

## MALATTIA DI PARKINSON E SUPERFICIE OCULARE

GIUSEPPE CHISARI, CLARA GRAZIA CHISARI, LUIGI RAMPOLLO\*, LIBORIO RAMPOLLO\*

Dipartimento Scienze Bio-Mediche (direttore Prof. G. Tempera) Università di Catania - \*Dipartimento "G. F. Ingrassia" - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Catania

[Parkinson's disease and ocular surface]

### RIASSUNTO

Gli AA. hanno studiato gli effetti di un sostituto lacrimale di nuova generazione (di carbossimetilcellulosa sodica allo 0.5%) sulla superficie oculare del paziente con malattia di Parkinson.

**Metodo:** 50 soggetti con malattia di Parkinson (21 F-29 M età media 68.5 +/-5 anni) con segni di disagio e o secchezza oculare (bruciore, sensazione di corpo estraneo, secchezza e prurito) sono stati ammessi al nostro studio. I pazienti sono stati trattati con carbossimetilcellulosa 0,5% collirio (1 goccia 3 volte al dì in entrambi gli occhi per 28 giorni). Sono stati presi in considerazione alcuni test lacrimali e la flora batterica aerobica ed anaerobica in occasione della prima visita, e al 5° giorno dopo il trattamento. In particolare, sono stati analizzati i seguenti parametri: Schirmer I (mm/5 min); Schirmer II; tempo di rottura del film lacrimale (BUT, sec) e tampone congiuntivale per la ricerca di batteri aerobici e anaerobici.

**Risultati:** I dati evidenziano una modifica dei test lacrimali considerati nel nostro studio, con i seguenti valori ottenuti rispettivamente tra prima e dopo trattamento: Schirmer I 8.3 - 11.8; Schirmer II 7.7 - 10.9; BUT 7.3 - 11.3. Gli esami colturali hanno complessivamente evidenziato una crescita batterica iniziale di 40 ceppi (43.7%) in paragone a 23 ceppi (22.5%) ottenuti dopo trattamento.

**Conclusioni:** I risultati mostrano che la carbossimetilcellulosa sodica al 0.5% esercita una buona attività di regolazione dell'ecosistema della superficie oculare nei soggetti con morbo di Parkinson con un'attività diretta di normalizzazione dei parametri clinici del film lacrimale e un'attività indiretta nella selezione ed integrazione della normale flora batterica.

**Parole chiave:** Malattia di Parkinson, occhio secco, carbossimetilcellulosa

### SUMMARY

**Purpose:** The Authors want to evaluate the effect of a new generation tear substitute (carboxymethylcellulose CMC 0.5%, erithrol, L-carnitine, glycerine, purite®) on the ocular ecosystem applied in patients with Parkinson' disease and dry eye syndrome.

**Methods:** 50 patients (21 F- 29 M mean age 68+/- 5 yr) with signs of discomfort and/or ocular dryness (burning, feeling of extraneous body, dryness and itch) were admitted to our study. Patients were treated with carboxymethylcellulose CMC, for 28 days. Subjective symptoms and the objective signs were considered at the first visit, 28 days after therapy and 5 days after wash out following the 28 days of therapy. Studied parameters were: Schirmer I (mm/5 min); Schirmer II (mm/3 min); time of breakup of the film of shed tears (BUT, sec) and conjunctival buffer for the search of aerobic and anaerobic bacteria.

**Results:** The data show a change in the tear test considered in our study, with the following results : Schirmer I 8.3 - 11.8; Schirmer II 7.7 - 10.9 ; BUT 7.3 - 11.3 before and after the treatment respectively. The culture examinations show an initial bacterial increase of 40 strains (43.7%) compared to 23 (22.5%) after the treatment.

**Conclusion:** The results show that carboxymethylcellulose 0.5% has good regulating activity and its clinical effectiveness is confirmed by a direct activity in normalizing clinical parameters of shed tears film and an indirect activity in selecting normal bacterial flora.

**Key words:** Parkinson's disease, dry eye, carboxymethylcellulose

### Introduzione

La diagnosi clinica di malattia di Parkinson è basata sull'identificazione di segni motori cardinali e distinta in possibile, probabile e definitiva (nei casi con conferma neuropatologica).

Il morbo di Parkinson probabile è caratterizzato dalla presenza di almeno 3 dei 4 segni cardinali (aci-

nesia, rigidità, tremore a riposo ed esordio asimmetrico) e dall'assenza per almeno tre anni di sintomi atipici. (United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank)<sup>(1,2,3)</sup>; in tutti i casi occorre che si abbia una buona risposta al trattamento con levodopa. Nei soggetti con malattia di Parkinson probabile si può osservare inoltre una tipica riduzione dell'ammiccamento nel contesto di una caratteristica

facies amimica<sup>(4,5)</sup>, responsabile di un'alterazione del film lacrimale con un conseguente possibile danno alla superficie oculare e caratterizzato da sintomi di discomfort oculare<sup>(6,7)</sup>. L'occhio secco è una patologia caratterizzata da un'alterazione del film lacrimale causata da un'insufficiente produzione di lacrime o/e da una sua alterata evaporazione. Questa condizione si manifesta con sintomi di discomfort oculare che possono causare dei danni alla superficie oculare.

La sindrome da occhio secco è abbastanza frequente nella popolazione ed ha una prevalenza che varia da 7% a 34% a secondo degli studi epidemiologici<sup>(8,9,10,11,12,13,14)</sup>.

Le principali funzioni del film lacrimale sono: funzione ottica, detergente, antimicrobica, nutritiva e lubrificante. Il sistema della superficie oculare di cui fa parte il film lacrimale è un sistema stabile, ma può perdere il proprio equilibrio a causa di diversi fattori ambientali e patologie croniche. I soggetti con occhio secco sono caratterizzati da una instabilità del film lacrimale con sintomi di bruciore, sensazione di corpo estraneo, stanchezza delle palpebre, disturbi alla visione, aggravato da fattori ambientali come l'aria condizionata, l'esposizione a monitor, ecc.

In condizioni fisiologiche la secrezione lacrimale è circa 1 microlitro al minuto ed è costituita da una serie di sostanze eterogenee (lipidi, protidi, mucina, acqua ecc.) che si integrano e cooperano tra loro per garantire il benessere e la funzionalità dell'intero bulbo oculare<sup>(15,16,17,18,19,20,21)</sup>. Nei soggetti con malattia di Parkinson si può avere un interessamento della superficie oculare e studi recenti hanno dimostrato come l'aumento di alcune componenti del film lacrimale, in tali soggetti, causi una riduzione della sua stabilità<sup>(22,23)</sup>.

Sulla base di queste conoscenze ci siamo proposti di verificare come queste alterazioni si modificavano dopo trattamento con un sostituto lacrimale di ultima generazione a base di carbosimetilcellulosa sodica allo 0.5%.

## Materiali e metodi

### *Pazienti*

Sono stati ammessi allo studio 50 pazienti con morbo di Parkinson probabile caratterizzato da presenza di almeno 3 dei 4 segni cardinali (ipo/acinesia, rigidità, tremore statico, esordio asimmetrico, essendo la diagnosi definita riservata ai casi con conferma neuropatologica), secondo la United

Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank), 21 F e 29 M, età media di 68.5 (tabella n. 1) con segni e sintomi di discomfort e/o secchezza oculare (bruciore, sensazione di corpo estraneo, secchezza e prurito), con Schirmer I inferiore a 10 mm.; con BUT inferiore a 8 secondi secondo i criteri di Van Bijsterveld et al<sup>(21)</sup>.

In tutti i pazienti è stata presa in considerazione la sintomatologia soggettiva e i segni obiettivi all'atto della visita di arruolamento e dopo trattamento (28 giorni), cioè al 5° giorno dall'ultima somministrazione del collirio (wash out).

### *Trattamento*

Tutti i soggetti sono stati trattati con un sostituto lacrimale di nuova generazione carbosimetilcellulosa sodica 0.5% CMC, eritrolo, L-carnitina, glicerina, purite® (OPTIVE®)\*.

1 goccia 3 volte /in entrambi gli occhi/die per 28 giorni.

### *Criteri di inclusione*

- Soggetti con morbo di Parkinson probabile, con segni e sintomi di discomfort oculare (bruciore, sensazione di corpo estraneo, secchezza e prurito).
- Soggetti con almeno tre dei quattro sintomi motori elencati precedentemente
- Nessuna colorazione corneale con fluoresceina
- Assenza di infezioni della superficie oculare ed annessi
- Assenza di patologie allergiche della superficie oculare

### *Criteri di esclusione*

- Precedente chirurgia oculare
  - Alterazione dell'apparato lacrimale
  - Terapia medica con farmaci sistemici o topici che alterino la lacrimazione e/o con steroidi topici durante le 4 settimane precedenti l'inizio dello studio.
- \* Allergan

### *Parametri considerati*

- Sintomi: sensazione di corpo estraneo, secchezza, prurito e bruciore
- Segni obiettivi: discomfort e/o secchezza oculare
- Esame obiettivo del segmento anteriore eseguito mediante lampada a fessura
- Test di Schirmer I (mm/5')
- Test di Schirmer II (mm/3')
- Tempo di rottura del film lacrimale (BUT, sec)

• Tampone congiuntivale per ricerca batteri aerobi ed anaerobi.

Pazienti n°	N°. occhi	Sesso		Età	Range
		M.	F.	(media)	
50	100	29	21	68.5	51 - 78

**Tabella 1:** Caratteristiche demografiche dei pazienti che hanno completato lo studio.

#### Test di Schirmer I

Si applica al terzo esterno della palpebra inferiore una strisca di carta assorbente graduata della lunghezza di 35 mm. Il paziente viene invitato a guardare in alto, dopo 5 min, le strisce vengono rimosse e si valuta la porzione di carta che risulta bagnata dalle lacrime (valori normali compresi tra 10 e 15 mm).

#### Test di Schirmer II

Dopo instillazione di una goccia ogni 3 minuti, per tre volte, di anestetico (novesina), si procede come il precedente test di Schirmer I. Dopo 3 minuti vengono rimosse le strisce e viene valutata la porzione di carta imbevuta (valori normali superiori o uguali a 10 mm).

#### Test di B.U.T.

Dopo instillazione di fluoresceina al 2% si calcola il tempo intercorrente (valori normali compresi tra 10-15 secondi.) tra l'ultimo ammiccamento e l'inizio della formazione di aree corneali secche (dry spots).

#### Test batteriologico

Si esegue il prelievo del secreto congiuntivale mediante un tampone di Hess per la ricerca di batteri aerobi ed anaerobi. I campioni prelevati dai pazienti venivano seminati negli appositi terreni di coltura ed incubati in atmosfera aerobia ed anaerobia per l'isolamento ed identificazione dei batteri presenti, con conta differenziata per aerobi ed anaerobi. In particolare, ogni ceppo batterico anaerobio veniva identificato biochimicamente secondo gli schemi consigliati dal "Anaerobe Laboratory Manual", 4th ed., Virginia Polytechnic Institute<sup>(1)</sup>.

#### Analisi Statistica

Ai dati dei parametri clinici ottenuti nel nostro studio, tra prima e dopo trattamento, è stato applicato il test statistico "t test di student". È stato ritenuto opportuno applicare il "t test di student" in

quanto trattasi di classi di campioni (dati appaiati) abbastanza omogenee.

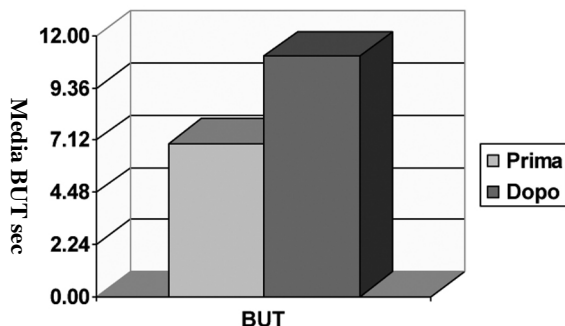
## Risultati

In tutti i pazienti con morbo di Parkinson probabile inseriti nel nostro studio, dopo trattamento con carbossimetilcellulosa sodica allo 0.5% collirio, è stato osservato la scomparsa dei sintomi presenti al momento dell'inserimento nello studio. Le figure 1 e 2 mettono in evidenza la media dei valori dei test della secrezione lacrimale ottenuti all'inizio e al 5° giorno dalla sospensione della terapia (dopo 28 giorni). I dati evidenziano una modifica con miglioramento dei test lacrimali considerati nel nostro studio, con i seguenti risultati rispettivamente prima e dopo: Schirmer I 8.3 mm - 11.8 mm; Schirmer II 7.7mm - 10.9 mm; BUT 7.3 sec - 11.3 sec.

Gli esami colturali hanno complessivamente evidenziato una crescita batterica iniziale di 40 (43.7%) ceppi in paragone a 23 ceppi (22.5%) osservati dopo il trattamento (tabella 2). Il numero di isolamenti complessivi di aerobi ed anaerobi riscontrati prima e dopo il trattamento sono evidenziati nella tabella 3, dove si registra la riduzione degli aerobi da 31 a 20 ceppi e per gli anaerobi da 19 a 9 isolati batterici. In alcuni pazienti si è osservato la contemporanea presenza di batteri aerobi ed anaerobi. Nella Tabella 4 sono riportati le specie di aerobi ed anaerobi riscontrati nei pazienti con M.P. prima e dopo trattamento al quinto giorno dopo la sospensione della terapia: *S. epidermidis* da 16 ceppi (32%) a 15.3 (50.0%); per lo *S.aureus* da 9 (18%) a 3 (10.4%), mentre per il resto degli isolamenti si evidenzia una riduzione quasi del tutto omogenea dei Gram-negativi aerobi tra prima e dopo il trattamento. Nella stessa tabella sono elencate le specie di anaerobi isolati prima e dopo il trattamento: per il *Peptococcus* spp. da 10 ceppi (20%) a 6 (20.9%); il *Peptostreptococcus* ssp. da 3 (12%) a 1 (3.5%); il *Propionibacterium* da 3 (6%) a 1 (3.5%).

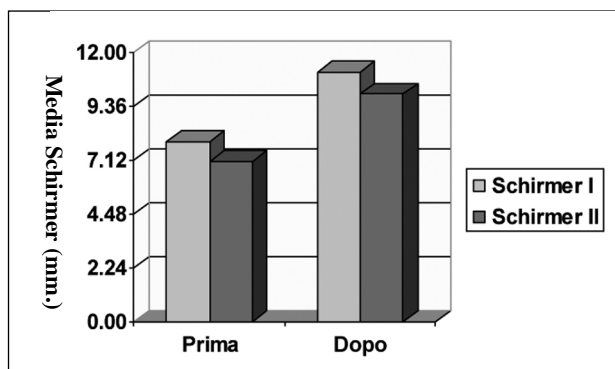
I dati dei parametri clinici (figura n. 1 e 2) Schirmer I, Schirmer II e B.U.T., ottenuti prima e dopo la sospensione del trattamento con carbossimetilcellulosa nei due gruppi di studio sono espressi come media dei campioni.

Essendo i dati piuttosto omogenei, la deviazione standard non si scosta molta dalla media. È stato ritenuto opportuno applicare il T di student in quanto trattasi di classi di campioni (dati appaiati) abbastanza omogenee.



**Figura 1:** Break-up time prima e dopo trattamento con carbossimetilcellulosa sodica (al quinto giorno dalla sospensione del trattamento). \*  $P < 0.001$

La significatività statistica delle differenze tra il gruppo "A" prima e il gruppo "B" dopo trattamento è stata calcolata applicando il test statistico "Student"  $P > 0.001$ . Per quanto riguarda la quantità dei batteri ottenuta, non è stato possibile applicare alcun test statistico.



**Figura 2:** Test di Schirmer I e II prima e dopo trattamento con carbossimetilcellulosa sodica 0.5% (al quinto giorno dalla sospensione del trattamento). \*  $P < 0.001$

N° pazienti (50)	N° occhi (100)	Prima		Dopo	
		N°	%	N°	%
Esami colturali	100	40	43.7	23	22.5

**Tabella 2:** Positività totale degli esami colturali ottenuta per occhio tra prima e dopo trattamento.

Microrganismi	Prima	Dopo
aerobi	31	20
Anaerobi	19	9
Totale ceppi	50	29

**Tabella 3:** Numero complessivo di isolamenti aerobi ed anaerobi dagli esami colturali prima e dopo trattamento con carbossimetilcellulosa.

Microrganismi	Prima		Dopo	
	N°	%	N°	%
S. epidermidis	16	32	15	51.3
S. aureus	9	18	3	10.4
S.pneumoniae	2	4	1	3.5
S.pyogens	2	4	1	3.5
H. influenzae	2	4	-	-
Sub totale aerobi	31		20	
Peptococcus spp.	10	20	6	20.9
Peptostreptococcus spp.	6	12	2	6.9
Propionibacterium spp.	3	6	1	3.5
Sub totale anaerobi	19		9	
Totale ceppi (aerobi+anaerobi)	50	100	29	100

**Tabella 4:** Numero e percentuale di ceppi batterici aerobi ed anaerobi isolati da soggetti con malattia di Parkinson prima e dopo trattamento con carbossimetilcellulosa.

## Conclusioni

La significativa modificazione dei test lacrimali (Schirmer I, Schirmer II e BUT) ottenuti dopo trattamento con carbossimetilcellulosa sodica 0.5% ed al quinto giorno dalla sua sospensione, insieme alla scomparsa dei sintomi, evidenzia una efficacia clinica e una buona attività di ripristino fisiologico della produzione del film lacrimale nel soggetto con malattia di Parkinson. L'attività indiretta di questa molecola nel ripristino del microbiota normale oculare, caratterizzato dall'incremento della percentuale di batteri normali presenti nella superficie oculare, ristabilisce una buona ecologia fisiologica della superficie oculare in questi soggetti.

Infatti, le modificazioni dell'habitat della superficie oculare con l'incremento dei batteri saprofiti consentono a questi batteri l'integrazione con il glicocalice delle cellule epiteliali oculari determinando una barriera di stabilità e di prevenzione delle possibili infezioni superficiali.

Questi dati, evidenziano una buona attività della carbossimetilcellulosa sodica 0.5% nel potenziare il sistema di difesa della superficie oculare del soggetto con malattia di Parkinson.

**Bibliografia**

- 1) Chaudhuri K R, Schapira A HV. *Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment*. Lancet Neurol 2009; 8: 464-74.
- 2) Dickson DW., Braak H., Duda JE., Duyckaerts C., Gasser T., Halliday GM. *Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria*. Lancet Neurol 2009; 8: 1150-57.
- 3) Harriet J Davidson and Vanessa J. Kuonem. *The tear film and ocular mucins*. Veterinary Ophthalmology vol 4: Issue 2, 2004.
- 4) Tamer C, Melek IM, Duman T, Oksüz H. *Tear film tests in Parkinson's disease patients* Ophthalmology. 2005 Oct; 112(10): 1795-99.
- 5) Maetzler W, Liepelt I, Berg D. *Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers*. Lancet Neurol 2009; 8: 1158-71.
- 6) Manucci LL et al. *Euvision superficie oculare*. J Med Contactology and Low Vision 1: 6-9, 2000. Iester M, et al. *Improvement of the ocular surface using hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in keratoconjunctivitis sicca*. Eye 2000; 14: 892-898.
- 7) Chisari G, Chisari CG, Reibaldi M, Patti F. *Ruolo terapeutico della carbossimetilcellulosa allo 0.5% sulla superficie oculare del soggetto con sclerosi multipla possibile*. Ottica Fisiopat 2009; XIV: 197-202.
- 8) Harriet J, Davidson and Vanessa J. Kuonem. *The tear film and ocular mucins*. Veterinary Ophthalmology vol 4: Issue 2, 2004.
- 9) Shein OD., Munoz B, Tielsch JM, Banden-Roche K.: *Prevalence of dry eye among the elderly*. Am J Ophthalmol 1997; 124: 723-728.
- 10) Brewitt H, Sistani F.; *Dry eye disease: the scale of the problem*. Surv Ophthalmol 2001; 45(suppl 2): 199-202.
- 11) Multi-sponsor surveys, Inc, *Gallup study of the dry eye sufferers*. Princeton, NJ August 2004 Market Scope. Report on the global Dry Eye Market. St. Luis, Mo.: Market Scope, July 2004.
- 12) Moss SE, Klein R, Klein BE.: *Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome*. Arch Ophthalmol 2000; 118(9): 1264-1268.
- 13) Ozdemir M., Buyukbese MA, Cetinkaya A, Ozdemir G., *Risk factors for ocular surface disorders in patients with diabetes mellitus*. Diabetes Res Clin Pract. 2003; 59 (3): 195-199.
- 14) Sheppard JD. *Guidelines for the treatment of chronic dry eye disease*. Manag Care 2003; 12: 20-25.
- 15) Chisari G., Reibaldi M., Sanfilippo M., *Evoluzione del panorama etiologico delle infezioni oculari esterne*. Boll. Oculistica 2002; 81: 3351-3361.
- 16) Chisari G., Cavallaro G., Reibaldi M: *Effect of presurgical antimicrobial prophylaxis on ocular flora*. International Journal Pharmacology and Therapeutics, 2004; 32,35-38.
- 17) Chisari G., Reibaldi M, Russo A., Sanfilippo M. *Alterazioni dell'ecosistema oculare nel paziente*
- 18) Chisari G., Reibaldi M., Sanfilippo M., *Studio dell'ecosistema oculare esterno nei pazienti diabetici con iposecrezione*. Ann Oftalmol Clin Oculist 2001; CXXVII, 2-3: 113-122.
- 19) Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. *The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five-year review*. Cornea 2000; 19: 644-649.
- 20) Nichols KK. *Patient-reported symptoms in dry eye disease*. Ocul Surf 4: 137-145, 2006
- 21) Van Bijsterveld PO. *Diagnostic Test in the sicca Syndrome*. Arch Ophthalmol 82: 10-14, 1969.
- 22) Stefanova N, Bücke P., Duerr S., Wenning GC., *Multiple system atrophy: an update* Lancet Neurol 2009; 8: 1172-78.
- 23) Agostino R, Bologna M, Dinapoli L, Gregori B, Fabbri G, Accornero N, Berardelli A. *Voluntary, spontaneous, and reflex blinking in Parkinson's disease*. Mov Disord. 2008; 23(5): 669-75.

Request reprints from:  
 Prof. LIBORIO RAMPOLLO  
 Dip. G. F. Ingrassia  
 Università di Catania  
 Pad. 2 dell'Azienda O.U. Policlinico  
 Via Santa Sofia, 78  
 95123 Catania  
 (Italy)