



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CATANIA
DOTTORATO DI RICERCA IN MEDICINA NEUROVEGETATIVA
CICLO XXIV
DURATA TRIENNALE: 2009-2011
Coordinatore: Prof. Mario Zappia

SALVATORE LANZAFAME

**PROVE DI SENSIBILITA' PUPILLARE ALLA PILOCARPINA IN PAZIENTI CON
MALATTIA DI PARKINSON ED ATROFIA MULTISISTEMICA**

TESI DI DOTTORATO

Chiar.ma Prof.ssa *Alessandra Nicoletti*

ANNO ACCADEMICO: 2010-2011

INDICE

Parte generale

<i>Introduzione</i>	3
<i>Cenni di neurofisiologia oculare</i>	5
<i>La disautonomia oculare nei parkinsonismi</i>	8

Parte sperimentale

<i>Obiettivi dello studio</i>	10
<i>Materiali e metodi</i>	10
<i>Risultati</i>	14
<i>Discussione</i>	15

<i>Tabelle</i>	18
-----------------------	----

<i>Bibliografia</i>	20
----------------------------	----

INTRODUZIONE

La malattia di Parkinson (MP), descritta per la prima volta nel 1817 da J. Parkinson (J. Parkinson, *“An essay on the shaking palsy”, 1817*), è una malattia neurodegenerativa del sistema nervoso centrale, caratterizzata clinicamente dalla presenza di tremore a riposo, bradicinesia, rigidità e perdita dei riflessi posturali. A livello neuropatologico, si documenta degenerazione neuronale a livello della *“pars compacta”* della *“substantia nigra”* da cui deriva una ridotta stimolazione dopaminergica a livello dello striato. La MP rappresenta la quarta malattia neurologica di natura degenerativa tra gli anziani, interessando dall'1% al 3% della popolazione sopra i 65 anni. Circa il 5-10% dei casi insorge prima dei 40 anni. L'insorgenza media si colloca intorno ai 57 anni. Le stimate patologiche sono i cosiddetti *“corpi di Lewy”*, ovvero, inclusioni citoplasmatiche con nucleo eosinofilo circondati da un alone chiaro, positive per ubiquitina e alfa-sinucleina e localizzate prevalentemente nel tronco encefalo (in particolare a livello di: sostanza nera, locus caeruleus, nucleo motore dorsale del vago, colonne intermedio-laterali).

Sul piano clinico, ultimamente, si distinguono manifestazioni cliniche di tipo motorio (ovvero il tipico tremore a riposo, la rigidità, la bradicinesia, l'instabilità posturale) e non motorie (disturbi

cognitivo-comportamentali, disturbi del sonno, alterazioni disautonomiche etc.).

Nella malattia di Parkinson (PD) si manifestano comunemente sintomi disautonomici come ipotensione ortostatica (*Jain S, Goldstein DS., 2011*), disturbi gastrointestinali (disfagia, stipsi, ritardato svuotamento gastrico) (*Pfeiffer RF, 2003*), vescica neurologica (*Hely MA et al., 2008*), disturbi della sfera sessuale (*Bronner G., 2004*). Tali aspetti possono manifestarsi già in fase precoce, indipendentemente dalla terapia dopaminergica o, addirittura, possono precedere le manifestazioni motorie (*Awerbuch et al., 1992*). La frequenza di ipotensione ortostatica nella MP varia dal 14% al 20% circa in fase iniziale (*Bonucelli U et al. 2003*). I pazienti con MP e ipotensione ortostatica sembrano mostrare una disfunzione del riflesso barocettoriale e una compromissione dell'innervazione simpatica cardiaca (*Jain S, Goldstein DS. 2011*). In contrasto, pazienti affetti da atrofia multisistemica mostra un'innervazione simpatica cardiaca integra (*Bannister R and Mathias CJ, 1992*). La malattia di Parkinson sembra, dunque, essere non solo un disordine della sfera motoria, ma anche una condizione di “disautonomia primaria” con evidenza istopatologica di lesioni del sistema nervoso autonomo a livello post-gangliare. Per la presenza di disturbi disautonomici eterogenei è giustificato ipotizzare che nella malattia di Parkinson siano coinvolti più componenti del sistema nervo autonomo.

Controllo autonomico oculare

La costrizione pupillare (in risposta alla visione da vicino o alla stimolazione luminosa) è mediata dal *sistema parasimpatico*. Le vie pregangliari parasimpatiche originano dal nucleo di *Edinger-Westphal*, nucleo situato nella parte ventrale del mesencefalo.

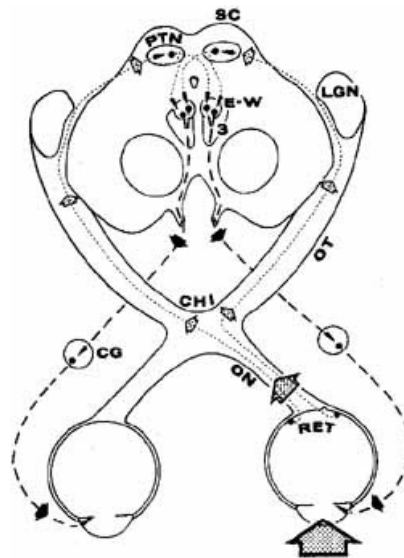


Figura 1 Innervazione delle fibre parasimpatiche che originano nel nucleo di **Westphal subnucleus (EW)**. Gli assoni parasimpatici entrano nell'orbita come parte della branca inferiore del nervo oculomotore. Le fibre (pre)gangliari prendono contatto sinaptico a livello del ganglio ciliare prima di innervare il muscolo costrittore della pupilla. (SC, superior colliculus; PTN, pretectal nucleus; LGN, lateral geniculate; OT, optic tract; CHI, chiasm; ON, optic nerve; RET, retina).

Le fibre pregangliari decorrono superficialmente nel nervo oculomotore e contraggono sinapsi con i neuroni post-gangliari situati nel *ganglio ciliare*. Le fibre postgangliari, che innervano il

muscolo sfintere della pupilla, rappresentano solo una minoranza, circa il 3%, in quanto la maggior parte delle fibre postgangliari sono deputate all'innervazione del muscolo ciliare per il meccanismo dell'accomodazione.

Le afferenze visive per il riflesso pupillare lasciano il tratto ottico per raggiungere *i nuclei pretettali* mesencefalici. Le fibre a partenza da tali stazioni convogliano impulsi pupillomotori ai nuclei di Edinger-Westphal di entrambi i lati. Il riflesso dell'accomodazione condivide la via finale del riflesso pupillomotore, ovvero le fibre che originano dai nuclei di Edinger-Westphal. Le afferenze del riflesso dell'accomodazione, infatti, originano dalla corteccia occipitale e raggiungono il nucleo di Edinger-Westphal passando attraverso i nuclei pretettali.

Le fibre postgangliari parasimpatiche rilasciano acetilcolina che agisce su recettori muscarinici dello sfintere della pupilla. L'attivazione di recettori muscarinici a livello del muscolo dilatatore della pupilla tende a rilassare le fibre muscolari durante la contrazione.

La dilatazione della pupilla, al buio, è determinata essenzialmente da due fattori: *l'inibizione centrale* del nucleo di Edinger-Westphal da una parte e *l'attivazione simpatica* del muscolo dilatatore della pupilla dall'altra. L'inibizione centrale è mediata da fibre provenienti dall'ipotalamo posteriore al nucleo oculomotore. Il controllo ortosimpatico oculare consta di tre contingenti neuronali: un primo

contingente a livello ipotalamico che riceve informazioni da livelli superiori quali la corteccia e proietta a livello del midollo cervicale, in particolare al *centro ciliospinale del Budge*. Il centro ciliospinale del Budge, secondo contingente della via ortosimpatica, contiene neuroni simpatici pregangliari che lasciano il midollo attraverso le radici anteriori e contribuiscono alla formazione del tronco simpatico cervicale. Le fibre pregangliari provenienti dal centro ciliospinale del Budge formano sinapsi con neuroni postgangliari a livello del *ganglio cervicale superiore*. Terzo contingente sono quindi i neuroni postgangliari del ganglio cervicale superiore che seguono il decorso della carotide interna sino a raggiungere l'orbita attraverso la fessura orbitaria superiore. Le fibre postgangliari del simpatico rilasciano noradrenalina che agisce su alfarecettori del muscolo dilatatore della pupilla. Esistono anche beta-recettori sul muscolo sfintere pupillare che servono a rilassare la muscolatura durante la dilatazione.

La disautonomia oculare nei parkinsonismi

I pazienti parkinsoniani spesso lamentano disturbi visivi come fotofobia, visione offuscata, spesso riportano visione doppia o astenopia (*Biousse et al., 2004*). Diverse alterazioni oculari sono state descritte nella MP come una ridotta discriminazione dei colori, deficit visuospatiali, deficit dopaminergico a livello retinico, allucinazioni visive, movimenti palpebrali anomali (aprassia palpebrale, blefarospasmo, riduzione dell'ammiccamento) e alterazioni della motilità oculare. Alcuni AA. (*Biousse et al., Neurology 2004*) hanno valutato le anomalie oftalmologiche in 30 pazienti parkinsoniani. I più comuni disturbi lamentati dai pazienti parkinsoniani, in questo lavoro, erano rappresentati da xeroftalmia e blefariti e, in un terzo dei casi, da un'alterazione del film lacrimale. Un recente lavoro (*Norio Hori et al., 2008*) ha indagato la sensibilità pupillare alla pilocarpina e alla dipivefrina in un gruppo di 40 soggetti parkinsoniani documentando una maggiore risposta pupillare alla pilocarpina, suggerendo, quindi, la possibilità che la disfunzione parasimpatica possa contribuire al determinismo di almeno alcuni disturbi visivi lamentati dai parkinsoniani.

Lo stesso gruppo di lavoro (*Yamashita F., 2010*) ha confrontato la risposta pupillare ad agenti parasimpaticomimetici (pilocarpina) e simpaticomimetici (dipivefrina) in soggetti con MP e AMS. In questo

lavoro una condizione di ipersensibilità pupillare alla pilocarpina era più frequente nel gruppo MP rispetto ai soggetti con AMS e controlli.

In riferimento all'atrofia multistemica, il gruppo di Miceli G. et al. (1995) ha documentato diverse alterazioni pupillometriche: maggiore diametro pupillare al buio rispetto ai controlli, maggiore grado di anisocoria dopo adattamento alla luce ed alterazioni del riflesso fotomotore consistenti in incremento in latenza, aumento del tempo di contrazione e una riduzione dell'ampiezza della contrazione. In un lavoro precedente, gli stessi Autori avevano descritto simili alterazioni in soggetti con MP; in particolare, su 23 soggetti affetti da MP, sono state documentate le seguenti alterazioni: *maggiore diametro pupillare dopo adattamento alla luce*, una ridotta ampiezza e una maggiore durata della contrazione pupillare in risposta allo stimolo luminoso. Questi dati suffragavano l'ipotesi di una disfunzione autonoma oculare di tipo parasimpatica.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Il presente studio si propone i seguenti obiettivi:

1. Valutare eventuali differenze del diametro pupillare basale (in condizioni di oscurità) fra i tre gruppi di studio.
2. Confrontare la risposta pupillare, in termini di “ampiezza di risposta”, alla somministrazione oculare di pilocarpina alla concentrazione di 0,150% nei tre gruppi: PD, AMS e controlli.

SOGGETTI E METODI

Popolazione di Studio

I pazienti oggetto di studio sono stati arruolati presso il “Centro Parkinson e Disordini del Movimento” e presso il reparto di Neurologia I del Policlinico-Universitario di Catania secondo i seguenti criteri diagnostici relativi ai casi di malattia di Parkinson ai parkinsonismi oggetto di studio: Malattia di Parkinson (PD): *Gelb et al., Arch Neurol 1999*; Atrofia multisistemica (MSA): *Gilman et al., J Neurol Sci 1999*.

Criteri di Esclusione

Sono stati esclusi dallo studio i soggetti con malattie oculari (cataratta, glaucoma, esiti di interventi, alterazioni congiuntivali etc.), diabete mellito, neuropatia periferica, assunzione di farmaci con azione su recettori del SNA. Il trattamento con levodopa è stato ammesso in quanto studi precedenti non hanno documentato influenze del farmaco sulla funzione oculare.

Valutazione clinica

Tutti i soggetti, che hanno partecipato allo studio, dopo essere stati ampiamente informati circa le finalità dello studio e i rischi potenziali associati alla somministrazione di pilocarpina, hanno firmato il consenso informato. I soggetti parkinsoniani sono stati valutati in condizioni di “off farmacologico”. L’indagine anamnestica prevedeva l’acquisizione dei seguenti dati: data di nascita, età paziente, età di esordio. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a visite standardizzate. La valutazione clinica del quadro motorio prevedeva la stadiazione di malattia mediante la scala di Hoehn and Yahr e l’utilizzo della Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Se il paziente era già in trattamento, i dati relativi alla tipologia di trattamento dopaminergico in atto, la posologia, l’intervallo di dose giornaliero e la durata di trattamento in riferimento al regime farmacologico attuale venivano acquisiti durante la visita clinica.

Esecuzione del test

Tutti i soggetti sono stati valutati durante la mattina (dalle ore 8 alle 12). Ogni soggetto è stato invitato a riposarsi almeno 5 minuti in una stanza al buio.

Quindi si è proceduto alla somministrazione di una goccia di collirio alla pilocarpina concentrata allo 0.150 % in un occhio (per convenzione il destro). Il diametro pupillare è stato valutato usando una videocamera ad infrarossi, sempre in condizioni di oscurità ambientale. La misurazione del diametro pupillare è stata eseguita, successivamente, “off-line”, sul display del PC. Al fine di evitare errori legati alla metodica utilizzata, è stato calcolato il diametro pupillare *in percentuale* ovvero il rapporto tra diametro pupillare e diametro corneale. Tale modalità ci ha permesso di superare i limiti della misurazione eseguita in millimetri eseguita sul display del PC. Il diametro pupillare in percentuale evita l'errore legato all'ingrandimento dell'immagine sul PC. Il diametro pupillare viene così calcolato al tempo basale (dopo almeno 5 minuti di riposo nella stanza al buio), e ai tempi 15, 30, 45 e 60 minuti dopo la somministrazione della pilocarpina. È stata inoltre calcolata la *percentuale di risposta massima* con il seguente rapporto $(D2-D1) \times 100 / D1$ dove D1 e D2 rappresentano il diametro al basale e quello

minore registrato durante il test. Le misurazioni del diametro pupillare sono eseguite da due esaminatori differenti, in cieco.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software SPSS. I dati all'analisi descrittiva sono stati riferiti in termini di media +/- deviazione standard per le variabili scalari e in termini di frequenza e percentuale per le variabili categoriali.

L'inferenza fra medie viene eseguita utilizzando il t-test e quella fra proporzioni utilizzando il chi-square. Il confronto delle variabili cliniche tra gruppi identificati da variabili categoriali dicotomiche è stata eseguita utilizzando il Mann-Whitney U-Test previo test di Levene per l'uguaglianza delle varianze. Il test ANOVA è stato utilizzato per lo studio della varianza. Eventuali correlazioni bivariate lineari sono misurate utilizzando i coefficienti di Pearson e Spearman.

La distribuzione normale delle frequenze relative alle singole variabili esaminate è stata valutata al Kolmogorov-Smirnov test: il confronto tra i valori non risultati a distribuzione normale è ulteriormente valutato con test non parametrici (test dei ranghi di Wilcoxon). Le variabili clinico-strumentali sono state sottoposte infine ad Analisi Univariata e Multivariata utilizzando il modello della Regressione Logistica previo Likelihood ratio test. L'inter-rater agreement è stato calcolato usando il test di Spearman.

Valutazione dei risultati

I risultati sono stati analizzati con il programma SPSS.

RISULTATI

Sono stati arruolati 20 pazienti con malattia di Parkinson (14 maschi e 6 femmine), 18 pazienti con atrofia multisistemica (11 maschi/7 femmine) e 16 soggetti controllo (10 maschi e 6 femmine). L'età media del gruppo MP era di 55.4 ± 8.1 anni, del gruppo AMS era 58.5 ± 7.7 , del gruppo controllo 59.5 ± 14.5 . Le differenze di età tra i gruppi non erano statisticamente significative. Lo stadio di H-Y era nel gruppo PD 2.0, nel gruppo AMS 2.37 con una differenza significativa tra i due gruppi ($p=0,006$) in termini di gravità clinica. UPDRS-ME medio era nel gruppo PD $27,15 \pm 10,6$, nel gruppo AMS $28,1 \pm 21,0$, senza significativa differenza tra i due gruppi. La levodopa veniva assunta da 14 pazienti affetti da MP e 6 con MSA, mentre un solo soggetto con MP assumeva dopaminoagonisti (vedi tabella 1).

Il diametro pupillare basale era significativamente maggiore nel gruppo dei soggetti con MP rispetto sia al gruppo controllo ($0,51 \pm$

0,07 versus $0,45 \pm 0,08$; p value 0,03, Mann-Whitney U Test) che al gruppo AMS ($0,47 \pm 0,7$, p value 0,05).

Inoltre, la risposta miotica alla pilocarpina era significativamente maggiore in termini di ampiezza nel gruppo MP rispetto ai controlli ($46,8 \pm 14,4$ versus $31,4 \pm 17,9$; p value 0,01) e ai pazienti con MSA ($28,8 \pm 14,8$, p-value 0.001). Nessun evento avverso è stato registrato durante lo studio. (tabella 2).

Le misurazioni del diametro pupillare sono state eseguite da due esaminatori differenti, in cieco. L'inter-rater agreement è risultato significativo (test di Spearman, $\rho = 0,5$ p value =0,03).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La malattia di Parkinson si associa a disfunzione autonoma, anche in fase precoce, disfunzione che si sostanzia in un danno degenerativo delle fibre (prevalentemente ortosimpatiche) post-gangliare. A nostra conoscenza, solo pochi studi hanno fornito evidenze di coinvolgimento del controllo autonomo oculare nella MP. La nostra intenzione è stata quella di registrare la risposta miotica pupillare alla somministrazione di basse concentrazioni di pilocarpina (0,150%) in un gruppo di soggetti con malattia di Parkinson e in un gruppo di pazienti con atrofia multisistemica confrontati con soggetti controllo. Dai dati emersi dal presente

lavoro, emerge che i soggetti parkinsoniani mostrano un diametro pupillare basale maggiore rispetto sia ai soggetti controlli che ai pazienti con AMS. In secondo luogo, l'ampiezza della risposta miotica alla somministrazione di pilocarpina è significativamente maggiore nel gruppo dei parkinsoniani rispetto agli altri gruppi presi in esame. Tali dati supportano l'ipotesi di danno a carico del sistema parasimpatico oculare.

I nostri dati sono in accordo con i risultati di lavori recenti che hanno documentato una condizione di ipersensibilità pupillare ad agenti parasimpatico-mimetici in soggetti con malattia di Parkinson (*Norio et al, 2008*), anche rispetto ai soggetti con AMS (*Yamashita F. 2011*).

Il diametro pupillare basale, tendenzialmente maggiore rispetto ai controlli, potrebbe riflettere o un danno a livello del nucleo di Edinger-Westphal o una ridotta inibizione dello stesso nucleo da parte di influenze ipotalamiche.

Se tali anomalie svolgano un ruolo nel determinismo di alcuni disturbi visivi soggettivi che il paziente parkinsoniano spesso lamenta e se tale coinvolgimento autonomico oculare sia espressione di un coinvolgimento autonomico più generalizzato rimangono punti da chiarire.

Per rendere meno plausibile l'interpretazione secondo cui la maggiore risposta miotica dei soggetti parkinsoniani sarebbe legata al dato di un maggiore diametro pupillare di base per cui maggiore è

l'ampiezza della risposta miotica, abbiamo voluto esaminare solo quei soggetti con MP che presentassero un diametro pupillare basale compreso tra 0.36 e 0.52 (ovvero media \pm 1 DS del gruppo controllo). Anche comparando questo "sottogruppo" di soggetti parkinsoniani, l'ampiezza della risposta miotica è risultata significativamente maggiore nei gruppo MP rispetto ai gruppi MSA e controlli (vedi tabella 3).

Il presente lavoro vuole supportare l'ipotesi di un coinvolgimento parasimpatico oculare nella MP e suggerire una possibile metodica di indagine strumentale nella diagnosi differenziale dei parkinsonismi.

Table 1 Caratteristiche demografiche

	Controlli	MP	AMS	p value (b)
n. casi	16	20	18	--
Sesso	10M/6F	14M/6F	11M/7F	--
Età	59,5 ± 14,5 (35-82)	55,4 ± 8,1 (36-70)	58,5 ± 7,7 (43-69)	n.s.
Durata di malattia (anni)	--	4,6 ± 3,5	2,94±1,5	n.s.
UPDRS-ME (a)	--	27,15 ± 10,6	28,1 ± 21,4	n.s.
Stadio di H-Y	--	2,0 ± 0,2	2,8 ± 1,1	0,006
MSA fenotipo	--	--	9 P/ 9 C	
Terapia dopaminergica	--	15/20	6/18	--

(a) Values are mean ± standard deviation

(b) Wilcoxon Rank Sum Test (Mann-Whitney U Test) for Unpaired Data

Table 2 Risposta miotica alla pilocarpina nei tre gruppi.

	PD (N.20)	MSA (N.18)	CONTROLS (N.16)	P value*	P value**
T0	0.52 ± 0.07	0.47 ± 0.07	0.45 ± 0.08	0.05	0.03
T 15'	0.43 ± 0.05	0.40 ± 0.07	0.37 ± 0.06	0.14	0.003
T 30'	0.36 ± 0.07	0.36 ± 0.08	0.34 ± 0.05	0.99	0.50
T 45'	0.32 ± 0.08	0.34 ± 0.07	0.32 ± 0.06	0.42	0.99
T 60'	0.27 ± 0.08	0.31 ± 0.06	0.28 ± 0.06	0.08	0.79
Amplitude	46,86 ± 14.44	28.85 ± 14.84	31.46 ± 17.92	0,001	0,01

* PD versus MSA (t-student test)

** PD versus control subjects (t-student test)

Table 3 Risposta miotica nei tre gruppi considerando per il gruppo MP solo i pazienti con diametro pupillare basale compreso tra 0,36 e 0,52.

	PD (N.11)	MSA (N.18)	CONTROLS (N.16)	P value*	P value**
T0	0.47 ± 0.04	0.47 ± 0.07	0.45 ± 0.08	n.s.	n.s.
T 15'	0.41 ± 0.05	0.40 ± 0.07	0.37 ± 0.06	n.s.	n.s.
T 30'	0.35 ± 0.06	0.36 ± 0.08	0.34 ± 0.05	n.s.	n.s.
T 45'	0.31 ± 0.06	0.34 ± 0.07	0.32 ± 0.06	n.s.	n.s.
T 60'	0.25 ± 0.07	0.31 ± 0.06	0.28 ± 0.06	0,01	n.s.
Amplitude	45.75 ± 15.60	28.85 ± 14.84	31.46 ± 17.92	0,01	0,04

* PD versus MSA (t-student test)

** PD versus control subjects (t-student test)

BIBLIOGRAFIA

Awerbuch et al., Autonomic functions in the early stages of Parkinson disease. *Intern J Neurosci.* 64:7-14, 1992.

Bannister R, Mathias CJ (eds). *Autonomic failure: A Textbook of the Autonomic Nervous System.* 2nd edition. Oxford University Press, Oxford (1992).

Biousse et al., Ophthalmologic features of Parkinson's disease, *Neurology* 2004; 62; 177-180

[Bonuccelli U.](#) et al, **Orthostatic hypotension** in de novo Parkinson disease. **Arch Neurol.** 2003 Oct;60(10):1400-4.

Bronner G et al., [Sexual dysfunction in Parkinson's disease.](#) *J Sex Marital Ther.* 2004 Mar-Apr;30(2):95-105.

Cengaver Tamer et al. Tear film Tests in Parkinson's Disease Patients

Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M eds. *Recent development in Parkinson's disease*, Vol 2 . Floram Park, NJ Macmilian Health Care Information 1987; pp153-163).

[Hely MA](#) et al., The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. **Mov Disord.** **2008** Apr 30;23(6):837-44.

Hideyuki Sawada et al., Cocaine and Phenylephrine Eye Drop Test for Parkinson Disease, *Jama*, Feb 23, 2005-Vol 293, No 8

Hysayoshi O. et al., Impaired Cardiovascular Autonomic Function in Parkinson's Disease with Visual Hallucinations, *Movement Disorders* 2007

Jacqueline A. Leavitt et al, Pupillary response to four concentrations of pilocarpine in Normal Subjects: application to testing for Adie Tonic Pupil, *American Journal of Ophthalmology*, march 2002

Jain S, Goldstein DS., [Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: From pathophysiology to pathogenesis.](#) *Neurobiol Dis.* 2011 Nov 4

Micieli G. et al, Further characterization of autonomic involvement in multiple system atrophy: a pupillometric study, *Funct Neurol* 1995 Nov-Dec

Micieli G. et al., Disordered pupil reactivity in Parkinson's Disease, *Clin Auton Res* 1991.

Norio Hori et al., Pupillary supersensitivity and visual disturbance in Parkinson's Disease, *Clin Auton Res* (2008) 18:20-27

Pfeiffer RF., [Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease.](#)

Parkinsonism Relat Disord. 2011 Jan;17(1):10-5.

Yamashita F. et al., Pupillary autonomic dysfunction in multiple system atrophy and Parkinson's disease: an assessment by eye-drop tests. Clin Auton Res. 2010 Jun;20(3):191-7