

---

PHD THESIS SUMMARY

The visual disturbances,  
prognosis factors for the severity  
of the motor symptoms in  
Parkinson's disease

---

PhD Candidate **Vlad-Ioan Suciu**

---

PhD Supervisor **Prof.Dr. Lăcrămioara Perju-Dumbravă**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	14
<b>THE CURRENT STATE OF KNOWLEDGE</b>	
<b>1. General notions</b>	19
1.1. Epidemiology: Current information	19
1.2. Parkinson's disease classification	19
1.3. Parkinson's disease pathology. Risk and protective factors	20
1.4. Parkinson's disease clinical picture	22
<b>2. Visual disturbances in Parkinson's disease</b>	26
2.1. Non-motor symptoms associated to Parkinson's disease	26
2.2. Visual symptoms as non-motor features in Parkinson's disease	26
2.2.1. Dry eye syndrome	27
2.2.2. Contrast sensitivity disturbances	28
2.2.3. Color vision disturbances	31
2.2.4. Oculomotor disfunctions	31
2.2.5. Glaucoma and cataract associated to Parkinson's disease	32
2.2.6. RNFL and retinal sectors changes in Parkinson's disease	33
2.2.7. Lateralization of parkinsonism in relation to the cpRNFL changes	34
2.2.8. Visual hallucinations	35
<b>3. Auxilliary investigations in Parkinson's disease</b>	36
3.1. Parkinson's disease diagnosis protocol	36
<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	
<b>1. Research hypothesis and objectives</b>	43
<b>2. General methodology</b>	44
<b>3. The first study. The epidemiology and demographics of the study population</b>	47
3.1. Introduction	47
3.2. Research hypothesis	47
3.3. Materials and methods	47
3.4. Results	48
3.5. Discussions	53
3.6. Conclusions	54

<b>4. The second study. Clinical neuro-ophthalmologic characteristics of the Parkinson's disease sample</b>	56
4.1. Introduction	56
4.2. Research hypothesis	56
4.3. Materials and methods	56
4.4. Results	57
4.5. Discussions	70
4.6. Conclusions	72
<b>5. The third study. cpRNFL-OCT imaging in Parkinson's disease</b>	74
5.1. Introduction	74
5.2. Research hypothesis	74
5.3. Materials and methods	75
5.4. Results	77
5.5. Discussions	83
5.6. Conclusions	85
<b>6. The fourth study. Macular thickness measurements in Parkinson's disease</b>	87
6.1. Introduction	87
6.2. Research hypothesis	87
6.3. Materials and methods	87
6.4. Results	91
6.5. Discussions	93
6.6. Conclusions	94
<b>7. General conclusions</b>	96
<b>8. Novelty and innovation</b>	101
<b>REFERENCES</b>	103

**Keywords:** Optical coherence tomography (OCT), Parkinson's disease, visual disturbances, motor symptoms, cpRNFL imaging, macular thickness, laterality, retinal sectors, motor types of PD, disease screening methods, multidisciplinary approach strategies, personalized medicine, quality of life

## INTRODUCTION

According to current epidemiologic studies, Parkinson's disease (PD) is one of the most prevalent neurodegenerative disorders, causing an important burden for the healthcare system and for our patients' quality of life. The annual incidence is 20 new cases from 100,000 people worldwide, with some variations according to the geographic region [3,5]. Moreover, the Global Burden of Diseases Parkinson's Disease Collaborators offered insights about the growth of cases from 2.5 million in 1990 to 6.1 million in 2016. In Romania there were 40,517 new diagnosed cases in 2016 [6]. The prevalence of PD is higher in Europe and North America, having 160 cases per 100,000 residents, while there are 80-100 cases per 100,000 residents in Asia [7; 8; 5].

The low quality of life and disability of these patients is due to the fact that the diagnosis is confirmed relatively late in the evolution of the disease, having most of the clinical items for confirmation. [1-5]

The prediagnosis pathologic processes and the consequent subcellular disfunctions have a systemic implication at some point in the progression of PD. [1-5] A holistic, out of the box and multidisciplinary approach is needed in order to effectively research, diagnose and treat PD. Considering these facts, the present research identified the visual disturbances from the non-motor features in PD as having the potential of paving the way towards finding a prodromal marker and also to investigate the prognosis capability in relation to the motor severity of the disease.

## THE CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

More than 200 years ago James Parkinson described for the first time "The shaking palsy", which is nowadays named Parkinson's disease. PD has passed through many epochs in which scientists improved their knowledge and understanding of this complex disorder. Clinically, PD is classified as being a hypertonic-hypokinetic extrapyramidal syndrome. The typical onset is between the ages of 40 and 70 years, having the mean onset age of 60 years. The onset is unilateral and gradually progresses towards bilateral symptoms, finally generating disability. That is why the natural history of PD describes a preclinical stage - in which there are no symptoms although the pathological process is present; a second, prodromal (premotor) stage - in which some non-motor features can appear; and a third, clinical stage - in which the motor features (also known as parkinsonism) appear and progress towards disability. Some researchers believe that the prodromal stage can exist for up to 10-20 years before the positive diagnosis (and treatment) of PD. [2; 3; 4; 30; 31; 32; 18]

The visual disturbances, part of the non-motor features in PD, are currently underdiagnosed despite the fact that 78% of PD subjects display at least one visual symptom. These have the advantage of appearing earlier in the clinical picture (before the motor stage). [51-55] They can have an advantage of generating a prodromal disease marker. Nevertheless, modern medicine did not succeed in identifying an ideal (effective, repeatable, with a low inter-/ intraindividual variability and non-invasive) marker for screening and timely diagnosis of PD. [1-5, 59-66]

In order to find a valid marker for PD, thorough research based on clinical correlations, auxiliary investigations and a multidisciplinary team approach is needed. The non-invasive OCT imaging technique is largely used today in Ophthalmology and also for research purposes in multiple sclerosis and Alzheimer's disease. Because the retina is part of the central nervous system and it contains among others, dopaminergic neurons, the OCT technique could help in evaluating non-invasively PD through scanning the retina's micro-architecture in-vivo. The amacrine and interplexiform cells send axonal projections towards the plexiform layers and the horizontal cells (feed-back loop). It has been theorized that in the process of dopaminergic cell loss in the brain and possibly in the retina in PD, these layers can get thinner and be detected by OCT scans. [11, 12, 59, 64, 65]

## **PERSONAL CONTRIBUTION**

The OCT imaging technique of the retina is largely used in Ophthalmology. Because the retina is part of the central nervous system and that it contains dopaminergic neurons, this imaging technique could help the clinician investigate PD further.

The purpose of this research was to investigate the visual disturbances and the retinal microstructure, correlated with the motor symptoms of PD in adult patients with non-advanced stages of disease in Transylvania, Romania.

Patients with glaucoma, retinal detachment, optic neuritis, advanced cataract, diabetic retinopathy or other severe ocular disorders, as well as advanced PD cases (stages 4 and 5 Hoehn-Yahr) and those with severe disability and psychiatric disturbances were excluded from the study.

### **The first study. The epidemiology and demographics of the study population**

The analysis and monitorization of PD in all geographic areas around the world is necessary in order to better understand and describe the particularities and risk factors of this disease and also to find new, precise and early diagnosis methods.

This study demonstrated that for this sample, the male gender was approximately 2 times more frequent, confirming that PD is more frequent among

men. Moreover, the mean age of the PD subjects was 67 years, having a mean disease duration of 9 years. Most of them were retired from their professional activity. 92% of the PD patients came from urban areas. 44% had professional toxic exposure while only 12% confirmed smoking.

This first analysis confirmed most of the current literature on the demographics and other characteristics of PD in other geographic areas.

### **The second study. Clinical neuro-ophthalmologic characteristics of the Parkinson's disease sample**

In accordance with the principles of the clinical, multidisciplinary approach to PD, this study analyzed different types of visual disturbances; verified their presence and frequency as reported by the patients, but also as objectively evaluated by standardized tests; investigated the correlations between the visual disturbances and the motor symptoms; and revealed other noteworthy neuro-ophthalmologic relations.

This clinical, precursory study confirmed the current literature about the clinical characteristics of PD in a sample of patients from Transylvania region, Romania. Moreover, important observations were made in respect to the visual disturbances and their relations to PD. Today it is well established that PD is not only a movement disease, but instead it is a complex and multisystemic disorder affecting also the vision. These are some arguments which make the multidisciplinary approach necessary, in order to recognize and diagnose the disease as early as possible, so that the timely management strategies lead to an increase in the patient's quality of life.

Active screening, multidisciplinary approach strategies, personalized medicine are all key aspects for "Medicine 2.0" in the near future.

### **The third study. cpRNFL-OCT imaging in Parkinson's disease**

According to the theory that the most dopaminergic neurons are affected by the degeneration process in PD: the retinal dopaminergic cells, which send axonal projections towards the inner and outer plexiform layers, synapsing with the horizontal cells, could determine structural changes within the retina in the pathological process. Cell degeneration could be visualized indirectly by observing retinal thinning through OCT imaging.

The objectives were to quantify the thickness of the circumpapillary retinal nerve fiber layer - cpRNFL by means of OCT imaging in PD subjects and in healthy controls, stratified by age groups in order to better control confounders.

The originality of this study consists in the fact that it has analysed and compared the cpRNFL values in 6 different retinal sectors, in both eyes for both samples (PD and healthy controls) of patients, who were also stratified by age groups. Moreover, the PD sample included only patients in non-advanced stages of disease. Laterality of the parkinsonism was also studied as a novelty feature. According to the

present/ public information, this is the first study with these particularities to be conducted in Transylvania region, Romania.

Retinal measurements using OCT are more frequently used in Neurology for the examination and follow-up of different diseases. Because the retina is the only gateway through which one could directly visualize non-invasively the central nervous system, it is my belief that the key of finding a marker for the early diagnosis of PD is here to be found. The present study confirms the retinal thinning through cpRNFL measurements in PD subjects <70 years old, compared to healthy controls of the same age groups. Moreover, specific thinning patterns of the retina were found according to each age group.

These results could be a starting point for including the OCT imaging tool as an auxiliary method of diagnosis and follow-up of all PD subjects. Moreover, the OCT technique could have the advantage of being also a screening method for all patients having non-specific/ non-motor symptoms and being suspected of having PD. The inclusion of OCT examination in the diagnostic protocol of PD could increase the diagnostic yield (Precision Medicine) in order to timely diagnose and treat each patient in a personalized fashion.

#### **The fourth study. Macular thickness measurements in Parkinson's disease**

Another advantage of the OCT examination is that it can determine many different types of measurements of the retina, according to the scanning protocol. The macular thickness can also be quantified using this tool.

The objectives of this fourth study were to measure the macular thickness ( $\mu\text{m}$ ) and the macular volume ( $\mu\text{m}^3$ ) in PD subjects and healthy controls with the OCT imaging tool.

The results strengthen and complete the observations made in the previous studies. The complete and complex evaluation through the OCT technique of PD patients is necessary for a timely and precise diagnosis.

Although, the neverending challenge of finding the optimal biomarker for diagnosing PD continues, it can be said that measuring the macular thickness in all PD subjects <70 years, with an early onset can be useful.

## **GENERAL CONCLUSIONS**

It has been shown that the male population between 60 and 79 years old, originating from urban areas was predominant. Over one third of the subjects confirmed professional toxic exposure, while the majority being non-smokers. Most of the subjects had good cognitive functions.

According to the disease severity (motor symptoms), the general distribution was equivalent for the 2; 2,5 and 3 Hoehn-Yahr stages, while the gender distribution

showed a female predominance in the second stage and a male predominance in the third stage. The male population had a higher disease severity than the female population, demonstrating more complex anti-parkinsonian therapies and more frequent postural instability. The 60-69 years age group had the highest share of comorbidities, while the highest cardiovascular risk ( $\geq 3$  risk factors) was recorded among the 60-69 and the 70-79 years age groups.

The disease duration revealed a stepwise increase, so that the longest mean disease duration was recorded in HY stage 3. Most of the patients had a tremor-predominant PD type. The statistical analysis revealed that the disease-type distribution according to the gender was uniformly represented, keeping the gender ratio throughout.

Over two thirds of the subjects reported the presence of at least one visual symptom, the majority having a tremor-predominant type. The patient distribution with visual symptoms according to the gender and age showed that the male gender had more frequent visual symptoms. Moreover, in the 60-69 years age group men reported as much as 3 times more frequent visual symptoms than women. According to the standardized ophthalmologic examination, the majority of the PD subjects were identified with having at least one visual dysfunction. Color vision dysfunction and contrast sensitivity dysfunction were predominant, showing a specificity according to the motor severity: H-Y 1: no patient with visual disturbances; H-Y 2: contrast sensitivity dysfunction predominates, being 2 times more frequent as compared to the color vision disturbances and 4 times more frequent as the Amsler grid distortions; H-Y 3: The color vision and the contrast sensitivity disturbances predominate, having similar shares. This severity stage of disease demonstrated the highest incidence of visual disturbances.

The color vision disturbances predominated in the tremor-type, while the contrast sensitivity disturbances predominated in the akinetik-rigid type. The statistical analysis showed that the color vision disturbances were correlated with the following parameters: longer disease duration ( $r = 0,9$ ), right-sided motor symptoms predominance ( $r = 0,95$ ), higher disease (motor) severity (HY 3 and UPDRS III  $>30$  p.;  $r = 0,97$ ). The color vision disturbances were more frequent (+14,29% with  $p = 0,02$ ) in subjects with postural instability.

The contrast sensitivity disturbances correlated with: left-sided motor symptoms predominance ( $r = 0,7$ ) and lower disease (motor) severity (HY 1-2 and UPDRS III  $<30$  p.).

The overall visual disturbances (clinically tested) recorded a higher incidence in the left eye (OS) in most subjects with normal visual acuity.

The retinal thinning, measured by the cpRNFL parameter with the OCT device, was contralateral to the predominant motor symptoms body side ( $p = 0.001$ ). The right-sided motor symptoms predominated in the tremor type, while the left-sided motor symptoms predominated in the akinetic-rigid type. It has been demonstrated



that most of the PD subjects had right-sided motor symptoms predominance and left eye (OS) cpRNFL thinning. Statistically significant differences ( $p < 0,05$ ) were shown between the PD and the healthy controls samples, revealing lower cpRNFL ( $\mu\text{m}$ ) values in all PD subjects  $< 70$  years in the temporal retinal sectors and in the global values. The maximal value of the cpRNFL OCT measurements is found for younger subjects ( $< 70$  years) with early stages of PD (H-Y 1-3).

A specific pattern of retinal involvement according to the age group has been revealed: 40-49 years - involvement of the T, NS and G sectors; 50-59 years - involvement of the T, NI and G sectors; 60-69 years - involvement of the T, NI, TI and G sectors.

Younger PD patients ( $< 70$  years) with a disease duration of  $> 10$  years had a significant reduction in the macular center in both eyes when compared to the healthy controls. Lower values for all macular OCT parameters (in both eyes) were observed in the akinetic-rigid type. After the statistical analysis corrections were applied, highly significant lower values were demonstrated for the macular volume ( $\mu\text{m}^3$ ) in the right eye in the akinetic-rigid type, confirming the importance of this OCT parameter in differentiating between the main motor types of PD.

## **NOVELTY AND INNOVATION**

This research confirmed some information from the literature, based on a newly studied population (Transylvania region, Romania), but also brought to light new information and theories based on the current results.

The strengths of our study are the following: it is the first study performed in Transylvania region, Romania, which demonstrated the presence of the visual disturbances and OCT changes in PD patients (to the best of our knowledge); it brought new information about the distinctive cpRNFL changes correlated with age; it brought new evidence supporting the theory of retinal changes' lateralization with respect to parkinsonism; and it strengthens the connection between the morphological retinal changes revealed by OCT and the visual function (color vision, contrast sensitivity, etc.); and last but not least, it described new observations regarding the differences between the motor types of PD with the help of the macular OCT imaging technique.

This study is limited by the relatively small sample size, as it was done in one hospital. Nevertheless, with an impeccable multidisciplinary collaboration between the First Neurology Clinic and the Ophthalmology Clinic of the Emergency County Hospital in Cluj-Napoca, Romania; with the technical and logistical support of the "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca and because of the good compliance and patience of all patients enrolled, significant results were drawn from this study. All these results bring new arguments for the timely examination/screening via OCT imaging of all suspected or newly diagnosed PD patients.

The practical outcome of this research is represented by the need of a multidisciplinary approach to evaluating PD for a precise and early diagnosis, but also for screening and monitoring the evolution of this condition over time, resulting in a timely neuroprotective management. Updating the current protocols and guidelines of diagnosis and follow-up of PD based on these results could be useful in increasing our patients' quality of life.

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# Tulburările de vedere ca factori prognostici ai severității simptomelor motorii în boala Parkinson.

---

Doctorand **Vlad-Ioan Suciu**

---

Conducător de doctorat Prof.Dr. **Lăcrămioara Perju-Dumbravă**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	14
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	
<b>1. Noțiuni generale</b>	19
1.1. Epidemiologie: Contextul actual al bolii Parkinson	19
1.2. Încadrarea bolii Parkinson	19
1.3. Patogeneza bolii Parkinson. Factorii de risc și protectivi	20
1.4. Manifestările clinice ale bolii Parkinson	22
<b>2. Tulburările de vedere asociate bolii Parkinson</b>	26
2.1. Simptomatologia non-motorie în boala Parkinson	26
2.2. Tulburările de vedere - Simptome Non-motorii	26
2.2.1. Sindromul ochiului uscat	27
2.2.2. Scăderea sensibilității la contrast	28
2.2.3. Modificările simțului cromatic	31
2.2.4. Tulburări oculo-motorii	31
2.2.5. Glaucomul și cataracta asociate bolii Parkinson	32
2.2.6. Modificările RNFL și specificitatea cadranelor retiniene afectate în boala Parkinson	33
2.2.7. Lateralizarea parkinsonismului în relație cu scăderea valorilor cpRNFL și alte observații	34
2.2.8. Halucinațiile vizuale	35
<b>3. Investigațiile paraclinice și diagnosticul bolii Parkinson</b>	36
3.1. Diagnosticul bolii Parkinson: Clinic și Paraclinic	36
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	
<b>1. Ipoteza de lucru/obiective</b>	43
<b>2. Metodologie generală</b>	44
<b>3. Studiul 1. Epidemiologia și caracteristicile demografice ale subiecților înrolați în studiu</b>	47
3.1. Introducere	47
3.2. Ipoteza de lucru	47
3.3. Material și metodă	47
3.4. Rezultate	48
3.5. Discuții	53

3.6. Concluzii	54
<b>4. Studiul 2. Caracteristicile clinice neuro-oftalmologice ale subiecților cu boală Parkinson</b>	56
4.1. Introducere	56
4.2. Ipoteza de lucru	56
4.3. Material și metodă	56
4.4. Rezultate	57
4.5. Discuții	70
4.6. Concluzii	72
<b>5. Studiul 3. Imagistica cpRNFL-OCT în boala Parkinson</b>	74
5.1. Introducere	74
5.2. Ipoteza de lucru	74
5.3. Material și metodă	75
5.4. Rezultate	77
5.5. Discuții	83
5.6. Concluzii	85
<b>6. Studiul 4. Evaluarea grosimii maculare în boala Parkinson</b>	87
6.1. Introducere	87
6.2. Ipoteza de lucru	87
6.3. Material și metodă	87
6.4. Rezultate	91
6.5. Discuții	93
6.6. Concluzii	94
<b>7. Concluzii generale (sinteză)</b>	96
<b>8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	101
<b>REFERINȚE</b>	103

**Cuvinte cheie:** Optical coherence tomography (OCT), boala Parkinson, tulburări de vedere, simptome motorii, imagistica cpRNFL, grosimea maculară, lateralitatea simptomelor, sectoare retiniene, subtipuri motorii, metode de screening, strategii de abordare multidisciplinară, medicină personalizată, calitatea vieții

## INTRODUCERE

Conform statisticii, boala Parkinson (BP) este una dintre patologiile neurodegenerative dominante la ora actuală, cauzând o povară asupra sistemului de îngrijiri medicale dar și asupra calității vieții pacienților. Incidența anuală a BP este considerată de unii autori a fi 20 de cazuri noi la 100.000 locuitori în întreaga lume, cu variații în funcție de regiunea geografică. [3; 5] Conform datelor furnizate de Global Burden of Diseases (GBD) Parkinson's Disease Collaborators s-a înregistrat o creștere a prevalenței cazurilor de BP, de la 2,5 milioane de pacienți în anul 1990, la 6,1 milioane de pacienți în anul 2016. În România au fost diagnosticați cu boala Parkinson în anul 2016 aproximativ 40517 de pacienți [6]. Prevalența acestei afecțiuni este considerată a fi mai crescută în Europa și America de Nord (160 de cazuri la 100.000 locuitori) față de Asia(80-100 de cazuri la 100.000 locuitori). [7; 8; 5]

Dizabilitatea și calitatea scăzută a vieții acestor pacienți se datorează și faptului că diagnosticul este precizat relativ tardiv, bazându-se preponderent pe considerente clinice (simptomele motorii). [1-5]

Procesele patologice premergătoare și disfuncțiile subcelulare ulterioare au implicare sistemică la un anumit punct în evoluția naturală a bolii. [1-5] De aceea, este necesară o gândire "out of the box" - holistică și o abordare multidisciplinară pentru cercetarea, diagnosticarea și tratarea bolii Parkinson. Din acest punct de vedere, studiul prezent a identificat tulburările vizuale, din cadrul simptomelor non-motorii ale bolii Parkinson, ca o potențială cale pentru identificarea unor corelări cu tabloul clinic motor (clasic) pentru a ajunge în final la descoperirea unor biomarkeri preclinici/ premotorii și pentru a observa potențialul de prognostic al acestora, în legătură cu severitatea acestei afecțiuni.

## STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

De peste 200 ani, de când James Parkinson a descris pentru prima dată "The shaking palsy" cunoscută astăzi sub numele de boala Parkinson idiopatică, aceasta a trecut prin numeroase epoci, oamenii de știință înțelegând afecțiunea datorită descoperirilor numeroase. Din punct de vedere semiologic, clasificăm BP ca făcând parte din categoria sindroamelor extrapiramidale hipertonic-hipokinetice. Debutul tipic al BP este cuprins în perioada vârstei de 40 - 70 ani, cu vârsta medie la debut de 60 ani. Debutul este insidios, unilateral, evoluția naturală fiind una lent progresivă spre agravare a simptomatologiei și în final dizabilitate. Evoluția bolii Parkinson descrie o etapă preclinică - în care nu apar semne sau simptome specifice, dar procesul patologic

este prezent; o a doua etapă numită prodromală (numită și premotorie), în care se pot valida simptome non-motorii; și o a treia etapă clinică, în care se adaugă și simptomatologia specifică motorie, care progresează treptat, în paralel cu simptomele non-motorii și la care se adaugă ulterior, complicații. Unii autori consideră că etapa prodromală poate exista cu 10-20 ani înaintea precizării diagnosticului de boală Parkinson [2; 3; 4; 30; 31; 32; 18].

Tulburările de vedere, parte a constelației de simptome non-motorii, sunt subdiagnosticate, deși au avantajul că pot apărea mai precoce în tabloul clinic (față de simptomatologia motorie). Unele studii arată o incidență de 78% a simptomelor vizuale la pacienții parkinsonieni, iar din complexul acestor simptome, scăderea sensibilității la contrast și tulburările simțului cromatic au fost cel mai frecvent întâlnite. [51-55] Așadar, acestea au un mare potențial de a genera markeri prodromali de diagnostic. Cu toate acestea, medicina modernă nu a reușit să identifice un biomarker ideal (eficient, reproductibil, cu variabilitate inter-/intraindividuală scăzută, neinvaziv) pentru screening-ul sau diagnosticul precoce al bolii Parkinson. [1-5, 59-66]

Pentru a găsi un biomarker valid/ viabil este nevoie să se facă cercetare din aproape în aproape, plecând de la identificarea unor corelații clinice, urmând apoi utilizarea unor metode noi, neinvazive de investigații paraclinice și ajungând, desigur la abordarea multidisciplinară a patologiei. Metoda neinvazivă de investigare imagistică - OCT este larg folosită astăzi în Oftalmologie, dar și pentru investigarea unor afecțiuni neurologice precum scleroza multiplă și boala Alzheimer. Datorită apartenenței retinei la sistemul nervos central, dar și a faptului că retina adăpostește neuroni dopaminergici, metoda OCT ar putea deservi neurologul clinician în evaluarea neinvazivă a bolii Parkinson prin scanarea micro-structurii retiniene in-vivo. Celulele amacrine și interplexiforme trimit proiecții axonale spre straturile plexiforme și spre celulele orizontale (feed-back loop). Se presupune că pierderea acestor celule (dopaminergice) în boala Parkinson ar produce subțierea straturilor retiniene interne, fapt ce poate fi detectat prin metoda OCT. [11, 12, 59, 64, 65]

## CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Metoda neinvazivă de investigare imagistică a retinei - OCT este larg folosită astăzi în Oftalmologie. Datorită apartenenței retinei la sistemul nervos central, dar și a faptului că retina adăpostește neuroni dopaminergici, metoda OCT ar putea deservi neurologul clinician în evaluarea neinvazivă a bolii Parkinson.

Obiectivele lucrării au fost cercetarea tulburărilor vizuale dar și a microstructurii retiniene, corelate cu simptomatologia clasică, motorie la subiecții adulți diagnosticați cu boala Parkinson în stadiile non-avansate din regiunea Transilvania, România.

Din studiu au fost excluși pacienții care au asociat glaucomul, dezlipirea de retină, neuropatii optice, cataractă avansată, retinopatie diabetică avansată sau alte patologii oculare severe. Au mai fost excluși din studiu pacienții cu boala Parkinson în stadiile 4 și 5 Hoehn-Yahr și cei care au prezentat dizabilitate marcată sau tulburări psihice care ar fi putut împiedica examinarea corespunzătoare.

### **Studiul 1. Epidemiologia și caracteristicile demografice ale subiecților înrolați în studiu**

Monitorizarea și analiza acestei patologii în toate regiunile geografice este necesară pentru cunoașterea amănunțită a particularităților populaționale și a factorilor de risc, pentru a găsi metode noi de diagnostic precoce și precis.

Acest studiu a demonstrat faptul că în eșantionul cu BP, sexul masculin este de ~2 ori mai frecvent, ceea ce confirmă faptul că această patologie este mai frecventă în rândul bărbaților. Media vârstei pacienților cu boala Parkinson a fost de ~67 ani, fiind cu o durată medie de evoluție a bolii de ~9 ani, majoritatea fiind pensionați din activitatea profesională (92%). Pacienții cu boala Parkinson au provenit preponderent din zone urbane (92%), iar 44% au confirmat expunerea profesională la substanțe toxice. Doar 12% au confirmat consumul de tutun.

Acest prim studiu confirmă datele din literatura de specialitate legate de caracteristicile demografice ale pacienților cu boală Parkinson.

### **Studiul 2. Caracteristicile clinice neuro-oftalmologice ale subiecților cu boală Parkinson**

Prin prisma abordării clinice multidisciplinare a patologiei neurodegenerative, și în special a bolii Parkinson, mi-am propus în acest studiu să descriu diferitele tipuri de tulburări vizuale din cardul acestei afecțiuni; să verific prezența acestora din punct de vedere anamnestico-subiectiv și clinic-obiectiv; să verific prezența corelării între acestea și simptomatologia motorie clasică; și să prezint alte observații importante din punct de vedere clinic neuro-oftalmologic.

Acest studiu clinic, premergător confirmă datele din literatura vestică despre caracteristicile clinice ale bolii Parkinson pe un eșantion de subiecți înrolați din regiunea Transilvania, România. Suplimentar s-au evidențiat aspecte importante ale disfuncțiilor vizuale cu importante corelări ale acestora în relație cu boala Parkinson. Astăzi este stabilit faptul că BP nu este doar o patologie motorie, ci o constelație complexă de disfuncții care afectează până și vederea. De aceea, este necesară o abordare multidisciplinară pentru a recunoaște și a diagnostica boala cât mai precoce posibil, astfel încât managementul timpuriu să ducă la creșterea calității vieții pacienților noștri.

Screening-ul activ, abordarea multidisciplinară, medicina personalizată (inclusiv tratamentele ajustate nevoilor pacienților) sunt toate aspecte cheie a "Medicinii 2.0" în viitorul apropiat.



### Studiul 3. Imagistica cpRNFL-OCT în boala Parkinson

Prin prisma teoriei că în boala Parkinson majoritatea celulelor dopaminergice sunt afectate de procesul degenerării, celulele dopaminergice retiniene, care trimit proiecții axonale spre straturile plexiforme interne și externe făcând sinapsă cu celulele orizontale, pot fi afectate - fapt ce determină modificări în structura retiniană. Aceste modificări constau predominant în subțierea straturilor interne ce s-ar putea obiectiva prin imagistica OCT.

Obiectivele acestui studiu constau în investigarea OCT a straturilor fibrelor nervoase retiniene peri-papilare (Eng.: circumpapillary retinal nerve fiber layer - cpRNFL) la pacienții cu BP și la subiecții sănătoși, stratificați pe grupe de vârstă.

Originalitatea acestui studiu constă în analiza și compararea valorilor cpRNFL sectoriale ( $n = 6$ ) la ambii ochi, pe grupe de vârstă, între cele două cohorte (BP și martori sănătoși). Mai mult, analiza subiecților cu BP se face în stadii non-avansate și ținând cont de lateralitatea parkinsonismului. Acesta este primul studiu de acest gen care a fost efectuat în regiunea Transilvania, România (conform informațiilor disponibile în acest moment).

Măsurătorile retiniene prin metoda OCT sunt din ce în ce mai utilizate în neurologie pentru examinarea și monitorizarea diferitelor patologii. Datorită faptului că retina este singurul situs prin care se poate vizualiza neinvaziv sistemul nervos *in-vivo*, în opinia mea, potențialul pentru găsirea markerilor precoce de boală este semnificativ. Astfel, studiul prezent confirmă existența subțierii retiniene prin scăderea valorilor cpRNFL ( $\mu\text{m}$ ) la subiecții cu boală Parkinson  $<70$  ani, comparativ cu martorii sănătoși de aceeași vârstă. Mai mult, am găsit și pattern-uri specifice de afectare retiniană în funcție de vârstă.

Rezultatele aduse de studiul prezent pot fi un punct inițial de implementare a examinării OCT în protocolul de diagnostic și monitorizare a tuturor pacienților cu boală Parkinson. Mai mult, subliniez și posibilitatea includerii examinării OCT ca metodă screening pentru toți subiecții suspecti de boală Parkinson. Implementarea examinării OCT poate să crească precizia diagnostică (Medicină de precizie), să ducă la diagnosticare precoce și inclusiv tratament timpuriu, dar și la abordarea personalizată a fiecărui pacient.

### Studiul 4. Evaluarea grosimii maculare în boala Parkinson

Metoda imagistică OCT de investigație a retinei *in-vivo* presupune achiziția de numeroși parametri mășurați la nivel retinian, în funcție de protocolul de scanare. Pe lângă determinarea cpRNFL se poate studia și grosimea maculară, astfel putându-se evalua "centrul vederii".

Obiectivele acestui studiu constau în investigarea grosimii maculare ( $\mu\text{m}$ ) și a volumului macular ( $\mu\text{m}^3$ ) la pacienții cu b. Parkinson și la subiecții sănătoși, prin metoda neinvazivă SD-OCT.

Rezultatele acestui studiu întăresc și completează observațiile studiilor anterioare. Evaluarea complexă și completă prin metoda SD-OCT a pacienților cu BP este necesară pentru un diagnostic precoce și de înaltă acuratețe.

Deși căutarea biomarkerilor pentru diagnosticul precoce, monitorizarea și prognosticul bolii Parkinson continuă, putem afirma că evaluarea grosimii centrului macular prin SD-OCT la toți pacienții cu BP <70 ani și debut precoce poate fi utilă.

## CONCLUZII GENERALE

A fost demonstrat faptul că populația masculină între 60 și 79 ani, provenită din zone urbane a fost predominantă. Peste o treime din totalul subiecților au confirmat expunerea profesională la substanțe toxice. Majoritatea pacienților au avut funcții cognitive normale.

Din punct de vedere al severității simptomatologiei motorii, distribuția generală a subiecților a fost uniformă în stadiile Hoehn-Yahr 2; 2,5 și 3; în timp ce distribuția pe sexe a demonstrat preponderența feminină în stadiul 2 HY și masculină în stadiul 3 HY. Populația masculină a prezentat severitate mai crescută a bolii, demonstrând prezența de terapii anti-parkinsoniene mai complexe și instabilitate posturală mai frecventă. Grupa de vârstă 60-69 ani a prezentat cea mai mare frecvență a comorbidităților, în timp ce riscul cardiovascular global foarte înalt ( $\geq 3$  factori de risc) a fost înregistrat la grupele 60-69 și 70-79 ani.

Durata evoluției BP a înregistrat o creștere treptată, astfel, cea mai lungă perioadă medie de evoluție a fost în stadiul 3 HY. Din punct de vedere al formei clinice, majoritatea subiecților au prezentat forma tremorigenă; analiza statistică demonstrând că distribuția formelor clinice în funcție de sex a fost uniformă, respectându-se raportul pe ambele sexe.

Peste două treimi din subiecți au raportat anamnestic prezența a cel puțin unui simptom vizual; dintre aceștia majoritatea având forma tremorigenă a BP. Distribuția subiecților cu simptome vizuale în funcție de gen și vârstă arată că bărbații au prezentat mai frecvent simptome vizuale față de femei. Mai mult, în grupa de vârstă 60-69 ani, bărbații au raportat de 3 X mai frecvent simptome vizuale față de femei. Din punct de vedere clinic, prin evaluarea oftalmologică obiectivă, majoritatea subiecților cu BP au fost identificați cu cel puțin o disfuncție vizuală. Discromatopsia și scăderea sensibilității la contrast au fost predominante, demonstrându-se o specificitate în funcție de gravitatea simptomatologiei motorii evaluată prin scala Hoehn-Yahr: Std. 1 H-Y: niciun subiect cu tulburări vizuale; Std. 2 H-Y: disfuncția sensibilității la contrast este preponderentă, fiind de 2x mai frecventă față de discromatopsii și de 4x mai frecventă față de distorsiunile grilei Amsler; Std. 3 H-Y: discromatopsiile și disfuncția sensibilității la contrast predomină, având ponderi similare. Mai mult, stadiul 3 H-Y a demonstrat ponderea globală cea mai mare a tulburărilor vizuale evaluate clinic.

Discromatopsia predomină în forma tremorigenă, pe când scăderea sensibilității la contrast predomină în forma akinetic-rigidă. Analiza statistică arată că discromatopsia se corelează cu următorii parametri: evoluția îndelungată a BP ( $r = 0,9$ ), parkinsonismul (motor) predominant pe hemicorpul drept ( $r = 0,95$ ), severitatea ridicată a BP (std. 3 HY și UPDRS III  $>30$  p.;  $r = 0,97$ ). Discromatopsia a fost mai frecvent întâlnită (+14,29% cu  $p = 0,02$ ) la subiecții cu instabilitate posturală.

Scăderea sensibilității la contrast se corelează cu: parkinsonismul predominant pe hemicorpul stâng ( $r = 0,7$ ) și cu severitatea diminuată a BP (std. 1-2 HY și UPDRS III  $<30$  p.).

Disfuncțiile vizuale (testate obiectiv, clinic) au înregistrat o frecvență mai mare la nivelul OS la majoritatea subiecților cu acuitate vizuală normală.

Analiza statistică a lateralizării parkinsonismului (motor) în relație cu cpRNFL (OCT), a arătat faptul că subțierea retiniană a fost predominant contralaterală parkinsonismului ( $p = 0.001$ ), cu predominanța parkinsonismului pe hemicorpul drept și subțierea cpRNFL la OS. S-a observat o predominanță a parkinsonismului pe hemicorpul drept pentru forma tremorigenă și pe hemicorpul stâng pentru forma rigidă.

Studiul de față a arătat diferențe semnificative statistic ( $p < 0,05$ ) între lotul BP și martori, cu valori cpRNFL ( $\mu\text{m}$ ) mai mici la toți subiecții cu BP  $<70$  ani în sectoarele temporale și la nivel global (după corecția statistică Bonferroni). Valoarea măsurătorilor cpRNFL prin SD-OCT este maximală la subiecții mai tineri ( $<70$  ani) care sunt în stadii precoce de boală (H-Y 1-3).

Am demonstrat prezența unui pattern specific de afectare retiniană în funcție de grupa de vârstă: 40-49 ani - afectarea sectoarelor T, NS și G; 50-59 ani - afectarea sectoarelor T, NI și G; 60-69 ani - afectarea sectoarelor T, NI, TI și G.

Subiecții tineri cu BP ( $<70$  ani) cu o evoluție de  $>10$  ani a bolii au prezentat o reducere înalt semnificativă pentru centrul macular la AO față de martorii sănătoși. S-au observat valori mai scăzute la toți parametri (AO) pentru forma rigidă. Totuși, după corecția statistică (testul t-Student pentru eșantioane independente) observăm valori mai scăzute semnificativ doar pentru volumul macular ( $\mu\text{m}^3$ ) OD la forma rigidă, astfel arătând potențiala valoare a volumului macular (OCT) în diferențierea dintre forma tremorigenă și cea rigidă a bolii Parkinson.

## **ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI**

Prin cercetarea actuală confirm date din literatură, unele cunoscute, dar aplicate pe o populație nou investigată din regiunea Transilvania, România, și aduc noi informații/ teorii despre patologia studiată.

Punctele forte ale studiului prezent constau în faptul că este primul studiu care cercetează și demonstrează modificările vizuale și OCT la pacienții suferinzi de boală Parkinson în România (conform informațiilor publice disponibile); studiul aduce noi informații despre modificările specifice cpRNFL corelate cu vârsta; aduce noi dovezi care susțin teoria legăturii strânse între retină și nucleii bazali prin lateralizarea modificărilor retiniene în relație cu parkinsonismul predominant; aduce noi argumente despre conexiunea între modificările morfologice retiniene (OCT) și funcțiile vizuale (simțul cromatic, contrast, etc.); și, nu în ultimul rând, aduce observații noi privind diferențierea între formele clinice (motorii) de boală Parkinson prin intermediul evaluării OCT a maculei.

Studiul este limitat de un eșantion relativ redus, fiind efectuat într-o singură unitate spitalicească. Cu toate acestea, printr-o colaborare multidisciplinară impecabilă între Clinicile de Neurologie I și Oftalmologie SCJU-CJ, cu suportul logistic și tehnic al Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" din Cluj-Napoca și datorită complianței tuturor subiecților din studiu, s-au obținut rezultate semnificative statistic, care aduc argumente pentru examinarea precoce prin metoda OCT la toți pacienții diagnosticați sau suspectați de boală Parkinson.

Aplicațiile practice ale studiului sunt reprezentate de necesitatea abordării multidisciplinare (neuro-oftalmologice) a pacienților cu boală Parkinson pentru un diagnostic precis și precoce, dar și pentru metode de screening/ monitorizare a evoluției bolii, ducând la un tratament neuroprotectiv timpuriu. Adaptarea protocoalelor de diagnostic și monitorizare a bolii Parkinson cu informațiile prezentate, pot fi utile pentru creșterea calității vieții acestor pacienți.