

# Prevalencia de signos y síntomas autonómicos en pacientes con Enfermedad de Parkinson Idiopática atendidos en el Hospital Eugenio Espejo

Isabel María Espinosa <sup>(1)</sup>, Fernando Alarcón <sup>(2)</sup>

## Resumen

**Contexto:** Los signos y síntomas autonómicos son componentes no motores de la enfermedad de Parkinson (EP).

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de signos y síntomas autonómicos en pacientes con diagnóstico de EP idiopática.

**Diseño:** Transversal.

**Lugar y sujetos:** Participaron 47 pacientes con debut de EP idiopática atendidos en el período enero – diciembre 2012 en la consulta externa de Neurología del Hospital Eugenio Espejo.

**Mediciones principales:** Valorados mediante la aplicación de la encuesta clínica estructurada, la escala UPDRS y escala de Hoehn y Yahr.

**Resultados:** Se encontró signos y síntomas autonómicos en todos los pacientes. La prevalencia fue: nicturia 83%, constipación 43%, hiposmia: 26%, disfunción eréctil 13%, somnolencia excesiva diurna: 13%, hipotensión ortostática 11%, trastorno conductual del sueño 4%. La asociación entre exposición a monóxido de carbono y desarrollo de signos y síntomas autonómicos no fue estadísticamente significativa.

**Conclusiones:** La prevalencia de signos y síntomas autonómicos en pacientes con diagnóstico temprano de EP fue mayor a la reportada en otros estudios. Una mejor identificación de estos trastornos podría ayudar a establecer un diagnóstico precoz de la EP.

*1 Médico; Egresada del Postgrado de Medicina Interna, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador.*

*2 Médico Neurólogo; Líder del Servicio de Neurología Clínica, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito.*

**Correspondencia:**  
Dra. Isabel María Espinosa.

**Email:**  
draisabelespinosa@yahoo.com

**Palabras clave**  
Enfermedad de Parkinson, Signos y síntomas autonómicos, Prevalencia, Ecuador.

**Recibido:**  
21 – Noviembre – 2013  
**Aceptado:**  
09 – Diciembre – 2013

Rev Fac Cien Med (Quito) 2013; 38: 27-32

## Prevalence of autonomic signs and symptoms in patients with idiopathic Parkinson's disease treated at Hospital Eugenio Espejo, Quito-Ecuador.

## Abstract

**Background:** Autonomic signs and symptoms are non-motor components of Parkinson's disease (PD).

**Objective:** To determine the prevalence of autonomic signs and symptoms in patients with idiopathic PD.

**Design:** Cross-sectional study

**Subjects and setting:** 47 outpatients with idiopathic PD treated during the period January to December 2012 in the Clinical Neurology department at the Hospital Eugenio Espejo (Quito-Ecuador).

**Main measurements:** Structured clinical survey and UPDRS scale and Hoehn and Yahr scale were used.

**Results:** Autonomic signs and symptoms were found in all patients. Prevalence was determined for: nicturia 83%, constipation 43%, hyposmia 26%, erectile dysfunction 13%, excessive daytime sleepiness 13%, orthostatic hypotension 11%, sleep behavior disorder 4%. The association between carbon monoxide exposure and development of autonomic signs and symptoms was not statistically significant.

**Conclusions:** The prevalence of autonomic signs and symptoms in patients with early diagnosis of PD was greater than that reported in other studies. Better identification of these disorders could help to establish an early diagnosis of Parkinson's disease.

## Keywords

Parkinson's disease, Autonomic signs and symptoms, Prevalence, Ecuador.



Artículo con licencia  
Creative Commons 4.0  
Internacional  
para Reconocimiento  
– No comercial  
– Sin obras Derivadas

## Introducción

La Enfermedad de Parkinson (EP), segunda causa de desorden neurodegenerativo, está caracterizada por presentar signos y síntomas motores y no motores, que pueden ocasionar deterioro de la capacidad funcional y de la calidad de vida del individuo. Afecta aproximadamente al 1% de la población mayor de 65 años y al 0.4% de la población mayor de 40 años. La incidencia es ligeramente mayor en hombres que en mujeres <sup>[1-2]</sup>. El proceso patológico que conduce a la EP comienza décadas antes de que los síntomas motores característicos se evidencien. Cuando se establece el diagnóstico aproximadamente entre el 70 - 80% de la dopamina estriatal y al menos un tercio de la sustancia nigra (SN) ya se han perdido <sup>[2]</sup>.

No hay evidencias suficientes que demuestren la etiología y la patogénesis de la EP. Existirían tres factores que podrían contribuir a su aparición: edad, predisposición genética y factores ambientales <sup>[3]</sup>. Con el incremento de la edad aumenta el riesgo de desarrollar EP. La edad y el envejecimiento están relacionados. En personas predispuestas existiría una vulnerabilidad de las neuronas dopaminérgicas <sup>[4]</sup>. El interés de relacionar determinadas sustancias y desarrollo de EP se ha incrementado en los últimos años. Entre los factores precipitantes podemos mencionar: agua de pozo, plaguicidas, herbicidas, bacterias, virus, disolventes orgánicos, monóxido de carbono y disulfuro de carbono <sup>[3]</sup>. Además, se ha dirigido la atención al mecanismo que podría desencadenar autofagia neuronal en la EP y se ha sugerido que podría existir un aumento en el número de vacuolas autofágicas en la sustancia nigra en pacientes con EP <sup>[3]</sup>. Los lisosomas vinculados a la actividad mitocondrial, serían un componente importante en la patogénesis de la EP, por medio del estrés oxidativo.

Para el diagnóstico de EP existen los criterios establecidos por la UK Parkinson's Disease Society Brain Bank, que incluyen bradicinesia y al menos uno de los siguientes criterios: rigidez muscular, temblor entre 4-6 Hz e inestabilidad postural no relacionada con trastornos visuales, vestibulares, cerebelosos o propioceptivos <sup>[5]</sup>.

El estadio premotor o preclínico de la EP se define como un estado que precede a la aparición de los síntomas motores propios de la enfermedad. Recientes estudios clínico-patológicos sugieren que el período preclínico tiene una duración relativamente corta de

aproximadamente 4 a 7 años <sup>[6]</sup>. Los signos y síntomas preclínicos son un conjunto de síntomas que presentan los pacientes años antes de desarrollar Enfermedad de Parkinson. Se considera que el reconocimiento temprano de los mismos contribuirá a un diagnóstico precoz de la EP y con ello a un tratamiento neuroprotector, que podría mejorar la calidad de vida y mejorar el pronóstico.

Entre los signos y síntomas preclínicos se menciona el temblor esencial, la disfunción olfativa, trastornos del sueño, depresión, ansiedad, apatía, impulsividad baja, estreñimiento y trastornos disautonómicos <sup>[7]</sup>. A pesar de la frecuencia de su presentación, hasta en 50% de pacientes no se detectan y en consecuencia se retrasa el diagnóstico y el tratamiento [8]. La hiposmia y los trastornos del sueño se han descrito frecuentemente en etapas tempranas de la enfermedad <sup>[9]</sup>. Finalmente, un número importante de síntomas no motores, como alucinaciones, somnolencia diurna excesiva y alteraciones del sueño no son reportados por el paciente a menos que se interrogue deliberadamente acerca de los mismos <sup>[10]</sup>.

Existe evidencia de que la degeneración de las neuronas dopaminérgicas, a nivel de la sustancia nigra, no marca el inicio de la enfermedad de Parkinson. Recientemente Braak y colaboradores propusieron un modelo de seis estadios que se inician en el núcleo olfatorio anterior y regiones caudales del tallo cerebral (estadios 1 y 2). En los estadios 3 y 4 se afectan la sustancia nigra y otros núcleos profundos del mesencéfalo y en los estadios 5 y 6 ya se encuentran cuerpos de Lewy en estructuras límbicas y neocorteza. De acuerdo con este patrón podrían explicarse las alteraciones olfatorias en un inicio, seguido de manifestaciones disautonómicas y trastornos del sueño; sin embargo, aún quedan otras manifestaciones no motoras, como alteraciones cognitivas y estreñimiento, reportadas como síntomas preclínicos de la EP, que no son explicadas por este modelo <sup>[11]</sup>.

El presente estudio se realizó con el objetivo de determinar la prevalencia de signos y síntomas autonómicos en pacientes diagnosticados tempranamente de Enfermedad de Parkinson en la consulta externa de Neurología del Hospital Eugenio Espejo.

## Sujetos y métodos

Se realizó un estudio epidemiológico, descriptivo, transversal de período, en el que el universo del estudio estuvo constituido por todos los pacientes de diagnóstico preclínico de Enfermedad de Parkinson idiopática, atendidos en la consulta externa del servicio de Neurología Clínica del Hospital Eugenio Espejo, durante el período enero – diciembre 2012. La realización del estudio estuvo sujeta a la aprobación por parte del Servicio de Neurología del Hospital Eugenio Espejo. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 35 años y que otorgaron su consentimiento informado donde aceptaron participar en el estudio. Se excluyeron pacientes con otros tipos de parkinsonismo (por enfermedades neurodegenerativas, vasculares, o etiología farmacológica).

A los pacientes se les valoró mediante una encuesta clínica estructurada para valorar el estado clínico neurológico actual, así como para obtener los datos correspondientes a prevalencia de signos y síntomas autonómicos; se aplicaron las escalas Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) y la escala de Hoehn y Yahr para conocer la capacidad funcional al momento de su diagnóstico.

La información fue analizada mediante estadística descriptiva, obteniéndose medidas de tendencia central y con la finalidad de valorar la relación entre las variables se realizó análisis bivariado. También se planteó determinar el tiempo promedio de evolución de los diferentes signos y síntomas autonómicos, así como la posible asociación entre EP y el contacto con sustancias tóxicas como el monóxido de carbono, mediante la prueba de chi cuadrado, para un valor  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

## Resultados

Fueron evaluados 47 pacientes con debut de Enfermedad de Parkinson Idiopática en el período de estudio y que cumplieron los criterios de selección. El 51.1% fueron mujeres y un 48.9% fueron hombres. El promedio de edad fue de 68.26 años. La distribución por grupo de edad mostró mayor prevalencia en el adulto mayor joven (65 a 74 años) con un 43%, seguido de los adultos maduros (44 a 64 años) con 28% y finalmente el adulto mayor viejo (75 a 84 años) con 21%.

Se identificaron 5 pacientes (10.6%) con hi-

potensión ortostática. La constipación estuvo presente en 20 pacientes (42.6%). El tiempo de evolución de la constipación fue menor a 5 años (19.1%), entre 5 y 10 años (14.9%) y mayor a 10 años (8.5%).

Se encontró 39 pacientes con nicturia (84.8%), de los cuales 34 tuvieron una evolución de nicturia menor a 1 año (72.3%), en dos pacientes fue mayor a 1 año (4.3%), otros dos presentaron una evolución mayor a 2 años (4.3%) y solo un paciente no recordó el tiempo de evolución de su nicturia. La disfunción eréctil se identificó en 6 pacientes (12.8%), de los cuales la media en años de evolución de la patología fue de 1.65 con un mínimo de un año y un máximo de 2 años.

Hubo 12 pacientes con hiposmia (25.5%). El tiempo de evolución en 10 pacientes fue menor a 5 años (21.3%), de 5 a 10 años en un paciente (2.1%) y mayor a 10 años de evolución en un paciente (2.1%). Seis pacientes presentaron somnolencia excesiva diurna (12.8%) y de los cuales 5 tuvieron una evolución menor a 5 años (83.3%) y la evolución de un paciente fue mayor a 10 años (16.7%).

En las escalas UPDRS el 89% de pacientes tuvieron menos de 15 puntos y 11% tuvieron entre 15 y 20 puntos. En la escala de Hoehn y Yahr 100% de los pacientes tuvieron afectación unilateral, es decir categoría 1.

Del universo de pacientes estudiados, 13 (27.7%) no tuvieron exposición al monóxido de carbono y 34 pacientes (72.3%) estuvieron expuestos al monóxido de carbono. Al realizar las tablas de contingencia entre la exposición al monóxido de carbono y asociación de signos/síntomas autonómicos las asociaciones no fueron estadísticamente significativas: hipotensión ortostática ( $p=0.514$ ), constipación ( $p=0.716$ ), nicturia ( $p=0.352$ ), disfunción eréctil ( $p=0.190$ ), hiposmia ( $p=0.811$ ), somnolencia excesiva diurna ( $p=0.105$ ), trastorno conductual del sueño ( $p=0.371$ ).

## Discusión

La prevalencia por interrogatorio de signos y síntomas autonómicos en pacientes con diagnóstico temprano de EP observados en este estudio fue mayor a la reportada en otros estudios, que señalan una frecuencia entre el 14% al 80%<sup>[12]</sup>. En la investigación realizada todos los pacientes estudiados presentaron por lo menos un signo o síntoma autonómico.

Algunas investigaciones han confirmado extensamente que la agregación de alfa-sinucleína conlleva a la pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas de la parte compacta de la sustancia nigra<sup>[13]</sup>. Recientemente los investigadores Braak y Braak, han propuesto que la patogenia de EP tendría su inicio a nivel del bulbo olfatorio y de la región bulbar que progresaría de forma caudal-rostral, alcanzando la sustancia nigra en el mesencéfalo después de afectar de manera extensa el tallo cerebral. Estos autores proponen seis estadios que se producirían en forma secuencial y progresiva con la presencia de cuerpos de Lewy<sup>[14]</sup>.

El sistema nervioso entérico tiene una compleja red neuronal con una riqueza de neurotransmisores comparable al sistema nervioso central<sup>[15]</sup>. Según Braak y Braak en el estadio 1 existe una afectación del plexo mientérico, bulbo olfatorio y núcleo motor del vago. La afectación del plexo mientérico ha sido demostrada por la presencia de depósitos anormales de alfa sinucleína en el plexo gástrico en pacientes en estadio temprano de EP. El estreñimiento crónico ha sido reportado en 60 a 80% de los pacientes con diagnóstico definitivo de EP así como en aquellos con reciente diagnóstico, de acuerdo a los criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido<sup>[14]</sup>. Los resultados de la investigación mostraron que la constipación estuvo presente en 43% de los pacientes, porcentaje ligeramente menor al referido en la literatura internacional y que podría relacionarse con el diagnóstico preclínico de EP.

La pérdida del olfato ocurre en el 90% de los pacientes con EP y se caracteriza por anomalía en la detección, identificación y discriminación de olores<sup>[16]</sup>. Se identificaron 26% de pacientes con hiposmia severa por anamnesis, cifra que podría incrementarse con las pruebas específicas.

La hipotensión ortostática se relaciona con un trastorno de la inervación simpática cardíaca, con disminución de los niveles plasmáticos de catecolaminas en la posición de pie y una alteración de la respuesta barorrefleja en cuanto a frecuencia cardíaca y vasoconstricción periférica<sup>[17]</sup>. El diagnóstico de hipotensión ortostática requiere un alto nivel de sospecha y una entrevista detallada. La hipotensión ortostática se encuentra en 10-50% de los pacientes con EP<sup>[18]</sup>, cifra que se correlaciona con la obtenida en la investigación (11%).

En los últimos años se ha reportado trastornos urinarios como síntomas premotores de EP en 21-71%<sup>[19]</sup>. El trastorno prevalente en la serie

fue nicturia que se presentó en 83% de pacientes, porcentaje mayor al descrito en la literatura. Adicionalmente la nicturia en el grupo investigado fue un síntoma de corta evolución. Un 89% del total de reportes de nicturia tiene una evolución menor a un año y el 100% de ellos tiene una evolución de hasta dos años.

La disfunción eréctil es mayor a partir de los 50 años de edad y en un estudio de seguimiento a 200 pacientes se observó que aquellos diagnosticados con esta patología tuvieron 4 veces mayor riesgo de sufrir EP en años posteriores<sup>[20]</sup>. En este trabajo la disfunción eréctil se presentó en pacientes mayores de 50 años con una prevalencia del 13% y su tiempo de evolución es igualmente corto.

El estadio 2 de Braak hace referencia a la afectación del complejo coeruleus/subcoeruleus (CSC), núcleo magnocelular y núcleo posterior del rafe. La función del CSC es diversa y participa primordialmente en el control de la alimentación, alerta, ciclo sueño-vigilia, ánimo y respuesta de comportamiento a estímulos sensitivos. Los trastornos del sueño son 1.5 a 3.5 veces más comunes en pacientes con EP<sup>[21]</sup>. Los trastornos del sueño estuvieron presentes en 13% de los pacientes, cifra ligeramente menor a la reportada en otros estudios (20-30%)<sup>[21]</sup> y con una evolución menor a 5 años.

Otros síntomas no motores en Enfermedad de Parkinson incluyen alteraciones cognitivas y trastorno psiquiátrico (depresión, ansiedad, alucinaciones y psicosis)<sup>[8]</sup>. Los resultados obtenidos en la investigación muestran una prevalencia de 70% para depresión, y 57% para ansiedad, que podría estar relacionada con afectación del complejo CSC.

Los estadios 3 a 6 de Braak son los de afectación directamente hacia áreas motoras cerebrales como el núcleo pedúnculo pontino encargado del inicio y modulación de la marcha, sustancia nigra la cual se depletaría de dopamina estriatal ocasionando bradicinesia y temblor.

Se ha relacionado en la literatura al monóxido de carbono (CO) como un factor de riesgo para desarrollar EP, debido a que la afinidad de CO por la proteína hem es aproximadamente 250 veces mayor que la de oxígeno. La formación de carboxihemoglobina reduce la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre lo que ocasiona hipoxia tisular<sup>[22]</sup>. El globo pálido y la sustancia nigra son los sitios más vulnerables para la intoxicación por monóxido de carbono. Son dos regiones con alto

contenido de hierro, de tal manera que el monóxido de carbono se une con alta afinidad a la proteína hem de esta región, volviéndolo susceptible <sup>[22]</sup> y ocasionando neurotoxicidad directa <sup>[23]</sup>. La necrosis del globo pálido no está necesariamente relacionado con el desarrollo de parkinsonismo debido a que la lesión de la vía nigroestriatal puede ser incompleta <sup>[23]</sup>. La desmielinización de la sustancia blanca cerebral corresponde a la lesión tardía de la intoxicación por monóxido de carbono. Las zonas más afectadas son sustancia blanca periventricular y centro semioval. En casos severos la desmielinización puede extenderse a la sustancia blanca subcortical, cuerpo caloso, y cápsulas externa e interna <sup>[23]</sup>. En la investigación realizada la exposición a CO fue destacadamente alta (72%) en los pacientes estudiados, pero no se evidenció una asociación entre la presencia de síntomas autonómicos y exposición a CO.

En las escalas UPDRS el 89% de pacientes tuvieron menos de 15 puntos y 11% tuvieron entre 15 y 20 puntos, esta afectación en grado leve se debe a que los pacientes fueron identificados con síntomas premotores tempranamente. En la escala de Hoehn y Yahr todos los pacientes estuvieron en estadio I (100%) con afectación unilateral. Estos porcentajes muestran claramente que se trata de pacientes en estadios tempranos de la enfermedad.

Otro factor de riesgo que se consideró en el estudio fue la actividad ocupacional de los pacientes, donde se destaca que casi la mitad de ellos (49%) fueron agricultores, amas de casa o asistentes de cocina la gran mayoría de los cuales reportaron exposición a CO. Si a este grupo se añade los fumigadores el porcentaje de ocupaciones de riesgo alcanza el 51%. Sin embargo, cuando se analizó la asociación entre la capacidad funcional del paciente al momento del diagnóstico de EP y el conjunto de las mencionadas ocupaciones de riesgo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Respecto a potenciales asociaciones entre sexo y grupo étnico frente a capacidad funcional del paciente, evaluada mediante las escalas UPDRS y la Escala de Hoehn y Yahr, tampoco hubo diferencias estadísticas.

En conclusión, los hallazgos de la presente investigación plantean la necesidad de desarrollar nuevas investigaciones sobre prevalencia de signos y síntomas autonómicos y premotores en poblaciones de alto riesgo. Los resultados reportados pueden ser el punto de

referencia de la problemática de esta grave enfermedad. La evidencia acumulada de trabajos clínicos y patológicos sugiere que los síntomas no motores y autonómicos, podrían aparecer años antes de los signos motores clásicos de la EP <sup>[1]</sup>. El reconocimiento e identificación temprana de los síntomas no motores y autonómicos de la EP podría contribuir a buscar y establecer nuevos criterios de diagnóstico precoz de EP, que permitirían en un futuro próximo desarrollar estrategias terapéuticas neuroprotectoras que podrían eventualmente modificar el curso evolutivo y el pronóstico de la enfermedad.

---

### Agradecimientos

Al Dr. Rubén Páez por su apoyo científico.

---

### Conflictos de interes

Ninguno declarado por los autores.

---

### Financiamiento

Investigación realizada con recursos de los autores sin recibir financiamiento parcial o total de programas, organismos o instituciones de carácter público y/o privado.

## Referencias

1. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8: 464-74.
2. Lim SY, Fox SH, Lang AE. Overview of the extranigral aspects of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009; 66: 167-72.
3. Schapira A, Jenner P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 1049-55.
4. Goldberg JA, Guzman JN, Estep CM, Ilijic E, Sanchez-Padilla J, Surmeier DJ. Calcium entry induces mitochondrial oxidant stress in vagal neurons at risk in Parkinson's disease. *Nature Neuroscience* 2012; 15: 1414-21.
5. Hughes AJ, Daniel SE, Ben Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002; 125 (part 4): 861-70.
6. Jankovic J. Progression of Parkinson disease: are we making progress in charting the course? *Arch Neurol* 2005; 62: 351-52.
7. Hawkes CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Mov Disord* 2008; 23(13):1799-1807.
8. Lim SY, Lang AE. The nonmotor symptoms of Parkinson's disease – an overview. *Mov Disord* 2010; 25 (Supple 1): S123-30.
9. Pfeiffer RF. Parkinson disease. Nonmotor symptoms. In: *Parkinson disease: The PRIAMO study*. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 531-32.
10. O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira- Moriyama L, Lees AJ. Non-motor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: A clinicopathological study. *Mov Disord* 2007; 23: 101-06.
11. Braak H, Del Tredici K, Rub U, De Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
12. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 33-39.
13. Olanow CW, Perl DP, DeMartino GN, McNaught KS. Lewy-body formation is an aggresome-related process: a hypothesis. *Lancet Neurol* 2004; 3: 496-503.
14. Braak H, De Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006; 396: 67-72.
15. Goyal RK, Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med* 1996; 334: 1106-15.
16. Katzenschlager R, Lees AJ. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 417-23.
17. Singer WT, Opfer-Gehrking L, McPhee BR, Hiltz MJ, Bharucha AE, Low PA. Acetylcholinesterase inhibition: a novel approach in the treatment of neurogenic orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1294-98.
18. Hirayama M. Sweating dysfunctions in Parkinson's disease. *J Neurol* 2006; 253 (Suppl 7): VII42-47.
19. Winge K, Fowler CJ. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord* 2006; 21: 737-45.
20. Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Glasser DB, Logroscino G, Rimm EB, et al. Erectile function and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 1446-50.
21. Gagnon JF, Bedard MA, Fantini MD, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59: 585-89.
22. Kinoshita T, Sugihara S, Matsusue E, Fujii S, Ametani M, Ogawa T. Pallidoreticular damage in acute carbon monoxide poisoning: diffusion-weighted MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1845-48.
23. Chang CC, Chang WN, Lui CC, Huang SH, Lee CC, Chen C, et al. Clinical significance of the pallidoreticular pathway in patients with carbon monoxide intoxication. *Brain* 2011; 134 (Pt 12): 3632-46.