



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI PSICOLOGIA GENERALE

CORSO DI LAUREA IN OTTICA E OPTOMETRIA

TESI DI LAUREA

**TEST OCULISTICI E OPTOMETRICI PER LA DIAGNOSI PRECOCE
DELL'ALZHEIMER**

RELATORE:

PROF.SSA CLARA CASCO

LAUREANDO/A: SILVIA MARCHET

MATRICOLA N. 1154719

ANNO ACCADEMICO 2018-2019



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI PSICOLOGIA GENERALE

CORSO DI LAUREA IN OTTICA E OPTOMETRIA

TESI DI LAUREA

**TEST OCULISTICI E OPTOMETRICI PER LA DIAGNOSI PRECOCE
DELL'ALZHEIMER**

RELATORE:

PROF.SSA CLARA CASCO

LAUREANDO/A: SILVIA MARCHET

MATRICOLA N. 1154719

ANNO ACCADEMICO 2018-2019

*A mia sorella Elisa senza la quale tutto
questo non sarebbe di certo stato possibile*

ABSTRACT

L'Alzheimer è la più comune causa di demenza e i test elaborati finora per la sua diagnosi sono esami invasivi, cognitivamente esigenti e costosi.

L'occhio è una finestra per l'analisi del cervello e tramite questo organo di senso si punta alla ricerca per una diagnosi precoce della malattia di Alzheimer. L'occhio a differenza del cervello può essere studiato dall'esterno, con metodi non invasivi attraverso delle prove di capacità visive, attuabili in campo oculistico e in ambito optometrico.

I test oculistici per l'analisi del morbo di Alzheimer ricercano delle modificazioni anatomiche a livello oculare che sono presenti già prima della perdita di memoria e di cognizione tipiche della malattia. Gli esami optometrici sono invece utili per monitorare variazioni a livello della visione che è strettamente correlata ad alterazioni dei processi visivi all'interno del cervello.

L'analisi di questi esami mira ad individuare i test candidati come nuovi biomarcatori precoci dell'Alzheimer. Si riscontra, in generale, una riduzione dello spessore delle fibre nervose retiniche, che può essere misurato tramite OCT o polimetria a scansione laser. In concomitanza con AD vi è poi un possibile cambiamento a livello della microcircolazione retinica e uno sviluppo di cataratta associato al morbo. Per quanto riguarda le capacità visive, emerge una netta riduzione della sensibilità al contrasto, di campo visivo e la percezione del movimento nei pazienti che presentano il morbo di Alzheimer, rispetto ai soggetti sani. Lo studio del peggioramento di queste capacità visive potrebbe essere un valido bio-marcatore precoce per l'Alzheimer.

Altri esami come l'analisi dell'acuità visiva, della percezione dei colori e della stereopsi, sebbene siano alla base test potenzialmente utili, non sono stati ancora sufficientemente approfonditi a livello scientifico, oppure sono capacità visive altamente influenzate da moltissime altre variabili oltre all'AD e per questo non sono specifici come bio-marcatore per l'AD. In generale, la ricerca sui nuovi test oculistici e optometrici per la diagnosi precoce dell'Alzheimer necessita ancora di moltissimi studi e analisi prima di poter essere una scienza validata e concreta.

SOMMARIO

INTRODUZIONE	1
DESCRIZIONE DELLA PATOLOGIA	3
1.1 PATOFISIOLOGIA DELL'ALZHEIMER.....	3
1.2 CONSEGUENZE COGNITIVE DELL'ATROFIA CEREBRALE.....	4
1.3 METODI DI DIAGNOSI.....	5
1.4 BIOMARCATORI A LIVELLO OCULARE.....	6
CAPITOLO 2	11
MODIFICAZIONI STRUTTURALI A LIVELLO OCULARE E TEST OCULISTICI.....	11
2.1 MODIFICAZIONI DELLE CELLULE GANGLIARI E DEL TESSUTO NERVOSO RETINICO	11
2.2 CAMBIAMENTI A LIVELLO DI MICROCIRCOLAZIONE RETINICA	13
2.3 MODIFICAZIONI A LIVELLO DEL CRISTALLINO	14
CAPITOLO 3	17
TEST OPTOMETRICI PER LA DETENZIONE DI BIOMARCATORI PER L'ALZHEIMER	17
3.1 ACUITA' VISIVA	17
3.2 SENSIBILITA' AL CONTRASTO.....	18
3.3 VISIONE DEI COLORI.....	22
3.4 CAMPO VISIVO	23
3.5 PERCEZIONE DEL MOVIMENTO	27
3.6 STEREOPSI PROFONDA E VISIONE BINOCULARE	29
CONCLUSIONI.....	31
BIBLIOGRAFIA	33

INTRODUZIONE

Il morbo di Alzheimer è la più comune causa di demenza, solo a partire dal 2010 [1] ha colpito 36 milioni di persone a livello mondiale. Il processo degenerativo colpisce progressivamente le cellule e le connessioni cerebrali, provocando il declino progressivo e globale delle funzioni cognitive e il deterioramento della personalità e della vita di relazione.

Il decorso della malattia di Alzheimer è unico per ogni individuo, ma ci sono molti sintomi comuni. Attualmente non è guaribile, ma esistono farmaci che possono migliorare per un po' di tempo alcuni sintomi cognitivi, funzionali e comportamentali e numerose tecniche e attività in grado di ridurre i disturbi del comportamento.

A differenza di altre patologie, non esiste tutt'ora un esame specifico per diagnosticare la malattia. La diagnosi è spesso un percorso che richiede molto tempo, diverse visite di valutazione del malato e l'esecuzione di numerosi esami clinici e strumentali, test invasivi, costosi e cognitivamente esigenti.

Si tratta infatti di test neuropsicologici ^[5], metodologicamente poco efficaci e talvolta incapaci di completare una diagnosi per l'Alzheimer (AD) anche diversi anni dopo l'insorgere della patologia, quando la perdita neuronale è già avvenuta in diverse parti del cervello.

È fondamentale individuare metodi diagnostici di più facile e immediata somministrazione, economicamente più accessibili e in grado di identificare l'Alzheimer ancora nella sua fase pre-clinica, in modo da attuare un trattamento neuro-protettivo precoce e rendere massima l'efficacia del intervento.

Per giungere a una diagnosi precoce è importante lo studio di nuove tecniche per l'individuazione dei bio-marcatori che siano espressione del danno cerebrale, ma facilmente individuabili e non invasive.

La ricerca ha identificato anche alcuni cambiamenti oculari tra i quali modificazioni retiniche, modificazioni dello spessore dello strato delle fibre nervose e nell'associata occlusione della testa del nervo ottico.

Inoltre, ha riscontrato modificazioni nel cristallino e nella circolazione dei vasi sanguigni.

Lo scopo di questa tesi è quello di identificare i cambiamenti a livello oculare, che si manifestano all'inizio dello sviluppo della patologia, con test oculistici e optometrici non invasivi, di facile somministrazione; per una diagnosi precoce attraverso l'uso di bio-marcatori specifici.

CAPITOLO 1

DESCRIZIONE DELLA PATOLOGIA

1.1 PATOFISIOLOGIA DELL'ALZHEIMER

Il morbo Alzheimer è un disordine neurodegenerativo che colpisce progressivamente le cellule e le connessioni cerebrali portando al declino delle funzioni cognitive e al deterioramento della personalità e della vita relazionale dell'individuo.

La patologia, descritta per la prima volta nel 1906 dallo psichiatra e neuropatologo tedesco Alois Alzheimer, è considerata la più comune forma di demenza dei giorni nostri. Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità OMS vi sono 35.6 milioni di malati in tutto il mondo e si stima che ne sarà affetta 1 persona su 85 a livello mondiale entro il 2050. In Italia i dati ISTAT del 2018 ^[17] rilevano 1 milione di persone colpite da forma di demenza.

La causa e la progressione della malattia non sono ancora ben compresi, ma la ricerca indica che il morbo di Alzheimer è strettamente associato a placche senili e grovigli neurofibrillari derivati dalla deposizione della proteina beta amiloide e dalla proteina tau nella sua forma tossica fosforilata (iperfosforilata-tau).

Normalmente le beta amiloidi sono piccoli peptidi solubili prodotti dalla scissione della proteina precursore dell'amiloide APP grazie all'azione di diverse proteine secretasi ovvero alpha-secretasi, beta-secretasi e gama-secretasi (*figura 1.1*).

Nella loro forma nativa queste proteine amiloidi non creano nessun danno, ma, a causa di una degenerazione della struttura, le proteine si accumulano e lo fanno principalmente nel parenchima cerebrale e nei vasi sanguigni cerebrali, formando poi delle aggregazioni insolubili. Non è tuttavia nota la causa prima di tale degenerazione. ^[5]

Nel cervello, queste placche senili e i grovigli neurofibrillari, creano un'atrofia cerebrale progressiva e una conseguente perdita di tessuto cerebrale.

La patologia neuronale viene osservata in particolar modo nell'ippocampo, nell'amigdala, nella corteccia entorinale e nelle aree di associazione corticale delle cortecce frontale, temporale e parietale.

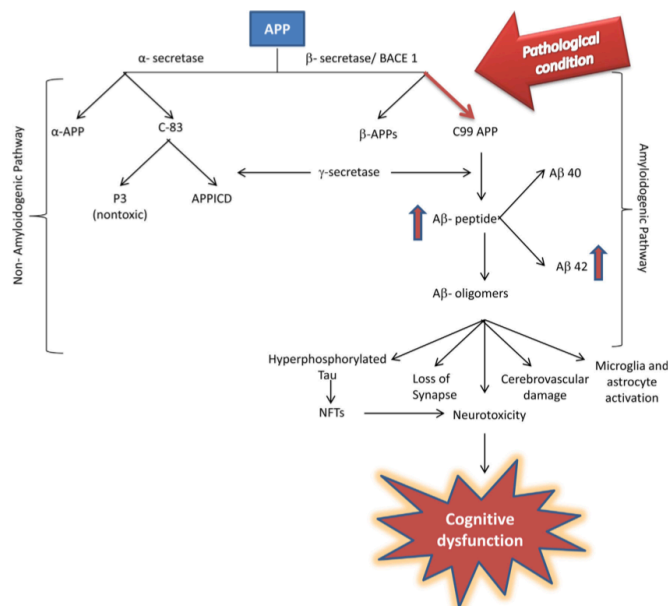


figura1.1: presentazione diagrammatica del processo di scissione del APP

1.2 CONSEGUENZE COGNITIVE DELL'ATROFIA CEREBRALE

L'accumulo di beta amiloide e di iperfosforilata tau è progressivo e comincia molto prima del manifestarsi della patologia. Vi è quindi una fase preclinica e asintomatica del morbo con un progressivo accumulo di proteine insolubili. L'accumulo è lento e progressivo come la fase asintomatica dell'Alzheimer. Quando la quantità di beta amiloide e di tau superano la dose-soglia, la persona inizia a manifestare la malattia presentando in questo stadio: amnesia, afasia, agnosia, aprassia, un declino della memoria, di pensiero e di apprendimento che rendono il paziente incapace di svolgere le normali attività quotidiane.

La malattia presenta diversi stadi: il primo vede un deterioramento cognitivo lieve con sintomi come l'amnesia, in questo primo stadio non viene influenzata la normale vita quotidiana; mentre nel secondo e terzo stadio aumentano i deficit cognitivi e l'indipendenza della persona viene a mancare fino a un completo deterioramento della personalità e dell'indipendenza nella forma più grave.



figura 1.2: *l'artista William Utermohlen, cui è stato diagnosticato L'Alzheimer nel 1995, decide di dipingere una serie finale di autoritratti strazianti della durata di 5 anni, per dimostrare la progressione della sua malattia fino al 2007, anno della sua morte. In questo modo l'artista documenta il decadimento graduale della sua mente: l'Alzheimer oltre alla memoria, alla cognizione e alla personalità influenza anche la capacità di visualizzazione. L'arte diventa infatti più astratta, più vaga e sfocata.*

1.3 METODI DI DIAGNOSI

I criteri diagnostici si basano sul ADRDA (National Institute of Neurological and Disorder and Stroke) e sui criteri NINCDS (Alzheimer Disease and Related Disorders Association). La diagnosi della malattia viene definita possibile, o probabile, quando non vi sono conferme dal punto di vista istologico e definita quando vi è, invece, una conferma istologica.

Il sintomo primario della malattia è la perdita della memoria, che incorpora la diminuzione di altri aspetti cognitivi e dal quale si desume comunemente la prognosi, effettuata tramite test cognitivi. I test di valutazione della malattia comprendono la valutazione dello stato mentale del paziente, seguito dall'esame fisico con la stima di segni vascolari e neurologici. Tuttavia, nello stadio iniziale della malattia non ci sono disfunzioni evidenti, ma solamente l'accumulo asintomatico di placche senili e grovigli neurofibrillari, visibili esclusivamente tramite un esame post-mortem del cervello, che dà la conferma dello sviluppo del morbo.

La diagnosi così tardiva risulta inutile per poter ricorrere ad una cura o ad una prevenzione.

Vi sono anche altri metodi di diagnosi che hanno come obiettivo lo studio della deposizione della beta amiloide e della proteina tau iperfosforilata. Queste tecniche all'avanguardia sono la PET (tomografia a emissione di positroni), che utilizza dei radiotraccianti con affinità per l'amiloide beta, e l'analisi dei biomarcatori a livello del fluido cerebrospinale. Tuttavia, la PET risulta una tecnica molto costosa e invasiva, in quanto vi è la trasmissione di radiazioni ionizzanti, e l'analisi del fluido cerebrospinale, che risulta ancora più invasiva e poco utile per uno screening di un campione ampio di popolazione, poiché viene eseguita tramite puntura lombare. Diventa estremamente utile ed efficace ricercare biomarcatori affidabili per individuare la fisiopatologia del morbo durante le prime fasi di sviluppo, quando ancora la malattia è asintomatica. Grazie a questi biomarcatori si potrebbero eseguire studi clinici sull'influenza dei farmaci nella patofisiologia della malattia. Attualmente questi studi sono condotti su campioni di tessuto in fase avanzata di malattia e l'eventuale scoperta di un effetto benefico del suo decorso clinico porterebbe allo studio del morbo in fase precoce.

I metodi più all'avanguardia di diagnosi sono proposti in diversi modelli di biomarcatori quali la misurazione della deposizione cerebrale di amiloide-beta e la misurazione della neuro-degenerazione, ovvero la valutazione della perdita progressiva dei neuroni e dei loro processi.^[8]

1.4 BIOMARCATORI A LIVELLO OCULARE

L'occhio è un'estensione del cervello ma, in particolar modo del sistema nervoso centrale, pertanto lo studio dell'organo di senso deputato alla vista può facilitare la comprensione dei disturbi a livello del sistema nervoso centrale. Si indaga, quindi, sulla particolare correlazione tra occhio e Alzheimer.

L'occhio è simile al sistema nervoso centrale per molteplici aspetti: contiene infatti molecole di superficie e citochine responsabili di risposte immunitarie simili a quelle presenti a livello del cervello. Possiede la barriera emato-retinica che ha una struttura e una fisiologia simili a quelle della barriera emato-encefalica.

A causa di queste molteplici correlazioni i cambiamenti del sistema visivo associati all'AD sono oggetto di studio degli scienziati in questi ultimi anni.

Si deduce dagli studi fatti che vi siano modificazioni anatomiche e al percorso visivo nelle persone che presentano questa malattia. L'AD può disturbare vari aspetti della funzione visiva come per esempio la percezione del movimento, il contrasto, i colori. Questo accade perché vengono colpite le vie visive centrali, dorsali e ventrali.

Misurando in vivo il metabolismo cerebrale si è visto che alcuni pazienti con AD in fase pre-clinica che mostravano dei deficit visivi, hanno ancora la memoria completamente conservata ^[8].

Si ritiene che la patologia iniziale dell'AD abbia origine nell'area di associazione visiva. L'analisi del cervello durante un'autopsia ha rilevato la presenza di grovigli neurofibrillari e placche senili nell'area di associazione visiva sia in soggetti con leggero deficit cognitivo che in quelli ancora cognitivamente intatti. Inoltre, si è visto che è stata colpita primariamente l'area di associazione visiva e solo secondariamente l'ippocampo. La corteccia visiva primaria pare invece integra, con questa ipotesi concordano molti studi.

Le prove di patologia dei centri visivi subcorticali per l'AD hanno riportato la presenza di depositi amiloidi, placche neuritiche, NFT e fili neuritici negli strati superficiali e più profondi del collicolo superiore, mentre il nucleo pregenicolato e la LGN hanno mostrato solo depositi di amiloide.

Sottoinsiemi di neuroni piramidali appartenenti alla via M sono significativamente diminuiti negli individui AD. È stato anche dimostrato che gli strati M nella LGN sviluppano placche ^[9].

Altri studi svolti su animali transgenici malati di Alzheimer hanno evidenziato l'alterazione della proteina precursore dell'amiloide e la deposizione fibrillare di amiloide-beta in tutti i sei strati retinici in quantità direttamente proporzionale con l'avanzare dell'età degli animali analizzati. È comune la presenza di placche senili e grovigli neurofibrillari nella corteccia visiva e nella neuroretina. Tuttavia, non è facile valutare se la disfunzione visiva è un indicatore della malattia e possa essere quindi utilizzato come bio-marcatore precoce, o se è una conseguenza del decorso dell'Alzheimer. Se si analizza il topo affetto da AD e gli si somministra della

curcumina, ovvero un fluorocromo, si marcano le placche senili e i grovigli neurofibrillari a livello oculare primariamente e solo in seguito nel cervello.

Ipotesi sostenuta da molti studi è che il danno che si sviluppa comporta un peggioramento della qualità visiva, che può essere identificato e analizzato tramite test optometrici di comune utilizzo.

L'avvalersi di esami funzionali permette di rilevare anormali variazioni dell'analisi delle informazioni visive a livello pre-corticale e corticale in pazienti con Alzheimer.

Si vogliono individuare dei test clinici di facile somministrazione e utilizzo per avere la possibilità di trovare dei bio-marcatori che influenzano il percorso visivo.

Si ricorre a esami oculistici quali l'analisi del fondo oculare, del cristallino e della microcircolazione retinica.

Vengono analizzati i diversi aspetti della funzione visiva e si esaminano i deficit dell'acuità visiva, della sensibilità al contrasto, del campo visivo, delle anomalie di visione dei colori, della stereopsi e dei problemi relativi alla percezione della profondità e del movimento, per discernere le loro potenzialità come biomarcatori precoci per il morbo di Alzheimer ^[9].

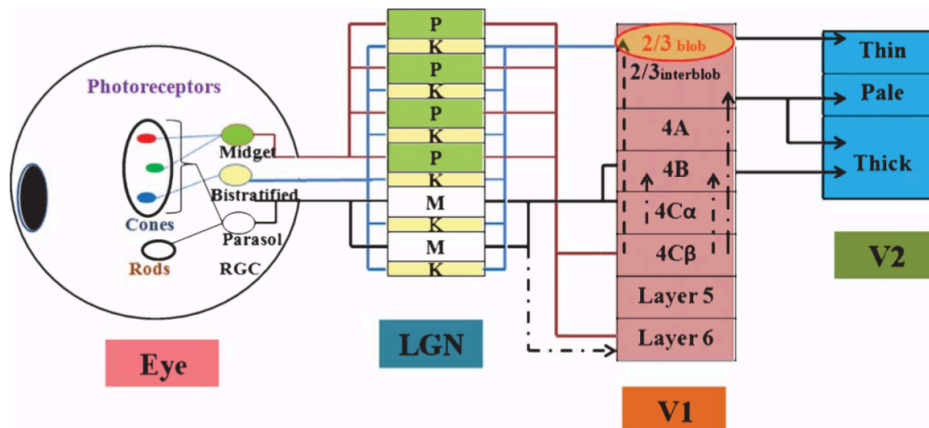


figura1.3: chimica delle connessioni neuronali dalla retina alla corteccia visiva primaria. Lo schema rappresenta il flusso di informazioni visive dalla retina al nucleo genicolato laterale sub-corticale, e ulteriormente verso le aree corticali visive primarie V1 e V2. L'informazione visiva viene inizialmente rilevata dai fotorecettori bastoncelli (sensibili al contrasto) e ai coni (sensibile al colore) nella retina. Viene quindi ricevuta dalle cellule gangliari retiniche (RGC), denominate midget (verde), bistratificate (giallo) e parasol (bianco), che sono disposte in schemi distinti per aiutare nella segregazione delle informazioni visive. Questi RGC proiettano quindi attraverso percorsi distinti (Parvocellulare, Magnocellulare e Koniocellulare) verso la LGN subcorticale e successivamente su V1. Il percorso P (verde) riceve informazioni sul colore e sulla forma dalle cellule midget, il percorso K (giallo) riceve informazioni sull'avversario del colore blu-acceso / giallo-off dalle cellule bistratificate e il percorso M (bianco) trasporta le informazioni di luminanza e movimento dalle cellule parasol. Le informazioni visive che sono state così separate in V1 vengono proiettate nella regione di elaborazione V2. La regione V2 comprende strisce spesse, che sono selettive in base alla direzione e alla disparità; strisce sottili, che sono selettive per la tonalità; e strisce chiare, che sono selettive per l'orientamento.

CAPITOLO 2

MODIFICAZIONI STRUTTURALI A LIVELLO OCULARE E TEST OCULISTICI

2.1 MODIFICAZIONI DELLE CELLULE GANGLIARI E DEL TESSUTO NERVOSO RETINICO

La retina è considerata un elemento del sistema nervoso centrale, questo fa pensare che alcuni degli elementi patologici che vi sono nel cervello possano manifestarsi anche a livello retinico. Il concetto appena esposto risulta molto utile poiché l'analisi del cervello è complessa, mentre lo studio della retina in vivo è una tecnica comune e facilmente utilizzabile. Lo studio della retina e delle sue modificazioni potrebbe dare informazioni molto utili per la diagnosi e la progressione del morbo di Alzheimer e potrebbero essere utilizzate come biomarcatori precoci del disturbo.

Attualmente lo strato delle fibre nervose retiniche (RNFL), le cellule gangliari retiniche (RGC) e gli strati interni della retina sono considerati biomarcatori indiretti del sistema nervoso centrale, consentendo la previsione della patologia cerebrale in pazienti affetti da diverse malattie neurologiche.

Durante questi primi anni di studi condotti tramite OCT varie emergono delle significative riduzioni dello spessore RNFL peripapillare e di quello maculare (*figura 2.1*) nei pazienti con AD. ^[13]

Ci sono state inoltre evidenze scientifiche che riportano in studi post-mortem su pazienti affetti da Alzheimer un assottigliamento dello spessore dello strato delle fibre nervose e la perdita delle cellule gangliari. Tale degenerazione delle fibre gangliari sembra causata dalla proteina beta-amiloide. Si è notata anche una degenerazione degli assoni delle cellule gangliari che formano i nervi ottici nei pazienti con AD. Queste ipotesi sono confermate da studi istologici post-mortem e sono validi per tutte le eccentricità retiniche. ^[17]

Studi condotti da Chang et al. nel 2014 concordavano con la stessa ipotesi: essi hanno dimostrato che, indipendentemente dallo stadio di sviluppo della patologia dell'Alzheimer, lo spessore degli strati retinici dei pazienti malati risulta ridotto rispetto al gruppo di controllo a parità di età anagrafica. In tale studio viene anche analizzato lo spessore maculare tramite OCT, questo risulta più sottile nei pazienti

malati rispetto al gruppo dei pazienti sani, in modo particolare lo spessore risulta minore nelle zone maculari inferiori, temporali e nasali. ^[4]

Valenti et al. ^[16] hanno riportato la riduzione dello strato delle fibre nervose analizzando individui con AD lieve, rispetto agli individui normali. Viene anche riportato un assottigliamento significativo della macula. Gli studiosi affermano che sia l'assottigliamento delle fibre nervose, sia l'assottigliamento maculare sono direttamente proporzionali alla perdita della funzione cognitiva e sono sintomo specifico del morbo di Alzheimer.

L'OCT è lo strumento più comunemente utilizzato nel mondo dell'oftalmologia, esso permette di acquisire immagini trasversali in maniera facile e con poca collaborazione da parte del paziente. Quindi, la misurazione delle fibre nervose retiniche in vivo potrebbe essere un potenziale biomarcatore per l'AD. Un altro strumento per studiare lo spessore delle fibre nervose di cui è composto il nervo ottico è la Polimetria a scansione laser che sfrutta, diversamente dal OCT, la polarizzazione della radiazione elettromagnetica.

La facilità di utilizzo di entrambi gli strumenti li rende strumenti utili nel fornire informazioni usufruibili nell'immediato sullo spessore dello strato delle fibre nervose e con costi decisamente contenuti.

I risultati dei vari esperimenti appaiono tuttavia incoerenti tra loro, probabilmente in alcuni casi per un utilizzo di strumentazione OCT o polimetria laser a scansione, tramite macchine meno avanzate. Strumenti vecchi e nuovi.

Rimane però un aspetto da indagare per individuare la correlazione che c'è tra AD e la modificazione strutturale a livello retinico.

Essendo poi l'OCT capace di valutare lo spessore del RNFL maculare e il volume maculare totale c'è la possibilità di ottenere valori con sensibilità e specificità altamente significativi per distinguere soggetti sani, da quelli malati e identificare lo stadio della malattia.

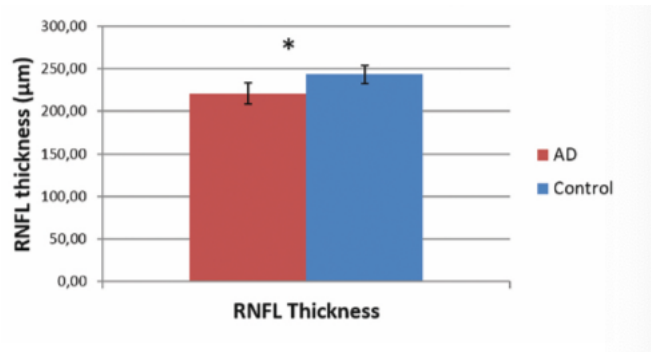


figura 2.1: spessore del RNFL in soggetti controllo e in soggetti con AD

2.2 CAMBIAMENTI A LIVELLO DI MICROCIRCOLAZIONE RETINICA

È argomento di noto interesse la correlazione tra i parametri vascolari retinici e l'AD date le somiglianze anatomiche e fisiologiche che vi sono tra la vascolarizzazione retinica e la vascolarizzazione cerebrale.

È diffusa l'idea che il danno cerebro-vascolare può essere correlato con l'Alzheimer^[17] dato che l'amiloide beta si accumula notoriamente nelle pareti dei vasi sanguigni.

L'analisi della circolazione cerebrale avviene tramite ecografia trans-cranica doppler, test è utile se si pensa che il flusso sanguigno cerebrale può essere la causa della morte neuronale e che la ridotta perfusione può derivare da una ridotta richiesta metabolica causata da un'atrofia cerebrale^[4].

La retina e la sua microcircolazione diventano dunque un aspetto importante proprio poiché la micro-vascolarizzazione retinica è capace di riflettere quello che succede al flusso sanguigno a livello cerebrale, ma anche in generale a livello sistemico. L'analisi della circolazione retinica appare un esame facile da condurre essendo svolto dal medico tramite oftalmoscopia per l'analisi del fondo oculare. Dunque, lo studio dei vasi a livello della retina può nel contempo fornire informazioni utili su quello che sta succedendo nel cervello. Quello che è più interessante osservare, che deriva da alcune ricerche condotte da Berisha et al., è che si nota un restringimento delle vene retiniche e una riduzione del flusso nei casi di pazienti affetti da AD a diversi stadi della patologia^[4]. Questa ipotesi è

confermata anche da altri studi australiani pubblicati nel 2017. ^[4] Un altro elemento possibilmente utile per la diagnosi, ma al momento non esaminato nello specifico, è la tortuosità dei vasi retinici e il loro angolo di ramificazione, che potrebbe fornire altre ipotesi utili, ma attualmente non sviluppato. ^[4]

Ne deriva che, anche il flusso sanguigno potrebbe essere un valido biomarcatore per l'AD, ma è evidente che gli studi condotti finora non sono esaustivi per rispondere alle ipotesi.

2.3 MODIFICAZIONI A LIVELLO DEL CRISTALLINO

La cataratta è la perdita di trasparenza del cristallino che si conclude con l'opacizzazione completa dello stesso ^[1], arrivando a un vero e proprio deficit visivo. La lente è dotata di un metabolismo finalizzato al mantenimento della sua trasparenza. Molteplici fattori possono dare origine all'opacizzazione come carenze nutrizionali, fattori genetici, ma quello che, nello specifico riguarda anche l'AD, è il progressivo decremento della presenza delle proteine solubili. Le proteine solubili, che in situazioni anormali si trasformano in proteine insolubili, sono le principali responsabili dell'invecchiamento della lente, questo innanzitutto interessa la parte nucleare e solo in seguito la zona corticale del cristallino. Un'altra causa dello sviluppo della cataratta a livello della corticale è l'accumulo di acqua tra le fibre e la conseguente formazioni di vacuoli che si allargano progressivamente, portando alla rottura delle membrane cellulari e quindi, all'opacizzazione delle fibre corticali. Questi fenomeni si riscontrano non solo correlati al problema della cataratta, ma anche nel cervello di persone che presentano l'Alzheimer. Vi è dunque un possibile legame tra patologie della lente e cerebrali.

La cataratta è una comune opacizzazione del cristallino, sintomo naturale e fisiologico dell'invecchiamento, ciò nonostante, studi recenti affermano che vi sia un accumulo di proteina beta amiloide nel cristallino a livelli comparabili con quelli presenti nel cervello ^[17] ^[16]. Questo concorda con l'ipotesi che l'accumulo della proteina amiloide non sia solo a livello del SNC, ma anche in altre aree non solo nei vasi sanguigni e nel cristallino, ma anche per esempio nella pelle. Questa

affermazione potrebbe quindi rivelare che il rischio di avere la cataratta risulta maggiore per i malati di AD.

Studi post-mortem hanno rivelato la presenza di cataratta sopra-nucleare equatoriale in tutti i casi in cui era stato diagnosticato l'Alzheimer, ma non nei casi dei donatori controllo. La presenza di amiloide beta si riscontra nello specifico nelle regioni dove si sviluppa la cataratta.

Vi è anche l'ipotesi di una probabile interazione tra la beta amiloide e le alfa-beta cristalline lenticolari.^[17]

Sono stati riportati degli studi su topi transgenici dove vi era la sovra espressione della proteina beta amiloide e mostravano evidenze di cataratta. La sovra-regolazione delle proteine amiloidi sembra dovuta all'attivazione di un fattore di trascrizione AP-1 in caso di stress ossidativo. L'APP e i suoi prodotti di scissione sono presenti nella lente, anche se in basse dosi, e si è visto che accrescono all'aumentare dell'esposizioni con raggi UV e perossido di idrogeno che sono agenti catarattogenici^[4].

Le placche neuritiche cerebrali tipiche dell'AD contengono anche le alfa beta cristalline, proteine Chaperone con funzione anti-aggregativa, che sono una delle principali proteine che si trovano nel cristallino. Si è dimostrato secondo studi condotti in vitro che la proteina beta amiloide e la alfa beta cristallina interagiscono tra loro e che questa reciprocità favorisca l'aggregazione e l'insolubilizzazione delle proteine^{[4][17]}.

Tuttavia vi sono delle grandi discrepanze tra i diversi studi e per questo è difficile sviluppare un'ipotesi che possa essere verificata, è da valutare con ulteriori ricerca come l'aumento di amiloide beta nei pazienti con il morbo di Alzheimer sia legata allo sviluppo della cataratta. La misura in cui la beta amiloide si accumula nel cristallino e la sequenza di temporale di questo fenomeno non è precisamente conosciuta e non lo è nemmeno la sua interazione con le alfa beta cristalline della lente. È quindi ancora dubbia la teoria dell'analisi del cristallino e la formazione della cataratta sopra-nucleare corticale.

Rimane il filo conduttore di questa analisi: perseguire nello studio di queste ipotesi per arrivare ad ottenere una certezza nella diagnosi tramite metodologie facilmente usufruibili.

CAPITOLO 3

TEST OPTOMETRICI PER LA DETENZIONE DI BIOMARCATORI PER L'ALZHEIMER

3.1 ACUITA' VISIVA

¹L'acuità visiva (AV) è il metodo in uso che valuta la "capacità di vedere". Fondamentalmente i test di acuità visiva hanno il compito di distinguere lettere o caratteri di dimensioni differenti ad una certa distanza di osservazione; un'elevata acuità, e quindi una buona visione, prevede caratteri piccoli e distanza elevata.

Questa capacità del sistema visivo è influenzata da diversi fattori: fattori fisici (luminanza, contrasto, temperatura del colore, orientamento spaziale del reticolo e errore refrattivo); fattori fisiologici (diametro pupillare, eccentricità retinica); fattori psicologici (affollamento, esperienza precedente, motivazione).

L'acuità visiva è influenzata da molteplici fattori e ridotta secondariamente a malattie retiniche degenerative, in particolare per quanto riguarda la macula, ovvero l'area retinica che possiede la maggior abilità discriminativa.

Studi clinici condotti da V.Polo et al. nel 2017 ^[11] dimostrano che dove viene valutata l'AV a tre diversi livelli di contrasto (100%,2.50%,1.25%) tramite il test ETDRS che presenta lettere nere su sfondo bianco. Il test è stato somministrato in visione monoculare a controllate condizioni di luminosità. I risultati derivanti da questa ricerca affermano che vi è differenza di AV nei pazienti con AD e nei casi controllo, tuttavia le diversità sono poco rilevanti come si vede dalla *tabella I*.

Anche Chang et al. affermano che le prove ottenute finora non suggeriscono l'esistenza di biomarcatori per i cambiamenti dell'acuità visiva nel morbo di Alzheimer. ^[4]

Uno studio del 2013 di Shannon et al. afferma che se viene valutata la SC tramite FDT ¹ (frequency doubling technology) in pazienti sani (HC), in pazienti con deficit cognitivi (CC) ma non di performance e in pazienti malati di AD. I risultati ottenuti attestano un peggioramento della SC nei pazienti con AD. I pazienti CC invece hanno un peggioramento della SC che è intermedio tra i pazienti sani e quelli

¹ La FDT è una tecnica perimetrica che studia le risposte in termini di sensibilità del sistema magnocellulare, costituito dalle cellule ganglionari M che sono sensibili a stimoli di bassa frequenza spaziale ed alta frequenza temporale.

malati di Alzheimer. Viene affermato che la misurazione del SC potrebbe essere un probabile biomarcatore per l'AD.

La bibliografia che riguarda l'argomento è poco esaustiva. Non ci sono conferme scientifiche che considerano la modificazione di AV un biomarcatore precoce dell'Alzheimer. I test sono di difficile somministrazione per pazienti con AD ed è quindi meglio proporre l'utilizzo di altri test pediatrici più facili. Inoltre, è difficile correlare direttamente l'AD al peggioramento dell'acuità visiva, essendo dipendente da molti fattori. Quindi utilizzare test dove viene valutata l'acuità visiva è attualmente inutile per la diagnosi precoce del morbo di Alzheimer.

TABELLA I: valutazione dell'AV in soggetti sani e in soggetti malati di Alzheimer

<i>Functional parameters</i>	<i>Healthy subjects</i>	<i>Alzheimer patients</i>	<i>P</i>
<i>Visual acuity</i>			
AV ETDRS 100	-0.04 (0.08)	0.10 (0.08)	0.940
AV ETDRS 2.5	0.46 (0.15)	0.56 (0.19)	0.070
AV ETDRS 1.25	0.56 (0.17)	0.714 (0.21)	0.150

3.2 SENSIBILITA' AL CONTRASTO

Spesso le persone che soffrono del morbo di Alzheimer lamentano nebbia o foschia questo a livello clinico si riflette con la perdita di sensibilità al contrasto. La sensibilità al contrasto (SC) è la capacità di riconoscere oggetti in una gamma di frequenze spaziali ed è permessa solo se vi è un'adeguata elaborazione ottica e neurologica delle informazioni ^[12]. L'avanzare dell'età è un elemento predisponente alla fisiologica riduzione della SC, ma il peggioramento avviene alle alte frequenze spaziali, mentre per quanto riguarda i pazienti con la malattia di Alzheimer il peggioramento della sensibilità al contrasto influenza tutte le frequenze spaziali.

Lo studio di Gilmore et al. ^[13] dove vengono presentate delle lettere singole a differenti livelli di contrasti per valutare la soglia di sensibilità al contrasto in

persone che presentano AD. Si è scelto di presentare singole lettere in modo da semplificare l'esercizio nel caso in cui il paziente con AD avesse deficit di lettura. Lo scopo del test era quello di calcolare la velocità di lettura a differenti livelli di contrasto a pazienti con AD e a soggetti anziani e giovani sani. A contrasto elevato il gruppo AD identificava le lettere con la stessa rapidità dei casi controllo a parità di età, a contrasti ridotto invece, i pazienti con il morbo di Alzheimer erano nettamente sfavoriti (*figura3.1*).

Una ricerca che sfrutta la tecnologia del raddoppio della frequenza, con una tecnica innovativa, fa delle valutazioni sulla sensibilità al contrasto.

Lo scopo di questa ricerca era valutare la sensibilità al contrasto nelle fasi pre cliniche del morbo. La sensibilità al contrasto in questo studio viene valutata separatamente nei due occhi e per 55 regioni del campo visivo. Ogni soggetto era stato scelto in modo uniforme per quanto riguarda i parametri di sesso, età e anni di formazione scolastica. Sono state riscontrate notevoli differenze di SC per quanto riguarda 36 regioni retiniche per OD e 48 regioni retiniche per OS, tra i pazienti sani e i pazienti malati di Alzheimer. ^[14]

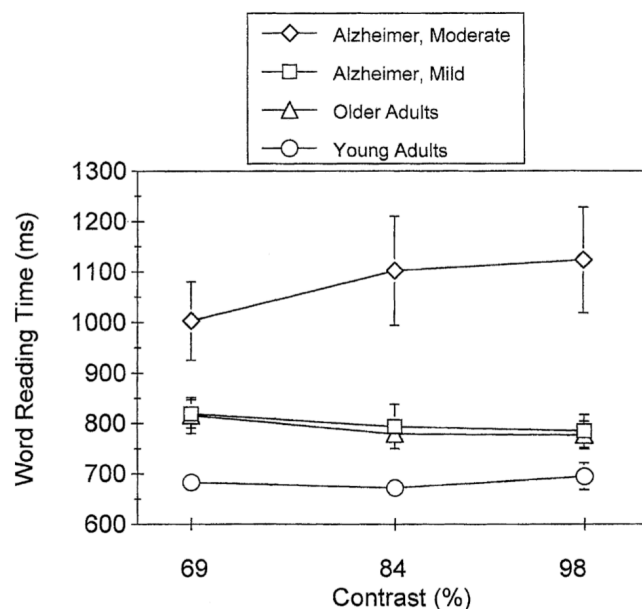


figura 3.1: tempo di lettura delle parole e errore standard per ogni gruppo a tre livelli di contrasto

Lo studio di Cronin-Golomb et al del 2000 dove lo scopo era distinguere i volti di persone sconosciute, che venivano presentate a diverse frequenze spaziali. Il gruppo AD rispetto al gruppo controllo dimostrava una discriminazione normale solo delle facce piccole, ciò indicava una ridotta sensibilità al contrasto alle basse frequenze facciali, che contribuisce alla loro scarsa discriminazione dei visi. ^[10]

Le ricerche finora descritte sono confermate anche dallo studio clinico di V.Polo et al ^[11] del 2017, in cui vengono somministrati due test Pelli-Robson e CVS-100E. Il grafico Pelli Robson consiste in linee orizzontali di lettere maiuscole. I gruppi di lettere sono organizzati in due terzine per riga, all'interno di ogni tripletta tutte le lettere modificano il contrasto, e diminuisce anche da una tripletta alla successiva come nella *figura 3.2*. I pazienti in questo studio vengono valutati in visione monoculare ad 1m di distanza dalla carta in visioni fotopiche. Il CSV-1000E valuta invece a 2,5m in visione monoculare 4 diverse frequenze spaziali (3,6,12,18 cpd). È costituito da 4 file di patch, ogni riga presenta 17 patch dove il primo a sinistra è di alto contrasto ed è infatti la patch campione e le restanti 16 patch appaiono in 8 colonne lungo la riga. In ogni colonna una patch presenta una griglia e l'altra è vuota. Le patch che presentano una riduzione del reticolo diminuiscono in contrasto da sinistra verso destra lungo la fila come mostra la *figura 3.3*. Il paziente indica se la griglia è presente nel cerchio superiore o in quello inferiore. Viene rappresentata una curva di sensibilità al contrasto in cui la soglia visiva è rappresentata per ogni SC. Ogni valore di contrasto derivante da questi due test per ciascuna frequenza spaziale è stato trasformato in una scala logaritmica secondo valori standardizzati.



figura 3.2: test Pelli Robson

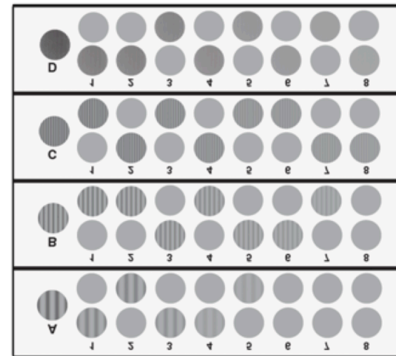


figura3.3: test CVS-100E

Tutti i pazienti cui sono stati somministrati i test della SC sono stati anche valutati dal punto di vista morfologico tramite OCT. Questo studio ha infatti lo scopo di Tutti i pazienti cui sono stati somministrati i test della SC sono stati anche valutati dal punto di vista morfologico tramite OCT. Questo studio aveva infatti lo scopo di individuare la correlazione che vi era tra i parametri funzionali della visione e le modificazioni morfologiche a livello retinico nei pazienti che presentano il morbo di Alzheimer. Ad ogni paziente era stato anche analizzato quindi l'RNFL e lo spessore maculare.

I risultati ottenuti da questo studio clinico confermano la riduzione della soglia di sensibilità al contrasto in un campione di malati con caratteristiche omogenee (figura 3.4). Tutti i dati ottenuti sono confermati anche dalle modificazioni morfologiche che vengono valutate, quali lo spessore dello strato delle fibre nervose retiniche e lo spessore maculare. È stata quindi trovata un'associazione significativa tra la CVS (con entrambi i test di sensibilità al contrasto utilizzati) e le modificazioni morfologiche retiniche tipiche del morbo di Alzheimer.

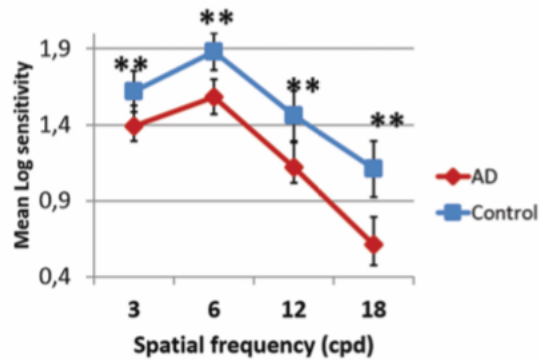


figura 3.4: curva della SC in pazienti malati di AD e nei casi controllo

I disturbi visivi osservati nei pazienti con AD potrebbero derivare dal fatto che la patologia colpisca anche il sistema pre-corticale.

Le cellule gangliari parvo e magnocellulari si trovano a livello delle cellule gangliari retiniche (RGC) e danno luogo a due percorsi visivi differenti che identificano il colore e il contrasto a diverse frequenze spaziali.

Le cellule parvocellulari che conducono alla via parvocellulare è specializzata nella visione dei colori e nella sensibilità al contrasto, basse frequenze temporali e alte frequenze spaziali, mentre la via magnocellulare percepisce le basse frequenze spaziali e alte frequenze temporali. ^{[11][13]}

Dallo studio emerge che la perdita delle cellule magno e parvocellulari sia una delle cause principali della disabilità visiva nei pazienti con AD, probabilmente causata da depositi di beta-amiloidi.

Quindi la diminuzione della sensibilità al contrasto a tutte le frequenze spaziali potrebbe essere un reale biomarcatore il morbo di Alzheimer e anche facilmente riscontrabile con una visita di routine

3.3 VISIONE DEI COLORI

Il test dei colori rimane di difficile somministrazione nella pratica clinica poiché i pazienti malati di AD hanno un deficit di denominazione, che potrebbe portare a commettere errori nell'esplicare il colore che essi stanno vedendo.

Il tema dei colori è comunque un possibile tema rilevante dato che, responsabili della percezione dei colori, sono le cellule gangliari parvocellulari, che si trovano nello strato RGC.

Il motivo per cui può esserci un'alterazione dei colori è sempre collegata quindi alle vie magno e parvo cellulare che subiscono delle modificazioni in presenza di AD. La percezione dei colori è strettamente correlata alle modificazioni strutturali, specialmente lo spessore a livello della macula.

Essendo questi test molto complessi si è postulato che un esame utile potrebbe essere il test PV-16, sviluppato per i bambini, che prevede compiti molto facili, ma anche questa prova può portare a degli errori.

È possibile tuttavia, la somministrazione del test anche se non vi è denominazione dei colori, come per esempio le tavole cromatiche di Ishihara, dove è sufficiente indicare con il dito il colore, per questo si suppone che sia un test affidabile.

Studi che prendono in considerazione il test di Ishihara e di Farnsworth non hanno individuato differenze di risultato, mentre altri autori hanno individuato dei peggioramenti nell'asse dei colori del tritano. Altri ritrovano deficienze di colore non specifiche.

Un'analisi fatta da Polo et al. sulla percezione dei colori tramite Color Vision Recorder (CVR) program, permette la valutazione della discriminazione dei colori nei pazienti con AD. Questo programma include il test di Farnsworth D15 e il test Anthony D15. Viene valutata la gravità della discromatopsia in visione monoculare, punteggi maggiori corrispondevano a un maggior deficit nella visione cromatica. Il risultato dell'esperimento evidenzia che vi sono differenze di percezione dei colori, anche significative, tra soggetti sani e soggetti con morbo di Alzheimer. Tuttavia la visione dei colori è inutile come test di screening in pazienti con bassa capacità cognitiva.

3.4 CAMPO VISIVO

Ogni punto a livello della retina ha una posizione corrispondente nel campo visivo. La fovea corrisponde al punto in cui lo sguardo è fisso, ovvero il punto di fissazione. La fovea, al centro della macula, è deputata nella discriminazione dei dettagli e dei colori. Quest'area in un esame perimetrico è la sede della massima sensibilità percettiva. I punti retinici periferici invece corrispondono al campo visivo esterno.

La perimetria in generale consiste in un test che valuta l'eventuale riduzione di visione in vari punti del campo visivo; l'esecuzione consiste nel presentare stimoli che sono proiezioni di mire luminose, di cui è possibile modificare la dimensione e l'intensità. Ogni punto del campo visivo di un paziente ha una propria soglia di sensibilità al contrasto, la soglia è quindi il valore di funzionalità visiva in quell'area.

La bibliografia che interessa l'influenza del campo visivo nell'Alzheimer è principalmente composta da case report, ma non da teorie consolidate.

Il primo case report riguarda uno studio condotto da Gary et al.^[15] nel 1995 dove viene studiata la topografia del campo visivo in presenza di un deficit di demenza causati da AD. Come strumento è stata utilizzata la perimetria automatizzata di Humphrey che ha permesso di misurare la sensibilità al contrasto, espressa di dB, nei 60" centrali del campo visivo.

Nello studio sono stati confrontati casi controllo, soggetti volontari sani e persone cui era stato diagnosticato AD. Lo studio si rivela affidabile per i valori ottenuti ed emerge che nei pazienti malati di Alzheimer vi sia una netta riduzione della sensibilità al contrasto. La percettibilità visiva era ridotta in generale in tutto il campo visivo e in particolar modo in quello inferiore dove si presentavano come difetti arcuati.

In questo studio viene fatto anche un follow-up 18 mesi dopo e quasi tutti i soggetti con AD, tranne due, avevano dimostrato un peggioramento progressivo del campo visivo direttamente proporzionale all'avanzare della malattia, come è possibile vedere in *figura 3.5*.

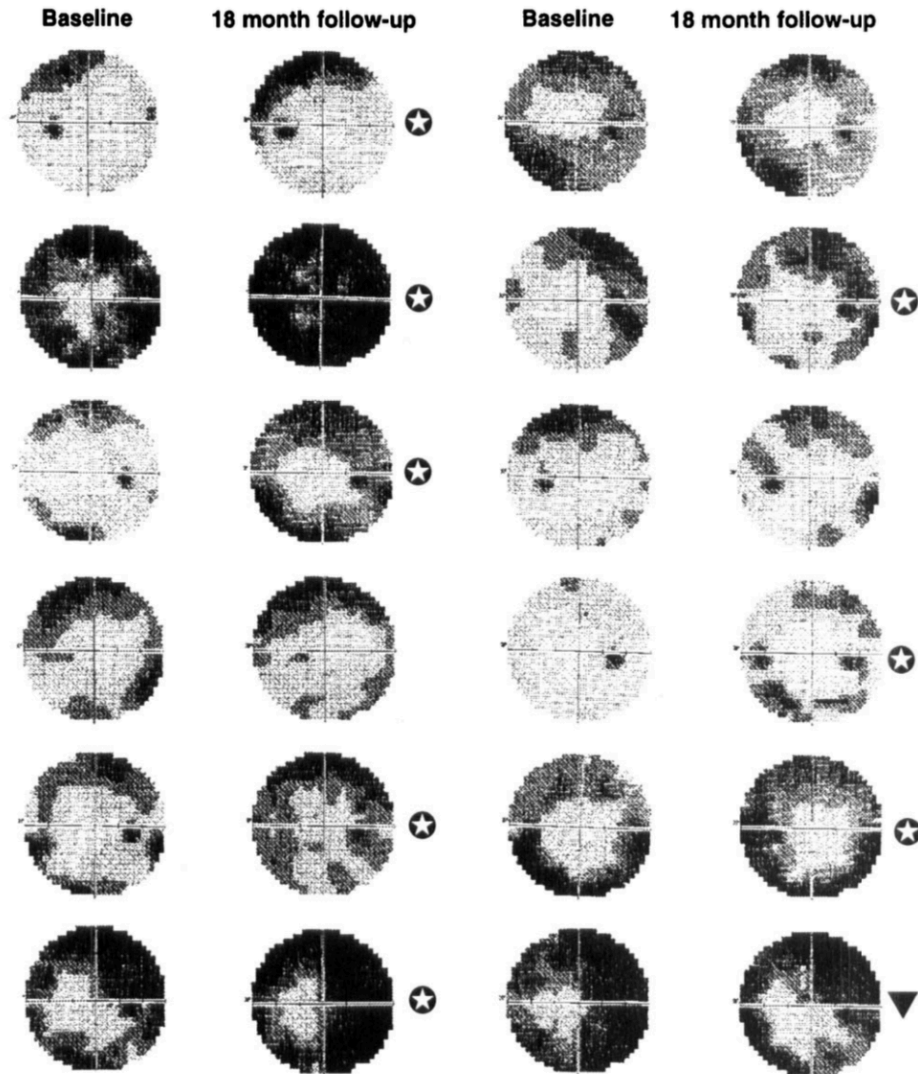


figura 3.5: Perimetria di Humphrey acquisita all'inizio dello studio e nel follow-up dopo 18 mesi per i pazienti con Alzheimer (soggetti AD). La prima immagine di ogni coppia nella figura indica la situazione di campo visivo iniziale dell'occhio destro, mentre la seconda immagine di ogni coppia raffigura il campo visivo del soggetto, fatto nello stesso occhio, dopo 18 mesi dalla prima valutazione. È possibile vedere che la maggior parte dei soggetti ha subito una progressiva perdita di campo visivo con l'avanzare del tempo e quindi con la progressione della malattia (immagini con asterisco). Solamente un soggetto di quelli presentati nella figura evidenzia un miglioramento in termini di campo visivo (immagine con triangolo).

Questo studio dichiara l'affidabilità dei test svolti, ma la perimetria è un test clinico che prevede la collaborazione del paziente, proprio per questo motivo non è

facilmente utilizzabile con pazienti a stadi avanzati della malattia e non è possibile ottenere sempre dati attendibili.

Il paziente con il morbo di Alzheimer presenta una diffusa perdita di sensibilità, diffusi nel campo centrale, in particolar modo nel campo visivo inferiore, apparendo come difetti visivi arcuati.^[13]

Nel 2019 Lee et. al studiano dei casi in cui è stato diagnosticato l'Alzheimer tramite standard test neuropsicologici senza disturbi a livello di coscienza e senza elementi comuni con altre cause di demenza, quindi nella loro forma precoce del morbo di Alzheimer, quando la malattia non ha ancora influito nella completa perdita cognitiva. Tra i soggetti con AD e i casi controllo si rilevano delle differenze di campo visivo^[9]. Si ottengono in particolare per i pazienti con AD risultati di campo visivo che sono descritti da difetti omonimi di CV, come mostra la *figura 3.6*.

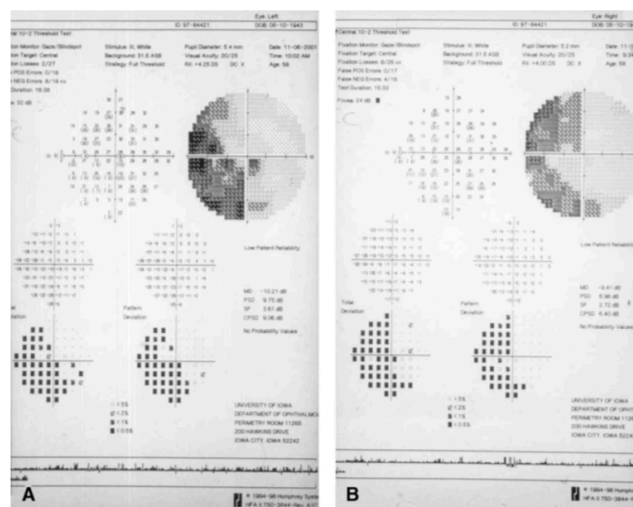


figura3.6: emianopsia omonima sinistra testata in OD e in OS

Chang et al. utilizzando la perimetria automatizzata di Humphrey misurano la sensibilità alla luminanza differenziale. La perdita di sensibilità era maggiore nei pazienti con AD e in particolare aumentava con il grado di demenza. Gli stessi autori concordano con l'ipotesi che le perdite di campo visivo siano maggiori nel emicampo visivo inferiore e che si trattasse di difetti arcuati^[4].

Sebbene l'argomento sia stato trattato già da molti anni, non è stato ancora approfondito a dovere viste le sue prevedibilità. Si sono riscontrati molteplici risultati che affermano la potenzialità dell'analisi del campo visivo come biomarcatore precoce dell'Alzheimer, tuttavia rimane un test difficile da fare nei pazienti con AD e di difficile accuratezza nelle risposte.

3.5 PERCEZIONE DEL MOVIMENTO

La percezione del movimento è il processo tramite il quale è possibile dedurre la direzione e la velocità di una scena che presenta diversi stimoli sensoriali, questo è permesso dal sistema visivo vestibolare e propriocettivo.

Le informazioni sensoriali per la percezione del movimento si basano sulla retina, sul nucleo genicolato laterale e sull'elaborazione da parte della corteccia visiva primaria e secondaria.

Gli studi che derivano dalla correlazione tra percezione del movimento e AD sono tuttavia molto discordanti, alcuni affermano vi sia un collegamento, altri sostengono che non vi siano carenze a livello di percezione di movimento.

Uno studio di Mandal et al.^[9] dove viene utilizzata la risonanza magnetica funzionale aveva studiato e confrontato modelli di attivazione cerebrale, tra pazienti con AD e soggetti anziani sani, nello svolgimento compiti visuo-spaziali che coinvolgono il movimento radiale. Lo studio ha dimostrato che durante i compiti di movimento radiale, soggetti anziani cognitivamente normali hanno mostrato attivazione nel lobulo paracentrale sinistro, giro temporale inferiore e medio sinistro, corteccia occipito-parietale sinistra SPL sinistro, MFG destro e giro anteriore destro.

Al contrario, il cervello dei pazienti con AD non ha mostrato un'attivazione significativa nelle regioni sopra menzionate, indicando marcati deficit funzionali nell'AD.

In altri studi l'attenzione è incentrata sulle vie retino-corticali, ovvero le vie magnocellulare, parvocellulare e koniocellulare. Di questi 3 percorsi la via magnocellulare si crede sia quella coinvolta nella percezione del movimento ed è

fondamentale per la proiezione del segnale visivo dall'area della corteccia visiva primaria 17 e 18.

I pazienti malati di AD presentano un probabile danno selettivo alla via magnocellulare, il che comporta una ridotta sensibilità del movimento. Il danno selettivo alla via magnocellulare concorda inoltre con la caduta di sensibilità alle basse frequenze spaziali, con la perdita di forma arcuata (maggiore in periferia) del campo visivo, ma non veramente con la caduta della risposta al colore.

Sebbene la corteccia visiva primaria abbia dimostrato un interessamento minore dai grovigli neurofibrillari rispetto alle aree prefrontali e temporali, nelle aree 17 e 18 vi è una perdita delle cellule in strati specifici. Numerosi studi confermano questa teoria e infatti appare maggiorata la soglia di rilevazione del movimento, in particolare amplificata all'aumentare della gravità della malattia. Vi è quindi un probabile danno alla segnalazione del movimento nei pazienti malati di Alzheimer e quindi il test di percezione del movimento potrebbe essere un probabile biomarcatore per AD ^[4].

Un'altra teoria che viene analizzata da uno studio di Bokde et al. nel 2010 tratta due diversi compiti: il primo di riconoscimento dei volti e il secondo di localizzazione, nei soggetti controllo e nei soggetti con AD. Dallo studio deriva che la via dorsale sia maggiormente influenzata dall'AD rispetto alla via ventrale. L'attivazione maggiore della via dorsale, riscontrata nel compito di localizzazione, si crede possa essere un meccanismo compensatorio per permettere al paziente di risolvere il compito oppure che venga utilizzato una strategia differente per poter effettuare l'incarico. Il grado di attivazione del sistema dorsale è direttamente proporzionale al grado di AD. La via ventrale è la via implicata per la distinzione degli oggetti, mentre la via dorsale è associata al processo di localizzazione spaziale degli oggetti.

Questo studio potrebbe spiegare il meccanismo alla base della modificazione della percezione del movimento.

Anche lo studio di Sartucci et al nel 2010^[14] conferma l'ipotesi che vi sia un coinvolgimento del flusso magnocellulare e la presenza di grovigli neurofibrillari nell'area V5.

Nonostante le diverse teorie a cui viene associata la causa della percezione del movimento, pare che questo sia alterato in presenza del morbo di Alzheimer.

Condurre ulteriori ricerche e individuare un test idoneo e comune per la valutazione della sensibilità al movimento, potrebbe portarlo a diventare un valido e attendibile biomarcatore per L'AD.

3.6 STEREOPSI PROFONDA E VISIONE BINOCLUARE

Per unire due immagini oculari in una sola ed avere un'unica percezione, i due occhi devono osservare una stessa parte dello spazio e non possono essere presenti deviazioni degli assi visivi ^[12]. Le due immagini percepite cadono nella fovea e seppur risultino immagini simili, ma non identiche, si crea una forma unitaria. Gli occhi essendo posti in due direzioni differenti dello spazio assumono un punto di vista diverso.

Si suppone che l'Alzheimer possa influenzare la stereopsi, una delle percezioni visuo-spaziali. Tuttavia non tutti gli studi concordano con questa ipotesi e l'argomento rimane da approfondire.

Vengono analizzati nei pazienti con AD i cambiamenti nella funzione visuo-spaziale con la risonanza magnetica, monitorando quindi i modelli di attivazione durante le attività visuo-spaziali. L'uso dell'fMRI (risonanza magnetica funzionale) per monitorare i cambiamenti di attivazione funzionale associati ai vari deficit di percezione visuo-spaziale nell'AD, può consentire il rilevamento dell'AD nelle sue prime fasi precliniche.

Questo studio ha mostrato che i deficit visuo-spaziali quali anche la stereopsi potevano essere rilevati prima dei difetti in altri domini cognitivi in soggetti preclinici AD, fino a 65 mesi prima ^[9].

La maggior parte degli fMRI dimostra una riduzione dell'attivazione funzionale durante le attività di percezione visuo-spaziale nei pazienti con AD.

Per quanto riguarda l'AD si crede che proprio questa capacità di stereopsi venga influenzata nei pazienti manifestanti la malattia.

È stato dimostrato che l'interpretazione dei segnali di profondità sia monoculare che binoculare sia compromessa nei pazienti con AD lieve, a causa di una stereopsi locale disordinata e di una ridotta sensibilità alla prospettiva. D'altra parte, uno studio incentrato sui cambiamenti legati all'età nella stereopsi ha sottolineato che la stereovisione, che coinvolge forme tridimensionali fisse, è stata ampiamente preservata, ma c'è un declino legato all'età nella capacità di discriminare la profondità e la forma delle superfici 3D in movimento. ^[9]

Il modo più comune per valutare la stereoacuità è tramite stereogrammi. Lo stereogramma è composto da due immagini identiche separate ad una distanza che viene misurata in secondi d'arco ("), il fatto della similitudine tra le figure consente la fusione delle immagini, mentre la loro separazione permette di avere una localizzazione nello spazio dell'immagine fusa ^[12]. Le due immagini nei test di comune circolazione sono viste separatamente (talvolta tramite filtri polarizzati). Maggiore è la separazione tra le immagini in secondi d'arco e minore è il livello di stereopsi. Solitamente nelle ricerche comuni per i clinici in commercio le separazioni vanno dai 20" ai 400" secondi d'arco.

Nei comuni test di stereopsi si sono notati peggioramenti per quanto concerne i pazienti con AD, probabilmente per l'utilizzo di esami non completamente affidabili. I test privi di segnali monoculari e di familiarità sono i più affidabili. Le analisi sono talvolta difficili per i pazienti con deficit mentale.

Analizzando quali siano i test realmente diagnostici per il grado di stereoacuità viene proposto un paradigma di disparità interplanare o uno stereogramma a punti casuale specificatamente realizzato ad hoc, utili poiché non comprendono discriminazione di figure complesse. Altro fattore determinativo è che non comprenda filtri polarizzati o anaglifici come nei test in commercio.

Si comprende che non vi sia una concordanza tra le varie ipotesi e che lo studio della stereopsi come biomarcatore precoce dell'AD rimanga ancora un grande interrogativo.

CONCLUSIONI

Il decorso della malattia di Alzheimer è unico per ogni individuo, ma ci sono molti sintomi comuni. Le ricerche condotte finora a livello oculare sono limitate, tuttavia molti studi dimostrano che il percorso visivo risulta particolarmente coinvolto nel morbo di Alzheimer, come si evince dai test optometrici di sensibilità al contrasto e di campo visivo.

Se da un lato i metodi di diagnosi per l'AD in questi ultimi anni si sono evoluti, dall'altra rimangono test invasivi, costosi e cognitivamente esigenti.

I cambiamenti molecolari anatomici all'interno degli occhi dei pazienti con AD come modificazioni di RNFL e ONH possono essere prontamente osservati tramite una strumentazione semplice e si riportano, per la maggior parte degli studi condotti, dati attendibili e strettamente correlati con la progressione della malattia.

I test funzionali della visione potrebbero fornire un completamento alla diagnosi con strumentazioni economiche e facili da utilizzare, magari accessibili nelle giornate di screening della patologia.

Sarebbe utile condurre ulteriori prove, poiché nonostante in questi ultimi anni si siano elaborate numerosi ipotesi, non vi sono ancora teorie consolidate sull'uso di test oculistici e test optometrici come concreti bio-marcatori per il morbo di Alzheimer.

L'occhio offre una finestra preziosa e non invadente per l'esplorazione del cervello ed è proprio per questo che condurre ulteriori studi sull'argomento porterebbe portare a risultati clinicamente utili.

Ulteriori indagini sugli argomenti sviluppati in questa tesi potrebbero condurre ad una diagnosi anticipata, con metodi semplici e non invasivi.

Una diagnosi precoce permetterebbe anche lo studio di nuovi farmaci, poiché sarebbe possibile testarne l'effetto nell'evoluzione del morbo e non solo al suo stadio avanzato come accade attualmente.

Coinvolgendo una più ampia fetta di popolazione con uno screening precoce si avrebbe la possibilità di intervenire prima del manifestarsi della malattia e con

l'uso di farmaci ad hoc, migliorare l'aspettativa di vita e magari conservare intatta, per un periodo maggiore, la funzione cognitiva.

Probabilmente la miglior strada per ottenere una diagnosi reale, precoce e sicura è l'unione dei due test, fare in modo che l'oculista cooperi con l'optometrista in modo da poter fare un esame completo e complementare.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Massimo G. Bucci. *Oftalmologia* (1993). Società editrice universo
- 2 Andrew G. Lee, MD, Coleman O. Martin, MD. *Neuro-ophthalmic Findings in the Visual Variant of Alzheimer's Disease* (2004). *Ophthalmology*.
- 3 Arun L. W. Bokde, PhD Patricia Lopez-Bayo, MD Christine Born , MD Michael Ewers, PhD Thomas Meindl, MD Stefen J. Teipel, MD Frank Faltraco, MD Maximilian F. Reiser, MD, FRCR Hans-Juergen Möller, MD Harald Hampel, MD. *Alzheimer Disease: Functional Abnormalities in the Dorsal Visual Pathway* (2010). *Radiology*.
- 4 Lily Y. L. Chang, Jennifer Lowe, Alvaro Ardiles, Julie Lim, Angus C. Grey, Ken Robertson, Helen Danesh-Meyer, Adrian G. Palacios^C, Monica L. Acosta (2014). *Alzheimer's disease in the human eye. Clinical tests that identify ocular and visual information processing deficit as biomarkers*. Elsevier
- 5 Clifford R Jack Jr, David S Knopman, William J Jagust, Ronald C Petersen, Michael W Weiner, Paul S Aisen, Leslie M Shaw, Prashanthi Vemuri, Heather J Wiste, Stephen D Weigand, Timothy G Lesnick, Vernon S Pankratz, Michael C Donohue, John Q Trojanowski (2013). *Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers*. Personal view.
- 6 Gilmore G.C, Cecil. *stimulus Contrast and Word Reading Speed in Alzheimer's Disease* (2005). *Experimental Aging Research*.
- 7 A. Cronin-Golomb, PhD; M. Cronin-Golomb, PhD; T.E. Dunne, PhD; A.C. Brown, BA; K. Jain, BA; P.B. Cipolloni, MD; and S.H. Auerbach, MD. *Facial frequency manipulation normalizes face and discrimination in AD* (2000). *Neurology*.
- 8 Anil Kumar, Arti Singh, Ekavali. *A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update* (2014). Elsevier.
- 9 Pravat K. Mandal Jitesh Joshi and Sumiti Saharan. *Visuospatial Perception: An Emerging Biomarker for Alzheimer's Disease* (2012). *Jurnal of Alzheimer's Disease*

- 10 Shannon L. Risacher, PhD, Darrell WuDunn, MD, PhD, Susan M. Pepin, MD, Tamiko R. MaGee, MS, Brenna C. McDonald, PsyD, MBA, Laura A. Flashman, PhD, Heather A. Wishart, PhD, Heather S. Pixley, MBA, Laura A. Rabin, PhD, Nadia Paré, PhD, Jessica J. Englert, PhD, Eben Schwartz, PhD, Joshua R. Curtain, BA, John D. West, MS, Darren P. O'Neill, MD¹, Robert B. Santulli, MD, Richard W. Newman, MS, and Andrew J. Saykin, PsyD. Visual contrast sensitivity in AD, MCI, & older adults with cognitive complaints (2013). *Neurobiol Aging*.
- 11 V Polo, MJ Rodrigo, E Garcia-Martin, S Otin, JM Larrosa, MI Fuertes, MP Bambo, LE Pablo and M Satue (2017). Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Alzheimer's disease, Clinical study. *Eye*.
- 12 Anto Rossetti, Pietro Gheller. *Manuale di optometria e contattologia* (2003). Zanichelli editore S.p.A.
- 13 Elena Salobar-García, Ana I. Ramírez, Rosa de Hoz, Pilar Rojas, Juan J. Salazar, Blanca Rojas, Raquel Yubero, Pedro Gil, Alberto Triviño and José M. Ramírez. *The Impact of the Eye in Dementia: The Eye and its Role in Diagnosis and Follow-up* (2016). Intech.
- 14 F. Sartucci, D. Borghetti, T. Bocci, L. Murri, P. Orsini, V. Porciatti, N. Origlia, and L. Domenici. Dysfunction of the magnocellular stream in Alzheimer's disease evaluated by pattern electroretinograms and visual evoked potentials (2010). *Brain Res Bull*.
- 15 Gary L. Trick, PhD; Linda R. Trick, OD; Patricia Morris; and Mitchell Wolf, MD. Visual field loss in senile dementia of the Alzheimer's type (1995). *Neurology*.
- 16 Denise A. Valenti, O.D. *Alzheimer's disease: Visual system review* (2010). *Optometry*.
- 17 Peter van Wijngaarden PhD FRANZCO, Xavier Hadoux PhD, Mostafa Alwan MBBS(Hons), Stuart Keel PhD and Mohamed Dirani PhD (2017). Emerging ocular biomarkers of Alzheimer disease. *Clinical and experimental Ophthalmology*.

Ringrazio,

Tutta la mia famiglia Mamma, Papà, Lara, Elisa e i miei nonni per il sostegno economico e morale di questi anni universitari, ma soprattutto per non aver mai smesso di credere in me;

Marco, per avermi supportata e sopportata sempre in ogni momento;

Le mie coinquiline, amiche storiche, che hanno reso Padova e l'università decisamente un posto più leggero e spensierato;

Gioia, Caterina e Laura per esserci sempre state per risollevarmi l'umore.

Un enorme Grazie!