنی و هوشی و پدیده On & Off با شیوع متفاوتی مشاهده گردید.

نکته نسبتاً جدید و مهم در این مقاله وجود آنوسمی یا هیپوسمی در بیماران پارکینسونی است که در سایر کتب و مقالات اشاره بسیار کمی به آنها شده است و در بیماران ما بطور قابل ملاحظه‌ای وجود داشت.

واژه‌های کلیدی: پارکینسون، بیماریهای خارج هرمی، آنوسمی.

مقدمه

بیماری پارکینسون که از مشکلات نورولوژی و از بیماریهای اصلی سیستم حرکتی می‌باشد، از شیوع قابل ملاحظه‌ای در جوامع برخوردار می‌باشد. بروز آن ۲۰-۱۵۰ شیوع آن ۱۰۰-۱۰۰ است. ۱٪ افراد بالای ۶۵ سال و ۲٪ افراد بالای ۷۰ سال به این بیماری مبتلا می‌شوند (۱۲). اثرات منفی جسمی و روانی که این بیماری

برجای می‌گذارد، با توجه به شیوع نسبی بالای آن از اهمیت قابل توجهی برخوردار است.

در مراحل اولیه بیماری، ترمور ممکن است موجب محدودیت‌های اجتماعی یا تهدیدات شغلی شود. سپس کاهش مهارتها و حرکات منجر به افزایش وابستگی به دیگران برای مراقبت از خود و محدودیت شغلی می‌شود.

با توجه به اینکه تشخیص بیماری پارکینسون تقریباً بطور کامل بر اساس یافته‌های بالینی صورت گرفته و پاراکلینیک و تکنیک‌های تصویربرداری نقش چندانی در تشخیص بیماری ندارند، لذا شناخت صحیح علائم بالینی و شیوع آنها در جهت تشخیص صحیح و اقدام درمانی به موقع و مناسب موجب کنترل بسیاری از مشکلات مذکور خواهد شد.

چهار علامت اصلی پارکینسون عبارتند از: ترمور، رژیدیتی، آکینزی و عدم ثبات وضعیتی. ترمور شایعترین اختلال حرکتی می‌باشد (۲) و در یک مطالعه در ۷۰٪ مبتلایان به PD^(۱) در زمان تشخیص وجود داشته است (۱۲). ترمور در حال استراحت (Resting termor) بهترین علامت شناخته شده پارکینسونیسم می‌باشد. در پارکینسون ترمور بیشتر در اندامهاست، ولی ممکن است در چانه نیز دیده شود. حرکت تسبیح انداختن (Pill rolling) در انگشت شست، شایعترین فرم ترمور می‌باشد (۱). انجام حرکات هدفدار موقتاً باعث مهار ترمور می‌شود. از نکات جالبی که نگارنده به آن پی برده است، آشکار شدن ترمور در هنگام راه رفتن و زمانی

حرکتی باشد.

روش تحقیق

مطالعه تحقیقاتی در دو بخش توصیفی و تحلیلی بصورت آینده‌نگر در ۳۱۷ بیمار مبتلا به بیماری پارکینسون، مراجعه کننده به درمانگاه اعصاب انجام شده است.

اهداف اصلی این مطالعه تعیین فراوانی نسبی تظاهرات بالینی بیماری پارکینسون، تعیین فراوانی نسبی تابلوی اصلی بیماری و انواع اختلالات بویایی بوده است. مجموعه اطلاعات از طریق مصاحبه، پرسشنامه و معاینه دقیق بالینی جمع‌آوری شده است. بیمارانی که اطلاعات آنها ناقص و یا پارکینسون آنها دارویی بود، از بررسی کنار گذاشته شدند و نهایتاً ۳۱۷ بیمار که بطور قطعی از پارکینسون رنج می‌بردند مورد مطالعه قرار گرفتند. از کلیه بیماران CT-Scan انجام شد تا ضایعات عضوی دیگر کنار گذاشته شود.

نکته مهمی که در این مقاله بیشتر مورد نظر قرار گرفت بررسی بویایی بیماران بود، بدین صورت که ابتدا یک سوراخ بینی را مسدود کردیم و سوراخ دیگر را با آب (که بدون بو می‌باشد) تست نمودیم. سپس ماده بودار (گلاب و یا صابون) را برای هر بیمار و برای هر سوراخ بینی بطور جداگانه آزمایش کرده و از بیمار خواستیم نتیجه را اعلام نماید. همین آزمایش را در مورد سوراخ دیگر بینی نیز تست نموده و نتایج را در پرسشنامه وارد کردیم. این آزمایش را در بیماران شاهد با همین گروه سنی نیز انجام دادیم. چنانچه بیماران مورد مطالعه و نیز گروه شاهد سابقه ضربه مغزی، سینوزیت و یا مصرف زیاد سیگار داشته و یا در پاسخ دادن حالت وسواسی زیاد نشان می‌دادند، مثلاً در پاسخ به تست بویایی با آب جواب غلط می‌دادند، از مطالعه حذف شدند تا نتایج دقیقتری بدست آید. بیماری که بخوبی بوها را حس نموده و تشخیص می‌داد، طبیعی تلقی شده و چنانچه بسختی و با تأمل زیاد بوی کمی حس می‌نمود، بعنوان هیپوسمی و اگر اصلاً بویی درک نمی‌کرد تحت عنوان آنوسمی طبقه‌بندی گردید.

نتایج و تجزیه و تحلیل اطلاعات

از ۳۱۷ بیمار تشخیص داده شده، ۲۴۱ مورد (۷۴٪) مرد و ۷۶ مورد (۲۴٪) زن بوده‌اند (اکثریت بیماران را مردان تشکیل می‌دادند). پایین‌ترین سن شروع بیماری در این مطالعه ۱۶ سالگی و بالاترین سن شروع بیماری ۸۲ سالگی بوده است. ۵۵ نفر (۱۷٪) بیماران در سن ۵۰ سالگی و یا زودتر شروع شده بود. در صورتی که در ۲۶۵ نفر (۸۲٪) از بیماران، سن شروع بیماری بالای ۵۰ سال بوده است.

در ۲۱۳ مورد (۶۷٪) لرزش در هنگام استراحت، تابلوی اصلی بیماری بوده است که در ۱۸۴ نفر (۵۸٪) به تنهایی و در ۴۸ مورد (۱۵٪) همراه با رزیدیتی، تظاهر اصلی بیماری بوده است. در ۷۳

است که دستان بیمار در کنار تنه او آویزان می‌باشد. رزیدیتی یا سفتی عضلانی در بیشتر بیماران پارکینسونی دیده می‌شود که در مراحل اولیه ممکن است خفیف و محدود به گروهی از عضلات باشد، اما بطور متغیر پیشرفت نموده و بیشتر نواحی بدن را درگیر می‌کند. رزیدیتی در ایجاد محدودیت، کندی حرکات و بدشکلی اندامها و تنه که از ویژگیهای PD می‌باشند، دخیل است. رزیدیتی عضلات، فلکسورها را بیش از سایر عضلات درگیر می‌سازد که خود توجیهی برای وضعیت خمیده بیماران پارکینسونی بویژه در مراحل پیشرفته‌تر می‌باشد.

آکینزی مهمترین و اصلی‌ترین نقص عملکردی اولیه در PD است. آکینزی عبارتست از ناتوانی در تغییر نحوه فعالیت حرکتی یا انجام سریع و آسان حرکات آزادی روزمره زندگی. به منظور توصیف درجات خفیف‌تری از اختلالات فوق از واژه‌های برادی‌کینزی و هیپوکینزی استفاده می‌شود. آکینزی عاجزکننده‌ترین ویژگی بیماری پارکینسون است. بیماران آکینتیک، دچار بی‌حرکتی و کاهش شدید فعالیت می‌شوند. احتمالاً آکینزی علت بسیاری از علائم شایع و آشنای بیماری پارکینسون نظیر بی‌حالتی صورت، تکلم مونوتون، میکروگرافی و اشکال در برخاستن از صندلی و اقدام به راه رفتن است.

قامت خمیده ثابت‌ترین و قابل تشخیص‌ترین نشانه در پارکینسونیسم می‌باشد. در وضعیت ایستاده، دستها انحناء یافته، تنه به جلو خم شده، شانه‌ها پایین افتاده، بازو و آرنج خم شده و دستها در جلوی تنه قرار می‌گیرند. گردن به حالت خمیده است و گاهی شدت این خمیدگی موجب انحراف صورت به سمت بالا می‌شود. دست بیماران به صورتی است که مفاصل متاکارپوفالانژیال به حالت فلکسیون، مفاصل بین فالنکس‌ها در وضعیت اکستنسیون و انگشت شست در مقابل سایر انگشتان قرار می‌گیرد. بیماران با درگیری محوری یا دوطرفه در معرض سقوط هستند.

درد و علائم حسی می‌تواند در PD رخ دهد. گرچه تشخیص بیماری بر اساس علائم حرکتی است، ولی ۴۰٪ بیماران علائم حسی اولیه مثلاً در اندامها را خصوصاً وقتی مورد پرسش قرار می‌گیرند، بیان می‌کنند. در یک بررسی، علائم اولیه حسی در ۹۰٪ موارد مقدم بر ناتوانی حرکتی بوده که تشخیص اولیه را مشکل کرده بود (۸).

اختلال بویایی تنها نقص حسی قابل اثبات در PD است. در یک مطالعه نشان داده شده است که ۹۰٪ بیماران نسبت به تست بویایی حساسیت پایین نشان می‌دهند و ۳۸٪ اختلال شدید بویایی داشته و علامت‌دار می‌باشند.

درجه اختلال بویایی با شدت و مدت بیماری و درمان ارتباطی ندارد (۸). اختلالات دیگر از قبیل اختلال تکلم، اختلال عملکرد مثانه، اختلال در حرکات خودکار و نیمه‌خودکار و اختلالات پسیکولوژیک نیز در PD دیده می‌شوند.

افسردگی در ۵۰٪ بیماران دیده شده که می‌تواند پیش‌تاز علائم

بیمار (۳۵٪) رژیدیتی به تنهایی تابلوی اصلی بوده و در ۱۵ مورد (۸٪) تظاهرات بالینی دیگری از قبیل برادی‌کینزی، اختلال تکلم، اختلال راه رفتن، عدم تعادل و دیستونی تابلوی اصلی بیماری را تشکیل داده است.

تومور در ۲۳۷ بیمار (۷۴٪) مشاهده گردید که ۵۶ نفر آنها زن و ۱۸۱ نفر مرد بودند. برطبق این نتایج، تومور در ۷۳٪ زنان و ۷۵٪ مردان وجود داشت، ولی از نظر آماری ارتباط معنی داری بین تومور و جنسیت یافت نشد.

رژیدیتی در ۱۸۷ بیمار (۵۹٪) ملاحظه گردید که شامل ۴۲ زن و ۱۴۵ مرد بودند و بر این اساس، رژیدیتی در ۵۵٪ زنان و ۶۰٪ مردان وجود داشت.

۱۹۴ بیمار (۶۷٪) به نحوی اختلال بویایی را نشان دادند. ۳۰ نفر (۱۰٪ کل بیماران) اختلال بویایی یکطرفه داشتند که در ۹ نفر (۳٪) بصورت کاهش بویایی (هیپوسمی) و در ۲۱ نفر (۷٪) بشکل فقدان بویایی (آنوسمی) یکطرفه بود. ۱۶۴ بیمار (۵۱٪) اختلال بویایی دو طرفه داشتند که ۱۱۲ نفر (۳۵٪) فقدان بویایی دوطرفه، ۲۹ نفر (۹٪) کاهش بویایی دوطرفه، ۲۲ نفر (۷٪) کاهش بویایی در یکطرف و فقدان بویایی در طرف دیگر را نشان می‌دادند. آزمایش بویایی بر روی ۱۰۰ نفر گروه شاهد صورت گرفت که فقط ۵٪ آنها اختلال بویایی را نشان دادند. گروه شاهد هیچکدام سابقه ضربه مغزی و رینیت آلرژیک نداشته و سیگاری نیز نبودند.

قامت خمیده پارکینسونی در ۵۵ نفر از کل بیماران وجود داشت. ۵۷ نفر (۲۰٪) چهره ماسکه داشتند.

اختلال تکلم تیبیک پارکینسونی در ۹۴ بیمار (۳۰٪) مشاهده گردید.

اختلال تفکر مانند توهم، حالت رؤیای زنده و هذیان در ۳۲٪ بیماران ملاحظه شد که بیشتر مربوط به مصرف قرص آل دو پا و تری‌هگزری فنیدیل بود. چون با قطع یا کاهش دارو، این علائم بطور

قابل ملاحظه‌ای ناپدید یا کمتر شد. ۵۱ بیمار (۱۶٪) از نظر وضعیت ذهنی و هوشی غیرطبیعی بودند.

پدیده On & Off در ۴۳ مورد (۱۴٪) دیده شد.

۲۰۳ نفر (۶۴٪) تابلوی بیماری را بشکل دوطرفه و ۱۱۴ نفر (۳۶٪) بصورت یکطرفه نشان دادند.

۷۰ بیمار (۲۲٪) علیرغم مصرف دارو برای انجام کارهای شخصی بطور کامل به کمک دیگران نیاز داشتند.

سابقه فامیلی مثبت در ۷ بیمار (۲٪) و سابقه تروما و استرس در ۱۴ مورد (۴٪) دیده شد.

جدول ۱- فراوانی مطلق و نسبی تظاهرات بالینی در ۳۱۷ بیمار

پارکینسونی مورد مطالعه

ویژگی بالینی	تعداد	درصد
تومور	۲۳۷	۷۴٪
رژیدیتی	۱۸۷	۵۹٪
اختلال تکلم	۹۴	۳۰٪
اختلال بویایی	۱۹۴	۶۱٪
خمیدگی قامت	۵۵	۱۷٪
چهره ماسکه	۵۷	۲۰٪
اختلال قوای عقلی - هوشی	۵۱	۱۶٪
وابستگی به دیگران جهت انجام کار شخصی	۷۰	۲۲٪
وجود پدیده On & Off	۴۳	۱۴٪
وجود علائم پارکینسون در یکطرف	۱۱۴	۳۶٪
وجود علائم پارکینسون در دو طرف	۲۰۳	۶۴٪
اختلال شدید راه رفتن	۹۲٪	۲۹٪

جدول ۲- بررسی انواع اختلالات بویایی برحسب جنس در ۳۱۷ بیمار مورد مطالعه

	مرد		زن	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
هیپوسمی یکطرفه	۵	۱/۱۵٪	۵	۱/۱۵٪
آنوسمی یکطرفه	۱۹	۶/۱۵٪	۲	۰/۱۵٪
کل اختلالات بویایی یکطرفه	۲۴	۸٪	۷	۲٪
هیپوسمی دوطرفه	۲۱	۶/۱۵٪	۸	۲/۱۵٪
آنوسمی دوطرفه	۸۸	۲۷/۱۵٪	۲۴	۷/۱۵٪
هیپوسمی + آنوسمی	۱۷	۵/۱۵٪	۵	۱/۱۵٪
کل اختلالات بویایی دوطرفه	۱۲۶	۳۹/۱۵٪	۳۷	۱۱/۱۵٪
کل اختلالات بویایی	۱۵۰	۴۷/۱۵٪	۴۴	۱۳/۱۵٪

معلولیت شده و مشکلات عدیده اجتماعی، اقتصادی و فرهنگی بر فرد و جامعه تحمیل می‌نماید، تشخیص و درمان

بحث و نتیجه گیری

از آنجا که پارکینسون بیماری شایعی است که در درازمدت باعث

حداقل در مطالعات قابل دسترس ما ملاحظه نگردید. از طرفی بین اختلال بویایی و میزان کارایی مغزی نیز رابطه‌ای بدست نیامد. به نظر می‌رسد در عده‌ای از بیماران همان دژنراسانس که در سلولهای تولیدکننده دوپامین بروز می‌کند در ساختمانهای اولیه بویایی نیز پدیدار می‌شود و این آسیب برگشت‌پذیر نمی‌باشد.

در برخی کتب ذکر شده است که اولین علامت پارکینسون ممکن است کنندی حرکات و سفتی باشد، ولی چون این علامت نسبت به ترمور چشمگیر و قابل رؤیت نیست کمتر موجب مراجعه بیماران به پزشک می‌شود. ولی چون ترمور علامت مشخصی می‌باشد سبب مراجعه بیمار به پزشک می‌گردد. به همین دلیل در بیماران ما نیز شایع‌ترین نشانه، ترمور بوده است.

البته چنانچه بیماران پارکینسونی در مرحله نهایی بیماری مورد مطالعه قرار گیرند، آمار و ارقام در مورد علائم بیش از اینها خواهد بود، ولی این بررسی بر روی بیمارانی صورت گرفته که پس از انتخاب، با نخستین مراجعه وارد مطالعه گردیده‌اند. بنابراین برخی بیماران در Stage اول و بعضی در Stage چهار بیماری مورد بررسی قرار گرفتند. یکی از مشکلات عمده‌ای که در بیماران ما ملاحظه شد توهمات بسیار شدیدی بود که حتی با کم‌کردن یا قطع داروهای ایجادکننده توهم مثل ال‌دوپا، تری‌هگزرفینیدیل و آمانتادین ادامه داشت و به نظر می‌رسد که آتروفی مغز و دمانس ناشی از پارکینسون، خود یکی از فاکتورهای مهم تظاهرات روانی این بیماری بوده (۸) و یا چنانچه بیماران آتروفی مغز داشته باشند، زودتر دچار این علائم می‌گردند.

در همه بیمارانی که دچار حالات روانی شده بودند، CT-Scan تغییرات آتروفیک مشخصی نشان داد. تنها در ۳ مورد در CT-Scan خونریزی ساب‌دورال یک یا دوطرفه مشاهده شد که توجیه‌کننده علائم روحی و اختلال هوشیاری بیماران بود.

نتیجه مهم اینکه وجود آنوسمی در بیماران پارکینسونی نشاندهنده مسأله مهمی نبوده و چنانچه توهم و هذیان بروز نمود باید به فکر ضایعات ارگانیک و مصرف داروها باشیم (۳). بالاخره اگر بیماران پارکینسونی دچار اختلالات حافظه و کوما شدند، بایستی خونریزی ساب‌دورال حاد و مزمن را در نظر داشته باشیم (۱۱).

در پایان خاطر نشان می‌شود که اخیراً روش جراحی جدیدی به طریق پالیدوتومی تحول تازه‌ای در درمان بیماران پارکینسونی بوجود آورده است (۷).

صحیح و بموقع آن از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. تشخیص و درمان بیماری پارکینسون، عمدتاً بر اساس علائم بالینی بوده و تست‌های آزمایشگاهی هیچ کمکی در اثبات یا رد بیماری پارکینسون در فردی که دارای علائم پارکینسونیسم می‌باشد، نمی‌کند. بررسی‌های پاراکلینیک تنها برای یافتن اتیولوژیهای دیگر و رد سایر بیماریهاست.

در مطالعه انجام شده به نتایجی دست یافتیم که به قرار زیر است:

۱- بیماری پارکینسون در مردان شایعتر از زنان است (۷۴٪ مرد در مقابل ۲۶٪ زن)

۲- با افزایش سن، شیوع بیماری بیشتر شده و در ۸۲٪ بیماران، بیماری بعد از ۵۰ سالگی آغاز گردیده است (۴).

۳- در اکثر موارد ترمور تابلوی اصلی و علت مراجعه بیماران بوده و بعد از آن رژیدیتی تظاهر اصلی بیماری را تشکیل داده است. سایر علائم صرفنظر از شیوع، بتدرت ویژگی بارز و تابلوی اصلی بیماری بوده‌اند.

۴- ترمور، رژیدیتی، اختلال بویایی و اختلال تکلم تپیک پارکینسونی، یافته‌های بالینی شایع در این بیماری بوده و مواردی از قبیل اختلال وضع عقلی و هوشی، قامت خمیده، چهره ماسکه و پدیده On & Off از شیوع کمتری برخوردار بودند.

۵- مهمترین ویژگی این تحقیق، بررسی اختلالات بویایی در بیماران پارکینسونی می‌باشد که تاکنون فقط تعداد معدودی مطالعه در این زمینه انجام شده است. اختلال بویایی در ۶۱٪ بیماران مشاهده گردید که ۱۰٪ یکطرفه و ۵۱٪ دوطرفه بوده است.

در بررسی بیماران مورد نظر، بروز ارثی در بیماران ما بسیار ناچیز بوده است. در صورتی که در برخی مقالات به وراثت اهمیت زیادی داده شده است (۱۳) و به نظر می‌رسد در بیماران ما که همه ایرانی بوده‌اند مسأله ارثی و ژنی کمتر دیده می‌شود.

نکته جالب دیگر وجود اختلال بویایی در بیماران مورد بررسی ما بوده است که بین این اختلال و شدت علائم، هیچ ارتباطی بدست نیامد. حتی برخی بیماران علیرغم کم شدت بودن بیماری، اختلال بویایی داشت و برعکس در بعضی بیماران با پارکینسون پیشرفته، اختلال بویایی ملاحظه نشد. مسأله قابل توجه دیگر اینکه در ۳ بیمار دچار اختلال بویایی، بیماران ذکر می‌کردند قبل از ابتلاء به پارکینسون، به عارضه خود آگاهی داشته‌اند. هنوز در مقالات و کتب، ارتباط مشخصی بین اختلال بویایی و پارکینسون ذکر نشده و مطالعه‌ای به این وسعت در مورد حس بویایی پارکینسونی‌ها،

منابع

- ۱- سلطانه، اکبر (۱۳۷۴) بیماریهای مغز و اعصاب و عضلات، ناشر مؤلف.
- ۲- Adams RD, Victor M (1993) Principles of Neurology, 5th edition, McGraw-Hill.
- ۳- Aminoff MJ (ed) (1995) Neurology and general medicine. 2th edition Churchill Livingstone.
- ۴- De Ri JK MC, Breteler MM, Graveland GA, et al Prevalence

- Parkinson's Disease in elderly: The Rotterdam study *Neurology* 1995, 45: 2143-6.
- 5- Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds) (1994) *Harrison's Principles of internal medicine*, 13th edition. MC Graw-Hill.
 - 6- Jankovic J, Tolosa E (1992) *Parkinson's Disease and Movement Disorders* Urban & Schwartzberg.
 - 7- Johnsson F, Malm J, Nordh E, et al Use fotnen of pallidotomy in advanced Parkinson's Disease, *Journal of Neu. Neuros* p 51, Feb 1997, Vol. 62, No.2, Page 125-132.
 - 8- Koller W (1992) *Handbook of Parkinson's Disease*, 2th edition. Marcel Dekker.
 - 9- Nutt JG, Hammerstad JP, Gancher ST. (1992) *Parkinson's Disease*.
 - 10- Rajput AH, Rozdilsky B, Ang (1991) Occurrence of resting tremor in Parkinson's Disease. *Neurology* 41: 1298-9.
 - 11- Rowland LP (ed) (1995) *Merritt's Textbook of Neurology* 9th edition Williams & Wilkins.
 - 12- Swash M, Oxbury J (eds) (1991) *Clinical Neurology*. Churchill Livingstone.
 - 13- Wood NW., Genes and Parkinsonism *Journal Neurology Neurosurgery & Psychiatry* April 1997 Vol 2 N.4 Page 305-309.