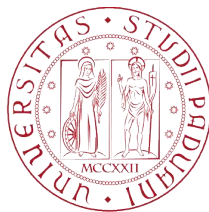


800  
1222 · 2022  
ANNI



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova  
Dipartimento di Fisica e Astronomia “Galileo Galilei”

Corso di Laurea in Ottica e Optometria

Indagine sulla visione binoculare nei soggetti parkinsoniani

Relatore:

Mirko Chinellato,

Correlatore:

Anna Tovo, Piero Bottino

Laureando/a:

Matteo Tinetti

1175914

# Indice

1.	<b>Morbo di Parkinson</b> .....	2
	1.1 Generalità sulla Malattia di Parkinson .....	2
	1.1.1 Dopamina.....	4
	1.2 Diagnosi.....	5
	1.3. sintomi.....	7
	1.4. Trattamento.....	10
2.	<b>Condizioni a livello oculare</b> .....	11
3.	<b>Indagine della visione binoculare</b> .....	15
	3.1. Introduzione allo studio clinico.....	15
	3.2. Metodi e materiali.....	17
	3.3. Risultati.....	21
	3.4. Discussione.....	25
	3.5. Conclusione.....	27

## 1 Morbo di Parkinson

## 1.1. Generalità sulla malattia di Parkinson

La malattia di Parkinson è una malattia neurodegenerativa, cronica, a lenta evoluzione ed è tra i più comuni disturbi di movimento andando ad affliggere circa il 2% degli adulti con più di 65 anni [1][2].

La malattia di Parkinson deve il suo nome a James Parkinson, un medico inglese che nel 1817 descrisse per la prima volta i sintomi della malattia in un documento di 66 pagine "An Essay on the Shaking Palsy" in cui descrisse la malattia come una paralisi agitante [4].

Ciò che caratterizza principalmente la malattia di Parkinson è la perdita delle cellule nervose che sintetizzano e rilasciano la dopamina situate nella *substancia nigra* del cervello, essa si manifesta infatti quando la produzione di dopamina nel cervello cala consistentemente andando a coinvolgere principalmente la fluidità e capacità dei movimenti e l'equilibrio [1].

La dopamina è il neurotrasmettitore necessario per il controllo dei movimenti, proprio per questo motivo il Parkinson si manifesta principalmente con sintomatologie legate a difficoltà motorie, come ad esempio bradicinesia, rigidità, tremore e perdita dell'equilibrio.

I sintomi tuttavia possono essere di natura non motoria tra i quali si individuano la disfunzione autonoma (alterazione dell'olfatto, denervazione cardiaca simpatica, disfunzioni urinarie), disturbi gastrointestinali (stipsi), disturbi neuropsichiatrici (depressione, lieve deficit cognitivo, disturbo comportamentale nel sonno) e disturbi sensoriali (dolore, sindrome delle gambe senza riposo).

Un dato da tenere in considerazione è che i sintomi si possono manifestare fino a 10 anni prima della diagnosi, quest'ultima infatti rappresenta un passaggio complesso e spesso viene effettuata solo in seguito alla comparsa di evidenti alterazioni motorie [1][2][3].

### 1.1.1. Dopamina

La dopamina è una molecola organica della famiglia delle catecolamine, è un importante neurotrasmettitore che svolge e regola varie funzioni all'interno del corpo umano.

La produzione di dopamina spetta principalmente ai neuroni dell'area dopaminergica, situati in maggior numero nella *pars compacta* della substantia nigra a livello del mesencefalo e in misura minore alla porzione midollare delle ghiandole surrenali.

La dopamina viene accumulata nei neuroni dopaminergici che rappresentano solamente meno dell'1% del numero totale dei neuroni nel cervello[5][6].

A livello del sistema nervoso centrale la dopamina esercita un ruolo di controllo del movimento, della memoria, delle emozioni ed è inoltre un importante neurotrasmettitore a livello retinico.

In periferia partecipa invece alla regolazione dell'omeostasi, del tono vascolare e della secrezione ormonale [7].

In particolare queste funzioni possono essere suddivise in maniera più specifica in base alle diverse vie di passaggio che la dopamina prende una volta prodotta.

- **La via dopaminergica mesolimbica:** i neuroni raggiungono le aree del sistema limbico responsabili dei processi emotivi del cervello regolando quindi le emozioni e il piacere.
- **Le vie dopaminergiche mesocorticali:** si estendono fino alla corteccia prefrontale del cervello e sono responsabili delle abilità decisionali e esecutive controllando quindi decisioni e azioni.
- **La via dopaminergica nigrostriatale:** si estendono ai gangli della base del cervello che, facendo parte del sistema nervoso extrapiramidale, controlla il movimento.
- **La via dopaminergica tuberoinfundibolare:** va dai neuroni dell'ipotalamo all'ipofisi anteriore, regola la produzione dell'ormone prolattina responsabile della produzione di latte dopo il parto.

- **La via dopaminergica talamica:** ha origine in diverse aree cerebrali e si estende fino al talamo.

Queste funzioni della dopamina sono mediate da 5 diversi recettori associati alle proteine G, i recettori possono essere suddivisi in due gruppi principali ovvero di tipo D1 e D2 a cui sono associate le proteine Gs e Gj [5][9].

## 1.2. Diagnosi

Una corretta diagnosi è di fondamentale importanza per ragioni terapeutiche e di ricerca clinica, spesso però non risulta agevole in quanto non vi sono degli esami definitivi per certificare la Malattia di Parkinson, ma si basa su specifici criteri diagnostici che comprendono la comparsa di determinate combinazioni di sintomi [10].

La diagnosi si ottiene come risultato di un'attenta visita neurologica alla quale si uniscono gli esami strumentali e lo studio della storia clinica e familiare del paziente.

I fattori principali per la determinazione della malattia di Parkinson sono legati alla comparsa di sintomi e segni caratteristici della malattia, dove però, specialmente nella prima fase della malattia, possono risultare simili a quelli derivanti da altre patologie correndo quindi il rischio di poterle confondere.

I sintomi che risultano essere di maggior rilevanza a livello clinico sono la bradicinesia, il tremore a riposo e la rigidità muscolare, ai quali però possono aggiungersi altri sintomi motori come lentezza, velocità dei movimenti oculari e anomalie posturali oltre che sintomi non-motori come costipazione, disturbi del sonno, disfunzione olfattiva, ansietà e problemi psicologici o cognitivi [10][11].

Gli esami strumentali che vengono in aiuto alla diagnosi sono:

- **SPECT DATscan:** è uno strumento diagnostico ampiamente utilizzato nei i casi più incerti in quanto facilita la diagnosi differenziale tra il malattia di Parkinson e parkinsonismi atipici come tremore essenziale, parkinsonismo vascolare e farmaco-indotto.

L'acronimo di "SPECT" sta ad indicare la tomografia a emissione di fotone singolo, mentre l'acronimo "DAT" il trasportatore della dopamina.

Questa tecnica consiste nell'inserimento di un farmaco debolmente radioattivo all'interno del corpo che andrà a legarsi con i trasportatori della dopamina consentendo quindi di effettuare delle immagini che mostrano la quantità di DAT presente nei nuclei alla base dell'encefalo che compongono il corpo striato che è formato prevalentemente da neuroni dopaminergici.

La diminuzione di densità del trasportatore della dopamina è un segno fortemente correlato alla malattia di Parkinson proprio per questo motivo il DATscan risulta particolarmente utile [12]

- **Risonanza magnetica nucleare:** è una tecnica diagnostica che tramite l'utilizzo di campi magnetici è in grado di fornire un'immagine tridimensionale delle parti interne del corpo, in particolare per quanto riguarda la malattia di Parkinson si è in grado di individuare cambiamenti nella quantità di neuromelanina, una sostanza che si accumula nei neuroni che sintetizzano la dopamina nella *pars compacta* della *substantia nigra*.

In uno studio condotto da L.Zecca "The absolute concentration of nigral neuromelanin, assayed by a new sensitive method, increases throughout the life and is dramatically decreased in Parkinson's disease" è stata misurata la densità di neuromelanina all'interno della *pars compact* della *substantia nigra* del cervello in un gruppo di pazienti affetto dalla malattia di Parkinson e un gruppo sano, ottenendo come risultato che nei soggetti con malattia di Parkinson vi era una riduzione della densità del 50% rispetto a quelli sani.

Alcuni studi hanno poi dimostrato che la risonanza magnetica può essere utilizzata per la diagnosi del Parkinson trovando proprio una correlazione con il rilascio di dopamina osservato nelle immagini della tomografia ad emissioni di positroni "PET" [13][14].

- **PET:** con l'acronimo "PET" si intende tomografia a emissione di positroni, è una tecnica diagnostica che prevede la somministrazione endovenosa di una sostanza, nel caso della malattia di parkinson traccianti dopaminergici, marcata con una molecola debolmente radioattiva che permette quindi di rilevarne la presenza e di fornire informazioni sulla sua distribuzione [15].

### 1.3. Sintomi

Una caratteristica significativa della malattia di Parkinson è la presenza di un elevato numero di sintomi che, come riportato in precedenza, possono essere di natura motoria o non motoria e manifestarsi anche diversi anni prima della diagnosi portando a pesanti ripercussioni sulla qualità di vita di chi ne è affetto.

Si presentano in modo graduale e asimmetrico infatti si nota spesso un maggior interesse di una parte del corpo rispetto all'altra, inizialmente sono di lieve entità e andando poi a peggiorare con il tempo [10][11].

I tre principali sintomi a livello motorio possono essere riscontrati in:

- **Bradicinesia:** con questo termine si indica la lentezza e la riduzione dell'ampiezza dei movimenti, rappresenta il sintomo più caratteristico del morbo di Parkinson nonché un elemento cardine nella diagnosi.

Si manifesta con un prolungato tempo di latenza tra il comando e l'inizio del movimento, rendendo difficoltoso anche svolgere i movimenti più elementari [16][17]

- **Rigidità:** è caratterizzata da un ipertono muscolare in cui i muscoli risultano continuamente tesi, è presente nell' 89% dei casi rappresentando un fattore che accomuna molti malati di Parkinson.

Vengono colpiti in particolar modo gli arti, il collo, il tronco, i muscoli facciali, la lingua e la laringe.

spesso questa rigidità può essere accompagnata da dolore [18].

- **Tremore:** è un sintomo ampiamente diffuso tra i soggetti con malattia di Parkinson, il tremore spesso interessa gli arti, mani, piedi, dita e a volte può estendersi alla mascella e al capo.

Può essere di lieve entità e manifestarsi anche durante le fasi di sonno.

Secondo uno studio di M. Allett "Parkinson's disease tremor: pathophysiology", vi sono numerosi tipi di tremori che colpiscono i soggetti malati di Parkinson, il più comune è il tremore a riposo, che si nota quando una persona non sta compiendo alcun movimento.

Ma si individua anche il tremore ri-emergente che compare poco dopo aver assunto una determinata postura [19].

Altri sintomi motori frequenti che si possono riscontrare specialmente con il progredire della malattia identificano in:



- **Disturbo dell'equilibrio:** è un fenomeno molto comune nei soggetti con malattia di Parkinson, è conseguente alla perdita di riflessi in cui il soggetto non riesce più a compensare rapidamente gli squilibri andando a determinare un aumento del rischio di cadute e urti contro oggetti che specialmente durante attività quotidiane avvengono contro porte e mobili.
- **Disturbo del cammino:** una caratteristica evidente specialmente nelle fasi più avanzate della malattia è il disturbo del cammino, in cui nel soggetto vi è una riduzione del movimento delle braccia, una postura rigida e lo sfregamento dei piedi in terra.  
Il fenomeno più disabilitante che si manifesta durante il cammino è il "freezing gait" che si manifesta come un'impossibilità improvvisa di iniziare o continuare la marcia in cui i piedi rimangono aderenti al terreno aumentando notevolmente il rischio di cadute [20].
- **Instabilità posturale:** nei soggetti parkinsoniani spesso si nota una anomalia posturale che tende ad essere curva o in certi casi pendente da un lato con gli arti piegati ed aderenti al tronco.

Tra i sintomi non motori della malattia di Parkinson vi sono invece la disfunzione autonoma (alterazione dell'olfatto, denervazione cardiaca simpatica, disfunzioni urinarie), disturbi gastrointestinali (stipsi), disturbi neuropsichiatrici (depressione, lieve deficit cognitivo, disturbo comportamentale nel sonno) e disturbi sensoriali (dolore, sindrome delle gambe senza riposo) [1][2].

## 1.4. Trattamento

Il trattamento della malattia di Parkinson non è specifico e definitivo per la totalità dei pazienti bensì è studiato per ogni singolo soggetto e varia a seconda delle condizioni cliniche presenti, bisogna quindi tener conto di molteplici fattori come i sintomi presenti, l'età, lo stato e l'aggravamento della malattia.

Da affiancare ai trattamenti farmacologici o chirurgici vi è l'aspetto riabilitativo che ha lo scopo di preservare le facoltà ancora presenti e stimolare quelle che possono essere state perse durante l'avanzare della malattia.

Il farmaco ritenuto più efficace per il trattamento dei sintomi legati alla malattia di Parkinson è la Levodopa, farmaco di riferimento con cui devono essere confrontate tutte le altre terapie.

Nonostante abbia grandi benefici sulla sintomatologia legata alla malattia è spesso associata a effetti collaterali che possono compromettere il trattamento quali nausea, vomito e altre complicanze motorie [21] [23]

Altri farmaci utilizzati nel trattamento del Parkinson sono gli agonisti della dopamina, anticolinergici, inibitori del COMT e del MAO-B.

Oltre alla terapia farmacologica vi sono diversi trattamenti chirurgici utilizzati nella malattia di Parkinson quali la stimolazione cerebrale profonda nella quale tramite l'ausilio di elettrodi impiantati in diverse regioni cerebrali vengono rilasciati degli impulsi elettrici ad alta frequenza che ne vanno a modulare l'attività, la stimolazione di queste aree blocca i segnali che provocano i sintomi motori disabilitanti della Malattia di Parkinson.

Tra i trattamenti utilizzati vi sono diversi tipi di somministrazioni di farmaci, per os (via orale), transdermico (cerotto), sottocutaneo tramite una pompa e direttamente nell'intestino tenue (con duodopa) tramite una sonda e una pompa, per ottimizzare l'assunzione e la loro messa in circolo ottenendo una migliore efficacia.

## **2 Condizioni a livello oculare**

La malattia di Parkinson è una patologia che va a colpire i processi atti al movimento corporeo che spesso includono anche il movimento degli occhi [23].

Le persone affette da Parkinson risultano spesso avere delle problematiche oculari specialmente con il progredire della malattia.

Non tutti i problemi di natura visiva sono però legati al movimento, alcuni possono andare a coinvolgere altri aspetti e possono essere legati ai farmaci utilizzati per trattare il Parkinson.

La dopamina è infatti un importante neurotrasmettitore anche a livello retinico che può essere ritrovata nelle cellule amacrine dopaminergiche, nello strato nucleare interno e nel plessiforme interno e recettori per la dopamina sono stati inoltre identificati sulle cellule dell'epitelio pigmentato retinico, fotorecettori, cellule di Muller, cellule bipolari, orizzontali e cellule gangliari.

La dopamina modula i campi recettoriali per garantire la sensibilità al contrasto, visione dei colori, e ha un ruolo nell'adattamento alla luce e nella regolazione della produzione di melatonina [25][26][27].

Per questo motivo troviamo nei pazienti affetti da Morbo di Parkinson vari aspetti livello oculare.

I soggetti parkinsoniani possono quindi presentare problematiche derivanti dalla difficoltà dei movimenti oculari, blefarospasmo, insufficienza di convergenza, visione offuscata, riduzione di sensibilità al contrasto e ai colori, diplopia, anomalie nell'ammicciamento e occhio secco.

Queste problematiche possono poi tradursi nelle attività quotidiane andando a causare difficoltà nella lettura, difficoltà nella guida e andando ad aumentare il rischio di cadute dovute a una riduzione dell'acuità visuo spaziale.

Le condizioni oculari che si manifestano maggiormente nei soggetti parkinsoniani sono quindi:

- **Difficoltà dei movimenti oculari:** le principali caratteristiche motorie che contraddistinguono la malattia di Parkinson, come la lentezza e il movimento ridotto, possono andare ad influenzare le dinamiche relative al movimento degli occhi.

Questo fattore viene evidenziato maggiormente durante l'inseguimento di un oggetto in rapido movimento e nelle attività quotidiane più comuni come camminare e girarsi.

Secondo i risultati di uno studio di P. Ambati "Constraining eye movement in individuals with Parkinson's disease during walking turns" i soggetti affetti dal Parkinson tendono a non compiere movimenti oculari antecedenti alla svolta andando ad esporre le persone affette ad un maggiore rischio di cadute.

Questa situazione si presenta e può significativamente influenzare le dinamiche relative alla guida [28].

- **Diplopia:** la diplopia è un sintomo relativamente frequente nel Parkinson, si verifica tra il 10 e il 30%, è spesso binoculare e associata ad insufficienza di convergenza.

Per questo motivo risulta essere presente solo in specifiche situazioni, in particolare durante le attività di visione ravvicinata come la lettura [29].

- **difficoltà nella lettura:** le difficoltà nella lettura si verificano principalmente a causa dell'insieme tra una maggiore lentezza dei movimenti saccadici, specialmente quelli riguardanti la conclusione di una linea all'inizio del seguente in quanto la difficoltà di movimento sull'asse verticale sono le più comuni e i sintomi di insufficienza di convergenza.

- **movimento saccadico:** I cambiamenti nella prestazione saccadica sono fortemente associati alla modulazione dopaminergica subendo variazioni durante l'arco della giornata, dettate spesso dall'azione non sempre uniforme nel tempo dei farmaci utilizzati atti alla produzione di dopamina, in cui si denota un maggiore incremento nelle fasi

seguenti alla somministrazione del farmaco e una lenta diminuzione del suo effetto durante il periodo in cui agisce.

- **Visione offuscata:** La visione offuscata deriva principalmente da problematiche relative alla convergenza, in particolare dall'insufficienza di convergenza in cui gli occhi tendono a deviare verso l'esterno durante la visione a breve distanza costringendo così il sistema ottico a un maggiore sforzo.

Può essere associata ad una anomalia di movimento come quelle viste precedentemente ma può anche essere il risultato di un effetto collaterale alla terapia e ai farmaci utilizzati per essa, in particolare anticolinergici.

Questa condizione può essere evidenziata all'inizio della somministrazione di farmaci anticolinergici e può migliorare con il tempo una volta che il corpo si abitua al farmaco. Viceversa può anche verificarsi dopo aver preso i farmaci per un lungo periodo di tempo ma la dose risulta errata.

- **Occhio secco:** Nei soggetti parkinsoniani oltre alle anomalie di movimento oculari vengono alterate anche le anomalie di movimento palpebrale dando come risultato un rallentamento nella chiusura e nell'apertura delle palpebre andando ad influenzare la corretta dinamica lacrimale.

Questa anomalia porta nella maggior parte dei casi a una sindrome da occhio secco che risulta spesso asintomatica a causa di una ridotta sensibilità corneale.

Uno studio svolto da U.H. Ju del "National Defense Medical Center" di Taipei e della "China Medical University" di Taichung Taiwan ha inoltre trovato una correlazione tra la Malattia di Parkinson e la Sindrome di Sjögren, una patologia infiammatoria cronica a base autoimmune caratterizzata dalla distruzione delle ghiandole esocrine tra cui ghiandole salivari minori, ghiandole lacrimali, parotidi [30].

Provocando secchezza della mucosa orale, secchezza oculare, secchezza delle vie aeree, secchezza vaginale e aumenta il rischio di neoplasie linfatiche.

Questa correlazione clinica tra sindrome di Sjögren e morbo di Parkinson può essere legata a vari fattori tra cui quelli fisiopatologici, legati alla terapia e all'età.

- **Anomalie ammiccamento:** L'ammiccamento si verifica normalmente circa 16-18 volte al minuto, nel soggetto parkinsoniano può diminuire a volte in modo sostanziale andando a compromettere il normale ricambio lacrimale.

Una forma meno comune che può però verificarsi è il blefarospasmo in cui si nota una difficoltà di riapertura degli occhi seguentemente a un ammiccamento.

Può verificarsi quando i muscoli che controllano il movimento delle palpebre si contraggono rapidamente e la palpebra si chiude ripetutamente causando eccessivi battiti di ciglia o contrazioni.

- **Percezione visuo spaziale:** la percezione visuo spaziale è una condizione che può venire peggiorata con l'incombenza della malattia andando infatti a colpire i campi recettoriali relativi alla sensibilità al contrasto.

Per questa ragione i soggetti potrebbero avere difficoltà nel giudicare lo spazio che lo circonda.

- **Allucinazioni:** comune nei soggetti con il Parkinson è la comparsa di allucinazioni visive che possono essere riportate sotto forma di luci tremolanti, oggetti, persone o animali che non sono presenti nella realtà.

Questa condizione risulta essere più comune per coloro a cui è stata diagnosticata la malattia da più tempo e nonostante possa essere in parte causata dal Parkinson stesso, nella maggior parte dei casi si presenta come effetto collaterale della terapia utilizzata per la cura.

Inoltre tra i soggetti maggiormente a rischio ci sono le persone anziane e quelle con problemi cognitivi, che oltre a una maggior probabilità di presentare allucinazioni possono avere delle illusioni interpretando in modo errato situazioni e gesti.

Per sopperire a queste problematiche possono essere prescritti farmaci neurolettici, come ad esempio la Quetiapina.

- **Sensibilità al contrasto e ai colori:** una delle funzioni svolte dalla dopamina a livello oculare è quello di modulare i campi recettoriali per garantire la sensibilità al contrasto e visione dei colori, una carenza va quindi ad interferire il normale svolgimento di queste funzioni.

Questo va quindi a determinare una perdita di sensibilità al contrasto rendendo più difficile distinguere tra elementi che hanno un'intensità di colore simile e può inoltre evidenziare un deficit della visione dei colori in particolare lungo l'asse blu-giallo [23].

## 3 Indagine della visione binoculare

### 3.1 Introduzione allo studio

La malattia di Parkinson è una malattia neurodegenerativa, cronica a lenta evoluzione che porta alla progressiva perdita di cellule nervose che sintetizzano e rilasciano la dopamina.

La dopamina è il neurotrasmettitore necessario per il controllo dei movimenti, proprio per questo motivo il Parkinson è il più diffuso tra i disordini di movimento e si manifesta principalmente con sintomatologie legate a difficoltà motorie.

La dopamina ha un importante ruolo anche a livello retinico, cellule amacrine dopaminergiche sono infatti presenti nello strato nucleare interno e nel plessiforme interno.

Alcuni aspetti legati a questa malattia vanno quindi ricercati anche a livello oculare dove specialmente con la sua progressione tendono ad insorgere problematiche al sistema visivo. I sintomi caratteristici legati al sistema visivo si evidenziano nella lentezza e difficoltà dei movimenti oculari, visione offuscata, anomalie nella percezione visuo spaziale e del contrasto. In un recente studio di E. L. Irving "Prevalence of Convergence Insufficiency in Parkinson's Disease" [22], è emerso che nei pazienti affetti dalla malattia di Parkinson vi è un'alta incidenza di insufficienza di convergenza.

L'insufficienza di convergenza è un disturbo della visione binoculare che si manifesta nella visione a breve distanza in cui il soggetto potrà lamentare affaticamento visivo, astenopia, possibile diplopia e difficoltà nella lettura, non riuscendo quindi a mantenere la concentrazione a lungo e risultando quindi più lenta.

Lo scopo di questa tesi è quindi, basandosi sullo studio riportato in precedenza e seguendone le dinamiche descritte, di proporre un'indagine riguardante la condizione della visione binoculare presente nei soggetti affetti dalla malattia di Parkinson, confrontando i risultati ottenuti con quelli già presenti in letteratura in modo tale da evidenziare le principali caratteristiche.



### 3.2 Materiali e metodi

Nello studio proposto in questa tesi sono stati valutati un totale di 25 soggetti con età media di  $69,08 \pm 10,37$  anni di cui 17 maschi di età media di  $71,64 \pm 8,06$  anni, i dati relativi al numero totale dei pazienti sono riportati nella tabella sottostante.

	pazienti (%)	età (dev. st)
totale	25	$69,08 \pm 10,37$
maschio	17 (68%)	$71,64 \pm 8,06$
femmina	8 (32%)	$63,87 \pm 12,58$

**Tabella 1:** riporta i dati relativi al numero totale dei soggetti esaminati

Dei 25 soggetti che compongono l'intero campione sono stati presi in considerazione due gruppi, il gruppo "A" formato da pazienti a cui è stata diagnosticata la malattia di Parkinson mentre il gruppo "B" formato da soggetti sani formando il gruppo di controllo.

Il primo gruppo è formato da 10 soggetti parkinsoniani, di cui 9 sono stati forniti ed esaminati presso il presidio sanitario "San Camillo" di Torino mentre uno esaminato in studio optometrico.

I dati relativi ai due gruppi vengono riportati in tabella.

	pazienti (%)	età (media e dev. st)	tempo dalla diagnosi (media e dev. st.)
totale	10	$70 \pm 10,27$	$5,9 \pm 3,07$
maschio	8 (80%)	$70,75 \pm 7,20$	$5,62 \pm 2,66$
femmina	2 (20%)	$67 \pm 22,62$	$7 \pm 5,65$

**Tabella 2:** riporta i dati relativi al gruppo formato dai soggetti con Morbo di Parkinson

Il gruppo di controllo è formato invece da 15 soggetti sani scelti in base all'età dei soggetti affetti dalla malattia.

I dati relativi ai gruppi vengono riportati in tabella.

	pazienti (%)	età (media e dev. st.)
totale	15	68,6 ± 10,41
maschio	9 (60%)	72,44 ± 8,76
femmina	6 (40%)	62,83 ± 10,68

**Tabella 3:** riporta i dati relativi al gruppo di controllo

A ogni soggetto è stato inoltre fatto compilare e firmare un modulo per la privacy prima di svolgere l'analisi della visione binoculare.

Seguendo quanto svolto in un precedente studio [22] è stato sottoposto il questionario di anamnesi "Convergence Insufficiency Symptom Survey (CISS)" a ogni soggetto, il quale è stato tradotto e compilato sotto forma di colloquio.

All'interno del questionario venivano chieste informazioni generali riguardo età e tempo trascorso dalla diagnosi della malattia e successivamente domande mirate ad evidenziare la presenza di eventuali sintomi a livello visivo specialmente nella visione a breve distanza e durante la lettura.

**Convergence Insufficiency Symptom Survey (CISS)**

Name: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**Clinician/Assistant instructions:** Pose the following questions exactly as written. If the patient responds with "yes" - please qualify with frequency choices. Do not give examples.

**Patient instructions:** Please answer the following questions about how your eyes feel when reading or doing close work.

Possible Subjective Symptoms	Frequency				
	Never (0)	Infrequently/ not very often (1)	Sometimes (2)	Fairly often (3)	Always (4)
1. Do your eyes feel tired when reading or doing close work?					
2. Do your eyes feel uncomfortable when reading or doing close work?					
3. Do you have headaches when reading or doing close work?					
4. Do you feel sleepy when reading or doing close work?					
5. Do you lose concentration when reading or doing close work?					
6. Do you have trouble remembering what you have read?					
7. Do you have double vision when reading or doing close work?					
8. Do you see the words move, jump, swim or appear to float on the page when reading or doing close work?					
9. Do you feel like you read slowly?					
10. Do your eyes ever hurt when reading or doing close work?					
11. Do your eyes ever feel sore when reading or doing close work?					
12. Do you feel a "pulling" feeling around your eyes when reading or doing close work?					
13. Do you notice the words blurring or coming in and out of focus when reading or doing close work?					
14. Do you lose your place while reading or doing close work?					
<b>Total score</b> _____	— x 0	— x 1	— x 2	— x 3	— x 4

**For Children (< age 21) total score = 16 or higher** is suggestive of convergence insufficiency.  
**For Adults total score = 21 or higher** is suggestive of convergence insufficiency.

Reference: Barsting EJ, Rouse MW, Mitchell GL, et al and the CITT group. Validity and reliability of the revised convergence insufficiency symptom survey in children. Optometry and Vision Science 2003; 80(12):832-838.

**Figura 1:** in figura la foto del questionario utilizzato CISS [22].

I test sono stati sempre effettuati dal medesimo operatore nel periodo che va dal 20/07/2022 al 22/08/2022 e sono:

**Punto prossimo di convergenza (PPC):** questo test è stato svolto con la correzione abituale del soggetto utilizzando una mira costituita da una penna.

Da uno studio di J.Siderov [31], è inoltre emerso che in soggetti con poca o assente accomodazione la misura del PPC non viene influenzato dal tipo di mira.

La mira è stata posizionata davanti al soggetto e allineata verticalmente circa 20-30° sotto la direzione primaria di sguardo, è stato poi chiesto al soggetto di mantenere la fissazione sulla punta della penna che partendo da una distanza di circa 1 metro è poi stata avvicinata gradualmente al piano facciale.

Al soggetto è stato chiesto di mantenere la visione singola sulla mira, andando così a stimolare la convergenza, arrivando poi ad una distanza tale per cui l'immagine della mira viene percepita prima sfocata e successivamente doppia.

Una volta ottenuta la visione doppia la mira è stata nuovamente allontanata fino ad ottenere la condizione di partenza con un'immagine singola.

La misurazione fatta è stata di tipo soggettivo, in cui è stato il soggetto stesso a indicare il momento della percezione della diplopia, essendo però che i valori della misurazione soggettiva e oggettiva dovrebbero all'incirca coincidere vi sia stata comunque un'attenta supervisione da parte dell'esaminatore.

Sono infine stati calcolati e annotati i valori della distanza delle tre condizioni quali annebbiamento, rottura e successivo recupero della visione singola con l'ausilio di un metro.

**Foria orizzontale a distanza:** questo test è stato svolto con la correzione abituale del soggetto utilizzando i prismi di una cassetta di prova.

In particolare come mira è stata utilizzata una linea verticale di lettere anteposando davanti all'occhio destro del soggetto un prisma di 6 dp (diottrie prismatiche) a base bassa in modo da far percepire al soggetto due immagini distinte disallineate sul piano verticale.

In seguito allo sdoppiamento dell'immagine causato dal prisma verticale è stato chiesto al soggetto se le mire fossero allineate in senso orizzontale.

In caso di allineamento vi sarà una condizione di ortoforia mentre in caso contrario saranno nuovamente anteposti dei prismi, a base interna o esterna a seconda della condizione riportata, per ristabilire l'allineamento.

Il valore ricavato proprio da quest'ultimo procedimento quantifica l'entità e il tipo della foria presente, in particolare se l'allineamento si è ottenuto tramite un prisma a base esterna vi sarà una condizione di esoforia mentre contrariamente con un prisma a base interna la condizione presente sarà exoforia.

**Foria orizzontale da vicino:** questo test mantiene le dinamiche di quello sopracitato, utilizzando la correzione abituale del soggetto e come mira una linea verticale di lettere, con la differenza che viene svolto a distanza di 40 cm dal soggetto.

### 3.3 Risultati

I risultati ottenuti a seguito dei test svolti e descritti in precedenza vengono riportati nelle tabelle sottostanti.

N°	Età	Sesso	Sintomi	PPC	Foria L.	Foria V.
1	65 anni	M	no	8 cm	1 eso	orto
2	73 anni	M	no	8 cm	orto	2 exo
3	76 anni	M	no	5 cm	1 exo	2 exo
4	79 anni	F	no	9 cm	3 exo	5 exo
5	70 anni	M	no	7 cm	orto	3 exo
6	84 anni	M	si	11 cm	2 exo	5 exo
7	66 anni	F	no	6 cm	2 exo	3 exo
8	70 anni	F	no	10 cm	1 exo	6 exo
9	53 anni	F	no	7 cm	orto	1 exo
10	57 anni	F	no	8 cm	2 exo	4 exo
11	73 anni	M	si	12 cm	2 exo	7 exo
12	52 anni	F	no	6 cm	1 eso	1 exo
13	56 anni	M	no	8 cm	orto	4 exo
14	71 anni	M	no	7 cm	2 exo	5 exo
15	84 anni	M	no	14 cm	1 exo	8 exo

**tabella 4:** riposta i risultati dei test svolti sui soggetti sani

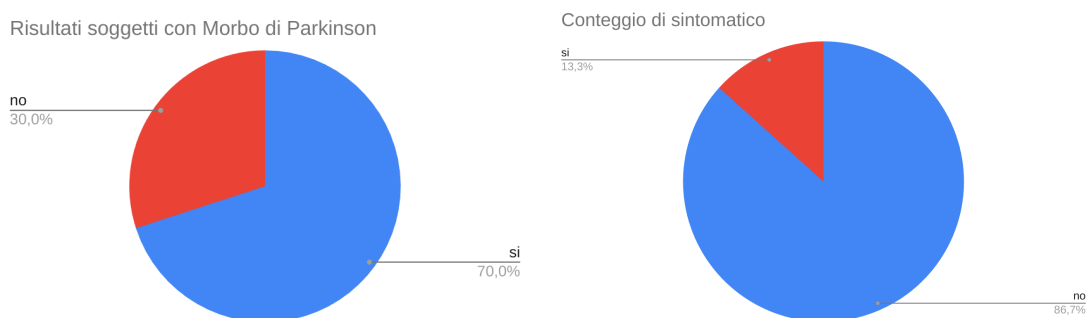
N°	Età	Sesso	tempo dalla diagnosi	Sintomi	PPC	Foria L.	Foria V.
1	72 anni	M	2 anni	si	27 cm		
2	71 anni	M	8 anni	si	28 cm	5 exo	8 exo
3	70 anni	M	4 anni	si	24 cm	1 exo	2 exo
4	72 anni	M	3 anni	no	27 cm	orto	3 exo
5	51 anni	F	3 anni	si	21 cm	1 exo	7 exo
6	53 anni	M	7 anni	si	22 cm	orto	2 exo
7	83 anni	F	11 anni	si	15 cm		
8	79 anni	M	10 anni	no	29 cm	2 exo	8 exo
9	74 anni	M	6 anni	no	10 cm	orto	3 exo
10	75 anni	M	5 anni	si	26 cm	1 exo	5 exo

**Tabella 5:** riporta i risultati dei test svolti sui soggetti con malattia di Parkinson, compresi due casi in cui non è stato possibile effettuare la misurazione delle forie in quanto presente soppressione.

Dai risultati del questionario emerge che il 72,7% dei soggetti non è sintomatico per l'insufficienza di convergenza.

Sono stati poi esaminati separatamente i due gruppi e ne sono state notate importanti differenze.

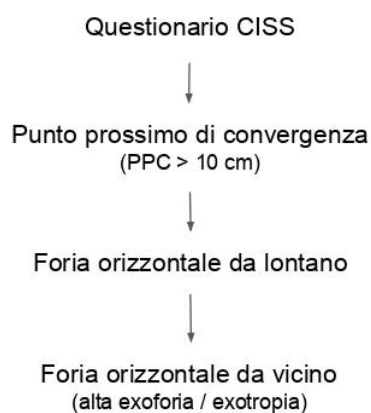
Infatti il 70% dei soggetti parkinsoniani risulta sintomatico per l'insufficienza di convergenza rispetto al 13,3% dei soggetti sani.



**Figura 2:** grafico riguardante la percentuale di soggetti sintomatici per l'insufficienza di convergenza.

I valori relativi al punto prossimo di convergenza hanno evidenziato come nei soggetti del gruppo A vi sia un maggior allontanamento, con un valore medio di  $22,9 \pm 6,15$  cm rispetto agli  $8,4 \pm 2,44$  cm del gruppo di controllo.

Nello studio citato in precedenza [22] il valore soglia indicato per la diagnosi di insufficienza di convergenza è di 10 cm, in figura 3 vengono riportate le linee guida utilizzate per la diagnosi. Confrontando quindi i dati ottenuti con tale riferimento si può affermare che i valori del campione con malattia di Parkinson siano superiori alla soglia di riferimento e potrebbero quindi costituire un primo segnale sulla presenza di insufficienza di convergenza in questi soggetti.



**Figura 3:** in figura viene mostrato lo svolgimento dello studio e i valori utilizzati per la diagnosi di insufficienza di convergenza [22]

Dai test delle forie orizzontali, in particolare quella da vicino, risulta che in entrambi i gruppi vi è la prevalenza della condizione exoforica in cui il valore medio dei soggetti parkinsoniani risulta essere di  $4,75 \pm 2,60$  rispetto a  $3,73 \pm 2,31$  del gruppo di controllo.

Seguendo le linee guida dello studio citato in precedenza sono stati quindi individuati i casi di insufficienza di convergenza.

Nel gruppo B, relativo ai soggetti sani presi in considerazione per questo studio, coloro che hanno soddisfatto i requisiti per la diagnosi sono stati 3 ovvero il 20% mentre il restante 80% invece non ha soddisfatto i requisiti.

In figura 4 viene mostrato il grafico relativo alle percentuali di insufficienza di convergenza su soggetti sani.

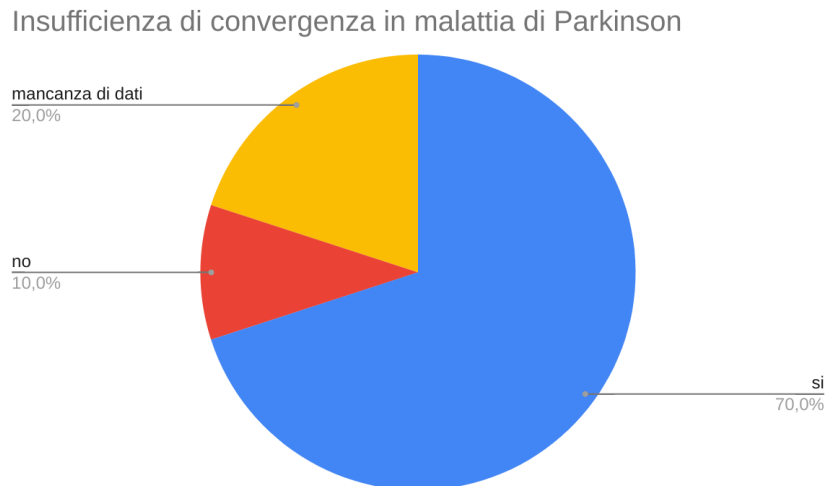


**Figura 4:** nel grafico in figura viene mostrata la percentuale di insufficienza di convergenza su soggetti sani

E' stato invece osservato che nel gruppo A relativo ai soggetti con malattia di Parkinson il 70% presenta la condizione di insufficienza di convergenza mentre nel 10% non è stato possibile definire con certezza la condizione presente in quanto nei test delle forie hanno presentato soppressione.

I risultati ottenuti indicano quindi una possibile relazione tra l'insorgenza di insufficienza di convergenza e malattia di Parkinson come descritta in letteratura, in figura 5 viene mostrato il grafico relativo alle percentuali di insufficienza di convergenza nei soggetti con malattia di Parkinson.





**Figura 5:** nel grafico in figura viene mostrata la percentuale di insufficienza di convergenza nei soggetti con malattia di Parkinson

### 3.4 Discussione

Il lavoro svolto in questa tesi è stato di esaminare le condizioni della visione binoculare presenti nei soggetti con il Morbo di Parkinson.

I risultati dei test svolti durante questo studio hanno evidenziato delle differenze tra i due gruppi presi in considerazione.

Nonostante il numero di soggetti esaminati sia limitato, già dalla prima parte relativa al questionario di anamnesi fornito si può notare un dato indicativo sulla percentuale di pazienti parkinsoniani che presenta sintomi durante la visione a breve distanza.

Emerge infatti che sul totale dei soggetti esaminati il 70% risulta sintomatico, valore molto elevato se confrontato con quello rilevato nel gruppo di controllo.

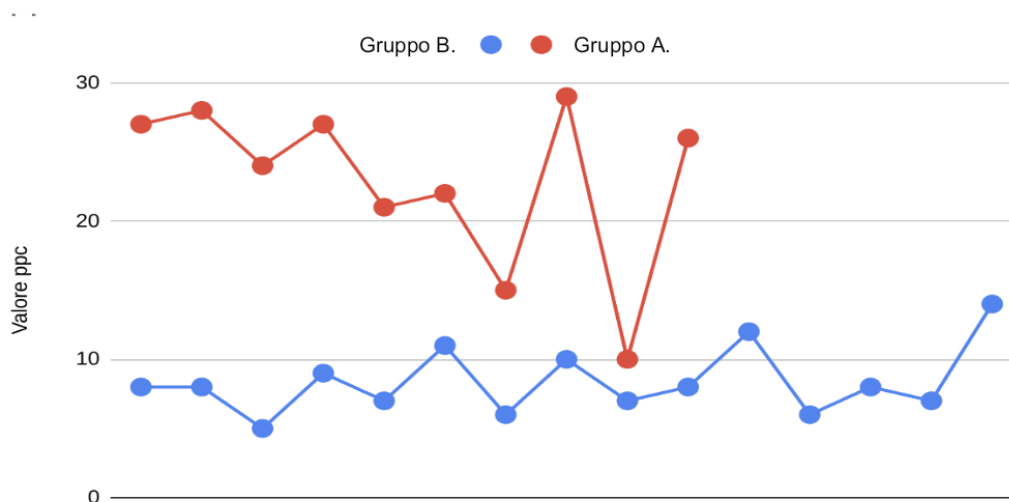
Dai test svolti il dato più indicativo è quello ottenuto sullo svolgimento del punto prossimo di convergenza.

Questo test è infatti mirato alla stimolazione della convergenza dove una misurazione maggiore in termini numerici ne indica un deficit.

Dai risultati si può affermare che il valore medio dei soggetti con malattia di Parkinson considerati è maggiore rispetto ai soggetti sani come si può notare in figura 6.

L'insieme dei dati raccolti ha quindi permesso di analizzare le condizioni presenti mostrando che il 40% di tutti i soggetti esaminati presenta un'insufficienza di convergenza dei quali il 70% è associato ai soggetti con malattia di Parkinson.

Nonostante lo studio di questa tesi sia stato svolto su un numero limitato di soggetti, si è comunque riusciti a mostrare una maggior affinità da parte dei pazienti che presentano la malattia a sviluppare la condizione descritta.



**figura 6:** viene mostrata la differenza dei valori del PPC tra i soggetti con malattia di Parkinson e quelli sani

### 3.5 Conclusione

In questa tesi sono state trattate le caratteristiche principali del morbo di Parkinson soffermandosi principalmente su alcune condizioni oculari che ne derivano, in particolare sull'insufficienza di convergenza che in letteratura è spesso associata ai portatori della malattia.

In questo lavoro è stato quindi effettuato uno studio con lo scopo di proporre un'indagine riguardante alcuni aspetti della visione binoculare presente nei soggetti affetti da morbo di Parkinson quali le forie e il punto prossimo di convergenza e di confrontare i risultati ottenuti con quelli già presenti in letteratura.

Le procedure hanno seguito come linea guida uno studio [22] già effettuato in modo da poterne confrontare meglio i risultati.

I dati ottenuti hanno mostrato che i pazienti con malattia di Parkinson possono tendere maggiormente a sviluppare la condizione di insufficienza di convergenza rispetto a quelli sani, possiamo quindi affermare che i risultati ottenuti siano in linea con quanto dimostrato in precedenti studi [22] confermando la relazione che vi è tra morbo di Parkinson e insufficienza di convergenza.

Questa condizione va a peggiorare ulteriormente la qualità di vita in questi soggetti rendendo maggiormente difficoltose attività visive a distanza ravvicinata, come nei casi più quotidiani come la lettura, innescando sintomi che possono causare discomfort come mal di testa e affaticamento visivo.

Sarebbe opportuno quindi indagare precocemente sulla presenza o meno di questa condizione in modo da poter trovare la soluzione più adeguata per ogni caso.

I trattamenti prevedono un programma di vision training mirato a migliorare il punto prossimo di convergenza, le riserve fusionali, la percezione stereoscopica e la funzione binoculare svolgendo esercizi di motilità oculare, visione binoculare e riguardanti l'accomodazione.

## Bibliografia

1. R. Cacabelos, 2017. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *International journal of molecular sciences*, 18 (3), 551.
2. L. Cuenca, 2018. Parkinson's disease: a short story of 200 years. *Histology and histopathology*, 34 (6), 573-591.
3. A. Samii, 2004. Parkinson's disease. *Lancet*, 363 (9423), 1783-93.
4. L. Palacios-Sánchez, 2017. James Parkinson and his essay on "shaking palsy", two hundred years later. *Archivos de neuro-psiquiatria*, 75 (9), 671-672.
5. C. Missale, 1998. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiological reviews*, 78 (1), 189-225.
6. J. B. Zawilska, 2003. Dopamine receptors--structure, characterization and function. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej*, 57 (3), 293-322.
7. F. Gaven, 2014. Primary culture of mouse dopaminergic neurons. *Journal of visualized experiments*, 91.
8. M. Jaber, 1996. Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology*, 35 (11), 1503-19.
9. J. Jankovic, 2008. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79 (4), 368-76
10. M. J. Armstrong, 2020. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*, 323 (6), 548-560.
11. C. Scherfler, 2007. Role of DAT-SPECT in the diagnostic work up of parkinsonism. *Movement disorders*, 22 (9), 1229-38.
12. L. Zecca, 2002. The absolute concentration of nigral neuromelanin, assayed by a new sensitive method, increases throughout the life and is dramatically decreased in Parkinson's disease. *FEBS letters*, 510 (3), 2016-20.

13. F. A. Zucca, 2004. The neuromelanin of human substantia nigra: physiological and pathogenic aspects. *Pigment cell research*, 17 (6), 610-17.
14. M. Matarazzo, 2018. PET Molecular Imaging in Familial Parkinson's Disease. *International review neurobiology*, 142, 177-223.
15. A. Berardelli, 2001. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain: a journal of neurology*, 124 (pt 11), 2131-46.
16. M. Bologna, 2020. Evolving concepts on bradykinesia. *Brain: a journal of neurology*, 143 (3), 727-750.
17. M. D. R. Ferreira-Sánchez, 2020. Quantitative Measurement of Rigidity in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Sensor*, 20 (3), 880.
18. M. Hallett, 2012. Jan Parkinson's disease tremor: pathophysiology. *Parkinsonism e relative disorder*, 18.
19. A. Cucca, 2016. Oct Freezing of gait in Parkinson's disease: from pathophysiology to emerging therapies. *Neurodegenerative disease management*, 6 (5), 431-46.
20. S. Fahn, 2006. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of neural transmission*, (71), 1-15.
21. W.C. Koller, 2000. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology*, 55 ( 11 suppl 4).
22. E. L. Irving, 2016. Prevalence of Convergence Insufficiency in Parkinson's Disease. *Movement disorders clinical practice*, 4 (3), 424-429.
23. R. S. Weil, 2016. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain*, 139 (11), 2827-2843.
24. R. A. Armstrong, 2017. Visual Dysfunction in Parkinson's Disease. *International review of neurobiology*, 134, 921-946.
25. E. Y. Uc, 2005. Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology*, 65 (12), 1907-13.
26. N. K. Archibald, 2009. The retina in Parkinson's disease. *Brain*, 132 (5), 1128-45.
27. S. M. Devi, 2020. Does retina play a role in Parkinson's Disease? *Acta neurologica Belgica*, 120 (2), 257-265.

28. V. N. P. Ambati, 2016. Constraining eye movement in individuals with Parkinson's disease during walking turns. *Experimental brain research*, 234 (10), 2957-65.
29. K. Śmiłowska, 2020. Double vision in Parkinson's Disease: a systematic review. *Neurologia i neurochirurgia polska*, 54 (6), 502-507.
30. U. H. Ju, 2019. Risk of Parkinson disease in Sjögren syndrome administered ineffective immunosuppressant therapies: A nationwide population-based study. *Medicine*, 98 (14).
31. J.Siderov, 2001. Differences in the nearpoint of convergence with target type. *Ophthalmic & physiological optics*, 21 (5), 356-60.