

Derleme / Review

doi: 10.5606/phhb.dergisi.2013.05

Parkinsonizmde Nörooftalmolojik Özellikler

Neuroophthalmologic Features in Parkinsonism

Hale Zeynep BATUR ÇAĞLAYAN, Ayşe BORA TOKÇAER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Parkinsonizm, bradikinezi, tremor, rijidite ve postural instabilite ile karakterize bazal gangliyon hastalıklarını içeren klinik bir sendromdur. Parkinson hastalığı (PH), nörodejeneratif parkinsonizm yapan nedenler içinde en sık görülenidir. Progresif supranükleer palsi, multisistem atrofi, kortikobazal dejenerasyon, Lewy cisimcikli demans daha nadir görülen parkinsonian hastalıklardır. Parkinsonizm sendromunun motor semptomlarının yanı sıra, motor olmayan semptomları da hastaların yaşam kalitesini etkiler. Motor olmayan semptomlar kognitif, nöropsikiyatrik, otonomik, duyuşsal belirtileri ve uyku bozukluklarını içerirler. Hastalar tarafından sıklıkla tanımlanan oftalmolojik yakınmalar, ilerleyici engelliliğe katkıda bulunurlar. Bu derlemede, parkinsonian sendromlarda görülen anormal göz kapağı hareketleri, anormal göz hareketleri, görsel fonksiyonda bozukluk ve görsel halüsinasyonlar gibi oftalmolojik bulgular literatür bilgileri ışığında tartışıldı.

Anahtar Sözcükler: Konverjans yetmezliği; Parkinson hastalığı; parkinsonizm; sakkad, görsel halüsinasyon.

Parkinsonism is a clinical syndrome which encompasses basal ganglion diseases characterized by bradykinesia, tremor, rigidity and postural instability. Parkinson's disease (PD) is the most common cause of neurodegenerative parkinsonism. Less frequent parkinsonian disorders include progressive supranuclear palsy, multisystem atrophy, corticobasal degeneration, and Lewy body dementia. In addition to motor symptoms, non-motor symptoms of parkinsonism syndrome also affect the quality of life of the patients. Non-motor symptoms include cognitive, neuropsychiatric, autonomic, sensorial manifestations and sleep disorders. Ophthalmologic complaints which are often recognized by patients contribute progressive disability. In this review, ophthalmological findings including abnormal eyelid movements, abnormal eye movements, visual dysfunction and visual hallucinations in patients with parkinsonian syndromes were discussed in light of the literature.

Key Words: Convergence insufficiency; Parkinson's disease; parkinsonism; saccade; visual hallucination.

Parkinsonizm, bradikinezi, tremor, rijidite ve postural instabilite ile karakterize bazal gangliyon hastalıklarını içeren bir tablodur. Parkinson hastalığı (PH), nörodejeneratif parkinsonizm sendromu yapan nedenler içinde en sık görülenidir. Progresif supranükleer palsi

(PSP), multisistem atrofi (MSA), kortikobazal dejenerasyon (KBD), Lewy cisimcikli demans (LCD) gibi atipik parkinsonian hastalıklar daha nadir görülen diğer primer parkinsonizm nedenleri olarak PH ayırıcı tanısında önem kazanmaktadır.

Parkinsonizm sendromları, progresif nörodegeneratif bozukluklar olup kardinal semptomları motor sistem ile ilişkilidir. Bununla birlikte non-motor semptomlar olarak adlandırılan otonomik, duyuşsal ve psikiyatrik bulgular altta yatan hastalığa bağılı olarak değişen oranlarda bu motor semptomlara eşlik eder. Bunlar; kognitif fonksiyon bozuklukları, nöropsikiyatrik bulgular, psikoz, impulsif ve kompulsif bozukluklar, depresyon, anksiyete, apati, otonomik komplikasyonlar, hipotansiyon, terleme, bulantı, disfaji, kabızlık, gastroparezi, üriner sorunlar, erektil fonksiyon bozukluğu, uyku bozuklukları ve diğer non-motor semptomlar olarak sayılabilir. Non-motor semptomlar, hastalıkla ilgili olarak veya motor bulguları düzeltmek için kullanılan tedavilerin iyatrojenik komplikasyonları sonucu ortaya çıkabilirler.^[1] Parkinsonizmli hastalarda, motor sistem dışındaki bulgular, yaşam süresinin uzaması ve kullanılan ilaçların etkinliğinin artması ile hastalarda motor bulgulardan önce yaşam kalitesini düşüren faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Yürüyüşü bozulmuş hastalarda görsel fonksiyonlar, günlük hayatta oldukça önemlidir. Parkinsonizmli hastalarda oküler ve okülomotor bulgular oldukça sık görülmektedir. Normal görme keskinliğine rağmen bozulmuş görsel fonksiyon, okumada zorluk, renkli görmede bozukluk, azalmış kontrast duyarlılığı, görsel halüsinasyonlar, anormal göz kapağı hareketleri, anormal göz hareketleri tanımlanan oküler ve okülomotor bulgular arasındadır (Tablo 1).^[2]

ANORMAL GÖZ KAPAĞI HAREKETLERİ

Normal göz kırpma 16-18 kez/dakika iken, parkinsonizm hastalarında yaklaşık 1-2 kez/dakika sıklığına kadar düşebilir ve seyrek göz kırpma ifadesiz bir bakışa neden olur.^[3] Bu durum azalmış dopaminerjik aktiviteye bağılı hipokinezinin bir parçası olabilir. Göz kırpmanın esas rolü, düzgün prekorneal gözyaşı tabakası sağlamak, korneal yüzeyi düzleştirmek, simetrik gözyaşı-korneal optik arayüzü oluşturmaktır. Parkinson hastalığında, azalmış göz kırpma hızı ile ilişkili olarak müsin gözyaşı tabakası kalitesinde azalma vardır ve gözyaşı film tabakası testleri ile test edilebilir.^[2,4] Gözle ilgili en sık görülen yakınma, korneal iritasyona bağılı kuru gözler, blefarit olmasına rağmen,

parkinsonizmli hastaların yaklaşık %75'i kuru gözlerden şikayet etmezler. Bunun nedeni korneal duyarlılığın da aynı şekilde azalmış olmasıdır. Korneal duyarlılığın azalmasının nedeni denervasyondan ziyade, nöral disfonksiyonun varlığı olabilir.^[5] Agostino ve ark.,^[6] düşük göz kırpma hızlarıyla birlikte, isteyerek göz kırpmada uzamış duraklamalar ve düşük amplitüdü spontan göz kırpmalar olduğunu bildirmişlerdir. Karson ve ark.,^[3] erken evre PH olanlarda normale yakın göz kırpmanın, dopamin agonist tedavisinin sonucu olduğunu öne sürmüşlerdir. Biousse ve ark.,^[2] ise erken evrede olup dopamin agonistleri kullanmamış hastalarda düşük göz kırpma sıklığını tespit etmiş ve bu hastalarda gözyaşı film tabakası bozukluğunun erken evrede dahi saptanabildiğini ortaya koymuşlardır.^[2] Dopaminerjik tedaviler hipokinetik PH durumunda göz kırpma hızını artırabilir. Progresif supranükleer palside göz kırpma hızı bozukluğu PH'de görülen bozukluktan çok daha ileridir. Progresif supranükleer palside gözler açılmış görünüme sahip iken, PH'de genelde hafif pitozis vardır.^[7]

Blefarospazm, sıklıkla göz açma apraksisi ile birlikte görülebilen fokal bir distonidir. Diğer hastalıklarla beraberliği nadir iken, parkinsonian sendromlarla birlikte olabilir.^[8,9] Yoon ve ark.,^[9] yaptıkları bir çalışmada, göz açma apraksisinin eşlik ettiği ya da etmediği blefarospazm, atipik parkinsonian sendromlarda PH

Tablo 1. Parkinsonizmde görülen oküler ve okülomotor bulgular

Anormal göz kapağı hareketleri
Göz kırpmada azalma
Korneal iritasyon
Kuru gözler
Blefarospazm
Göz açma apraksisi
Anormal göz hareketleri
Yavaş sakkadlar
Sakkadik hipometri
Kare dalga sıçramalar
Konverjans yetmezliği
Görsel fonksiyonda bozukluk
Astenopi
Kontrast duyarlılığında azalma
Renk görmede azalma
Görsel evok potansiyel, elektroretinogram bozuklukları
Görsel halüsinasyonlar

ile karşılaştırıldığında daha fazla, hatta en sık PSP'de görülmüştür. Ancak, levodopa tedavisine bağlı blefarospazm, daha çok "off" (ilaç etkisiz) döneminde ve tedavinin "tepe doz" etkisi olarak PH'de, atipik parkinsonizm sendromlarından daha sık bulunmuştur. Multipl sistem atrofi parkinsonizm tipi (MSA-P) ve multisistem atrofi serebellar tipi (MSA-C)'nde blefarospazm için klinik özelliklerde fark saptanmamıştır.

ANORMAL GÖZ HAREKETLERİ

Parkinson hastalığında rutin okülomotor muayene genellikle normaldir. Klinik muayene ile tespit edilebilen bozukluklar olduğunda atipik parkinsonian hastalıklar akla getirilmelidir. Ayrıntılı muayene ve incelemelerle, PH'de mevcut okülomotor bozukluklar ortaya konabilir.

Göz hareketleri kontrolü, genel olarak iki fonksiyonel kategoride incelenebilir. İlk kategoride, görüntüyü retinada tutmaya yarayan fiksasyon sistemi, vestibülo-oküler refleks ve optokinetik sistemler yer alır. İkinci kategori, esas olarak parkinsonizmde okülomotor bozukluklardan sorumlu sakkadik sistem ve yavaş takip göz hareketlerini içerir. Sakkadik sistem, beyin sapından serebelluma ve frontal, parietal, oksipital kortikal yapılara uzanan yolları içerir. Bu yolun lezyonları parkinsonizmin ileri evrelerinde daha belirgin olan göz hareket bozuklukları ile ilişkilidir.^[10] Orta ve ileri evre PH'de görsel uyarana yanıt veren refleks sakkadların anormallikleri hafif iken, hipometrik ve çok basamaklı sakkadlar gibi istemli sakkadlar ciddi bozukluk göstermektedir.^[11] Pontin paramedian retiküler formasyon (PPRF) ve median longitudinal fasikülüsün rostral interstisyel çekirdeği sakkad oluşumu için kritiktir. Serebellar bölgeler, superior kollikulus sakkad oluşumunu tetikler.^[12] Sakkad oluşumunu tetikleyen kortikal bölgeler ise frontal göz alanı, frontal korteksin suplementer göz alanı, dorsolateral prefrontal korteks, parietal göz alanı, lateral interparietal alandır. Sakkad amplitüdünün regülasyonu serebellumun dorsal okülomotor vermisi, fastigial çekirdek, flokkulus, paraflokkulus ile sağlanır.^[13,14] Rieger ve ark.,^[11] fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarında, PH'de frontal göz alanı ve suplementer göz alanında hipoaktiviteyi

göstermişlerdir. Bu da PH'de sakkad oluşumu için önemli görevi olan frontal kortikal devrede hasar olduğunu ispatlamıştır. Kortikal parietal ve oksipital alanların okülomotor kontroldeki görevi henüz net olmamakla birlikte, ileri evre PH'de Braak ve ark.nın^[15] tanımladığı yaygın neokortikal patolojinin, sakkadik anormalliklerden sorumlu olabileceği düşünülmektedir.^[10]

Yavaş takip göz hareketleri fiksasyonu devam ettirmek için hareketli cisim izleyen konjuge göz hareketleridir. Yavaş takip göz hareketlerinde görevli alanlar; striat korteks ve onun V5 alanı, frontal göz alanına olan ekstra striat projeksiyonları ve subkortikal projeksiyonları ile beraber serebellumun ventral paraflokkulusu ve kaudal vermisi.^[10] Multisistem atrofide bu sistemin bozuklukları, olivopontoserebellar dejenerasyonun sonucu olarak düşünülürken, PH'de frontostriatal disinhibisyonun ifadesidir.^[16]

Kare dalga (square wave) sıçramalar istemsiz, fiksasyonu bölen horizontal, sakkadik oküler osilasyonlardır. Parkinsonizm hastalarında sık görülen bir bulgudur. Özellikle MSA-P, PSP'de ve daha az sıklıkta ileri evre PH'de klinik olarak tespit edilebilir.^[10,17,18] Multisistem atrofi hastalarının %70'inden fazlasında çok fazla kare dalga sıçramalar, hafif-orta sakkadik hipometri, vestibülo-oküler refleks supresyonunda ve yavaş takipte bozulma saptanmış, bu hastaların %40'ında başka serebellar bulgu saptanmaz iken aşağı vuruşlu nistagmus görülmüştür.^[19] Progresif supranükleer palside vertikal bakış felci ile yavaş vertikal sakkadlar vardır. Bunun nedeni medial longitudinal fasikülüsün rostral interstisyel çekirdeğindeki (riMLF) patlayıcı nöronların, uygun sakkadik komut verememeleridir. Medial longitudinal fasikülüsün rostral interstisyel lezyonlarında horizontal sakkadlar korunurken vertikal sakkadların kaybı olur.^[20] Progresif supranükleer palsinin erken evrelerinde motor semptomlar PH'ye benzerken, belirgin azalmış vertikal sakkad hızları, azalmış sakkad ve yavaş göz hareketleri oluşumu mevcuttur.^[10]

Konverjans yetmezliği, azalmış yakın nokta konverjansı ile azalmış konverjans amplitüdüleri olarak tanımlanır.^[2] Anatomik bağlantıları kesin olarak lokalize edilemese de oküler verjans için tanımlanan kortikopontin serebellar devre

hipotezi kabul görmektedir.^[21] Bu devre, nukleus retikularis tegmenti pontis, derin serebellar çekirdekler ve okülomotor çekirdeğin çevresindeki retiküler formasyona bitişik supraokülomotor alandan oluşur.^[22,23] Bu devrede substansiya nigra yer almadığından, PH'de konverjans yetmezliği ekstra nigrinal patolojinin işareti olarak düşünülmektedir.^[21] Konverjans yetmezliği, parkinsonizm hastalarında astenopiye neden olabilir ve sık görülen bulgulardandır. Ancak bu hastalarda normal yakın nokta konverjansı ile birlikte, azalmış konverjans amplitüdüleri olduğundan klinik olarak diplopi ortaya çıkmayabilir.^[2] Yakın bakış diplopi yakınmasının olmayışı, katarakt, makulopati, akomodasyon yetmezliği gibi nedenlere bağlı azalmış görme keskinliği veya supresyon ambliopisi ile açıklanabilir. Parkinson hastalığında nörogörüntüleme ile konverjans yetmezliğinin yapısal bozukluğu anlaşılabilir. Konverjans yetmezliğine diplopi eşlik etse bile MRG ve bilgisayarlı tomografi (BT)'de beyinsapı incelemeleri çoğunlukla normal saptanmıştır. Tedavi için konverjans egzersizleri ya da prizmalı okuma gözlükleri önerilebilir.^[21]

GÖRSEL FONKSİYONDA BOZUKLUK

Parkinsonizmlili hastalarda görme keskinliğinde azalma, 1990'lı yıllardan beri bildirilse de parkinsonizmin kendisi doğrudan görme keskinliğini bozmaz.^[24] Yakın okumada zorluk, sıklıkla kontrast duyarlılığında ve renkli görmede bozulma ile birlikte diplopinin sonucudur.^[7]

Dopaminin retinal fonksiyonda rol oynadığı bilinmektedir ancak dopaminerjik eksikliğin retinayı nasıl etkileyebileceği net bilinmemektedir. Parkinson hastalarında, dopaminerjik eksikliğin ilk kanıtı, retinada dopaminerjik hücrelerde azalmış tirozin hidroksilaz immünreaktivitesi gösterilmesi olmuştur.^[25] Postmortem çalışmalarda L-Dopa kullanmayan parkinsonizm hastalarında anlamlı azalmış retinal dopamin konsantrasyonları tespit edilmiştir.^[26] Retinada temel dopaminerjik hücreler amakrin hücreler olarak bilinse de son yıllarda dopaminin retinanın iç ve dış tabakalarında birçok seviyede rol aldığı görülmüştür. Dopamin, retinada görsel bilginin kompleks biçimde taşınması için

değişimleri gerçekleştirir ve ışık adaptasyonu için rod devrelerine bilgi akışını azaltırken, kon devrelerine bilgi akışını artırır.^[27]

Renkli görme kon hücreleri aracılı parvoselüler ve konioselüler yollar ile sağlanırken, akromatik bilgi magnoselüler yol ile taşınır. Parkinson hastalarında hem kromatik hem akromatik görme duyarlılığında değişiklikler bildirilmiştir. Bu da parvoselüler, konioselüler ve magnoselüler yollarda anlamlı bozukluk olduğuna işaret eder.^[27,28] Ayrıca renk ayrımı ve kontrast duyarlılığı gibi görme bozukluklarının hastalık progresyonu ile daha da belirginleştiğine dair bilgiler artmaktadır.^[29,30]

Kontrast duyarlılığı, günlük aktiviteler için yaşamsal değere sahiptir ve yaşlı hastalarda azalmış kontrast duyarlılığı düşmeler, okuma güçlüğü, araç kullanımında zorluk gibi yakınmalara neden olabilir. Parkinson hastalarında kontrast duyarlılığı değişimlerinin etkisi daha az belirgindir. Retinal ışığın artışı ile amakrin hücrelerden dopamin sentezi ve salınımı artar. Bu da normal dopaminerjik aktivitenin ışık adaptasyonu sırasında yükseldiğini gösterir. Parkinson hastalığında retinal dopaminerjik hücrelerin hipoaktivitesi, retinanın parlak ışıkta karanlığa adapte durumda kalmasına neden olur.^[31] Ayrıca çeşitli görsel evok potansiyel ve elektroretinogram (ERG) çalışmalarında, levodopa tedavisinin kontrast duyarlılığında düzelme sağladığı gösterilmiştir.^[32,33]

Renkli görme, rutinde kolaylıkla muayene edilebilir olsa da çalışmalarda renkli diskleri dereceli olarak sıralamayı gerektiren Farnsworth-Munsell 100 Hue ve D-15 Lanthony testleri kullanılmıştır.^[27,29] Normal yaşlanma sürecinde mavi-sarı ekseninde renkli görme bozulurken, glokomda tüm eksenler etkilenir ve Best Vitelliform makuler distrofisinde (Best hastalığı) hastalık evresine bağlı olarak eksenler tutulur. Tüm bunlardan farklı olarak Parkinson hastalarında, kırmızı-yeşil ekseninde daha belirgin bozukluk gösterilmesi Parkinson hastalığına özgün retinal tutulumu desteklemektedir.^[27]

Görsel uyarana retinal yanıtlar bir elektriksel aktivite ile primer görsel kortekse ulaşır. Görsel evok potansiyel ve ERG, bu görsel yolun fonksiyonel değerlendirmesi için elektrik yanıtının

amplitüdünü ve latansını ölçer. Parkinson hastalığında görsel evok potansiyel anormallikleri uzamış latans veya küçülmüş amplitüd şeklinde olabilir.^[34-36] Pattern elektroretinografi çalışmalarında da latans ve amplitüd anormallikleri saptanmıştır.^[37-39]

GÖRSEL HALÜSİNASYONLAR

Halüsinasyonlar, PH'nin %15-75'inde görülebilir ancak yapılmış çalışmaların çoğunda hareket bozuklukları kliniklerinde takipli Parkinson hastalarının %25-50'sinde bildirilmiştir.^[40] Otopsi çalışmalarında, atipik parkinsonizm hastalarında bu oran sadece %7 bulunmuştur.^[41] Progresif supranükleer palside yüksek oranda disinhibisyon ve apati olmasına rağmen, halüsinasyonlar az görülür. Multisistem atrofi hastalarının %5-9'unda ortaya çıkarken, KBD hastalarında daha nadirdir.^[42] Halüsinasyonlar sıklıkla görseldir, daha nadir taktil, işitsel, olfaktor olanlar bildirilmiştir. Oluşmuş görsel halüsinasyonlar, genellikle insanlar, hayvanlar veya cisimlerdir ve bunlar durgun ya da hareketli olabilecekleri gibi hastaların %35'inde minyatürizedir. Halüsinasyonların ön belirtileri, "odada başka birisi varmış" ya da "bir hareket olmuş" gibi hislerdir. Hastalar bunları çoğunlukla günün sonunda, loş ışıkta, gözler açıkken tecrübe ederler.^[40,43] Görsel halüsinasyonlar hastalığın şiddetinin ve progresyonunun belirteci kabul edilir. Hastalık süresi halüsinasyon gelişimi ile ilişkilidir. İlk halüsinasyonun ortaya çıkışı tanı konmasından sonra yaklaşık 12 yıl sonra olmaktadır.^[41,44]

Görsel halüsinasyonlar, tüm görme yolları boyunca ortaya çıkan lezyonlardan, oksipital, temporal, parietal ve frontal kortikal lezyonlardan ve bunların derin çekirdeklere, beyinsapı yapılarına bağlantılarının bozukluğundan kaynaklanabilir.^[45] Parkinson hastalığında beyinsapı patolojisi, görsel kortekse girdilerin hem uyarılması hem modülasyonunda görevli lateral genikulat çekirdeğe serotonerjik ve kolinerjik girdiler arasındaki dengenin bozulmasına neden olarak halüsinasyonlara neden olabilir. Aynı mekanizma ile hızlı göz hareketleri (rapid eye movement; REM) uyku bozuklukları da açıklanabilir. Diğer bir görüş de görsel yolun kesilmesiyle psikoz olmaksızın görsel halüsinasyonların

ortaya çıktığı Charles Bonnet sendromudur.^[40] Burada azalmış görsel girdilerin sonucu olarak görsel fenomenler nöronal hipereksitabilite ile halüsinasyon oluşturmaktadır.^[29]

Limbik sistem, PH'nin ilerlemesi sırasında progresif olarak tutulurken Lewy cisimcikli demansta daha erken tutulur. Görsel sistem modellerinde, amigdalanın görevinin, ekstraparaventricular ve ventral görsel sistemde görsel uyarana emosyonel yanıtlar eklemek olduğu öne sürülmektedir.^[40] Progresif alfa-sinüklein nörodejenerasyonuna bağlı amigdalar fonksiyonun bozulması, görsel sistemdeki lezyonların yaptığına benzer şekilde santral salıverme fenomenine bağlı olarak, anormal görsel deneyimlere neden olabilir. Ancak PH ve LCD'de tutulan limbik yapılar, PSP tau ve MSA sinüklein patolojisinde olduğundan daha fazla, Lewy cisim patolojisinden etkilenir. Dolayısıyla görsel halüsinasyonlar LCD'de erken evrede, PH'de ileri evrelerde sık karşılaşırlırken, PSP ve MSA'da daha az sıklıkta görülür.^[46]

Sonuç olarak, parkinsonian sendromların erken dönemlerinden itibaren oküler ve okülo-motor sistemlerde anormallikler görülmektedir. En sık yakınma, azalmış göz kırpmaya bağlı kuru gözler ve korneal iritasyon olarak karşımıza çıkar. Hastalığın seyrine ve ilerleyişine bağlı olarak başlıca yavaş takip sistemi anormallikleri ve sakkadik hipometri gibi okülo-motor sistem bozuklukları artar. Retinal dopaminerjik hipofonksiyon sonucu ortaya çıkan görsel fonksiyonda bozukluk, sıklıkla kontrast duyarlılığında ve renkli görmeye azalma şeklindedir. Oftalmolojik semptomların çoğunun, özgün tedavileri olmamakla birlikte, dopaminerjik tedavilerden fayda gördüklerine dair çalışmalar vardır. Yürüme aktivitesi azalmış hastalarda, yaşam kalitesinin düşmesine neden olduklarından parkinsonian hastalıklarda göz ile ilgili bulguların tanınması ve semptomatik tedavisi önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bernal-Pacheco O, Limotai N, Go CL, Fernandez HH. Nonmotor manifestations in Parkinson disease. *Neurologist* 2012;18:1-16.
2. Biousse V, Skibell BC, Watts RL, Loupe DN, Drews-Botsch C, Newman NJ. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology*

- 2004;62:177-80.
3. Karson CN, LeWitt PA, Calne DB, Wyatt RJ. Blink rates in parkinsonism. *Ann Neurol* 1982;12:580-3.
 4. Tamer C, Melek IM, Duman T, Oksüz H. Tear film tests in Parkinson's disease patients. *Ophthalmology* 2005;112:1795.
 5. Reddy VC, Patel SV, Hodge DO, Leavitt JA. Corneal sensitivity, blink rate, and corneal nerve density in progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. *Cornea* 2013;32:631-5.
 6. Agostino R, Bologna M, Dinapoli L, Gregori B, Fabbrini G, Accornero N, et al. Voluntary, spontaneous, and reflex blinking in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:669-75.
 7. Kesler A, Korczyn A. Visual disturbances in Parkinson's disease. *Practical Neurology* 2006;6:28-33.
 8. Rana AQ, Kabir A, Dogu O, Patel A, Khondker S. Prevalence of blepharospasm and apraxia of eyelid opening in patients with parkinsonism, cervical dystonia and essential tremor. *Eur Neurol* 2012;68:318-21.
 9. Yoon WT, Chung EJ, Lee SH, Kim BJ, Lee WY. Clinical analysis of blepharospasm and apraxia of eyelid opening in patients with parkinsonism. *J Clin Neurol* 2005;1:159-65.
 10. Pinkhardt EH, Kassubek J. Ocular motor abnormalities in Parkinsonian syndromes. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:223-30.
 11. Rieger JW, Kim A, Argyelan M, Farber M, Glazman S, Liebeskind M, et al. Cortical functional anatomy of voluntary saccades in Parkinson disease. *Clin EEG Neurosci* 2008;39:169-74.
 12. Forgacs PB, von Gyzkycki H, Selesnick I, Syed NA, Ebrahim K, Avitable M, et al. Perisaccadic parietal and occipital gamma power in light and in complete darkness. *Perception* 2008;37:419-32.
 13. Müri RM, Nyffeler T. Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades as revealed by lesion studies with neurological patients and transcranial magnetic stimulation (TMS). *Brain Cogn* 2008;68:284-92.
 14. McDowell JE, Dyckman KA, Austin BP, Clementz BA. Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades: evidence from studies of humans. *Brain Cogn* 2008;68:255-70.
 15. Braak H, Bohl JR, Müller CM, Rüb U, de Vos RA, Del Tredici K. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord* 2006;21:2042-51.
 16. Pinkhardt EH, Kassubek J, Süßmuth S, Ludolph AC, Becker W, Jürgens R. Comparison of smooth pursuit eye movement deficits in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *J Neurol* 2009;256:1438-46.
 17. Karataş M. İnternükleer ve suprantükleer göz hareket bozuklukları. *Türk Nöroloji Dergisi* 2009;15:54-63.
 18. Rascol O, Sabatini U, Simonetta-Moreau M, Montastruc JL, Rascol A, Clanet M. Square wave jerks in parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:599-602.
 19. Anderson T, Luxon L, Quinn N, Daniel S, Marsden CD, Bronstein A. Oculomotor function in multiple system atrophy: clinical and laboratory features in 30 patients. *Mov Disord* 2008;23:977-84.
 20. Bhidayasiri R, Riley DE, Somers JT, Lerner AJ, Büttner-Ennever JA, Leigh RJ. Pathophysiology of slow vertical saccades in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2001;57:2070-7.
 21. Lepore FE. Parkinson's disease and diplopia. *Neuro-Ophthalmology* 2006;30:37-40.
 22. Gamlin PD. Neural mechanisms for the control of vergence eye movements. *Ann N Y Acad Sci* 2002;956:264-72.
 23. Rambold H, Neumann G, Helmchen C. Vergence deficits in pontine lesions. *Neurology* 2004;62:1850-3.
 24. Jones RD, Donaldson IM, Timmings PL. Impairment of high-contrast visual acuity in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1992;7:232-8.
 25. Nguyen-Legros J. Functional neuroarchitecture of the retina: hypothesis on the dysfunction of retinal dopaminergic circuitry in Parkinson's disease. *Surg Radiol Anat* 1988;10:137-44.
 26. Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:2473-5.
 27. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. The retina in Parkinson's disease. *Brain* 2009;132:1128-45.
 28. Oh YS, Kim JS, Chung SW, Song IU, Kim YD, Kim YI, et al. Color vision in Parkinson's disease and essential tremor. *Eur J Neurol* 2011;18:577-83.
 29. Pieri V, Diederich NJ, Raman R, Goetz CG. Decreased color discrimination and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2000;172:7-11.
 30. Müller T, Woitalla D, Peters S, Kohla K, Przuntek H. Progress of visual dysfunction in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2002;105:256-60.
 31. Wink B, Harris J. A model of the Parkinsonian visual system: support for the dark adaptation

- hypothesis. *Vision Res* 2000;40:1937-46.
32. Bhaskar PA, Vanchilingam S, Bhaskar EA, Devaprabhu A, Ganesan RA. Effect of L-dopa on visual evoked potential in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1986;36:1119-21.
 33. Stanzione P, Fattapposta F, Tagliati M, D'Alessio C, Marciari MG, Foti A, et al. Dopaminergic pharmacological manipulations in normal humans confirm the specificity of the visual (PERG-VEP) and cognitive (P300) electrophysiological alterations in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1990;41:216-20.
 34. Onofrij M, Ghilardi MF, Basciani M, Gambi D. Visual evoked potentials in parkinsonism and dopamine blockade reveal a stimulus-dependent dopamine function in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:1150-9.
 35. Büttner T, Kuhn W, Müller T, Heinze T, Pühl C, Przuntek H. Chromatic and achromatic visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;100:443-7.
 36. Barbato L, Rinalduzzi S, Laurenti M, Ruggieri S, Accornero N. Color VEPs in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;92:169-72.
 37. Langheinrich T, Tebartz van Elst L, Lagrèze WA, Bach M, Lücking CH, Greenlee MW. Visual contrast response functions in Parkinson's disease: evidence from electroretinograms, visually evoked potentials and psychophysics. *Clin Neurophysiol* 2000;111:66-74.
 38. Peppe A, Stanzione P, Pierantozzi M, Semprini R, Bassi A, Santilli AM, et al. Does pattern electroretinogram spatial tuning alteration in Parkinson's disease depend on motor disturbances or retinal dopaminergic loss? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;106:374-82.
 39. Sartucci F, Orlandi G, Bonuccelli U, Borghetti D, Murri L, Orsini C, et al. Chromatic pattern-reversal electroretinograms (ChPERGs) are spared in multiple system atrophy compared with Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2006;26:395-401.
 40. Bertram K, Williams DR. Visual hallucinations in the differential diagnosis of parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:448-52.
 41. Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol* 2005;4:605-10.
 42. Papapetropoulos S, Tuchman A, Laufer D, Mash DC. Hallucinations in multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:193-4.
 43. Holroyd S, Currie L, Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:734-8.
 44. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000;123:733-45.
 45. Diederich NJ, Goetz CG, Stebbins GT. Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions: focused review and a new integrative model. *Mov Disord* 2005;20:130-40.
 46. Armstrong RA, Lantos PL, Cairns NJ. Hippocampal pathology in progressive supranuclear palsy (PSP): a quantitative study of 8 cases. *Clin Neuropathol* 2009;28:46-53.