

## MODIFICAZIONI DELLA SUPERFICIE OCULARE NEL SOGGETTO CON MORBO DI PARKINSON

Giuseppe CHISARI, Clara Grazia CHISARI, Luigi RAMPELLO\*, Liborio RAMPELLO\*, Michele REIBALDI\*\*

Centro di Microbiologia della Superficie Oculare - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Catania

\* Clinica Neurologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Catania

\*\* Clinica Oculistica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Catania

### ABSTRACT

**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 morbo of Parkinson possible and dry eye syndrome. **Methods:** 40 patients (14 F- 26 M mean age 67.5+/- 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 8.9 - 11.6; Schirmer II 7.9 - 10.8 ; BUT 7.5 - 10.8 before and after the treatment respectively. The colture examinations show an initial bacterial increase of 35 strains (43.7%) compared to 18 (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.

*Ottica fisiopat 2011; XVI: 163-169*

163

### INTRODUZIONE

L'occhio secco è una patologia caratterizzata da una alterazione del film lacrimale causata da una 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>7,8,9,10,11,12,13,14</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 di monitor, ecc. In condizioni fisiologiche la secrezione lacrimale è circa 1 microlitro al minuto. Questa struttura è costituita da una serie di sostanze eterogenee (lipidi, protidi, mucina, acqua, ecc.) che si integrano e cooperano tra loro per garantire il

### AUTORE CORRISPONDENTE:

Giuseppe Chisari  
Via S. Sofia, 78  
Centro di  
Microbiologia  
della Superficie  
Oculare -Azienda  
Ospedaliero  
Universitaria  
Policlinico di Catania  
95123 Catania  
gchisari@unicit.it

### PAROLE CHIAVE:

morbo di  
Parkinson;  
occhio secco;  
carbossimetil-  
cellulosa.

### KEY WORDS:

Morbo of  
Parkinson; dry eye;  
carboxymethyl-  
cellulose.

benessere e la funzionalità dell'intero bulbo oculare<sup>1,2,3,4,5,6</sup>. Nei soggetti con morbo di Parkinson si può osservare un'alterazione del film lacrimale con un conseguente possibile danno alla superficie oculare e caratterizzato da sintomi di discomfort oculare<sup>15,16,17,18,19</sup>. Recenti studi<sup>20,21,22,23</sup> hanno dimostrato come l'aumento di alcune componenti del film lacrimale, in tali soggetti causi una riduzione della sua stabilità. 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 carbossimetilcellulosa sodica allo 0.5%.

## MATERIALI E METODI

### Pazienti

Sono stati ammessi allo studio 40 pazienti con morbo di Parkinson possibile (variante della malattia di Parkinson caratterizzata da presenza di almeno 2 dei 4 segni cardinali secondo la United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank) 14 F e 26 M, età media di 67.5 (Tab. 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>24</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 carbossimetilcellulosa sodica 0.5% CMC, eritrolo, L-carnitina, glicerina, purite® (OPTIVE®, Allergan), 1 goccia 3 volte /in entrambi gli occhi/ die per 28 giorni.

### Criteri di inclusione

- Soggetti con morbo di Parkinson, con segni e sintomi di discomfort oculare (bruciore, sensazione di corpo estraneo, secchezza e prurito).
- Soggetti con almeno tre dei quattro criteri 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.

### 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 Jones (mm/3')

**Tabella 1**

**Caratteristiche demografiche dei pazienti che hanno completato lo studio**

Pazienti n°	N°. occhi	Sesso		Età	Range
		M	F		
40	80	26	14	67.5	51-78

- Tempo di rottura del film lacrimale (BUT, sec)
- Tampone congiuntivale per ricerca batteri aerobi ed anaerobi.

**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 Jones (T. 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 si valuta la porzione di carta imbevuta (valori normali superiori o uguali a 10 mm).

**Test di BUT**

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", 4<sup>th</sup> 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 inseriti nel nostro studio, dopo trattamento con carbossimetilcellulosa sodica allo 0.5% collirio (OPTIVE®) 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 8.9 mm - 11.6 mm;

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

N° pazienti (40)	N° occhi (80)	Prima		Dopo	
		N°	%	N°	%
Esami colturali	80	35	43.7	18	22.5

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

Microrganismi	Prima	Dopo
Aerobi	28	19
Anaerobi	18	9
Totale ceppi	46	28

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

Microrganismi	Prima		Dopo	
	N°	%	N°	%
<i>S. epidermidis</i>	14	30.5	14	50.0
<i>S. aureus</i>	8	17.4	3	10.7
<i>S.pneumoniae</i>	2	4.3	1	3.6
<i>S.pyogens</i>	2	4.3	1	3.6
<i>H. influenzae</i>	2	4.3	-	-
Sub totale aerobi	28		19	
<i>Peptococcus spp.</i>	9	19.6	6	21.4
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	6	13.1	2	7.1
<i>Propionibacterium spp.</i>	3	6.5	1	3.6
Sub totale anaerobi	18		9	
Totale ceppi (aerobi+anaerobi)	46	100	28	100

Jones 7.9 mm - 10.8 mm; BUT 7.5 sec - 10.8 sec. Gli esami colturali hanno complessivamente evidenziato una crescita batterica iniziale di 35 (43.7%) ceppi in paragone a 18 ceppi (22.5%) osservati dopo il trattamento (Tab. 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 28 a 19 ceppi e per gli anaerobi da 18 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 14 ceppi (30.5%) a 14 (50.0%); per lo *S.aureus* da 8 (17.45) a 3 (10.7%), mentre per il resto degli isolamenti si evidenzia una riduzione

fig. 1

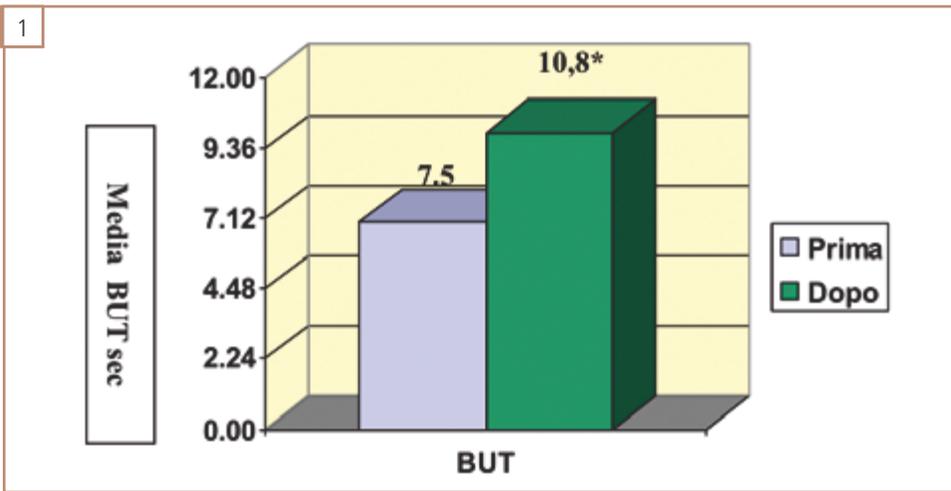


fig. 1

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

fig. 2

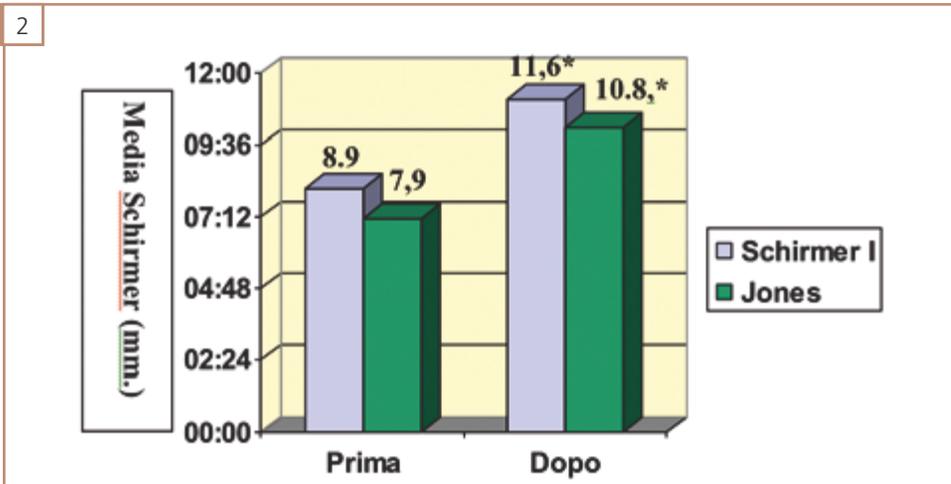


fig. 2

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

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 lo Peptococcus spp. Da 9 ceppi (19.6%) a 6 (21.4%); lo Peptostreptococcus ssp. Da 6 (13.6%) a 2 (7.1%); il Propionibacterium da 3 (6.5%) a 1 (3.6%).

I dati dei parametri clinici (Fig. 1 e 2) Schirmer I, Jones e BUT, 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 scostava molto dalla media. È stato ritenuto opportuno

applicare il T di Student in quanto trattasi di classi di campioni (dati appaiati) abbastanza omogenee. 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.

La significativa modificazione dei test lacrimali (Schirmer I, Jones 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 morbo di Parkinson. L'attività indiretta di questa molecola nel ripristino del microbiota normale oculare, caratterizzato dall'incremento della percentuale di batteri normali abitatori della 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 dalle 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 morbo di Parkinson, questo grazie anche ai suoi soluti compatibili che agendo in profondità ristabiliscono un ottimo equilibrio osmotico e un conseguente prolungato comfort. Come è stato in precedenti ricerche confermato<sup>1,2</sup> un film lacrimale stabile è il risultato dell'equilibrio di una serie di funzioni complesse messe in atto dal sistema della superficie oculare. Un ambiente idoneo per pH, concentrazione elettrolitica, umidità relativa e presenza degli elementi nutritivi fondamentali è indispensabile perché la superficie oculare possa svolgere le sue principali funzioni assieme ad una integrazione della normale flora batterica che esercita un'azione diretta ed indiretta di difesa della stessa superficie. Infatti, la funzione di barriera fisica ed immunologica da parte dell'epitelio della superficie oculare

è assicurata dalla stretta giunzione delle cellule epiteliali che determina appunto l'effetto barriera versus i batteri patogeni. È stato dimostrato da diversi studi<sup>1,2,3,5</sup>, che se l'osmolarità lacrimale aumenta cronicamente può determinare dei danni alle cellule dell'epitelio della superficie oculare. Alla luce di questi nostri risultati si individua nella carbossimetilcellulosa sodica in collirio un'attività diretta nella normalizzazione dei parametri clinici del film lacrimale ed un'attività indiretta nel ripristino dell'ecologia microbiologica della superficie oculare nel soggetto con morbo di Parkinson.

## RIASSUNTO

*Introduzione.* 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 morbo di Parkinson.

*Metodo.* 40 soggetti con morbo di Parkinson (14 F-26 M età media 67.5 +/- 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 state 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 la terapia. 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 8.9 - 11.6; Schirmer II 7.9 - 10.8; BUT 7.5 - 10.5. Gli esami colturali hanno complessivamente evidenziato una crescita batterica iniziale di 35 (43.7%) ceppi in paragone a 18 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.*

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Agostino R, Bologna M, Dinapoli L, Gregori B, Fabbrini G, Accornero N, Berardelli A. *Voluntary, spontaneous, and reflex blinking in Parkinson's disease.* *Mov Disord* **23**(5): 669-675, 2008
- 2 Aragona O, Di Stefano G, Ferreri G, Ferreri F. *Hypotonic Hyaluronate treatment in type 1 insulin dependent diabetic patients.* *Arvo* 2000
- 3 Chisari G, Reibaldi M, Sanfilippo M. *Studio dell'ecosistema oculare esterno nei pazienti diabetici con iposecrezione.* *Ann Ophthalmol Clin Oculist CXXVII*, **2-3**: 113-122, 2001
- 4 Chisari G, Reibaldi M, Sanfilippo M. *Evoluzione del panorama etiologico delle infezioni oculari esterne.* *Boll Oculistica* **81**: 3351-3361, 2002
- 5 Chisari G, Cavallaro G, Reibaldi M. *Effect of presurgical antimicrobial prophylaxis on ocular flora.* *International Journal Pharmacology and Therapeutics* **32**: 35-38, 2004
- 6 Chisari G, Reibaldi M, Russo A, Sanfilippo M. *Alterazioni dell'ecosistema oculare nel paziente diabetico.* *Boll di Oculistica* **83**: 33-36, 2004
- 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* **XIV**(3): 197-202, 2009
- 8 Harriet J, Kuonem D, Kuonem VJ. *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* **124**: 723-728, 1997
- 10 Brewitt H, Sistani F. *Dry eye disease: the scale of the problem.* *Surv Ophthalmol* **45**(suppl 2): 199-202, 2001
- 11 Multi-sponsor surveys, Inc, Gallup study of the dry eye sufferers. Princeton, NJ August 2004
- 12 Market Scope. Report on the global Dry Eye Market. St. Luis, Mo. Market Scope, July 2004
- 13 Moss SE, Klein R, Klein BE. *Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome.* *Arch Ophthalmol* **118**(9): 1264-1268, 2000
- 14 Ozdemir M, Buyukbese MA, Cetinkaya A, Ozdemir G. *Risk factors for ocular surface disorders in patients with diabetes mellitus.* *Diabetes Res Clin Pract* **59**(3): 195-199, 2003
- 15 Sheppard JD. *Guidelines for the treatment of chronic dry eye disease.* *Manag Care* **12**: 20-25, 2003
- 16 Chaudhuri KR, Schapira AHV. *Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment.* *Lancet Neurol* **8**: 464-474, 2009
- 17 Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM. *Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria.* *Lancet Neurol* **8**: 1150,1157, 2009
- 18 Harriet J Davidson and Vanessa J. Kuonem. *The tear film and ocular mucins.* *Veterinary Ophthalmology* vol 4: Issue 2, 2004
- 19 Maetzler W, Liepelt I, Berg D. *Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers.* *Lancet Neurol* **8**: 1158-1171, 2009
- 20 Manucci LL et al. *Evulsion 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* **14**: 892-898, 2000
- 21 Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. *The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five-year review.* *Cornea* **19**: 644-649, 2000
- 22 Nichols KK. *Patient-reported symptoms in dry eye disease.* *Ocul Surf* **4**: 137-145, 2006
- 23 Stefanova N, Bücke P, Duerr S., Wenning GC., *Multiple system atrophy: an update.* *Lancet Neurol* **8**: 1172-78, 2009
- 24 Tamer C, Melek IM, Duman T, Oksüz H. *Tear film tests in Parkinson's disease patients.* *Ophthalmology* **112**(10): 1795-1799, 2005 Oct
- 25 Van Bijsterveld PO. *Diagnostic Test in the sicca Syndrome.* *Arch Ophthalmol* **82**: 10-14, 1969