

Javier Obis Alfaro

# Alteraciones de la función visual y la estructura neuroretiniana en la Enfermedad de Parkinson

Departamento  
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es  
SATUÉ PALACIÁN, MARÍA  
GARCIA MARTIN, ELENA

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN VISUAL Y LA  
ESTRUCTURA NEURORRETINIANA EN LA  
ENFERMEDAD DE PARKINSON

Autor

Javier Obis Alfaro

Director/es

SATUÉ PALACIÁN, MARÍA  
GARCIA MARTIN, ELENA

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2019





# Alteraciones de la función visual y la estructura neurorretiniana en la Enfermedad de Parkinson

Universidad de Zaragoza. Facultad de Medicina.  
Departamento de Cirugía, Obstetricia y Ginecología.  
Servicio de Oftalmología.

Trabajo de Investigación presentado por el Licenciado en Medicina y Cirugía

**Javier Obis Alfaro**

para optar al grado de doctor

Directores: **Elena García Martín**  
Doctora en Medicina y Cirugía.  
Profesora asociada de la Universidad de Zaragoza.  
Servicio de Oftalmología Hospital Universitario Miguel Servet.  
Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS).

**María Satué Palacián**  
Doctora en Medicina y Cirugía.  
Servicio de Oftalmología Hospital Universitario Miguel Servet.  
Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS).

Tutor: **Vicente Polo Llorens**  
Doctor en Medicina y Cirugía.  
Profesor titular de la Universidad de Zaragoza.  
Servicio de Oftalmología Hospital Universitario Miguel Servet.  
Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS).

La presente tesis doctoral ha sido estructurada siguiendo la normativa para las tesis por compendio de publicaciones. Los artículos incluidos en ella pertenecen a la misma línea de investigación y han sido publicados previamente.

A continuación, se detallan los cuatro artículos que constituyen el cuerpo de la tesis:

1. Satue M, Rodrigo MJ, Obis J, Vilades E, Gracia H, Otin S, Fuertes MI, Alarcia R, Crespo JA, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Garcia-Martin E. Evaluation of progressive visual dysfunction and retinal degeneration in patients with Parkinson's Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Feb 1;58(2):1151-1157.
2. Satue M, Obis J, Alarcia R, Orduna E, Rodrigo MJ, Vilades E, Gracia H, Otin S, Fuertes MI, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Garcia-Martin E. Retinal and choroidal changes in patients with Parkinson's Disease detected by Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Curr Eye Res*. 2018 Jan;43(1):109-115.
3. Obis J, Garcia-Martin E, Orduna E, Vilades E, Alarcia R, Rodrigo MJ, Pablo LE, Polo V, Larrosa JM, Satue M. Reproducibility of retinal and choroidal measurements using Swept-Source Optical Coherence Tomography in patients with Parkinson's disease. *Arq Bras Oftalmol*. 2019 (en prensa)
4. Obis J, Satue M, Alarcia R, Pablo LE, Garcia-Martin E. Update on visual function and choroidal-retinal thickness alterations in Parkinson's Disease. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2018 May;93(5):231-238.

D<sup>a</sup>. ELENA GARCÍA MARTÍN, Doctora en Medicina y Cirugía, facultativo especialista en Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet, y profesora asociada de la Universidad de Zaragoza.

Certifica:

Que el trabajo de investigación titulado “Alteraciones de la función visual y la estructura neurorretiniana en la Enfermedad de Parkinson” que presenta JAVIER OBIS ALFARO, Licenciado en Medicina y Cirugía, para optar al GRADO DE DOCTOR, fue realizado bajo mi dirección, se ajusta al proyecto de tesis presentado con anterioridad y doy mi autorización para su defensa como tesis por compendio de publicaciones.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza, a 8 de febrero de 2019.

Fdo. Dra. Elena García Martín

D<sup>a</sup>. MARÍA SATUÉ PALACIÁN, Doctora en Medicina y Cirugía y facultativo especialista en Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet.

Certifica:

Que el trabajo de investigación titulado “Alteraciones de la función visual y la estructura neurorretiniana en la Enfermedad de Parkinson” que presenta JAVIER OBIS ALFARO, Licenciado en Medicina y Cirugía, para optar al GRADO DE DOCTOR, fue realizado bajo mi dirección, se ajusta al proyecto de tesis presentado con anterioridad y doy mi autorización para su defensa como tesis por compendio de publicaciones.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza, a 8 de febrero de 2019.

Fdo. Dra. María Satué Palacián

## ÍNDICE

Abreviaturas .....	6
1. Introducción .....	7
2. Justificación del tema .....	25
3. Hipótesis de trabajo .....	28
4. Objetivos .....	30
5. Relación de las publicaciones que componen la tesis .....	33
6. Metodología .....	41
7. Resultados y discusión .....	64
8. Aportaciones del doctorando .....	118
9. Limitaciones del estudio .....	122
10. Conclusiones .....	125
11. Bibliografía .....	128
12. Renuncia de los coautores no doctores.....	135

## ABREVIATURAS

AV: agudeza visual

CCG: capa de células ganglionares

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina

COV: coeficiente de variación

EP: enfermedad de Parkinson

OCT: tomografía de coherencia óptica

PIO: presión intraocular

SC: sensibilidad al contraste

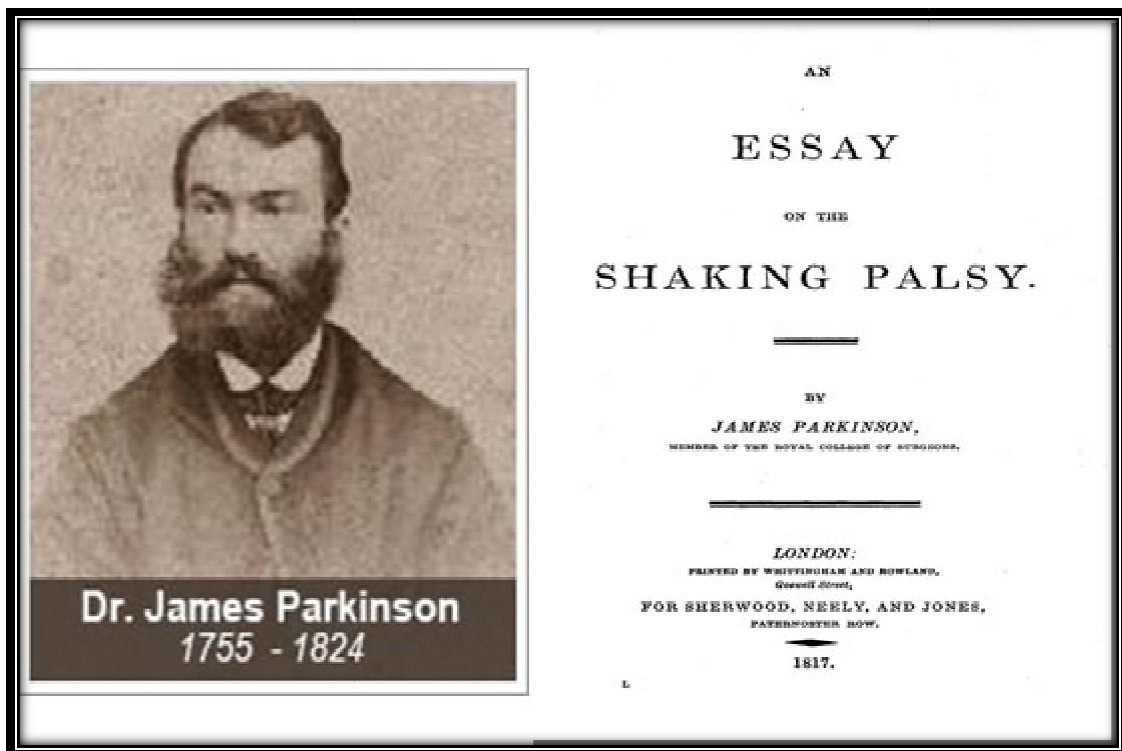
SD-OCT: tomografía de coherencia óptica de dominio espectral

SS-OCT: tomografía de coherencia óptica swept source

# 1. INTRODUCCIÓN

El tema principal de las cuatro publicaciones que componen esta tesis doctoral se centra en el estudio de la afectación de la función visual en estadios precoces de la enfermedad de Parkinson (EP), así como en el estudio de las capas de la retina y la coroides en el área macular y peripapilar en pacientes con esta enfermedad, con el fin de aportar una nueva perspectiva para mejorar el seguimiento y monitorización de estos pacientes.

La EP es un proceso neurodegenerativo que causa una pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas, principalmente en la sustancia negra de los ganglios basales cerebrales (*Figura 1*). El daño neuronal se debe a la formación de cuerpos de Lewy por acumulación de alfa-sinucleína, entre otros múltiples procesos. (1)



*Figura 1.* El médico británico James Parkinson describió por primera vez la enfermedad en 1817, denominándola “parálisis agitante”

### 1.1 ETIOPATOGENIA

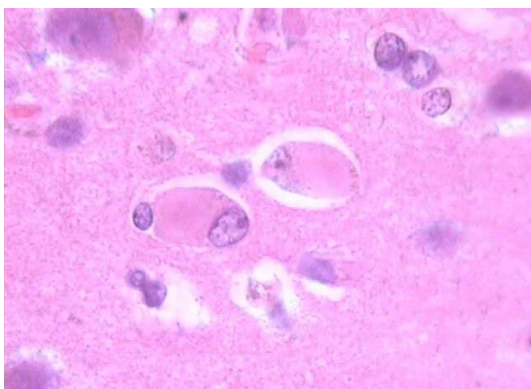
Se trata de una enfermedad de causa todavía desconocida, aunque se están realizando grandes avances para comprender sus mecanismos



fisiopatológicos. El principal mecanismo es la depleción de dopamina en los ganglios basales cerebrales, lo cual altera la conexión con el tálamo y la corteza motora, siendo esta la causa de los síntomas del parkinsonismo. (2) El cerebro cuenta con mecanismos compensadores como el aumento de la producción de dopamina por parte de las restantes neuronas sanas, la disminución de la recaptación de dopamina en las uniones sinápticas y el aumento de receptores dopaminérgicos. Estos mecanismos compensadores pueden paliar la clínica en las fases iniciales de la enfermedad, pero fracasan conforme ésta avanza. (3)

Es típico encontrar en cortes de cerebros de pacientes con EP zonas de gliosis, despigmentación y pérdida neuronal en la sustancia negra y en el locus ceruleus. (4)

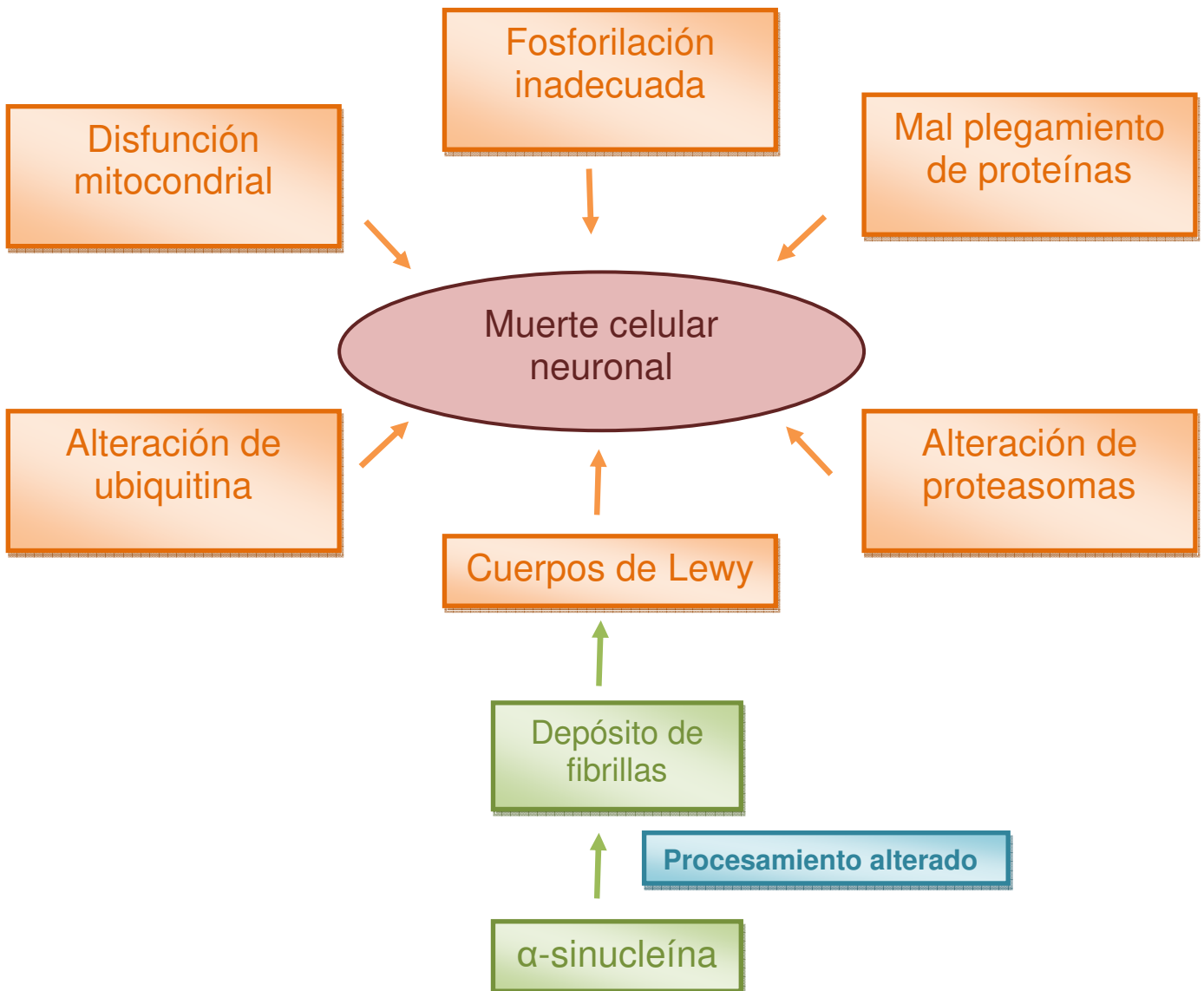
Los cuerpos de Lewy (*Figura 2*) se consideran el hallazgo patológico típico de la EP, aunque no son específicos de esta enfermedad. Son inclusiones intracitoplasmáticas neuronales redondeadas eosinófilas compuestas principalmente por alfa-sinucleína y ubiquitina, además de otras proteínas. Se pueden encontrar en estructuras como la sustancia negra, el núcleo basal de Meynert, el locus ceruleus, los ganglios simpáticos, el núcleo dorsal vagal, el plexo mientérico del intestino y el plexo simpático cardiaco. Tradicionalmente se ha creído que los cuerpos de Lewy son tóxicos, sin embargo, algunos estudios sugieren que podrían ser en realidad neuroprotectores. (5)



*Figura 2.* Se observan dos cuerpos de Lewy, que muestran las características histoquímicas descritas en el texto

Se ha propuesto que la patología afectaría inicialmente al troncoencéfalo y el bulbo olfatorio, extendiéndose después a los ganglios basales y otras estructuras cerebrales. Se cree que los mecanismos causales de la

neurodegeneración son la alteración del procesado de proteínas, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, inflamación, y factores gliales entre otros, que acabarían causando apoptosis neuronal (*Figura 3*). Estos mecanismos tendrían una base genética y estarían influidos por factores ambientales. Se han detectado mutaciones en algunos genes que producirían alteraciones en el plegamiento de la alfa-sinucleína, lo que causaría su agregación, produciendo toxicidad neuronal. (6)



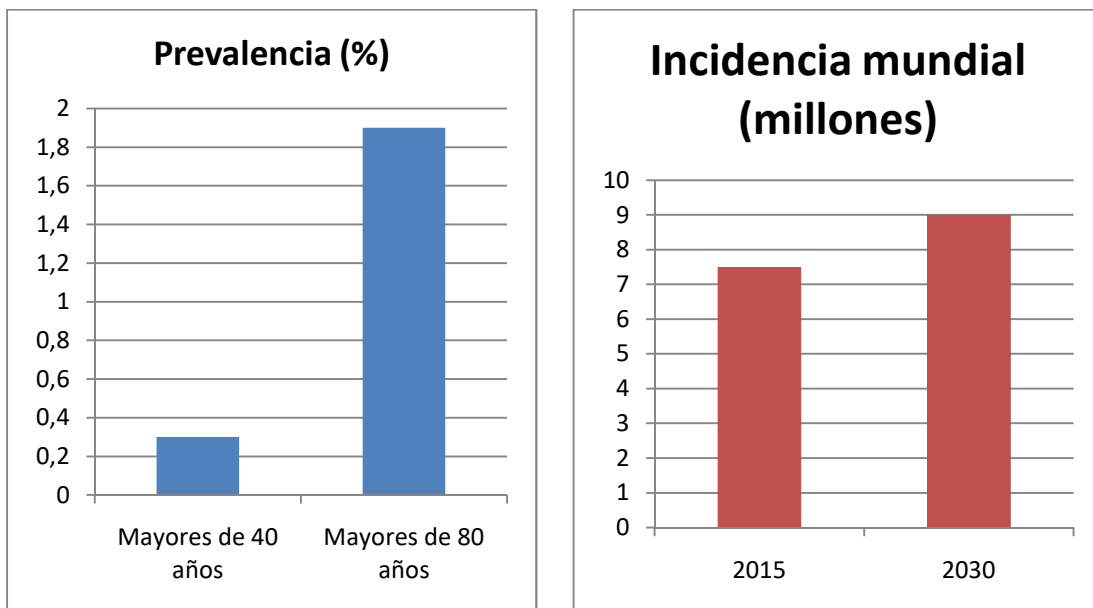
*Figura 3.* Esquema de la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson

La mayoría de los casos de EP parecen ser esporádicos, aunque existe evidencia de la influencia genética, sobre todo en pacientes menores de 50

años. El 20-25% de los pacientes con EP tienen al menos un familiar de primer grado con EP, y en familiares de pacientes con EP el riesgo de desarrollar la enfermedad es 2.3 veces mayor que en la población normal. Además, existen formas familiares de parkinsonismo, que pueden tener herencia autosómica dominante, autosómica recesiva y ligada al X. Se han descrito mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa, de la alfa-sinucleína y de otras proteínas citoplasmáticas, así como mutaciones mitocondriales. (7)

## 1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia mundial de la EP se estima en un 0,3% de la población mayor de 40 años, lo cual supondrían unos 7,5 millones de personas. En población de 80 años o más, la prevalencia alcanzaría el 1,9%. Para el año 2030, se espera que la prevalencia de la EP sea de 9 millones de personas en el mundo (*Figura 4*). La incidencia varía de 8 a 18,6 por 100.000 personas-año. (8)



*Figura 4.* Las gráficas muestran la prevalencia actual según grupo de edad y la evolución prevista para la incidencia mundial de la enfermedad de Parkinson.

Existe evidencia consistente de que la edad avanzada y la historia familiar de EP son un factor de riesgo para el desarrollo de EP, mientras que el

tabaquismo es un factor protector. Sin obtenerse hallazgos concluyentes, se han propuesto otros posibles factores de riesgo como exposición a metales pesados y pesticidas, factores alimenticios y el peso corporal elevado. Otros posibles factores protectores no demostrados serían la ingesta de cafeína y la actividad física. (9)

### 1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS (*Figura 5*)

Respecto a la clínica, los síntomas principales se relacionan con alteraciones del movimiento como bradicinesia, temblor de reposo, rigidez o inestabilidad postural.

Asimismo, se producen síntomas no motores como demencia, depresión y alteraciones del sistema nervioso autónomo. (10)

La visión es uno de los sistemas no motores que se alteran en la EP. Especialmente afectado se ve el campo visual correspondiente al área foveal. También pueden producirse manifestaciones como sequedad ocular, glaucoma, visión borrosa, disminución de la sensibilidad al contraste, disminución de las sacadas, alteración del reflejo vestibuloocular, limitación de la mirada superior y la convergencia, apraxia de la apertura palpebral y disminución del parpadeo o alucinaciones visuales. (11)

Especialmente relevantes son las alteraciones cognitivas y la demencia. Se ha descrito que esta última tiene una prevalencia en pacientes con EP del 41%, y parece ser un indicador independiente de mortalidad en la EP. La psicosis aparece en un 20-40% de los pacientes en tratamiento con medicamentos antiparkinsonianos y también se ha relacionado con un aumento del riesgo de mortalidad; puede presentar alucinaciones, de las cuales, las visuales son las más frecuentes. (12)

Además, pueden presentar múltiples síntomas como trastornos del estado de ánimo (incluidos depresión, ansiedad y apatía), trastornos del sueño (como síndrome de piernas inquietas, insomnio o somnolencia diurna), fatiga,

alteraciones del sistema nervioso autónomo (con hipotensión ortostática, disfunción sexual, estreñimiento, disfagia, dificultades urinarias y diaforesis), alteración del olfato, seborrea, dolor y disestesia.

De todos estos síntomas no motores, según una encuesta realizada a pacientes con EP, los más incapacitantes son el dolor, los trastornos del estado de ánimo y los trastornos del sueño. (13)

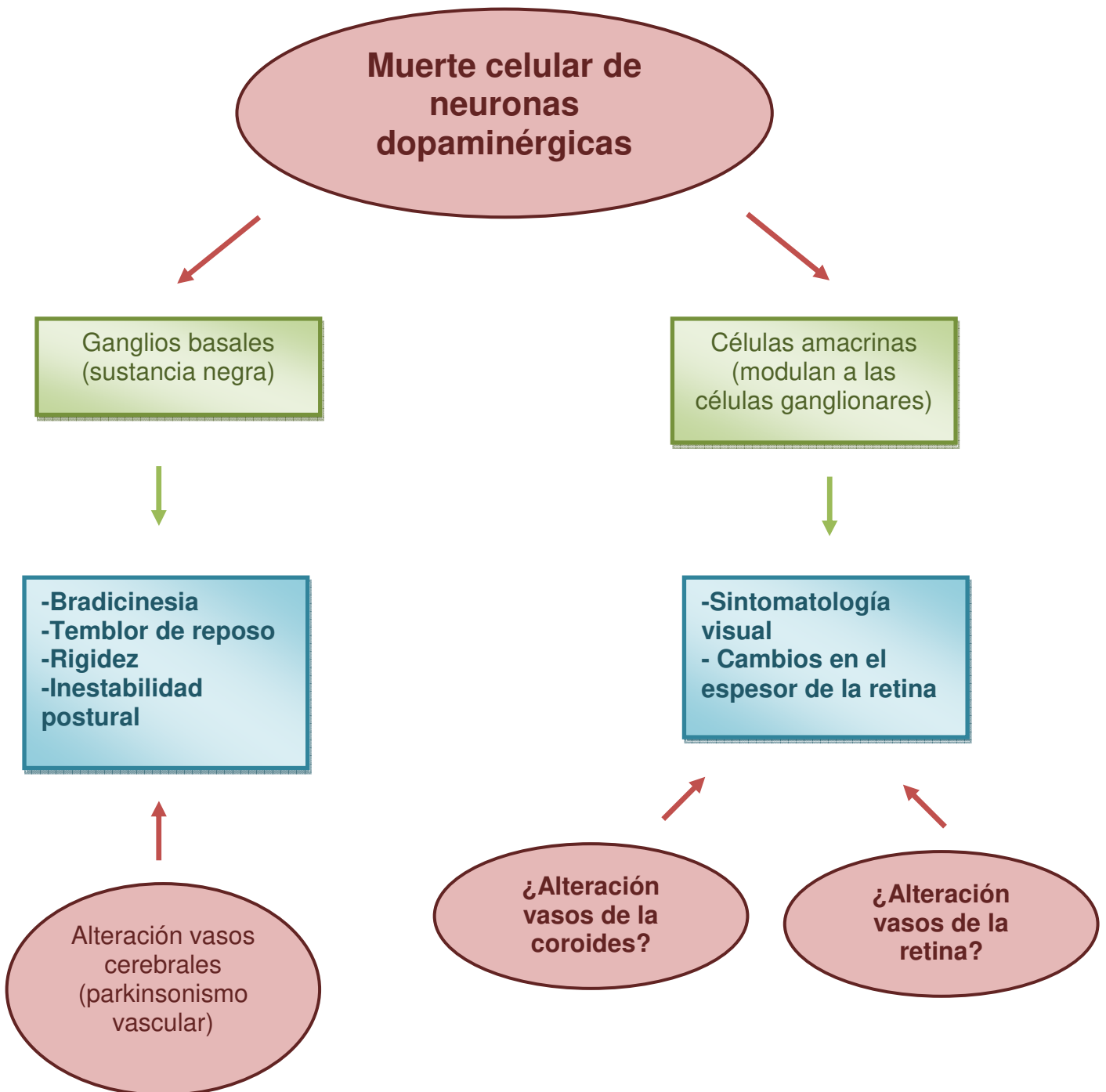


Figura 5. Esquema de las alteraciones patológicas causadas por la enfermedad

de Parkinson y sus repercusiones clínicas, tanto a nivel sistémico como oftalmológico

#### 1.4 PRONÓSTICO

En cuanto al pronóstico, cabe remarcar que, a los 10 años de evolución de la enfermedad, el 55% de los pacientes han fallecido, el 68% han desarrollado inestabilidad postural y el 46% han desarrollado demencia; mientras que el 23% de los pacientes sobreviven más de 10 años sin desarrollar inestabilidad postural ni demencia. La mortalidad en pacientes con EP se ve levemente aumentada respecto a controles de la misma edad. (14)

#### 1.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EP es clínico. La Movement Disorder Society requiere la presencia de parkinsonismo motor (definido como bradicinesia más temblor de reposo o rigidez) y la ausencia de criterios de exclusión (diversos signos específicos de otras enfermedades que cursan con parkinsonismo). Además, establece criterios que apoyarían el diagnóstico, como la buena respuesta clínica a fármacos dopaminérgicos, la pérdida del olfato o la denervación simpática del corazón detectada mediante escintigrafía. (10) Comparado con el *gold standard* de la anatomía patológica neurológica, la precisión diagnóstica de los criterios clínicos en la visita inicial, en fases precoces de la enfermedad, se sitúa en torno al 80%. (15)

*Tabla 1.* Criterios diagnósticos de enfermedad de Parkinson según la Movement Disorder Society

---

El criterio esencial es el parkinsonismo, definido como bradicinesia y al menos uno de: temblor de reposo o rigidez

---

- EP clínicamente ESTABLECIDA: (deben cumplirse los tres)

1. Ausencia de criterios de exclusión absolutos
2. Al menos dos criterios de apoyo

### 3. Ausencia de señales de alerta

---

- EP clínicamente **PROBABLE**:

1. Ausencia de criterios de exclusión absolutos
2. Presencia de señales de alerta contrarrestadas por criterios de apoyo:
  - si está presente una señal de alerta, también tiene que haber, al menos, un criterio de apoyo
  - si hay dos señales de alerta, se necesitan, al menos, dos criterios de apoyo
  - no están permitidas más de dos señales de alerta

---

- Criterios de **APOYO**:

1. Respuesta beneficiosa clara y considerable a la terapia dopaminérgica. Con el tratamiento inicial, el paciente consigue un nivel de funcionalidad normal o casi normal. En ausencia de documentación clara de la respuesta inicial, se puede clasificar como respuesta considerable cuando se da:
  - marcada mejoría con aumentos de dosis o marcado empeoramiento cuando la dosis disminuye. Los cambios leves no califican. esto puede documentarse objetivamente (> 30 % en UPDRS III con cambio en el tratamiento) o subjetivamente (historia claramente documentada por el paciente o un cuidador fiable de los cambios)
  - marcadas e inequívocas fluctuaciones on/off, que incluyan, en algún momento, deterioro fin de dosis
2. Presencia de discinesias inducidas por levodopa
3. Temblor de reposo en una extremidad clínicamente documentado (ya sea en el pasado o en el examen actual)
4. Presencia de pérdida olfatoria y/o denervación simpática cardíaca en escintigrafía MIBG

---

- Criterios de **EXCLUSIÓN ABSOLUTOS**: (cualquiera de ellos excluye EP)

1. Anomalías cerebelosas inequívocas, como marcha cerebelosa, ataxia de las extremidades o alteraciones oculomotoras de tipo cerebeloso (por ejemplo, nistagmo con mirada sostenida, sacudidas de onda cuadrada, sacadas hipermétricas)
2. Parálisis supranuclear de la mirada vertical o ralentización de los movimientos sacádicos verticales descendentes

3. El diagnóstico, en los primeros 5 años de la enfermedad, de la variante conductual de demencia frontotemporal o afasia primaria progresiva probables, definidas de acuerdo con los criterios de consenso
  4. Parkinsonismo restringido a las extremidades inferiores durante más de 3 años
  5. Tratamiento con bloqueantes de receptores dopaminérgicos o depletores de dopamina en dosis-tiempo consistentes con parkinsonismo inducido por fármacos
  6. ausencia de respuesta observable con dosis altas de levodopa al menos en una fase moderada de la enfermedad
  7. Pérdida sensorial cortical inequívoca (p. ej., grafoestesia, estereognosia con modalidades sensitivas primarias intactas), apraxia ideomotora clara de una extremidad o afasia progresiva
  8. Neuroimagen funcional normal del sistema dopaminérgico presináptico
  9. La documentación de una condición alternativa capaz de producir parkinsonismo y plausiblemente conectada a los síntomas del paciente o síndrome alternativo a EP diagnosticado por un médico experto y basado en una completa evaluación diagnóstica
- 

- Señales de alerta (**RED FLAGS**)

1. Rápida progresión del deterioro de la marcha que lleve al uso regular de silla de ruedas en los 5 primeros años de la enfermedad
2. Ausencia completa de progresión de signos y síntomas motores en 5 o más años, salvo que la estabilidad esté relacionada con el tratamiento
3. Disfunción bulbar precoz: disfonía grave o disartria (habla ininteligible la mayor parte del tiempo) o disfagia grave (requiere alimentos blandos, sonda nasogástrica o alimentación por gastrostomía) en los primeros 5 años de enfermedad
4. Disfunción respiratoria inspiratoria: cualquier estridor inspiratorio diurno o nocturno o suspiros inspiratorios frecuentes
5. Insuficiencia autonómica severa en los primeros 5 años de la enfermedad. Esto puede incluir:
  - Hipotensión ortostática: disminución de al menos 30 mmHg en la presión arterial sistólica o 15 mmHg en la diastólica a los 3 minutos de adoptar la bipedestación, en ausencia de deshidratación, medicamentos u otras enfermedades que pudieran explicar la disfunción autonómica
  - Retención urinaria grave o incontinencia urinaria en los primeros 5 años de la enfermedad (con exclusión de incontinencia de esfuerzo de larga duración y

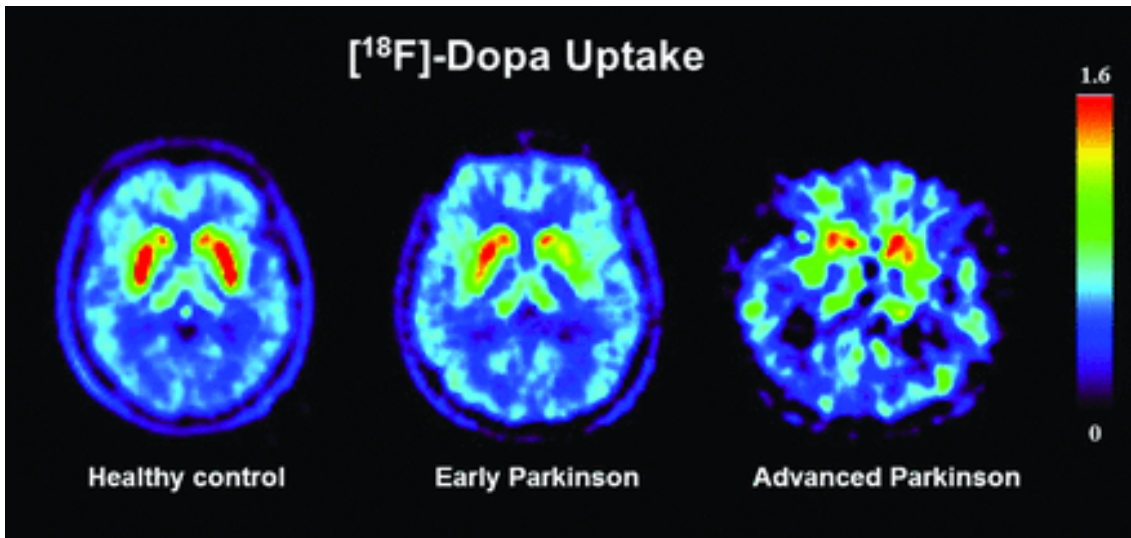


pequeña cantidad en las mujeres). En los hombres, la retención urinaria no debe ser atribuible a enfermedad de la próstata y se asociará con disfunción eréctil

6. Caídas recurrentes (más de una al año), debidas a alteración del equilibrio, en los primeros 3 años de enfermedad
  7. Anterocolis desproporcionado (disonía) o contracturas de las manos o de los pies dentro de los primeros 10 años de enfermedad
  8. Ausencia de cualquiera de los síntomas no motores comunes de la enfermedad después de 5 años de evolución. Estos incluyen la disfunción del sueño (insomnio de mantenimiento, somnolencia diurna excesiva, trastorno de conducta del sueño rem), disfunción autonómica (estreñimiento, urgencia urinaria durante el día, ortostatismo sintomático), hiposmia o disfunción psiquiátrica (depresión, ansiedad o alucinaciones)
  9. Signos piramidales no explicables por otra causa y definidos como debilidad piramidal o hiperreflexia patológica evidente (excluyendo leve asimetría de reflejos y respuesta plantar extensora aislada)
  10. Parkinsonismo asimétrico: el paciente o el cuidador informan de la aparición de los síntomas de forma simétrica y no se observa asimetría en el examen clínico
- 

A pesar de la existencia de múltiples pruebas de imagen neurológicas y del rápido desarrollo que están experimentando actualmente, estos test suelen ser poco útiles en el diagnóstico de EP, y se suelen utilizar principalmente para descartar otras causas de parkinsonismo y anomalías estructurales específicas, no para confirmar el diagnóstico de la propia EP.

Entre las técnicas más relevantes cabe reseñar las secuencias de resonancia magnética sensibles a hierro, que detectan ausencia de hiperintensidad dorsolateral nigral; la tomografía de emisión de fotón único, que produce imágenes del transporte estriatal de dopamina; la tomografía por emisión de positrones, que detecta un descenso de la captación del trazador fluorodopa en el putamen y caudado (*Figura 6*); o la ecografía transcraneal, que detecta hiperecogenicidad de la sustancia negra. Sin embargo, sus hallazgos no son específicos de EP. (16)



*Figura 6. PET que muestra la reducción progresiva de la captación de fluorodopa por parte del putamen a lo largo de la enfermedad. Imagen obtenida de T.C. Booth, M. Nathan, A.D. Waldman, A.-M. Quigley, A.H. Schapira, J. Buscombe. The Role of Functional Dopamine-Transporter SPECT Imaging in Parkinsonian Syndromes. Am J Neuroradiol. 2015 Feb;36(2):236-44.*

Para apoyar el diagnóstico de la EP se pueden realizar otros test como el test del olfato o la escintigrafía miocárdica, que se consideran útiles para distinguir la EP de otras patologías que producen parkinsonismo. Estas alteraciones pueden ser precoces y preceder a las alteraciones motoras, y tienen una alta prevalencia en los pacientes con EP. (17, 18)

### 1.6 TRATAMIENTO (Tabla 2)

El tratamiento de la EP se basa en la levodopa o en fármacos dopaminérgicos como la bromocriptina, el pramipexol, el ropirinol, la rotigotina o la apomorfina inyectable. El objetivo es alcanzar la mínima dosis efectiva de medicación.

La combinación de levodopa con un inhibidor de la decarboxilasa (por ejemplo la carbidopa) es el tratamiento más efectivo, y debe introducirse cuando los síntomas afectan de forma notable a la calidad de vida del paciente, intentando ahorrarlos hasta entonces. (19)

Los agonistas dopaminérgicos también pueden usarse en fase precoz como monoterapia, y en fase avanzada en combinación con otros fármacos. Pueden

retrasar la necesidad de iniciar levodopa y la discinesia asociada a ésta, aunque su efectividad es algo menor. Las fluctuaciones motoras o fenómeno de wearing-off también son más frecuentes con la levodopa que con los agonistas dopaminérgicos. Ambos grupos farmacológicos presentan efectos secundarios similares como náuseas, vómitos, sueño, hipotensión ortostática, confusión y alucinaciones.

Los inhibidores de la monoaminoxidasa como la selegilina o la rasagilina han demostrado un efecto moderado.

En pacientes menores de 70 años cuyo síntoma principal es el temblor, se puede optar por anticolinérgicos como la amantadina.

Por otra parte, existen diversas terapias farmacológicas y distintas medidas no farmacológicas para tratar cada una de las manifestaciones no motoras comentadas antes, incluida la terapia emocional, el ejercicio y terapia física o la terapia del lenguaje, y la educación y el apoyo a la familia.

Además, existe la posibilidad de tratamientos quirúrgicos como la estimulación cerebral profunda en fases avanzadas de la enfermedad, que ha demostrado mejoría de la función motora en pacientes seleccionados. (20)

*Tabla 2.* Fármacos utilizados para las manifestaciones motoras de la EP

<b>FÁRMACO</b>	<b>POSOLOGÍA HABITUAL</b>	<b>EFECTOS ADVERSOS MÁS RELEVANTES</b>
<b>Rasagilina</b>	cada 24h	cefaleas, náuseas, pesadillas, TCI
<b>Levodopa/Carbidopa</b>	cada 8h	náuseas, hipotensión, fluctuaciones motoras
<b>Rotigotina</b>	cada 24h	náuseas, edema de EEII, somnolencia, TCI, rash
<b>Ropinirol</b>	cada 8h LE   cada 24h LR	náuseas, edema de EEII, somnolencia, TCI
<b>Pramipexol</b>	cada 8h LE   cada 24h LR	náuseas, edema de EEII, somnolencia, TCI
<b>Apomorfina subcutánea</b>	según prescripción	náuseas, hipotensión, TCI, nódulos
<b>Entacapona</b>	cada 8h	clínica gastrointestinal, orina rojiza
<b>Tolcapona</b>	cada 8h	hepatotoxicidad, clínica gastrointestinal
<b>Trihexifenidilo</b>	cada 8h	deterioro cognitivo, clínica gastrointestinal

*TCl: trastorno de control de impulsos*

*EEl: extremidades inferiores*

*LE: liberación estándar*

*LR: liberación retardada*

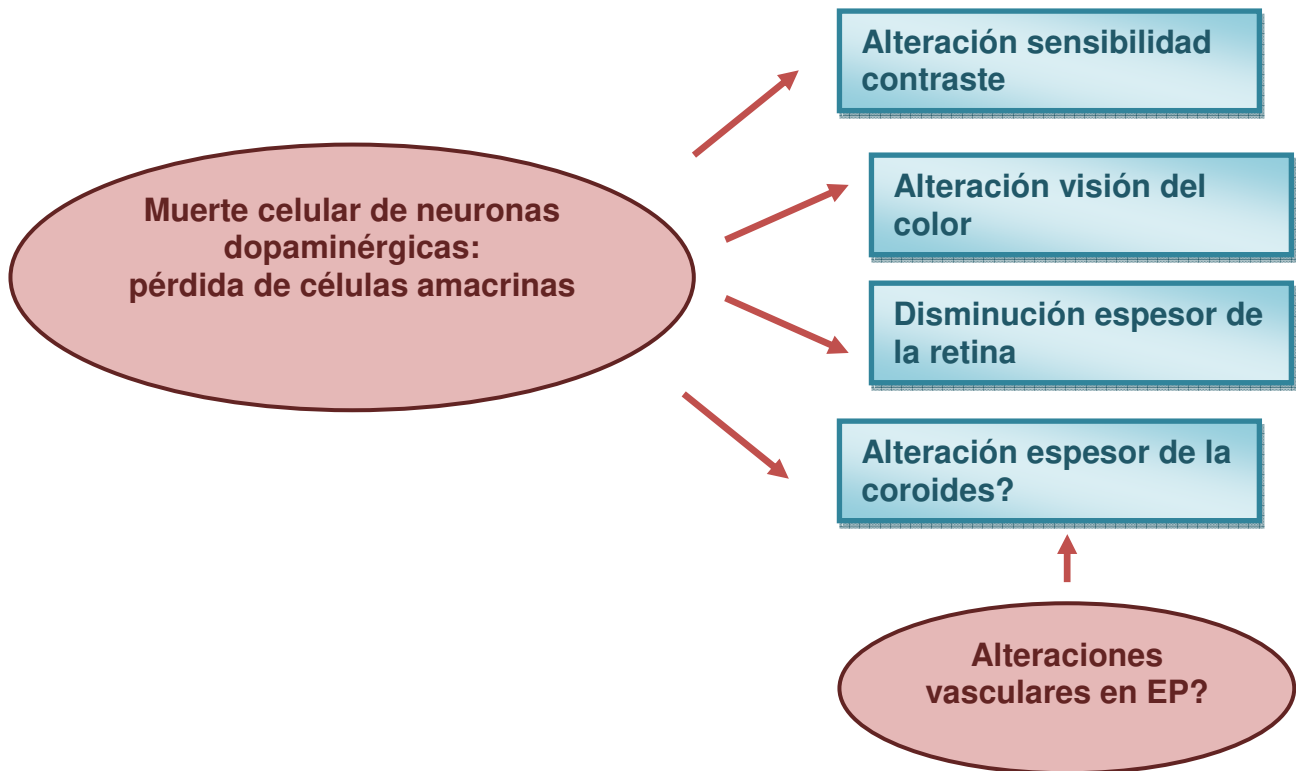
## 1.7 ENFERMEDAD DE PARKINSON Y VISIÓN (Figura 7)

Las células amacrinas son neuronas dopaminérgicas que se encuentran en la retina y se ven afectadas en la EP. (21) La degeneración de estas células produce una alteración de la sensibilidad al contraste y de la visión de los colores.

La pérdida de estas células también podría explicar una reducción del espesor de la retina, la cual se ha documentado mediante Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) en algunos estudios. (22, 23, 24) La afectación del espesor macular y de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en estos pacientes han sido hallazgos demostrados por diferentes estudios. (25, 26, 27) La CFNR se compone fundamentalmente de axones no mielinizados procedentes de las células ganglionares de la retina, por lo que las mediciones de su espesor aportan una valoración relativamente directa de los axones, y por lo tanto del daño axonal. Otros grupos, sin embargo, no han encontrado diferencias significativas en estos parámetros en la EP. (28, 29)

Respecto al espesor coroideo en la EP, la literatura que existe hasta la actualidad es escasa. Según un estudio previo realizado mediante OCT de dominio espectral, el espesor del plexo coroideo en estos pacientes podría estar también disminuido. (30)

La coroides es la red vascular que se encuentra entre la retina y la esclera y se encarga de abastecer de nutrientes y oxígeno a las capas externas de la retina. Por ello, alteraciones en la coroides pueden producir afectación sobre la retina. Últimamente se ha sugerido una influencia vascular en la evolución de la EP. Se ha observado que existe un aumento de la densidad de vasos no perfundidos en el cerebro de pacientes con EP, y se ha postulado que esto podría dar lugar a la pérdida neuronal. Sin embargo, los resultados no son concluyentes. (31)



*Figura 7.* Fisiopatología y clínica oftalmológica en EP

### 1.8 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

La Tomografía de Coherencia Óptica (OCT por sus siglas en inglés) es una técnica de imagen no invasiva que nos permite evaluar estructuras como la retina, la coroides o el nervio óptico. Produce imágenes con una definición de micras, de manera que permite medir in vivo y de forma rápida y fiable el espesor de las estructuras mencionadas. Ofrece un análisis cuantitativo y objetivo, independiente del examinador.

La OCT se basa en la evaluación de la dispersión y latencia sufridas por un haz de luz de longitud de onda conocida al atravesar un tejido, de forma que se trata de un sistema parecido a la ecografía, pero sustituyendo la fuente de ultrasonidos por una fuente luminosa. Hasta hace pocos años existían instrumentos de OCT de dominio tiempo y de dominio espectral.

La OCT apareció en 1991, utilizando el principio de la interferometría de baja coherencia. (32) Esta técnica se basa en separar un rayo de luz en dos haces y

hacer recorrer a cada uno de estos un camino diferente. Uno de los haces recorre un camino conocido (brazo de referencia) y el otro es dirigido hacia el objeto a estudio (brazo de prueba). Los dos haces son reflejados y regresan a un mismo punto, de manera que se comparan las interferencias que ha sufrido el haz que ha recorrido el camino conocido con las que ha sufrido el que ha recorrido el camino desconocido atravesando el objeto a estudio. Analizando las diferencias entre ellas, podemos inferir las modificaciones que el objeto a estudio ha producido en el haz de prueba, calculando así la intensidad y el retraso de la luz reflejada. (Figura 8)

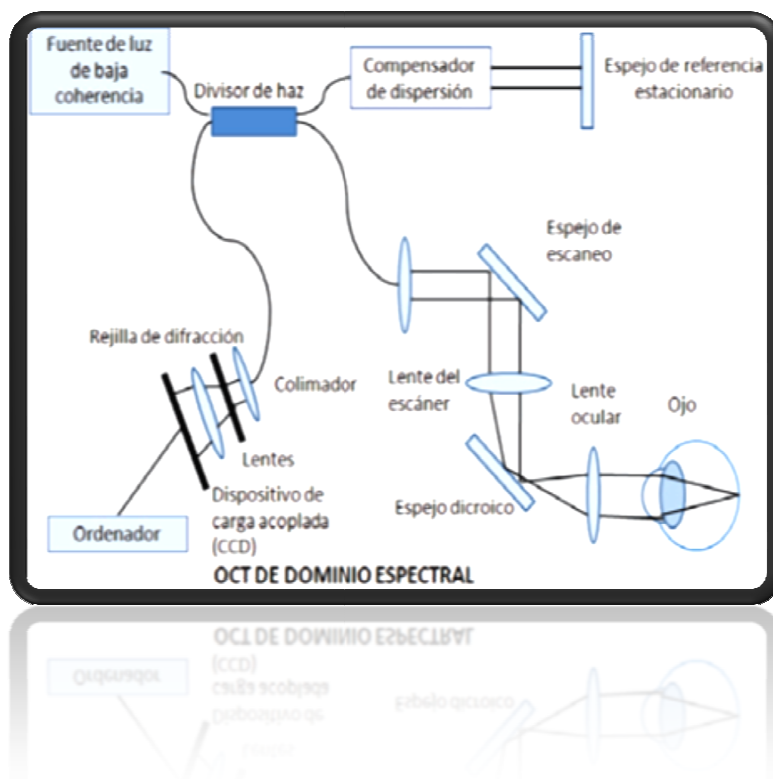


Figura 8. Esquema que explica el funcionamiento de un sistema de OCT de dominio espectral. Imagen tomada de la página oficial de la Universidad Nacional de Tecnología de

La primera tecnología de OCT utilizada fue la de dominio tiempo, que adquiere la información de manera secuencial. El espejo de referencia que sirve para la comparación de las interferencias se desplaza, y se observa el cambio en el tiempo del patrón de interferencia. Esto limitaba el número de escaneos obtenidos a 400 por segundo.

En 2005 aparecieron los dispositivos de OCT de dominio espectral (SD-OCT). (33) En ellos, el espejo de referencia permanece fijo. Esto les permite alcanzar hasta 18.000 a 40.000 escaneos por segundo, con lo que consiguen realizar la exploración de forma más rápida que los de dominio tiempo y obtener una

resolución mayor, de hasta 5 micras, gracias al haz de luz de longitud de onda de 840 nm que utilizan. (Figura 9)

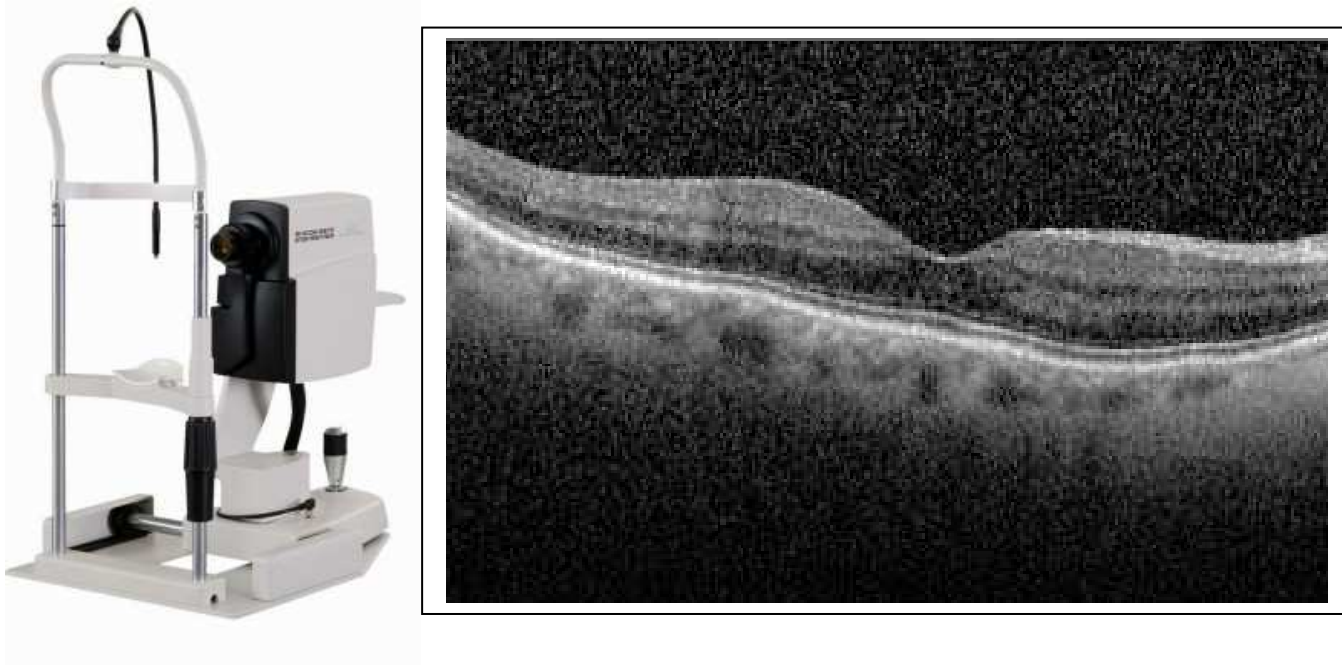
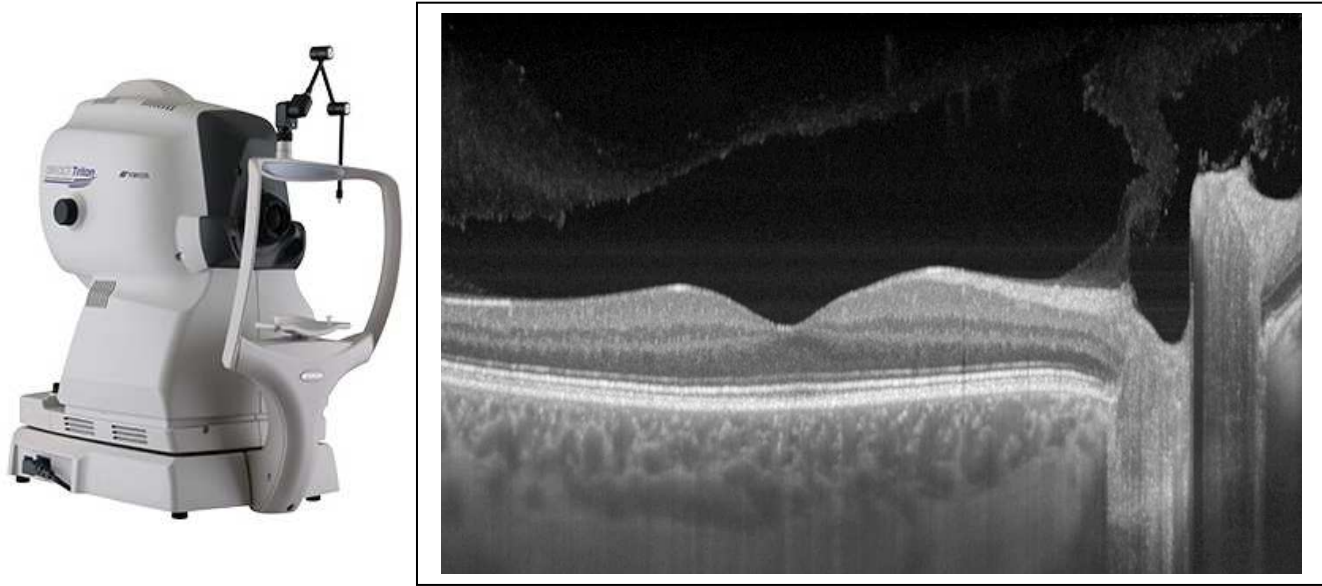


Figura 9. OCT de dominio espectral. A la izquierda, un aparato como el utilizado en nuestro estudio. A la derecha, una imagen del área macular obtenida con ese aparato.

En 2012 comenzó a desarrollarse la tecnología Swept-Source OCT, que utiliza un rango de longitudes de onda individuales secuencialmente, de forma que consigue una mayor velocidad de análisis (disminuyendo el tiempo de la prueba), una menor dispersión de la luz emitida (de forma que puede atravesar medios opacos como una catarata y puede alcanzar tejidos más profundos como la coroides) y una alta definición de la imagen en diferentes planos de profundidad. (34)

El OCT Triton (Topcon, Japón) del que disponemos en nuestro servicio se basa en la tecnología Swept-Source, utiliza una longitud de onda de 1050 nm y alcanza una resolución de 2,6 micras. Este dispositivo nos permite explorar las distintas capas de la retina y la coroides tanto en la zona macular como en la zona peripapilar. (Figura 10)



*Figura 10.* OCT Swept-Source. A la izquierda, un aparato como el utilizado en nuestro estudio. A la derecha, una imagen del área macular y papilar obtenida con ese aparato.

Los aparatos de OCT poseen una base de normalidad con la que comparan los resultados del individuo evaluado en función de su edad, raza y sexo para determinar la probabilidad de que esos resultados se ajusten a la normalidad. Mediante la OCT se han detectado alteraciones tanto en el espesor de la CFNR a nivel peripapilar como en el espesor de la capa de células ganglionares a nivel macular, en diversas enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. El espesor de las fibras nerviosas de la retina en la zona temporal es el más relevante porque los axones situados en esa zona provienen de la mácula, y son por lo tanto los que transportan la información de las zonas de la retina con mayor concentración de fotorreceptores. Gracias a ellos obtenemos la mayor calidad de imagen y la mejor agudeza visual. Es precisamente en este sector temporal en el que se presentan las alteraciones más precoces en las enfermedades neurodegenerativas. (24, 35, 36) De esta manera, la OCT tendría un papel importante como biomarcador del daño axonal.



## 2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

Como se ha comentado antes, la enfermedad de Parkinson tiene una elevada prevalencia a nivel mundial, con en torno a 7.5 millones de personas afectadas, y se espera que en los próximos años este número siga aumentando debido al envejecimiento de la población. Además de ser una enfermedad frecuente, causa una importante repercusión sobre la calidad de vida de pacientes y familiares, ya que conlleva algunos problemas altamente incapacitantes como el dolor, los trastornos del estado de ánimo y los trastornos del sueño. Por otro lado, un 40% de los pacientes desarrollará demencia, lo que les convertirá en personas dependientes de cuidadores.

Por lo tanto, se trata de una enfermedad con un alto impacto social.

Su etiología permanece desconocida, a pesar de que se están realizando avances en el conocimiento de su fisiopatología. La repercusión clínica sobre el sistema visual y la afectación de algunas estructuras oculares que se produce en la EP se está estudiando en los últimos años y podría aportar luz sobre los mecanismos implicados en la fisiopatología de la enfermedad.

La ausencia de test diagnósticos específicos y el hecho de que el diagnóstico se base fundamentalmente en la clínica, hace que no existan métodos diagnósticos objetivos fiables en la actualidad. Para contrarrestar las limitaciones de los criterios clásicos (clínicos y neuropsicológicos) de diagnóstico y progresión de la enfermedad, se están estudiando biomarcadores con el fin de complementar la información que facilite un diagnóstico preciso y una monitorización de la progresión de la EP y de su respuesta al tratamiento. Los más prometedores hasta el momento han sido los marcadores genéticos, las técnicas de neuroimagen, el test del olfato y la escintigrafía para detectar denervación simpática cardiaca. Si bien es cierto que estas pruebas complementarias pueden apoyar el diagnóstico de EP, no se trata de pruebas concluyentes.

Además, existen múltiples enfermedades que comparten características clínicas con la EP y que dificultan su diagnóstico diferencial, que se acaba estableciendo por la coexistencia de otras características clínicas propias de las otras entidades o por la evolución del cuadro, lo cual produce una

inseguridad diagnóstica o un retraso para alcanzar el diagnóstico definitivo.

La valoración de la estructura de la retina, la coroides y el nervio óptico se puede realizar mediante pruebas objetivas. Asimismo, podemos obtener información precisa sobre la función visual mediante test de agudeza visual, sensibilidad al contraste y percepción de los colores. La tomografía de coherencia óptica aporta imágenes y datos con resolución de micras sobre la forma y el espesor de las estructuras internas del ojo. Estudios previos han demostrado la presencia de alteraciones en estos parámetros en pacientes con EP (22, 25, 37, 38); idealmente podrían descubrirse nuevas alteraciones en estos u otros parámetros que fueran específicas de la EP, lo cual supondría un instrumento de gran utilidad para el diagnóstico de la enfermedad, y posiblemente para valorar la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento de manera objetiva en cada paciente.

En nuestro estudio se pretende evaluar la alteración de la función visual y la pérdida de fibras nerviosas de la retina a nivel del nervio óptico así como las posibles alteraciones en el espesor coroideo que podrían producirse en la EP para utilizarlos como biomarcadores precoces de neurodegeneración. Para ello utilizaremos pruebas de agudeza visual, sensibilidad al contraste y percepción de los colores, además de dos dispositivos de OCT: el Spectralis OCT de dominio espectral, y el novedoso Triton OCT de tecnología Swept-Source de última generación. Analizaremos la reproducibilidad de las pruebas y trataremos de establecer patrones basados en los datos obtenidos mediante las distintas pruebas que nos ayuden a definir su utilidad como marcador biológico.

### 3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La enfermedad de Parkinson produce alteraciones en la función visual y en el espesor de las capas de la retina y de la coroides, que se pueden objetivar mediante pruebas de función visual y Tomografía de Coherencia Óptica, y servir como biomarcador de progresión de la enfermedad.

## 4. OBJETIVOS

I. Analizar si la enfermedad de Parkinson causa una reducción en el espesor total de la retina y en el de las capas que la componen de forma individual, tanto en la zona macular como en la zona peripapilar, en comparación con sujetos sanos de su misma edad y sexo.

II. Demostrar que la enfermedad de Parkinson causa una alteración del espesor de la coroides macular y peripapilar, en comparación con sujetos sanos de su misma edad y sexo.

III. Analizar el tipo de disfunción visual que causa la enfermedad de Parkinson en relación a la agudeza visual, la sensibilidad al contraste y la visión cromática.

IV. Evaluar el cambio en los parámetros de función visual y en los espesores retinianos que se produce en los pacientes con enfermedad de Parkinson a medida que progresa la patología.

V. Analizar si existe correlación entre la progresión de la enfermedad de Parkinson y los cambios en el espesor total de la retina y de las capas que la componen, tanto en la zona macular como en la zona peripapilar.

VI. Determinar si las alteraciones en las pruebas de función visual (agudeza visual, sensibilidad al contraste, visión cromática) se correlacionan con la severidad y duración de la enfermedad de Parkinson.

VII. Evaluar la capacidad de dos dispositivos de tomografía de coherencia óptica, uno de dominio espectral (Spectralis) y otro Swept-Source (Triton) y de sus diferentes protocolos para la detección de cambios estructurales en el espesor total de la retina y de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con enfermedad de Parkinson.

VIII. Determinar la reproducibilidad de las mediciones obtenidas por el dispositivo de tomografía de coherencia óptica de tecnología Swept source en

las diferentes capas de la retina medidas mediante el protocolo Wide en pacientes con enfermedad de Parkinson.



## 5. RELACIÓN DE LAS PUBLICACIONES QUE COMPONEN LA TESIS

A continuación, se incluye una breve presentación de cada trabajo justificando su unidad temática.

**1. Satue M, Rodrigo MJ, Obis J, Vilades E, Gracia H, Otin S, Fuertes MI, Alarcia R, Crespo JA, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Garcia-Martin E. Evaluation of progressive visual dysfunction and retinal degeneration in patients with Parkinson's Disease. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017 Feb 1;58(2):1151-1157.**

El objetivo de este trabajo era evaluar los cambios que se pudieran producir tanto en los parámetros de función visual como en la CFNR y el espesor macular durante la evolución de la EP.

Para ello, se realizó un estudio observacional longitudinal en el que se incluyeron 30 pacientes con EP y 30 controles sanos. A todos ellos se les realizó una exploración oftalmológica completa, incluyendo la evaluación de la agudeza visual, la sensibilidad al contraste, la visión del color y la medición de espesores retinianos mediante OCT de dominio espectral. Se realizó una exploración basal y otra tras 5 años para valorar cambios en parámetros de función visual, CFNR y espesor macular. Se analizaron asimismo posibles asociaciones entre la evolución de los parámetros oftalmológicos y la progresión de la enfermedad.

Se encontraron diferencias en la visita basal tanto en los parámetros de función visual como en el espesor de la CFNR en pacientes con EP respecto a los controles sanos, con peores resultados de función visual y menores espesores de CFNR en pacientes con EP. Se observaron mayores cambios durante el seguimiento en los pacientes con EP respecto a los controles sanos en cuanto a agudeza visual, sensibilidad al contraste y visión del color evaluada mediante el test de Lanthony, así como en los sectores temporal y superotemporal de la CFNR y en el espesor de todos los sectores maculares excepto los sectores superior interno e inferior interno, con mayores pérdidas en parámetros de función visual y mayores adelgazamientos retinianos en pacientes con EP. Se encontró una asociación moderada entre los cambios progresivos de la CFNR y la progresión de la EP.

En conclusión, en la EP se puede observar una pérdida de función visual, un

adelgazamiento macular y una pérdida axonal progresivas. Además, el estudio del espesor macular y de la CFNR mediante OCT de dominio espectral puede ser útil para evaluar la progresión de la EP.

**2. Satue M, Obis J, Alarcia R, Orduna E, Rodrigo MJ, Vilades E, Gracia H, Otin S, Fuertes MI, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Garcia-Martin E. Retinal and choroidal changes in patients with Parkinson's Disease detected by Swept-Source Optical Coherence Tomography. Curr Eye Res. 2018 Jan;43(1):109-115.**

El objetivo de este trabajo era evaluar la capacidad de la novedosa tecnología OCT Swept Source para detectar cambios en los espesores retinianos y coroideos en pacientes con EP.

Para ello, se realizó un estudio observacional transversal en el que se incluyeron 50 pacientes con EP y 54 controles sanos. A todos ellos se les realizó una exploración mediante el OCT Swept Source Triton de Topcon utilizando el protocolo 3D Wide, que evalúa los espesores coroideos y retinianos (incluyendo espesor retiniano total, capa de células ganglionares - CCG- y CFNR) tanto del área macular como del área peripapilar.

Se encontró un adelgazamiento significativo del espesor retiniano en pacientes con EP en el área peripapilar en el espesor total medio, en los cuadrantes nasal y temporal, y en los sectores superotemporal, inferotemporal, temporal y nasal. La CFNR y la CCG mostraron un adelgazamiento significativo en el sector inferotemporal en pacientes con EP. No se observaron diferencias significativas en el espesor retiniano total en el área macular entre pacientes con EP y controles sanos, pero sí se encontró un adelgazamiento significativo en la CCG en pacientes con EP en los sectores inferior e inferonasal del área macular. El espesor coroideo mostró un engrosamiento significativo en pacientes con EP tanto en el área macular (sectores nasal interno, inferior interno, nasal externo e inferior externo) como en el área peripapilar (espesor total y sectores nasal, inferior, temporal, inferotemporal e inferonasal).

En conclusión, la nueva tecnología OCT Swept Source detecta adelgazamiento retiniano en pacientes con EP y permite un análisis con mayor profundidad de la coroides en estos pacientes. La coroides podría estar engrosada en pacientes con EP en comparación con individuos sanos, pero serían necesarios más estudios y análisis histológicos para corroborar estos hallazgos.

**3. Obis J, Garcia-Martin E, Orduna E, Vilades E, Alarcia R, Rodrigo MJ, Pablo LE, Polo V, Larrosa JM, Satue M. Reproducibility of retinal and choroidal measurements using Swept-Source Optical Coherence Tomography in patients with Parkinson's disease. Arq Bras Oftalmol. 2019 (en prensa)**

El objetivo de este trabajo era evaluar la reproducibilidad del OCT Swept Source Triton al realizar mediciones de espesores retinianos y coroideos en las áreas macular y peripapilar pacientes con EP.

Para ello, se realizó un estudio observacional transversal en el que se incluyeron 63 pacientes con EP. A todos ellos se les realizó una exploración mediante el OCT Swept Source Triton de Topcon utilizando el protocolo 3D Wide y se analizaron las siguientes capas: espesor retiniano total, CFNR, CCG y coroides. Se calculó el coeficiente de variación para cada medida.

En el área macular, el coeficiente de variación (COV) medio del espesor retiniano total fue 0,40%; el COV medio del espesor de la CCG fue 0,84% y el COV medio del espesor de la coroides fue 2,09%. En el área peripapilar, el COV medio del espesor de la CFNR fue 2,78%, siendo el cuadrante inferior el más reproducible con un COV de 1,62% y el sector superonasal el menos reproducible con un COV de 8,76%; por su parte, el COV medio del espesor de la coroides fue de 3,27%.

Los parámetros más reproducibles de todo el estudio fueron el espesor retiniano medio y el volumen retiniano total hallados en el área macular, ambos con un COV de 0,21%. El parámetro menos reproducible de todo el estudio fue el espesor de la CCG del sector horario de las 6 en el área peripapilar, con un COV de 11,01%.

En conclusión, el OCT Swept Source Triton proporciona medidas altamente reproducibles de los espesores retinianos y coroideos tanto en el área macular como en el área peripapilar. La reproducibilidad es mayor en espesores retinianos que en espesores coroideos, en el área macular que en el área peripapilar y en zonas inferiores del área peripapilar que en zonas superiores.

**4. Obis J, Satue M, Alarcia R, Pablo LE, Garcia-Martin E. Update on visual function and choroidal-retinal thickness alterations in Parkinson's Disease. Arch Soc Esp Oftalmol. 2018 May;93(5):231-238.**

El objetivo de este trabajo era realizar una revisión de la literatura existente sobre la función visual y los espesores coriorretinianos en la enfermedad de Parkinson, con el fin de determinar los parámetros retinianos y coroideos alterados en la EP y su posible utilidad clínica, así como analizar cuáles son las disfunciones visuales más relevantes en estos pacientes.

Para ello, y tras comprobar que no existían previamente metaanálisis ni revisiones bibliográficas sobre el tema en PubMed ni en la Cochrane Library, se realizó una búsqueda en PubMed. Se seleccionaron 20 artículos sobre el tema y de cada uno de ellos se analizaron características como el año de publicación del artículo, el tamaño muestral desglosado por número de casos y número de controles, el tipo de OCT utilizado en el estudio, los parámetros coriorretinianos y de función visual analizados en el estudio incluyendo el porcentaje de reducción o de aumento del espesor en el grupo de enfermos con respecto al grupo de controles sanos (calculado a partir de los datos que figuran en cada artículo) y conclusiones de relevancia clínica obtenidas por el estudio (como correlaciones entre parámetros retinianos o coroideos y duración o severidad de la enfermedad o diferentes tratamientos, correlaciones entre distintos aparatos de OCT, sensibilidad y especificidad de la prueba en el diagnóstico de la enfermedad, o correlaciones entre otros parámetros oftalmológicos funcionales y severidad de la enfermedad).

A pesar de cierta disparidad observada entre los diferentes estudios, parece

que existe una tendencia generalizada hacia el adelgazamiento en las distintas zonas de la mácula en pacientes con EP, salvo en la fóvea (lo cual podría deberse a la menor existencia de fibras nerviosas y a la ausencia de células ganglionares de forma fisiológica en la fóvea). Esta tendencia al adelgazamiento podría ser resultado de la pérdida de células ganglionares y el daño axonal que se produce en las enfermedades neurodegenerativas como la EP, sumado a la pérdida de células dopaminérgicas como las células amacrinas de la retina que se produce en la propia EP. Por otra parte, en el análisis de segmentación de capas retinianas, mientras que los cambios en las capas plexiforme externa y nuclear interna son variables según el estudio consultado, los estudios coinciden en señalar un adelgazamiento de las capas internas, incluyendo la CFNR y especialmente la capa de células ganglionares y la plexiforme interna. Estos hallazgos podrían deberse a que las células amacrinas y las células ganglionares con sus axones (que forman la CFNR), que son las principales estructuras retinianas afectadas en la EP, se encuentran en las capas más internas de la retina. En cuanto al espesor de la CFNR peripapilar, a pesar de que varios trabajos no han encontrado diferencias significativas, sí que se observa una tendencia hacia el adelgazamiento, y los estudios con mayores muestras reflejan un adelgazamiento significativo principalmente en los sectores inferotemporal y superotemporal, además del espesor medio. De nuevo, este adelgazamiento de la CFNR podría deberse a que esta capa está formada por los axones de las células ganglionares, que se ven afectadas en procesos neurodegenerativos como la EP. Respecto a espesores coroides, los estudios son escasos y contradictorios; mientras un trabajo apunta hacia un

adelgazamiento coroideo en el área macular, otros dos (con mayor tamaño muestral y OCT Swept Source que delimita los bordes de las capas de forma automática evitando el componente subjetivo de la segmentación manual) sugieren un engrosamiento coroideo macular y peripapilar. Este engrosamiento de la coroides podría deberse a un aumento del tejido fibrovascular, de manera similar a lo que sucede en los vasos cerebrales en el Parkinson vascular. Algunos parámetros de función visual como la agudeza visual, la sensibilidad al contraste o la visión del color, y los potenciales evocados visuales, en combinación con la OCT pueden aumentar el rendimiento diagnóstico en la EP. Se han observado correlaciones entre algunos parámetros de espesor macular y de CFNR peripapilar y la severidad y duración de la EP, lo que podría convertirlos en marcadores de la evolución de la enfermedad y de respuesta a tratamiento. La agudeza visual, la sensibilidad al contraste y la visión del color también se han correlacionado con la progresión de la EP.



## 6. METODOLOGÍA

Se trata de un estudio de cohortes longitudinal prospectivo que se ha realizado de manera coordinada entre el servicio de Neurología y el servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

El estudio ha seguido las directrices de la Declaración de Helsinki para investigaciones biomédicas y se obtendrá la aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).

### 6.1 SELECCIÓN DE SUJETOS

Los pacientes se reclutaron a través de la Asociación de Parkinson de Aragón así como de pacientes que acudían a seguimiento de su patología en el servicio de Neurología del Hospital Universitario Miguel Servet. Todos los pacientes incluidos en el estudio estaban diagnosticados de enfermedad de Parkinson por un neurólogo basándose en los criterios clínicos de la Movement Disorder Society mencionados antes.

Los criterios de inclusión para todos los sujetos a estudio fueron los siguientes:

- Agudeza visual igual o superior a 0,4 con la escala de Snellen en cada ojo para posibilitar el correcto cumplimiento del protocolo exploratorio
- Valores de presión intraocular (PIO) medida mediante tonometría por aplanamiento inferiores a 21 mm Hg. Los valores superiores de PIO pueden provocar daño en la CFNR con su consiguiente adelgazamiento, como se ha demostrado que ocurre en el glaucoma primario de ángulo abierto, y esto supondría un sesgo en nuestro estudio.

El criterio de exclusión fundamental fue la presencia de cualquier patología oftalmológica o sistémica que pudiese alterar de alguna manera la función o estructura de la retina y el nervio óptico. Por ello, se excluyó del estudio a aquellos sujetos que presentaron:

- Defectos refractivos mayores de 5 dioptrías de equivalente esférico o de 3 dioptrías de astigmatismo
- Opacificación de medios (catarata, leucomas corneales...)

- Procesos neurológicos concomitantes (enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple...)
- Enfermedades sistémicas que pudieran afectar a la retina (diabetes mellitus, hipertensión arterial mal controlada...)
- Historia previa de patología retiniana, glaucoma, terapia con láser, o alteraciones importantes en córnea, cristalino, retina o nervio óptico.
- Presión intraocular superior a 20 mm Hg, alteraciones campimétricas compatibles con glaucoma o morfología de la cabeza del nervio óptico sospechosa de glaucoma.

Se incluyeron en el estudio voluntarios sanos, que podían ser familiares de los pacientes que participaron en el estudio y personal del hospital, y que no presentasen ninguno de los criterios de exclusión mencionados previamente. Se utilizaron estos controles sanos para parearlos con los enfermos por edad y sexo.

Se obtuvo la firma de un consentimiento informado de todos los sujetos incluidos en el estudio, explicando previamente las características y objetivos de la investigación.

## 6.2 PROTOCOLO EXPLORATORIO

Las exploraciones fueron realizadas por los dos Servicios implicados en el estudio.

El servicio de Neurología realizó una valoración del paciente incluyendo:

- Edad al diagnóstico y años de evolución de la enfermedad
- Tratamiento que estaba utilizando para la EP
- Hábitos como consumo de tabaco y alcohol
- Parámetros de bioquímica básica como glucemia y colesterolemia
- Gravedad de la EP y grado de afectación neurológica, medidos mediante la escala de valoración funcional Hoehn Yahr
- Grado de dependencia causado por la EP, medido mediante la escala

## Schwab & England para actividades de la vida diaria

El servicio de Oftalmología realizó la valoración oftalmológica incluyendo:

- Valoración de la mejor agudeza visual corregida con optotipo ETDRS al 100%, 2,5% y 1,25% de contraste
- Examen del polo anterior para descartar cualquier patología
- Medición de la presión intraocular mediante tonometría por aplanamiento
- Evaluación de la visión cromática mediante el test de Ishihara y el programa Vision Color Recorder: test de Farnsworth 15D y Lanthony 15D
- Medición de la sensibilidad al contraste mediante los test de Pelli-Robson y CSV-1000E
  
- Evaluación del espesor total de la retina y de sus capas en la zona macular y peripapilar.
- Evaluación del espesor coroideo en la zona macular y peripapilar.

Estas exploraciones se realizaron utilizando los dispositivos OCT Spectralis y Triton, con los siguientes protocolos:

Spectralis: Fast Macular, RNFL-N Axonal y RNFL Glaucoma

Triton: 3D Macula(H), 3D Disc, 3D(H) + 5LineCross y 3D Wide

### **6.2.1 Evaluación Neurológica**

Incluyó la edad al diagnóstico, los años de evolución de la enfermedad, el tratamiento antiparkinsoniano que estaba utilizando el paciente, hábito tabáquico y alcohólico, glucemia y colesterolemia y la escala Hoehn Yahr de valoración funcional en la EP.

La escala Hoehn Yahr se utiliza para cuantificar la progresión de los síntomas de la EP. Su puntuación va de 0 a 5; donde 0: no hay síntomas de la enfermedad, estadio 1: discapacidad motora exclusivamente unilateral, estadio 2: afectación bilateral sin alteraciones del equilibrio, estadio 3: presencia de inestabilidad postural pero físicamente independiente, estadio 4: pérdida de la independencia física pero aun capaz de caminar o permanecer en pie sin

ayuda, estadio 5: permanece en silla de ruedas o en cama si no tiene ayuda.  
(39)

*Tabla 3. Escala de Hoehn Yahr*

<b>Estadio 0</b>	No hay signos de enfermedad.
<b>Estadio 1</b>	Enfermedad unilateral.
<b>Estadio 2</b>	Enfermedad bilateral, sin alteración del equilibrio.
<b>Estadio 3</b>	Enfermedad bilateral leve a moderada con inestabilidad postural; físicamente independiente.
<b>Estadio 4</b>	Incapacidad grave, aún capaz de caminar o permanecer de pie sin ayuda.
<b>Estadio 5</b>	Permanece en silla de rueda o encamado si no tiene ayuda.

Esta evaluación neurológica se realizó a los pacientes del estudio por parte del servicio de Neurología del Hospital Miguel Servet, que cuenta con amplia experiencia en el manejo de la escala Hoehn Yahr.

### **6.2.2 Estudio funcional de la CFNR**

Incluye la medición de la agudeza visual, los test de sensibilidad al contraste y los test de visión cromática.

La medición de la agudeza visual es la prueba más utilizada para la evaluación de la función visual. Se define como la capacidad para distinguir dos elementos separados de un objeto e identificarlos como un todo, y se cuantifica como el ángulo mínimo de separación entre dos objetos que permite distinguirlos como objetos separados. La agudeza visual evalúa la función macular e informa de la precisión del enfoque retiniano, de la integridad de los elementos neurológicos del ojo y de la capacidad interpretativa del cerebro. La medición de la agudeza visual se puede realizar mediante diferentes escalas y optotipos.

En este estudio se utilizó el optotipo ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), basado en la carta logarítmica de Bailey-Lovie. (40) En él, existe el mismo número de letras en cada fila, concretamente cinco. Además, el espacio entre ellas es proporcional al tamaño de las letras y la separación entre filas también. Cambiar de fila equivale a aumentar o disminuir 0.1 unidades logarítmicas de agudeza visual. Los optotipos deben ser igualmente legibles en

cada nivel de agudeza visual. Este optotipo es el más utilizado en investigación por ser el más preciso, estandarizado y reproducible.

Se evaluó la agudeza visual a tres niveles de contraste: 100%, 2,50% y 1,25%. El porcentaje indica el nivel de contraste. Así, 100% representa letras negras sobre fondo blanco y 1,25% letras gris claras sobre fondo blanco. Las medidas se obtuvieron con la corrección refractiva necesaria para cada sujeto, en visión monocular y bajo condiciones de luz controladas. (Figura 9)

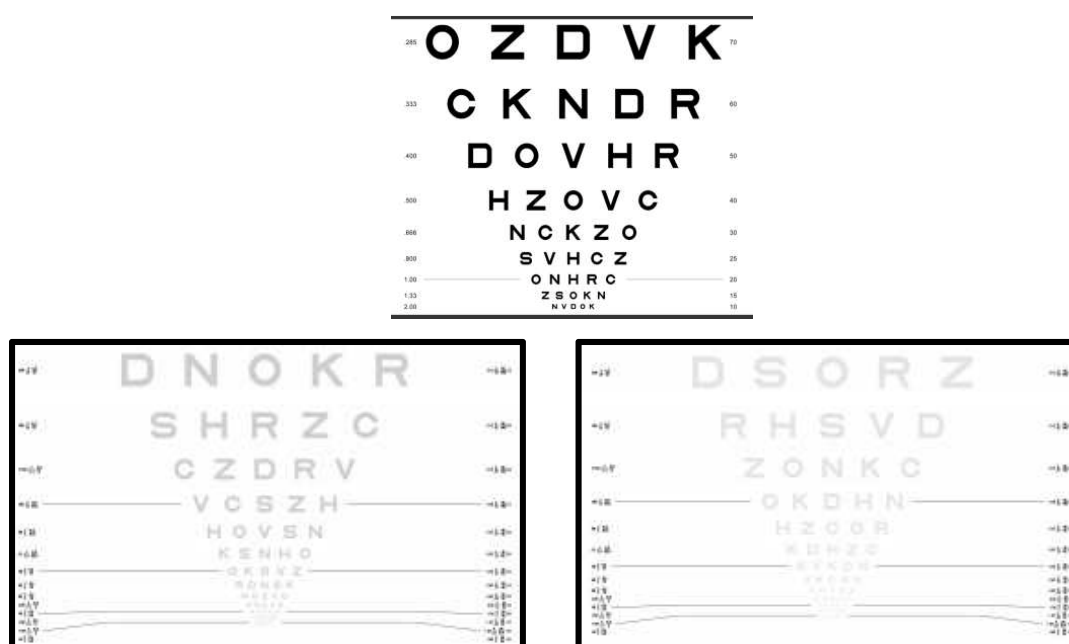


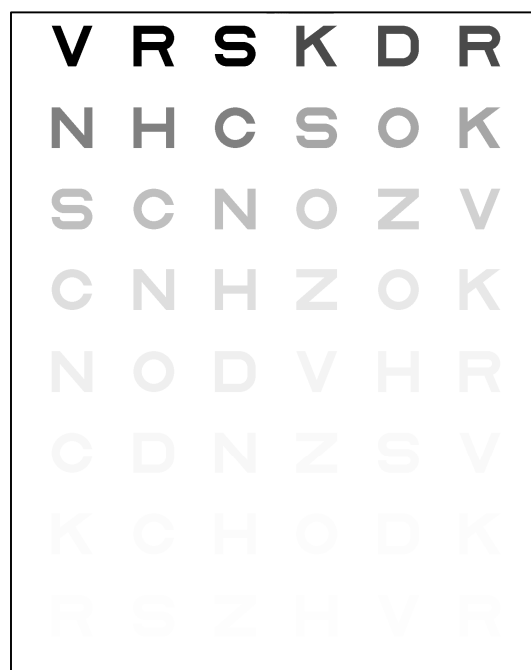
Figura 9. Optotipo ETDRS. Arriba, contraste 100%; abajo a la izquierda, contraste 2,5%; abajo a la derecha, contraste 1,25%

La sensibilidad al contraste (SC) es un indicador mucho más sólido de la función visual que la AV y sirve para evaluar la calidad de la visión. (41) Es uno de los parámetros visuales que antes se alteran en la evolución de enfermedades neurológicas como la EP. (42) La función de sensibilidad al contraste (CSF) establece de manera fiable los límites de la percepción visual y está relacionada con la capacidad del sistema visual para distinguir entre un objeto y su fondo. Para determinar la SC de un sujeto, se utilizan como test redes sinusoidales caracterizadas por una frecuencia espacial (que se mide en ciclos de red por grado de ángulo visual subtendido) y un contraste en luminancia. La visibilidad umbral es la inversa del mínimo valor de contraste

que es capaz de percibir un sujeto para una determinada frecuencia espacial. Por lo tanto, cuanto menor sea es el contraste mínimo percibido, mayor será la sensibilidad del sujeto a dicho estímulo.

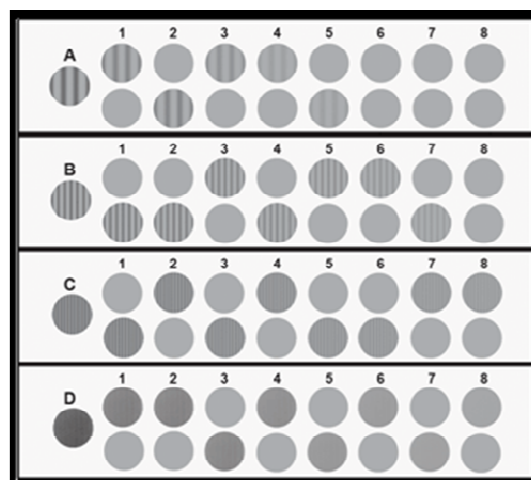
Para evaluar esta característica, en nuestro estudio hemos utilizado la carta de letras de Pelli-Robson y el modelo CSV-1000E de Vector Vision.

El test de Pelli-Robson está formado por 8 líneas, cada una de las cuales tiene 6 letras mayúsculas con un tamaño de 4,9 ×4,9 cm. Las letras de cada línea se agrupan en dos grupos de tres. Las letras de cada grupo tienen el mismo contraste. El contraste disminuye de un grupo al siguiente, incluso dentro de la misma línea. Las letras con mayor contraste son las superiores izquierdas, a las que se les asigna un valor de 1 o 100%, y las de menor contraste son las inferiores derechas cuyo valor es de 0,006 o 0,6%. Se pasa de un grupo al siguiente cuando el paciente ve al menos dos de las letras de dicho grupo, y se concluye la prueba cuando el paciente no ve ninguna o solo una de las letras de cada grupo. Se evalúa en visión monocular, a distancia de uno y tres metros, con la corrección refractiva necesaria para cada sujeto, y bajo condiciones fotópicas controladas. (*Figura 10*)



*Figura 10.* Carta de Pelli-Robson

El test CSV-1000E se utiliza para la evaluación de la SC y el deslumbramiento. Explora cuatro frecuencias espaciales (3, 6, 12 y 18 ciclos por grado). La carta está compuesta por 4 filas con 17 círculos en cada una. Los estímulos se organizan en dos líneas paralelas de círculos. En cada pareja de círculos, hay uno que es uniforme y el otro contiene el estímulo de un valor de contraste determinado, que va disminuyendo de izquierda a derecha lo largo de la fila. El sujeto tiene que indicar cuál de los dos círculos de cada pareja contiene el estímulo. Se anota el número correspondiente al último estímulo identificado correctamente en cada una de las cuatro filas que componen el test, cada una de las cuales tiene un estímulo de una de las frecuencias nombradas antes. El valor de contraste para cada frecuencia se transforma en una escala logarítmica de acuerdo a valores estandarizados. Las pruebas se realizan en visión monocular, con la corrección refractiva necesaria para cada sujeto, a una distancia de 2,4 metros. (*Figura 11*)



*Figura 11.* Test CSV-1000E. A: 3 ciclos por grado, B: 6 ciclos por grado, C: 12 ciclos por grado, D: 18 ciclos por grado

La evaluación de la visión cromática permite detectar y cuantificar las alteraciones de la percepción de los colores o discromatopsia. Estas alteraciones pueden ser congénitas o adquiridas. Las formas adquiridas pueden deberse a muy diversas enfermedades (diversos tipos de patologías maculares, glaucoma, patología vascular retiniana, ambliopía...). Las neuropatías son las enfermedades en las que la visión de los colores se afecta

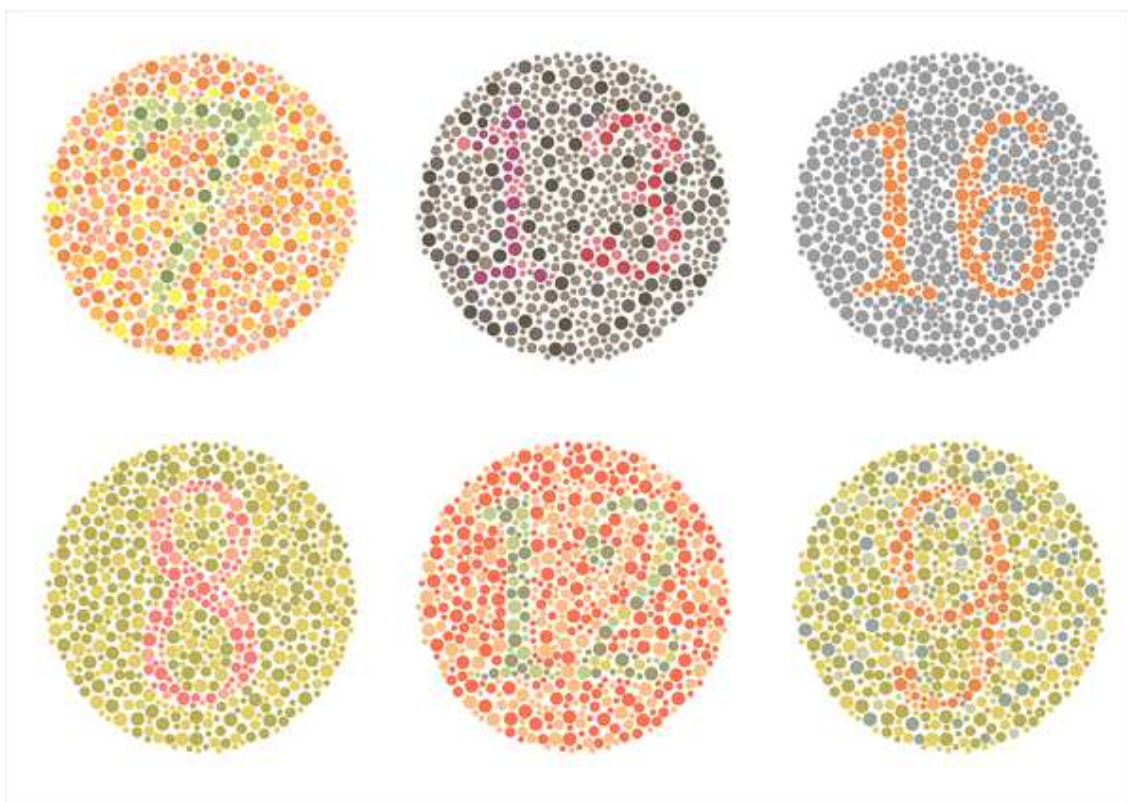


de forma más intensa y precoz. (43) En patologías del nervio óptico, como la neuritis óptica, se altera habitualmente la percepción en el eje rojo-verde. Con menor frecuencia puede afectarse el eje azul-amarillo, en casos en los que la afectación del nervio es más severa. (44)

El método más preciso para detectar y clasificar los defectos de la visión cromática son los anomaloscopios, basados en igualar un espectro amarillo con una mezcla de longitudes de onda rojo-verde. Por su complejidad y coste, su uso queda relegado al ámbito de la investigación.

El procedimiento más utilizado para el diagnóstico de discromatopsias son las cartas pseudoisocromáticas de Ishihara, una serie de 38 láminas en las que el sujeto debe identificar un objeto (números) de cierto color sobre un fondo de otro color. (*Figura 12*) Se trata de un método práctico de cribado, pero tiene limitaciones para clasificar el tipo de defecto. Las alteraciones de la visión de los colores se clasifican en protan (rojo), deutan (verde) y tritan (azul). Las pruebas de ordenación (Farnsworth D15 y Lanthony D15) sí que clasifican de forma fiable las alteraciones de la percepción del color. Estas pruebas consisten en ordenar una serie de colores de manera progresiva formando una secuencia. Además, son especialmente útiles para detectar y monitorizar defectos no específicos, los más frecuentes en trastornos adquiridos. (45)

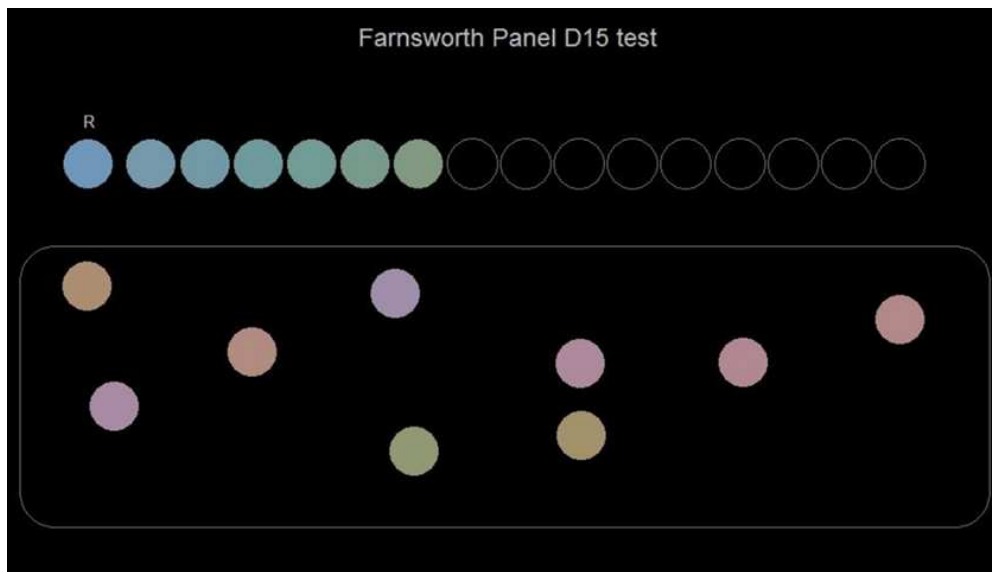
Para la evaluación de la visión cromática utilizamos en nuestro estudio las cartas pseudoisocromáticas de Ishihara, así como las pruebas Farnsworth D15 y Lanthony D15 integradas en el software Vision Color Recorder (CVR, Optical Diagnosis, Inc., Beusichem, The Netherlands).



*Figura 12.* Algunas de las láminas del test de Ishihara

Los protocolos Farnsworth D15 y Lanthony D15 se utilizan habitualmente para diferenciar entre sujetos con pérdida severa de la percepción del color y aquellos con defectos moderados o con percepción normal del color. Se analizan los siguientes parámetros: AC CCI (Age-corrected Color Confusion Index), que representa la relación entre el radio y la distancia entre picos; Conf angle (Confusion angle), que representa el eje de la alteración del color; y el S-index (Scatter Index), que representa el paralelismo de los vectores de confusión con el ángulo de confusión personal. Cuanto mayor sea la puntuación en cada uno de los parámetros, peor será la percepción del color. (*Figura 13*)

Los test se realizaron en visión monocular, con la corrección refractiva necesaria para cada sujeto.



**Lanthony desaturated D15 test**

Patient name: Delhanty, Gerard  
 Test date/time: Oct 23, 2005 ( 11:37 AM )  
 Eye(s) tested: Both eyes together (OU)  
 Test duration: 1 min. 28 sec.

Comments:  
 Tested by GdW

Results diagram:

Legend:  
 P=Protan  
 D=Deutan  
 T=Tritan

Diagnosis

Pass / Fail :  → Suggestion made by Optical Diagnostics. For physician's final diagnosis click button.  
 Type :  →

Bowman score

Color Confusion Index (CCI): 3.03  
 Age-Corrected Color Confusion Index (AC-CI): 2.53

Vingrys and King-Smith score

Confusion index (C-index): 3.40  
 Selectivity index (S-index): 4.75  
 Confusion angle: -13.9 deg  
 Diagnosis (pass/fail): Fail  
 (type): Deutan

Caps order

Previous examinations

Test date	Test	Eye(s)	Pass / Fail	Type
2005-10-23	Lanthony D15	OU	Fail	Deutan
2005-10-23	Lanthony D15	OU	Fail	Deutan
2005-10-23	Farnsworth D15	OU	Pass	

Figura 13. Arriba, test Farnsworth D15 durante el proceso de realización. El círculo bajo la “R” en la zona superior es la referencia. A partir de él, el paciente coloca a continuación el círculo que más se asemeje a él seleccionándolo entre los existentes en la caja inferior, y así sucesivamente hasta completar los 15 huecos.

Abajo, resultados obtenidos por un paciente en el test Lanthony D15. En la zona central izquierda, un diagrama representa las posiciones elegidas por el paciente frente a las posiciones correctas, que siguen el orden de los números de manera ascendente y deberían describir una línea continua casi circular. En la zona inferior izquierda, se observa cómo ha colocado los círculos el paciente;

el número de cada círculo indica la que sería su posición correcta. En la zona derecha se exponen los parámetros descritos en el texto y se informa de si el paciente ha pasado el test o no; si no lo ha hecho, se indica además el eje cromático que podría estar alterado

### **6.2.3 Evaluación estructural del espesor retiniano y coroideo**

La retina es una parte del sistema nervioso central de fácil acceso para el examen clínico. La CFNR está compuesta fundamentalmente por los axones no mielinizados de las células ganglionares de la retina. Por lo tanto, las mediciones del espesor de la CFNR aportan una valoración relativamente directa de los axones y de un posible daño axonal.

Como se ha comentado antes, la OCT es una técnica de imagen no invasiva que nos permite evaluar estructuras como la retina, la coroides o el nervio óptico. En nuestro estudio, se utilizaron dos dispositivos de OCT de tecnologías diferentes: el Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Alemania) basado en el dominio espectral, que ha sido la referencia en la práctica clínica y en investigación hasta la fecha; y el Deep Range Imaging (DRI) OCT Triton (Topcon Corporation, Japón) basado en la novedosa tecnología Swept-Source, que podría aportar algunas ventajas frente a los OCTs actuales.

El OCT Spectralis está formado por un oftalmoscopio láser confocal y un OCT de dominio espectral con un sistema de fijación ocular o sistema de “eye tracking” activo, que consiste en un sistema de guiado por láser que toma ciertos puntos de referencia en el fondo del ojo y mantiene el rayo de prueba en la posición precisa de escaneado en todo momento a pesar de posibles movimientos del ojo o la cabeza del paciente. Así se consigue un alineamiento constante del OCT para realizar un mayor número de capturas y obtener una imagen final de mejor calidad. Además, el sistema puede guardar estos puntos de referencia (AutoRescan) para escanear de forma precisa las mismas áreas a lo largo de sucesivas exploraciones en el tiempo, lo cual le confiere una alta reproducibilidad.

Utiliza un sistema de tratamiento digital de imagen (Heidelberg Noise

ReductionTM) para mejorar su resolución hasta unas 5 micras. (Figura 14)



Figura 14. Aparato Spectralis de Heidelberg, OCT de dominio espectral

a) Protocolo Fast Macular:

Genera un mapa de espesores de la zona macular dividido en 9 áreas. Además del espesor total en cada zona, puede proporcionar un análisis segmentado por capas y mostrar el espesor de las distintas capas de la retina.

Las 9 áreas mencionadas son las descritas en el ETDRS. Estas áreas se definen a partir de 3 círculos concéntricos alrededor de la fóvea de 1, 3 y 6 mm de diámetro respectivamente. El área 1 es el círculo central de 1mm; las áreas 2, 3, 4 y 5 forman el anillo interno adyacente al área 1; las áreas 6, 7, 8 y 9 forman en anillo externo adyacente al anterior. (Figura 15)

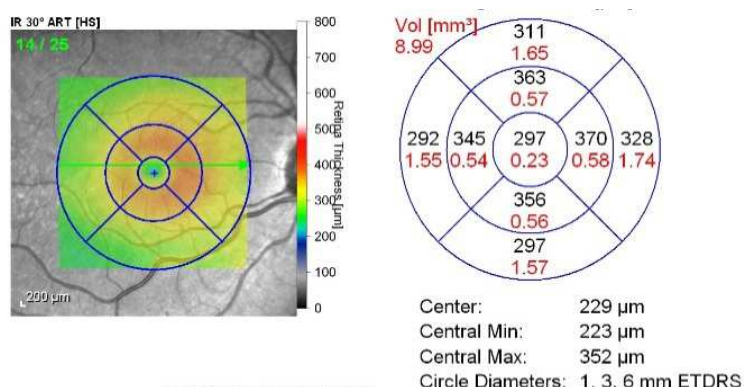


Figura 15. Protocolo Fast Macular. A la izquierda, un mapa de colores según espesores y las 9 áreas ETDRS descritas en el texto. A la derecha, un mapa generado con el valor del espesor de cada sector en negro y el volumen en rojo

b) Protocolo RNFL (Retinal Nerve Fiber Layer) de la aplicación de Glaucoma:

Genera un mapa que muestra el espesor medio y el espesor en 6 áreas (superonasal, nasal, inferonasal, inferotemporal, temporal, y superotemporal) en la dirección de las agujas del reloj para el ojo derecho y en contra de las agujas para el ojo izquierdo.

Este protocolo realiza una adquisición de los cortes tomográficos empezando y terminando el barrido en el sector temporal, lo que hace que las mediciones más fiables y reproducibles se obtengan en el sector nasal de la CFNR peripapilar. (Figura 16) En las enfermedades neurodegenerativas el sector donde se registran de forma más precoz los cambios es el temporal, (24, 35, 36) por lo que Heidelberg ha diseñado la nueva aplicación axonal, en la que las mediciones del espesor del sector temporal son más fiables y reproducibles. Este protocolo (denominado RNFL-N) realiza el barrido partiendo y acabando en el cuadrante nasal de la cabeza del nervio óptico.

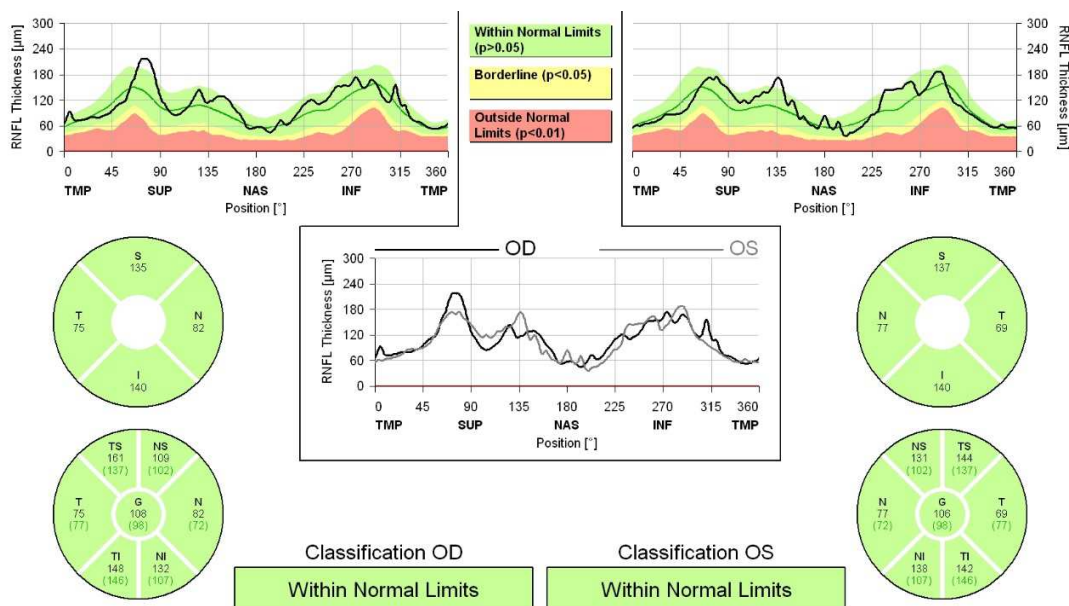


Figura 16. Protocolo RNFL de la aplicación de Glaucoma. Se muestran los espesores de los 4 cuadrantes y los 6 sectores. En el centro, la comparación entre ambos ojos

c) Protocolo RNFL-N de la aplicación Axonal:

Genera un mapa con los mismos parámetros que el protocolo de Glaucoma



(espesor medio y 6 cuadrantes), pero además proporciona otros dos parámetros:

- El espesor medio del haz papilomacular (PMB)
- El índice N/T (sector nasal dividido por el sector temporal). (Figura 17)

Este protocolo no fue incluido en los estudios originales que componen la presente tesis doctoral.

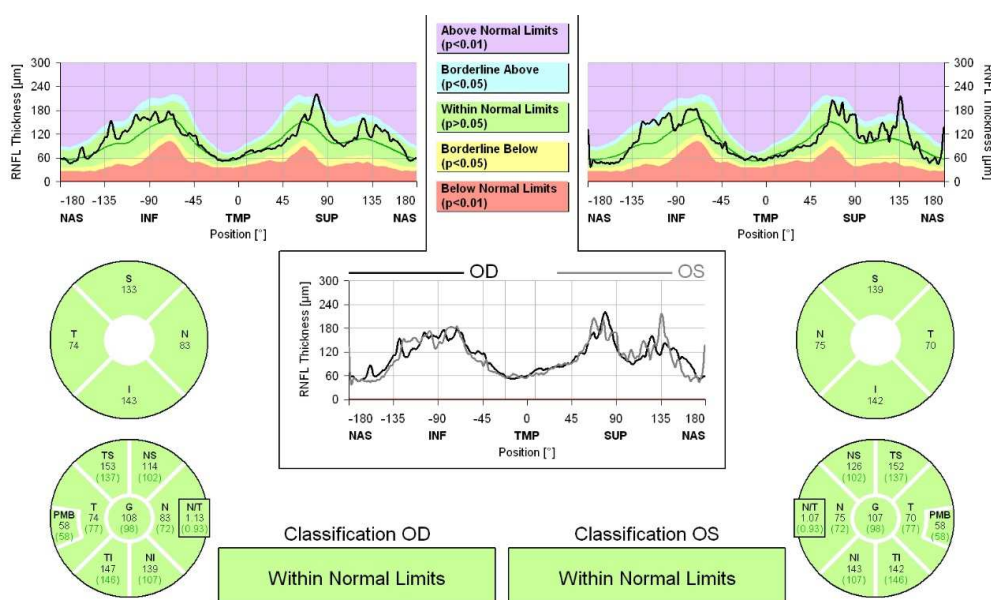


Figura 17. Protocolo RNFL-N de la aplicación Axonal. Se muestran los espesores de los 4 cuadrantes y los 6 sectores. Además, en el gráfico de los 6 sectores, se muestra el espesor medio del PMB y el índice N/T. En el centro, la comparación entre ambos ojos

El espesor coroideo puede ser medido tanto en la zona macular (protocolo Fast) como en la zona peripapilar (protocolos RNFL de Glaucoma y Axonal) utilizando el OCT Spectralis. Sin embargo, existen dos limitaciones en la exploración del espesor coroideo mediante OCT Spectralis. Por un lado, la penetración del láser utilizado en este dispositivo puede ser insuficiente en algunos casos para alcanzar tejidos tan profundos, de manera que puede resultar difícil distinguir el límite posterior de la coroides. Por otro lado, es el explorador quien debe establecer tanto el límite interno como el externo de la coroides para medir su espesor, y esto puede resultar complicado como se acaba de comentar, y además aporta un componente importante de subjetividad a la medición.

El OCT Triton se basa en la novedosa tecnología Swept-Source OCT, que utiliza un rango de longitudes de onda individuales secuencialmente. De esta manera consigue una mayor velocidad de análisis y disminuye el tiempo de la prueba. Además, la luz emitida experimenta una menor dispersión, de forma que puede atravesar medios opacos como una catarata y puede alcanzar tejidos más profundos como la coroides, y obtiene una alta definición de la imagen en diferentes planos de profundidad. (34) El epitelio pigmentario de la retina es una estructura de alta reflectividad que atenúa de forma importante el láser de longitud de onda en torno a 800nm utilizado por los OCTs de dominio espectral, dificultando el análisis de las estructuras posteriores a él, como la coroides. Esta limitación se puede salvar gracias al laser cercano al infrarrojo de mayor longitud de onda utilizado en la tecnología Swept-Source. El hecho de que sea una luz fuera del espectro visible también contribuye a reducir el movimiento del ojo durante la exploración, disminuyendo así los artefactos y aumentando la precisión de la exploración.

El OCT Triton utiliza una longitud de onda de 1050 nm y alcanza una resolución de 2,6 micras. Además, puede realizar barridos de 12 mm de ancho, abarcando el área macular y el disco óptico en la misma exploración. El tiempo medio de exploración para una prueba estándar 3D es de 0.65 segundos, frente a los 2.6 segundos que utiliza el OCT Spectralis para la misma prueba. (*Figura 18*)

Su software de tratamiento de la imagen está en desarrollo actualmente basándose en proyectos como el nuestro, y su disponibilidad es muy limitada en los hospitales de España hasta la fecha.



*Figura 18.* Aparato Triton de Topcon, OCT Swept-Source



El OCT Triton cuenta con los siguientes protocolos para exploración neurooftalmológica:

a) Protocolo 3D Macula(H):

Genera un mapa de espesor de la zona macular de 7x7 mm, dividido en 9 áreas ETDRS, de forma similar al Protocolo Fast Macular del OCT Spectralis.

b) Protocolo 3D Disc:

Genera un mapa de espesor en un área de 6x6 mm en la zona del disco óptico. Mide el espesor total, y genera tres mapas: uno de ellos está formado por 4 cuadrantes (nasal, superior, temporal e inferior), otro está dividido en 6 sectores (superonasal, nasal, inferonasal, inferotemporal, temporal y superotemporal) y el otro está dividido en 12 sectores horarios.

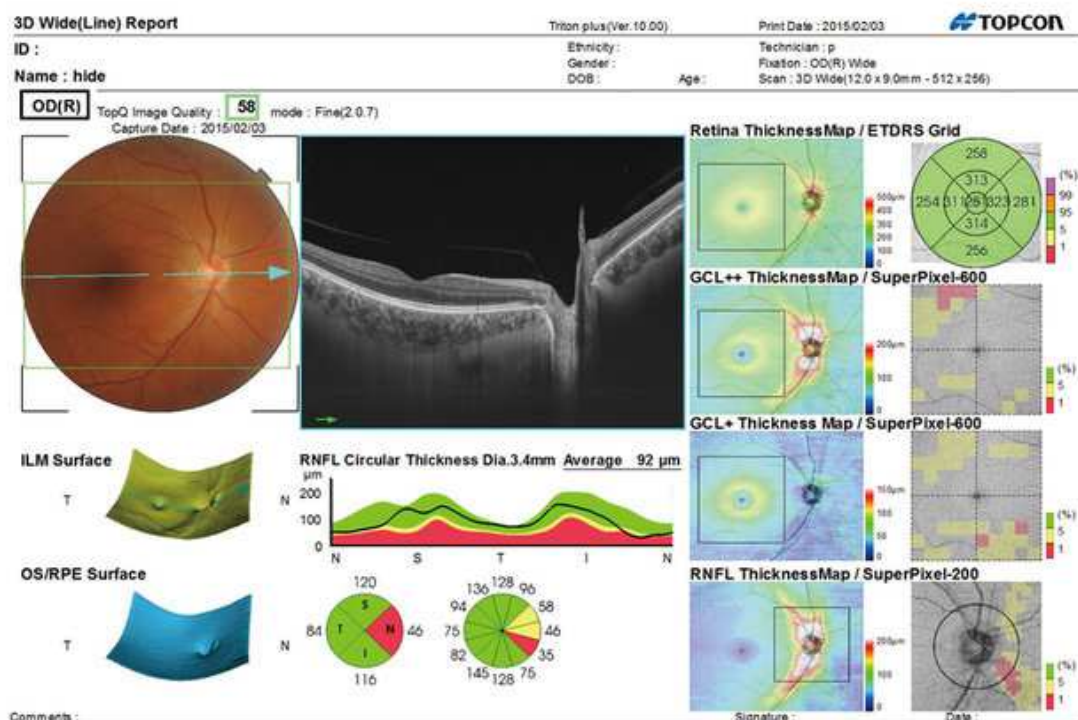
c) Protocolo 3D(H) + 5LineCross:

Genera a partir de una sola exploración un mapa como el protocolo 3D Macula y además realiza un barrido en forma de cruz formado por 5 líneas verticales y otras 5 horizontales de 6 mm de longitud sobre el disco óptico. De esta manera, obtiene información simultáneamente sobre el espesor retiniano en la zona macular y sobre el espesor de la CFNR en la zona peripapilar.

d) Protocolo 3D Wide:

Realiza un barrido de 9 mm de alto x 12 mm de ancho, de manera que puede alcanzar también el área del disco óptico. (*Figura 19*)

En los estudios originales que componen la presente tesis doctoral se ha utilizado únicamente este protocolo por ser el que analiza el área más completa en una sola medición.



*Figura 19.* Protocolo 3D Wide. En la zona superior izquierda se observa la zona evaluada sobre una imagen del fondo de ojo, en la zona central superior una reconstrucción del corte seleccionado, en la zona central inferior se muestran los espesores de los cuadrantes y sectores papilares, en la zona derecha se muestran mapas de los espesores de las diferentes capas, comenzando arriba por el espesor total de la retina

Además del espesor total de la retina en las diferentes zonas, todos estos protocolos pueden proporcionar un análisis segmentado por capas y mostrar el espesor de las distintas capas de la retina en cada zona.

Asimismo, el espesor coroidal puede medirse en todos los protocolos y en cualquier área. Como se ha comentado antes, el poder de penetración de la longitud de onda utilizada en el OCT Triton es mayor que el del OCT Spetralis, de forma que llega a definir con precisión el límite externo de la coroides y la esclera. Además, el software del OCT Triton ofrece la opción de delimitar la coroides de forma tanto manual como automática, evitando de esta última manera cualquier componente de subjetividad en la medición.

### 6.3 RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS

Todas las variables fueron registradas en una base de datos elaborada con el programa FileMaker Pro 8.5 (FileMaker Inc., Santa Clara, CA) y con el programa Excell de Microsoft Office.

Para los análisis estadísticos se utilizaron el programa SPSS versión 20.0 (SPSS Inc., Chicago, United States).

Previamente al análisis de los datos, se comprobó su ajuste a la normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Un nivel de  $p < 0,05$  fue considerado significativo para todos los análisis estadísticos.

A continuación, se explica el procedimiento realizado en cada uno de los trabajos de investigación

1. Satue M, Rodrigo MJ, Obis J, Vilades E, Gracia H, Otin S, Fuertes MI, Alarcia R, Crespo JA, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Garcia-Martin E. Evaluation of progressive visual dysfunction and retinal degeneration in patients with Parkinson's Disease. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017 Feb 1;58(2):1151-1157.

Se incluyeron en el estudio 30 pacientes diagnosticados de EP, a los que se les realizó un seguimiento de 5 años. Se incluyeron también 30 sujetos sanos pareados con los pacientes por edad y sexo. Se evaluaron ambos ojos de cada uno de los sujetos incluidos en el estudio. Se recogieron las variables de duración de la enfermedad, tratamiento y severidad de la enfermedad según la escala de Hoehn-Yahr, así como la mejor AV corregida evaluada a tres niveles de contraste (100%, 2,5% y 1,225%), la sensibilidad al contraste evaluada mediante los test de Pelli-Robson y CSV-1000E, la sensibilidad al color mediante los test de Farnsworth D15 y Lanthony D15, y los espesores retinianos evaluados mediante OCT Spectralis.

Todas las variables se registraron en una base de datos creada con el programa File-Maker Pro 8.5. Todos los sujetos fueron evaluados en la visita basal y en la revisión tras 5 años. Las variables modificadoras fueron edad,

sexo y PIO. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS versión 20.0. La normalidad de la distribución muestral se comprobó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se aplicó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Se calcularon los cambios en los parámetros de función visual y en los espesores maculares y de CFNR y se compararon entre la visita basal y la revisión a los 5 años utilizando el test pareado t de Student, y los cambios registrados durante el seguimiento en ambos grupos (pacientes con EP y controles sanos) se compararon mediante el test t de Student.

Las posibles asociaciones entre los cambios estructurales y los cambios funcionales se analizaron mediante el test de correlación de Pearson. Se realizó un análisis de regresión logística para valorar si los cambios observados en cualquiera de los parámetros oftalmológicos eran predictivos de cambios en el curso de la enfermedad medidos con la escala Hoehn-Yahr.

2. Satue M, Obis J, Alarcia R, Orduna E, Rodrigo MJ, Vilades E, Gracia H, Otin S, Fuertes MI, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Garcia-Martin E. Retinal and choroidal changes in patients with Parkinson's Disease detected by Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Curr Eye Res.* 2018 Jan;43(1):109-115.

Se evaluaron 50 ojos de 50 pacientes con EP y 54 ojos de 54 controles sanos pareados por edad y sexo. Se midieron los espesores totales de la retina en el área macular y peripapilar, el volumen macular total, los espesores de las diferentes capas de la retina separadas de forma automatizada en el área macular y peripapilar, y el espesor coroideo delimitado de forma automatizada en el área macular y peripapilar.

Se eligió solo un ojo de cada paciente de forma aleatoria. Todas las variables se registraron en una base de datos creada con el programa File-Maker Pro 8.5. Las variables modificadoras fueron edad, sexo y PIO. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS versión 20.0. La normalidad de la distribución muestral se comprobó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se aplicó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Se calcularon las comparaciones entre pacientes con EP y controles sanos utilizando el test t de Student. El valor de  $p \leq 0,05$  se consideró de significación estadística para todos los cálculos.

3. Obis J, Garcia-Martin E, Orduna E, Vilades E, Alarcia R, Rodrigo MJ, Pablo LE, Polo V, Larrosa JM, Satue M. Reproducibility of retinal and choroidal measurements using Swept-Source Optical Coherence Tomography in patients with Parkinson's disease. Arq Bras Oftalmol. 2019 (en prensa)

Se evaluaron 63 ojos de 63 pacientes con EP. Se midieron el espesor total de la retina, los espesores de las diferentes capas de la retina separadas de forma automatizada y el espesor coroideo delimitado de forma automatizada tanto en el área macular como en el área peripapilar, así como el volumen macular. Se calculó el coeficiente de variación para cada uno de los parámetros.

El COV se utiliza en estadística para evaluar la reproducibilidad de una medida. Se calculó como la desviación estándar dividida entre la media del valor de la medida y multiplicado por 100 para expresarlo como porcentaje. La mayoría de autores aceptan que las medidas con COVs por debajo del 10% son altamente reproducibles, y las medidas con COVs por debajo del 5% se consideran muy altamente reproducibles. (46)

Todas las exploraciones las realizó el mismo operador experimentado, que llevó a cabo 3 repeticiones en cada ojo con un intervalo de un minuto entre cada una.

Se eligió solo un ojo de cada paciente de forma aleatoria. Todas las variables se registraron en una base de datos creada con el programa Excell. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS versión 20.0. La normalidad de la distribución muestral se comprobó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. El valor de  $p \leq 0,05$  se consideró de significación estadística para

todos los cálculos.

4. Obis J, Satue M, Alarcia R, Pablo LE, Garcia-Martin E. Update on visual function and choroidal-retinal thickness alterations in Parkinson's Disease. Arch Soc Esp Oftalmol. 2018 (en prensa)

En esta revisión bibliográfica se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed de artículos sobre OCT en EP para evaluar los espesores de las diferentes capas de la retina y de la coroides en el área macular y peripapilar. Se introdujeron los términos Mesh ("Parkinson Disease"[Mesh]) AND "Tomography, Optical Coherence"[Mesh], obteniendo 56 resultados. Con el fin de ampliar la búsqueda, se introdujeron posteriormente "parkinson's disease optical coherence tomography", obteniendo así un total de 100 resultados.

Para la selección de los artículos se dio preferencia a aquellos que antes se han publicado en el tiempo en referencia a cada aspecto tratado, aquellos con mayor tamaño muestral y aquellos que han realizado aportaciones reseñables (comparación entre distintos aparatos de OCT, segmentación por capas de la retina, resultados contrarios a la tendencia general expuesta, hipótesis fisiopatológicas sobre la enfermedad). Se tuvo en cuenta asimismo el hallazgo de correlaciones entre los diferentes parámetros y la severidad o la duración de la enfermedad, así como correlaciones con otros parámetros oftalmológicos aparte de la OCT.

Se calculó el porcentaje de reducción o de aumento del espesor en el grupo de

enfermos con respecto al grupo de controles sanos para cada uno de los parámetros en los que se encontraron diferencias significativas en cada uno de los artículos. Para ello, en caso de reducción del espesor en el grupo de pacientes con EP, se restó el valor del espesor en pacientes con EP al valor del espesor en controles sanos, y la cifra obtenida se dividió entre el valor del espesor en controles sanos, obteniendo así un porcentaje (en el caso de aumento del espesor en el grupo de pacientes con EP, se restó el valor del espesor en controles sanos al valor del espesor en pacientes con EP, y la cifra obtenida se dividió entre el valor del espesor en pacientes con EP, obteniendo igualmente un porcentaje).

## 7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



## ARTÍCULO 1

### **Evaluation of progressive visual dysfunction and retinal degeneration in patients with Parkinson's Disease.**

Satue M, Rodrigo MJ, Obis J, Vilades E, Gracia H, Otin S, Fuertes MI, Alarcia R, Crespo JA, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Garcia-Martin E.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017 Feb 1;58(2):1151-1157

ISSN: 1552-5783

PMID: 24736054

Factor de impacto (JCR 2017): 3,388

Puesto entre las revistas de oftalmología (JCR 2016): 9/59 (Q1)

Eigenfactor: 0,085

## Evaluation of Progressive Visual Dysfunction and Retinal Degeneration in Patients With Parkinson's Disease

Maria Satue,<sup>1,2</sup> Maria J. Rodrigo,<sup>1,2</sup> Javier Obis,<sup>1,2</sup> Elisa Vilades,<sup>1,2</sup> Hector Gracia,<sup>1,2</sup> Sofia Otin,<sup>1,2</sup> Maria I. Fuertes,<sup>1,2</sup> Raquel Alarcia,<sup>2,3</sup> Jose A. Crespo,<sup>2,3</sup> Vicente Polo,<sup>1,2</sup> Jose M. Larrosa,<sup>1,2</sup> Luis E. Pablo,<sup>1,2</sup> and Elena Garcia-Martin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ophthalmology Department, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain

<sup>2</sup>Aragon Health Research Institute (IIS Aragon, IACS), Zaragoza, Spain

<sup>3</sup>Neurology Department, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain

Correspondence: Maria Satue, C/Padre Arrupe, Consultas Externas de Oftalmología 50009-Zaragoza, Spain; mariasatue@gmail.com.

Submitted: August 4, 2016

Accepted: January 21, 2017

Citation: Satue M, Rodrigo MJ, Obis J, et al. Evaluation of progressive visual dysfunction and retinal degeneration in patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:1151-1157. DOI:10.1167/iov.16-20460

**PURPOSE.** To quantify changes in visual function parameters and in the retinal nerve fiber layer and macular thickness over a 5-year period in patients with Parkinson's disease (PD).

**METHODS.** Thirty patients with PD and 30 healthy subjects underwent a complete ophthalmic evaluation, including assessment of visual acuity, contrast sensitivity vision, color vision, and retinal evaluation with spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT). All subjects were reevaluated after 5 years to quantify changes in visual function parameters, the retinal nerve fiber layer, and macular thickness. Association between progressive ophthalmologic changes and disease progression was analyzed.

**RESULTS.** Changes were detected in visual function parameters and retinal nerve fiber layer thickness in patients compared with controls. Greater changes were found during the follow-up in the PD group than healthy subjects in visual acuity, contrast sensitivity, Lanthony color test ( $P < 0.016$ ), in superotemporal and temporal retinal nerve fiber layer sectors ( $P < 0.001$ ), and in macular thickness (all sectors except inner superior and inner inferior sectors,  $P < 0.001$ ). Progressive changes in the retinal nerve fiber layer were associated with disease progression ( $r = 0.389$ ,  $P = 0.028$ ).

**CONCLUSIONS.** Progressive visual dysfunction, macular thinning, and axonal loss can be detected in PD. Analysis of the macular thickness and the retinal nerve fiber layer by SD-OCT can be useful for evaluating Parkinson's disease progression.

**Keywords:** Parkinson's disease, optical coherence tomography, retinal nerve fiber layer, progression, visual dysfunction

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder that leads to a selective loss of dopaminergic neurons, mainly in the basal ganglia of the brain. Besides the well-known movement alterations (i.e., bradykinesia, resting tremor, or rigidity) PD includes nonmotor symptoms such as dementia, depression, and autonomic dysfunction.<sup>1</sup> Vision is one of the nonmotor systems altered in PD, especially the visual field corresponding to the fovea.<sup>2</sup>

Visual alterations in PD are suggested to be caused by dysfunction of the intraretinal dopaminergic circuitry and final retinal output to the brain.<sup>2</sup> Patients with PD usually present decreased low contrast visual acuity (LCVA), altered contrast sensitivity vision (CSV), and subtle color deficiencies<sup>3</sup> as well as retinal structural affection.<sup>4-6</sup> Recent studies<sup>7-9</sup> have demonstrated retinal thinning in PD patients compared with healthy subjects.

Retinal thinning and axonal loss have also been observed in other neurodegenerative processes such as Alzheimer's disease<sup>10</sup> or multiple sclerosis.<sup>11</sup> Progressive neurodegeneration occurs in patients with multiple sclerosis and is detectable with digital imaging devices in ophthalmology (such as spectral-domain optical coherence tomography [SD OCT]). Axonal loss in these patients can be detected after 2 to 3 years since

baseline evaluation of the retinal nerve fiber layer (RNFL) by using SD-OCT.<sup>12,13</sup>

Despite increasing research on retinal alterations in PD, literature on progressive retinal changes in these patients is scarce. In the present study we evaluated progressive visual dysfunction and axonal degeneration by quantifying changes in visual function tests and retinal thickness in patients with PD over a period of 5 years.

### METHODS

Patients with confirmed idiopathic PD diagnosis were included in this prospective longitudinal study with a follow-up of 5 years. A total of 60 eyes from 30 patients, and 60 eyes from 30 healthy individuals, age and sex matched, were evaluated at baseline and at 5 years and included in the final statistical analysis. All procedures adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki, the experimental protocol was approved by the Ethics Committee of the Miguel Servet Hospital, and all participants were provided written informed consent to participate in the study.

The diagnosis of PD was based on the United Kingdom Brain Bank Criteria<sup>14</sup> and information about disease severity (using





the Hoehn-Yahr (HY),<sup>15</sup> disease duration, and treatment was recorded. Treatment was divided into three different categories for clearer classification: drugs that enhance dopamine levels (carbidopa, levodopa, and rasagiline), dopaminergic drugs (pramipexole, ropirinol, rotigotine), and "other" (amitriptyline, propranolol, clonazepam). Patients with significant refractive errors (>5 diopters [D] of spherical equivalent refraction or 3 D of astigmatism), intraocular pressure (IOP)  $\geq$  21 mm Hg, media opacifications, concomitant ocular diseases (including history of glaucoma or retinal pathology), and systemic conditions and/or systemic medication (such as chloroquine, tuberculostatics, and anticonvulsants) that could affect the visual system were excluded from the study. The healthy controls had no history and no evidence of ocular or neurologic disease of any nature; their best-corrected visual acuity (BCVA) was  $>20/30$  on the Snellen scale.

Visual function was assessed by evaluating BCVA using an ETDRS chart, CSV using the Pelli-Robson and CVS-1000E tests, and color vision using the Farnsworth desaturated D15 and Lanthony desaturated D15 tests. Structural analysis of the retina was performed by using SD-OCT with Spectralis OCT (Heidelberg Technology, Heidelberg, Germany), which included two different protocols: fast macular protocol (retina application) and RNFL protocol (glaucoma application).

LogMAR BCVA was evaluated at three different contrast levels: 100% (high contrast VA [HCVA], using ETDRS chart), 2.50%, and 1.25% (LCVA, using low-contrast ETDRS chart). All measurements were obtained under monocular vision and controlled lighting conditions with best correction.

Contrast sensitivity provides more complete information about visual function than visual acuity tests. Contrast sensitivity vision was evaluated in our patients by using the Pelli-Robson chart and the CVS-1000E test. The Pelli-Robson chart comprises horizontal lines of capital letters organized into triplets, with two triplets per line. The contrast decreases from one triplet to the next, even within each line. All patients were evaluated under monocular vision at a distance of 1 m from the chart and under controlled photopic conditions (85 cd/m<sup>2</sup>). The score corresponding to the last triplet of letters seen by the patient was recorded. The CSV-1000E instrument comprises four rows with 17 circular patches each. The patches present a grating that decreases in contrast moving from left to right across the row. Each contrast value for each spatial frequency was transformed into a logarithmic scale according to standardized values, and the resulting score was recorded. All patients were evaluated with the CSV-1000E test at a distance of 2.5 m from the chart under monocular vision at four different spatial frequencies (3, 6, 12, and 18 cycles per degree [cpd]).

Color vision was assessed with the Color Vision Recorder program, which analyzes chromatic discrimination by arrangement of colors. All patients in our study were evaluated by using the Farnsworth D15 and Lanthony D15 protocols, and different output parameters, such as the confusion index (C-index) (which represents the ratio between the patient's major radius—largest difference between caps—and the major radius of a perfect arrangement for the subject's age group), the confusion angle (Conf angle, which represents the axis of color deficiency), and the scatter index (S-index, which represents the parallelism of confusion vectors to the personal confusion angle), were recorded.<sup>16,17</sup> The tests were performed under monocular vision.

Structural measurements of the retina were obtained by using the Spectralis OCT device by the same experienced operator, and poor-quality scans before data analysis were rejected. The fast macular protocol of the Spectralis OCT device (retina application) uses an internal fixation source and centers on the patient's fovea. The retinal thickness map

analysis protocol represents the nine subfields as defined by the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS),<sup>18</sup> which include a central 1-mm circle representing the fovea, and inner and outer rings measuring 3 and 6 mm in diameter, respectively. The inner and outer rings are divided into four quadrants each: superior, nasal, inferior, and temporal. Central foveal thickness was also calculated. The RNFL protocol displays in each series of scans the average RNFL thickness and six sectors of the RNFL thickness (nasal, temporal, superotemporal, inferotemporal, superonasal, and inferonasal). Retinal nerve fiber layer and retinal acquisitions were obtained by using TruTrack eye-tracking technology (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) that recognizes, locks onto, and follows the patient's retina during scanning.

All variables were registered in a database created with a commercial database application program (FileMaker Pro 8.5; FileMaker, Inc., Santa Clara, CA, USA). All subjects were evaluated after 5 years from baseline, and a longitudinal analysis was performed. Modifier variables were age, sex, and IOP. Statistical analysis was performed by using commercial predictive analytics software (SPSS, version 20.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). The normality of the sample distribution was confirmed by using the Kolmogorov-Smirnov test. Bonferroni correction for multiple comparisons was applied. Changes in visual function parameters and in the RNFL and macular thicknesses were calculated and compared between baseline and the 5-year visit by using paired Student's *t*-test, and the changes registered during the follow-up in both groups (PD patients and healthy controls) were compared by means of Student's *t*-test.

Possible associations between structural and functional changes were analyzed by means of Pearson's correlation test. A logistic regression analysis was performed to assess whether changes in any ophthalmologic parameter were predictive of change in the course of the disease (as measured with HY scale).

## RESULTS

Forty patients with PD and 40 healthy controls were completely evaluated at baseline. All patients belonged to a larger cohort group of 100 patients with PD, of whom 40 individuals completed visual function tests at baseline during the year 2011. Part of this large cohort group (including 11 patients from the present study) was also evaluated (structural and functional measurements) in 2014 and the results have been published elsewhere.<sup>3</sup> Ten patients were unable to follow up owing to severe physical impairment ( $n = 7$ ) and the impossibility to come to our clinic for ophthalmologic evaluation ( $n = 3$ ). No ophthalmic or systemic conditions matching the study's exclusion criteria were reported or observed in our patients during the study follow-up. Only five controls were unable to follow up owing to occurrence of macular disease ( $n = 2$ ), important media opacifications ( $n = 1$ ), and other personal reasons ( $n = 2$ ). Finally, only 30 patients were able to complete the 5-year follow-up satisfactorily, thus only 30 controls were included for the final analysis. Sixty eyes from 30 patients with a mean age of 69.54 years (SD = 6.60), and 60 eyes from 30 healthy individuals with a mean age of 68.34 years (SD = 8.45) were included in the final statistical analysis. The male to female ratio was 3:2 (17 males, 13 females) for both groups. Age, sex, and IOP did not differ significantly between the groups ( $P = 0.177$ , 0.895, and 0.780, respectively). Disease duration in the group of patients at the beginning of the study was 13.56 years (SD = 6.22). The median Hoehn-Yahr stage at the beginning of the study was 2.68 (SD = 0.69) and 2.85 (SD = 0.68) when patients were



TABLE 1. Demographic Data of Patients With Parkinson's Disease and Controls

Demographic Parameters	Baseline	5 Year
Age in PD patients, y (SD)	69.54 (6.60)	74.61 (6.55)
Age in controls, y (SD)	68.34 (8.45)	73.40 (8.09)
Male/female in PD patients	17/13	17/13
Male/female in controls	17/13	17/13
Hoeft-Yahr score (SD)	2.68 (0.69)	2.85 (0.68)
Duration of disease, y (SD)	13.53 (6.22)	18.44 (6.19)

Data obtained at baseline and at 5-year follow-up. Abbreviation: SD, standard deviation.

evaluated 5 years from baseline ( $P < 0.001$ ) (Table 1). "Drugs that enhance dopamine levels" was the most prescribed category at the beginning of the study (88% of patients) and combination therapy with levodopa and carbidopa was the most frequent treatment (45%). Sixty-four percent of treatments were categorized as "dopaminergic," most of which were used in combination with drugs included in the previous category. A small percentage of patients (9%) were prescribed drugs with no dopaminergic effects. These numbers remained stable during the study follow-up, although individualized drug dosage was adjusted (usually increased) in 30% of our patients during the 5-year period.

**Parkinson's Disease Patients Present Progressive Visual Dysfunction**

On the basis of previous cross-sectional studies where visual dysfunction in PD patients was detected, LCVA, contrast sensitivity vision, and color vision were evaluated in our patients at baseline and after 5 years to assess progressive dysfunction.

Best-corrected visual acuity (at 100% and 2.50% contrast) and CSV (at 3, 6, and 18 cpd) were significantly lower in PD subjects. Lanthony C-index presented a significant tendency toward protanomaly in PD patients compared with healthy individuals. These differences between both groups remained significant during the 5-year follow-up. Greater VA and CSV loss was observed in the PD group after 5 years from baseline than in controls. Color vision presented a greater change toward

protanomaly in the patient's group as observed by Lanthony C-index and S-index, although the latter was not significant after Bonferroni correction for multiple comparisons. Results can be seen in Table 2.

Patients with PD presented worse visual outcomes than controls and significant progression of visual dysfunction during the study follow-up.

**Parkinson's Disease Patients Present Progressive Retinal Thinning as Compared With Healthy Individuals**

Previous cross-sectional research demonstrated significant retinal thinning in PD patients. From published studies, we evaluated macular and RNFL thickness by using OCT technology at baseline and after 5 years to assess progressive retinal thinning in these patients.

After cross-sectional comparison, no significant differences were observed in macular thickness measurements between PD patients and controls (nor at baseline nor at 5-year follow-up). However, greater macular thinning was observed in PD patients after 5 years than in healthy subjects, affecting all macular sectors (except inner superior and inner inferior sectors) ( $P < 0.001$ ). Results can be seen in Table 3.

Patients with PD presented significant RNFL thinning affecting the superotemporal and inferotemporal sectors, compared with controls, at baseline. At 5 years these differences remained significant and were also observed in the temporal sector. A greater RNFL loss was observed in the temporal and superotemporal sectors in PD patients after 5 years of follow-up, when compared with healthy controls ( $P < 0.001$ ). Results can be observed in Table 3; a case image can be observed in the Figure.

Patients with PD presented progressive macular and RNFL thinning, compared with healthy controls.

**Progressive Structural Changes Correlate Moderately With Visual Dysfunction and Disease Progression in PD**

Moderate to strong association between structural and functional changes has been previously reported in PD. We evaluated the correlation between observed progressive retinal

TABLE 2. Visual Function Parameters in Parkinson's Disease Patients

Functional Parameters (SD)	Basal Visit			5-Year Visit			Change in 5 Years (5-Year Visit - Basal Visit)		
	Controls	PD	P	Controls	PD	P	Controls	PD	P
VA 100%	0.01 (0.14)	0.09 (0.14)	<b>0.001</b>	0.01 (0.14)	0.11 (0.16)	<b>0.001</b>	0.00	0.02	<b>0.013</b>
VA 2.50%	0.42 (0.23)	0.56 (0.21)	<b>&lt;0.001</b>	0.44 (0.20)	0.56 (0.21)	<b>0.007</b>	0.02	0.00	0.660
VA 1.25%	0.54 (0.23)	0.63 (2.25)	0.031	0.55 (0.23)	0.61 (0.23)	0.241	0.01	-0.02	<b>0.003</b>
Farnsworth C-Index	1.25 (0.40)	1.27 (0.50)	0.176	1.24 (0.35)	1.33 (0.52)	0.126	-0.01	0.05	0.781
Farnsworth S-Index	1.69 (0.46)	1.71 (0.47)	0.567	1.69 (0.44)	1.77 (0.43)	0.496	0.00	0.06	0.134
Farnsworth Conf angle	56.78 (33.33)	57.57 (33.88)	0.712	56.47 (33.07)	59.13 (15.15)	0.704	-0.31	1.56	0.238
Lanthony C-Index	1.60 (0.58)	1.71 (0.58)	<b>&lt;0.001</b>	1.59 (0.55)	2.15 (0.46)	<b>&lt;0.001</b>	-0.01	0.44	<b>0.016</b>
Lanthony S-Index	1.84 (0.47)	2.03 (0.49)	0.406	1.80 (0.49)	1.91 (0.41)	0.394	-0.04	-0.12	0.045
Lanthony Conf angle	55.78 (32.55)	57.96 (46.33)	0.255	59.10 (29.69)	67.11 (15.80)	0.224	3.32	9.15	0.056
Pelli-Robson	1.73 (0.18)	1.72 (0.16)	0.541	1.61 (0.21)	1.58 (0.21)	0.592	-0.12	-0.42	<b>&lt;0.001</b>
CSV1000 3 cpd	1.53 (0.22)	1.48 (0.38)	<b>0.013</b>	1.51 (0.19)	1.40 (0.20)	<b>0.016</b>	-0.02	-0.08	<b>&lt;0.001</b>
CSV1000 6 cpd	1.77 (0.26)	1.64 (0.31)	<b>0.003</b>	1.76 (0.20)	1.62 (0.19)	<b>0.004</b>	-0.01	-0.02	<b>0.016</b>
CSV1000 12 cpd	1.37 (0.31)	1.31 (0.35)	0.029	1.38 (0.26)	1.22 (0.34)	0.037	0.01	-0.09	<b>&lt;0.001</b>
CSV1000 18 cpd	0.97 (0.27)	0.65 (0.41)	<b>0.004</b>	0.95 (0.26)	0.66 (0.28)	<b>0.005</b>	-0.02	0.01	0.657

Data obtained at baseline and at 5-year reevaluation. Bold values indicate statistical significance (Bonferroni correction for multiple comparisons,  $P \leq 0.016$ ).

Investigative Ophthalmology & Visual Science

TABLE 3. Retinal Parameters in Parkinson's Disease Patients

Structural Parameters	Basal Visit			5-Year Visit			Change in 5 Years (5-Year Visit – Basal Visit)		
	Controls	PD	P	Controls	PD	P	Controls	PD	P
Macular thickness									
Central	278.31 (24.55)	277.49 (25.81)	0.870	276.68 (23.21)	273.02 (46.09)	0.622	-1.63	-4.47	<0.001
Inner superior	341.00 (15.71)	334.75 (17.03)	0.061	342.45 (27.69)	334.83 (19.84)	0.110	1.45	0.08	0.230
Inner nasal	343.80 (18.62)	338.81 (17.50)	0.171	342.41 (18.75)	329.21 (58.15)	0.135	-1.39	-9.6	<0.001
Inner inferior	338.96 (17.79)	331.95 (17.92)	0.053	336.47 (18.45)	332.12 (20.70)	0.268	-2.49	0.17	0.156
Inner temporal	330.17 (18.60)	324.06 (15.79)	0.080	328.58 (18.73)	315.60 (52.18)	0.106	-1.59	-8.46	<0.001
Outer superior	293.92 (14.14)	289.42 (13.83)	0.112	293.02 (15.12)	284.37 (31.11)	0.082	-0.9	-5.05	<0.001
Outer nasal	312.33 (17.29)	306.67 (14.34)	0.079	308.12 (19.27)	299.05 (36.77)	0.127	-4.21	-7.62	<0.001
Outer inferior	284.50 (16.85)	282.04 (16.82)	0.465	284.39 (15.13)	274.08 (38.89)	0.397	-0.11	-7.96	<0.001
Outer temporal	281.65 (15.14)	275.89 (12.21)	0.041	278.70 (15.19)	268.32 (38.94)	0.089	-2.95	-7.57	<0.001
RNFL thickness									
Average	98.19 (9.10)	96.39 (9.52)	0.344	96.81 (9.00)	93.87 (9.33)	0.023	-1.38	-2.52	0.087
Nasal	77.90 (18.61)	78.02 (14.42)	0.971	74.60 (17.18)	73.46 (15.40)	0.727	-3.3	-4.56	0.102
Temporal	71.47 (15.70)	68.51 (11.99)	0.021	69.77 (16.13)	64.79 (14.52)	<b>0.007</b>	-1.7	-3.72	<0.001
Superotemporal	130.02 (16.22)	126.97 (17.89)	<b>0.006</b>	129.55 (15.88)	122.04 (19.32)	<b>0.003</b>	-0.47	-4.93	<0.001
Inferotemporal	142.46 (16.38)	134.58 (18.10)	< <b>0.001</b>	136.46 (18.65)	129.44 (17.92)	< <b>0.001</b>	-6.00	-5.14	0.453
Superonasal	103.73 (18.24)	102.88 (19.51)	0.144	102.85 (16.13)	100.66 (19.71)	0.646	-0.88	-2.22	0.218
Inferonasal	116.10 (28.03)	114.91 (19.66)	0.221	110.44 (27.00)	108.98 (21.01)	0.097	-5.66	-5.93	0.767

Data obtained at baseline and at 5-year reevaluation, measured with spectral-domain optical coherence tomography. Bold values indicate statistical significance (Bonferroni corrections for multiple comparisons,  $P \leq 0.005$  for macular measurements,  $P \leq 0.007$  for RNFL thickness).

changes and visual function parameters in these patients, as well as disease progression measured with HY scale.

An inverse moderate correlation was found between the superotemporal sector of the RNFL thickness and LCVA 2.50% and 1.25% ( $r = -0.405$ ,  $P = 0.045$ ;  $r = -0.377$ ,  $P = 0.038$ , respectively), and between the inferotemporal sector of the RNFL and VA 1.25% ( $r = -0.403$ ,  $P = 0.028$ ).

A moderate association between progressive RNFL thinning (superotemporal sector) and disease progression measured with the HY scale was observed ( $r = -0.389$ ,  $P = 0.028$ ) in patients with PD. Logistic regression analysis did not reveal any ophthalmologic parameter significantly predictive of change in the HY scale.

Based on these results, progressive structural changes correlate with visual dysfunction and disease progression in PD.

## DISCUSSION

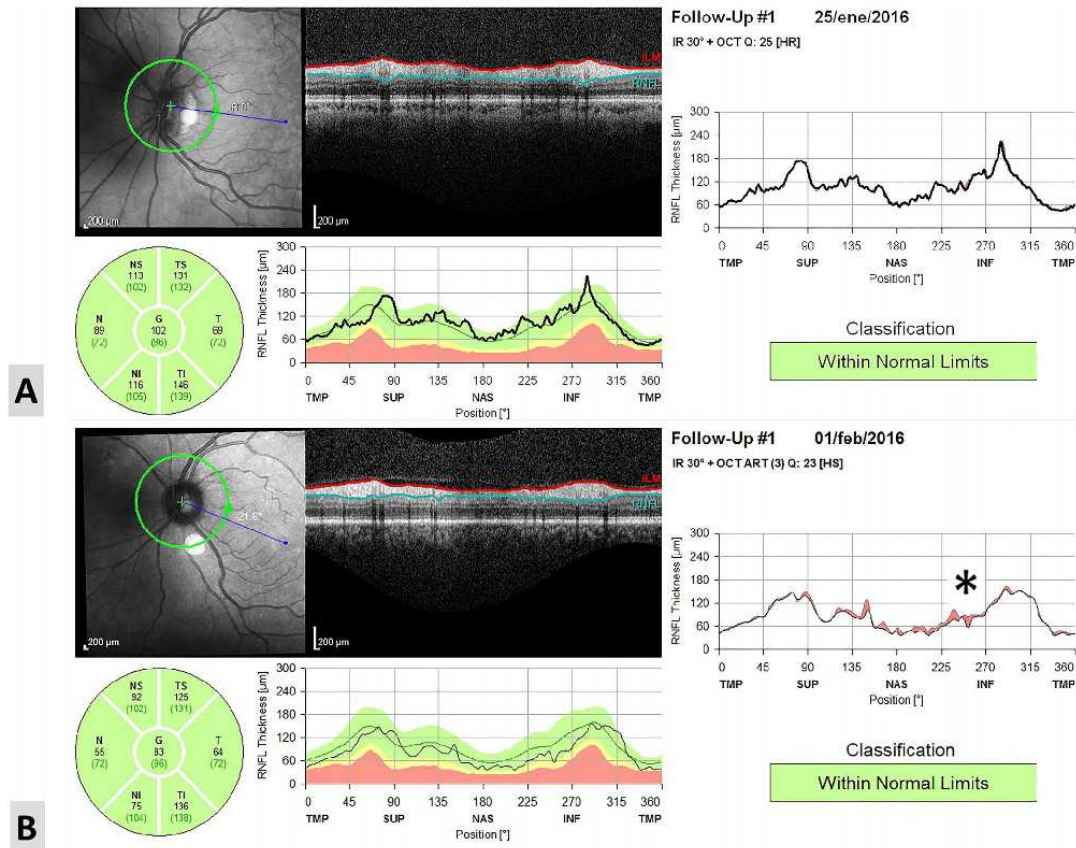
In the present study we quantified the progressive changes in visual function parameters and in the RNFL and macular thickness in patients with PD over a follow-up time of 5 years. To the best of our knowledge, this is the first longitudinal study assessing progressive changes in the functional and retinal parameters of patients suffering from PD. Our patients presented lower contrast sensitivity scores than healthy controls as measured by means of HCVA and LCVA and lower CSV. Additionally, a protanomaly was observed in our patients, based on Lanthony's C-index, and was more evident after the 5-year follow-up. Both Farnsworth and Lanthony D15 color tests provide information for differentiating subjects with severe color vision loss from those with milder color defects or normal color vision. However, Lanthony test is less saturated than the Farnsworth color test, thus it is designed to detect more subtle color deficiencies. In our study, only Lanthony's C-index was significantly altered in PD patients after Bonferroni corrections for multiple comparisons. After 5 years, our patients presented progressive HCVA and LCVA, CSV loss, and a progressive color

vision deficiency when compared with healthy controls. Visual dysfunction has previously been reported in PD patients as well as abnormalities in neurophysiological tests.<sup>19</sup> These alterations have been linked to dopamine depletion in the retina of PD patients,<sup>19</sup> which explains progression of visual dysfunction as observed in our patients.

Our patients also presented greater progressive macular thinning and RNFL loss than controls. Alteration of the retinal layers in PD was first demonstrated in 2004 by Inzelberg et al.<sup>20</sup> Since then, several studies<sup>5,8,9,20-23</sup> have demonstrated different results. Retinal nerve fiber layer thinning has been observed by Inzelberg et al.<sup>20</sup> and Altintas et al.<sup>21</sup> However, more recent research has not found significant changes in the RNFL thickness of PD patients,<sup>22,23</sup> despite a large sample size.<sup>22</sup> Cross-sectional analysis of macular measurements in PD patients also has shown contradictory results: macular volume is significantly reduced in PD as reported by Altintas et al.<sup>21</sup> and Chorostecki et al.<sup>23</sup>; however, Bittersohl et al.<sup>22</sup> have not found significant differences in macular volume between patients and controls. Sample sizes included in these studies differ greatly, and different OCT devices (Stratus OCT [Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA] versus Heidelberg OCT) were used and may account for disparate results. Previous studies<sup>4,5,9</sup> performed by our team have confirmed that macular thickness and the RNFL are affected in PD, especially in the inferior and temporal quadrants. Results in this current study showed significant differences in superotemporal and inferotemporal sectors of the peripapillary RNFL, which support our previous findings. Interestingly, progressive changes in the RNFL were also associated with functional changes and disease progression as measured with the HY scale. Previous cross-sectional studies<sup>4,22</sup> have demonstrated an inverse correlation between HY scores and macular measurements.

Although PD patients had lower macular thickness, statistical differences between both groups were not found either at baseline or at the 5-year follow-up, contrary to our previous results.<sup>5,9</sup> Differences in the sample size (our previous research was based on a larger number of subjects) may account for these discrepancies. However, even though no





**FIGURE.** Retinal nerve fiber layer analysis by OCT in a patient with PD and a healthy control. (A) Healthy control. (B) Parkinson's disease patient. The OCT report compares current analysis with the baseline evaluation (5 years prior). The graphic on the *right side* of each report shows marked changes (thinning) in the RNFL. Compared to the healthy control, the patient shows progressive RNFL loss in the superior, nasal, and inferior sectors of the optic nerve, marked with an asterisk (\*).

cross-sectional differences were found, significant progressive changes in the macular area were found between the two groups during the 5-year follow-up, with greater macular thinning affecting the retina of PD subjects. Prior research on another neurodegenerative process, multiple sclerosis (a neurodegenerative disease widely studied for the past decade), has demonstrated progressive RNFL loss in multiple sclerosis patients at 2 and 3 years' follow-up.<sup>12,13</sup> However, few of these studies have analyzed progressive macular changes. Garcia-Martin et al.<sup>12</sup> have found progressive macular changes in multiple sclerosis affecting macular average thickness. Macular volume, on the other hand, is not progressively affected in these patients.<sup>12,13</sup> With the introduction of the segmentation analysis of the retinal layers in the past 5 years, further information about progressive retinal thinning has been obtained in neurodegenerative processes, suggesting progressive loss of macular ganglion cells in multiple sclerosis.<sup>24</sup> Ganglion cell loss has also been detected in PD patients in previous cross-sectional studies using segmentation analysis of the retinal layers.<sup>6,23</sup> However, we could not find any previous published longitudinal studies on progressive macular and RNFL changes in PD to corroborate our findings.

Our results also showed an inverse correlation between progressive thinning of the temporal sectors (superotemporal and inferotemporal) and LCVA and a moderate correlation between structural progressive changes and disease progression. Previous cross-sectional studies<sup>3,4,6</sup> have demonstrated a correlation between retinal structural parameters and visual and neurologic dysfunction due to PD. To the best of our knowledge, this is the first longitudinal study where an association between progressive retinal changes and PD progression is observed. However, in our study only the HY scale was performed to evaluate disease progression, and the most severely physically impaired patients (with worse HY scores and faster progression) were excluded from the final statistical analysis owing to the impossibility to complete the tests. This may have caused us to underestimate the correlation between disease severity and progressive retinal thinning. We believe more longitudinal studies, including an evaluation of disease progression using other more complete and accurate scales (such as the Unified Parkinson's Disease Rating Scale [UPDRS-III]), are needed to corroborate these interesting findings.

Digital imaging technologies in ophthalmology have greatly improved in the recent years. The most recent milestone in the development of retina and choroid visualization strategies is swept-source (SS) OCT, which uses longer wavelengths than those used in SD systems (1050 nm versus 840 nm) and faster scan speed (100,000 A scans/s).<sup>25</sup> These new SS OCT devices provide more accurate three-dimensional images of the retina and choroid<sup>25</sup> and also include automated segmentation analysis of different retinal layers. Future studies applying this new SS OCT technology to neurodegenerative processes, such as multiple sclerosis and PD, will be of strong interest and may provide new information about progressive degeneration of the different retinal layers in these patients.

There were several limitations in our study. A possible important limitation was the fact that both eyes from each subject were included. Incorporating both eyes of a patient may sometimes be controversial, since minimum symmetric structural and functional alterations could have been masked and generated a percentage of dependence between measurements. However, some recent studies<sup>26</sup> suggest asymmetrical involvement of the retina in PD patients and recommend the incorporation of both eyes of each patient in the study. Furthermore, there is little penalty for using a two-eye analysis, even when the intereye correlation is zero. In this situation, a two-eye analysis will produce a slightly conservative estimate of precision.<sup>27</sup> Another possible bias was that subclinical glaucomatous eyes might have been included in the study, despite all participants (PD and controls) being evaluated for IOP levels and cup to disc ratio (by funduscopy). Since automated perimetry was not performed in this study, other glaucomatous changes could have gone unnoticed. It is possible that both groups of subjects contained subclinical glaucomatous eyes, especially the Parkinson's group, since these patients may have an increased occurrence rate of glaucoma (based on glaucomatous perimetry changes and high cup to disc ratio).<sup>28</sup> Despite normal tension glaucoma being difficult to detect, we believe evaluation of the cup to disc ratio in our patients decreased (although did not eliminate completely) the chances of glaucomatous damage being included in the study. Other possible causes of glaucoma were also discarded, such as past episodes of drug-induced acute closed angle glaucoma, since most reported drugs that may occasionally induce closed angle glaucoma were not prescribed to our patients<sup>29</sup> and no history of acute closed angle glaucoma was reported by any of the subjects in our study.

A minor limitation of our study was the fact that the Farnsworth 15D and Lanthony 15D tests, despite being largely accepted protocols, often lack sensitivity, in particular if considering the need for a deeper investigation of color discrimination alterations. In addition, the pathophysiology of this dysfunction remains poorly understood in patients with PD and has been recently linked to cognitive impairment and white-matter alterations in these patients.<sup>30</sup> Further studies using more complete color tests (such as the Farnsworth D100) are needed for a deeper analysis of color vision alterations in PD patients.

Specific drugs and treatments in Parkinson's disease may have also an impact in retinal thinning. Postmortem analysis of the retina of PD patients not receiving L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) therapy has revealed lower retinal dopamine concentrations than controls.<sup>31</sup> Nevertheless, in vivo analysis of the retinal structure on L-DOPA-treated patients is scarce. A neuroprotective effect of levodopa has been suggested on the basis of RNFL measurements using Heidelberg Retina Tomograph.<sup>32</sup> However, such effect has not been observed with SD-OCT.<sup>33</sup> More longitudinal studies on the effect of dopaminergic treatment are needed to establish the role of L-DOPA in retinal structure changes.

It is well known that physiologic aging causes neuronal degeneration and reductions in most of the regional thicknesses of the peripapillary RNFL and macula, except for the temporal quadrant of the RNFL.<sup>34</sup> Aging is the single most significant factor influencing the clinical presentation and course and progression of PD,<sup>35</sup> and accelerated aging in these patients may be influencing progressive changes in RNFL and macular thickness. However, since significant progressive RNFL changes in our patients were observed in the temporal sectors, we believe that at least accelerated aging was not solely responsible for RNFL thinning in PD.

In conclusion, PD produces progressive macular thinning and axonal loss detectable by SD-OCT, together with progressive visual dysfunction in these patients. This is the first longitudinal study on progressive visual and structural changes in PD patients. We believe that future studies evaluating the correlation between progressive retinal degeneration and progression of cognitive impairment in PD would be of great importance, especially in the assessment of treatment effectiveness and protection against neuronal degeneration in these patients.

### Acknowledgments

Supported by the public institution Instituto de Salud Carlos III, Spain (PI1401499). No specific funding was received by commercial or not-for-profit sectors. MS was supported by a fellowship from the Instituto de Salud Carlos III, Spain (Rio Hortega program: CM14/00026).

Disclosure: **M. Satue**, None; **M.J. Rodrigo**, None; **J. Obis**, None; **E. Vilades**, None; **H. Gracia**, None; **S. Otin**, None; **M.I. Fuertes**, None; **R. Alarcía**, None; **J.A. Crespo**, None; **V. Polo**, None; **J.M. Larrosa**, None; **L.E. Pablo**, None; **E. García-Martin**, None

### References

1. Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2009;256(suppl 3):293-298.
2. Bodis-Wollner I. Retinopathy in Parkinson disease. *J Neural Transm*. 2009;116:1493-1501.
3. Polo V, Satue M, Rodrigo MJ, et al. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Parkinson's disease: an observational cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016;6:e009658.
4. Satue M, Seral M, Otin S, et al. Retinal thinning and correlation with functional disability in Parkinson's disease patients. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:350-355.
5. Satue M, Garcia-Martin E, Fuertes I, et al. Use of Fourier-domain OCT to detect retinal nerve fiber layer degeneration in Parkinson's disease patients. *Eye (Lond)*. 2013;27:507-514.
6. Garcia-Martin E, Larrosa JM, Polo V, et al. Distribution of retinal layer atrophy in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:470-478.
7. Hajee ME, March WF, Lazzaro DR, et al. Inner retinal layer thinning in Parkinson's disease. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:737-741.
8. Cubo E, Tedejo RP, Rodriguez Mendez V. Retina thickness in Parkinson's disease and essential tremor. *Mov Disord*. 2010;25:2461-2477.
9. Garcia-Martin E, Satue M, Fuertes I, et al. Ability and reproducibility of Fourier domain optical coherence tomography to detect retinal nerve fiber layer atrophy in Parkinson's disease. *Ophthalmology*. 2012;119:2161-2167.
10. Polo V, Garcia-Martin E, Bambo MP, et al. Reliability and validity of Cirrus and Spectralis optical coherence tomography for detecting retinal atrophy in Alzheimer's disease. *Eye (Lond)*. 2014;28:680-690.



11. Garcia-Martin E, Polo V, Larrosa JM, et al. Retinal layer segmentation in patients with multiple sclerosis using spectral domain optical coherence tomography. *Ophtbalmology*. 2014;121:573-579.
12. Garcia-Martin E, Pueyo V, Almarcegui C, et al. Risk factors for progressive axonal degeneration of the retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis patients. *Br J Ophtbalmol*. 2011;95:1577-1582.
13. Herrero R, Garcia-Martin E, Almarcegui C, et al. Progressive degeneration of the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Invest Ophtbalmol Vis Sci*. 2012;53:8344-8349.
14. Reichmann H. Clinical criteria for the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*. 2010;7:284-290.
15. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17:427-442.
16. Vingrys AJ, King-Smith PE. A quantitative scoring technique for panel tests of color vision. *Invest Ophtbalmol Vis Sci*. 1988;29:50-63.
17. Bowman AJ. A method for quantitative scoring of the Farnsworth panel D15. *Acta Ophtbalmol*. 1982;60:907-916.
18. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No. 1. *Arch Ophtbalmol*. 1985;103:1796-1806.
19. Nowacka B, Lubiński W, Honczarenko K, Potemkowski A, Safranow K. Bioelectrical function and structural assessment of the retina in patients with early stages of Parkinson's disease (PD). *Doc Ophtbalmol*. 2015;131:95-104.
20. Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson's disease. *Vision Res*. 2004;44:2793-2797.
21. Altıntaş O, İseri P, Ozkan B, Çağlar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease. *Doc Ophtbalmol*. 2008;116:137-146.
22. Bittersohl D, Stemplewitz B, Keserü M, Buhmann C, Richard G, Hassenstein A. Detection of retinal changes in idiopathic Parkinson's disease using high-resolution optical coherence tomography and Heidelberg retina tomography. *Acta Ophtbalmol*. 2015;93:e578-e584.
23. Chorostecki J, Seraji-Bozorgzad N, Shah A, et al. Characterization of retinal architecture in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2015;355:44-48.
24. Narayanan D, Cheng H, Bonem KN, Saenz R, Tang RA, Frishman LJ. Tracking changes over time in retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer thickness in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20:1331-1341.
25. Hirata M, Tsujikawa A, Matsumoto A, et al. Macular choroidal thickness and volume in normal subjects measured by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophtbalmol Vis Sci*. 2011;52:4971-4978.
26. Shrier EM, Adam CR, Spund B, Glazman S, Bodis-Wollner I. Interocular asymmetry of foveal thickness in Parkinson disease. *J Ophtbalmol*. 2012;2012:728457.
27. Rosner B. On the estimation and testing of interclass correlations: the general case of multiple replicates for each variable. *Am J Epidemiol*. 1982;116:722-730.
28. Bayer AU, Keller ON, Ferrari F, Maag KP. Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Am J Ophtbalmol*. 2002;133:135-137.
29. Razeghinejad MR, Pro MJ, Katz LJ. Non-steroidal drug-induced glaucoma. *Eye (Lond)*. 2011;25:971-980.
30. Bertrand JA, Bedetti C, Postuma RB, et al. Color discrimination deficits in Parkinson's disease are related to cognitive impairment and white-matter alterations. *Mov Disord*. 2012;27:1781-1788.
31. Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophtbalmol Vis Sci*. 1990;31:2473-2475.
32. Yavas GF, Yilmaz O, Küsbeci T, et al. The effect of levodopa and dopamine agonists on optic nerve head in Parkinson's disease. *Eur J Ophtbalmol*. 2007;17:812-816.
33. Sen A, Tugcu B, Coskun C, Ekinçi C, Nacaroglu SA. Effects of levodopa on retina in Parkinson disease. *Eur J Ophtbalmol*. 2014;24:114-119.
34. Sung KR, Wollstein G, Bilonick RA, et al. Effects of age on optical coherence tomography measurements of healthy retinal nerve fiber layer, macula, and optic nerve head. *Ophtbalmology*. 2009;116:1119-1124.
35. Hindle JV. Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease. *Age Ageing*. 2010;39:156-161.



## ARTÍCULO 2

### **Retinal and choroidal changes in patients with Parkinson's disease detected by Swept-Source Optical Coherence Tomography.**

Satue M, Obis J, Alarcia R, Orduna E, Rodrigo MJ, Vilades E, Gracia H, Otin S, Fuertes MI, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Garcia-Martin E.

Curr Eye Res. 2018 Jan;43(1):109-115.

ISSN: 0271-3683

PMID: 29111842

Factor de impacto (JCR 2017): 2,12

Puesto entre las revistas de oftalmología (JCR 2016): 27/59 (Q2)

Eigenfactor: 0,007



## Retinal and Choroidal Changes in Patients with Parkinson's Disease Detected by Swept-Source Optical Coherence Tomography

Maria Satue, Javier Obis, Raquel Alarcia, Elvira Orduna, Maria J Rodrigo, Elisa Vilades, Hector Gracia, Sofia Otin, Maria I Fuertes, Vicente Polo, Jose M Larrosa, Luis E Pablo & Elena Garcia-Martin

To cite this article: Maria Satue, Javier Obis, Raquel Alarcia, Elvira Orduna, Maria J Rodrigo, Elisa Vilades, Hector Gracia, Sofia Otin, Maria I Fuertes, Vicente Polo, Jose M Larrosa, Luis E Pablo & Elena Garcia-Martin (2018) Retinal and Choroidal Changes in Patients with Parkinson's Disease Detected by Swept-Source Optical Coherence Tomography, *Current Eye Research*, 43:1, 109-115, DOI: [10.1080/02713683.2017.1370116](https://doi.org/10.1080/02713683.2017.1370116)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/02713683.2017.1370116>



Published online: 07 Nov 2017.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 31



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at  
<http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=icey20>



## Retinal and Choroidal Changes in Patients with Parkinson's Disease Detected by Swept-Source Optical Coherence Tomography

Maria Satue<sup>a,b</sup>, Javier Obis<sup>a,b</sup>, Raquel Alarcia<sup>b,c</sup>, Elvira Orduna<sup>a</sup>, Maria J Rodrigo<sup>a,b</sup>, Elisa Vilades<sup>a,b</sup>, Hector Gracia<sup>a,b</sup>, Sofia Otin<sup>a,b</sup>, Maria I Fuertes<sup>a,b</sup>, Vicente Polo<sup>a,b</sup>, Jose M Larrosa<sup>a,b</sup>, Luis E Pablo<sup>a,b</sup>, and Elena Garcia-Martin<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Ophthalmology Department, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain; <sup>b</sup>Aragon Health Research Institute (IIS Aragon- IACS), Zaragoza, Spain; <sup>c</sup>Neurology Department, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain

### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the ability of new Swept source (SS) optical coherence tomography (OCT) technology to detect changes in retinal and choroidal thickness in patients with Parkinson's disease (PD).

**Design:** Observational case-control cross sectional study, developed from January to May 2016.

**Methods:** In total, 50 eyes from 50 patients diagnosed with PD and 54 eyes of 54 healthy controls underwent retinal and choroidal assessment using SS DRI Triton OCT (Topcon), using the 3D Wide protocol. Total macular thickness and peripapillary data (retinal, ganglion cell layer [GCL+, GCL++]) and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness) were analyzed. Macular and peripapillary choroidal thickness was evaluated (Figure 1).

**Results:** Significant peripapillary retinal thinning was observed in PD patients in total average ( $p = 0.017$ ), in the nasal ( $p = 0.038$ ) and temporal ( $p = 0.004$ ) quadrants and in superotemporal ( $p = 0.004$ ), nasal ( $p = 0.039$ ), inferotemporal ( $p = 0.019$ ), and temporal ( $p = 0.003$ ) sectors. RNFL and GCL ++ thickness showed a significant reduction in the inferotemporal sector ( $p = 0.026$  and  $0.009$ , respectively). No differences were observed in macular retinal thickness between controls and patients. Choroidal thickness was found to have increased in all sectors in PD patients compared with controls, both in the macular (inner nasal,  $p = 0.015$ ; inner inferior,  $p = 0.030$ ; outer nasal,  $p = 0.012$ ; outer inferior,  $p = 0.049$ ) and the peripapillary area (total thickness,  $p = 0.011$ ; nasal,  $p = 0.025$ ; inferior,  $p = 0.007$ ; temporal,  $p = 0.003$ ; inferotemporal,  $p = 0.003$ ; inferonasal,  $p = 0.016$ ).

**Conclusion:** New SS technology for OCT devices detects retinal thinning in PD patients, providing increased depth analysis of the choroid in these patients. The choroid in PD may present increased thickness compared to healthy individuals; however, more studies and histological analysis are needed to corroborate our findings.

### KEYWORDS

Parkinson's disease;  
swept-source optical  
coherence tomography;  
retinal thickness; retinal  
nerve fiber layer;  
choroidal thickness

Downloaded by [Hospital Ramon Y Cajal] at 04:40 28 December 2017

### Introduction

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative process that presents well-known movement alterations (i.e., bradykinesia, resting tremor or rigidity). Patients with PD also suffer from nonmotor symptoms, such as dementia, depression, and autonomic dysfunction.<sup>1</sup> Vision is one of the nonmotor systems altered in PD, especially the visual field corresponding to the fovea.<sup>2</sup>

Patients suffering from PD present with reduction of retinal thickness,<sup>3</sup> observable using digital imaging technologies, such as spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT). Since 2004, an increased number of studies have demonstrated different results.<sup>3–9</sup> Macular thickness and the RNFL are affected in PD, especially in the inferior and temporal quadrants.<sup>4,6,10</sup> Choroidal thickness was suggested to have decreased in PD.<sup>11</sup> However, studies on choroidal thickness in PD are scarce and usually performed using SD-OCT devices with enhanced deep imaging (EDI) technique,<sup>11</sup> in which the inner and outer borders of the choroid are

determined manually by the observer, and it is essential to calculate the error in measuring the thickness from the obtained images.

Digital imaging technologies in ophthalmology have greatly improved in the recent years. One of the most recent milestones in the development of retina and choroid visualization strategies is swept-source (SS) OCT, which overcomes the scattering of light on the choroid thanks to longer wavelengths than those used in SD systems (1050 nm vs. 840 nm).<sup>12</sup> The scan speed in SS-OCT devices is of 100 000 A scans/s, providing more accurate three-dimensional images of the retina and choroid.<sup>12,13</sup>

Despite the fact that retinal thickness has been widely investigated in PD, very few studies have focused on choroidal thickness in these patients.<sup>11</sup> To the best of our knowledge, there are no previous published studies on retinal and choroidal thickness using SS technology in this neurodegenerative disease. In the present study, we evaluated retinal and choroidal thickness in patients with PD using new SS-deep range

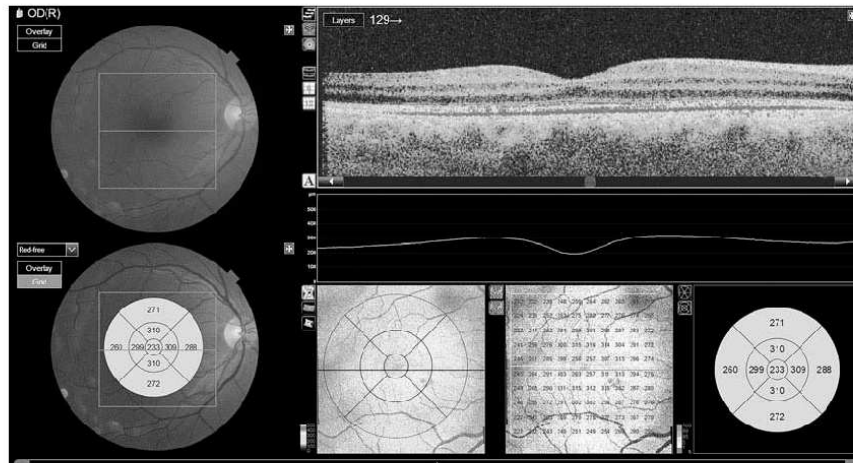
**CONTACT** Maria Satue ✉ [mariasatue@gmail.com](mailto:mariasatue@gmail.com) ☎ C/Padre Arrupe. Consultas Externas de Oftalmología 50009-Zaragoza, Spain

All subjects provided detailed consent to participate in this study, which was conducted in accordance with the guidelines established by the Ethics Committee of the Miguel Servet Hospital and based on the principles of the Declaration of Helsinki.

The authors declare that this manuscript has not been published elsewhere and is not under consideration for publication in any other journal.

© 2017 Taylor & Francis





**Figure 1.** Macular evaluation using Triton OCT in a healthy subject. The report provides measurements of the macular area displayed as an ETDRS grid (reporting the thickness of nine measured areas) and as a rectangular grid composed by 100 individual square areas ( $10 \times 10$ , reporting the thickness of each different square). An image of the retinal layers of the measured area plus a graphic of macular thickness is also displayed in the Triton report.

imaging (DRI) OCT technology, which has shown increased depth analysis of the choroid compared to Spectral-domain OCT devices<sup>13</sup> and provides automated measurements of the different retinal layers and the choroidal plexus.

### Methods

Patients with confirmed idiopathic PD diagnosis were included in an observational cross-sectional study. A total of 50 eyes of 50 patients and 54 eyes of 54 healthy individuals were evaluated. All procedures adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki, the experimental protocol was approved by the Ethics Committee of the Miguel Servet Hospital, and all participants provided written informed consent to participate in the study.

The diagnosis of PD was made by one single neurologist (RA) based on the United Kingdom Brain Bank Criteria<sup>14</sup> and information about disease severity (using the Hoehn and Yahr scale),<sup>15</sup> disease duration and treatment was recorded. All subjects underwent a complete ophthalmological evaluation, including visual acuity measured with the Snellen chart, pupillary, anterior segment and fundoscopic evaluation; a careful examination of the optic disc was performed in all participants of the study. Refraction was assessed in all subjects and patients with significant refractive errors ( $>5$  D of spherical equivalent refraction or 3 D of astigmatism) were excluded. Axial length was not evaluated, thus, to reduce bias caused by extreme axial length individuals with history of high myopia/hyperopia (especially before cataract surgery) and observable ocular changes during the ophthalmological evaluation (such as retinal changes associated with high myopia or a shallow chamber) were excluded from the study. Other exclusion criteria included intraocular pressure (IOP)  $\geq 21$  mmHg, media opacifications, concomitant ocular diseases (including history of glaucoma or retinal pathology), and systemic conditions that

could affect the visual system (such as diabetes, uncontrolled arterial hyper/hypotension, dyslipemia, coagulation diseases, history of cardiac disease, neurological diseases such as dementia, multiple sclerosis and periphery nerve disease by other process different than PD) were excluded from the study. Eyes with suspicion of glaucomatous damage were excluded from the study. Individuals with previous ocular surgery that could affect visual outcomes or the retinal structure were also excluded from the study. Uncomplicated cataract surgery was not considered an exclusion criterion. Healthy individuals were carefully examined and should meet the same exclusion criteria as patients. They had no history and no evidence of ocular, neurological, or systemic disease of any nature; their best-corrected visual acuity was  $>20/30$  on the Snellen scale.

Structural measurements of the retina were obtained using the DRI Triton SS-OCT device (Topcon, Tokyo, Japan) that uses a tunable laser as a light source to provide a 1050-nm-centered wavelength. This device reaches a scanning speed of 100 000 A-scans per second, yielding 8 and 20  $\mu\text{m}$  axial and transverse resolution in tissue, respectively. The 3D Wide protocol was used for all subjects. This protocol includes a wide scanning range that focuses both in the macular (ETDRS scan [Early Treatment Diabetic Retinopathy Study]/TSNIT scan [Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal]) and the peripapillary area (TSNIT scan). With the ETDRS scan the full retinal thickness of nine ETDRS macular areas<sup>16</sup> (which include a central 1 mm circle representing the fovea, and inner and outer rings measuring 3 and 6 mm in diameter, respectively), central and average full thickness plus macular volume (computed from full thickness measurements) are analyzed; the TSNIT scan provides automated separated measurements of different retinal layers in the peripapillary area: retinal thickness (from the inner limiting membrane [ILM] to the retinal pigment epithelium boundaries), retinal nerve fiber layer (RNFL) (between the ILM to the ganglion cell layer

[GCL] boundaries), GCL+ (between RNFL to the inner nuclear layer boundaries) and GCL++ (between ILM to the inner nuclear layer boundaries). In the macular area, the TSNIT scan provides measurements of the GCL+, GCL++ (using the same boundaries as in the peripapillary TSNIT scan) in six different sectors (superonasal, superotemporal, superior, inferonasal, inferotemporal, and inferior). In the peripapillary area the TSNIT provides measurements of 4 quadrants (superior, nasal, inferior, and temporal), 6 sectors (superonasal, superotemporal, nasal, temporal, inferonasal, and inferotemporal), and 12 clock sectors. Additionally, both EDTRS and TSNIT protocols provide choroidal thickness measurements (from the Bruch membrane to the choroidal-scleral interface). Automated built-in calibration software determined the distance between the delimiting lines in retina and choroidal plexus.

All subjects in our study underwent evaluation for the ETDRS and TSNIT (macular and peripapillary) protocols, the latter including retinal, RNFL, GCL+, and GCL++ thickness measurements in the four basic quadrants and the six peripapillary sectors of the peripapillary area, and GCL+ and GCL++ in the six macular sectors. Choroidal measurements were obtained for both the macular (ETDRS) and peripapillary area (TSNIT). All scans were obtained by the same experienced operator. The DRI Triton SS-OCT provides a quality scale in the image to indicate the signal strength. The quality score ranges from 0 (poor quality) to 100 (excellent quality). Only images with a score >55 were analyzed in our study, and poor quality images prior to data analysis were rejected.

All variables were registered in a database created with a commercial database application program (FileMaker Pro 8.5; File-Maker, Inc., Santa Clara, CA). Modifier variables were age, sex, and IOP. Statistical analysis was performed using commercial predictive analytics software (SPSS, version 20.0; SPSS, Inc., Chicago, IL). The normality of the sample distribution was confirmed using the Kolmogorov-Smirnov test. Bonferroni correction for multiple comparisons was applied. Comparisons between patients and controls were calculated using Student's *t* test. *p* Value ≤0.05 was considered of statistical significance for all calculations. Only one eye per patient was chosen randomly for the study.

## Results

In total, 50 eyes of 50 patients with a mean age of 70.72 years (SD = 6.20), and 54 eyes of 54 healthy individuals with a mean age of 69.57 years (SD = 8.13) were included in the study. The male/female ratio was 2:1 for both groups (35 males, 15 females in patients; 35 males, 19 females in controls). Mean spherical equivalent was 0.16 ± 1.66 D in control group and 0.15 ± 1.81 D in PD group. There were no differences in age, sex, IOP, and spherical equivalent between both groups (*p* > 0.05). Disease duration in the group of patients at the beginning of the study was 13.53 years (SD = 6.22). The median Hoehn and Yahr stage was 2.67 (SD = 0.68). Forty-eight patients (96%) were treated with levodopa as their main treatment for PD, in combination with dopamine agonists and/or drugs that enhanced dopamine levels. Only one patient (2%) was prescribed dopamine agonists as the only treatment for PD. One patient (2%) was prescribed propranolol in combination with levodopa.

Structural measurements of the full macular thickness provided by the ETDRS protocol showed no significant differences between patients with PD and healthy subjects. Measurements of the GCL+ provided by the TSNIT scan of the macular area demonstrated significant differences in the superonasal (73.09 μm in controls vs. 70.08 μm in patients, *p* = 0.032), inferonasal (72.23 vs. 68.72 μm, *p* = 0.018), and inferior (68.14 vs. 64.77 μm, *p* = 0.021) sectors of the macular area; the GCL++ (which includes measurements of the RNFL) showed significant differences in the inferonasal (120.04 vs. 114.93 μm, *p* = 0.030) and inferior (107.76 vs. 102.29 μm, *p* = 0.013) (see Table 1).

Results provided by the TSNIT protocol demonstrated significant retinal thinning (retinal measurements) in PD patients compared to healthy individuals in total average (288.21 μm in controls vs. 280.13 μm in patients, *p* = 0.017), the nasal (261.32 vs. 254.98 μm *p* = 0.038) and temporal (280.05 vs. 271.12 μm *p* = 0.004) quadrants and superotemporal (319.89 vs. 306.94 μm *p* = 0.004), nasal (265.92 vs. 259.20 μm, *p* = 0.039), inferotemporal (320.32 vs. 310.22 μm, *p* = 0.019), and temporal (281.21 vs. 272.03 μm, *p* = 0.003) sectors (see Table 2). RNFL and GCL++ thickness showed significant differences in the inferotemporal sector

Table 1. Mean (standard deviation) of macular GCL thickness measured with Swept-source Deep Range Imaging Optical coherence tomography in patients with Parkinson's disease and healthy controls

GCL+ thickness [microns]	Healthy subjects	PD	<i>p</i>
<i>Sectors (x6)</i>			
Superotemporal	68.04 (6.24)	67.98 (8.44)	0.960
Superior	68.26 (7.33)	67.72 (7.57)	0.709
Superonasal	73.09 (7.22)	70.08 (7.14)	<b>0.032</b>
Inferotemporal	71.36 (7.85)	69.07 (9.25)	0.161
Inferior	68.14 (7.49)	64.77 (7.25)	<b>0.021</b>
Inferonasal	72.23 (7.82)	68.72 (7.22)	<b>0.018</b>
<i>GCL++ thickness [microns]</i>			
<i>Sectors (x6)</i>			
Superotemporal	91.90 (7.08)	92.09 (10.36)	0.908
Superior	105.28 (9.07)	105.03 (12.04)	0.906
Superonasal	117.25 (10.48)	113.88 (12.42)	0.123
Inferotemporal	96.67 (9.49)	94.17 (11.35)	0.209
Inferior	107.76 (11.50)	102.29 (10.84)	<b>0.013</b>
Inferonasal	120.04 (11.00)	114.93 (13.59)	<b>0.030</b>

Bold letters indicate *p* < 0.05. Abbreviations: PD, Parkinson's disease; GCL, ganglion cell layer.



**Table 2.** Mean (standard deviation) of peripapillary retinal thickness measured with Swept-source Deep Range Imaging Optical coherence tomography in patients with Parkinson's disease and healthy controls

Peripapillary Retinal thickness [microns]	Healthy subjects	PD	p
Total	288.21 (13.11)	280.13 (20.15)	<b>0.017</b>
<i>Quadrants (x4)</i>			
Superior	303.87 (15.23)	296.13 (29.07)	0.073
Nasal	261.32 (14.36)	254.98 (19.62)	<b>0.038</b>
Inferior	305.19 (16.25)	298.12 (24.70)	0.069
Temporal	280.05 (15.35)	271.12 (18.47)	<b>0.004*</b>
<i>Sectors (x6)</i>			
Superotemporal	319.89 (15.56)	306.94 (31.36)	<b>0.004*</b>
Superonasal	295.78 (19.65)	290.52 (31.07)	0.458
Nasal	265.92 (15.01)	259.20 (19.87)	<b>0.039</b>
Inferotemporal	320.32 (18.01)	310.22 (29.03)	<b>0.019</b>
Inferonasal	299.23 (20.12)	294.01 (28.22)	0.471
Temporal	281.21 (15.44)	272.03 (18.63)	<b>0.003*</b>

Bold letters indicate  $p < 0.05$ . Asterisks mark significant values according to Bonferroni corrections for multiple comparisons ( $p < 0.005$ ). Abbreviations: PD, Parkinson's disease.

(143.62 vs. 135.89  $\mu\text{m}$ ,  $p = 0.026$ ; 187.21 vs. 175.78  $\mu\text{m}$ ,  $p = 0.009$ , respectively) (see Table 3). No significant differences were observed in the GCL+ measurements provided by the TSNIT protocol.

Choroidal thickness was found to be augmented in all sectors in PD patients compared to controls, both in the macular and the peripapillary area. Macular choroidal thickness was augmented especially in the inner nasal (205.27 vs. 250.23  $\mu\text{m}$ ,  $p = 0.015$ ), inner inferior (213.34 vs. 252.86  $\mu\text{m}$ ,  $p = 0.030$ ), outer nasal (163.21 vs. 208.01  $\mu\text{m}$ ,  $p = 0.012$ ) and outer inferior (200.65 vs. 233.25  $\mu\text{m}$ ,  $p = 0.049$ ) ETDRS areas (see Table 4). Peripapillary choroidal thickness was found to be significantly augmented in PD patients in total thickness (125.20 vs. 152.85  $\mu\text{m}$ ,  $p = 0.011$ ), the nasal (129.52 vs. 153.13  $\mu\text{m}$ ,  $p = 0.025$ ), inferior (98.87 vs. 130.00  $\mu\text{m}$ ,

$p = 0.007$ ), and temporal (128.12 vs. 165.23  $\mu\text{m}$ ,  $p = 0.003$ ) quadrants, and nasal (129.00 vs. 152.15  $\mu\text{m}$ ,  $p = 0.025$ ), inferotemporal (94.55 vs. 131.45  $\mu\text{m}$ ,  $p = 0.003$ ), inferonasal (99.86 vs. 126.85  $\mu\text{m}$ ,  $p = 0.016$ ), and temporal (128.12 vs. 165.23  $\mu\text{m}$ ,  $p = 0.003$ ) sectors, compared to controls. The rest of peripapillary choroidal measurements demonstrated a tendency toward choroidal thickening in all areas (see Table 4).

### Discussion

In the present study we evaluated retinal and choroidal changes in PD patients using new DRI Triton SS-OCT device. To the best of our knowledge, this is the first study assessing structural changes in PD using SS OCT technology. Triton SS-OCT provides an axial and transverse resolution in tissue of 8

**Table 3.** Mean (standard deviation) of peripapillary retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer GCL++ thickness as measured with Swept-source Deep Range Imaging Optical coherence tomography in patients with Parkinson's disease and healthy controls.

Peripapillary RNFL thickness [microns]	Healthy subjects	PD	p
Total	101.72 (11.25)	98.99 (12.06)	0.389
<i>Quadrants (x4)</i>			
Superior	118.50 (16.73)	119.69 (21.45)	0.751
Nasal	78.34 (17.02)	76.45 (14.39)	0.506
Inferior	130.41 (16.34)	127.39 (20.45)	0.166
Temporal	74.33 (9.23)	74.69 (12.65)	0.415
<i>Sectors (x6)</i>			
Superotemporal	136.41 (15.23)	132.89 (26.02)	0.449
Superonasal	106.21 (22.46)	111.39 (25.56)	0.320
Nasal	82.02 (16.33)	81.07 (15.89)	0.538
Inferotemporal	143.62 (17.33)	135.89 (26.29)	<b>0.026</b>
Inferonasal	126.32 (22.67)	125.35 (25.35)	0.926
Temporal	74.33 (9.23)	74.69 (12.62)	0.415
Peripapillary GCL++ [microns]			
Total	144.65 (13.74)	142.75 (15.36)	0.284
<i>Quadrants (x4)</i>			
Superior	161.34 (16.54)	160.87 (24.85)	0.878
Nasal	118.69 (17.76)	116.01 (15.03)	0.654
Inferior	172.54 (16.30)	167.18 (22.34)	0.129
Temporal	127.65 (12.24)	123.98 (11.55)	0.083
<i>Sectors (x6)</i>			
Superotemporal	176.02 (15.79)	170.87 (28.37)	0.132
Superonasal	149.20 (21.83)	152.54 (29.03)	0.468
Nasal	122.77 (17.52)	121.42 (15.77)	0.668
Inferotemporal	187.21 (16.93)	175.78 (28.02)	<b>0.009</b>
Inferonasal	163.25 (21.48)	165.09 (26.96)	0.896
Temporal	127.65 (12.24)	123.98 (11.55)	0.083

Bold letters indicate  $p < 0.05$ . Abbreviations: RNFL, retinal nerve fiber layer; GCL, ganglion cell layer; PD, Parkinson's disease.

**Table 4.** Mean (standard deviation) of macular and peripapillary choroidal thickness measured with Swept-source Deep Range Imaging Optical coherence tomography in patients with Parkinson's disease and healthy controls.

Macular Choroidal thickness [microns]	Healthy subjects	PD	p
Central	228.94 (80.19)	260.65 (91.39)	0.073
Inner superior	244.28 (71.23)	266.42 (93.45)	0.184
Inner nasal	205.27 (81.43)	250.23 (99.47)	<b>0.015</b>
Inner inferior	213.34 (80.32)	252.86 (96.54)	<b>0.030</b>
Inner temporal	234.77 (74.98)	250.58 (83.61)	0.323
Outer superior	233.15 (65.20)	256.06 (86.55)	0.139
Outer nasal	163.21 (70.25)	208.01 (97.02)	<b>0.012</b>
Outer inferior	200.65 (75.78)	233.25 (88.80)	<b>0.049</b>
Outer temporal	224.34 (57.74)	229.59 (73.78)	0.631
Average	211.01 (65.78)	237.77 (85.02)	0.070
Volume (mm <sup>3</sup> )	5.93 (1.84)	6.70 (2.23)	0.071
<b>Peripapillary Choroidal thickness [microns]</b>			
Total	125.20 (52.03)	152.85 (62.96)	<b>0.011</b>
<i>Quadrants (x4)</i>			
Superior	145.98 (59.74)	165.54 (65.01)	0.095
Nasal	129.52 (54.98)	153.13 (50.54)	<b>0.025</b>
Inferior	98.87 (51.41)	130.00 (64.10)	<b>0.007</b>
Temporal	128.12 (50.35)	165.23 (80.45)	<b>0.003*</b>
<i>Sectors (x6)</i>			
Superotemporal	144.46 (55.36)	164.90 (70.78)	0.087
Superonasal	148.36 (65.75)	166.73 (63.76)	0.134
Nasal	129.00 (54.87)	152.15 (51.25)	<b>0.025</b>
Inferotemporal	94.55 (47.11)	131.45 (74.03)	<b>0.003*</b>
Inferonasal	99.86 (56.96)	126.85 (59.00)	<b>0.016</b>
Temporal	128.12 (50.35)	165.23 (80.45)	<b>0.003*</b>

Bold letters indicate  $p < 0.05$ . Asterisks mark significant values according to Bonferroni corrections for multiple comparisons ( $p < 0.005$ ). Abbreviations: PD, Parkinson's disease.

and 20  $\mu\text{m}$  respectively, and penetration depth of 1050 nm. We analyzed full retinal thickness and the inner retinal layers in both the macular (GCL+ and GCL++) and peripapillary area (RNFL, GCL+, and GCL++). Our patients presented a significant reduction of the GCL in the nasal and inferior sectors of the macular area; retinal thinning in the peripapillary area especially affecting the temporal and superotemporal sectors; RNFL and GCL++ (thickness between the ILM and the inner nuclear layer) loss was observed in the inferotemporal sector. Surprisingly, and contrary to previous published research,<sup>11</sup> choroidal thickness was found to be augmented in our patients compared to healthy subjects, both in the macular and peripapillary areas.

Previous studies performed by our team confirmed that macular thickness and the RNFL were affected in PD, especially in the inferior and temporal quadrants.<sup>4,6,10</sup> However, despite increased research in retinal structural measurements in PD patients, results still seem contradictory. Bittersohl<sup>8</sup> and Chorostecki<sup>9</sup> found no differences in the RNFL thickness between PD and controls. In two recent studies, our patients did not show significant differences in the macular thickness<sup>17,18</sup>; however, significant progressive macular thinning has been observed in PD patients over time.<sup>18</sup> Garcia-Martin et al. demonstrated significant thinning of the RNFL, GCL, and inner plexiform layer in the macular area in PD, and a significant thickening of the inner nuclear layer in these patients.<sup>19</sup> In the present study, we found a significant reduction of the GCL (according to Garcia et al.'s results) in PD patients compared with controls. However, we could not find significant differences in full retinal macular thickness. We postulate that a combination of retinal thinning (in the RNFL, GCL, and inner plexiform layer) and thickening (inner nuclear layer) may result in a nonsignificant affection of total retinal thickness in PD

patients when segmentation analysis of the retinal layer is not applied. Thus, the lack of significant results in the full macular thickness measurements in our patients may be due to an overestimation of the inner retinal layers by measuring only the total retinal thickness in this area, especially in the fovea, where important structural changes have been previously observed.<sup>20</sup> Also, a smaller sample size (compared to our previous studies where significant differences in full macular thickness were found) may be accounting for these results.

A vascular-based influence for PD progression has been lately proposed without clear results.<sup>21-23</sup> Despite vascular changes being observed in vascular parkinsonism,<sup>21</sup> no differences were observed in white matter vascularization in idiopathic PD<sup>22</sup> compared to controls. We could only find one published study on choroidal thickness in PD, suggesting that the choroid in these patients was significantly diminished.<sup>11</sup> This previous study included a much smaller sample size in which measurements of the choroidal plexus were obtained using SD-OCT EDI technology. In SD-OCT EDI technology the inner and outer borders of the choroid are determined manually by the observer,<sup>24</sup> and it is necessary to estimate the error in measuring the thickness from the obtained images. In the present study we used SS-OCT technology, in which the tunable laser source has a lower signal decay depth compared with that in the existing SD OCT devices. Thus, the choriocleral border is clearly seen because of the reduction in speckle noise, providing more accurate manual and automated 3D images of the retina and choroid.<sup>12</sup> Our present results showed a significantly thickened choroid both in the macular and peripapillary area, opposite to retinal findings and to Eraslan et al.'s results. Choroidal thickness is influenced by refractive errors, axial length, and blood perfusion. We did not measure axial length in our patients; however, we demonstrated that the refractive error



did not differ significantly between groups. The axial length and refractive error variables are related, but not interchangeable, as axial length tends not to change after the second decade of life, except in cases with some pathology. Instead, the refractive error may fluctuate or change due to various factors.<sup>25</sup> The results of a recent study by Ikuno et al.<sup>26</sup> using OCT, however, suggest that refractive error and axial length may have a similar relationship with OCT measurements. Hypoperfusion and hypotension are common in PD patients (due to autonomous dysfunction and/or as a secondary effect of levodopa treatment). However, in a recent study, increased density of string vessels (vessels with collapsed basement membrane, without endothelium, and with no function in circulation) was observed in the brain of PD patients, associated with neuronal loss.<sup>23</sup> Vascular ultrastructural alterations in the choroid of PD patients have not been described yet, thus we postulate that increased choroidal thickness may possibly be due to alterations in perivascular connective tissue density despite previous suggested hypoperfusion in these patients.<sup>11</sup> Also, SS technology has shown increased depth analysis of the choroid compared to spectral-domain OCT devices, and this also may account for increased choroidal thickness, compared to previous studies. However, more studies analyzing the choroidal plexus in PD using new SS-OCT technology and histological analysis are needed to corroborate our findings. If the choroidal plexus is indeed thickened in idiopathic PD and perhaps normal/diminished in other neurodegenerative processes, the analysis of this layer using SS-OCT technology may be useful for differential diagnosis between PD and other movement-related disorders.

One important limitation of this study is that only one eye was tested per person. Some recent studies suggest asymmetrical involvement of the retina in PD and recommend the incorporation of both eyes of each patient in the study.<sup>27</sup> Thus, the diagnostic yield in this study may have been lowered by including a potentially lesser affected eye. However, incorporating both eyes of a patient may sometimes be controversial since a minimum symmetric structural and functional alterations could have been masked and generated a % of dependence between measurements.

Another important limitation of our study is that axial length was not assessed in our patients nor in controls and this could have affected the OCT measurements. Despite the spherical equivalent being used to calculate possible differences in our groups, this would have only been accurate for phakic individuals since in pseudophakic patients the refractive error would have been irrelevant. However, we tried to minimize this effect by a careful selection of patients and controls, and those with ocular history of high myopia/hyperopia (before cataract operation) and observable ocular changes related to high or short axial length (retinal changes, shallow chamber) were excluded from the study. Thus we believe that the possibility that axial length caused the differences in choroidal measurements observed between both groups is very low (although not inexistent).

Another possible bias is that subclinical glaucomatous eyes might have been included in the study despite the fact that all participants (PD and controls) were evaluated for IOP levels and optic disc glaucomatous changes by funduscopy using a 78D lens (but not for glaucomatous changes in perimetry). It is possible that both groups of subjects contained subclinical glaucomatous eyes, especially the Parkinson group since these patients may have an increased occurrence rate of glaucoma

(based on glaucomatous perimetry changes and high cup to disc ratio). Despite normal tension glaucoma being difficult to detect, we believe evaluation of the cup to disc ratio in our patients by an experienced examiner decreased (although did not eliminate completely) the chances of glaucomatous damage being included in the study.

In conclusion, new SS technology for OCT devices detects retinal thinning in PD patients, providing increased depth analysis of the choroid in these patients. The choroid in PD may present increased thickness compared to healthy individuals; however, more studies are needed to corroborate our findings.

#### Declaration of interest

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper. The authors have no proprietary or commercial interest in any materials discussed in this article.

#### Funding

This research received no specific funding by any agency in the commercial or not-for-profit sectors. MS was supported by a fellowship from the Instituto de Salud Carlos III, Spain (Rio Hortega program: CM14/00026) and by the research project PI14/01499 (Instituto de Salud Carlos III, Spain).

#### References

1. Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2009;256(Suppl 3):293–98. doi:10.1007/s00415-009-5240-1.
2. Bodis-Wollner I. Retinopathy in Parkinson disease. *J Neural Transm*. 2009;116:1493–501. doi:10.1007/s00702-009-0292-z.
3. Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson's disease. *Vision Res*. 2004;44:2793–97. doi:10.1016/j.visres.2004.06.009.
4. Satue M, Garcia-Martin E, Fuertes 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;27:507–14. doi:10.1038/eye.2013.4.
5. Cubo E, Tedejo RP, Rodriguez Mendez V. Retina thickness in Parkinson's disease and essential tremor. *Mov Disord*. 2010;25:2461–77. doi:10.1002/mds.23215.
6. Garcia-Martin E, Satue M, Fuertes I, Otin S, Alarcia R, Herrero R, Bambo MP, Fernandez J, Pablo LE. Ability and reproducibility of Fourier domain optical coherence tomography to detect retinal nerve fiber layer atrophy in Parkinson's disease. *Ophthalmology*. 2012;119:2161–67. doi:10.1016/j.ophtha.2012.05.003.
7. Altıntaş O, Işeri P, Ozkan CY. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease. *Doc Ophthalmol*. 2008;116:137–46. doi:10.1007/s10633-007-9091-8.
8. Bittersohl D, Stemplewitz B, Keserü M, Buhmann C, Richard G, Hassenstein A. Detection of retinal changes in idiopathic Parkinson's disease using high-resolution optical coherence tomography and Heidelberg retina tomography. *Acta Ophthalmol*. 2015;93:e578–84. doi:10.1111/aos.2015.93.issue-7.
9. Chorostecki J, Seraji-Bozorgzad N, Shah A, Bao F, Bao G, George E, Gorden V, Caon C, Frohman E, Bhatti MT, Khan O. Characterization of retinal architecture in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2015;355:44–48. doi:10.1016/j.jns.2015.05.007.
10. Satue M, Seral M, Otin S, Alarcia R, Herrero R, Bambo MP, Fuertes MI, Pablo LE, Garcia-Martin E. Retinal thinning and



- correlation with functional disability in Parkinson's disease patients. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:350–55. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304152.
11. Eraslan M, Cerman E, Yildiz Balci S, Celiker H, Sahin O, Temel A, Suer D, Tuncer Elmaci N. The choroid and lamina cribrosa is affected in patients with Parkinson's disease: Enhanced depth imaging optical coherence tomography study. *Acta Ophthalmol*. 2016;94:e68–75. doi:10.1111/aos.12809.
  12. Hirata M, Tsujikawa A, Matsumoto A, Hangai M, Ooto S, Yamashiro K, Akiba M, Yoshimura N. Macular choroidal thickness and volume in normal subjects measured by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:4971–78. doi:10.1167/iovs.11-7729.
  13. Copete S, Flores-Moreno I, Montero JA, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. Direct comparison of spectral-domain and swept-source OCT in the measurement of choroidal thickness in normal eyes. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:334–38. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303904.
  14. Reichmann H. Clinical criteria for the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegenerative Dis*. 2010;7:284–90. doi:10.1159/000314478.
  15. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17:427–42. doi:10.1212/WNL.17.5.427.
  16. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report no. 1. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796–806. doi:10.1001/archoph.1985.01050120030015.
  17. Polo V, Satue M, Rodrigo MJ, Otin S, Alarcia R, Bambo MP, Fuertes MI, Larrosa JM, Pablo LE, Garcia-Martin E. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Parkinson's disease: an observational cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016;6:e009658. doi:10.1136/bmjopen-2015-009658.
  18. Satue M, Rodrigo MJ, Obis J, Vilades E, Gracia H, Otin S, Fuertes MI, Alarcia R, Crespo JA, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Pablo LE, Garcia-Martin E. Evaluation of progressive visual dysfunction and retinal degeneration in patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(2):1151–57. doi:10.1167/iovs.16-20460.
  19. Garcia-Martin E, Larrosa JM, Polo V, Satue M, Marques MI, Alarcia R, Seral M, Fuertes I, Otin S, Pablo LE. Distribution of retinal layer atrophy in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:470–78. doi:10.1016/j.ajo.2013.09.028.
  20. Spund B, Ding Y, Liu T, Selesnick I, Glazman S, Em S. Remodeling of the fovea in Parkinson disease. *J Neural Transm*. 2013;120(5):745–53. doi:10.1007/s00702-012-0909-5.
  21. Vale TC, Caramelli P, Cardoso F. Clinicoradiological comparison between vascular Parkinsonism and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:547–53. doi:10.1136/jnnp-2014-307867.
  22. Schwartz RS1, Halliday GM, Cordato DJ, Kril JJ. Small-vessel disease in patients with Parkinson's disease: A clinicopathological study. *Mov Disord*. 2012;27:1506–12. doi:10.1002/mds.v27.12.
  23. Yang P, Pavlovic D, Waldvogel H, Dragunow M, Synek B, Turner C, Faull R, Guan J. String vessel formation is increased in the brain of Parkinson disease. *J Parkinsons Dis*. 2015;5:821–36. doi:10.3233/JPD-140454.
  24. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:496–500. doi:10.1016/j.ajo.2008.05.032.
  25. Chen FK, Yeoh J, Rahaman W, Patel PJ, Tufail A, Da Cruz L. Topographic variation and interocular symmetry of macular choroidal thickness using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:976–85. doi:10.1167/iovs.11-8771.
  26. Ikuno Y, Tano Y. Retinal and choroidal biometry in highly myopic eyes with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:3876–80. doi:10.1167/iovs.08-3325.
  27. Shrier EM, Adam CR, Spund B, Glazman S, Bodis-Wollner I. Interocular asymmetry of foveal thickness in Parkinson disease. *J Ophthalmol*. 2012;2012:728457. doi:10.1155/2012/728457.

### **ARTÍCULO 3**

#### **Reproducibility of retinal and choroidal measurements using Swept-Source Optical Coherence Tomography in patients with Parkinson's disease**

Obis J, Garcia-Martin E, Orduna E, Vilades E, Alarcia R, Rodrigo MJ, Pablo LE, Polo V, Larrosa JM, Satue M

Arq Bras Oftalmol. 2019 (en prensa)

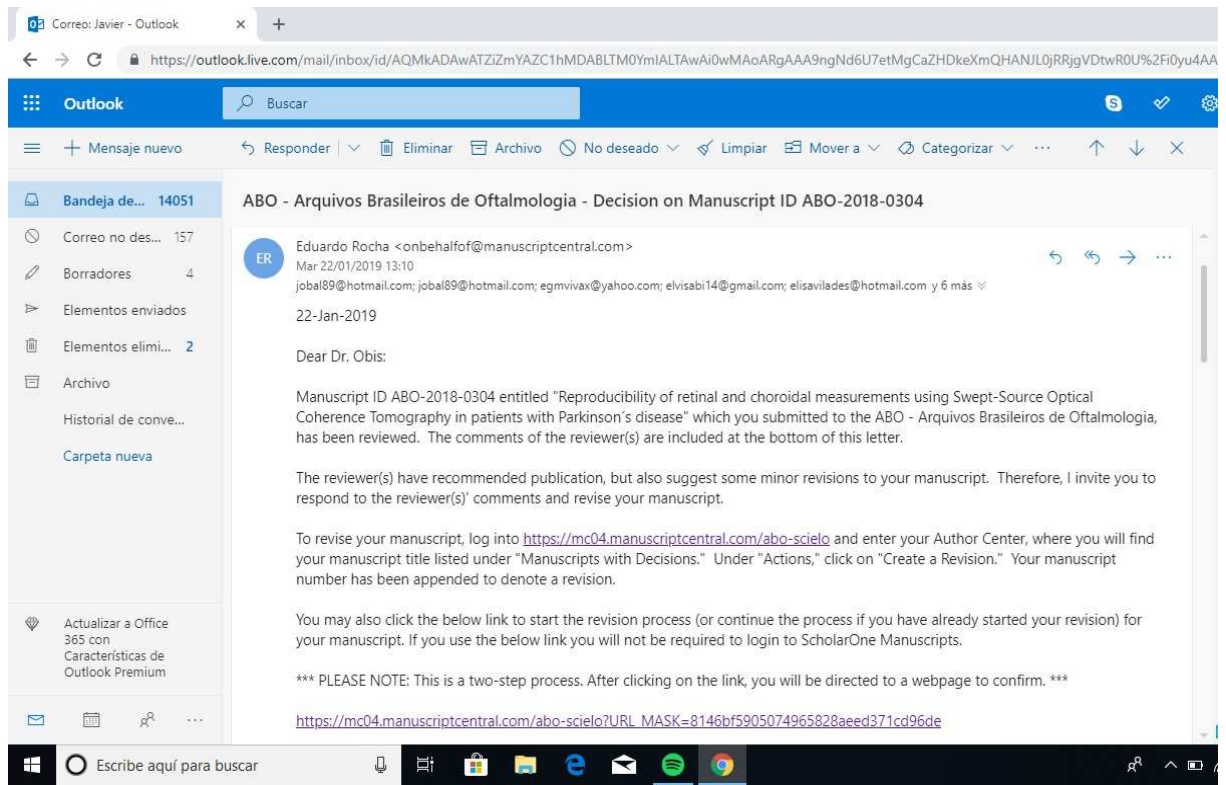
ISSN: 0004-2749 (versión impresa), 1678-2925 (versión online)

PMID: Pendiente

Factor de impacto (JCR 2017): 1,026

Puesto entre las revistas de oftalmología (JCR 2016): 51/59 (Q4)

Eigenfactor: 0,001



**ABSTRACT**

Objective: To assess the reproducibility of retinal and choroidal measurements in the macular and peripapillary areas using Triton Swept source optical coherence tomography (SS-OCT) in patients with Parkinson´s disease (PD).

Methods: Sixty-three eyes from 63 patients with idiopathic PD were evaluated with the 3D wide protocol of Triton SS-OCT. The analyzed layers were full retinal thickness, retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell layer (GCL) and choroid. Coefficient of variation (COV) was calculated for every measurement.

Results: In the macular area, mean COV of retinal thickness was 0.40% and mean COV of GCL+ thickness was 0.84%, while mean COV of choroidal thickness was 2.09%. Regarding the peripapillary area, mean COV of RNFL thickness was 2.78%, with the inferior quadrant showing the highest reproducibility (COV=1.62%) and the superonasal sector showing the lowest reproducibility (COV=8.76%)

Conclusions: Triton SS-OCT provides highly reproducible measurements of retinal and choroidal thickness both in the macular and peripapillary areas. The reproducibility is better in retinal thickness than in choroidal measurements.

KEYWORDS: choroidal thickness; Parkinson disease; Swept-source OCT; retinal thickness

## **INTRODUCTION**

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative process that causes a selective loss of dopaminergic neurons.<sup>1</sup> The prevalence of PD is estimated around 0.3% in people older than 40, which implies 7.5 million people all over the world.<sup>2</sup>

PD causes motor alterations such as bradykinesia, resting tremor, rigidity or postural instability.<sup>3</sup> Non-motor symptoms include autonomic dysfunction, depression or dementia.<sup>4</sup> Vision is affected in PD, especially the visual field corresponding to the fovea.<sup>5</sup> Since 2004, a large number of reports have proved alterations in macular thickness (including different results depending on layers and areas), as well as decreased thickness of the RNFL in the peripapillary area, especially in the temporal and inferior quadrants.<sup>6-9</sup> Concerning choroidal thickness in PD, there are only a few studies published to date, and their results are contradictory.<sup>10, 11</sup>

Optical coherence tomography (OCT) has made important progress during the last few years. The emergence of Swept Source OCT (SS-OCT) has improved the evaluation of retina and choroid in relation to previous Fourier Domain OCT (FD-OCT). SS-OCT devices utilize longer wavelengths than FD-OCT ones (1050nm versus 840nm). Thus, SS-OCT undergoes less light scattering on the choroid and obtains a faster scan speed of up to 100,000 A scans/second, producing more precise images of the retina and choroid.<sup>12</sup> Moreover, SS-OCT defines automatically the limits of the layers, while in FD-OCT the limits must be manually established by the operator in every case.

To assess the reproducibility of a parameter in statistics, the coefficient of variation (COV) is applied. The COV of a parameter is calculated as the standard deviation of that parameter divided by the mean value of that parameter and multiplied by 100, since it is expressed as a percentage. The COV assesses the variability of a parameter more

accurately than the standard deviation does. The lower the COV is, the more reproducible the parameter is. Measurements that show a COV below 10% are considered to be highly reproducible, whereas measurements that show a COV below 5% are considered to be very highly reproducible.<sup>7</sup>

There is only one report published on reproducibility of OCT technology in PD and it utilized two FD-OCT devices evaluating the peripapillary area.<sup>7</sup>

Concerning SS-OCT devices, reproducibility of retinal measurements in macular pathologies<sup>13</sup> and the insertion distance of rectus muscles<sup>14</sup> was evaluated in recent studies. Another recent study has used automated SS-OCT to evaluate choroidal thickness and retinal nerve fiber layer thickness in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy eyes, comparing them with the contralateral unaffected eyes, and healthy control eyes.<sup>15</sup> However, no study related to reproducibility of SS-OCT in PD has been published to date, and no study evaluating reproducibility of choroidal measurements with SS-OCT technology in any pathology nor in healthy eyes has been published either. In this study, we are assessing the reproducibility of macular and peripapillary measurements in PD obtained with the Triton SS-OCT device, evaluating different retinal layers and choroid with automated layer segmentation.

The aim of this study is to assess the applicability of SS-OCT in clinical practice for evaluating patients with PD. Previous studies have evaluated eyes of patients with PD using FD-OCT and SS-OCT, and they have concluded that retinal and choroidal thickness measured both with FD-OCT and SS-OCT could be a non-invasive biomarker for PD.<sup>7-9</sup>

It is important to distinguish the different retinal layers and measure the thickness of each one, because some of them are specifically affected by neurodegeneration in PD,<sup>7-9</sup> and this can be done with precision by the automated segmentation of SS-OCT.

Changes in retinal and choroidal measurements in the same person over the time can be due to real existence of progressive thinning or thickening, but they can also be due to the variability of the device utilized to obtain the measurements. For example, if a measurement of 125 microns was obtained one year ago when evaluating the inferior area of the RNFL in one eye of a patient with PD using an OCT device that shows variability of 1.5 microns in that area, and now the same device obtains a measurement of 120 microns in the same area, we can state that the difference of 5 microns is due to thinning that can be caused by neurodegeneration; however, if the variability of the device is 6 microns in that area, the difference of 5 microns can be due to the variability of the device and there may not be thinning in that area. Consequently, it is very important to assess the reproducibility of the device in order to determine whether its variability is low.

If SS-OCT shows high reproducibility of retinal and choroidal measurements in patients with PD, it could be used as an accurate indicator of existence and progression of neurodegeneration, and if SS-OCT shows higher reproducibility than FD-OCT, SS-OCT could be considered as a more accurate biomarker for PD than FD-OCT.

## **METHODS**

Patients with idiopathic PD were included. The diagnosis of PD was made by one experienced neurologist using the United Kingdom Brain Bank Criteria.<sup>16</sup> Disease severity was assessed using the HY scale; only patients with score 0 to 2 were recruited.

Disease duration and prescribed treatments were recorded. One eye of each patient was randomly selected in order to avoid any bias due to interrelation between both eyes of individuals.

All procedures adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki, the experimental protocol was approved by the Ethics Committee of the Miguel Servet Hospital and all participants provided written informed consent to take part in the study.

A complete ophthalmological evaluation was performed on every subject, including visual acuity, refraction, intraocular pressure (IOP), anterior chamber exploration, optic disc examination and Humphrey perimetry (SITA Standard 24.2). Patients with spherical equivalent higher than 5 diopters or astigmatism higher than 3 diopters were excluded. Another exclusion criteria were IOP>20mmHg, media opacifications (score >0 in the Lens Opacities Classification System III), other ophthalmological pathologies (such as glaucoma) or surgeries (except for cataract surgery without incidents) and other systemic pathologies that can affect the retinal or RNFL thickness (such as diabetes, dyslipemia, uncontrolled arterial hypertension, vasculitis, nephropathy, precedent cardiac disease, neurological diseases such as dementia, Alzheimer's disease, multiple sclerosis and peripheral nerve disease caused by a pathology other than PD). Eyes with suspicion of glaucomatous damage were excluded from the study.

The Deep Range Imaging (DRI) Triton SS-OCT device (Topcon, Tokyo, Japan) was utilized to obtain the structural measurements of the retina and optic nerve. This device is based on a tunable laser that provides a 1050 nm wavelength light, reaching a scanning speed of 100000 A-scans per second and yielding 8 and 20  $\mu\text{m}$  axial and transverse resolution in tissue, respectively. In this study, the 3D(H) Macula + 5 LineCross protocol (Wide protocol) was utilized. This protocol examines a large retinal



area, providing a fast evaluation of the macular and the peripapillary area. It performs a 12.0 x 9.0 mm 3D scan and a double 9.0 mm radial scan of the macular and peripapillary area. It obtains measurements of the 9 macular areas of the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) scan, six macular sectors and four to twelve sectors of the peripapillary thickness (TSNIT scan: Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal scan).

ETDRS scan analyzes full retinal thickness of the nine macular areas (a central 1 mm circle representing the fovea, an inner and an outer ring that measure 3 mm and 6 mm in diameter respectively), full retinal thickness, central and average thickness and macular volume, as well as choroidal thickness (from the Bruch membrane to the choroidal-scleral interface).<sup>17</sup> The six macular sectors scan (superotemporal, superior, superonasal, inferonasal, inferior and inferotemporal) provides measurements of the ganglion cell layer: GCL+ (from the RNFL to the inner nuclear layer boundaries) and GCL++ (from the inner limiting membrane to the inner nuclear layer boundaries), and also of the choroid.

The TSNIT peripapillary scan provides automatic separated measurements of several retinal layers in the peripapillary area: retinal thickness (from the inner limiting membrane to the retinal pigment epithelium boundaries), RNFL (from the ILM to the GCL boundaries), and GCL+ and GCL++ as they have been described above in the macular scan. The TSNIT peripapillary scan provides measurements of 4 quadrants (temporal, superior, nasal and inferior), 6 sectors (temporal, superotemporal, superonasal, nasal, inferonasal and inferotemporal) and 12 clock sectors. Automatic calibration software determined the distance between the delimiting lines in the retina and choroid.

All scans were obtained by the same experienced operator, performing 3 repetitions in every eye with a time frame of one minute between them. The DRI Triton SS-OCT displays a quality scale that indicates the signal strength. The quality score ranges from 0 (lowest quality) to 100 (highest quality). Only images with a score  $>55$  were analyzed in our study; images with lower quality were rejected prior to data analysis.

All variables were registered in a database created with a commercial database application program (Excell, Microsoft Office). Statistical analysis was performed using commercial predictive analytics software (SPSS, version 20.0; SPSS, Inc., Chicago, IL). The normality of the sample distribution was confirmed using the Kolmogorov–Smirnov test. P value  $\leq 0.05$  was considered of statistical significance for all calculations.

The COV of a parameter was calculated as the standard deviation of the parameter divided by the mean value of the parameter, and multiplied by 100.

The COV was calculated for every parameter as follows:

Three scans were obtained from each patient with a frame of one minute between the scans. The Wide protocol of Triton SS-OCT provides measurements from several sectors and retinal layers of the macular and peripapillary area in each scan. The figures obtained from the three scans in a patient were used to calculate the standard deviation, mean value and COV of every sector and layer for that patient. The final figure of the COV shown in tables 3 and 4 is the mean value of the COV calculated by adding the COV of all patients and dividing the result by the total number of patients (63), and the standard deviation of the COV, for every sector and layer for the whole sample.

**RESULTS**

Sixty-three eyes of 63 PD patients were included in the study. Male/female ratio was 1:1 (31 male, 32 female). Mean age was 70.53 years (range 49-88). Mean best corrected visual acuity was 0.75 in the Snellen scale (range 0.5-1.1). Mean IOP was 14.09 mmHg (range 11-19 mmHg). Mean PD duration was 3.10 years (range 1-9). Mean HY score was 1.21 (range 0-2).

Macular and peripapillary thickness of every area obtained with Triton OCT areas are displayed in tables 1 and 2.

The reproducibility was very high in every layer of the macular area. Mean COV of retinal thickness in the 9 ETDRS areas was  $0.40 \pm 0.20\%$ , while mean COV of choroidal thickness in the 9 ETDRS areas was  $2.09 \pm 1.77\%$ .

The inner ETDRS ring proved to be more reproducible ( $COV=0.28 \pm 0.15\%$ ) than the outer ring ( $COV=0.35 \pm 0.23$ ) for retinal thickness (paired-samples T test,  $p=0.038$ ), while the outer ETDRS ring proved to be more reproducible ( $COV=1.80 \pm 1.56\%$ ) than the inner ring ( $COV=2.30 \pm 2.06\%$ ) for choroidal thickness (paired-samples T test,  $p=0.033$ ). The highest reproducibility of all ETDRS measurements was found in the average retinal thickness and total retinal volume (both of them  $COV=0.21 \pm 0.17\%$ ), while the lowest reproducibility (still high) was found in the central choroidal thickness ( $COV=4.26 \pm 4.28\%$ ). Regarding the 6 macular sectors scan, mean COV of GCL+ thickness was  $0.84 \pm 0.49\%$ , mean COV of GCL++ thickness was  $0.57 \pm 0.41\%$ , and mean COV of choroidal thickness was  $1.83 \pm 1.59\%$ . In all three layers, the most reproducible areas were the inferior ones, while the least reproducible were the superior areas. The highest reproducibility of all in the 6 macular sectors scan was found in the total GCL+ thickness ( $COV=0.47 \pm 0.59\%$ ), while the lowest reproducibility (still very high) was

found in the choroidal thickness of the superonasal area ( $COV=2.71\pm 3.77\%$ ) (Table 3, figures 1 and 2).

Concerning the peripapillary area, reproducibility varied depending on the layer and sector. Choroidal thickness showed the highest reproducibility in the nasal quadrant ( $COV=2.42\pm 3.63\%$ ) and the lowest reproducibility in the 8<sup>th</sup> clock sector ( $COV=8.36\pm 1.46\%$ ). Quadrants were more reproducible ( $COV=3.27\pm 3.20\%$ ) than six sectors ( $COV=3.89\pm 3.47\%$ ), and six sectors were more reproducible than 12 clock sectors ( $COV=4.35\pm 3.25\%$ ). The most reproducible area of the GCL+ layer was the inferior quadrant ( $COV=1.40\pm 1.07\%$ ), and the least reproducible area was the 6<sup>th</sup> clock sector ( $COV=11.01\pm 9.44\%$ ); the temporal quadrant yielded a COV of  $5.75\pm 5.06\%$ , the inferotemporal 6 sector COV  $1.90\pm 1.18\%$ , and the 8<sup>th</sup> clock sector COV  $2.76\pm 1.63\%$ . The most reproducible area of the GCL++ layer was the inferior quadrant ( $COV=0.77\pm 0.67\%$ ), and the least reproducible area was the 11<sup>th</sup> clock sector ( $COV=3.32\pm 2.97\%$ ); the temporal quadrant yielded a COV of  $1.91\pm 1.95\%$ , the inferotemporal 6 sector COV  $0.96\pm 0.68\%$ , and the 8<sup>th</sup> clock sector COV  $1.12\pm 0.78\%$ . The most reproducible area of the full retinal thickness was the inferior quadrant ( $COV=0.31\pm 0.22\%$ ), and the least reproducible area was the 11<sup>th</sup> clock sector ( $COV=1.35\pm 1.13\%$ ); the temporal quadrant yielded a COV of  $0.82\pm 0.65\%$ , the inferotemporal 6 sector COV  $0.37\pm 0.27\%$ , and the 7<sup>th</sup> clock sector COV  $0.45\pm 0.24\%$ . The most reproducible area of the RNFL was the inferior quadrant ( $COV=1.62\pm 1.22\%$ ), and the least reproducible one was the 1<sup>st</sup> clock sector ( $COV=8.76\pm 8.89\%$ ); the temporal quadrant yielded a COV of  $2.81\pm 2.95\%$ , the inferotemporal 6 sector COV  $2.12\pm 1.22\%$ , and the 7<sup>th</sup> clock sector COV  $2.42\pm 1.81\%$ . Similarly to macular scans, choroidal measurements showed less reproducibility than retinal measurements in the peripapillary area (Table 4, figure 3).

## **DISCUSSION**

This study assesses the reproducibility of Triton SS-OCT in measuring different retinal layers and choroidal thickness in patients with PD. Macular and peripapillary areas were evaluated using the 3D(H) Macula + 5 LineCross protocol, which provides information of a wide area in a single scan. The most reproducible parameters of the whole study were the average retinal thickness and total retinal volume in the ETDRS macular scan (both of them  $COV=0.21\pm 0.17\%$ ). The least reproducible parameter of all was the 6<sup>th</sup> clock sector of the GCL+ layer in the TSNIT peripapillary scan ( $COV=11.01\pm 9.44\%$ ), contrary to the expectations, since other previous studies based on FD-OCT had shown very high variability in choroidal thickness.<sup>11, 18</sup>

Overall, the reproducibility of Triton OCT was higher in the macular area than in the peripapillary area, in retinal measurements than in choroidal measurements and in the inferior zones of the peripapillary area than in the superior zones. In the macular area, choroidal measurements were 5 times more variable than retinal measurements ( $COV\ 2.09\pm 1.77\%$  vs  $COV\ 0.40\pm 0.20\%$ ). Both for the retinal and for the choroidal measurements of the peripapillary area, the larger the fields, the more reproducible the measurements; thus, quadrants were more reproducible than 6 sectors, and 6 sectors were more reproducible than 12 clock sectors. For GCL++, total retinal thickness and RNFL, the most reproducible zones of the peripapillary area were the inferior zones, and the least reproducible were the superior zones.

The retinal thickness of the inferotemporal zones of the peripapillary region have proved to be the most affected zones in PD. Several studies have demonstrated significant thinning of the RNFL in those areas compared to healthy controls.<sup>6-9</sup> One

recent study using SS-OCT<sup>9</sup> showed thinning of the inferotemporal sector of the GCL layer in the peripapillary area of PD patients using retinal layer segmentation, which is caused by dopaminergic neurodegeneration of retinal ganglion cells.<sup>19</sup> In those sectors (inferior and temporal) Triton SS-OCT has proved to be very highly reproducible, as it has been assessed in the results above.

Some studies using FD-OCT<sup>8, 20</sup> have shown thinning of the GCL layer and RNFL in the macular area and decreased total macular volume in patients with PD. Triton SS-OCT has also proved to be highly reproducible in those parameters.

Garcia-Martin tested the reproducibility of two FD-OCT devices for retinal measurements (RNFL) in the peripapillary area in patients with PD.<sup>7</sup> In this report, Cirrus OCT yielded a mean COV of  $5.38 \pm 1.6\%$ , with a lowest COV of 2.10%; Glaucoma protocol of Spectralis OCT yielded a mean COV of  $2.35 \pm 1.1\%$ , with a lowest COV of 1.03%; and Nsite axonal protocol of Spectralis OCT yielded a mean COV of  $4.20 \pm 2.5\%$ , with a lowest COV of 1.84%. Although these figures of COV indicate a very high reproducibility, they are far from the high reproducibility rates provided by SS-OCT in this study, with a COV of  $0.21 \pm 0.17\%$ .

Published reports on the reproducibility rates in SS-OCT Triton are scarce. Mastropasqua evaluated the reproducibility of the foveal avascular zone area measurements in 64 eyes of healthy subjects, and obtained COVs of 2.44-2.66%.<sup>21</sup> Very few studies have evaluated the reproducibility of retinal thickness using SS-OCT devices, and of these none provided COVs. Our study sheds light on the reproducibility of retinal measurements obtained with SS-OCT in patients with a neurodegenerative disease. FD-OCT has proved to be useful for the diagnosis and follow-up of other neurodegenerative diseases such as multiple sclerosis or Alzheimer's disease,

demonstrating thinning of the RNFL, especially in the temporal sector of the peripapillary area.<sup>22, 23 24</sup> More similar studies on other neurodegenerative processes are needed to establish the superiority of SS-OCT over FD-OCT devices in the evaluation of neurological patients.

Vascular Parkinsonism has proved to cause vascular alterations.<sup>25</sup> However, those alterations have not been found in the brain of patients with idiopathic PD.<sup>26</sup> Recently, Kromer et al studied the peripapillary retinal vessels with FD-OCT in patients with PD, and they observed some changes in the morphology of the retinal veins. They suggested that those changes could be due to hypoperfusion, or also to blood speed alterations or vascular wall modifications.<sup>27</sup>

Concerning reproducibility of choroidal measurements, studies to date are based on FD-OCT. We could not find any published studies evaluating the reproducibility of choroidal measurements with SS-OCT devices. Thus, to our best concern, this is the first study reporting choroidal reproducibility rates using this device. The results obtained with FD-OCT devices are extremely variable. Shao studied the reproducibility of subfoveal choroidal thickness measurements with enhanced depth imaging (EDI) by FD-OCT in 21 subjects without any specific pathology. The mean COV obtained was  $0.85\% \pm 1.48\%$ .<sup>28</sup> However, Karaca evaluated the reproducibility of choroidal measurements in the macular area in 110 healthy subjects with EDI-OCT too, and obtained COVs ranging from 24.76% to 35.74% depending on the area.<sup>18</sup> In our study, the lowest COV regarding choroidal thickness was  $1.17 \pm 1.40\%$ , in the total macular volume. Recently, Satue has observed choroidal thickening both in the macular and peripapillary areas in patients with PD compared to healthy subjects using SS-OCT<sup>9</sup>. This is a remarkable finding, and it is contrary to previous results obtained using FD-OCT, where the limits of the choroidal plexus are set manually.<sup>10</sup> This fact increases the

importance of assessing the reproducibility of Triton SS-OCT both in healthy subjects and in patients with PD.

In conclusion, Triton SS-OCT is highly reproducible for measuring retinal and choroidal thickness, both in the macular and peripapillary areas. Reproducibility rates are higher in retinal measurements compared with choroidal measurements, also higher in the macular area than in the peripapillary area, in larger sectors of the peripapillary area (quadrants) than in the smaller sectors (6 sectors, 12 clock sectors), and in the inferior zones of the peripapillary area than in the superior zones. One sector of the GCL+ layer was the most variable of all, even more than choroidal thickness, contrary to expectations. Triton SS-OCT has demonstrated very high reproducibility rates in the inferior and temporal sectors of the peripapillary area, which are the most affected zones in neurodegenerative diseases. Since Triton SS-OCT has demonstrated higher reproducibility than FD-OCT in patients with PD and OCT has proved to be useful for the diagnosis and follow-up of other neurodegenerative diseases, it would be suitable to evaluate the reproducibility rates in other neurodegenerative diseases in order to confirm the superiority of SS-OCT over FD-OCT. Moreover, other studies in patients with PD like ours would be necessary to corroborate our results.



**REFERENCES**

1. Titova N, Qamar M, Chaudhuri K. Biomarkers of Parkinson's Disease: An Introduction. *Int Rev Neurobiol.* 2017; 132:183-96.
2. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves T. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014; 29(13):1583-90.
3. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30(12):1591-601.
4. Forsaa E, Larsen J, Wentzel-Larsen T, Alves G. What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study. *Neurology.* 2010; 75(14):1270-6.
5. Bodis-Wollner I. Retinopathy in Parkinson Disease. *J Neural Transm.* 2009; 116(11):1493-501.
6. Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res.* 2004; 44(24):2793-7.
7. Garcia-Martin E, Satue M, Fuertes I, Otin S, Alarcia R, Herrero R, et al. Ability and reproducibility of Fourier-domain optical coherence tomography to detect retinal nerve fiber layer atrophy in Parkinson's disease. *Ophthalmology.* 2012; 119(10):2161-7.
8. Chorostecki J, Seraji-Bozorgzad N, Shah A, Bao F, Bao G, George E, et al. Characterization of retinal architecture in Parkinson's disease, *J Neurol Sci.* 2015; 355(1-2):44-8.
9. Satue M, Obis J, Alarcia R, Orduna E, Rodrigo MJ, Vilades E, et al. Retinal and choroidal changes in patients with Parkinson's disease detected by Swept Source Optical coherence tomography. *Curr Eye Res.* 2018; 43(1):109-115.
10. Eraslan M, Cerman E, Yildiz Balci S, Celiker H, Sahin O, Temel A, et al. The choroid and lamina cribrosa is affected in patients with Parkinson's disease: enhanced

depth imaging optical coherence tomography study. *Acta Ophthalmol.* 2016; 94(1):68-75.

11. Garcia-Martin E, Pablo LE, BamboMP, Alarcia R, Polo V, Larrosa JM, et al. Comparison of peripapillary choroidal thickness between healthy subjects and patients with Parkinson's disease. *PLoS ONE.* 2017; 12(5): e0177163.

12. Copete S, Flores-Moreno I, Montero JA, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. Direct comparison of spectral-domain and swept-source OCT in the measurement of choroidal thickness in normal eyes. *Br J Ophthalmol.* 2014; 98:334-8.

13. Bahrami B, Ewe SYP, Hong T, Zhu M, Ong G, Luo K, et al. Influence of retinal pathology on the reliability of macular thickness measurement: A Comparison between optical coherence tomography devices. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2017; 48(4):319-25.

14. De-Pablo-Gómez-de-Liaño L, Fernández-Vigo JI, Ventura-Abreu N, García-Feijóo J, Fernández-Vigo JÁ, Gómez-de-Liaño R. Agreement between three optical coherence tomography devices to assess the insertion distance and thickness of horizontal rectus muscles. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2017; 54(3):168-76.

15. Pérez-Sarriegui A, Muñoz-Negrete FJ, Noval S, De Juan V, Rebolleda G. Automated Evaluation of Choroidal Thickness and Minimum Rim Width Thickness in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol.* 2018; 38(1):7-12.

16. Reichmann H. Clinical criteria for the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegenerative Dis.* 2010; 7:284-90.

17. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No. 1. *Arch Ophthalmol.* 1985; 103(12):1796-806.

18. Karaca EE, Özdek Ş, Yalçın NG, Ekici F. Reproducibility of choroidal thickness measurements in healthy Turkish subjects. *Eur J Ophthalmol.* 2014; 24(2):202-8.
19. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. The retina in Parkinson's disease. *Brain.* 2009; 132(Pt 5):1128-45.
20. Garcia-Martin E, Larrosa JM, Polo V, Satue M, Marques ML, Alarcia R, et al. Distribution of retinal layer atrophy in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. *Am J Ophthalmol.* 2014; 157(2):470-8.
21. Mastropasqua R, Toto L, Mattei PA, Di Nicola M, Zecca IAL, Carpineto P, et al. Reproducibility and repeatability of foveal avascular zone area measurements using swept-source optical coherence tomography angiography in healthy subjects. *Eur J Ophthalmol.* 2017; 27(3):336-41.
22. Bambo MP, Garcia-Martin E, Pinilla J, Herrero R, Satue M, Otin S, et al. Detection of retinal nerve fiber layer degeneration in patients with Alzheimer's disease using optical coherence tomography: searching new biomarkers. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92(7):e581-2.
23. Garcia-Martin E, Pueyo V, Martin J, Almarcegui C, Ara JR, Dolz I, et al. Progressive changes in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Eur J Ophthalmol.* 2010; 20(1): 167-73.
24. Satue M, Obis J, Rodrigo MJ, Otin S, Fuertes MI, Vilades E, et al. Optical coherence tomography as a biomarker for diagnosis, progression, and prognosis of neurodegenerative diseases. *J Ophthalmol.* 2016; 2016:8503859.
25. Vale TC, Caramelli P, Cardoso F. Clinicoradiological comparison between vascular parkinsonism and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86:547-53.
26. Schwartz RS, Halliday GM, Cordato DJ, Kril JJ. Small-vessel disease in patients with Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord.* 2012; 27:1506-12.

27. Kromer R, Buhmann C, Hidding U, Keserü M, Keserü D, Hassenstein A, et al. Evaluation of retinal vessel morphology in patients with Parkinson's disease using optical coherence tomography. *PLoS One*. 2016; 11(8):e0161136.
28. Shao L, Xu L, Chen CX, Yang LH, Du KF, Wang S, et al. Reproducibility of subfoveal choroidal thickness measurements with enhanced depth imaging by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(1):230-3.

**FIGURE LEGENDS**

**Fig. 1** Comparison between the coefficients of variation (COVs) in % of retinal and choroidal measurements in the macular area, as obtained with Triton optical coherence tomography (OCT)

**Fig. 2** Macular coefficients of variation (COVs) (%). Six macular sectors scan data; ganglion cell layer (GCL)+ COVs; and choroidal COVs

**Fig. 3** Comparison between the coefficients of variation (COVs) (%) of the different layers, in the TSNIT scan data (peripapillary area). Four quadrants, six sectors and twelve clock sectors. Abbreviations: RNFL, retinal nerve fiber layer; GCL, ganglion cell layer

Macular ETDRS ( $\mu\text{m}$ )	Retina	Choroid
<b>Center</b>	240.86 $\pm$ 31.70	248.41 $\pm$ 87.65
<b>Inner Temporal</b>	293.82 $\pm$ 23.33	246.27 $\pm$ 81.22
<b>Inner Superior</b>	305.36 $\pm$ 20.11	257.72 $\pm$ 86.15
<b>Inner Nasal</b>	307.01 $\pm$ 25.13	232.13 $\pm$ 94.03
<b>Inner Inferior</b>	304.54 $\pm$ 21.19	238.61 $\pm$ 92.90
<b>Outer Temporal</b>	248.97 $\pm$ 16.47	228.90 $\pm$ 70.03
<b>Outer Superior</b>	262.63 $\pm$ 15.99	246.71 $\pm$ 80.09
<b>Outer Nasal</b>	280.55 $\pm$ 16.60	188.59 $\pm$ 88.98
<b>Outer Inferior</b>	254.19 $\pm$ 16.34	222.31 $\pm$ 85.84
<b>Average Thickness</b>	270.21 $\pm$ 16.29	227.32 $\pm$ 78.99
<b>Center Thickness</b>	194.57 $\pm$ 28.42	246.95 $\pm$ 87.76
<b>Total Volume</b>	7.63 $\pm$ 0.46	6.42 $\pm$ 2.23
6 macular sectors ( $\mu\text{m}$ )	GCL+	Choroid
<b>Total</b>	68.63 $\pm$ 7.30	227.48 $\pm$ 78.46
<b>Superotemporal</b>	67.79 $\pm$ 7.81	240.23 $\pm$ 71.55
<b>Superior</b>	67.60 $\pm$ 7.37	255.59 $\pm$ 81.48
<b>Superonasal</b>	71.00 $\pm$ 7.29	211.82 $\pm$ 88.00
<b>Inferonasal</b>	69.73 $\pm$ 7.59	199.75 $\pm$ 92.13
<b>Inferior</b>	65.72 $\pm$ 7.62	228.93 $\pm$ 86.94
<b>Inferotemporal</b>	69.75 $\pm$ 8.94	228.41 $\pm$ 76.03

**Table 1** Macular measurements (thickness  $\pm$  standard deviation) as obtained with Triton optical coherence tomography (OCT) in the different ETDRS areas and 6 macular sectors.

Abbreviations: ETDRS, early treatment diabetic retinopathy study; GCL, ganglion cell layer.

GCL+ includes retinal layers from the RNFL to the inner nuclear layer boundaries.

GCL++ includes retinal layers from the inner limiting membrane to the inner nuclear layer boundaries.

	Retina	RNFL	GCL+	GCL++	Choroid
<b>Total (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	282.86 $\pm$ 18.31	99.22 $\pm$ 12.18	43.03 $\pm$ 5.78	142.26 $\pm$ 14.98	140.57 $\pm$ 61.17
<b>4 Quadrants (<math>\mu\text{m}</math>)</b>					
<b>Temporal</b>	274.04 $\pm$ 17.89	73.42 $\pm$ 11.66	51.37 $\pm$ 8.67	124.80 $\pm$ 12.16	148.24 $\pm$ 73.05
<b>Superior</b>	299.71 $\pm$ 24.75	118.76 $\pm$ 20.12	40.98 $\pm$ 7.07	159.75 $\pm$ 22.51	155.03 $\pm$ 64.25
<b>Nasal</b>	256.87 $\pm$ 18.75	76.82 $\pm$ 15.55	40.24 $\pm$ 6.09	117.06 $\pm$ 16.69	142.65 $\pm$ 53.81
<b>Inferior</b>	300.88 $\pm$ 22.26	127.95 $\pm$ 19.12	39.52 $\pm$ 6.63	167.48 $\pm$ 20.04	116.30 $\pm$ 63.60
<b>6 Sectors (<math>\mu\text{m}</math>)</b>					
<b>Temporal</b>	274.04 $\pm$ 17.89	73.42 $\pm$ 11.66	51.37 $\pm$ 8.67	124.80 $\pm$ 12.16	148.24 $\pm$ 73.05
<b>Superotemporal</b>	311.87 $\pm$ 27.18	132.24 $\pm$ 22.80	39.68 $\pm$ 7.80	171.92 $\pm$ 24.95	154.12 $\pm$ 66.40
<b>Superonasal</b>	291.28 $\pm$ 27.92	108.99 $\pm$ 24.87	41.94 $\pm$ 8.07	150.93 $\pm$ 27.05	156.90 $\pm$ 64.98
<b>Nasal</b>	260.87 $\pm$ 18.69	81.43 $\pm$ 16.08	40.20 $\pm$ 6.05	121.64 $\pm$ 16.90	142.01 $\pm$ 54.23
<b>Inferonasal</b>	295.45 $\pm$ 25.03	125.34 $\pm$ 24.45	37.99 $\pm$ 6.42	163.33 $\pm$ 23.87	115.28 $\pm$ 61.62
<b>Inferotemporal</b>	313.30 $\pm$ 26.07	137.45 $\pm$ 23.71	41.50 $\pm$ 9.79	178.96 $\pm$ 25.58	114.66 $\pm$ 69.27
<b>12 Clock sectors (<math>\mu\text{m}</math>)</b>					
<b>Clock 1</b>	285.51 $\pm$ 26.02	103.89 $\pm$ 25.09	41.86 $\pm$ 11.61	145.75 $\pm$ 26.11	153.79 $\pm$ 62.85
<b>Clock 2</b>	270.15 $\pm$ 23.77	87.41 $\pm$ 24.58	44.04 $\pm$ 9.93	131.45 $\pm$ 23.09	150.79 $\pm$ 58.54
<b>Clock 3</b>	246.20 $\pm$ 16.72	66.15 $\pm$ 12.55	39.27 $\pm$ 6.84	105.43 $\pm$ 14.80	141.36 $\pm$ 52.22
<b>Clock 4</b>	254.25 $\pm$ 20.67	76.89 $\pm$ 16.16	37.41 $\pm$ 7.10	114.30 $\pm$ 18.24	135.80 $\pm$ 56.38
<b>Clock 5</b>	279.55 $\pm$ 21.51	108.10 $\pm$ 21.50	38.46 $\pm$ 7.43	146.56 $\pm$ 20.41	121.96 $\pm$ 59.60
<b>Clock 6</b>	312.26 $\pm$ 27.02	142.88 $\pm$ 26.64	37.42 $\pm$ 7.87	180.30 $\pm$ 25.90	110.88 $\pm$ 64.67
<b>Clock 7</b>	310.77 $\pm$ 27.53	132.82 $\pm$ 26.52	42.67 $\pm$ 10.69	175.50 $\pm$ 27.98	116.07 $\pm$ 70.35
<b>Clock 8</b>	273.14 $\pm$ 19.11	70.52 $\pm$ 14.01	53.02 $\pm$ 9.93	123.54 $\pm$ 14.96	135.87 $\pm$ 75.81
<b>Clock 9</b>	266.58 $\pm$ 19.52	62.40 $\pm$ 11.79	53.84 $\pm$ 9.84	116.25 $\pm$ 11.96	151.04 $\pm$ 76.74
<b>Clock 10</b>	282.40 $\pm$ 20.28	87.32 $\pm$ 15.85	47.25 $\pm$ 7.60	134.58 $\pm$ 16.96	157.74 $\pm$ 72.35
<b>Clock 11</b>	311.38 $\pm$ 27.78	130.35 $\pm$ 24.54	40.94 $\pm$ 8.54	171.29 $\pm$ 26.33	152.84 $\pm$ 66.02
<b>Clock 12</b>	302.29 $\pm$ 30.56	122.17 $\pm$ 27.13	40.10 $\pm$ 6.96	162.27 $\pm$ 28.38	158.41 $\pm$ 67.56

**Table 2** Peripapillary area measurements (thickness  $\pm$  standard deviation) as obtained with Triton optical coherence tomography (OCT) of the four quadrants, six sectors and twelve clock sectors.

Abbreviations: RNFL, retinal nerve fiber layer; GCL, ganglion cell layer.

GCL+ includes retinal layers from the RNFL to the inner nuclear layer boundaries.

GCL++ includes retinal layers from the inner limiting membrane to the inner nuclear layer boundaries.

ETDRS	Retina	Choroid
Inner Temporal	0.29±0.18	1.82±2.05
Inner Superior	0.35±0.30	2.97±3.34
Inner Nasal	0.23±0.17	2.22±2.40
Inner Inferior	0.27±0.28	2.17±3.11
Outer Temporal	0.37±0.35	1.38±1.70
Outer Superior	0.51±0.51	2.15±2.34
Outer Nasal	0.25±0.20	2.05±2.70
Outer Inferior	0.29±0.21	1.60±1.73
Average	0.21±0.17	1.18±1.41
Center	1.38±0.78	4.26±4.28
Total Volume	0.21±0.17	1.17±1.40
Inner Ring	0.28±0.15	2.30±2.06
Outer Ring	0.35±0.23	1.80±1.56
Mean	0.40±0.20	2.09±1.77
6 macular sectors	GCL+	Choroid
Total	0.47±0.59	1.17±1.43
Superotemporal	0.76±0.76	2.01±2.78
Superior	1.15±0.72	2.20±2.08
Superonasal	0.79±0.60	2.71±3.77
Inferonasal	0.88±1.01	1.89±1.57
Inferior	0.83±0.54	1.59±1.47
Inferotemporal	0.97±0.77	1.24±0.96
Mean	0.84±0.49	1.83±1.59

**Table 3** Coefficients of variation (COVs) in % ± standard deviation, of the macular measurements obtained with Triton optical coherence tomography (OCT).

Abbreviations: ETDRS, early treatment diabetic retinopathy study; GCL, ganglion cell layer.

GCL+ includes retinal layers from the RNFL to the inner nuclear layer boundaries.

GCL++ includes retinal layers from the inner limiting membrane to the inner nuclear layer boundaries.



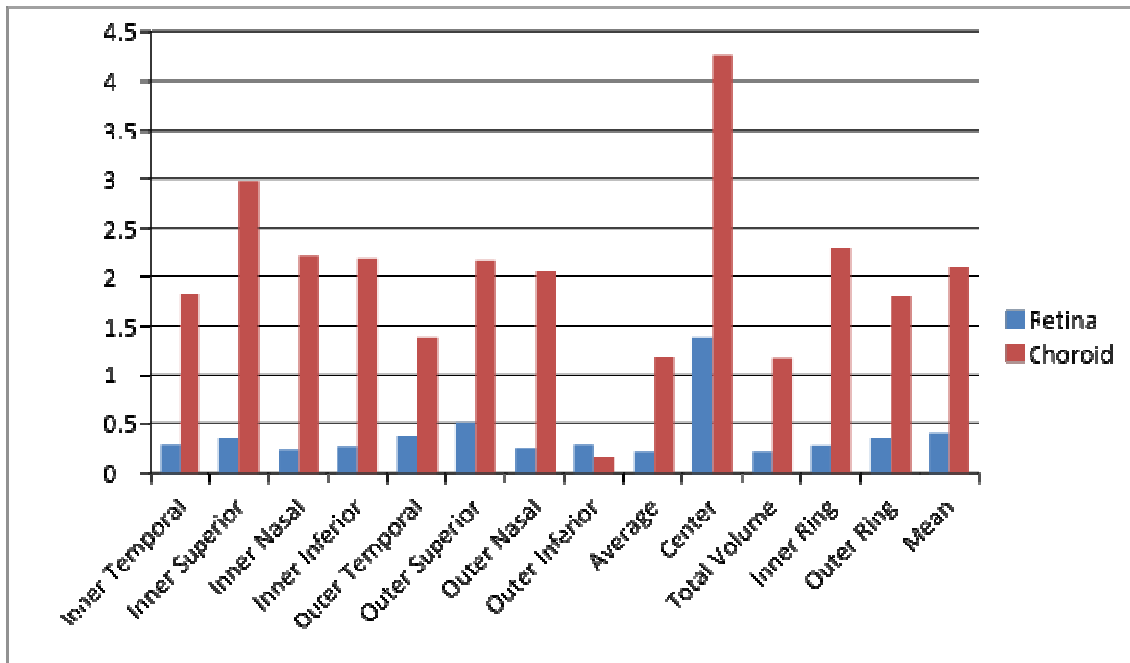
	Retina	RNFL	GCL+	GCL++	Choroid
<b>Basefile</b>	0.32±0.23	1.85±1.79	2.36±1.73	1.12±1.14	2.72±3.32
<b>Total</b>	0.31±0.22	1.62±1.22	1.40±1.07	0.77±0.67	4.32±5.83
<b>4 Quadrants</b>					
<b>Temporal</b>	0.82±0.65	2.81±2.95	5.75±5.06	1.91±1.95	2.92±2.57
<b>Superior</b>	0.45±0.21	4.32±4.04	3.77±3.03	2.59±2.94	3.42±4.19
<b>Nasal</b>	0.52±0.46	2.36±1.82	6.77±5.37	1.22±0.74	2.42±3.63
<b>Inferior</b>	0.31±0.22	1.62±1.22	1.40±1.07	0.77±0.67	4.32±5.83
<b>Average</b>	0.52±0.27	2.78±1.93	4.42±2.65	1.62±1.28	3.27±3.20
<b>6 Sectors</b>					
<b>Temporal</b>	0.75±0.68	2.99±2.31	8.17±4.85	1.73±1.73	3.45±2.69
<b>Superotemporal</b>	1.14±0.87	4.02±3.91	7.19±7.17	2.78±2.60	3.78±3.00
<b>Superonasal</b>	0.40±0.23	3.86±4.00	3.81±2.43	2.25±2.65	3.11±3.75
<b>Nasal</b>	0.88±0.73	3.18±2.16	7.16±5.57	2.00±1.39	3.83±5.24
<b>Inferonasal</b>	0.50±0.58	2.87±2.28	10.28±8.53	1.11±1.04	2.89±3.27
<b>Inferotemporal</b>	0.37±0.27	2.12±1.22	1.90±1.18	0.96±0.68	6.30±1.18
<b>Average</b>	0.67±0.38	3.17±1.89	6.42±3.53	1.81±1.26	3.89±3.47
<b>12 Clock sectors</b>					
<b>Clock 1</b>	0.64±0.41	8.76±8.89	9.24±7.28	3.15±3.03	5.32±5.47
<b>Clock 2</b>	0.58±0.51	2.86±2.74	6.25±12.08	2.40±3.67	3.50±4.68
<b>Clock 3</b>	0.74±0.60	4.44±4.03	6.79±5.22	3.66±3.19	4.10±5.57
<b>Clock 4</b>	0.78±0.58	3.76±2.73	8.02±4.70	2.16±1.27	3.95±4.94
<b>Clock 5</b>	0.90±0.73	2.61±2.05	9.79±7.30	1.96±1.18	4.08±4.84
<b>Clock 6</b>	0.57±0.59	3.17±2.60	11.01±9.44	1.20±1.22	3.02±3.40
<b>Clock 7</b>	0.45±0.24	2.42±1.81	2.61±2.82	1.31±1.10	2.92±4.08
<b>Clock 8</b>	0.54±0.42	2.92±1.67	2.76±1.63	1.12±0.78	8.36±1.46
<b>Clock 9</b>	0.57±0.37	2.75±2.53	2.22±1.55	1.55±1.30	6.03±6.75
<b>Clock 10</b>	0.67±0.58	3.31±2.44	8.89±5.88	1.75±1.71	3.39±2.47
<b>Clock 11</b>	1.35±1.13	4.53±3.97	7.93±6.54	3.32±2.97	4.39±4.19
<b>Clock 12</b>	0.91±0.66	5.10±5.77	9.97±7.39	2.52±2.59	3.13±2.81
<b>Average</b>	0.73±0.32	3.89±2.12	7.12±3.38	2.17±1.48	4.35±3.25

**Table 4** Coefficients of variation in % ± standard deviation of the peripapillary measurements obtained with Triton optical coherence tomography (OCT).

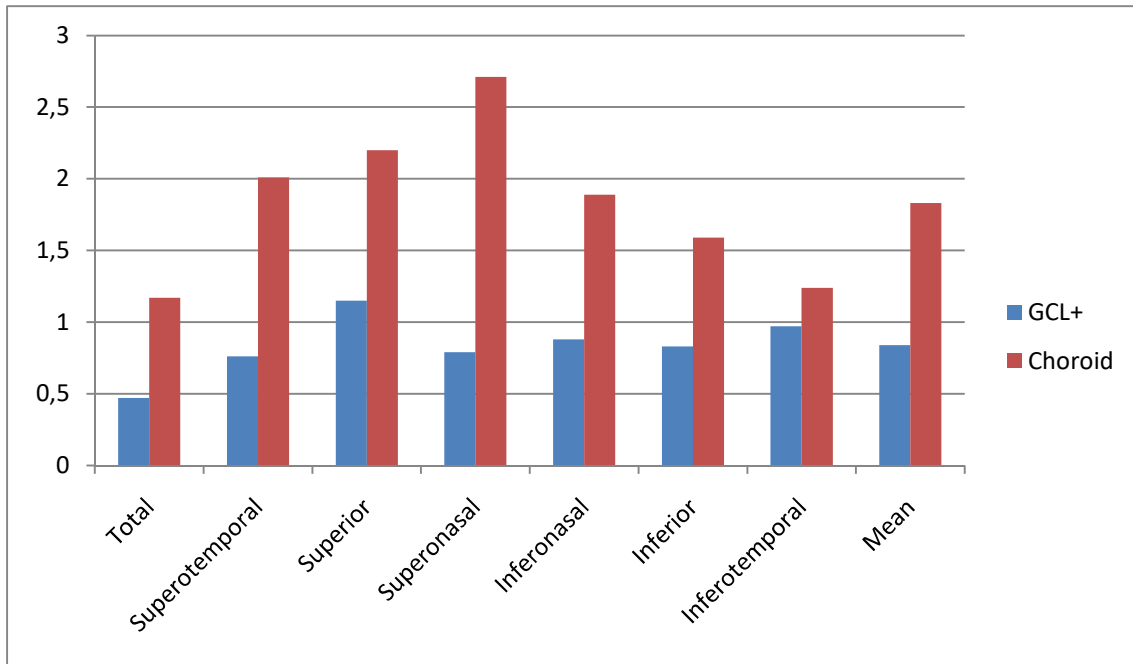
Abbreviations: RNFL, retinal nerve fiber layer; GCL, ganglion cell layer.

GCL+ includes retinal layers from the RNFL to the inner nuclear layer boundaries.

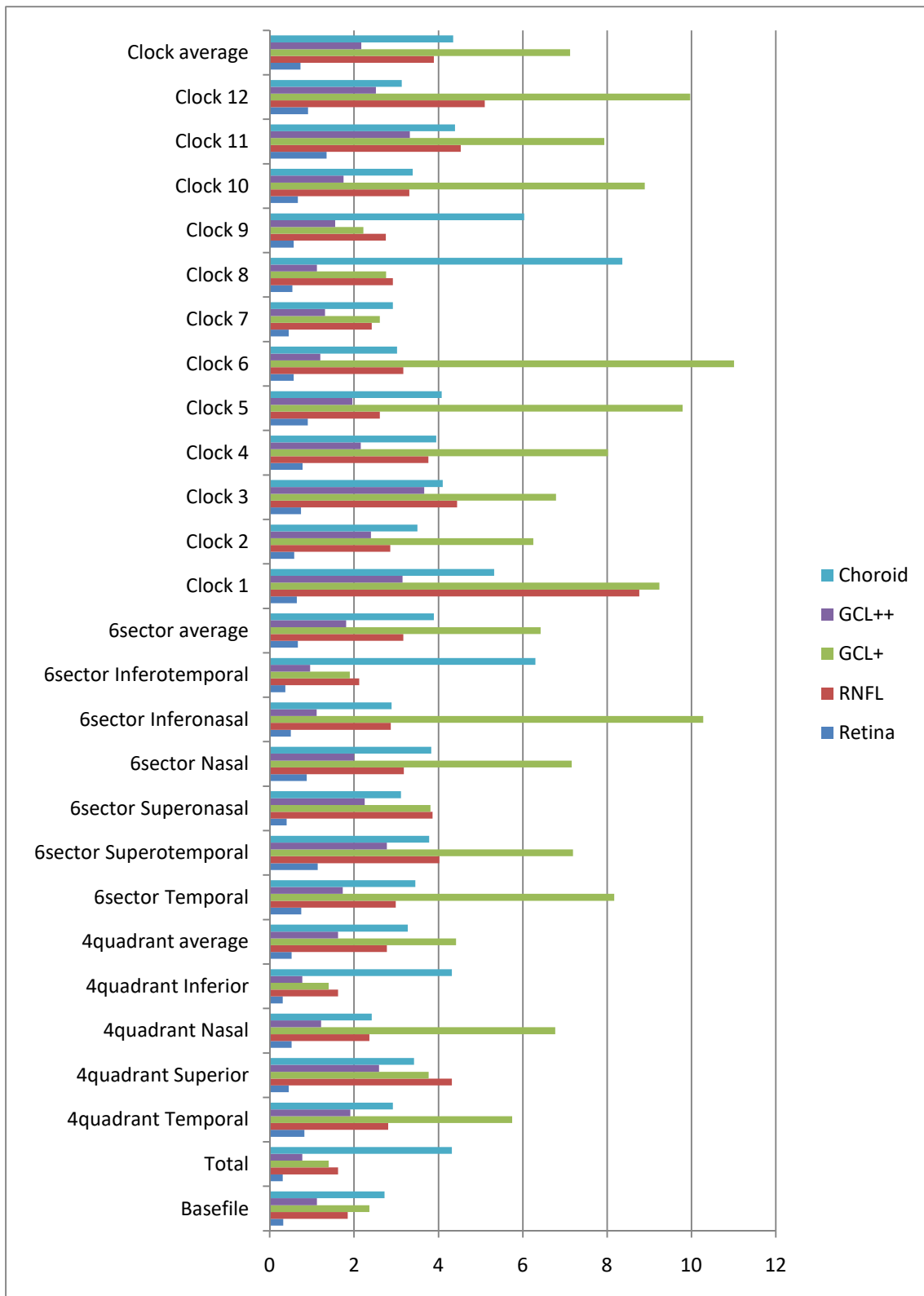
GCL++ includes retinal layers from the inner limiting membrane to the inner nuclear layer boundaries.



**Fig. 1** Comparison between the coefficients of variation (COVs) in % of retinal and choroidal measurements in the macular area, as obtained with Triton optical coherence tomography (OCT).



**Fig. 2** Macular coefficients of variation (COVs) (%). Six macular sectors scan data; ganglion cell layer (GCL)+ COVs; and choroidal COVs



**Fig. 3** Comparison between the coefficients of variation (COVs) (%) of the different layers, in the TSNIT scan data (peripapillary area). Four quadrants, six sectors and twelve clock sectors.

Abbreviations: RNFL, retinal nerve fiber layer; GCL, ganglion cell layer.

## **ARTÍCULO 4**

### **Update on visual function and choroidal-retinal thickness alterations in Parkinson´s Disease / Actualización sobre alteraciones de función visual y espesores coriorretinianos en la enfermedad de Parkinson**

Obis J, Satué M, Alarcia R, Pablo LE, Garcia-Martin E.

Arch Soc Esp Oftalmol. 2018 May;93(5):231-238.

ISSN: 0365-6691

PMID: 29454631

Factor de impacto (JCR 2017): No incluido en JCR



## ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

[www.elsevier.es/oftalmologia](http://www.elsevier.es/oftalmologia)



### Revisión

## Actualización sobre alteraciones de función visual y espesores coriorretinianos en la enfermedad de Parkinson

J. Obis\*, M. Satué, R. Alarcia, L.E. Pablo y E. García-Martín

Departamento de Oftalmología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:  
Recibido el 26 de septiembre de 2017  
Aceptado el 10 de enero de 2018  
On-line el xxx

#### Palabras clave:

Enfermedad de Parkinson  
Función visual  
Tomografía de coherencia óptica  
Espesor retiniano  
Espesor de la capa de fibras  
nerviosas de la retina  
Espesor coroideo

#### RESUMEN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un proceso neurodegenerativo que afecta a unos 7,5 millones de personas en el mundo.

Desde 2004, varios estudios han demostrado cambios en el espesor de diversas capas de la retina en la EP utilizando tomografía de coherencia óptica (OCT). Sin embargo, existen resultados contradictorios entre los diferentes estudios. Algunos de ellos relacionan los espesores retinianos con la severidad o duración de la enfermedad, lo cual convierte a las mediciones de la OCT en biomarcadores de progresión de la EP, inocuos y de fácil adquisición. También existen estudios que demuestran pérdida de capacidad o función visual desde fases tempranas de la enfermedad. Por último, los estudios más recientes que utilizan OCT de tecnología Swept Source demuestran aumento del espesor coroideo en la EP y aportan nueva información relacionada con el proceso degenerativo retiniano en esta enfermedad.

Este trabajo pretende revisar la bibliografía existente sobre OCT y EP con el fin de determinar los parámetros retinianos y coroideos alterados en la EP y su posible utilidad clínica, así como analizar cuáles son las disfunciones visuales más relevantes en estos pacientes.

© 2018 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Update on visual function and choroidal-retinal thickness alterations in Parkinson's disease

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Parkinson's disease  
Visual function  
Optical coherence tomography  
Retinal thickness  
Retinal nerve fibre layer thickness  
Choroidal thickness

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative process that affects 7.5 million people around the world.

Since 2004, several studies have demonstrated changes in various retinal layers in PD using optical coherence tomography (OCT). However, there are some discrepancies in the results of those studies. Some of them have correlated retinal thickness with the severity or duration of the disease, demonstrating that OCT measurements may be an innocuous and easy biomarker for PD progression. Other studies have demonstrated visual dysfunctions.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jobal89@hotmail.com](mailto:jobal89@hotmail.com) (J. Obis).

<https://doi.org/10.1016/j.oftal.2018.01.004>

0365-6691/© 2018 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Obis J, et al. Actualización sobre alteraciones de función visual y espesores coriorretinianos en la enfermedad de Parkinson. Arch Soc Esp Oftalmol. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2018.01.004>

31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39

since early phases of the disease. Lastly, the most recent studies that use Swept Source OCT technology, have found choroidal thickness increase in PD patients and provide new information related to the retinal degenerative process in this disease.

The aim of this paper is to review the literature on OCT and PD, in order to determine the altered retinal and choroidal parameters in PD and their possible clinical usefulness, and also the visual dysfunctions with higher impact in these patients.

© 2018 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

La enfermedad de Parkinson (EP) es un proceso neurodegenerativo que causa una pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas, principalmente en la sustancia negra de los ganglios basales cerebrales. El daño neuronal podría deberse a la formación de cuerpos de Lewy por acumulación de alfa-sinucleína<sup>1</sup>. En la figura 1 se muestra un esquema de la fisiopatología de la EP.

La prevalencia mundial de la EP se estima en un 0,3% de la población mayor de 40 años, lo cual supondría unos 7,5 millones de personas. En población de 80 años o más, la prevalencia alcanzaría el 1,9%. Para el año 2030, se espera que la prevalencia de la EP sea de 9 millones de personas en el mundo. La incidencia varía de 8 a 18,6 por 100.000 personas-año<sup>2</sup>.

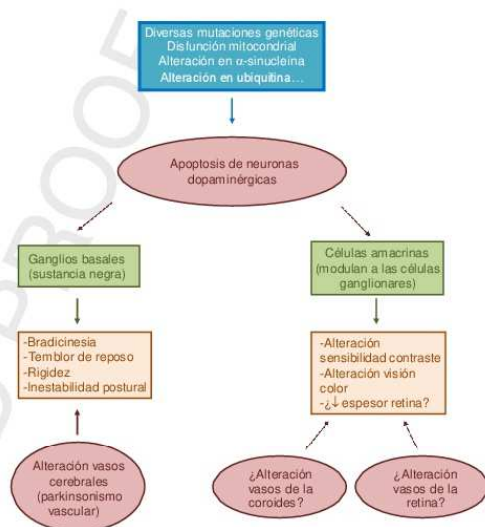
Los síntomas principales se relacionan con alteraciones del movimiento, como la bradicinesia, el temblor de reposo, la rigidez o la inestabilidad postural.

Además, se producen síntomas no motores como depresión, alteraciones del sistema nervioso autónomo y demencia. Se ha descrito que esta última tiene una prevalencia del 41% en pacientes con EP<sup>3</sup>.

El diagnóstico de la EP es clínico. A pesar de la existencia de múltiples pruebas de imagen neurológicas y del rápido desarrollo que están experimentando actualmente, estos test suelen ser poco útiles en el diagnóstico de EP, y se suelen utilizar principalmente para descartar otras causas de parkinsonismo y anomalías estructurales específicas, no para confirmar el diagnóstico de la propia EP.

Las células amacrininas son neuronas dopaminérgicas que se encuentran en la retina y se encargan de modular las células ganglionares. Las células amacrininas se ven afectadas en la EP<sup>4</sup>. La degeneración de estas células produce una alteración de la sensibilidad al contraste y de la visión de los colores. La pérdida de las células amacrininas también podría explicar una reducción del espesor de la retina, que se ha documentado mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) en algunos estudios. Diversos estudios han descrito una afectación en el espesor macular y en la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en los pacientes con EP<sup>5,8,12</sup>. Sin embargo, otros estudios (la mayoría con menor tamaño muestral) no han encontrado diferencias significativas en estos parámetros<sup>9,15</sup>.

La CFNR se compone fundamentalmente de axones no mielinizados procedentes de las células ganglionares de la retina, por lo que las mediciones de su espesor aportan una valoración relativamente directa de los axones, y por lo tanto del daño axonal.



**Figura 1 – Fisiopatología de la EP y su afectación oftalmológica.**

Respecto al espesor corioideo en la EP, la literatura que existe hasta la actualidad es escasa. Un estudio realizado mediante OCT de dominio espectral ha mostrado también una reducción en su espesor<sup>22</sup>.

A continuación se realizará una revisión bibliográfica sobre OCT y EP con el fin de determinar los parámetros retinianos y corioideos alterados en la EP y su posible utilidad clínica. Para ello, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed de artículos sobre OCT en EP para evaluar los espesores de las diferentes capas de la retina y de la coroides en el área macular y peripapilar. Se han introducido los términos Mesh («Parkinson Disease» [Mesh]) AND «Tomography, Optical Coherence»[Mesh], obteniendo 56 resultados. Con el fin de ampliar la búsqueda, se ha introducido posteriormente «parkinson's disease optical coherence tomography», obteniendo así un total de 100 resultados. No se ha encontrado ningún metaanálisis sobre OCT en EP en PubMed ni en la Cochrane Library. La revisión analizará primero los artículos referidos a espesores retinianos y posteriormente los relativos a espesores corioideos. Los artículos se exponen en general de forma cronológica para mostrar la evolución de los hallazgos

85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100  
101  
102  
103  
104

Cómo citar este artículo: Obis J, et al. Actualización sobre alteraciones de función visual y espesores coriorretinianos en la enfermedad de Parkinson. Arch Soc Esp Oftalmol. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2018.01.004>



Tabla 1 – Resumen de las características de los principales artículos revisados

Ref.	Grupo, año	n	OCT	Análisis	Correlaciones
5	Inzelberg et al., 2004	10 EP, 10 C	TD	CFNR peripapilar; ↓ en Inf (115,03%) y Tem (119,84%)	No correlación con duración de la EP
6	Yavas et al., 2007	44 EP, 21 C	(HRT)	CFNR peripapilar; ↓ (no se puede calcular % por ausencia de datos en el artículo)	↑ CFNR y ↑ vol. y área del anillo en tto con levodopa vs. ag. DA (140%; 51,35% y 23,03%)
7	Sen et al., 2014	35 EP, 11 C	SD	CFNR peripapilar; ↓ (17,83%)	No diferencias en CFNR en tto con levodopa vs. no tto
8	Altıntaş et al., 2008	17 EP, 11 C	TD	CFNR peripapilar (↓ en Sup y Nas, y medio; 9,42%; 24,24% y 13,78% respectivamente) y macular (↓ en Sup-Int, y Tem, Inf y Nas-Ext; 3,25%; 5,98%; 5,42% y 5,66%)	Espesor foveal no ↓, pero sí correlación con severidad
9	Aaker et al., 2010	18 EP, 16 C	SD	CFNR peripapilar (no diferencias) y macular (↓ en Sup-Ext 2,8% y ↑ en Nas-Ext y Inf-Int; 2,8% y 2,7%)	
10	García-Martin et al., 2012	75 EP, 75 C	SD (2 aparatos)	CFNR peripapilar; ↓ en Inf, InfTem, SupTem y medio; 6,6%; 8,5%; 7% y 4%	Buena correlación entre aparatos, pero diferencias en las cifras de espesores
11	Shrier et al., 2012	23 EP, 18 C	SD	Asimetría de espesor macular entre AO (175,9% a 1 mm perifoveal)	Para EP: S = 19,6%, E = 98,2%
12	Satué et al., 2013	100 EP, 100 C	SD	CFNR peripapilar (↓ en InfTem y SupTem; 8,7% y 7,05%) y espesor macular (14,05% en fovea)	No correlaciones entre espesores y severidad de la EP
13	Satué et al., 2014	153 EP, 252 C	SD	CFNR peripapilar (↓ en Inf, InfNas, InfTem y medio; 6,02%, 7,63%, 5,41% y 2,48%) y espesor macular (↓ 2,64% en fovea)	Correlación entre espesores maculares y severidad de la EP
14	García-Martin et al., 2014	129 EP, 129 C	SD	Segmentación capas de la retina: ↓ en CFNR, CCG, CPI y CPE (3,19%, 2,93%, 1,92%, y 1,92%); ↓ en CNI (2,1%)	Correlación entre CCG y duración y severidad de la EP
15	Chorostecki et al., 2015	101 EP, 46 C	SD	Segmentación capas de la retina: ↓ en CPI, CNI (5,68% y 3,09%); ↑ en CPE (3,85%). No diferencias en CFNR peripapilar ni en CCG	
16	Bittersohl et al., 2015	108 EP, 165 C	SD	CFNR peripapilar (no diferencias), espesor central macular (↓ 2,95% en fovea)	Correlación entre el espesor central macular y severidad de la EP
17	Miri et al., 2016	10 EP, 8 C	SD	Espesor foveal de la capa interna (↓ 3,74% en zona temporal)	PEV + Pelli-Robson + espesor foveal: AUC = 0,844 para EP
18	Polo et al., 2016	37 EP, 37 C	SD	Segmentación retina peripapilar y macular: ↓ en CCG+ CPI (↓ 2,75%); no diferencias en espesores maculares ni CFNR peripapilar	Correlación Pelli-Robson y CSV-1000E con severidad de la EP
19	Pilat et al., 2016	25 EP y 25 C	SD	CFNR peripapilar (↓ en todos los cuadrantes; ↓ 2,5% espesor medio) y espesor macular (↓ en NasInt, NasExt, TemExt y SupExt; 5,08%; 7,91%; 5,77% y 10,2%)	Correlación entre espesor macular y CFNR peripapilar con duración y severidad de la EP
20	Kromer et al., 2016	49 EP, 49 C	SD	Morfología vasos retinianos; cambios en las venas en EP	
21	Satué et al., 2017	30 EP, 30 C	SD	Evolución a 5 años de espesores peripapilares y maculares; ↓ en Tem y SupTem de la CFNR peripapilar (↓ 118,82% y 948,94% mayor en EP) y en muchos sectores maculares (↓ 174,23% mayor en EP)	Correlación entre el adelgazamiento de sector SupTem de CFNR y la progresión de la EP
22	Eraslan et al., 2016	22 EP, 25 C	SD-EDI	Espesor coroideo subfoveal (17,46%)	
23	García-Martin et al., 2017	40 EP, 80 C	SS	Espesor coroideo peripapilar (↓ entre 12,46 y 23,93% según zonas)	

Cómo citar este artículo: Obis J, et al. Actualización sobre alteraciones de función visual y espesores coriorretinianos en la enfermedad de Parkinson. Arch Soc Esp Oftalmol. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2018.01.004>



Tabla 1 – (continuación)

Ref.	Grupo, año	n	OCT	Análisis	Correlaciones
24	Satué et al., 2017 45 EP, 54 C		SS	Segmentación capas de la retina (↓ CFNR y CCG en sector inferior macular; 6,34% y 5,38%) y espesor corioideo macular (↑ entre 14,16 y 18,14%) y peripapilar (118,18% total)	

ag. DA: agonistas dopaminérgicos; AO: ambos ojos; C: controles sanos; CCG: capa de células ganglionares; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; CNI: capa nuclear interna; CPE: capa plexiforme externa; CPI: capa plexiforme interna; E: especificidad; EP: enfermedad de Parkinson; Ext: externo; HRT: Heidelberg retina tomograph; Inf: inferior; Int: interno; n: tamaño muestral del estudio; Nas: nasal; OCT: optical coherence tomography; PEV: potenciales evocados visuales; Ref: número de referencia en el texto; S: sensibilidad; SD: spectral domain; SS: swept source; Sup: superior; TD: time domain; Tem: temporal; tto: tratamiento; vol.: volumen; %, 1%: respectivamente, porcentaje de reducción o de aumento del espesor en el grupo de enfermos con respecto al grupo de controles sanos. Todos los cambios descritos en la columna de «Análisis» hacen referencia a diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). También se han observado tendencias a la reducción en otras áreas en los diferentes estudios, pero estas no se han incluido en la tabla por no alcanzar el nivel de significación estadística establecido ( $p < 0,05$ ).

105 en el campo que se está tratando. Para la selección de los  
106 artículos se ha dado preferencia a aquellos que antes se han  
107 publicado en el tiempo en referencia a cada aspecto tratado,  
108 aquellos con mayor tamaño muestral y aquellos que han reali-  
109 zado aportaciones reseñables (comparación entre distintos  
110 aparatos de OCT, segmentación por capas de la retina, resul-  
111 tados contrarios a la tendencia general expuesta, hipótesis  
112 fisiopatológicas sobre la enfermedad). Se ha tenido en cuenta  
113 asimismo el hallazgo de correlaciones entre los diferentes  
114 parámetros y la severidad o la duración de la enfermedad,  
115 así como correlaciones con otros parámetros oftalmológicos  
116 aparte de la OCT. En la tabla 1 se presenta un resumen de las  
117 características de los principales artículos revisados.

### Cambios retinianos en la enfermedad de Parkinson

118 El primer estudio sobre la aplicabilidad de la OCT en la EP se  
119 realizó en 2004<sup>5</sup>. Inzelberg et al. evaluaron el espesor de la capa  
120 de la CFNR en el área peripapilar, observando un adelgaza-  
121 miento en los cuadrantes inferior y temporal, especialmente  
122 en el sector inferotemporal, en pacientes con EP respecto a  
123 controles sanos. Asimismo se describió una disminución de  
124 la sensibilidad en la zona superior del campo visual concor-  
125 dante con la zona de disminución de espesor de la CFNR. Sin  
126 embargo, no se encontró correlación entre el adelgazamiento  
127 retiniano y la duración de la enfermedad. La muestra del estu-  
128 dio fue pequeña, con tan solo 10 ojos de sujetos con EP y 10  
129 ojos sanos, y el dispositivo de OCT utilizado fue de dominio  
130 tiempo, cuya resolución es inferior a los dispositivos actuales.

131 En 2007, Yavas et al. utilizaron tecnología HRT para estu-  
132 diar la CFNR peripapilar, y encontraron adelgazamiento en los  
133 pacientes con EP<sup>6</sup>. Además, se observó un aumento del es-  
134 pesor de CFNR y del área y el volumen del anillo en pacientes  
135 con EP en tratamiento con levodopa respecto a los pacientes  
136 en tratamiento con agonistas dopaminérgicos, sugiriendo que  
137 la levodopa podría tener un efecto protector sobre la CFNR.  
138 Sin embargo, estos resultados no se demostraron en 2014 por  
139 parte de Sen et al. utilizando OCT de dominio espectral<sup>7</sup>.

140 En 2008, Altıntaş et al. estudiaron el área peripapilar  
141 y macular, demostrando un adelgazamiento en el espesor  
142 medio peripapilar de la CFNR, así como en los cuadrantes

superior y nasal en la EP. Asimismo observaron un adelgaza-  
143 miento en la zona superior interna y en las zonas temporal,  
144 nasal e inferior externas de las áreas ETDRS maculares, así  
145 como en el volumen total macular medio en pacientes con  
146 EP. El espesor foveal no mostró una disminución significativa  
147 (lo cual se debería según los autores a la menor existencia de  
148 fibras nerviosas en la fóvea de forma fisiológica), pero sí una  
149 correlación con la severidad de la enfermedad<sup>8</sup>.

150 En 2010, Aaker et al. no encontraron diferencias signifi-  
151 cativas en el espesor de la CFNR peripapilar utilizando OCT  
152 de dominio espectral en una muestra también reducida (18  
153 ojos con EP, 16 ojos sanos). Sin embargo, respecto al es-  
154 pesor macular medio, observaron un adelgazamiento en la zona  
155 superior externa del ETDRS y un engrosamiento en las áreas  
156 nasal externa e inferior interna en pacientes con EP<sup>9</sup>.

157 En 2012, García-Martín et al. realizaron un estudio de la  
158 CFNR peripapilar con 2 aparatos diferentes de OCT de dominio  
159 espectral (Cirrus y Spectralis) en una muestra de 75 pacien-  
160 tes con EP comparados con 75 personas sanas. Observaron  
161 un adelgazamiento significativo en pacientes con EP con los  
162 2 aparatos (con Cirrus en cuadrante inferior y espesor medio,  
163 con Spectralis en sectores inferior temporal, superior temporal  
164 y espesor medio). Se observó buena correlación entre los resul-  
165 tados de ambos aparatos, pero con diferencias significativas  
166 en cuanto a los valores concretos de los espesores entre ellos,  
167 por lo que los autores aconsejaban utilizar el mismo aparato  
168 para el seguimiento de estos pacientes. Además, el protocolo  
169 N-site del OCT Spectralis (específico para enfermedades neu-  
170 rodegenerativas) se mostró como el más sensible para detectar  
171 defectos subclínicos<sup>10</sup>.

172 En ese mismo año, Shrier et al. compararon la diferencia  
173 del espesor macular entre ambos ojos de pacientes con EP res-  
174 pecto a controles sanos, observando una asimetría mayor en  
175 pacientes con EP en el espesor de las capas internas de la retina  
176 (células ganglionares y CFNR)<sup>11</sup>. De esta manera, la asimetría  
177 interocular podría ser un marcador de la EP. Para datos agrupa-  
178 dos de espesor de la capa interna a 1,5 mm de la depresión  
179 foveal, los autores describieron una sensibilidad diagnóstica  
180 para EP del 19,6%, con una especificidad del 98,2%.

181 En 2013, Satué et al. estudiaron el área peripapilar y el área  
182 macular mediante OCT de dominio espectral en 100 ojos de  
183 100 pacientes con EP y 100 ojos de controles sanos, siendo la  
184 mayor muestra de un estudio hasta esa fecha. Encontraron  
185

186 una reducción del espesor de la CFNR peripapilar en los secto-  
187 res inferior temporal y superior temporal en pacientes con EP,  
188 así como en el espesor macular total y en la zona foveal. Sin  
189 embargo, no hallaron correlaciones significativas entre espe-  
190 sores y severidad de la enfermedad<sup>12</sup>.

191 Un año después, el mismo equipo realizó un estudio basado  
192 en una muestra incluso mayor (153 pacientes con EP y 252  
193 controles sanos), y observó correlaciones significativas entre  
194 la severidad de la enfermedad y los espesores de todas las  
195 zonas maculares salvo la zona foveal (que en este caso fue la  
196 única zona que no apareció adelgazada). En el área peripapilar  
197 no se encontraron correlaciones significativas con la severidad  
198 de la enfermedad, pero sí adelgazamiento de la CFNR en los  
199 sectores inferior, inferonasal e inferotemporal, y en el espesor  
200 medio<sup>13</sup>.

201 En 2014 García-Martín et al. realizaron por primera vez un  
202 estudio de segmentación de las 10 capas de la retina en el  
203 área macular en 129 pacientes con EP y 129 controles sanos,  
204 observando un adelgazamiento en la CFNR, la capa de células  
205 ganglionares, la capa plexiforme interna y la capa plexiforme  
206 externa en pacientes con EP, mientras que la capa nuclear  
207 interna mostró un engrosamiento en estos pacientes. En la  
208 zona peripapilar, se observó adelgazamiento en los sectores  
209 inferonasal, inferotemporal y superotemporal, así como en el  
210 espesor medio, en pacientes con EP. Este estudio demostró una  
211 correlación entre el espesor de la capa de células ganglionares  
212 y la duración y la severidad de la enfermedad evaluada  
213 mediante la escala Hoehn-Yahr. El espesor de la capa de cé-  
214 lulas ganglionares también se mostró como un predictor de daño  
215 axonal, ya que presentó una buena correlación con el espesor  
216 de la CFNR<sup>14</sup>.

217 En 2015, Chorostecki et al. realizaron un estudio similar de  
218 segmentación mediante OCT de dominio espectral sobre 101  
219 ojos de pacientes con EP y 46 ojos de controles sanos. Al contra-  
220 rio que en otros trabajos mencionados antes, no encontraron  
221 diferencias significativas en el espesor de la CFNR peripapi-  
222 lar. Se observó un adelgazamiento del volumen macular total  
223 en pacientes con EP, así como de la plexiforme interna. Al  
224 contrario que en el estudio anterior, encontraron un adelga-  
225 zamiento de la capa nuclear interna y un engrosamiento de  
226 la plexiforme externa. La capa de células ganglionares mostró  
227 adelgazamiento, sin alcanzar significación estadística<sup>15</sup>.

228 Ese mismo año Bittersohl et al. tampoco encontraron dife-  
229 rencias en el espesor de la CFNR peripapilar. Sin embargo,  
230 observaron una disminución del espesor central macular  
231 mínimo (atribuyéndolo a una posible disminución en la capa  
232 de fotorreceptores), y una correlación entre este y la severidad  
233 de la enfermedad. Encontraron además una reducción más  
234 intensa del espesor central mínimo en el ojo contralateral al  
235 lado del cuerpo más afectado por la enfermedad, que es el  
236 primero en manifestar clínicamente la enfermedad<sup>16</sup>.

237 En 2016 Miri et al. realizaron un estudio evaluando los  
238 potenciales evocados, la sensibilidad al contraste y el espesor  
239 macular en una muestra de 10 pacientes con EP y 8 con-  
240 troles. Concluyeron que la combinación de latencias en los  
241 potenciales evocados con la puntuación en el test de con-  
242 traste Pelli Robson y el espesor foveal de la capa interna  
243 evaluada mediante OCT de dominio espectral obtenía un alto  
244 rendimiento diagnóstico en EP, con un área bajo la curva de  
245 0,844<sup>17</sup>.

También en 2016, Polo et al. evaluaron el espesor macu-  
lar y peripapilar con segmentación por capas en 37 pacientes  
con EP y 37 controles sanos utilizando OCT de dominio espec-  
tral, y además exploraron la agudeza visual, la sensibilidad  
al contraste y la visión del color. Encontraron un adelgaza-  
miento significativo en el valor mínimo de la capa de células  
ganglionares y plexiforme interna en los pacientes con EP. A  
pesar de una tendencia generalizada hacia el adelgazamiento,  
no encontraron diferencias significativas en el espesor macu-  
lar de los diferentes sectores ETDRS ni en el espesor de la  
CFNR peripapilar. La agudeza visual, sensibilidad al contraste y  
visión del color se mostraron disminuidas en pacientes con EP,  
observándose además una buena correlación entre los test de  
sensibilidad al contraste (Pelli Robson, CSV-1000E) y la agudeza  
visual al 2,5% de contraste, y la severidad de la enfermedad  
evaluada mediante la escala Hoehn-Yahr<sup>18</sup>.

En ese mismo año, Pilat et al. evaluaron a 25 pacientes con  
EP y a 25 controles sanos mediante OCT de dominio espectral.  
Observaron un adelgazamiento en pacientes con EP en todos  
los cuadrantes de la CFNR peripapilar y en el espesor macular  
en las zonas nasal y temporal interna y externa, así como un  
engrosamiento central de la plexiforme externa. También se  
observó que los cambios en el espesor macular central y en la  
CFNR peripapilar se correlacionaban con la duración y severi-  
dad de la enfermedad. Además, las hemirretinas del lado  
del hemisferio cerebral más afectado presentaron mayores  
alteraciones<sup>19</sup>.

En 2016 Kromer et al. realizaron un estudio sobre la mor-  
fología de los vasos retinianos utilizando OCT de dominio  
espectral para evaluar a 49 pacientes con EP y 49 controles  
sanos, encontrando cambios en la morfología de las venas  
de la retina en pacientes con EP (no en las arterias, no en  
el número de venas ni en el tamaño de su luz), detectados  
como una disminución del contraste mediante un algoritmo.  
Las venas de la retina del ojo contralateral al lado más afec-  
tado por la enfermedad mostraron una disminución mayor  
del contraste respecto a la retina del ojo homolateral. Esto  
añadiría una nueva posible causa a las alteraciones retinianas  
que se producen en la EP, además de la neurodegeneración  
de las células dopaminérgicas de la retina y de una degenera-  
ción del SNC con afectación del nervio óptico, que sería la  
enfermedad de los vasos retinianos<sup>20</sup>.

En 2017 Satué et al. publicaron el primer estudio que  
valoraba los cambios progresivos en la agudeza visual, la  
sensibilidad al contraste, la visión del color y los espesores  
maculares y peripapilares evaluados mediante OCT de domi-  
nio espectral en 30 pacientes con EP y 30 controles sanos,  
seguidos durante 5 años. Los pacientes con EP presentaron  
peores resultados en la exploración basal en cuanto a agudeza  
visual, sensibilidad al contraste y visión del color, así como un  
adelgazamiento de la CFNR en los sectores superotemporal  
e inferotemporal, sin encontrar diferencias significativas en  
espesores maculares. Tras 5 años de seguimiento, el empeo-  
ramiento de los resultados en los 3 parámetros de función  
visual fue significativamente mayor en los pacientes con EP, y  
el adelgazamiento fue significativamente mayor en los secto-  
res temporal y superotemporal de la CFNR y en casi todas las  
regiones ETDRS del área macular. Además, se encontró una  
correlación significativa entre el adelgazamiento del sector  
superotemporal de la CFNR y la progresión de la enfermedad<sup>21</sup>.



### Cambios coroides en la enfermedad de Parkinson

En 2016 Eraslan et al. estudiaron ambos ojos de 22 pacientes con EP y 25 controles sanos mediante tecnología Enhanced Deep Imaging (EDI) de OCT de dominio espectral, observando un adelgazamiento del espesor coroidal subfoveal a 1,5 mm de la fovea hacia nasal y hacia temporal en pacientes con EP. No se encontraron correlaciones significativas entre los espesores coroides y la severidad de la enfermedad. En este estudio los límites de la coroides se establecieron a mano por parte del examinador, y se evaluó también el espesor de la lámina cribosa, que apareció adelgazada en pacientes con EP, mostrándose como un parámetro predictivo de EP con una sensibilidad del 88,6% y una especificidad del 86%<sup>22</sup>.

Muy recientemente García-Martín et al. han publicado el primer estudio sobre coroides en EP evaluada mediante la nueva tecnología Swept-Source (de «barrido») para OCT<sup>23</sup>. La tecnología Swept-Source utiliza secuencialmente un rango de longitudes de onda individuales, por lo que consigue una mayor velocidad de análisis respecto a la OCT de dominio espectral, y una menor dispersión de la luz emitida (de forma que puede atravesar medios opacos y puede alcanzar tejidos más profundos como la coroides) con una alta definición de la imagen en diferentes planos de profundidad. Además, el dispositivo utilizado en este estudio define de forma automática los límites de la coroides, evitando así el factor subjetivo de la delimitación manual por parte del examinador. En el mencionado estudio realizado mediante Swept-Source OCT se observó por primera vez un aumento del espesor coroidal en 4 zonas concéntricas al área peripapilar en los pacientes con EP comparados con controles sanos. Estos resultados contrastan con aquellos previos publicados por Eraslan utilizando dispositivo EDI del OCT de dominio espectral. Además, el grupo de investigación de Neurooftalmología de Zaragoza ha observado, mediante el dispositivo Swept-Source, una disminución de la capa de células ganglionares en los sectores inferiores maculares, así como, un engrosamiento significativo de la coroides en el área macular y peripapilar en los pacientes con EP<sup>24</sup>. En otras enfermedades neurodegenerativas también existe un número muy escaso de estudios sobre coroides. Respecto a la enfermedad de Alzheimer, un estudio que evaluó a 31 pacientes y 30 controles sanos utilizando SD-OCT encontró adelgazamiento del espesor coroidal en pacientes con enfermedad de Alzheimer en todas las áreas maculares salvo en temporal<sup>25</sup>; y otro estudio que evaluó a 21 pacientes y 21 controles sanos utilizando SD-OCT EDI encontró un adelgazamiento del espesor coroidal macular en pacientes con enfermedad de Alzheimer<sup>26</sup>. Respecto a la esclerosis múltiple, un estudio que evaluó a 34 pacientes y 30 controles sanos mediante SD-OCT EDI encontró adelgazamiento del espesor coroidal subfoveal en pacientes con esclerosis múltiple<sup>27</sup>. Estos resultados son opuestos a los observados en estudios realizados mediante SS-OCT en EP sobre un mayor número de individuos, y están obtenidos a partir de tecnología SD-OCT con delimitación manual de los límites coroides.

### Conclusiones

Considerando la información aportada por los artículos anteriormente mencionados, se observa cierta disparidad en los resultados.

En cuanto al espesor macular evaluado mediante OCT en pacientes con EP, solo un estudio ha encontrado engrosamiento en algún sector, y solo 2 estudios han hallado adelgazamiento en la zona foveal, mientras que el resto de estudios han encontrado adelgazamiento en diversos sectores salvo en el foveal o ausencia de diferencias significativas. Parece que existe una tendencia generalizada hacia el adelgazamiento en las distintas zonas de la mácula, alcanzando o no significación estadística, salvo en la fovea (lo cual podría deberse a la menor existencia de fibras nerviosas y a la ausencia de células ganglionares de forma fisiológica en la fovea). Esta tendencia al adelgazamiento podría ser resultado de la pérdida de células ganglionares y el daño axonal que se produce en las enfermedades neurodegenerativas como la EP, sumado a la pérdida de células dopaminérgicas como las células amacrininas de la retina que se produce en la propia EP. Las variaciones entre estudios pueden explicarse por distintos cambios en el espesor de las diferentes capas de la retina: unas se adelgazarían y otras se engrosarían, y podrían dar como resultado un espesor total de la retina con tendencia al adelgazamiento y cierta variabilidad cuando se analiza el espesor retiniano total y no las diferentes capas por separado (análisis de segmentación de capas).

Otra posible explicación para esta diversidad de resultados puede ser la asociación entre la EP y el glaucoma crónico. Se sabe que existe cierta asociación entre estas 2 enfermedades<sup>28</sup>, y además por la edad media de los pacientes de Parkinson y de sus correspondientes controles, es relativamente frecuente que algunos de ellos puedan presentar glaucoma subclínico. Por tanto, en algunos de los estudios comentados previamente puede darse el caso de que los criterios de exclusión no han sido exhaustivos en cuanto a factores de riesgo de glaucoma crónico (como la morfología de la papila, el cociente excavación/disco, o las alteraciones campimétricas), y por tanto se haya cometido un sesgo si uno de los 2 grupos de estudio tiene una mayor proporción de sujetos con glaucoma subclínico que cause una pérdida en el espesor de la CFNR.

Existen varios estudios que han realizado el análisis de segmentación de capas de los espesores maculares. Algunos de ellos dividen la retina en una capa interna y otra externa, mientras que otros realizan una segmentación completa de todas las capas de la retina. Mientras que los cambios en las capas plexiforme externa y nuclear interna son controvertidos (que pueden estar engrosadas o adelgazadas según el trabajo citado), los estudios coinciden en señalar un adelgazamiento de las capas internas, incluyendo la CFNR y especialmente la capa de células ganglionares y la plexiforme interna. Estos hallazgos se deberían a que las células amacrininas y las células ganglionares con sus axones (que forman la CFNR), que son las principales estructuras retinianas afectadas en la EP, se encuentran en las capas más internas de la retina.

El espesor de la CFNR peripapilar también ofrece resultados diversos, pero con ciertas similitudes. A pesar de que existen varios trabajos que no han encontrado diferencias significativas, sí que muestran una tendencia hacia el adelgazamiento, y los estudios realizados con las mayores muestras reflejan un adelgazamiento significativo principalmente en los sectores inferotemporal y superotemporal, además del espesor medio. De nuevo, este adelgazamiento de la CFNR se debería a que esta capa está formada por los axones de las células ganglionares, que se ven afectadas en procesos neurodegenerativos como la EP.

Los estudios sobre coroides en EP son escasos y contradictorios. Mientras un trabajo apunta hacia un adelgazamiento coroideo en el área macular, otros 2 indican un engrosamiento coroideo macular y peripapilar. Es de reseñar que estos 2 últimos trabajos se han hecho sobre una muestra mayor que el primero, con una tecnología que proporciona una calidad de imagen superior y más precisa evitando el componente subjetivo de la segmentación manual. Este engrosamiento coroideo podría deberse a una adaptación de la coroides a los cambios de espesor de las capas de la retina que se producen en las enfermedades neurodegenerativas; sin embargo, esto parece poco probable, ya que en otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer o la esclerosis múltiple, que también cursan con un adelgazamiento del espesor retiniano, se ha encontrado un adelgazamiento coroideo<sup>25-27</sup>. Por otra parte, este engrosamiento de la coroides podría deberse a un aumento del tejido fibrovascular, de manera similar a lo que sucede en los vasos cerebrales en el Parkinson vascular<sup>29</sup>; sin embargo, para confirmar estas suposiciones sería necesario un análisis anatomopatológico de la coroides en pacientes con EP.

Conviene señalar que existen otras exploraciones oftalmológicas como la agudeza visual, la sensibilidad al contraste, la visión del color o los potenciales evocados visuales que, combinados con la OCT, pueden aumentar el rendimiento diagnóstico en la EP.

Algunos estudios, generalmente los de mayor tamaño muestral y/o diseño longitudinal con seguimiento de pacientes y controles, han observado una correlación entre algunos parámetros de espesor macular y de CFNR peripapilar y la severidad y duración de la EP, lo que podría convertirlos en marcadores de la evolución de la enfermedad y de respuesta a tratamiento. Esta correlación se explicaría por la pérdida progresiva de células amacrinas y células ganglionares (y con estas la pérdida de sus axones, que componen la CFNR) que se produce durante la evolución de la EP. La agudeza visual, la sensibilidad al contraste y la visión del color también se han correlacionado con la progresión de la EP. Esto sería debido a la pérdida progresiva de células ganglionares que se produce en los procesos neurodegenerativos y a la pérdida de células dopaminérgicas de la retina que produce la propia EP, ya que estas células tienen un papel fundamental en la sensibilidad al contraste y la visión del color.

Otro factor que podría influir en la obtención de diferentes resultados en los diversos estudios podría ser el escaso tamaño muestral de muchos de los estudios existentes en este campo, ya que 14 de los 20 artículos analizados en esta revisión estudian un número menor de 50 pacientes con EP, a pesar de

que en esta revisión se ha tenido en cuenta el tamaño muestral a la hora de incluir los artículos. Por otra parte, al tratarse de estudios de casos y controles, podría existir un sesgo de selección de los casos o los controles que favorezca una determinada hipótesis. Además, es posible que otros investigadores hayan iniciado estudios similares que no se hayan publicado por no encontrar diferencias significativas, con lo que podría existir un sesgo de publicación, si bien es cierto que algunos de los artículos incluidos en esta revisión declaran no haber encontrado diferencias significativas en espesores maculares o peripapilares.

Entre los diferentes dispositivos de OCT de dominio espectral, el Spectralis de Heidelberg con su protocolo N-site parece ser el más sensible para detectar cambios subclínicos. Existe una variabilidad entre dispositivos en las mediciones de los espesores, lo cual nos puede llevar a error al evaluar la progresión de un paciente, por lo que es conveniente utilizar siempre el mismo dispositivo y protocolo en el seguimiento del paciente. La asimetría interocular detectada en algunos sectores maculares en pacientes con EP podría ser un marcador de EP. Se trata de un parámetro que no depende de los espesores totales y por ello se alteraría menos por diferencias entre distintos equipos de OCT.

La OCT permite además observar diferencias morfológicas en las venas de la retina, abriendo así un nuevo campo de investigación en cuanto a la fisiopatología de la EP.

Actualmente no hay publicados estudios realizados mediante angio-OCT en pacientes con EP, y quizá esta novedosa herramienta podría aportar nueva información sobre las alteraciones comentadas de la coroides y las venas retinianas, las cuales podrían estar en relación con los cambios retinianos descritos.

### Conflicto de intereses

Los autores no tienen intereses comerciales ni han recibido apoyos económicos.

### Bibliografía

1. Titova N, Qamar M, Chaudhuri K. Biomarkers of Parkinson's disease: An introduction. *Int Rev Neurobiol*. 2017;132:183-96.
2. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29:1583-90.
3. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30:1591-601.
4. Bodis-Wollner I. Retinopathy in Parkinson disease. *J Neural Transm*. 2009;116:1493-501.
5. Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson's disease. *Vision Res*. 2004;44:2793-7.
6. Yavas GF, Yilmaz O, Küsbeci T, Öztürk F. The effect of levodopa and dopamine agonists on optic nerve head in Parkinson's disease. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17:812-6.
7. Sen A, Tuğcu B, Coskun C, Ekinci C, Nacaroglu SA. Effects of levodopa on retina in Parkinson disease. *Eur J Ophthalmol*. 2014;24:114-9.
8. Altıntaş O, İleri P, Ozkan, Çağlar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical



- 532 severity in Parkinson's disease. *Doc Ophthalmol.*  
533 2008;116:137-46.
- 534 9. Aaker GD, Myung JS, Ehrlich JR, Mohammed M, Henchcliffe C,  
535 Kiss S. Detection of retinal changes in Parkinson's disease  
536 with spectral-domain optical coherence tomography. *Clin*  
537 *Ophthalmol.* 2010;4:1427-32.
- 538 10. Garcia-Martin E, Satue M, Fuertes I, Otin S, Alarcia R, Herrero  
539 R, et al. Ability and reproducibility of Fourier domain optical  
540 coherence tomography to detect retinal nerve fiber layer  
541 atrophy in Parkinson's disease. *Ophthalmology.*  
542 2012;119:2161-7.
- 543 11. Shrier EM, Adam CR, Spund B, Glazman S, Bodis-Wollner I.  
544 Interocular asymmetry of foveal thickness in Parkinson  
545 disease. *J Ophthalmol.* 2012;2012:728457.
- 546 12. Satue M, Garcia-Martin E, Fuertes I, Otin S, Alarcia R, Herrero  
547 R, et al. Use of Fourier-domain OCT to detect retinal nerve  
548 fiber layer degeneration in Parkinson's disease patients. *Eye*  
549 *(Lond).* 2013;27:507-14.
- 550 13. Satue M, Seral M, Otin S, Alarcia R, Herrero R, Bambo MP, et al.  
551 Retinal thinning and correlation with functional disability in  
552 Parkinson's disease patients. *Br J Ophthalmol.* 2014;98:350-5.
- 553 14. Garcia-Martin E, Larrosa JM, Polo V, Satue M, Marques ML,  
554 Alarcia R, et al. Distribution of retinal layer atrophy in  
555 patients with Parkinson disease and association with disease  
556 severity and duration. *Am J Ophthalmol.* 2014;157:470-8.
- 557 15. Chorostecki J, Seraji-Bozorgzad N, Shah A, Bao F, Bao G,  
558 George E, et al. Characterization of retinal architecture in  
559 Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2015;355:44-8.
- 560 16. Bittersohl D, Stemplewitz B, Keserü M, Buhmann C, Richard  
561 G, Hassenstein A. Detection of retinal changes in idiopathic  
562 Parkinson's disease using high-resolution optical coherence  
563 tomography and Heidelberg retina tomography. *Acta*  
564 *Ophthalmol.* 2015;93:e578-84.
- 565 17. Miri S, Glazman S, Mylin L, Bodis-Wollner I. A combination of  
566 retinal morphology and visual electrophysiology testing  
567 increases diagnostic yield in Parkinson's disease.  
568 *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;22 Suppl 1:134-7.
- 569 18. Polo V, Satue M, Rodrigo MJ, Otin S, Alarcia R, Bambo MP, et al.  
570 Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in  
571 patients with Parkinson's disease: An observational  
572 cross-sectional study. *BMJ Open.* 2016;6:e009658.
- 573 19. Pilat A, McLean RJ, Proudlock FA, Maconachie GD, Sheth V,  
Rajabally YA, et al. In vivo morphology of the optic nerve and  
retina in patients with Parkinson's disease. *Invest*  
*Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:4420-7.
- 574 20. Kromer R, Buhmann C, Hidding U, Keserü M, Keserü D,  
575 Hassenstein A, et al. Evaluation of retinal vessel morphology  
576 in patients with Parkinson's disease using optical coherence  
577 tomography. *PLoS One.* 2016;11:e0161136.
- 578 21. Satue M, Rodrigo MJ, Obis J, Vilades E, Gracia H, Otin S, et al.  
579 Evaluation of progressive visual dysfunction and retinal  
580 degeneration in patients with Parkinson's disease. *Invest*  
581 *Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:1151-7.
- 582 22. Eraslan M, Cerman E, Yildiz Balci S, Celiker H, Sahin O, Temel  
583 A, et al. The choroid and lamina cribrosa is affected in  
584 patients with Parkinson's disease: Enhanced depth imaging  
585 optical coherence tomography study. *Acta Ophthalmol.*  
586 2016;94:e68-75.
- 587 23. Garcia-Martin E, Pablo LE, Bambo MP, Alarcia R, Polo V,  
588 Larrosa JM, et al. Comparison of peripapillary choroidal  
589 thickness between healthy subjects and patients with  
590 Parkinson's disease. *PLoS One.* 2017;12:e0177163.
- 591 24. Satue M, Obis J, Alarcia R, Orduna E, Rodrigo MJ, Vilades E,  
592 et al. Retinal and choroidal changes in patients with  
593 Parkinson's disease detected by swept-source optical  
594 coherence tomography. *Curr Eye Res.* 2017;7:1-7.
- 595 25. Bayhan HA, Aslan Bayhan S, Celikbilek A, Tanik N, Gürdal C.  
596 Evaluation of the chorioretinal thickness changes in  
597 Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence  
598 tomography. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015;43:145-51.
- 599 26. Gharbiya M, Trebbastoni A, Parisi F, Manganiello S, Cruciani F,  
600 D'Antonio F, et al. Choroidal thinning as a new finding in  
601 Alzheimer's disease: Evidence from enhanced depth imaging  
602 spectral domain optical coherence tomography. *J Alzheimers*  
603 *Dis.* 2014;40:907-17.
- 604 27. Esen E, Sizmaz S, Demir T, Demirkiran M, Unal I, Demircan N.  
605 Evaluation of choroidal vascular changes in patients with  
606 multiple sclerosis using enhanced depth imaging optical  
607 coherence tomography. *Ophthalmologica.* 2016;235:65-71.
- 608 28. Bayer AU, Keller ON, Ferrari F, Maag KP. Association of  
609 glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic  
610 cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Am J*  
611 *Ophthalmol.* 2002;133:135-7.
- 612 29. Vale TC, Caramelli P, Cardoso F. Clinicoradiological  
613 comparison between vascular parkinsonism and Parkinson's  
614 disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:547-53.
- 615 616

## 8. APORTACIONES DEL DOCTORANDO

Los artículos de esta tesis doctoral aportan nuevos conocimientos sobre parámetros de función visual y espesores retinianos y coroideos en la enfermedad de Parkinson, que pueden ser útiles en el seguimiento de esta enfermedad.

Se han hallado peores resultados de función visual y menores espesores retinianos, de CFNR y de CCG en pacientes con EP evaluados mediante OCT de dominio espectral y mediante OCT Swept Source, corroborando lo indicado por estudios previos.

Además, se ha realizado un estudio con seguimiento a 5 años en pacientes con EP valorando estos parámetros, siendo el único publicado hasta la fecha. En este estudio se ha observado un empeoramiento más marcado durante el seguimiento en los pacientes con EP respecto a los controles sanos en cuanto a agudeza visual, sensibilidad al contraste y visión del color evaluada mediante el test de Lanthony, así como mayores adelgazamientos retinianos en pacientes con EP. Se ha encontrado una asociación moderada entre los cambios progresivos de la CFNR y la progresión de la EP, lo cual indica que el estudio del espesor macular y de la CFNR mediante OCT puede ser útil para evaluar la progresión de la EP.

Se ha realizado un estudio del espesor coroideo en EP mediante OCT Swept Source, uno de los escasos existentes hasta la fecha. Se ha observado que la OCT Swept Source ofrece una mayor resolución de imagen y una mejor delimitación de las capas profundas que la OCT de dominio espectral en pacientes con EP. Se ha encontrado un engrosamiento del espesor coroideo en pacientes con EP tanto en el área macular como en el área peripapilar, en consonancia con lo apuntado por un estudio previo, que podría deberse a un aumento del tejido fibrovascular de manera similar a lo que sucede en los vasos cerebrales en el Parkinson vascular, si bien esta hipótesis requeriría confirmación mediante otros estudios.

Se ha realizado el único estudio publicado hasta la fecha que evalúa la reproducibilidad de la OCT Swept Source en la medición de espesores

retinianos y coroideos en pacientes con EP. Se ha encontrado que el OCT Swept Source Triton proporciona medidas altamente reproducibles de los espesores retinianos y coroideos tanto en el área macular como en el área peripapilar en pacientes con EP. Se ha observado que esta reproducibilidad es mayor en espesores retinianos que en espesores coroideos, en el área macular que en el área peripapilar y en zonas inferiores del área peripapilar que en zonas superiores.

Además, se ha realizado una revisión bibliográfica sobre la función visual y los espesores coriorretinianos en la enfermedad de Parkinson, tema sobre los que existen más de 100 artículos publicados en PubMed. A pesar de cierta disparidad observada entre los diferentes estudios, parece que existe una tendencia generalizada hacia el adelgazamiento en las distintas zonas de la mácula en pacientes con EP, salvo en la fóvea. Por otra parte, en el análisis de segmentación de capas retinianas, se ha observado que los estudios coinciden en señalar un adelgazamiento de las capas internas, incluyendo la CFNR y especialmente la capa de células ganglionares y la plexiforme interna. En cuanto al espesor de la CFNR peripapilar, se observa una tendencia hacia el adelgazamiento, con un adelgazamiento significativo principalmente en los sectores inferotemporal y superotemporal, además del espesor medio. Respecto a espesores coroideos, mientras un trabajo apunta hacia un adelgazamiento coroideo en el área macular, otros dos (con mayor tamaño muestral y OCT Swept Source que delimita los bordes de las capas de forma automática evitando el componente subjetivo de la segmentación manual) sugieren un engrosamiento coroideo macular y peripapilar. Se han observado correlaciones entre algunos parámetros de espesor macular y de CFNR peripapilar y la severidad y duración de la EP, lo que podría convertirlos en



marcadores de la evolución de la enfermedad y de respuesta a tratamiento. La agudeza visual, la sensibilidad al contraste y la visión del color también se han correlacionado con la progresión de la EP.

Cabe destacar que la OCT es un procedimiento inocuo y no invasivo, de fácil realización y que no requiere de un entrenamiento excesivo por parte del evaluador. Las imágenes se adquieren en segundos; el análisis y procesado se realizan de forma inmediata, y se obtienen variables de medición objetivas y reproducibles, con escasa dependencia del evaluador. Los parámetros de función visual pueden tomar mayor tiempo y en ellos puede influir un componente subjetivo, pero evaluación también es inocua y no invasiva, de fácil realización y no requiere de un entrenamiento excesivo por parte del evaluador. Especialmente las mediciones de espesores coriorretinianos realizadas mediante OCT podrían ser un buen biomarcador para añadir a las pruebas diagnósticas de la EP, así como para evaluar su progresión y la eficacia de los tratamientos basándose en la disminución o ralentización del daño axonal medido mediante esta herramienta.

## 9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Algunos factores como la edad o la presencia de glaucoma subclínico no detectado en la exploración pueden interferir en la utilización de la evaluación de los espesores coriorretinianos y los parámetros de función visual como detector de daño axonal por EP.

El glaucoma ha sido tratado con minuciosidad como criterio de exclusión en el estudio, ya que han sido excluidos pacientes con PIO superior a 20 mm Hg o con alteraciones campimétricas o aspecto de la cabeza del nervio óptico (y excavación) compatibles con glaucoma. Aun así, dada la edad avanzada de los sujetos del estudio, consideramos posible que algún caso de glaucoma subclínico (normotensivo, sin alteraciones campimétricas ni morfología de la cabeza del nervio óptico sospechosa) haya sido incluido. Sin embargo, consideramos que estos casos aislados podrían haber sido incluidos en ambas cohortes (pacientes con EP y controles sanos) con similar distribución, por lo que no se considera un sesgo potencial del estudio que pueda afectar a la validez de los resultados.

En los casos de enfermedad avanzada, la colaboración del paciente dificultó la realización de algunas de las pruebas. En el caso de la OCT, este problema se salvó repitiendo la exploración y seleccionando la de mejor calidad. Sin embargo, la colaboración de algunos pacientes con enfermedad muy avanzada era tan escasa que no se llegaba a conseguir exploraciones de calidad suficiente, de manera que estos pacientes fueron excluidos inicialmente del estudio. Por lo tanto, una limitación importante del estudio es la no inclusión de pacientes con enfermedad muy avanzada.

Otra posible limitación sería la inclusión de uno o ambos ojos de cada paciente en el estudio. En el primero de los cuatro artículos, se incluyeron ambos ojos de cada paciente, mientras que en el segundo y el tercer artículo se incluyó un ojo de cada paciente. Por un lado, el hecho de incluir un ojo de cada paciente evitaría que se enmascarasen mínimas alteraciones simétricas estructurales y funcionales y que se generase un porcentaje de dependencia entre medidas, problemas ambos que sucederían al incluir ambos ojos de cada paciente. Por otro lado, el hecho de incluir ambos ojos de cada paciente podría ser más

adecuado según recomiendan algunos estudios recientes, ya que se ha sugerido una afectación asimétrica de la retina en pacientes con enfermedad de Parkinson. (47)

Las diferencias observadas entre enfermos y sanos son cuantitativamente pequeñas, por lo que es fundamental el perfeccionamiento de las técnicas de imagen y el software de análisis de datos, camino en el que está avanzando la tecnología OCT Swept Source, que ofrece una mayor resolución que la OCT de dominio espectral. Además, la realización de otros estudios con mayor número de pacientes sería útil para corroborar los hallazgos observados.

## 10. CONCLUSIONES

I. La enfermedad de Parkinson causa una reducción en el espesor total de la retina, de la capa de fibras nerviosas de la retina y de la capa de células ganglionares en el área peripapilar, en comparación con sujetos sanos de su misma edad y sexo. Además, causa una reducción en el espesor de la capa de células ganglionares en el área macular.

II. La enfermedad de Parkinson causa un engrosamiento del espesor de la coroides, tanto en la zona macular como en la zona peripapilar, en comparación con sujetos sanos de su misma edad y sexo.

III. La enfermedad de Parkinson causa una pérdida de agudeza visual, de sensibilidad al contraste y de visión del color en comparación con sujetos sanos de su misma edad y sexo.

IV. La enfermedad de Parkinson causa, a lo largo de su evolución, un progresivo empeoramiento de los parámetros de función visual y un adelgazamiento en la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar y del espesor retiniano macular.

V. Existe una correlación moderada entre los cambios progresivos de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar y la progresión de la enfermedad de Parkinson.

VI. Existe una correlación moderada inversa entre la agudeza visual a bajo contraste (2,50% y 1,25%) y el espesor de la zona superotemporal de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con enfermedad de Parkinson. Existe una asociación moderada entre el adelgazamiento progresivo de la zona superotemporal de la capa de fibras nerviosas de la retina y la progresión de la enfermedad de Parkinson.

VII. Tanto la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (Spectralis) como la tomografía de coherencia óptica Swept-Source (Triton) son capaces de detectar cambios estructurales en el espesor total de la retina y en la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con enfermedad de Parkinson.

VIII. El dispositivo Swept-Source Triton de tomografía de coherencia óptica es altamente reproducible en la medición de espesores coroideos y retinianos tanto en el área macular como en el área peripapilar en pacientes con enfermedad de Parkinson. La reproducibilidad de la coroides es menor que la del resto de capas de la retina; si bien todos los parámetros mostraron un coeficiente de variación inferior o igual al 11%.



## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Titova N, Qamar M, Chaudhuri K. Biomarkers of Parkinson's Disease: An Introduction. *Int Rev Neurobiol.* 2017;132:183-196.
2. Jankovic J, Sherer T. The Future of Research in Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 2014;71(11):1351-1352.
3. Bezard E, Gross C, Brotchie J. Presymptomatic compensation in Parkinson's disease is not dopamine-mediated. *Trends Neurosci.* 2003;26(4):215-221.
4. Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *J Neural Transm Suppl.* 2006;(70):9-15.
5. Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates. *Neuropathology.* 2007;27(5):494-506.
6. Goedert M, Spillantini M, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(1):13-24.
7. Singleton A, Farrer M, Bonifati V. The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications. *Mov Disord.* 2013;28(1):14-23.
8. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves T. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29(13):1583-90.
9. Noyce A, Bestwick J, Silveira-Moriyama L, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2012;72(6):893-901.
10. Postuma R, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-601.

11. Nowacka B, Lubiński W, Karczewicz D, et al. Ophthalmological and electrophysiological features of Parkinson's disease. *Klin Oczna*. 2010;112(7-9):247-52.
12. Forsaa E, Larsen J, Wentzel-Larsen T, Alves G. What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study. *Neurology*. 2010;75(14):1270-6.
13. Politis M, Wu K, Molloy S, et al. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Mov Disord*. 2010;25(11):1646-51.
14. Williams-Gray C, Mason S, Evans J, et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(11):1258-64.
15. Rizzo G, Copetti M M, Arcuti S, et al. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2016;86(6):566-76.
16. Perlmutter J, Norris S. Neuroimaging biomarkers for Parkinson disease: facts and fantasy. *Ann Neurol*. 2014;76(6):769-83.
17. Ponsen M, Stoffers D, Booij J, et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2004;56(2):173-81.
18. Orimo S, Suzuki M, Inaba A, Mizusawa H. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(5):494-500.
19. Connolly B, Lang A. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a

review. JAMA. 2014;311(16):1670-83.

20. Weaver F, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. JAMA. 2009;301(1):63-73.

21. Bodis-Wollner I. Retinopathy in Parkinson Disease. J Neural Transm. 2009;116(11):1493-501.

22. Inzelberg R, Ramirez J, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. Vision Res. 2004;44(24):2793-7.

23. Satue M, Garcia-Martin E, Fuertes I, et al. Use of Fourier-domain OCT to detect retinal nerve fiber layer degeneration in Parkinson's disease patients. Eye. 2013;27(4):507-14.

24. Garcia-Martin E, Satue M, Fuertes I, et al. Ability and reproducibility of Fourier-domain optical coherence tomography to detect retinal nerve fiber layer atrophy in Parkinson's disease. Ophthalmology. 2012;119(10):2161-7.

25. Altıntaş O, Işeri P, Ozkan, Çağlar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease. Doc Ophthalmol 2008;116:137-46.

26. Satue M, Seral M, Otin S, Alarcia R, Herrero R, Bambo MP, et al. Retinal thinning and correlation with functional disability in Parkinson's disease patients. Br J Ophthalmol 2014;98(3):350-5.

27. Pilat A, McLean RJ, Proudlock FA, Maconachie GD, Sheth V, Rajabally YA, et al. In vivo morphology of the optic nerve and retina in patients with Parkinson's disease. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57:4420–4427.

28. Bittersohl D, Stemplewitz B, Keserü M, et al. Detection of retinal changes in idiopathic Parkinson's disease using high-resolution optical coherence tomography and heidelberg retina tomography. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(7):578-84.
29. Chorostecki J, Seraji-Bozorgzad N, Shah A, et al. Characterization of retinal architecture in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2015;355(1-2):44-8.
30. Eraslan M, Cerman E, Yildiz Balci S, et al. The choroid and lamina cribrosa is affected in patients with Parkinson's disease: enhanced depth imaging optical coherence tomography study. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(1):68-75.
31. Yang P, Pavlovic D, Waldvogel H, et al. String Vessel Formation is Increased in the Brain of Parkinson Disease. *J Parkinsons Dis.* 2015;5(4):821-36.
32. Huang D, Swanson E, Lin C, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254(5035):1178-81.
33. Yaqoob Z, Wu J, Yang C. Spectral domain optical coherence tomography: a better OCT imaging strategy. *Biotechniques.* 2005;39(6 Suppl):S6-13.
34. Copete S, Flores-Moreno I, Montero J, et al. Direct comparison of spectral-domain and swept-source OCT in the measurement of choroidal thickness in normal eyes. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(3):334-8.
35. Garcia-Martin E, Pueyo V, Almarcegui C, et al. Risk factors for progressive axonal degeneration of the retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis patients. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(11):1577-82.
36. Rebolleda G, Diez-Alvarez L, Casado A, et al. OCT: New perspectives in neuro-ophthalmology. *Saudi J Ophthalmol.* 2015;29(1):9-25.

37. Garcia-Martin E, Satue M, Otin S, et al. Retina measurements for diagnosis of Parkinson disease. *Retina*. 2014 May;34(5):971-80.
38. Satue M, Obis J, Rodrigo MJ, et al. Optical coherence tomography as a biomarker for diagnosis, progression and prognosis of neurodegenerative diseases. *J Ophthalmol*. 2016;2016:8503859.
39. Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-42.
40. Bailey I, Lovie J. New design principles for visual acuity letter charts. *Am J Optom Physiol Opt*. 1976;53(11):740-5.
41. Owsley C, Sloane M. Contrast sensitivity, acuity, and the perception of 'real-world' targets. *Br J Ophthalmol*. 1987;71(10):791-6.
42. Polo V, Satue M, Rodrigo MJ, et al. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Parkinson's disease: an observational cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016;6(5): e009658.
43. Almog Y, Nemet A. The correlation between visual acuity and color vision as an indicator of the cause of visual loss. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(6):1000-4.
44. Grigsby S, Vingrys A, Benes S, King-Smith P. Correlation of chromatic, spatial, and temporal sensitivity in optic nerve disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(13):3252-62.
45. Dain S. Clinical colour vision tests. *Clin Exp Optom*. 2004;87(4-5):276-93.
46. Garcia-Martin E, Pueyo V, Pinilla I, Ara JR, Martin J, Fernandez J. Fourier-

domain OCT in multiple sclerosis patients: reproducibility and ability to detect retinal nerve fiber layer atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jun 13;52(7):4124-31.

47. Shrier EM, Adam CR, Spund B, Glazman S, Bodis-Wollner I. Interocular asymmetry of foveal thickness in Parkinson disease. *J Ophthalmol.* 2012;2012:728457.

## 12. RENUNCIA DE LOS COAUTORES NO DOCTORES





Escuela de Doctorado  
Universidad Zaragoza

**RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS  
COMO PARTE DE UNA TESIS DOCTORAL EN LA MODALIDAD DE  
COMPENDIO DE PUBLICACIONES**

1.- Datos personales del coautor		
Apellidos: Vilades Palomar	Nombre: Elisa	
DNI/Pasaporte/NIE: 76974166C	Teléfono 675414281	Correo electrónico elisavilades@hotmail.com

2.- Tesis Doctoral
Título: Alteraciones de la función visual y la estructura neuroretiniana en la Enfermedad de Parkinson
Autor: Javier Obis Alfaro
Programa de doctorado: Medicina

3.- Publicaciones que formarán parte de la tesis y de las que el firmante es coautor
<p>1- Satue M, Rodrigo MJ, Obis J, Vilades E, Gracia H, Otin S, Fuertes MI, Alarcia R, Crespo JA, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Garcia-Martin E. Evaluation of progressive visual dysfunction and retinal degeneration in patients with Parkinson's Disease. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017 Feb 1;58(2):1151-1157</p> <p>2- Satue M, Obis J, Alarcia R, Orduna E, Rodrigo MJ, Vilades E, Gracia H, Otin S, Fuertes MI, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Garcia-Martin E. Retinal and choroidal changes in patients with Parkinson's Disease detected by Swept-Source Optical Coherence Tomography. Curr Eye Res. 2018 Jan;43(1):109-115.</p> <p>3- Obis J, Garcia-Martin E, Orduna E, Vilades E, Alarcia R, Rodrigo MJ, Pablo LE, Polo V, Larrosa JM, Satue M. Reproducibility of retinal and choroidal measurements using Swept-Source Optical Coherence Tomography in patients with Parkinson's disease. Arq Bras Oftalmol. 2019 (en prensa)</p>

RENUNCIA:
<p>Renuncio a que las publicaciones anteriores puedan ser presentadas como parte de otra tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones.</p> <p>Zaragoza, 5 de febrero de 2019</p> <p style="text-align: right;">Firma: Elisa Vilades Palomar</p>



Escuela de Doctorado  
Universidad Zaragoza

**RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS  
COMO PARTE DE UNA TESIS DOCTORAL EN LA MODALIDAD DE  
COMPENDIO DE PUBLICACIONES**

1.- Datos personales del coautor		
Apellidos: Gracia Cabrera	Nombre: Héctor	
DNI/Pasaporte/NIE: 73088045W	Teléfono 647086548	Correo electrónico ghgracia85@gmail.com

2.- Tesis Doctoral
Título: Alteraciones de la función visual y la estructura neuroretiniana en la Enfermedad de Parkinson
Autor: Javier Obis Alfaro
Programa de doctorado: Medicina

3.- Publicaciones que formarán parte de la tesis y de las que el firmante es coautor
<p>1- Satue M, Rodrigo MJ, Obis J, Vilades E, Gracia H, Otin S, Fuertes MI, Alarcia R, Crespo JA, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Garcia-Martin E. Evaluation of progressive visual dysfunction and retinal degeneration in patients with Parkinson's Disease. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017 Feb 1;58(2):1151-1157</p> <p>2- Satue M, Obis J, Alarcia R, Orduna E, Rodrigo MJ, Vilades E, Gracia H, Otin S, Fuertes MI, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Garcia-Martin E. Retinal and choroidal changes in patients with Parkinson's Disease detected by Swept-Source Optical Coherence Tomography. Curr Eye Res. 2018 Jan;43(1):109-115.</p>

RENUNCIA:
<p>Renuncio a que las publicaciones anteriores puedan ser presentadas como parte de otra tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones.</p> <p>Zaragoza, 5 de febrero de 2019</p> <p style="text-align: right;">Firma: Héctor Gracia Cabrera</p>