



Facultad de Ciencias

PROGRAMA FORMATIVO EN BIOMEDICINA Y TECNOLOGÍAS PARA LA VIDA
MÁSTER EN OPTOMETRÍA CLÍNICA Y VISIÓN

BEGOÑA MONLLOR ELÍAS

ESTUDIOS CLÍNICOS EN POBLACIONES ESPECÍFICAS CON EL CAMPÍMETRO ATD DE DOBLE MODULACIÓN

Directores:
Dolores de Fez Saiz
David Piñero Llorens

DEPARTAMENTO DE ÓPTICA, FARMACOLOGÍA Y ANATOMÍA



Alicante, Julio 2014

ÍNDICE

ABREVIATURAS

RESUMEN

1	INTRODUCCIÓN	¡Error! Marcador no definido.
1.1	ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS. ENFERMEDAD DE PARKINSON. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	¡Error! Marcador no definido.
1.2	ENFERMEDAD DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO ..	¡Error! Marcador no definido.
2	OBJETIVOS	¡Error! Marcador no definido.
3	BÚSQUEDA Y DISCUSIÓN BIBLIOGRÁFICA	¡Error! Marcador no definido.
4	MEDIDAS CLÍNICAS CON PACIENTES	¡Error! Marcador no definido.
4.1	PACIENTES. CONSENTIMIENTO INFORMADO	¡Error! Marcador no definido.
4.2	PRUEBAS REALIZADAS	¡Error! Marcador no definido.
4.2.1	REFRACCION, AV, PIO, BIOMICROSCOPIO, FO, REACCION PUPILAR	¡Error! Marcador no definido.
4.2.2	TOMOGRAFIA DE COHERENCIA OPTICA	¡Error! Marcador no definido.
4.2.3	RETINÓGRAFO NO MIDRIÁTICO	¡Error! Marcador no definido.
4.2.4	TEST CRÓMATICO FARNSWORTH-MUNSEL 100 HUE ¡Error!	Marcador no definido.
4.2.5	TEST DE SENSIBILIDAD AL CONTRASTE (CSV-1000E) ¡Error!	Marcador no definido.
4.2.6	CAMBRIDGE COLOUR TEST (CCT)	¡Error! Marcador no definido.
4.3	CAMPÍMETRO ATD DE DOBLE MODULACIÓN	¡Error! Marcador no definido.
4.3.1	ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA PERIMETRÍA ATD	¡Error! Marcador no definido.
4.3.2	PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN DE TOMA DE MEDIDAS CON LOS PACIENTES ¡Error! Marcador no definido.	
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	¡Error! Marcador no definido.
5.1	PACIENTE CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	¡Error! Marcador no definido.
5.2	PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON	¡Error! Marcador no definido.
5.3	PACIENTE CON ENFERMEDAD DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	¡Error! Marcador no definido.
6	CONCLUSIONES	7
7	BIBLIOGRAFÍA	9
8	ANEXO 1. RESUMEN ARTÍCULOS	
9	ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO	

RESUMEN

Actualmente, uno de los problemas principales de las enfermedades neurodegenerativas, especialmente en la enfermedad de Alzheimer (EA) y en la enfermedad de Parkinson (EP), es que cuando se diagnostican, el cerebro ha sufrido ya un daño extenso e irreparable. Por este motivo, existe la necesidad urgente de encontrar biomarcadores que permitan detectar la enfermedad en fases mucho más tempranas, y en este sentido es donde nuestro estudio mediante el Campímetro ATD de Doble Modulación, puede desempeñar un papel importante y emplearse como una herramienta útil para el diagnóstico y seguimiento de ciertas patologías neurodegenerativas, pues la detección precoz de determinadas enfermedades es verdaderamente importante para evitar su evolución.

Realizaremos una valoración con el Campímetro ATD en poblaciones específicas: enfermos de Alzheimer, enfermos de Parkinson y enfermos de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) mediante el análisis de los mecanismos Acromático, T-Parvocelular (oponente rojo-verde) y D-Koniocelular (oponente azul-amarillo), mediante el uso de distintos estímulos, y lo compararemos con sujetos sanos.

Objetivo: En primer lugar, realizar búsqueda bibliográfica con el fin de hallar evidencia científica sobre cómo afectan al sistema visual las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Lupus Eritematoso sistémico. En segundo lugar, estudio mediante el campímetro ATD de algunos pacientes con estas patologías con el fin de encontrar signos que permitan identificar cada una de ellas.

Métodos: Se realizaron comparaciones de 1 paciente de EA, 1 paciente de EP y 1 paciente de LES con una muestra de pacientes sanos. Todos los casos fueron sometidos a pruebas de color, sensibilidad al contraste (SC), Tomografía de coherencia óptica (OCT), Retinografía no midriática y Campímetro ATD. La parte experimental fue

acompañada por una parte bibliográfica vía Pubmed de dichas patologías y su relación con la visión del color.

Resultados: Parece que existe una tendencia a una alteración en las campimetrías ATD. En general, la sensibilidad media de los pacientes es bastante menor que la del patrón de normalidad en casi todos los canales sobre todo en el canal D con pérdidas de sensibilidad significativas, y siendo la sensibilidad media mayor en el canal A.

Conclusiones: Los resultados de este estudio sugieren que las anomalías en la visión del color pueden ser una característica clínica relacionada con la EP, EA y LES pero no son concluyentes. Se necesitaría realizar más pruebas adicionales. Hay que seguir avanzando en su investigación con un mayor número de estudios que abarquen mayor número de pacientes.

ABSTRACT

Nowadays, one of the main problems of neurodegenerative diseases, especially Alzheimer and Parkinson diseases, is that they are normally diagnosed when the brain has already suffered an extensive and irreparable damage. For this reason, there is a need of finding biomarkers allowing the detection of the disease in very early stages. In this context, our study by means of the ATD campimeter of double modulation may play an important role and be used as an important tool for diagnosis and follow-up of certain neurodegenerative pathologies. It should be considered that early detection of these diseases is really essential to avoid their evolution.

We carried out an evaluation with the ATD campimeter of some specific cases: Alzheimer patients, Parkinson patients and those with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) by means of an analysis of Acromatic mechanisms, T-Parvocellular (red-green opponents) and D-Koniocellular (blue-yellow opponents) using different stimuli. We compared the outcomes obtained with those corresponding to healthy subjects.

Aim. First, to perform a peer-reviewed literature search to find the scientific evidence on how they affect the visual system Alzheimer's, Parkinson's and Systemic Lupus Erythematosus which is available to date. Second, to evaluate by ATD the visual function in cases with these pathologies in order to anomalous signs that might be useful to identify each disease.

Methods. Comparisons of 1 patient with Parkinson, 1 patient with Alzheimer and 1 with SEL were carried out with healthy patients. In all cases, the following battery of tests was performed: color tests, contrast sensitivity (CS), optical coherence tomography (OCT) and non-mydratic retinography and ATD perimetry. This

experimental part of the research was accompanied by a bibliographical search via Pubmed about these pathologies and their relation to color vision.

Results. There seems to exist a tendency towards an alteration in the ATD visual field pattern. In general, the average sensitivity of patients was somewhat lower than that corresponding to healthy subjects for almost all channels, especially for channel D with significant losses of sensitivity. In all cases, the average sensitivity was greater for channel A.

Conclusions. The results of this study suggest that some anomalies in color vision may be a clinical characteristic related to Parkinson, Alzheimer and Systemic Lupus Erythematosus but our study is not conclusive due its limitations. Additional studies need to be done. It is necessary to carry on further research including larger samples of patients.

CONCLUSIONES

1. Existen diversos estudios hasta la fecha que han evidenciado alteraciones de sensibilidad al contraste, de la motilidad ocular y de la visión del color en pacientes con EP, AE y LES, así como alteraciones microestructurales retinianas analizadas con tomografía óptica de coherencia de dominio espectral. En lo que respecta a la visión del color, existe una gran heterogeneidad de protocolos de estudio lo que impide sacar conclusiones consistentes, lo que implica que resultan aún necesarios estudios que certifiquen y caractericen la alteración del color en estos pacientes.
2. En los pacientes analizados en nuestro estudio piloto, existe un patrón alterado de la campimetría ATD, especialmente en el paciente con EA. Esta evidencia preliminar sugiere la potencial utilidad de esta técnica en estos pacientes para caracterizar la alteración de la función visual. Son necesarios estudios futuros para confirmar esta evidencia preliminar, así como su potencial utilidad diagnóstica en estadíos preliminares de las enfermedades estudiadas.
3. La alteración de la campimetría ATD en los pacientes estudiados no está relacionada con alteraciones patológicas a nivel retiniano, pero cuando la estructura retiniana está íntegra y hay un problema en la visión del color puede haber una alteración en las vías visuales.
4. El campímetro ATD de doble modulación puede ser un buen instrumento para la detección de pérdidas de sensibilidad. Sin embargo, es necesaria la creación de un patrón que necesitaría la participación de más pacientes que los que participaron en este estudio.



CONCLUSIONS

1. There are several studies up to the present day which have given evidence of alterations of contrast sensitivity, of ocular mobility and colour vision in patients with Parkinson, Alzheimer, and SLE ,as well as retinal microstructural alterations analysed with coherent optical tomography of spectral dominion.As regards colour vision ,there exists a large heterogeneity of study protocol which prevents consistent conclusions ,which thus implies that studies which certify and characterise the colour alteration in these patients are still necessary.
2. In the patient analysed in our pilot study, there is an altered pattern in the ATD campimeter, especially in the patient with Alzheimer. This preliminary evidence suggests the useful potential of this technique in these patients so as to be able to characterise the alteration of functional vision. Further studies are necessary to confirm this preliminary evidence and also their potential diagnostic use in preliminary stages of the studied illnesses.
3. The alteration in the ATD campimeter of the studied patient is not related to pathological alterations at a retinal level, but when the retinal structure is integral and there is a problem with color vision it may mean there is an alteration in the visual paths.
4. The double modulation ATD campimeter could be a good instrument for the detection of sensitivity loss. Nevertheless, the creation of a pattern is necessary which would need the participation of more patients than those who took part in this study.

BIBLIOGRAFÍA

1. de Fez Saiz, D. Viqueira Perez, V. *Fundamentos de percepción visual*. Universidad de Alicante. 2014.
2. Garcia Domene, MC. *Diseño y testeo de un campímetro de umbral incremental por proyección*. Tesis Doctoral. 2013.
3. Rodnitzky RL. *Visual dysfunction in Parkinson's disease*. Clin Neurosci. 1998; 5(2):102-6.
4. Baker DR, Mendez MF, Townsend JC, Ilsen OF, Bright DC. *Optometric management of patients with Alzheimer's disease*. J Am Optom Assoc. 1997; 68(8):483-94.
5. Yoonessi A. *Functional assessment of magno, parvo-pathways and cell Konio; Current status and future clinical applications*. J Ophthalmic Vis Res. 2011; 6(2):119-126.
6. Rodriguez Mena, D. Almarcegui, C. Dolz, I, Pablo, LE. Garcia-Martin, E. *Application of electrophysiological test in the study of neurological disease with visual involvement*. Arch Soc Esp Oftalmol. 2012; 87(10):3011-314.
7. Pache M, Sweets CH, Gasio PF, Savaskan E, Flammer J, Wirz-Justice A, Kaiser HJ. *Color vision deficiencies in Alzheimer's disease*. Age Ageing. 2003; 32(4):422-6.
8. Rizzo M, Anderson SW, Dawson J, Nawrot M. *Vision and cognition in Alzheimer's disease*. Neuropsychologia. 2000; 38(8):1157-69.
9. Katz B, Rimmer S. *Ophthalmologic manifestations of Alzheimer's disease*. Surv Ophthalmol. 1989; 34(1):31-43.
10. Jacob B, Hache JC, Pasquier F. *Atteinte de la voie magnocellulaire dans la maladie d'Alzheimer*. Rev Neurol (parís). 2002; 158(5 Pt 1):555-64.
11. Syed AB, Armstrong RA, Smith CU. *A quantitative analysis of optic nerve axons in elderly control subjects and patients with Alzheimer's disease*. Folia Neuropathol. 2005; 43(1):1-6.
12. Kurylo DD, Corkin S, Dolan RP, Rizzo JF, Parker SW, Growdon JH. *Broad-band Visual capacities are not selectively impaired in Alzheimer's disease*. Neurobiology of Aging. 1994; 15(3):305-11.

13. Price MJ, Feldman RG, Adelberg D, Kayne H. *Abnormalities in color vision and contrast sensitivity in Parkinson's disease*. Neurology. 1992; 42(4): 887-90.
14. Lee JY, Ahn J, Kim TW, Jeon BS. *Optical coherence tomography in Parkinson's disease: Is the retina a biomarker?* J Parkinson Dis. 2014; 4(2):197-204.
15. Armstrong RA. *Visual symptoms in Parkinson's disease*. Park Dis 2011; 2011:908-306.
16. Rodriguez Martin YN, Pola Alvaro L, Juvier Riesgo T, Cabal Rodriguez R, Soto Labastida A, Perez Garcia E. *Neurophthalmologic manifestations of Parkinson's disease*. Cub Journal Ophthalmology. 2013; 26(1):170-179.
17. Biousse V, Skibell BC, Watts RL, Loupe DN, Drews-Botsch C, Newman NJ. *Ophthalmologic features of Parkinson's disease*. Neurology. 2004; 62(2):177-80.
18. Pieri V, Diederich NJ, Raman R, Goetz CG. *Decreased color discrimination and contrast sensitivity in Parkinson's disease*. J Neurol Sci. 2000; 172(1):7-11.
19. Oh YS, Kim SW, Chung SW, Song IU, Kim YI, Lee KS. *Color Vision in Parkinson's disease and essential tremor*. Eur J Neurol. 2011; 18(4):577-83.
20. Garcia M E, Fuentes I, Fernandez FJ, Pablo LE. *Usefulness of the new spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) Devices in the study of degenerative dementias*. Arch Soc Esp Oftalmol. 2011; 86(11):347-350.
21. Sayjal J, Patel LT, Diane C. *Ocular manifestations of autoimmune disease*. Am Fam Physician. 2002; 66(6): 991-998.
22. Stelton CR, Connors DB, Walia SS, Walia SA. *Hydrochloroquine retinopathy: characteristic presentation with review of screening*. Clin Rheumatol. 2013; 32(6): 895-8.
23. Marmor MF. *Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity*. Arch Ophthalmol. 2012; 130(4): 461-9.
24. Klinkhoff AV, Beattie CW, Chalmers A. *Retinopathy in systemic lupus erythematosus relationship to disease activity*. Arthritis Rheum. 1986; 29(9): 1153-6.

25. Rodrigues LD, Shinio SK, Oyamada MK, Serracarbassa PD, Takahashi WY, Borba EF, Bonfá ES, Nakashima Y. *Diagnostic methods for chloroquine diphosphate induced retinopathy in systemic lupus erythematosus*. Arq Bras Oftalmol. 2009; 72(3): 313-20.
26. Hart WM, Burde RM, Johnston GP, Drews RC. *Chloroquine static perimetry retinopathy. Depression patterns perifoveal visual field*. Arch ophthalmol. 1984; 102(3): 377-80.
27. Lloyd LA, Hiltz JW. Ocular complications of chloroquine therapy. Canad Med Ass J. 1965; 92: 508-13.
28. Chu FC, Reingold DB, Cogan DG, Hunt SM, Young DH. *Clinical studies of color vision with Gunkel's chromagraph*. Arch Ophthalmol. 1983; 101(8): 1232-5.
29. Satue M, Garcia-Martin E, Fuentes I, Otin S, Alarcia R, Herrero R, Bambo MP, Pablo LE, Fernandez FJ. *Use of fourier-domain OCT to detect retinal nerve fiber layer degeneration in Parkinson's disease patients*. Eye (Lond). 2013; 27(4):507-14.
30. Moschos MM, Tagaris G, Markopoulos I, Margetis I, Tsapakis S, Kanakis M, Koutsandrea C. *Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss*. Eur J Ophthalmol. 2011; 21(1):24-9.
31. Maresca A, La Morgia C, Carelli V. *The optic nerve: a "myth-window" in mitochondrial neurodegeneration*. Mol Cell Neurosci. 2013;55(100):62-76.
32. Moschos MM, Markopoulos I, Chatziralli,I, Rouvas A, Papageorgiou SC, Ladas I, Vassilopoulos D. *Structural and functional impairment of the retina and optic nerve in Alzheimer's disease*. Curr Alzheimer Res. 2012; 9(7):782-8.
33. Bertrand JA, Bedetti C, Postuma RB, Monchi O, Génier Marchand D, Jubault T, Gaqnon JF. *Color discrimination deficits in Parkinson's disease are related to cognitive impairment and white-matter alterations*. Mov Disord.2012; 27(14):1781-8.
34. Muller T, Woitalla D, Peters S, Kohla K, Przuntek H. *Progress of visual dysfunction in Parkinson's disease*. Acta Neurol Scand. 2002; 105(4):256-60.

35. Buttner T, Kuhn W, Muller T, Patzold T, Przuntek H. *Color vision in Parkinson's disease: missing influence of amantadine sulphate*. Clin Neuropharmacol. 1995; 18(5): 458-63.
36. Sartucci F, Porciatti V. *Visual evoked potentials to onset of red-green and blue-yellow chromatic grids in Parkinson's disease never treated with L-Dopa*. J Clin Neurophysiol. 2006; 23(5):431-435.
37. Sannita WG, Carozzo S, Orsini P, Domenici L, Porciatti V, Fioretto M, Garbarino S, Sartucci F. *"Gamma" band oscillatory response to chromatic stimuli in volunteers and patients with idiopathic Parkinson's disease*. Vision Res. 2009; 49:726-34.
38. Abedul J, Kolle RU, Kunkel M. *Acquired color deficiency in patients with Parkinson's disease*. Vision Research. 1998; 38(21): 3421-26.
39. Diederich NJ, Raman R, Leurgans S, Goetz CG. *Progressive worsening of spatial and chromatic processing deficits in Parkinson disease*. Arch Neurol. 2002; 59(8):1249-52.
40. Cronin-Golom A, Corkin S, Rizzo JF, Cohen J, Growdon JH, Banks KS. *Visual dysfunction in Alzheimer's disease: Relation to Normal Aging*. Ann Neurol. 1991; 29(1):41-52.
41. Silva MF, Faria P, Regateiro FS, Foriaz V, januario C, Freire A, Castelo-Franco M. *Independent patterns of damage within magno-, parvo- and koniocellular pathways in Parkinson's disease*. Brain. 2005; 128(10):2260-71.
42. Alizadeh-Ebadi M, N Markowitz S, Shima N. *Background chromatic contrast preference in cases with age-related macular degeneration*. J Optom. 2013; (6):80-84.