

Utjecaj okolišnih čimbenika na razvoj Parkinsonove bolesti

M. Perić³, S. Telarović^{1,2}

SAŽETAK - Parkinsonova bolest (PB) je kronična, progresivna neurodegenerativna bolest koja sa javlja u približno 1% populacije u dobi iznad 60 godina. Etiologija PB nije još u potpunosti razjašnjena, iako je desetljećima poznato da u bolesnika dolazi do propadanja dopaminergičkih neurona i to primarno nigrostrijatalnih. Pretpostavka je da bolest nastaje interakcijom genskih i okolišnih čimbenika, a velika se uloga, među ostalim, pripisuje i djelovanju slobodnih radikala, mitohondrijskoj disfunkciji te mehanizmu oksidativnog stresa. Iznesen je pregled dosadašnjih istraživanja o povezanosti utjecaja različitih okolišnih čimbenika i razvoja PB s naglaskom na procjeni trenutnih stavova i usporedbi različitih rezultata. Za život na selu, bavljenje poljoprivredom, bunarsku vodu, metale, otapala, konzumaciju kave i zelenog čaja, tjelesnu težinu i fizičku aktivnost, korištenje nesteroidnih protuupalnih lijekova i narkotike još nema jednoglasnih stavova i preciznih pokazatelja o povezanosti s PB, dok za pesticide i pušenje postoji suglasnost o utjecaju na vjerojatnost za razvoj PB. Insuficijentnost preciznih i relevantnih stavova ove problematike ukazuje na potrebu daljnjih istraživanja s jasno definiranim kriterijima u svjetlu medicine temeljene na dokazima. Pouzdani podaci neophodni su radi usaglašavanja stavova, a mogu dati veliki doprinos i biti polazište za istraživanje eventualnih neuroprotektivnih mehanizama, kao i učinkovitijih načina liječenja PB.

Ključne riječi: Parkinsonova bolest, čimbenici okoliša, pesticidi, metali, otapala, životne navike, NSAID, narkotici.

UVOD

Parkinsonova bolest (PB) progresivni je neurodegenerativni poremećaj koji nastaje kao posljedica degeneracije nigrostrijatalnih dopaminergičkih neurona.

Unatoč intenzivnim istraživanjima prošlih desetljeća, etiologija PB nije još u potpunosti razjašnje-

na. Danas se smatra se da je etiologija multifaktorska te da bolest najvjerojatnije nastaje interakcijom genskih i okolišnih čimbenika (1).

¹Medicinski fakultet Sveučiliša u Zagrebu, Katedra za neurologiju, Zagreb, Hrvatska

²Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

³Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

PB se najčešće javlja sporadično, a rjeđe nasljedno. U istraživanjima na monozigotnim blizancima otkriveno je da incidencija nije 100%-tna. Također je dokazano da su genski čimbenici ključni samo u ranom obliku PB, kada simptomi nastupaju prije 50. godine (2). To ukazuje i na važnost čimbenika okoline čemu svjedoči i niz istraživanja njihovog potencijalnog utjecaja na nastanak i razvoj ove bolesti.

U proučavanju patofiziologije PB revolucionarno je bilo otkriće 1-metil-4-fenil-1-2-3-6-tetrahidropiridina (MPTP), supstancije koja se dodavala pri izradi sintetskog heroina (Langston *et al.* 1983.) (3). Taj lipofilni, primarno netoksični spoj, prelazi krvno-moždanu barijeru i ulazi u mozak, gdje ga enzim monoaminooksidaza-B (MAO-B) metabolizira u toksični kation 1-metil-4-fenilpiridin (MPP+), koji uništava dopaminergičke neurone u supstanciji nigri. On se akumulira u mitohondrijima i ometa funkciju kompleksa 1 respiratornog lanca, što dovodi do stanične smrti i nakupljanja slobodnih radikala. Neurotoksičnost toga spoja prvi put je otkrivena 1976. u Marylandu, nakon što je Barry Kidston, student kemije, sam sintetizirao MPP drogu i dodao u nju veliki udio MPTP-a te ju je sam sebi ubrizgao. U roku od tri dana razvio je simptome parkinsonizma - bradikineziju, rigor i tremor. Izliječen je levodopom, ali je 18 mjeseci poslije umro od predoziranja kokainom. Obdukcijски nalaz pokazao je uništene dopaminske neurone u supstanciji nigri. Langston i sur. su pokušali na majmunima otkriti da injekcije MPTP-a uzrokuju simptome parkinsonizma i promjene na mozgu istovjetne onima u bolesnika s PB, te da se MPTP može koristiti za simuliranje bolesti u svrhu proučavanja fiziologije i mogućnosti liječenja u laboratoriju (3).

Od tada još više raste interes za proučavanje povezanosti različitih toksina i čimbenika okoliša s nastankom PB.

U radu se navode najvažniji rezultati dosadašnjih istraživanja o izloženosti pesticidima, metalima, otapalima i drugim agensima te o nekim životnim navikama kao što su npr. pušenje, pijenje kave i zelenog čaja, ovisnost o narkoticima, tjelovježba i ostalo što se dovodi u vezu s predisponirajućim, provocirajućim ili precipitirajućim čimbenicima za nastanak PB.

PESTICIDI I PARKINSONOVA BOLEST

Pesticide po namjeni dijelimo na: insekticide, fungicide, larvicide, moluskicide, akaricide, rodenti-

cide, nematocide i herbicide. Po kemijskoj građi ih dijelimo na: klorirane ugljikovodike (dieldrin, diklordifeniltrikloretan - DDT), organofosforne spojeve (esteri karbaminske kiseline - paration, malation), monometilne karbamate (esteri karbaminske kiseline - aldikarb, propoksar), piretroide (esteri krizantemske kiseline - deltametrin, resmethrin), supstituirane fenole (dinoseb, DNOC), bipiridilske spojeve (parakvat), triazine, kumarine. (4) Ono što danas nazivamo „pesticidnom revolucijom“ datira iz ranih 1940-ih godina kada je DDT po prvi put upotrijebljen kao insekticid u suzbijanju komaraca u malaričnom području na jugu Italije povodom iskrčavanja saveznika (4).

U vezu s nastankom PB dovode se parakvat, maneb, rotenon, organofosforni spojevi, piretini, klorirani ugljikovodici te neki drugi spojevi.

Parakvat

Brojne „case-control“ studije pokazale su povezanost između izloženosti parakvatu i povećanog rizika za PB (5, 6). Parakvat je jedini pesticid za koji je dokazano da ovisno o njegovoj dozi i trajanju izloženosti raste rizik za PB. Studija u Taiwanu, gdje se parakvat prskao po rižinim poljima, pokazala je višestruko povećani rizik za nastanak PB u osoba koje su bile izložene herbicidu više od 20 godina (5). Unatoč svemu navedenom, podaci o potpunoj povezanosti parakvata s nastankom PB još uvijek su kontroverzni. Naime, oštećenja dopaminergičkog sustava zabilježena su u štakora nakon intracerebralne injekcije (6), ali u pokusima sa sistemskom primjenom parakvata u štakora u većini je slučajeva došlo do istog učinka, no ne i u svih (7). I dok jedna studija nije dokazala postojanje parakvatom inducirane neuropatologije (8), u drugoj je dokazan gubitak nigralnih neurona nakon intraperitonealne injekcije ovog pesticida (9).

Još je jedna zanimljiva studija provedena u Kaliforniji na Parkinsonovu institutu, kada se proučavao utjecaj parakvata na pojedine dijelove mozga. U pokusu na miševima različite starosti pokazalo se da su injekcije parakvata selektivno uništile dopaminergičke neurone u supstanciji nigri, *pars compacta*, te da je gubitak stanica ovisan o dozi i starosti miševa. To je ukazalo da je selektivna dopaminergička degeneracija, koja je jedno od patoloških obilježja PB, također karakteristična i za parakvatnu neurotoksičnost (10).

Maneb

Glavni aktivni dio maneba je mangan etilen bisdi-tiokarbamat. Stoga se smatra da i maneb i mangan

na isti način mogu uzrokovati PB, inhibirajući tirozin hidroksilazu koja ima glavnu ulogu u sintezi dopamina. Utjecaj maneba pojačan je u prisutnosti parakvata (11).

Rotenon

Insekticid rotenon obično se koristi protiv parazita kokoši i druge peradi, u obliku praha. Proizvodi se ekstrakcijom iz korijena, sjemena i lišća tropskih mahunarki. On smanjuje razinu dopamina, inhibirajući tirozin hidroksilazu te je i inhibitor kompleksa 1 u mitohondrijima (NADH dehidrogenaza), što uzrokuje oksidativna oštećenja stanica i stvaranje slobodnih radikala (12). Kronična sustavna izloženost rotenonu uzrokuje nigrostrijatalnu dopaminergičku degeneraciju i formiranje citoplazmatskih inkluzija. Štakori izloženi rotenonu razvili su bradikineziju, posturalnu nestabilnost i tremor (13).

Organofosforni spojevi

Iako su dokazi o ulozi organofosfornih spojeva u patogenezi PB oskudni, opisani su slučajevi osoba koje su nakon ekspozicije razvile akutni akinetsko-rigidni sindrom (14). Simptomi su u tih pet opisanih bolesnika odgovarali PB, osim što nije bilo odgovora na levodopu, no kako su simptomi primarno bili reverzibilni, u kasnijem je tijeku došlo do potpunog oporavka i bez terapije. Smatra se da parkinsonizam nastaje stoga što organofosforni spojevi inhibiraju acetilkolinesterazu te posljedično dovode do disbalansa između dopaminergičkog i kolinergičkog sustava. Nisu utvrđene specifične patološke promjene dopaminskog sustava.

Piretrini

Piretrini čine skupinu insekticida prirodnog podrijetla koji se ekstrahiraju iz cvjetova biljaka roda krizantema te su po sastavu esteri krizantemske kiseline i viših alkohola. Na mješevima izlaganim piretroidskim pesticidima deltametrinu i permetrinu došlo je do povećanog dopaminskog *uptake*-a posredovanog dopaminskim transporterom (DAT) (15). DAT je integralni dio dopaminergičke neurotransmisije i ulaz za dopaminergičke neurotoksine, tako da su dopaminski neuroni postali vulnerabilniji te je nakon dužeg izlaganja došlo do pada dopaminskog *uptake*-a i porasta u DNA fragmentaciji koja je indeks apoptoze. Temeljem toga smatra se da bi kronično izlaganje pitreidima moglo dovesti do oštećenja stanica apoptozom (16).

Klorirani ugljikovodici

Razvoj rezistencije štetnika na mnoge pesticide iz ove skupine i prevelika otrovnost onih koji su još učinkoviti, uvjetovali su prestanak proizvodnje i primjene većine kloriranih ugljikovodika (4). Prvi trag u povezanosti kloriranih ugljikovodika s PB otkriven je na obdukciji oboljele osobe, u čijem je mozgu pronađen pesticid dieldrin (17). Iako se dieldrin više ne koristi, ljudi su i dalje izloženi njegovom djelovanju konzumacijom mliječnih proizvoda i mesa, jer se dieldrin trajno akumulirao u okolišu. Na životinjskim modelima rađene su mnogobrojne studije o djelovanju dieldrina na živčani sustav te se njegovo djelovanje dovodi u vezu s nigralnog dopaminergičkom degeneracijom, izazivajući oksidativni stres, mitohondrijsku disfunkciju, agregaciju proteina i apoptozu (18).

Mišljenja o djelovanju pesticida na razvoj PB i dalje su podijeljena. Iako su mnoga istraživanja pokazala da postoji povezanost između izloženosti pesticidima i PB (meta-analiza iz 2001. godine) (19), kao i mnoge druge studije (20-22), također postoje i studije koje ne potvrđuju tu povezanost (23,24). Kontroverznim stavovima pridonose brojni čimbenici, među ostalim i primjena različitih metoda istraživanja, kao i problemi u samom definiranju pesticida i njihovoj klasifikaciji.

BAVLJENJE POLJOPRIVREDOM, ŽIVOT NA SELU, KONZUMACIJA BUNARSKE VODE I PARKINSONOVA BOLEST

Usko povezano s pesticidima je i općenito bavljenje poljoprivredom. Tako je pronađena značajna povezanost između PB i bavljenja poljoprivredom i radom u voćnjacima (25). No ta povezanost nije potvrđena u daljnjim istraživanjima (21,23).

Jednako je dvojbena i povezanost sa životom na selu; neke studije su pronašle veći rizik za PB u osoba koje veći dio života provedu na selu (26). Osim već spomenutih poljoprivrednih radova, kao i veću izloženost pesticidima spominje se i konzumacija bunarske vode koja često nije dovoljno kontrolirana pa preko zemlje dolazi do kontaminacije različitim vrstama pesticida (27). No, druge studije to nisu potvrdile (21,23).

METALI I PARKINSONOVA BOLEST

U tehnološkim postupcima anorganske industrije, a mnogo rjeđe organske, onečišćenje radnog okoliša metalima učestala je pojava. Između do sada poznatih više od 80 metala osobito su važni oni s toksičnim svojstvima. Neki su među njima u niskim koncentracijama i esencijalni (bakar, cink, kobalt, krom, magnezij, mangan). Ipak, budući da kod profesionalne izloženosti zbog znatno viših razina dolaze do izražaja njihove toksične osobine, opisani su kao toksični metali (4).

Budući da su zavarivači profesionalno izloženi djelovanju više vrsta metala, Racette i sur. istraživali su je li u njih veća učestalost obolijevanja od PB. Prilikom topljenja metala oslobađaju se pare i plinovi. Pare se sastoje od raznih elemenata, kao što su Mn, Zn, Pb, Ac, Ca, S, Cr, Ni. Oslobođeni plinovi sadrže ugljični monoksid (CO) i ugljični dioksid (CO₂). Neurološke komplikacije u varilaca uključuju encefalopatiju i otrovanje olovom. Opisani su i slučajevi parkinsonizma, ali ti su bolesnici imali atipičnu kliničku sliku, u kojoj su dominirali kognitivna oštećenja, poremećaji spavanja, oštećenja perifernog živčanog sustava, a uz vrlo blage motoričke smetnje. Stoga su Racette i sur. proveli "case-control" studiju kojoj je cilj bio utvrditi ima li razlike između parkinsonizma kod varilaca i idiopatske bolesti. Rezultati su pokazali da su varioci oboljeli u ranijoj dobi (prosječno 46 godina) nego kontrolna skupina. Frekvencija tremora, bradikinezija, rigor, posturalna nestabilnost, obiteljska anameza, depresija i demencija bili su jednako izraženi u obje skupine. Kod svih varilaca odgovor na levodopu bio je pozitivan. S obzirom da se u varilaca razvio parkinsonizam sa svim obilježjima idiopatskog, ovo istraživanje ukazuje u prilog stavu da su metali rizični čimbenik za PB (28). No postoje i istraživanja koja nisu uspjela pronaći povezanost teških metala s PB (5).

Mangan

Kronično otrovanje manganom može izazvati man-ganizam, ireverzibilni neurološki poremećaj sličan PB, što se najčešće viđa u osoba koje su profesionalno trajno izložene manganu - varioci, rudari, radnici u proizvodnji legura, proizvodnji čelika, pri radu s agrokemijskim proizvodima itd. (4). U neuroradiološkim studijama, MRI-om je dokazano nakupljanje mangana u bazalnim ganglijama (28).

S obzirom da je zadnjih godina došlo do povećanja koncentracije mangana u okolišu zbog velikog

broja automobila koji sagorijevanjem goriva ispuštaju metilciklopentadienil manganov trikarbonil (MMT) (29), a što bi moglo imati posljedice na cijelu ljudsku populaciju, u zadnje vrijeme je pojačan interes znanstvenika za istraživanje neurotoksičnosti tog metala. Stoga su Guillarte i sur. proveli istraživanje na majmunima koje su kroz duže vrijeme izlagali nižoj razini mangana. Kronična izloženost manganu u koncentracijama koje su na gornjoj granici onih u okolišu dovela je u majmuna do suptilnih motoričkih deficita i smanjenog otpuštanja dopamina, ali bez promjena u dopaminskim receptorima u strijatumu. Iako je došlo do disfunkcije nigrostrijatalnog dopaminergičkog sustava, on je ostao neoštećen (30). S druge strane, postoje studije koje dokazuju da se mangan taloži u globusu palidusu i strijatumu te ih oštećuje. Ali kako ne dolazi do uništavanja dopaminergičkih neurona u supstanciji nigri, kao što je slučaj u Parkinsonovoj bolesti, smatraju da se mangan ne može označiti čimbenikom rizika za PB (31).

Željezo

Poznato je da željezo ima važnu ulogu u patofiziologiji PB (32). U pacijenata s PB nađene su povišene razine željeza u supstanciji nigri. Preopterećenje željezom moglo bi inducirati progresivnu degeneraciju nigrostrijatalnih neurona jer višak željeza može katalizirati reakcije u kojima se stvaraju reaktivni biološki međuprodukti, uključujući i toksične reaktivne metabolite kisika (ROS). Novije studije ukazuju i na druge mehanizme djelovanja željeza, tj. agregaciju alfa-sinukleina, proteina što se taloži u Lewyjevim tijelima u PB (32).

Nekoliko epidemioloških studija pokazuje da dugotrajna profesionalna izloženost i dugotrajno uzimanje više željeza hranom, utječe na pojavnost PB (33,34). S druge strane, nije se našlo povezanosti s izloženošću željezom, ali se našla povezanost kod kombinacija izloženosti željezu i bakru, željezu i olovu (35), te željezu i manganu (34).

Živa

Četiri su glavna izvora izloženosti živi: amalgamske plombe, hrana (ribe i školjke), cjepiva (jedan od konzervansa) te profesionalna izloženost. Smatra se da živa djeluje na živčani sustav indukcijom citokina TNF-alfa te smanjuje razinu glutaciona, što dovodi do apoptoze stanica i neuroloških oštećenja (36).

Seidler i sur. su proveli "case-control" studiju na 380 osoba oboljelih od PB i našli značajno veći broj

amalgamskih plombi u oboljelih nego što je to bilo u kontrolnoj skupini (37).

Kronično profesionalno otrovanje elementarnom živom nastaje nakon duge izloženosti; karakterističan je fini tremor ruku („živino pismo“), ataksija i parestezije. Halucinacije i demencija kasne su manifestacije kroničnog otrovanja (4). U jednoj je studiji uočena povezanost između koncentracije žive u krvi i urinu, kada su oboljeli od PB imali veće koncentracije nego kontrolna skupina (38). Nasuprot tome, druge studije nisu pokazale povezanost između žive i PB (39).

Zaključno možemo reći da pri kombiniranom izlaganju više vrsta metala dolazi do jačeg i sinergističkog učinka nego pri izlaganju samo jednom metalu. Čini se da metali, bilo pri profesionalnoj izloženosti ili ulaskom u organizam preko hrane, mogu povećati rizik za PB, premda je za to potrebno još dokaza.

OTAPALA I PARKINSONOVA BOLEST

Ograničen broj epidemioloških istraživanja upućuje na povezanost između izloženosti otapalima i PB. Tako je jedna studija u Italiji, rađena na 86 pacijenata s idiopatskom PB, pokazala statistički značajnu povezanost (40).

Trikloretilen (TCE) komercijalni je proizvod koji se najčešće koristi u industriji. Više od 90% trikloretilena proizvodi se prilikom obrade metala i za potrebe kemijskog čišćenja.

Predvođeni Gashom, istraživači su proveli kliničko ispitivanje na 30 pacijenata, na Sveučilištu Kentucky. Sve je počelo kada je bolesnik koji je dugoročno profesionalno bio izložen trikloretilenu posumnjao je da je to uzrok njegove bolesti, kao i bolesti njegovih kolega. Rezultati su pokazali da je četrnaest bivših zaposlenika koji su prijavili tri ili više znakova parkinsonizma, radilo blizu izvora TCE. Pregledom se i u njih ustanovilo jasno usporjenje finih motoričkih kretnji ruku (41).

Neurotoksičnost TCE pokazana je pokusima na štakorima; nakon šestotjedne oralne aplikacije TCE došlo je do inhibiranja mitohondrijskih funkcija (preko kompleksa 1) u supstanciji nigri i do gubitka dopaminergičkih neurona. Autori zaključuju da, iako istraživanje nije bilo velikih razmjera, rezultati pokazuju potencijalnu vezu između kroničnog izlaganja trikloretilenu i parkinsonizma (41,42).

Kao rizične čimbenike istraživalo se i neka druga otapala: toluen, n-heksan, ksilen, tetrakloretilen. Goldman i sur. proveli su istraživanje na 99 parova blizanaca iz kohorte veterana II. svjetskog rata. Rezultati toga istraživanja pokazuju da izloženost ksilenu, toluenu i n-heksanu nije povezana s povećanim rizikom za PB. Nasuprot tome, oni izloženi TCE imaju pet puta veću šansu za razvoj PB od neizloženih. Iako je ovaj podatak impresivan, Goldman upozorava da je problem bio u čestom preklapanju izloženostima više čimbenika te da će biti potrebne daljnje studije (42).

UGLJIČNI MONOKSID I PARKINSONOVA BOLEST

Studija Choia (43) pokazala je da je od 242 bolesnika koji su bili izloženi otrovanju ugljičnim monoksidom (CO), plinom koji nastaje izgaranjem, u 10-godišnjem razdoblju ih je 23, tj. 9,5% razvilo parkinsonizam. U kliničkoj slici najčešći simptomi su bili: poremećaj hoda, kognitivne smetnje, urinarna inkontinencija i mutizam, a od ekstrapiramidnih sitni koraci, hipokinezija, hipomimija, rigor i retropulzija.

UGLJIČNI DISULFID I PARKINSONOVA BOLEST

Otrovanje ugljičnim disulfidom (CS₂), koji se nalazi u nekim insekticidima, fungicidima i otapalima, također može izazvati parkinsonizam (44, 45) sa slikom toksične encefalopatije, polineuropatije i cerebelarnim znakovima (46).

ŽIVOTNE NAVIKE I PARKINSONOVA BOLEST

Pušenje

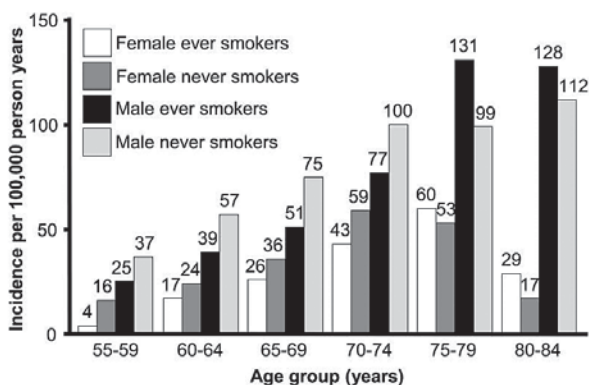
Zanimljivo je da su najčvršći dokazi o ulozi čimbenika okoliša u nastanku PB upravo oni o pušenju, i to kao zaštitnom čimbeniku.

Otkada je otkriveno da nikotin smanjuje MAO-B aktivnost *in vitro* (47), smatra se da zbog MAO inhibicije dolazi do smanjenog katabolizma dopamina, kao i smanjene produkcije slobodnih radikala. Također postoje naznake da bi nikotin mogao imati antiapoptotičke učinke neovisno o inhibiciji MAO.

Brojne „*case-control*“ i kohortne studije pokazuju da je pušenje povezano sa smanjenim rizikom za

PB. Pokazalo se da je rizik manji za približno 40% za one koji su ikada pušili, 20% manji za bivše pušače i 60% manji za one koji još puše (48).

U SAD-u je rađena velika prospektivna studija o povezanosti pušenja i PB. U njoj je praćena incidencija PB u razdoblju od 1992. do 2001. godine kod 79 000 žena i 63 000 muškaraca. U usporedbi s onima koji nisu nikada pušili, bivši su pušači imali relativni rizik (RR) 0,78 a oni koji još puše 0,27. U prosjeku, osobe koje su pušile više godina, više cigareta dan, a koji su prestali u kasnijoj dobi, imali su manji rizik za PB. Kumulativna incidencija PB bila je najniža u osoba koje su prestale pušiti u kasnijim godinama života, 30-60% manji rizik nađen je u onih koji su pušili 15-24 godina prije razdoblja kad se očekuje pojavljivanje simptoma parkinsonizma, ali to ne vrijedi za one koji su pušili prije 25 godina i više (49). Nisu nađene relevantne razlike po spolu (sl. 1).



Sl. 1. Incidencija PB podijeljena po dobnim skupinama, spolu i pušačkom statusu. [Prema: Thacker et al., 2007 (49)]

Kofein

Brojne studije diljem svijeta pronašle su obrnutu povezanost između kofeina (konzumacije kave) i rizika za razvoj PB. Meta-analiza koja je obuhvatila rezultate 26 studija provedenih do 2009. godine, dala je ukupni RR za povezanost između kofeina i PB: 0,75 (95%CI). Negativna povezanost bila je slabija kada su bile uključene samo žene (RR=0,86, 95% CI). Također se promatrala i povezanost s količinom unesene kave te se rizik smanjio s većim unosom kofeina (za svakih 300 mg). Ova je meta-analiza potvrdila kofein kao čimbenik koji smanjuje rizik za PB (50).

Ispitivanja provedena na modelima akutnog parkinsonizma pokazala su da kofein smanjuje gubitak nigrostrijatalnih dopaminergičkih neurona.

Nedavno je dokazano da su muški štakori, koji su bili tretirani umjerenim dozama kofeina (5 mg/kg/d) tijekom šest mjeseci, pokazali veću rezistenciju na katalepsiju induciranu dopaminskim antagonistom haloperidolom (51).

Zeleni čaj

Autori studije objavljene 2007. godine istraživali su učinak polifenola iz zelenog čaja na animalnim modelima PB. Otkrili su da polifenoli štite dopaminske neurone i da se taj zaštitni učinak povećava s količinom konzumacije čaja. Taj je protektivni učinak posredovan inhibicijom ROS-NO puta za koji se smatra da pridonosi staničnoj smrti u PB. Nađeno je smanjenje količina slobodnih radikala u strijatumu nakon tretiranja životinja polifenolima. Ova otkrića ukazuju da bi ispijanje zelenog čaja moglo biti korišteno kao neuroprotektivna mjera za PB (52).

Isti se zaključci ponavljaju i u brojnim drugim istraživanjima, navodeći polifenol EGCG kao glavni neuroprotektivni čimbenik koji bi mogao smanjiti incidenciju PB, Alzheimerove bolesti i nekih drugih vrsta demencije (53,54). Recentna studija ukazuje da konzumacija japanskog i kineskog čaja (zeleni i oolong čaj) smanjuje rizik za PB (55).

Tjelesna težina

Novija istraživanja pokazuju da bi žene i muškarci u srednjoj dobi koji imaju prekomjernu tjelesnu težinu mogli imati povećani rizik obolijevanja i od PB. U prvoj se studiji promatrala povezanost između *body mass index* (BMI) i rizika obolijevanja od PB u 22 367 Finaca i 23 439 Finkinja. Ukupna incidencija PB bila je viša u muškaraca, ali incidencija se s godinama povećavala u oba spola. Rizik obolijevanja povećavao se s povećanjem BMI u oba spola (56). Mehanizam povezanosti BMI i PB još uvijek nije jasan, ali se zna da je dopamin uključen u regulaciju apetita te da pretile osobe imaju smanjeni broj dopaminskih D2 receptora u strijatumu (57).

Druga prospektivna studija rađena je u Bostonu, na Sveučilištu Harvard. Istraživači su pratili 10 812 muškaraca u razdoblju od 1988. do 1998. godine. No, u ovom istraživanju nije uočena razlika u RR pri različitim BMI. Autori su također imali podatke o BMI tih muškaraca za vrijeme kasne adolescencije, tj. pri upisu na fakultet. Ni vrijednosti u toj dobi nisu pokazale povezanost s PB. Zanimljivo, osobe koje su izgubile najmanje 0,5 jedinica BMI u razdoblju od deset godina imale su značajno

veći rizik za PB nego osobe čija težina nije varirala. No, smatraju da bi taj gubitak težine mogao biti uzrokovan samom PB u vrlo ranom stadiju (58).

Još je jedna studija ispitala povezanost BMI, debljine kožnog nabora subskapularno i debljine kožnog nabora na mišiću tricepsu s PB. Najjača povezanost se našla kod debljine kožnog nabora tricepsa: u osoba s najmanjom debljinom kožnog nabora tricepsa (1-5 mm) incidencija PB bila je 3,7/10 000 osoba/godina, dok su oni s debljinom kožnog nabora 11-32 mm imali incidenciju 11,1/10 000 osoba/godina (59).

Fizička aktivnost

Rezultati pokazuju da bi bavljenje fizičkom aktivnošću moglo smanjivati rizik za PB, ali ti dokazi nisu čvrsti. Naime, neke studije nisu dovoljno precizirale o kojim se aktivnostima radi te su većinom osobe same po svojoj procjeni odgovarale na pitanja o učestalosti, trajanju i jačini treninga.

Mehanizam djelovanja tjelesne aktivnosti na PB još nije sa sigurnošću utvrđen. Ispitivanja na glodavcima, u kojih je kemijski induciran PB, pokazala su da nakon vježbanja dolazi do stanke u gubitku dopamina u strijatumu i porasta neuralnog faktora rasta GDNF, koji bi mogao biti uzrok ovoj neuroprotekciji (60). Dokazano je i da vježbanje povisuje razinu urata u plazmi, za koje se zna da su povezani sa smanjenim rizikom za PB, te da su prediktori sporije kliničke progresije bolesti u oboljelih (61).

Jedna od preciznijih studija jest ona što su je radili Thacker i sur. u Bostonu. Pratili su 143.325 ispitanika u razdoblju od 1992. do 2001. godine. I dok bavljenje blagom aktivnošću nije pokazalo utjecaj na rizik od PB, intenzivno bavljenje sportom smanjilo je rizik od obolijevanja. Nisu pronađene značajne razlike po spolu. Ipak, autore brine moguća obrnuta povezanost između fizičke aktivnosti i PB: slabo bavljenje aktivnostima kao rani znak presimptomatskog PB, tj. da osobe koje su predisponirane za razvoj PB izbjegavaju intenzivno bavljenje fizičkim aktivnostima (62).

Slične su podatke dala i druga istraživanja; uspoređujući muškarce koji su redovito intenzivno vježbali manje od dva mjeseca godišnje s onima koji su redovito vježbali više od 10 mjeseci u godini, došlo se do zaključka da je druga skupina imala 60% manji rizik za PB. Također, naporno vježbanje u ranoj odrasloj dobi smanjilo je rizik za PB (u muškaraca). Podaci za žene ne ukazuju u prilog smanjenju rizika osim kod intenzivnog bavljenja sportom u ranoj odrasloj dobi (57).

KORIŠTENJE NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA I PARKINSONOVA BOLEST

Postoje naznake da je uporaba nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID), posebno ibuprofena, povezana sa smanjenim rizikom za PB. Mogući mehanizam je da NSAID smanjuje neuroinflatornu komponentu za koju se smatra da pridonosi nastanku PB.

U prospektivnoj studiji rađenoj na 136.197 osoba pokazalo se da su osobe koje su redovito uzimale ibuprofen imale manji rizik za razvoj PB (RR=0,62). Nasuprot tome, za druge lijekove iz iste skupine (aspirin, paracetamol) nije se pokazalo da smanjuju rizik (63). To je potvrdila i meta-analiza iz 2010. Kod osoba koje koriste ibuprofen našla se 15% manja incidencija PB. Zaštitni učinak je bio veći kod redovitih korisnika i onih dugogodišnjih. Za aspirin i paracetamol nisu dokazani takvi učinci (64).

OVISNOST O NARKOTICIMA I PARKINSONOVA BOLEST

Amfetamini

Zloupotreba amfetamina u stalnom je porastu. U pokusima na miševima dokazano je da n-metilamfetamin i njegov derivat, 3,4-metilendioksi-metfetamin (MDMA- *ecstasy*), djeluju toksično na dopaminergičke neurone i uzrokuju stvaranje inkluzija u supstanciji nigri i korpusu strijatumu (65).

Najnovija istraživanja pokazuju da veći rizik za PB postoji i u osoba koji amfetamine uzimaju u terapijske svrhe (lijekovi koji se daju kod ADHD poremećaja i narkolepsije). Rezultati su pokazali 60% veći rizik za PB. Znanstvenici su došli do tih rezultata u istraživanju *Multiphasic Health Checkup Cohort Examination* (MHCCE) na 66.348 osoba na sjeveru Kalifornije u razdoblju od 1964. do 1973. godine, a čije je zdravstveno stanje ponovno provjereno 1995. godine. Ako i druga istraživanja potvrde te rezultate, liječnici bi trebali uzeti u obzir potencijalnu opasnost od razvoja PB zbog korištenja takvih lijekova (66).

Kokain

Osobe koje konzumiraju kokain mogle bi imati veći rizik za PB, a jednako tako i djeca žena koje su ga konzumirale tijekom trudnoće, kako je pokaza-

lo istraživanje iznanstvenika iz bolnice *Saint Jude Children's Research* u Memphisu (67).

Kokain se "natječe" s dopaminom za dopaminski transporter što dovodi do viška dopamina na sinapsi. Kako takav dopamin brzo oksidira i stvara slobodne radikale, došlo je do hipoteze da bi kokain mogao dovesti do oštećenja dopaminergičkog sustava nalik onima u PB. Da bi provjerili tu hipotezu znanstvenici su davali kokain odraslim miševima i miševima *in utero*. Uvidjeli su da kokain nije utjecao na broj stanica u supstanciji nigri, ali je učinio neurone osjetljivijima na toksin MPTP. Autori smatraju da nakon kokaina neuroni postaju vulnerabilniji na toksine iz okoliša, koji bi mogli uzrokovati oštećenja u supstanciji nigri (67).

ZAKLJUČAK

Iako je etiologija PB još uvijek nerazjašnjena, dosadašnja istraživanja ukazuju da je nastanak bolesti rezultat multifaktorskih interakcija.

Studije na blizancima pokazuju da genski čimbenici ne igraju dominantnu ulogu u većini slučajeva PB. Pozitivna obiteljska anamneza dokazana je kao važan rizični čimbenik u nekoliko velikih epidemioloških studija, ali samo kod ranog oblika bolesti. Sve to ukazuje i na veliku važnost okolišnih čimbenika u nastanku PB.

Multifaktorska teorija o interakciji gena i okoliša ukazuje pak na svojevrstu gensku predisponiranost u pojedinca, koja ga čini osjetljivijim na utjecaj nekih vanjskih čimbenika. Precizne, konzistentne i nepobitne zaključke o utjecaju pojedinih čimbenika okoliša još uvijek nije moguće definirati, jer su studije iz raznih dijelova svijeta različite po metodama istraživanja, dijagnostičkim kriterijima, klasifikacijama, medicinskim i laboratorijskim nalazima te selekciji kontrola.

U gotovo svim studijama kao zaštitni faktor navodi se pušenje. Dugotrajna izloženost pesticidima povećava rizik za PB. Život na selu, bavljenje poljoprivredom, konzumacija bunarske vode, vjerojatno povećavaju rizik za PB, ali dokazi još nisu čvrsti.

Povezanost PB s izloženošću metalima, otapalima, kao i utjecaj zelenog čaja, kofeina te tjelesne težine i aktivnosti nisu još čvrsto dokazani. Jednak je slučaj i s utjecajem nesteroidnih protuupalnih lijekova i narkotika. Za te, kao i za ostale čimbenike, potrebna su daljnja, kompleksno dizajnirana, precizna i kontrolirana istraživanja na većem broju ispitanika, da bi se uz načela medicine temeljene

na dokazima, mogli usuglasiti konačni stavovi, s potencijalnim utjecajem na dijagnostičke i terapijske stavove (68).

LITERATURA

1. 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.
2. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM *et al.* Parkinson's disease in twins: an etiologic study. *JAMA* 1999; 281: 341-6.
3. Langston JW, Forno LS, Rebert CS, Irwin I. Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the squirrel monkey. *Brain Res* 1984; 292: 390-4.
4. Šarić M, Žuškin E. Kemijske štetnosti. U: Šarić M, Žuškin E. *Medicina rada i okoliša*. Zagreb: Medicinska naklada, 2002.
5. Liou HH, Tsai MC, Chen RC *et al.* Environmental risk factors and Parkinson's disease: A case control study in Taiwan. *Neurology* 1997; 48: 1583-8.
6. Liou HH, Chen RC, Tsal YF, Chen WP, Chang YC, Tsai MC. Effects of paraquat on the substantia nigra of the wistar rats: Neurochemical, histological, and behavioral studies. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 137: 34-41.
7. Thiruchelvam M, Richfield FK, Baggs RB, Tank AW, Cory-Slechta DA. The nigrostriatal dopaminergic system as a preferential target of repeated exposures to combined paraquat and maneb: Implications for Parkinson's disease. *J Neurosci* 2000; 20: 9207-14.
8. Widdowson PS, Farnworth MJ, Simpson, MG, Lock EA. Influence of age on the passage of paraquat through the blood-brain barrier in rats: A distribution and pathological examinations. *Hum Exp Toxicol* 1996; 15: 231-6.
9. Brooks AI, Chadwick CA, Celbard HA, Cory-Slechta DA, Federoff HJ. Paraquat elicited neurobehavioral syndrome caused dopaminergic neuron loss. *Brain Res* 1999; 823: 1-10.
10. Manning-Bo AB, McCormack A, Li J, Uversky VN, Fink A L, Di Monte DA. The herbicide paraquat causes up-regulation and aggregation of alpha-synuclein in mice: Paraquat and alpha-synuclein. *J Biol Chem* 2002; 277: 1641-4.
11. Uversky V. Neurotoxicant-induced animal models of Parkinson's disease: understanding the role

- of rotenone, maneb and paraquat in neurodegeneration. *Cell Tissue Res* 2004; 318: 225-41.
12. Norazit A, Meedeniya A, Nguyen M, Mackay-Sim A. Progressive loss of dopaminergic neurons induced by unilateral rotenone infusion into the medial forebrain bundle. *Brain Res* 2010; 1360: 119-29.
 13. Caboni F, Sherer TB, Zhang N. Rotenone, deguelin, their metabolites, and the rat model of Parkinson's disease. *Chem Res Toxicol* 2004; 17: 1540-8.
 14. Bhatt MH, Elias MA, Mankodi AK. Acute and reversible parkinsonism due to organophosphate pesticide intoxication: five cases. *Neurology* 1999; 52: 1467-71.
 15. Gillete S, Bloornquist JR. Differential up-regulation of striatal dopamine transporter and α -synuclein by the pyrethroid insecticide permethrin. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 192: 287-93.
 16. Ehwan MA, Richardson JR, Guillot TS, Caudle WM, Miller GW. Pyrethroid pesticide-induced alternations in dopamine transporter function. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 211: 188-97.
 17. Hatcher JM, Pennell KD, Miller GW. Parkinson's disease and pesticides: a toxicological perspective. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29: 322-9.
 18. Kanthasamy A, Kitazawa M, Kanthasamy A. Dieldrin-Induced Neurotoxicity: Relevance to Parkinson's Disease Pathogenesis. *NeuroToxicol* 2005; 26: 701-19.
 19. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Priyadarshi SS. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a meta analysis. *Environ Res* 2001; 86: 122-7.
 20. Abbott RD, Ross GW, White LR *et al.* Environmental, life-style, and physical precursors of clinical Parkinson's disease: recent findings from the Honolulu-Asia Aging Study. *J Neurol* 2003; 250: III30-9.
 21. Baldi I, Cantagrel A, Lebailly P *et al.* Association between Parkinson's disease and exposure to pesticides in southwestern France. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 305-10.
 22. Petrovitch H, Ross GW, Abbott RD *et al.* Plantation work and risk of Parkinson disease in a population-based longitudinal study. *Arch Neurol* 2002; 59: 17-87.
 23. Behari M, Srivastava AK, Das RR, Pandey RM. Risk factors of Parkinson's disease in Indian patients. *J Neurol Sci* 2001; 190: 49-55.
 24. Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Rinne UK. Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999; 14: 928-39.
 25. Hertzman C, Wiens M, Bowering D, Snow B, Caine D. Parkinson's disease: A case-control study of occupational and environmental risk factors. *Am J Ind Med* 1990; 17: 349-55.
 26. Telarović S. Social factors and Parkinson's disease. *J Neur Sci* 2009;85 (suppl 1): 290-1.
 27. McCann SJ, LeCouteur DG, Green AC *et al.* The epidemiology of Parkinson's disease in an Australian population. *Neuroepidemiology* 1998; 17: 310-7.
 28. Racette BA, McGee-Minnich L, Moerlein SM, Mink JW, Videen TO, Perlmutter JS. Welding-related parkinsonism: clinical features, treatment, and pathophysiology. *Neurology* 2011; 56: 8-13.
 29. Kaiser J. Manganese: a high-octane dispute. *Science* 2003; 300: 926-8.
 30. Guilarte TR, Chen MK, McGlothan JL *et al.* Nigrostriatal dopamine system dysfunction and subtle motor deficits in manganese-exposed non-human primates. *Exp Neurol* 2006; 202: 381-90.
 31. Quintanar L. Manganese neurotoxicity: A bioinorganic chemist's perspective. *Inorg Chim Acta* 2008; 361: 875-84.
 32. Gotz ME, Double K, Gerlach M, Youdim MBH, Riederer P. The Relevance of Iron in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1012: 193-208.
 33. Lai BCL, Marion SA, Teschke K. Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel Dis* 2002; 8: 297-309.
 34. Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth WT, Swanson PD, Checkoway H. Parkinson's Disease risks associated with dietary iron, manganese, and other nutrient intakes. *Neurology* 2003; 60: 1761-6.
 35. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsha GX, Brown GG, Richardson RJ. Occupational exposures to metals as risk factors for Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48: 650-8.
 36. Noda M, Wataha JC. Sublethal, 2-week exposures of dental material components alter TNF- α secretion of THP-1 monocytes. *Dent Mater* Mar 2003; 19: 101-5.
 37. 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.
38. Ngim CH, Devathasan G. Epidemiologic study on the association between body burden mercury level and idiopathic Parkinson's disease. *Neuroepidemiology* 1989; 8: 128-41.
 39. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease: A test of the multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology* 1993; 43: 1173-80.
 40. 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.
 41. Gash DM, Rutland K, Hudson NL, *et al.* Trichloroethylene: Parkinsonism and Complex 1 Mitochondrial Neurotoxicity. *Ann Neurol* 2008; 63: 184-92.
 42. Goldman SM. Trichloroethylene and Parkinson's disease: dissolving the puzzle. *Exp Rev Neurother* 2010; 10: 835-7.
 43. Choi IS. Parkinsonism after carbon monoxide poisoning. *Eur Neurol* 2002; 48: 30-3.
 44. Huang CC, Yen TC, Shih TS *et al.* Dopamine transporter binding study in differentiating carbon disulfide induced parkinsonism from idiopathic parkinsonism. *Neurotoxicology* 2004; 25: 341-7.
 45. Tanner CM. Occupational and environmental causes of parkinsonism. *Occup Med* 1992; 7: 503-13.
 46. Guzeva VI, Chukhlovina ML, Chukhlovin BA. Environmental factors and parkinsonian syndrome. *Gig Sanit* 2008; 2: 60-2.
 47. Fowler JS, Wang GJ, Volkow ND *et al.* Smoking a single cigarette does not produce a measurable reduction in brain MAO B in non-smokers. *Am J Psychiatry* 2010; 157: 1864-6.
 48. Hernan MA, Zhang SM, Rueda-deCastro AM, Colditz GA, Speizer FE, Ascherio A. Cigarette smoking and the incidence of Parkinson's disease in two prospective studies. *Ann Neurol* 2001; 50: 780-6.
 49. Thacker EL, O'Reilly EJ, Weisskopf MG *et al.* Temporal relationship between cigarette smoking and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68: 764-8.
 50. Costa J, Lunet N, Santos C, Santos J, Vaz-Carneiro A. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Alzheimers Dis* 2010; 20 (Suppl 1): S221-38.
 51. Góngora-Alfaro JL. Caffeine as a preventive drug for Parkinson's disease: epidemiologic evidence and experimental support. *Rev Neurol* 2010; 50: 221-9.
 52. Guo S, Yan J, Yang T, Yang X, Bezard E, Zhao B. Protective effects of green tea polyphenols in the 6-OHDA rat model of Parkinson's disease through inhibition of ROS-NO pathway. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1353-62.
 53. Zhao B. Natural antioxidants protect neurons in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Neurochem Res* 2009; 34: 630-8.
 54. Chao J, Lau WK, Huie MJ *et al.* A pro-drug of the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) prevents differentiated SH-SY5Y cells from toxicity induced by 6-hydroxydopamine. *Neurosci Lett* 2010; 469: 360-4.
 55. Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W *et al.* Intake of Japanese and Chinese teas reduces risk of Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel Dis* 2011; 17: 446-50.
 56. Hu G, Jousilahti P, Nissinen A, Antikainen R, Kivipelto M, Tuomilehto J. Body mass index and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67(11):1955-9.
 57. Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, Hernán MA, Willett WC, Ascherio A. Obesity and the risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 547-55.
 58. Loroscino G, Sesso HD, Paffenbarger RS, Lee IM. Body Mass Index and Risk of Parkinsons Disease: A Prospective Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2009; 166: 1186-90.
 59. Abbott RD, Ross GW, White LR *et al.* Midlife adiposity and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59: 1051-7.
 60. Cohen AD, Tillerson JL, Smith AD, Schallert T, Zigmond MJ. Neuroprotective effects of prior limb use in 6-hydroxydopamine-treated rats: possible role of GDNF. *J Neurochem* 2003; 85: 299-305.
 61. Schwarzschild MA, Schwid SR, Marek K *et al.* Serum urate as a predictor of clinical and radiographic progression in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2008; 65: 716-23.
 62. Thacker EL, Chen H, Patel AV *et al.* Recreational physical activity and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 69-74.
 63. Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. Use of ibuprofen and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2011; 76: 863-9.

64. Gagne JJ, Power. Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease: a meta-analysis. *Neurology* 2010; 74: 995-1002.
65. Iacovelli L, Fulceri F, De Blasi A, Nicoletti F, Ruggieri S, Fornai F. The neurotoxicity of amphetamines: bridging drugs of abuse and neurodegenerative disorders. *Exp Neurol* 2006; 201: 24-31.
66. Van Den Eeden. Amphetamine may increase risk for Parkinson's disease. <http://www.sciencedaily.com/releases/2011/02/110220193013.htm>
67. Lloyd SA, Faherty CJ, Smeyne RJ. Adult and in utero exposure to cocaine alters sensitivity to the Parkinsonian toxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neuroscience* 2006; 137: 905-13.
68. Perić M. Parkinsonova bolest: utjecaj čimbenika okoliša. Diplomski rad. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2011.

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Srđana Telarović, dr. med., Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Katedra za neurologiju i Klinika za neurologiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska; e-pošta: srdjana.telarovic@post.t-com.hr

The effect of environmental factors on Parkinson's disease development

ABSTRACT - Parkinson's disease (PD) is a chronic neurodegenerative disorder which affects 1% of the population aged 60 and over. The etiology of PD has not yet been fully clarified, although it is known for years that the patients suffer from degeneration of dopaminergic, primarily nigrostriatal neurons. It is assumed that the disease results from interaction of genetic and environmental factors. An important role is attributed to the action of free radicals, mitochondrial dysfunction and oxidative stress mechanism. Therefore, previous research on the connection between the influence of different environmental factors and the development of PD is reviewed, with emphasis on the evaluation of current views and comparison of different results. While clear links to rural living, farming, well water consumption, metals, solvents, coffee and tea drinking, weight, physical activity, use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and narcotics have not been established, there is general agreement that exposure to pesticides and smoking increase the probability of developing PD. Insufficiency of accurate and relevant opinions on this problem indicates the need of further research with clearly defined criteria in terms of 'evidence-based medicine'. Reliable data are essential in order to harmonize opinions, make major contribution and serve as a starting point to explore the possible neuroprotective mechanisms and more effective treatments of PD.

Key words: Parkinson's disease, environmental risk factors, pesticides, metals, solvents, lifestyle, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, narcotics