

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



TEZĂ DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

Prof. Univ. Dr. Dumitru Ferechide

Student-doctorand:

Cuciureanu căs. Neacșu Alina Mihaela

2024

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

**EVALUARE FUNCȚIONALĂ ȘI STRUCTURALĂ ÎN
GLAUCOM PENTRU VALIDAREA UNOR CORELAȚII
ESEȚIALE ÎN VEDEREA EFICIENTIZĂRII
ALGORITMULUI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT**

REZUMAT

Conducător de doctorat:

Prof. Univ. Dr. Dumitru Ferechide

Student-doctorand:

Cuciureanu căs. Neacșu Alina Mihaela

2024

Lista cu lucrările științifice publicate

1. **Alina Mihaela Neacșu**, Corina Sporea, Nicoleta Anton, Lucian Lăpușneanu, Maria Cristina Andrei, Mihaela Coșman, Dumitru Ferechide
The impact of glaucomatous disease on lifestyle and healthy aging. Association between structural visual and auditory functional changes in glaucoma Balneo and PRM Research Journal 2023, 14, 3 <https://doi.org/10.12680/balneo.2023.582>
<http://bioclima.ro/Journal.htm>; **Cap. 3,4,5** : pag. 38-81.
2. **Alina Mihaela Neacșu**, Nicoleta Anton, Lucian Lăpușneanu, Ovidiu Mușat, Maria Cristina Andrei, Mihaela Coșman, Nicoleta Andreea Țovărnac, Dumitru Ferechide
Dynamics of the association between visual and auditory functional changes in glaucoma. Preliminary results Romanian Journal of Ophthalmology, Volume 67, Issue 2, April-June 2023. pp:117-127 DOI:10.22336/rjo.2023.22;
Cap. 3,4 :pag. 38-47, **Cap.6**: pag.82-97
3. **Alina Mihaela Neacșu**, Dumitru Ferechide
Glaucoma – a neurodegenerative disease with cerebral neuroconnectivity elements Romanian Journal of Ophthalmology, Volume 66, Issue 3, July-September 2022. pp:219-224 DOI:10.22336/rjo.2022.43 ;
Cap. 2: pag. 23-36

Cuprins

INTRODUCERE	6
I. PARTEA GENERALĂ.....	9
Capitolul 1. Neuroanatomia și neurofiziologia analizatorilor vizual și auditiv.....	10
1.1. Considerații anatomice și fiziologice asupra analizatorului vizual	10
1.1.1. Retina: noțiuni de anatomie funcțională.....	10
1.1.2. Fiziologia receptorului vizual.....	11
1.1.3. Fiziologia Căilor Vizuale Centrale	13
1.1.4. Circuite neuronale retiniene în Sistemul Nervos Central	18
1.2. Considerații anatomice și fiziologice asupra analizatorului auditiv	20
1.2.1. Receptorul auditiv	20
1.2.2. Căile nervoase auditive.....	20
1.2.3. Proiecția corticală a funcției auditive	21
Capitolul 2. Glaucomul boală neurodegenerativă cu elemente de neuroconectivitate cerebrală.....	23
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	37
Capitolul 3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	38
Capitolul 4. Metodologia generală a cercetării.....	40
4.1. Designul studiului.....	40
4.1.1. Criterii de includere:.....	41
4.1.2. Criteriile de excludere oftalmologică:	41
4.1.3. Criteriile de excludere din punct de vedere auditiv au fost:	42
4.2. Protocol de evaluare	43
4.2.1. Examinarea oftalmologică.....	43
4.2.2. Evaluarea imagistică radiologică.....	44
4.2.3. Examinarea auditivă	45
4.3. Analiza Statistică	47

Capitolul 5. Studiul I – Impactul asocierii dintre modificările structurale din glaucomul și funcția auditivă asupra algoritmului de diagnostic al bolii glaucomatoase.....	48
5.1. Introducere.....	48
5.2. Material și Metodă.....	48
5.3. Rezultate	49
5.4. Discuții	76
Capitolul 6. Studiul II - Dinamica asocierii dintre modificările funcționale vizuale și auditive în glaucom	82
6.1. Introducere.....	82
6.2. Material și metodă	84
6.3. Rezultate	84
6.4. Discuții	94
Capitolul 7. Studiul III: Ipoteza reorganizării structurale și funcționale la nivel cortico-talamic în condițiile privării dobândite de informații vizuale	98
7.1. Material și metodă	98
7.2. Rezultate	99
7.3. Discuții	103
Capitolul 8. Concluzii și contribuții personale	115
Referințe	119

Lista cu abrevieri și simboluri

ADN: Acid dezoxiribonucleic
AF: Anizotropie fracțională
ATP : Adenozin trifosfat
ADP: Adenozin difosfat
AV: Acuitate vizuală
CCT: Central Corneal Thickness / Grosimea corneei centrale
CGL: Corpi geniculați laterali
CGM: Corpi geniculați mediali
CGR: Celule ganglionare retiniene
CS: Coliculi cvadrigemeni inferiori
CS: Coliculi cvadrigemeni superiori
CV: Câmp vizual
DA: Difuzivitate medie
dB: Decibel
dBHL: Decibel hearing level
EGC: Epigallocatechin-3-gallate
GABA: Acid gama-aminobutiric
GDP: Guanosine diphosphate
GTP: Guanosine-5'-triphosphate
GMP: Guanosine monophosphate
GPEX: Glaucom pseudoexfoliativ
GPUUD: Glaucom primitiv cu unghi deschis
FOV: Field of view
Hertz: Hz
INR: Inel neuroretinian
LCR: Lichid cefalorahidian
MD: Mean defect/ Defect mediu
MDev: Mean deviation
MMP: metaloproteinaze
NAD: Nicotinamidă Adenină Dinucleotid

nBCI: nucleul brachium al coliculusului inferior
NO: Nerv optic
NMDA: N-methyl-d-aspartic acid
OCT: Optical Coherence Tomography
OD: Ochi drept
ONH: optic nerve head /Capul nervului optic
ORL: Otorinolaringologie
OS: Ochi stâng
PD: Defect de model
PIO: Presiunea intraoculară
Profil sloape: Panta profilului
PTA: Pure Tone Average
Rap C/D: Raport cupa/disc
RMN 1,5 T: Rezonanță Magnetică Nucleară 1,5 Tesla
RMN 3 T: Rezonanță Magnetică Nucleară 3 Tesla
RMN 7T: Rezonanță Magnetică Nucleară 7 Tesla
RMN: Rezonanță Magnetică Nucleară
RNFL: Stratul fibrelor nervoase retiniene
SAP: Standard Authomatic Perimetry
SD OCT: Spectral Domain Optical Coherence Tomography
SNC: Sistemul nervos central
VBM: Voxel based Morphometry
VIP: Vasoactive intestinal polypeptide
TE : echo time
TR: repetition time
UA: umor apos
μm: Micrometri

Introducere

Glaucomul este o neuropatie optică degenerativă multifactorială caracterizată prin pierderea ireversibilă a celulelor ganglionare retiniene (CGR). Ireversibilitatea bolii și faptul că este a doua cauză de pierdere a acuității vizuale (AV) după cataractă transformă glaucomul într-o problemă semnificativă de sănătate publică.

În 2020 aproximativ 76 de milioane de oameni sufereau de glaucom și se estimează că numărul acestora va ajunge la 111,8 milioane până în 2040 [1]. Numărul foarte mare de pacienți, existenți și estimați, precum și gradul lor de deficiență vizuală care afectează semnificativ calitatea vieții explică demersurile științifice pentru a identifica modalități de depistare precoce și de tratament inovatoare având ca scop principal păstrarea vederii cu integrarea socială aferentă.

Deficiența vizuală afectează viața prin cele două componente ale sale: fizică și cea socială, în timp ce deficiența de auz are un rol important în ceea ce privește funcționarea socială [2]. Deficiența senzorială dublă, pierderea auzului și a vederii, compromite cele două moduri principale de comunicare, ascultarea și citirea vorbirii, ceea ce poate duce la izolare socială. Există o scădere a cantității de informații pe care un individ le poate aduna din mediu, ceea ce generează o limitare a capacității funcționale a pacientului, cu un impact semnificativ asupra calității vieții [3,4].

Pierderea duală senzorială afectează mai mult funcția cognitivă decât pierderea unilaterală a vederii sau a auzului [5–9], cele două funcții fiind interconectate cerebral. În perspectivă, fenomenul de îmbătrânire a populației este asociat cu creșterea prevalenței bolii glaucomatoase, și indirect pierderea duală senzorială va deveni mai frecventă, cele două funcții fiind interconectate funcțional [10].

În acest context științific, cercetarea mecanismelor etiopatogenice și a mijloacelor de evaluare clinică a bolii glaucomatoase, a avut ca rezultat identificarea unor elemente utile în diagnosticul precoce al bolii glaucomatoase. Identificarea unor modificări funcționale auditive la pacienții cu glaucom deschide noi posibilități de abordare precoce și evidențiază importanța colaborării interdisciplinare în practica medicală.

Ipoteza de cercetare a pornit de la o observație clinică simplă rezultată în urma mai multor ani de practică oftalmologică. Pacienții cu glaucom din România se prezintă tardiv la medic, pentru că această boală nu se caracterizează printr-o suferință acută, prin elemente cu caracter urgent, care să determine bolnavul să se prezinte într-un sector medical. Observația

din activitatea curentă a fost că mulți dintre cei evaluați și diagnosticați cu glaucom prezintă o diminuare clinică evidentă a auzului. Întrebarea firească a fost dacă aceste leziuni sunt concomitente ori consecutive și dacă se poate stabili o corelație între ele. Scopul cercetării desfășurat pe două paliere , structural și funcțional oftalmologic și funcțional auditiv a fost de a identifica aceste legături între rezultatele obținute și de a le insera într-un eventual algoritm de diagnostic.

În lucrare sunt prezentate trei studii:

- **Studiul I:** Impactul asocierii dintre modificările structurale din glaucom și funcția auditivă asupra algoritmului de diagnostic al bolii glaucomatoase.
- **Studiul II:** Dinamica asocierii dintre modificările funcționale vizuale și auditive în glaucom.
- **Studiul III:** Ipoteza reorganizării structurale și funcționale la nivel cortico-talamic în condițiile privării dobândite de informații vizuale: corelații între rezultatele obținute din studiile efectuate și cele cunoscute.

Au fost evaluați în cadrul acestor studii pacienți cu glaucom primitiv cu unghi deschis (GPUD), cu forme medii de boală. Toți acești pacienți au fost incluși în cercetare după o evaluare extrem de riguroasă oftalmologică și auditivă. Pentru a se exclude orice leziune centrală care ar putea să afecteze rezultatele obținute, toți pacienții și martorii au fost evaluați imagistic cu ajutorul Rezonanței Magnetice Nucleare (RMN) 1,5 Tesla cu program de orbită și cranian. Rezultatele obținute după evaluarea structurală a nervului optic prin Optical Coherence Tomography (OCT), evaluarea funcțională a nervului optic prin campimetrie computerizată și funcțională auditivă prin audiogramă au permis formularea unor ipoteze. Rezultatele studiilor efectuate au arătat o afectare structurală a nervului optic cuantificată prin OCT care se corelează cu o afectare funcțională auditivă pe partea stângă. De asemenea, a fost identificată o afectare funcțională a nervului optic, asociată unei afectări auditive pe aceeași parte. Menționăm ca toți pacienții incluși în studiu sunt utilizatori constanți de mână dreaptă. În acest sens, ținând cont de interconexiunea cerebrală vizuală și auditivă de la nivel cortical și subcortical, în legătură cu intensele procese de lateralizare de la acest nivel se poate emite o supoziție cu privire la apariția acestor modificări la nivelul ambelor structuri. Deoarece literatura de specialitate prezintă numeroase cercetări cu privire la conexiunile subcorticale și corticale ale celor doi analizatori, am considerat util tratarea în comun a rezultatelor într-un studiu separat însoțit de o meta-analiză a elementelor de anatomie funcțională a sistemului nervos central (SNC). Dacă ipotezele demonstrate științific cu privire la procesul intens și continuu de lateralizare a diferitelor funcții corticale de tip

cogniție, vorbire, atenție vizuală spațială sunt luate în considerație, se justifică atât ipoteza de lucru, dar mai ales rezultatele obținute. Numărul pacienților care au participat este mic dar suficient pentru a genera concluzii cu relevanță statistică și deschide o nouă cale de abordare în perspectivă pentru boala glaucomatoasă. Pornind de la ipoteza afectării funcționale auditive în glaucom, în viitor studiul se poate extinde pe un număr mai mare de pacienți, dobândind un caracter longitudinal, pe o perioadă mai lungă de timp.

Ca element de noutate identificat în cadrul cercetării poate fi menționat caracterul dual al evaluării pacienților cu glaucom dar și al pacienților cu hipoacuzie recent instalată fără cauze organice decelabile. Interdisciplinaritatea în acest sens este evidentă deoarece atât elementele identificate în cadrul unei consultații oftalmologice dar și a aparatului auditiv pot favoriza un diagnostic complex. Cu metode relativ simple, puțin costisitoare, se poate ajunge la un diagnostic precoce în glaucom, care va genera o conduită terapeutică adecvată în scopul prezervării vederii. Caracterul interdisciplinar caracterizează întreaga cercetare deoarece implică specialități medicale diferite: otorinolaringologie (ORL), audiologie, radioimagică, neurologie, neurochirurgie cu elemente complexe de dezvoltare psihologică. În acest context sintagma „a sick eye in a sick body”, își păstrează realitatea și pertinența din 1922 când a fost formulată de Pierre-Félix Lagrange [11].

Cercetarea întreprinsă și analiza amănunțită a rezultatelor acestui studiu au ca scop firesc o eficientizare a algoritmului de tratament în glaucom în sensul menținerii calității vieții pacienților.

Cap. 1. Neuroanatomia și neurofiziologia analizatorilor vizual și auditive

Procesele senzoriale vizuale și auditive ce includ recepția și transmiterea informațiilor asociate cu percepția și integrarea corticală centrală a acestora sunt extrem de complexe și presupun existența unei funcționalități corelate din punct de vedere anatomic și fiziologic al căilor vizuale și auditive. Interrelația dintre multe structuri corticale și subcorticale are un rol important în ceea ce privește patologia bolilor oftalmologice în mod special boala glaucomatoasă.

Integrarea corticală a informațiilor vizuale devine un mecanism în strânsă conexiune cu multe alte arii corticale de tip motor, auditiv, vestibular deoarece la nivel cortical sunt definite sisteme și subsisteme ce includ aferențe senzoriale de proveniență retiniană și fiecare regiune specifică corticală prezintă conexiuni cu alte regiuni ce asigură funcțiile primare [12].

Glaucomul este a doua cauză de pierdere ireversibilă a vederii la nivel mondial. Academia Americană de Oftalmologie și Societatea Europeană de Glaucom definesc această boală ca o neuropatie optică multifactorială caracterizată prin distrugerea lent progresivă, ireversibilă a fibrelor nervoase retiniene în absența altor afecțiuni oftalmologice, însoțită de pierderea câmpului vizual (CV) [13,14].

Semnalele nervoase părăsesc retina prin nervii optici alcătuiți din axonii CGR. La nivelul chiasmei optice situate în strâns contact cu loja hipofizară, fibrele nervului optic din partea nazală se încrucișează și își continuă traiectul alături de fibrele ce culeg informații din partea temporală a retinei ochiului controlateral până în corpii geniculați laterali (CGL) dorsali unde fac sinapsă cu al doilea neuron al căii vizuale. Axonii acestora formează tractul geniculocalcarin sub forma radiațiilor optice ce ajung la cortexul vizual primar situat pe marginile șanțului calcarin, localizat în zona medială a lobului occipital, unde fac sinapsa cu neuronul al treilea al căii vizuale. Fibrele căii vizuale trimit aferențe în numeroase zone cerebrale mai vechi din punct de vedere filogenetic: la nucleul suprachiasmatic al hipotalamusului cu rol în reglarea ritmului circadian, la nucleii pretectali mezencefalici pentru stimularea mișcărilor reflexe ale globilor oculari necesare focalizării asupra obiectelor și a reflexului pupilar, la coliculi cvadrigemeni superiori (CS) pentru controlul mișcărilor rapide [15,16].

CGL au două funcții principale: transmit informațiile cu mare fidelitate către cortexul vizual primar situat pe marginile șanțului calcarin prin radiațiile optice ale lui Gratiolet sau tractul geniculocalcarin și filtrează informațiile ce ajung la cortexul vizual prin fibrele corticofugale și regiunile reticulate ale mezencefalului [15,16].

Cortexul vizual primar este localizat în pereții șanțului calcarin extinzându-se spre anterior, de la polul occipital pe fața medială a fiecărui lob occipital. Impulsurile care provin din zona maculară se proiectează în apropierea polului occipital, cele din regiunea retiniană periferică în zonele semicirculare concentrice situate anterior de polul occipital și de-a lungul șanțului calcarin, retina superioară în zona occipitală superioară și cea inferioară în zona inferioară (cortex primar V1). Reprezentarea maculară (foveea) este organizată pe o arie mai mare comparativ cu celelalte arii ale retinei. Ariile vizuale corticale secundare denumite și arii de asociație sunt localizate superior, inferior, lateral și anterior de cortexul primar iar majoritatea acestora au extensie către suprafețele laterale ale cortexului occipital și parietal [15,16].

Sistemul nervos central (SNC) are capacitatea de a primi informații, de a le procesa și de a genera răspunsuri corespunzătoare pentru diferitele tipuri de aparate și sisteme. La

acest nivel există neuroni specializați care nu pot funcționa singuri, ci în cadrul unor sisteme complexe în care un rol foarte important îl au circuitele neuronale. Retina este un circuit neuronal majoritar senzorial, la nivelul analizatorului vizual fiind cunoscute exact traseele fibrelor neuronale care culeg informații de la nivelul retinei sub denumirea de somatotopie retiniană. Somatotopia retiniană [12,15,16] reprezintă transmisia specifică a informațiilor fiecărei zone a retinei prin trasee bine stabilite atât în cadrul nervului optic cât și pe tot traseul căilor nervoase principale.

Organul lui Corti este organul receptor pentru funcția auditivă. El este situat în interiorul cohleei, un canal semicircular osos situat la nivelul urechii interne. Axonii neuronilor din ganglionul Corti fac sinapsă la nivelul bulbului în nucleii cohleari dorsali și ventrali. O mare parte din fibrele nervoase trec în partea opusă și fac sinapsa în nucleul olivar superior și se alătură lemniscului lateral și ajung la corpii geniculați mediali (CGM) din talamus, unde fac sinapsă. Axonii neuronilor din CGM se proiectează sub forma radiațiilor auditive în girusul superior al lobului temporal-cortexul auditiv primar. Căile auditive au o neuroanatomie specifică, impulsurile de la ambele urechi fiind transmise pe căi auditive bilaterale, preponderent controlaterale [16].

Cortexul auditiv primar și de asociație prezintă cel puțin șase reprezentări tonotopice care analizează separat câte o caracteristică a sunetului. Intervalul de frecvență la care sunt stimulate terminațiile nervului cohlear sunt mai largi decât intervalele la care sunt stimulați neuronii din cortexul auditiv. Acest fapt semnifică o ultraspecializare corticală ce reprezintă un proces de finisare a răspunsului la o frecvență [12,16]. În cortexul primar percepția sunetului are conotații diferite, ea se asociază în anumite regiuni cu senzația psihică produsă de zgomot sau cu localizarea sunetului.

Cap. 2. Glaucom boala neurodegenerativă cu elemente de neuroconectivitate cerebrală

Glaucomul este o afecțiune cronică care determină pierderea ireversibilă a vederii. Conform Ghidului Societății Europene de Glaucom [14], glaucomul se clasifică în Glaucom Juvenil (congenital, congenital depistat tardiv și juvenil secundar), Glaucom Primitiv cu unghi deschis (GPUD) , Glaucom secundar cu unghi deschis, Glaucom primitiv cu unghi închis și Glaucom secundar cu unghi închis. Aceasta terminologie ia în considerație ca element de clasificare unghiul irido-corneean, structură anatomică alcătuită din cinci repere (linia lui Schwalbe, meșa trabeculară, canalul Schlemm, pintenele scleral și banda ciliară)

iar caracterul secundar este conferit de mai multe cauze ce pot crește presiunea intraoculară (PIO) și determină distrugerea nervului optic și a stratului de fibre nervoase retiniene (RNFL). Cea mai cunoscută entitate din categoria glaucoamelor secundare este Glaucomul pseudoexfoliativ (GPEX) determinat de sindromul Pseudoexfoliativ (modificari elastotice la nivel trabecular, condiționată genetic LOXL1) [17,18].

Cea mai comună formă de glaucom este GPUD[14]. GPUD este caracterizat prin creșterea PIO prin afectarea rețelei trabeculare. Creșterea constantă a PIO asociată cu alte mecanisme locale și generale vor determina distrugerea axonilor CGR care alcătuiesc nervul optic. Consecința acestei distrugerii este pierdere concentrică, progresivă, a CV.

Glaucomul este o boală insidioasă care rămâne asimptomatică mulți ani. Manifestările vizuale apar atunci când axonii CGR prezintă o deteriorare distructivă permanentă, CGR fiind unanim recunoscută ca sediul leziunii primare în glaucom. Dacă inițial glaucomul era considerat o neuropatie optică multifactorială ce determină distrugerea lent progresivă a axonilor CGR, având ca rezultat scăderea ireversibilă a AV și a CV, începând cu anul 2000 definiția a suferit câteva modificări considerabile, noțiunea de neuropatie fiind înlocuită cu cea de boala neurodegenerativă a căilor vizuale centrale [19,20].

Principalul factor de risc rămâne PIO care are un rol important atât în fiziopatologia bolii dar și în progresia ei. Mecanismele etiopatogenice în glaucom sunt multiple însă nu sunt pe deplin elucidate. Sunt implicate mai multe teorii: teoria mecanică (legate de valorile PIO și efectul presional la nivelul capului nervului optic: 90ONH), teoria vasculară (diminuarea fluxului sangvin la nivelul ONH generată de diferite cauze având ca rezultat un joc presional defavorabil nervului optic), teoria biochimică (scăderea factorilor neurotrofici la nivel retinian, creșterea produșilor neurotoxici locali de tip glutamat), teoria stresului oxidativ (exces de substanțe neurotoxice, disfuncție mitocondrială) asociată cu teoria apoptozei (moarte celulară programată a CGR inițiată diferit), teoria biomecanică (modificări în structura Laminei Cribrosa - structură elastică, situată posterior prin ai cărei pori fibrele nervului optic părăsesc globul ocular)), teoria autoimunității (mecanisme mediate imun ce declanșează apoptoza) [21].

Yucel Y. și Gupta N. [22] au fost printre primii care au emis ipoteza că PIO crescută și distrugerea CGR ar putea declanșa degenerarea transsinaptică și modificări distructive atât la nivelul CGL, cât și în cortexul vizual. Scăderea PIO este cea mai bună strategie pentru a preveni moartea CGR și scăzând totodată riscul de degenerare a SNC în glaucom. Gupta a arătat că pacienții cu glaucom au leziuni degenerative în CGL, la nivelul

straturilor magnocelulare, parvocelulare și koniocelulare. Aceste modificări au fost legate de PIO și de severitatea leziunii distructive a nervului optic. [23]. După publicarea acestor studii s-a afirmat că atrofia CGL poate deveni un biomarker relevant pentru deteriorarea și/sau progresia leziunilor sistemului vizual la unii pacienți cu glaucom în contextul existenței dovezilor că neuropatia glaucomatoasă afectează atât retina cât și SNC [24-27]. În timp, PIO crescută, însoțită de pierderea neuronală prin reducerea activității metabolice a provocat leziuni în modelele de expresie a mai multor markeri ai plasticității sinaptice ce apar în CGL și cortexul vizual al pacienților cu glaucom și al modelelor de primat [27]. Extinderea aspectului neurodegenerativ la căile vizuale centrale poate afecta procesarea informației la acest nivel și permite modificarea unor structuri neuronale ale procesului vizual atât direct cât și alternativ prin alte căi implicate în elaborarea informației vizuale.

Mecanismele etiopatogenice ale bolilor neurodegenerative sunt prezente și în glaucom. Disfuncția vizuală în glaucom rezultă în principal din moartea CGR cu degenerare axonală în SNC [24,25,22,28,29,30]. Comparativ, în tulburările neurodegenerative se constată distrugerea unor grupuri neuronale specifice: în boala Parkinson, pierderea selectivă a neuronilor dopaminergici nigrostriatali conduc la tulburări progresive de mișcare [31], în timp ce în demența Alzheimer, pierderea neuronilor hipocampali și corticali [32] produce tulburări de memorie și cognitive. Apoptoza, moartea celulară programată este asociată cu distrugerea neuronilor în glaucom similar altor boli neurologice. Multe procese patologice care duc la apoptoză au fost legate de disfuncția mitocondrială, stresul oxidativ, eliberarea de mediatori inflamatori, excitotoxicitatea glutamatului și acumulări anormale de proteine [30,33] dar mecanismele de declanșare rămân necunoscute.

Ideea că glaucomul este o boală neurodegenerativă care afectează căile nervoase centrale a deschis noi perspective din punct de vedere al imagisticii cerebrale. Studiile care utilizează aparate RMN de ultimă generație urmăresc aspectul și dimensiunea CGL și a cortexului vizual la pacienții cu glaucom. RMN poate arăta degenerarea căilor vizuale centrale după deteriorarea axonilor CGR [34]. Degenerarea CGL, a proiecțiilor geniculo-corticale și zonelor corticale au fost explorate la pacienții cu glaucom fiind identificate dovezile ale atrofiei CGL [35]. Pe baza datelor de evaluare a ONH și a retinei, în 2021, Beykin și colab. [34] au susținut că modificările creierului sunt în principal efecte secundare ale degenerării axonale anterograde și chiar transsinaptice. O leziune la nivelul ONH afectează CGR de-a lungul axonilor săi prin degenerescența anterogradă directă sau degenerescența Walleriană și produce modificări ale NO, chiasmei și tractului optic dar poate în egală măsură să producă și degenerarea directă retrogradă a CGR [36]. Substanța albă și

cea cenușie din mai multe zone ale creierului și mai ales în lobul occipital sunt afectate cu o severitate direct proporțională cu stadiul bolii glaucomatoase[37]. Furlanetto și colab. a demonstrat într-un studiu transversal efectuat pe 41 de pacienți cu glaucom că a existat o reducere a înălțimii CGL evaluată cu ajutorul imagisticii de tip RMN 3T [38]. Conexiunile aparatului vizual cu celelalte structuri cerebrale deschid noi abordări în ceea ce privește modificări ale mai multor funcții neurosenzoriale la pacienții cu glaucom.

Cap. 3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

În partea specială a tezei de doctorat sunt prezentate rezultatele a trei studii pe care le-am efectuat în timpul cercetării doctorale și care abordează boala glaucomatoasă din perspectiva afectării neurodegenerative definită prin leziuni localizate la nivelul căilor vizuale care sunt interconectate atât cu analizatorul auditiv cât și cu sistemul nervos central. Ipoteza pe care se bazează realizarea acestor studii a plecat de la principiile dovedite anatomic și fiziologic de neuroconectivitate [28] între analizatorul vizual și auditiv la nivel cortical și subcortical. La nivelul acestor segmente există zone de asociere ce primesc informații atât vizuale cât și auditive cu rol deosebit de important în activitatea unor sisteme integrative complexe cum sunt gândirea și limbajul. O activitate deosebit de importantă în acest sens este remarcată la nivelul CS și CI ai mezencefalului, la nivelul nucleilor talamici pulvinar, CGL și CGM precum și în ariile de asociație corticale.

Scopul acestor studii a fost acela de a identifica conexiunile între analizatorii vizual și auditiv printr-o analiză funcțională și structurală a elementelor constitutive ale tractusului optic de la nivel retinian până la nivel central și stabilirea unor corelații între mai mulți parametri care au fost măsurați. Rezultatele acestor studii au constatat în a stabili asocieri între: modificările retiniene cuantificate prin evaluarea structurală a retinei și a NO directă și cu ajutorul OCT, afectarea CV evaluat prin campimetrie computerizată (analiza funcțională a nervului optic), valorile PTA (pure tone audiometry) ce stabilesc afectarea auzului (analiza funcțională a căilor auditive) prin audiogramă.

În acest sens au fost măsurați o serie de parametri ce definesc structura nervului optic și a RNFL cu ajutorul OCT: aria discului, aria rim (INR), aria raportului Cupa/Disc (C/D), raportul C/D vertical, grosimea medie a fibrelor nervoase retiniene (retinal fiber layer-RNFL), grosimea centrală a corneei (central cornean thickness- CCT), valorile PIO. În ceea ce privește CV au fost luați în calcul următorii parametri: MD (mean defect), Panta profilului (Profil slope) și Cal HOV. La audiogramă au fost studiate valorile PTA la ambele urechi cu

mențiunea că în mod particular au fost analizate și frecvențele înalte ale sunetului. Ambele loturi de studiu au fost examinate oftalmologic, audiologic și din punct de vedere al integrității anatomice și funcționale a aparatului auditiv atât clinic cât și imagistic cu ajutorul RMN 1,5 Tesla.

Obiectivele generale ale studiilor au fost: evaluarea parametrilor clinici menționați, analiza demografică a loturilor implicate, identificarea corelațiilor între parametrii clinici vizuali de structură și de funcție și parametrii clinici auditivi de funcție.

Analiza acestor elemente s-a efectuat folosind teste statistice corespunzătoare pentru a valida științific rezultatele. Consecința rezultatelor obținute se pot concretiza ulterior în monitorizarea și tratamentul pacienților.

Cap. 4. Metodologia generală de cercetare

Studiile realizate în cadrul cercetării doctorale sunt:

Studiul I „Impactul asocierii dintre modificările structurale din glaucom și funcția auditivă asupra algoritmului de diagnostic al bolii glaucomatoase ”.

Studiul II „Dinamica asocierii dintre modificările funcționale vizuale și auditive în glaucom ”.

Studiul III: „Ipoteza reorganizării structurale și funcționale la nivel cortico-talamic în condițiile privării dobândite de informații vizuale: corelații între rezultatele obținute din studiile efectuate și cele cunoscute ”.

Cercetarea s-a desfășurat pe aceleași loturi de pacienți și au avut aceleași criterii de includere și de excludere, evaluare clinică oftalmologică, otorinolaringologică și radioimagică, dar au avut metode de explorare cu diferențieri clare în funcție de obiectivele fiecărui studiu.

Studiile **I, II, III** sunt studii clinice de tip prospectiv, transversal, observațional, care s-au desfășurat în Secția de Oftalmologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Brăila în perioada octombrie 2021 și decembrie 2022. Pacienții au fost evaluați pe o perioadă de 6 luni de la înscriere. Efectuarea acestor studii, ca și contribuție personală în teza de doctorat au fost aprobate de Comisia de Etică a Spitalului Clinic Județean de Urgență Brăila, aprobarea fiind avizată cu nr. 1/3.09.2021, cu respectarea regulilor etice și deontologice pentru practica medicală și de cercetare. Studiile au fost realizate în conformitate cu Declarația de la Helsinki. Fiecare pacient a fost informat și a semnat consimțământul de participare la studiu.

Grupul de studiu este format din 16 pacienți (32 de ochi) cu GPUD, iar grupul de control este alcătuit din 12 subiecți sănătoși (24 de ochi), cu o vârstă medie de 62 de ani în ambele grupuri. Toți cei 16 pacienți au fost evaluați în Secția de Oftalmologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Brăila. Subiecții sănătoși care au alcătuit lotul de control au fost evaluați în același serviciu de oftalmologie, lotul fiind alcătuit din prieteni, rude, voluntari și membri ai personalului. Din cei 16 pacienți din grupul de studiu, 11 pacienți au fost femei și 5 bărbați. Din cei 12 subiecți sănătoși din grupul de control, 9 sunt femei și 3 bărbați. Menționez că, inițial grupul de studiu a fost format din 33 de pacienți investigați și diagnosticați cu glaucom. Pe baza criteriilor riguroase și restrictive de includere și excludere ale studiului ce vor fi explicate în designul studiului, acesta a început cu 33 de pacienți cu glaucom din care au fost excluși 9 pacienți datorită severității bolii glaucomatoase. Din cei 24 rămași, au fost excluși 8 pacienți care nu au îndeplinit alte criterii și astfel au rezultat 16 pacienți cu glaucom incluși în studiu. Grupul de control a inclus 12 subiecți, deoarece numai aceștia au îndeplinit criteriile riguroase de includere și excludere (Fig.4.1).

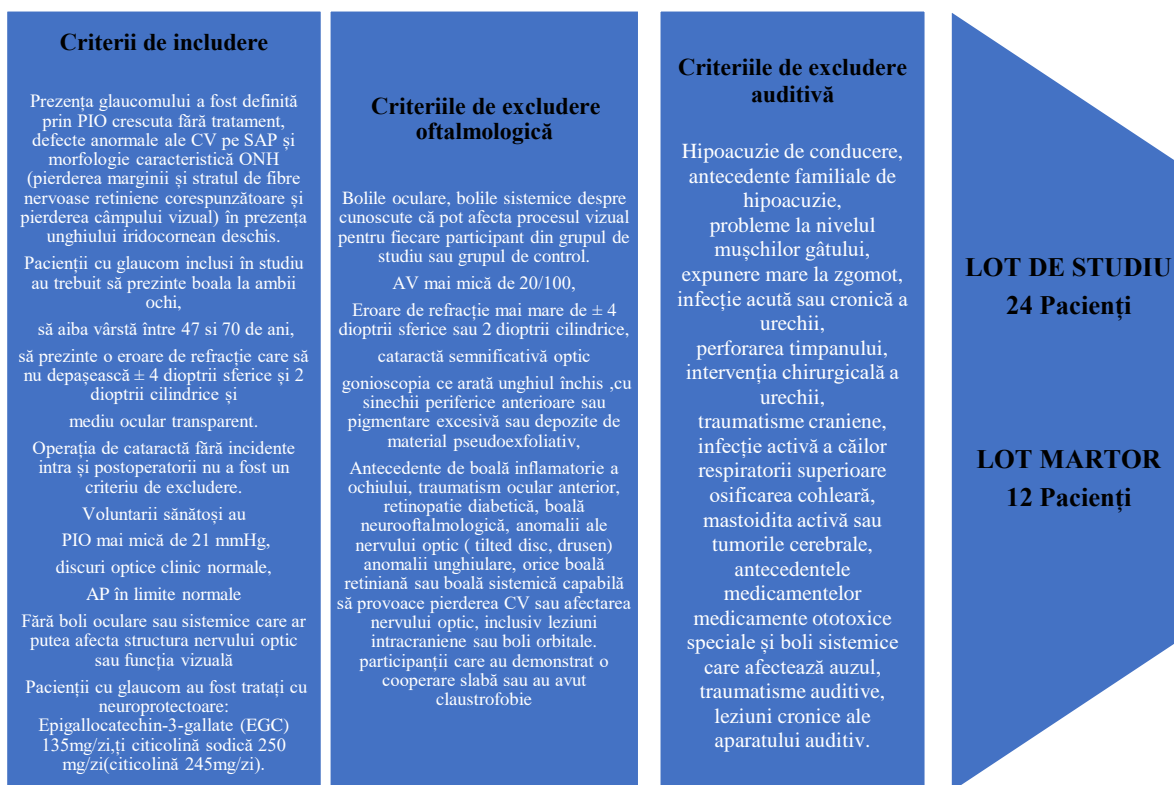


Fig.4.1 Diagrama recrutării pacienților
Criterii de includere și Criterii de excludere oftalmologice și auditive

Cap. 5. Studiul I – Impactul asocierii dintre modificările structurale din glaucomul și funcția auditivă asupra algoritmului de diagnostic al bolii glaucomatoase

Scopul acestui studiu este de a evalua gradul de implicare a sistemului auditiv la pacienții cu GPUD prin modificările structurale ale nervului optic și de a stabili corelații între modificările structurale ale nervului optic [39] și parametrii de evaluare auditivi. Subiecții incluși în studiu sunt grupați astfel: un grup de pacienți cu glaucom care va fi comparat cu un grup de voluntari fără glaucom din punct de vedere al evoluției modificărilor structurale ale nervului optic și al evaluării audiometriei.

Protocolul de studiu a inclus examinarea oftalmologică, imagistică și examinarea urechii. Pacienții au fost evaluați pe o perioadă de 6 luni de la înscriere, parametrii clinici introduși în studiu pentru analiză sunt cei care au fost evaluați la înscriere: PTA, aria discului, aria rim (INR), aria raportului Cupa/Disc (C/D), raportul C/D vertical, grosimea medie a fibrelor nervoase retiniene (RNFL), grosimea centrală a corneei (CCT), valorile PIO.

Este un studiu prospectiv, transversal, pe 32 de ochi din 16 subiecți cu dintr-un grup de studiu cu GPUD și 24 de ochi din 12 subiecți sănătoși din grupul de control, cu o vârstă medie de 61,64 ani \pm 6,53 ani în ambele grupuri. Ambele grupuri au fost supuse evaluării oftalmologice, audiologice și imagistice.

Deficiența dublă vizuală și auditivă în glaucom a stârnit interesul multor cercetători. Interesant este faptul că aceste studii au un caracter dual, tema fiind abordată atât dintr-un punct de plecare oftalmologic, pierderea vederii în glaucom corelată cu disfuncția auzului, dar și în sens invers cu un punct de plecare audiologic: hipoacuzia fără cauze organice corelată cu boala glaucomatoasă.

Dacă facem o evaluare istorică a studiilor care abordează deficiența vizuală și auditivă în glaucom, putem observa că acest subiect se află de mult timp în atenția comunității științifice.

În 1997, Shapiro et al. a examinat 67 de pacienți cu glaucom și nu a găsit nicio legătură între pierderea auzului neurosenzorial și pierderea vizuală care să depășească pierderile corespunzătoare vârstei pacienților incluși în studiu. Dar această lucrare a inclus pacienți cu glaucom de mai multe tipuri: pigmentar, congenital și hipertensiune intraoculară, ceea ce ar putea explica rezultatele studiului [40]. Multe studii au investigat pierderea auzului în pacienții cu sindrom pseudoexfoliativ însoțit sau nu de GPEX [17,18,41,42,43]. În 2022, o meta-analiză publicată de Huang et al. care se referă la 14 studii eligibile concluzionează că

există o legătură între sindromul pseudoexfoliativ și pierderea auzului. Deși cauzele nu sunt pe deplin cunoscute, există mai multe teorii care se referă la: originea embriologică comună a urechii interne și a segmentului anterior al ochiului asociată cu acumularea de material pseudoexfoliativ atât la nivelul segmentului anterior, cât și la nivel cohlear, la nivelul pereților vasculari, afectarea vestibulară prin material pseudoexfoliativ care generează decompensare vestibulară [44]. În 2004, într-un studiu efectuat pe 34 de pacienți cu glaucom normotensiv, Kremmer și colab. a afirmat că tulburările de microcirculație generate de microtrombi produși de o creștere a anticorpilor antifosfolipidici [45] sunt cauza disfuncțiilor vizuale și auditive. În 2012, O'Hare, Crowston et al. au remarcat limitările studiilor anterioare și, considerând glaucomul ca o boală neurodegenerativă, au studiat disfuncția vizuală și auditivă din punctul de vedere al integrării corticale. Ei au descoperit că pacienții cu glaucom au procesat în mod diferit informațiile auditive și au explicat acest fenomen al anomaliilor corticale temporale pe baza teoriei vulnerabilității neuronale [46]. În 2012, într-un studiu pe 215 pacienți, Mudie și colab. au examinat efectul pierderii glaucomatoase a CV și deficiența de auz la pacienții cu glaucom. După evaluarea deficiențelor vizuale și auditive, au ajuns la concluzia că acestea au un rol cheie în elementele de declin funcțional și cognitiv care au o influență covârșitoare asupra integrării sociale a pacienților [47].

În 2019, într-un studiu extrem de larg, efectuat pe 12.899 de pacienți cu vârsta peste 40 de ani, Kim și colab. au concluzionat că vârsta, sexul masculin și valoarea trigliceridelor joacă un rol cheie în asocierea glaucomului cu deficiențe de auz [48]. În 2020, într-un studiu retrospectiv pe scară largă efectuat pe 15.686 de pacienți cu vârsta peste 16 ani, Chien și colab. [49] au investigat incidența glaucomului la pacienții cu deficiențe de auz. După luarea în considerare a multiplilor factori de risc potențiali, concluziile studiului au raportat pierderea auzului neurosenzorial în corelație cu incidența crescută a glaucomului. Ca recomandare, autorii subliniază că examinarea oftalmologică de rutină pentru detectarea glaucomului ar trebui recomandată celor cu evenimente anterioare de hipoacuzie neurosenzorială .

În studiul nostru, cazurile feminine de proveniență urbană, cu vârsta peste 65 de ani, au predominat în grupul de studiu, vârsta medie la lotul Studiu a fost semnificativ mai crescută comparativ cu lotul Martor (63,69 vs 58,92 ani; $p=0,05$). Vârsta medie a loturilor se încadrează în limitele la care poate să apară o disfuncție auditivă generată de vârstă prin modificări ale urechii interne. Prezbiacuzia (scăderea auzului legată de vârstă) este multifactorială, fiind implicate mecanisme de tip genetic, îmbătrânirea, stresul oxidativ, modificările vasculare cohleare și factorii de mediu (de exemplu, zgomot, tutun, alcool,

ototoxine) [50,51]. Nu există o definiție universal acceptată a deficienței de auz și nici o scară universală a pierderii auzului.

La lotul Studiu au predominat cazurile de sex feminin, cu vârste peste 65 ani, provenite din mediul urban, cu un nivel educațional înalt. Influența nivelului de educație pare să fie importantă mai ales în cadrul procesului de recrutare când explicațiile ce privesc studiul în general, manevrele necesare precum și rolul sau scopul studiului sunt mai ușor înțelese și acceptate.

La pacienții din lotul de studiu comparativ cu grupul de control, nivelurile medii ale PTA, raportul ariei C/D la ambii ochi, raportul vertical C/D la ambii ochi au fost semnificativ mai mari predominant pe partea stângă. Nivelul mediu al RNFL grosime medie, superior și nazal au fost ușor mai scăzut la pacienții cu glaucom. Analiza multivariată demonstrează faptul că sexul poate fi bun predictor al ariei C/D și RNFL superior la ochiul stâng și PIO la ochiul drept; sexul și vârsta pot fi buni predictorii ai valorilor PTA la ambele urechi și al raportului C/D la ochiul drept, iar sexul, vârsta și mediul de proveniență pot fi buni predictorii ai ariei discului la ochiul stâng. Modificările structurale preced modificările funcționale la nivelul nervului optic fapt confirmat de datele existente în literatura de specialitate [52]. Interesant în acest studiu este afectarea pe partea stângă și mai puțin evidentă pe partea dreaptă. Un element la care ne-am gândit ar fi procesul de lateralizare al funcțiilor corticale și subcorticale care ar putea aduce o explicație în acest sens.

Media PTA a fost mai mare la lotul de studiu: PTA la urechea dreaptă a variat de la 0 la 30 dB, nivelul mediu fiind de $16,21 \text{ dB} \pm 7,14$, iar PTA la urechea stângă a variat de la 5 la 52 dB, nivelul mediu fiind de $19,29 \text{ dB} \pm 10,87$. Aceste valori ale PTA mai mari înseamnă o pierdere a auzului conform clasificării ASHA [53], încadrată diferit în funcție de valorile PTA. Analiza multivariată arată că sexul și vârsta pot fi buni predictorii ai PTA bilateral. De asemenea, s-a observat o corelație statistică directă între valorile PTA ca element de evaluare a funcției auditive și raportul vertical C/D precum și aria rap C/D ca elemente care definesc structura nervului optic. S-a observat o corelație indirectă cu valorile RNFL, fapt care întărește ipoteza conexiunii dintre cele două deficite vizuale și auditive. Menționăm că aceste corelații au fost identificate în partea stângă. De asemenea, valorile PTA sunt corelate la ambele urechi cu vârsta, fapt recunoscut de datele existente în literatură [54].

Analiza valorilor medii ale auzului la urechea dreaptă/stângă arată că pentru frecvențe înalte la lotul de studiu, se constată o creștere a intensității sunetului pentru a fi perceput pe audiograma: la urechea dreaptă 40,94 vs 29,17/ureche stângă 46,25 vs 27,17 pentru 4kHz. Pentru 8Khz valorile sunt semnificativ crescute în lotul de studiu: la urechea dreaptă 56,56

vs 30,83 /ureche stângă 56,56,vs 27,92. În mod evident intensitatea sunetului la frecvențe mai înalte sunt mai mari la pacienții cu glaucom ceea ce conform literaturii de specialitate înseamnă un deficit de auz pentru aceste frecvențe. Deși în literatura de specialitate această modificare definește pierderile de auz datorate vârstei în situația prezentată valorile sunt diferite pentru loturi similare ca vârstă, mediu de viață și activitate [53,54].

Nivelul mediu al grosimii medii a RNFL a fost ușor mai scăzut la pacienții cu glaucom, dar nivelul mediu al ariei Rim a fost semnificativ mai mare în grupul de control OD (0,89 vs 1,42) și OS (0,93 vs 1,17). Valorile grosimii corneene nu se corelează semnificativ statistic cu modificările auzului, cuantificate prin PTA.

Se poate observa conexiune directă între structura nervului optic (raport C/D vertical, Aria raport C/D și grosimea medie RNFL) și funcție nerv auditiv (valori PTA).

Prin trasarea curbei ROC, balanța de specificitate și sensibilitate ca factor de prognostic s-au evidențiat ca elemente predictive de glaucom la OD, următorii parametri :

raportul C/D, cu o sensibilitate de 75% și o specificitate de 58,3% (AUC=0,753; IC95%: 0,569-0,937; p=0,024); aria raport C/D, cu o sensibilitate de 87,5% și o specificitate de 58,3% (AUC=0,862; IC 95%: 0,725-0,999; p=0,001) și PTA ureche dreaptă cu o sensibilitate de 81,3% și o specificitate de 58,3% (AUC=0,732; IC 95%: 0,542-0,922; p=0,039). La OS prin trasarea curbei ROC, s-au evidențiat ca buni predictorii ai glaucomului, următorii parametri: raportul C/D, cu o sensibilitate de 75% și o specificitate de 42% (AUC=0,734; IC95%: 0,550-0,919; p=0,037); aria raport C/D, cu o sensibilitate de 75% și o specificitate de 50% (AUC=0,763; IC95%: 0,588-0,938; p=0,019) și PTA ureche stângă cu o sensibilitate de 75% și o specificitate de 50% (AUC=0,745; IC95%: 0,562-0,928; p=0,029). În urma analizelor efectuate se poate observa conexiune directă între structura nervului optic (raport C/D vertical, Aria raport C/D și grosimea medie RNFL) și funcție nerv auditiv (valori PTA).

Două elemente sunt interesante în studiu: apariția modificărilor valorii PTA în ambele urechi, împreună cu prezența corelațiilor în structura nervului optic doar pe partea stângă și posibilitatea emiterii unor factori predictivi dintr-un statistic punct de vedere la ambii ochi, în grupul de studiu. Nivelul mediu de PTA a fost mai mare în grupul de studiu. Poate ar fi bine să menționăm că toți participanții la studiu folosesc exclusiv mâna dreaptă ceea ce ne permite să ne gândim la o posibilă explicație corticală.

Cap.6. Studiul II - Dinamica asocierii dintre modificările funcționale vizuale și auditive în glaucom

Pierderea dublă senzorială afectează mai mult funcția cognitivă decât pierderea unilaterală a vederii sau a auzului [5–9], cele două funcții fiind interconectate cerebral. Pacienții cu GPUD pot avea modificări și la nivelul altor organe neurosenzoriale, cum ar fi pierderea auzului [55], ceea ce face extrem de interesantă și utilă studierea celor doi analizatori.

Scopul acestui studiu, este de a stabili corelații între afectarea funcțională în glaucom și afectarea auditivă, elemente care pot eficientiza algoritmul de diagnostic și tratament. Evaluarea CV este un element foarte important în managementul diagnosticului pacientului cu glaucom. În studiul efectuat, am considerat o prioritate evaluarea funcției vizuale prin analiza parametrilor CV și nu ale AV, deoarece literatura de specialitate arată că afectarea periferică în glaucom este cea care are o influență majoră asupra calității vieții, cunoscute fiind cazurile cu deficite perimetrice periferice considerabile și acuitate vizuală centrală păstrată [52].

Protocolul de studiu a inclus examinarea oftalmologică, imagistică și examinarea urechii. Pacienții au fost evaluați pe o perioadă de 6 luni de la înscriere, dar parametrii clinici introduși în studiu pentru analiză sunt cei care au fost evaluați la înscriere: MD (mean defect), Panta profilului (Profile slope), Cal HOV (elemente ale CV) și valorile PTA.

Analiza demografică a pacienților din acest studiu arată o pondere crescută a pacienților de sex feminin (81,4%) față de cei de sex masculin (28,6%). Analiza statistică arată un procent ridicat de pacienți cu studii superioare medii (liceu, universitar 71,4%) în loturile studiate. În acest sens, se poate spune că pacientele au fost mai compliante, și poate nivelul de educație crescut a făcut mai facilă acceptarea participării la studiu. De asemenea, numărul crescut de investigații funcționale (CV; audiogramă) și RMN-ul cerebral au redus și mai mult rata de acceptare dincolo de criteriile de includere, care sunt destul de restrictive și justifică numărul mic de participanți incluși în studiu. Analizând zona de proveniență, se constată că majoritatea este procentul celor din mediul urban față de cei din mediul rural (82,1% față de 17,9%). Evaluarea fiecărui pacient a trebuit să fie realizată prin intermediul unor teste funcționale în care capacitatea cognitivă dobândită prin experiență și exercițiu propriu a avut un rol cheie. Ca prima concluzie rezultată în urma analizei demografice primare, se poate observa că femeile se prezintă la medic mai rapid și mai frecvent, că proveniența mediului urban combinată cu nivelul crescut de școlarizare a făcut mai ușoară

efectuarea testelor funcționale ce necesită înțelegere și complianță din partea pacienților. De asemenea proveniența și nivelul educațional sunt elemente anamnestice importante în ceea ce privește riscul de a dezvolta tulburări de auz secundare diferitelor activități profesionale. Din analiza efectuată nici unul din pacienții lotului de studiu nu au prezentat situații în care ar fi lucrat în medii caracterizate prin poluare fonică ce ar fi generat hipoacuzie de tip profesional sau elemente de ototoxicitate.

Analiza rezultatelor evaluării parametrilor clinici funcționali a evidențiat variații ale parametrilor CV așteptați în boala glaucomatoasă.

Corelațiile dintre evaluarea funcțională a nervului optic și cea auditivă sunt destul de interesante. În urma analizei statistice, s-a observat că există o corelație indirectă la nivelul OD, redusă în intensitate între parametrii CV: MD ($r = -0,108$; $p = 0,585$), Cal HOV ($r = -0,268$; $p = 0,168$) și Profile Slope ($r = -0,297$; $p = 0,1$) și PTA la urechea dreaptă.

La OS, parametrii MD ($r = -0,584$; $p = 0,001$) și Profile Slope ($r = -0,377$; $p = 0,048$) se corelează indirect, moderat, dar semnificativ statistic cu PTA urechea stângă și într-o măsură mai mică cu Cal HOV ($r = -0,147$, $p = 0,456$).

Analiza multivariată prin testul regresiei logistice binomiale evidențiază faptul că la OD prin adăugarea variabilei independente Cal HOV, OR, exprimat prin $\text{Exp}(B)$, nu crește semnificativ ($p = 0,063$), însă prin adăugarea variabilei independente Profile Slope s-a constatat creșterea semnificativă ($p = 0,041$). Testul regresiei logistice binomiale evidențiază faptul că la OS, contribuția MD la explicarea probabilității de afectare oculară OR exprimat prin $\text{Exp}(B)$ este mare ($\text{OR} = 221,61$; $p = 0,038$), iar prin adăugarea variabilei independente Cal HOV aceasta scade ușor însă rămâne semnificativă statistic ($\text{OR} = 199,16$; $p = 0,046$), însă prin adăugarea variabilei independente Profile Slope OR rămâne crescută însă nesemnificativ din punct de vedere statistic ($p = 0,067$). Corelațiile dintre evaluarea funcțională a nervului optic și cea auditivă sunt destul de interesante. În urma analizei statistice, s-a observat că există o corelație indirectă la nivelul OD, redusă în intensitate între parametrii CV: MD ($r = -0,108$; $p = 0,585$), Cal HOV ($r = -0,268$; $p = 0,168$) și Profile Slope ($r = -0,297$; $p = 0,1$) și PTA la urechea dreaptă. La OS, parametrii MD ($r = -0,584$; $p = 0,001$) și Profile Slope ($r = -0,377$; $p = 0,048$) se corelează indirect, moderat, dar semnificativ statistic cu PTA urechea stângă și într-o măsură mai mică cu Cal HOV ($r = -0,147$, $p = 0,456$). Astfel se poate spune că scăderea sensibilității la lumină din centru către periferie împreună cu pierderea sensibilității generale la stimuli vizuali sunt elemente ce se asociază cu diminuarea sensibilității la stimuli auditivi bilateral dar mai semnificativ pe partea stângă.

Corelațiile observate ar putea fi explicate dacă analizăm originea embriologică, anatomia și fiziologia căilor vizuale și auditive precum și distribuția somatotopică a fibrelor nervului optic. Din punct de vedere embriologic, nervii optic și auditiv având o origine comună din neuroectoderm [56]. La nivelul SNC, există sunt circuite neuronale responsabile de recepția impulsurilor aferente, procesarea informațiilor și generarea altor răspunsuri eferente. Având în vedere toate conexiunile complexe dintre zonele primară, secundară și de asociere corticală în care sunt procesate informațiile vizuale și auditive, conexiunile dintre modificările funcției nervului optic și auditiv devin posibile. Neuroconectivitatea creierului [12] poate explica multe dintre conexiunile dintre analizatorul vizual și auditiv.

Deși ipoteza de lucru este inovatoare studiul prezintă limitări care pot fi depășite în perspectivă. Numărul redus de pacienți incluși, desfășurarea la nivelul unui singur centru de studiu, aspectul transversal, perioadă scurtă de urmărire, criteriile severe de includere care au generat puține înscrieri. De asemenea, în studiul de față au fost înscriși pacienți cu afectare glaucomatoasă ușoară, iar pornind de aici, ar fi interesant ca studiile ulterioare să ia în considerare grupuri cu afectare glaucomatoasă diferită, dar care să permită efectuarea evaluărilor funcționale propuse.

Cap.7. Studiul III- Ipoteza reorganizării structurale și funcționale la nivel cortico-talamic în condițiile privării dobândite de informații vizuale: corelații între rezultatele obținute din studiile efectuate și cele cunoscute

Ipoteza de lucru în acest studiu efectuat a constat în evaluarea structurală și funcțională a analizatorului vizual și a celui auditiv pentru a observa dacă rezultatele obținute prezintă un grad de interrelaționare. Obținerea unor corelații semnificative statistic predominant pe partea stângă a ambilor analizatori au generat noi întrebări al căror răspuns să justifice această relație de între cei doi analizatori precum și cauzalitatea lor. Ținând cont ca aceste elemente au fost identificate doar unilateral și toți pacienții afirmativ sunt utilizatori ai mâinii drepte am luat în considerație posibilitatea apariției acestor modificări pe partea opusă mâinii utilizatoare ca o consecință a proceselor de lateralizare corticală și subcorticală. Sunt elemente inovative în ceea ce privește boala glaucomatoasă explicate prin capacitatea imensă și incomplet studiată a creierului uman de a dezvolta conexiuni pe parcursul vieții prin intense procese de învățare.

Datele descriptive PTA (dB) la ambele loturi de studiu arată valori medii de $16,21 \pm 7,14$ la urechea dreaptă și $19,29 \pm 10,87$ la urechea stângă. Analiza corelațiilor între PTA ureche

dreaptă și vârsta, rap C/D vertical, RNFL mediu la OD arată PTA ureche dreaptă s-a corelat semnificativ, direct, moderat ca intensitate cu vârsta ($r= 0,629$; $p= 0,001$), însă PTA ureche dreaptă nu s-a corelat semnificativ cu raport C/D vertical ($r= 0,013$; $p= 0,946$) sau RNFL medie ($r= -0,112$; $p= 0,570$). Corelația PTA urechea dreaptă a fost indirectă, redusă în intensitate, atât cu MD ($r= -0,108$; $p= 0,585$), Cal HOV ($r= -0,268$; $p= 0,168$) sau Profile Slope ($r= -0,297$; $p= 0,1$)

Corelații între PTA ureche stângă și vârsta, rap C/D vertical, RNFL mediu la OS arată că PTA ureche stângă s-a corelat semnificativ, direct, moderat ca intensitate cu vârsta ($r= 0,445$; $p= 0,018$), raport C/D vertical ($r= 0,434$; $p= 0,021$) și RNFL medie ($r= -0,438$; $p= 0,020$). Corelația PTA urechea stângă a fost indirectă, moderată ca intensitate, semnificativă statistic atât cu MD ($r= -0,584$; $p= 0,001$) cât și cu Profile Slope ($r= -0,377$; $p= 0,048$) și redusă ca intensitate cu Cal HOV ($r= -0,147$; $p= 0,456$).

În concluzie corelațiile au apărut evidente statistic între structura și funcția vizuală și cea auditivă pe partea stângă. Mai mult decât atât într-o analiză statistică dedicată acestor parametri rezultatele obținute confirma lipsa conexiunilor puternic susținute pe partea dreaptă. La nivelul ureche dreaptă și OD analiza multivariată prin modelul regresiei liniare evidențiază faptul că: 37% din valoarea PTA poate fi explicată de vârstă, Arie C/D, RNFL mediu, MD și Cal HOV ($R \text{ adjust} = 0,370$; $p=0,146$). La nivelul ureche stângă și OS modelul regresiei lineare evidențiază faptul că : 49,6% din valoarea PTA poate fi explicată de vârstă, Arie C/D, RNFL medie și MD ($R \text{ adjust} = 0,496$; $p=0,01$) și 60,2% din valoarea PTA poate fi explicată de vârstă, Arie C/D, RNFL medie, MD, Cal HOV și Profile Slope ($R \text{ adjust} = 0,602$; $p=0,01$) cu valori semnificative statistic. Rezultatele confirmă statistic ipoteza de lucru.

Pornind de la interrelațiile stabilite între analiza tuturor parametrilor clinici evaluați în studiul III am formulat o ipoteză care se referă la o posibilă reorganizare structurală și funcțională la nivel cortico-talamic în condițiile privării dobândite în cursul vieții de informații vizuale consecutive lezării nervului optic prin glaucom.

În acest proces deosebit de complex , neurodegenerativ sunt implicate mai multe structuri ce țin de mezencefal : CS /CI și talamus: CGL, CGM, nucleul pulvinar.

CS este structura mezencefalică, implicată în integrarea informațiilor vizuale, auditive și somatosenzoriale necesare pentru a iniția comenzi motorii, cu un rol important în integrarea semnalelor multimodale [57]. CS primește informații senzoriale organizate topografic și formează hărți cognitive legate de comportamente multiple. Neuronii specifici de la acest nivel transmit informațiile în rețele locale cu rol în elaborarea unor răspunsuri

legate de diferite tipuri de comportament. La nivelul CS informațiile vizuale, auditive și motorii sunt recepționate, integrate în structurile proprii și retransmise cortical în cadrul unor comportamente cognitive native sau dobândite. Straturile superficiale primesc impulsuri nervoase de la CGR și din cortexul vizual formând o unitate de localizare topografică care răspunde la informațiile vizuale [57-59]. Neuronii din straturile intermediar și profund primesc informații somatosenzoriale, auditive precum și informații de la ganglionii bazali și cerebel și au câmpuri receptoare mari ce răspund la informațiile vizuale legate de mișcările de orientare și comportamente specifice [60].

Astfel CS sunt implicați în procesarea informațiilor vizuale [61,62], integrarea senzorialo-motorie [63], orientarea și atenția vizuală selectivă [64-66] precum și în luarea deciziilor [67,69]. Circuitele de la acest nivel sunt complexe și corelate cu grupe neuronale distincte [70-73]. Există la acest nivel diverse subpopulații care conțin conexiuni sinaptice specifice pentru a dezvolta mecanismele circuitelor care stau la baza procesării și transformării informațiilor senzoriale în acțiuni motorii.

Însă la toate speciile inclusiv la om activitatea CS constă în integrarea spațială și temporală prin transmiterea de informații vizuale, auditive sau tactile în diferite regiuni corticale și subcorticale, prin conexiunile sale cu talamusul și hipotalamusul ce intervin în comportamente reflexive. Sensibilitatea la locațiile specifice câmpului vizual este modulată de atenție. Modificările ascunse ale focalizării evoluează de la zone retinotopice extinse la câmpuri mici de recepție, crescând rezoluția spațială ceea ce implică zone corticale diferite [74-77]. Un circuit realizat între CS și CI controlează atenția spațială vizuală direcționată de semnalul auditiv [78]. Hu și Dan prin studii efectuate pe modele animale (șoareci) în 2022 au arătat ca există o modulare puternică a atenției vizuale spațiale la nivelul CS și a cortexului vizual [79]. Un rol important în acest circuit îl are nBIC care este singura sursă de impulsuri auditive și care se activează odată cu stimularea auditivă dar se menține în activitate până la apariția stimulului vizual. Aceste informații conduc la ipoteza ca indiciul vizual semnalează despre locația vizuală și restrânge toate sursele de atenție.

Proiecțiile corticofugale pot modula atât proiecțiile ascendente excitatorii, cât și inhibitorii de la nBIC la talamusul auditiv [80]. Există proiecții extinse de la cortexul auditiv la nucleele auditive ale trunchiului cerebral sub CI [81] ceea ce a făcut ca sistemul corticofugal [81-83] să prezinte o importanță deosebită. Celulele nBIC răspund la stimulii acustici și sunt utilizate pentru localizarea sunetului [84]. nBIC recepționează informații somatosenzoriale cu rol în integrarea modalităților senzoriale multiple [85] datorită proiecțiilor sale către CGM .

Talamusul este puternic implicat în transmiterea semnalelor senzoriale către cortexul cerebral. Nucleul pulvinar este un nucleu talamic subcortical care are un rol important în detectarea și selecția vizuală la o scară de timp rapidă, și în reglarea proceselor vizuale, la o scară de timp mult mai lentă fiind conectat la zonele corticale implicate în integrarea multisenzorială. Și la acest nivel există o topografiere a zonelor după proiecțiile vizuale, auditive, somatosenzoriale, durerii, proprioceptive și olfactive prin combinarea a mai multor informații senzoriale ce îmbunătățesc răspunsurile rapide la mediu. Pulvinarul are și rol de centru de reglare generală pentru cogniția adaptivă și flexibilă [86].

În atenția vizuală spațială sunt implicate nucleul pulvinar din talamus împreună cu zona intraparietală laterală (ZIL) care sunt interconectate și fac parte dintr-o rețea corticală și subcorticală extinsă. Pulvinarul ventral are legături puternice cu cortexul vizual și conține mai multe hărți retinotopice cu câmpuri receptive vizuale în principal controlaterale [87-89]. Talamusul este o structură importantă în ceea ce privește transmiterea senzorială în creierul uman [90] care prin rețeaua talamo-corticală [91,92] se conectează structural și funcțional la multe regiuni: occipitale, temporale și frontale în sensul dezvoltării diferitelor funcții cognitive [93,94]. În acest context, sistemele subcorticale talamice și mezencefalice dețin un rol extrem de important în recepționarea informațiilor vizuale dar și în integrarea acestora cu informații auditive și somatosenzoriale precum și cu elemente cognitive complexe. Prezentarea acestor informații este justificată de necesitatea de a explica conexiunile obținute în toate cele trei studii ale cercetării doctorale.

Apariția modificărilor vizuale și auditive se poate explica prin activitatea anatomico-funcțională a sistemelor cortico-talamice și cortico-mezencefalice.

Emisferele creierului prezintă o asimetrie controlaterală ceea ce reprezintă un element caracteristic organizării creierului. Elementele de asimetrie sunt condiționate genetic dar nu au fost identificate argumente care să justifice dezvoltarea asimetriei corticale pe parcursul vieții în sănătate. Sunt studii care arată că grosimea corticală și aria suprafeței prezintă modele de asimetrie distincte [95,96]. Sunt relatate trei forme de asimetrii structurale emisferice macrostructurale (volum sau suprafața unor zone specifice ale creierului), microstructurale și în expresia genelor care sunt identificate în substanța cenușie și albă a creierului [96,97]. Un studiu efectuat pe 17141 scanări RMN (ENIGMA) [98,99] pe voluntari sănătoși a identificat asimetrii structurale semnificative la nivel global și local. Cele mai mari asimetrii spre stânga au fost observate pentru zonele creierului relevante pentru limbaj. Integrarea auditivă a vorbirii implică cortexul temporal posterior și este puternic lateralizată la majoritatea indivizilor [100,101]. Există dovezi bazate pe

neuroimagistică care indică că lateralizarea în interiorul arhitecturii creierului uman în repaus poate prezice cu exactitate lateralizarea bazată pe activitate în timpul performanței sarcinii cognitive [102,105].

Aceste cercetări relevă natura „dinamică” a rețelelor intrinseci ale creierului de-a lungul timpului [106,107] explicând ca gradul de lateralizare este modulat instantaneu de diverși factori externi [102] care pot apărea din interacțiunile care variază în timp ceea ce sugerează că lateralizarea emisferică se poate modifica în timp pentru a se adapta cerințelor în schimbare ale mediului. Procesul de lateralizarea funcțională a mai multor module: limbaj, cogniție, vizual, vestibular, de recunoaștere facială este modelat dinamic în creierul uman [108] în funcție de nevoile specifice.

Implicarea duală a analizatorului vizual și auditiv presupune pe lângă diagnostic și o abordare terapeutică corespunzătoare. Pornind de la originea neurodegenerativă a glaucomului și validarea corelațiilor dintre afectarea funcțională vizuală și auditivă în glaucom consideram oportună și necesară administrarea terapiei neuroprotectoare în glaucom. Pacienții incluși în studiile prezentate în aceasta teza de doctorat au primit alături de medicație topică cu rol în scăderea PIO, două medicamente cu caracter neuroprotector EGC 135mg/zi și 245mg/zi citicolină. Alegerea lor a fost justificată prin mai multe criterii dovedite științific: EGC pe lângă rolul antioxidant și antiinflamator la nivelul CGR are și un rol hipotensor prin scăderea producției de UA (acționează prin intermediul MMP, favorizând rezistența la curgere a Umorei apos/UA), iar citicolina prin funcția sa de protecție membranară acționează pe toate structurile neuronale implicate de la nivelul CGR, neuroni din căile auditive și funcția cognitivă.

Acest context general evidențiat de studiile prezentate anterior vin să ofere o posibilă explicație a rezultatelor studiilor efectuate în cadrul acestei lucrări doctorale prezentate. Desigur îmbunătățirea designului de studiu și creșterea numărului de participanți implicați, chiar transformarea acestui studiu într-un studiu multicentric pot să îmbogățească informațiile și concluziile rezultate din analiza datelor.

Cap. 8 Concluzii și contribuții personale

Glaucomul este o neuropatie optică lent progresivă caracterizată prin distrugerea ireversibilă a CGR care se manifestă prin amputarea CV și modificări caracteristice la nivelul NO. Afectiunea are multiple mecanisme etiopatogenice dar PIO rămâne singurul factor de risc ce poate fi măsurat și influențat în cursul bolii. Progresia bolii în ciuda faptului că valorile PIO sunt stabilizate a generat ipoteza că sunt și alte mecanisme independente de

presiune ce influențează evoluția bolii.

Pierderea definitivă a AV transformă aceasta afecțiune într-o problemă de sănătate publică și justifică interesul neobosit al cercetărilor din întreaga lume cu privire la mai multe aspecte ale bolii: etiopatogenie, algoritm de diagnostic, terapii medicale și chirurgicale inovatoare. Una din teoriile intens studiate în ultimii ani a fost aceea ce consideră glaucomul este o boală neurodegenerativă având multiple asemănări cu maladiile neurodegenerative cunoscute.

Pornind de la aceste constatări ale implicării căilor nervoase periferice și centrale în boala glaucomatoasă aceasta lucrare de doctorat își propune să evalueze glaucomul din altă perspectivă a evaluării structurale și funcționale a celor doi analizatori implicați funcțiile vitale, cognitive.

Scopul testelor efectuate este de a stabili asocieri între: modificările retiniene cuantificate prin evaluarea structurală a nervului optic și a retinei directă și cu ajutorul OCT, evaluarea funcțională a nervului optică prin campimetrie computerizată, analiza funcțională a căilor auditive prin audiogramă.

Rezultatele sunt promițătoare și încurajează continuarea cercetării pe loturi mai mari, multicentric și pe stadii diferite de boală. În situația în care aceste studii vor confirma ne putem gândi la o abordare complexă, interdisciplinară atât a pacientului cu glaucom cât și a pacienților cu hipoacuzie nejustificată de afecțiuni organice ale urechii interne.

În primul studiu, pacienții cu GPUD prezintă modificări ale auzului evaluat prin audiometrie în corelație cu parametrii oftalmologici, demonstrând astfel că sistemul auditiv poate fi afectat în GPUD. Evaluarea structurală a nervului optic împreună cu analiza funcțională auditivă poate stabili corelații între elementele ce pot îmbunătăți algoritmul de diagnostic al bolii glaucomatoase cu scopul de a depista cât mai precoce boala pentru menținerea calității vieții pacienților cu glaucom.

Al II-lea studiu prezentat în lucrare abordează funcția atât cea vizuală cât și auditivă. Asocierea modificărilor parametrilor CV, a sensibilității la lumină la 10° (Cal HOV) și a profilului scăderii sensibilității la lumină din centru către periferie (profilul pantei) cu valorile auditive de aceeași parte ar putea fi explicată din punct de vedere embriologic, anatomic și fiziologic pornind de la analiza funcțională și structurală a căilor vizuale și auditive dar secundar limitărilor studiului concluziile finale pot fi îmbunătățite.

Al III-lea studiu stabilește corelații între parametrii clinici structurali și funcționali, vizuali și auditivi. Aceste modificări și asocieri trebuie privite într-un context general împreună cu evaluarea structurii nervului optic și a modificărilor acestuia în glaucom,

deschizând totodată noi oportunități și abordări cu design longitudinal pentru a urmări evoluția acestor parametri în timp. Ținând cont de faptul că ambele aparate vizual cât și cel auditiv sunt implicate în asigurarea calității vieții, în perspectivă, ar fi util să se ia în considerare o evaluare duală: oftalmologică și auditivă atât la pacienții consultați de oftalmolog pentru glaucom cât și la cei care sunt evaluați de otolaringolog pentru hipoacuzie fără cauze organice.

Asigurarea calității vieții rămâne în continuare principalul obiectiv întrucât îmbătrânirea populației are un caracter global și presupune o creștere a numărului de pacienți diagnosticați cu glaucom. Avantajele acestor studii efectuate constau în folosirea unor investigații de rutină în activitatea oftalmologică și a otorinolaringologiei, cu mențiunea că dacă în evaluarea pacienților intervine examinarea RMN, elementele de natură economică pot dezavantaja dezvoltarea studiului în perspectivă. Principala limitare a ambelor studii a fost numărul scăzut de pacienți și voluntari implicați în studii în acest sens explicațiile fiind multiple. Ca și experiență dobândită în urma efectuării acestor studii consider ca designul ar trebui reevaluat în sensul transformării dintr-un studiu transversal, într-un studiu longitudinal, într-o abordare multicentrică și în recrutarea în lotul de studiu de pacienți cu glaucom aflați în diferite stadii ale bolii iar urmărirea și evaluarea lor periodică să fie efectuată după un protocol bine stabilit consensual.

Informațiile cercetării efectuate respectă încă o dată ideea emisă încă din 1922 de Felix Lagrange că ochiul cu glaucom este „a sick eye in a sick body” și consider ca cea mai importantă concluzie obținută în urma efectuării acestor studii este reiterarea caracterului interdisciplinar al bolii glaucomatoase. Implicațiile extinse ale tuturor investigațiilor utilizate, literatura de specialitate abordată din domenii diferite ale medicinei reprezintă o provocare și în același timp o contribuție la un mod diferit de abordare a glaucomului.

Concluzii și contribuții personale:

- 1) Rol valori PTA în algoritmul de diagnostic - corelațiile valorilor crescute ale PTA cu valori caracteristice bolii glaucomatoase fac din audiograma o testare utilă la pacienții cu glaucom.
- 2) Dacă există valori ale PTA/hipoacuzie decelabilă clinic și imagistic fără cauze organice examinarea oftalmologică prezintă un caracter recomandabil.
- 3) Rol PTA în stadializarea bolii glaucomatoase : în perspectivă valorile PTA pot fi corelate cu stadiul bolii glaucomatoase.
- 4) Interconectivitate cerebrală-rol în afectarea bilaterală (datorită distribuției și încrucișărilor anatomice centrale la nivel analizator vizual și auditiv) și exprimată clinic

prin prezența afectării bilaterale a parametrilor CV ceea ce recomandă examinarea bilaterală clinică și funcțională riguroasă oftalmologică și auditivă.

- 5) Caracterul uzual al examinărilor permit considerarea lor în perspectivă ca elemente de definiție a glaucomului.
- 6) Corelațiile între valorile PTA și valorile PIO întăresc rolul pe care îl are valoarea PIO atât direct cât și indirect.
- 7) Din analiza demografică realizată în cele două studii se observa predominanța feminină în lotul de studiu și cel martor. De asemenea gradul de școlarizare este ridicat. De aici și concluzia ca în perspectivă trebuie evaluate posibilitățile de educație a sănătății în populația generală deoarece probabilitatea existenței pacienților cu glaucom nedignosticat și cu hipoacuzie este mare.
- 8) Implicarea duală a analizatorului vizual și auditiv presupune pe lângă diagnostic și o abordare terapeutică corespunzătoare. Pornind de la originea neurodegenerativă a glaucomului și validarea corelațiilor dintre afectarea funcțională vizuală și auditivă în glaucom consideram oportună și necesară administrarea terapiei neuroprotectoare în glaucom.
- 9) Neuroprotecția are la rândul său un rol dual atât asupra CGR cât și asupra componentei neuronale a auzului. În acest context consider că neuroprotecția este o terapie adjuvantă în glaucom care trebuie să însoțească orice tip de tratament aplicat ,atât medical cât și chirurgical.
- 10) Pacienții incluși în studiile prezentate în aceasta teza de doctorat au primit alături de medicație topică cu rol în scăderea PIO, două medicamente cu caracter neuroprotector EGC 135 mg/zi și 245 mg/zi citicolină. Alegerea lor a fost justificată prin mai multe criterii dovedite științific: EGC pe lângă rolul antioxidant și antiinflamator la nivelul CGR are și un rol hipotensor prin scăderea producției de UA (acționează prin intermediul MMP ,scăzând rezistența la curgere a UA), iar citicolina prin funcția sa de protecție membranară acționează pe toate structurile neuronale implicate de la nivelul CGR, neuroni din căile auditive și funcția cognitivă.
- 11) Medicația neuroprotectoare este diversă pe lângă EGC , citicolina fiind utilizate substanțe de tip resveratrol și curcumină(polifenoli naturali cu efect antioxidant) , luteină și zeaxantină (carotenoizi naturali cu rol antioxidant), NAD (efect direct mitocondrial),extract de Ginko Biloba(vasodilatator), Coenzima Q10 (antioxidant). Alegerea tipului de neuroprotector trebuie să fie în concordanță cu starea generală a pacientului și comorbiditățile sale.

12) Scăderea PIO prin diferite metode (medicale, laserterapie sau chirurgicale) s-a demonstrat că nu este suficientă pentru a preveni progresia leziunilor neuronale, iar caracterul neurodegenerativ al glaucomului susținut de numeroase studii inclusiv aceasta teză de doctorat face ca neuroprotecția să devină parte integrantă din tratamentul bolii glaucomatoase.

13) Concluzia finală a acestei teze este că :

Glaucomul este o boala neurodegenerativă ce implică major întregul sistem nervos, cu afectare senzorială duală ceea ce determină implicit necesitatea abordării neuroprotecției ca terapie complementară obligatorie și evaluarea în dinamică, multidisciplinară a pacientului.

Bibliografie selectivă

- [1] Allison K, Patel D, Alabi O. Epidemiology of glaucoma: the past, present, and predictions for the future. *Cureus* 2020;12.
- [2] Wallhagen MI, Strawbridge WJ, Shema SJ, Kurata J, Kaplan GA. Comparative impact of hearing and vision impairment on subsequent functioning. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1086–92.
- [3] Brennan M, Bally SJ. Psychosocial adaptations to dual sensory loss in middle and late adulthood. *Trends Amplif* 2007;11:281–300.
- [4] Fischer ME, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Schubert CR, Wiley TL. Multiple sensory impairment and quality of life. *Ophthalmic Epidemiol* 2009;16:346–53.
- [5] Crews JE, Campbell VA. Vision impairment and hearing loss among community-dwelling older Americans: implications for health and functioning. *Am J Public Health* 2004;94:823–9.
- [6] Brennan M, Horowitz A, Su Y. Dual sensory loss and its impact on everyday competence. *Gerontologist* 2005;45:337–46.
- [7] Chia E-M, Mitchell P, Rochtchina E, Foran S, Golding M, Wang JJ. Association between vision and hearing impairments and their combined effects on quality of life. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1465–70.
- [8] Capella-McDonnall ME. The effects of single and dual sensory loss on symptoms of depression in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry A J Psychiatry Late Life Allied Sci* 2005;20:855–61.

- [9] Lin MY, Gutierrez PR, Stone KL, Yaffe K, Ensrud KE, Fink HA, et al. Vision impairment and combined vision and hearing impairment predict cognitive and functional decline in older women. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1996–2002.
- [10] Schneck ME, Lott LA, Haegerstrom-Portnoy G, Brabyn JA. Association between hearing and vision impairments in older adults. *Ophthalmic Physiol Opt* 2012;32:45–52.
- [11] Pache M, Flammer J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2006;51:179–212.
- [12] Boron WF, Boulpaep EL. *Fiziologie medicală*. 3rd ed., Elsevier Health Sciences; 2017, p. 353–410.
- [13] Gedde SJ, Vinod K, Wright MM, Muir KW, Lind JT, Chen PP, et al. Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern®. *Ophthalmology* 2021;128:P71–150.
- [14] Azuara-Blanco A, Bgnaasco L, Bagnis A, Barbosa Breda J, Bonzano C, Brezhnev A, et al. *Terminology and Guidelines for Glaucoma* 2020.
- [15] Cernea P. *Tratat de oftalmologie*. București, Ed Medicală 2002:218–47.
- [16] Guyton A, Hall J. *Tratat de Fiziologie a omului*, Ediția a 11-a, Ed. Medicală Callisto n.d.;1023.
- [17] Ozkan BA, Yüksel N, Keskin G, Altintaş Ö, Karabaş VL, Çağlar Y, et al. Homocysteine levels in plasma and sensorineural hearing loss in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2006;16:542–7.
- [18] BİLGEÇ MD, KÜÇÜKCAN NE, BİRDANE LV, İNCESULU A, YILDIRIM N. Psödoeksfoliyasyon Sendromlu Hastalarda Vestibülokoklear Sistemin Değerlendirilmesi. *Türk Oftalmol Derg* 2021;51:156–60.
- [19] Gupta N, Greenberg G, De Tilly LN, Gray B, Polemidiotis M, Yücel YH. Atrophy of the lateral geniculate nucleus in human glaucoma detected by magnetic resonance imaging. *Br J Ophthalmol* 2009;93:56–60.
- [20] Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014;121:2081–90.
- [21] Dada T, Verma S, Gagrani M, Bhartiya S, Chauhan N, Satpute K, et al. Ocular and Systemic Factors Associated with Glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract* 2022;16:179.
- [22] Yücel Y, Gupta N. Glaucoma of the brain: a disease model for the study of transsynaptic neural degeneration. *Prog Brain Res* 2008;173:465–78.
- [23] Gupta N, Ang L-C, De Tilly LN, Bidaisee L, Yücel YH. Human glaucoma and

- neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol* 2006;90:674–8.
- [24] Gupta N, Yücel YH. What changes can we expect in the brain of glaucoma patients? *Surv Ophthalmol* 2007;52:S122–6.
- [25] Gupta N, Yücel YH. Brain changes in glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:32–5.
- [26] Gupta N, Yücel YH. Should we treat the brain in glaucoma? *Can J Ophthalmol* 2007;42:409–13.
- [27] Lam DY, Kaufman PL, B'Ann TG, To EC, Matsubara JA. Neurochemical correlates of cortical plasticity after unilateral elevated intraocular pressure in a primate model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2573–81.
- [28] Neacşu AM, Ferechide D. Glaucoma—a neurodegenerative disease with cerebral neuroconnectivity elements. *Rom J Ophthalmol* 2022;66:219.
- [29] Gupta N, Weinreb RN. New definitions of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 1997;8:38–41.
- [30] Gupta N, Yücel YH. Glaucoma as a neurodegenerative disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:110–4.
- [31] Halliday G, Lees A, Stern M. Milestones in Parkinson's disease—clinical and pathologic features. *Mov Disord* 2011;26:1015–21.
- [32] Duyckaerts C, Delatour B, Potier M-C. Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol* 2009;118:5–36.
- [33] Nakamura T, Lipton SA. Redox regulation of mitochondrial fission, protein misfolding, synaptic damage, and neuronal cell death: potential implications for Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Apoptosis* 2010;15:1354–63.
- [34] Beykin G, Norcia AM, Srinivasan VJ, Dubra A, Goldberg JL. Discovery and clinical translation of novel glaucoma biomarkers. *Prog Retin Eye Res* 2021;80:100875.
- [35] Yücel YH, Zhang Q, Weinreb RN, Kaufman PL, Gupta N. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2003;22:465–81.
- [36] Lawlor M, Danesh-meyer H, Levin LA, Davagnanam I. ScienceDirect Glaucoma and the brain: Trans-synaptic degeneration, structural change, and implications for neuroprotection n.d.
- [37] Minosse S, Garaci F, Martucci A, Lanzafame S, Di Giuliano F, Picchi E, et al.

- Primary open angle glaucoma is associated with functional brain network reorganization. *Front Neurol* 2019;10:1134.
- [38] Furlanetto RL, Teixeira SH, Gracitelli CPB, Lottenberg CL, Emori F, Michelan M, et al. Structural and functional analyses of the optic nerve and lateral geniculate nucleus in glaucoma. *PLoS One* 2018;13:e0194038.
- [39] **Neacsu AM**, Sporea C, Anton N, Lapusneanu L, Andrei MC, Cosman M, et al. The impact of glaucomatous disease on lifestyle and healthy aging. *Assoc between Struct Vis Audit Funct Chang Glaucoma Balneo PRM Res J* 2023;14:582.
- [40] Shapiro A, Siglock TJ, Ritch R, Malinoff R. Lack of association between hearing loss and glaucoma. *Otol Neurotol* 1997;18:172–4.
- [41] Detorakis ET, Chrysochoou F, Paliobei V, Konstas AG, Daniilidis V, Balatsouras D, et al. Evaluation of the acoustic function in pseudoexfoliation syndrome and exfoliation glaucoma: audiometric and tympanometric findings. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:71–6.
- [42] Turacli ME, Özdemir FA, Tekeli O, Gökcan K, Gerçek M, Dürük K. Sensorineural hearing loss in pseudoexfoliation. *Can J Ophthalmol* 2007;42:56–9.
- [43] Yazdani S, Tousi A, Pakravan M, Faghihi A-R. Sensorineural hearing loss in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology* 2008;115:425–9.
- [44] Huang W, Kuang J, Chen F, Fu Y. Association of sensorineural hearing loss and pseudoexfoliation syndrome: a meta-analysis 2022.
- [45] Kremmer S, Kreuzfelder E, Bachor E, Jahnke K, Selbach JM, Seidahmadi S. Coincidence of normal tension glaucoma, progressive sensorineural hearing loss, and elevated antiphosphatidylserine antibodies. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1259–62.
- [46] O’Hare F, Rance G, Crowston JG, McKendrick AM. Auditory and visual temporal processing disruption in open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:6512–8.
- [47] Mudie LI, Varadaraj V, Gajwani P, Munoz B, Ramulu P, Lin FR, et al. Dual sensory impairment: The association between glaucomatous vision loss and hearing impairment and function. *PLoS One* 2018;13:e0199889.
- [48] Kim JM, Kim SY, Chin HS, Kim HJ, Kim NR. Relationships between hearing loss and the prevalences of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, and age-related macular degeneration in Korea. *J Clin Med* 2019;8:1078.
- [49] Chien H-W, Wu P-H, Wang K, Sun C-C, Huang J-Y, Yang S-F, et al. Increased incidence of glaucoma in sensorineural hearing loss: A population-based cohort

- study. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:2907.
- [50] Cunningham LL, Tucci DL. Hearing loss in adults. *N Engl J Med* 2017;377:2465–73.
- [51] Zahnert T. The differential diagnosis of hearing loss. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:433.
- [52] Murphy MC, Conner IP, Teng CY, Lawrence JD, Safiullah Z, Wang B, et al. Retinal structures and visual cortex activity are impaired prior to clinical vision loss in glaucoma. *Sci Rep* 2016;6:31464.
- [53] ASHA. Hearing Loss. *Am Speech-Language-Hearing Assoc* n.d. <https://www.asha.org/public/hearing/> (accessed May 9, 2023).
- [54] Madans JH, Weeks JD, Elgaddal N. Hearing difficulties among adults: United States, 2019 2021.
- [55] Neacșu AM, Anton N, Lăpușneanu L, Mușat O, Andrei MC, Coșman M, et al. Dynamics of the association between visual and auditory functional changes in glaucoma. Preliminary results. *Rom J Ophthalmol* 2023;67:117.
- [56] Helwany M, Tadi P. Embryology, Ear. *StatPearls [Internet]* 2023.
- [57] Liu X, Huang H, Snutch TP, Cao P, Wang L, Wang F. The superior colliculus: cell types, connectivity, and behavior. *Neurosci Bull* 2022;38:1519–40.
- [58] Li C, Kühn NK, Alkislak I, Sans-Dublanc A, Zemmouri F, Paesmans S, et al. Pathway-specific inputs to the superior colliculus support flexible responses to visual threat. *Sci Adv* 2023;9:eade3874.
- [59] Verhaal J, Luksch H. Mapping of the receptive fields in the optic tectum of chicken (*Gallus gallus*) using sparse noise. *PLoS One* 2013;8:e60782.
- [60] Whyland KL, Slusarczyk AS, Bickford ME. GABAergic cell types in the superficial layers of the mouse superior colliculus. *J Comp Neurol* 2020;528:308–20.
- [61] Cang J, Savier E, Barchini J, Liu X. Visual function, organization, and development of the mouse superior colliculus. *Annu Rev Vis Sci* 2018;4:239–62.
- [62] Seabrook TA, Burbridge TJ, Crair MC, Huberman AD. Architecture, function, and assembly of the mouse visual system. *Annu Rev Neurosci* 2017;40:499–538.
- [63] Gandhi NJ, Katnani HA. Motor functions of the superior colliculus. *Annu Rev Neurosci* 2011;34:205–31.
- [64] Basso MA, Bickford ME, Cang J. Unraveling circuits of visual perception and cognition through the superior colliculus. *Neuron* 2021;109:918–37.
- [65] Jun EJ, Bautista AR, Nunez MD, Allen DC, Tak JH, Alvarez E, et al. Causal role

- for the primate superior colliculus in the computation of evidence for perceptual decisions. *Nat Neurosci* 2021;24:1121–31.
- [66] Krauzlis RJ, Lovejoy LP, Zénon A. Superior colliculus and visual spatial attention. *Annu Rev Neurosci* 2013;36:165–82.
- [67] Essig J, Hunt JB, Felsen G. Inhibitory neurons in the superior colliculus mediate selection of spatially-directed movements. *Commun Biol* 2021;4:719.
- [68] Benavidez NL, Bienkowski MS, Zhu M, Garcia LH, Fayzullina M, Gao L, et al. Organization of the inputs and outputs of the mouse superior colliculus. *Nat Commun* 2021;12:4004.
- [69] Wang L, McAlonan K, Goldstein S, Gerfen CR, Krauzlis RJ. A causal role for mouse superior colliculus in visual perceptual decision-making. *J Neurosci* 2020;40:3768–82.
- [70] Xie Z, Wang M, Liu Z, Shang C, Zhang C, Sun L, et al. Transcriptomic encoding of sensorimotor transformation in the midbrain. *Elife* 2021;10:e69825.
- [71] Zhang Z, Liu W-Y, Diao Y-P, Xu W, Zhong Y-H, Zhang J-Y, et al. Superior colliculus GABAergic neurons are essential for acute dark induction of wakefulness in mice. *Curr Biol* 2019;29:637–44.
- [72] Born G, Schmidt M. Inhibition of superior colliculus neurons by a GABAergic input from the pretectal nuclear complex in the rat. *Eur J Neurosci* 2004;20:3404–12.
- [73] Shang C, Liu A, Li D, Xie Z, Chen Z, Huang M, et al. A subcortical excitatory circuit for sensory-triggered predatory hunting in mice. *Nat Neurosci* 2019;22:909–20.
- [74] Bartsch M V, Merkel C, Strumpf H, Schoenfeld MA, Tsotsos JK, Hopf J-M. A cortical zoom-in operation underlies covert shifts of visual spatial attention. *Sci Adv* 2023;9:eade7996.
- [75] Bartsch M V, Loewe K, Merkel C, Heinze H-J, Schoenfeld MA, Tsotsos JK, et al. Attention to color sharpens neural population tuning via feedback processing in the human visual cortex hierarchy. *J Neurosci* 2017;37:10346–57.
- [76] Garcia-Lazaro HG, Bartsch M V, Boehler CN, Krebs RM, Donohue SE, Harris JA, et al. Dissociating reward-and attention-driven biasing of global feature-based selection in human visual cortex. *J Cogn Neurosci* 2019;31:469–81.
- [77] Shomstein S, Malcolm GL, Nah JC. Intrusive effects of task-irrelevant information on visual selective attention: Semantics and size. *Curr Opin Psychol* 2019;29:153–9.
- [78] Wheatcroft T, Saleem AB, Solomon SG. Functional organisation of the mouse

- superior colliculus. *Front Neural Circuits* 2022;16:792959.
- [79] Hu F, Dan Y. An inferior-superior colliculus circuit controls auditory cue-directed visual spatial attention. *Neuron* 2022;110:109–19.
- [80] Mellott JG, Bickford ME, Schofield BR. Descending projections from auditory cortex to excitatory and inhibitory cells in the nucleus of the brachium of the inferior colliculus. *Front Syst Neurosci* 2014;8:188.
- [81] Moore DR, Fuchs PA, Rees A, Palmer A, Plack CJ. *The oxford handbook of auditory science: The auditory brain*. vol. 2. Oxford University Press, USA; 2010.
- [82] Holt JC, Lysakowski A, Goldberg JM, Ryugo DK, Fay RR, Popper AN. *Springer handbook of auditory research: auditory and vestibular efferents* 2011.
- [83] Malmierca MS, Ryugo DK. Descending connections of auditory cortex to the midbrain and brain stem. *Audit. cortex*, Springer; 2010, p. 189–208.
- [84] Slee SJ, Young ED. Linear processing of interaural level difference underlies spatial tuning in the nucleus of the brachium of the inferior colliculus. *J Neurosci* 2013;33:3891–904.
- [85] Nodal FR, Doubell TP, Jiang ZD, Thompson ID, King AJ. Development of the projection from the nucleus of the brachium of the inferior colliculus to the superior colliculus in the ferret. *J Comp Neurol* 2005;485:202–17.
- [86] Anderson LA, Linden JF. Physiological differences between histologically defined subdivisions in the mouse auditory thalamus. *Hear Res* 2011;274:48–60.
- [87] Kagan I, Gibson L, Spanou E, Wilke M. Effective connectivity and spatial selectivity-dependent fMRI changes elicited by microstimulation of pulvinar and LIP. *Neuroimage* 2021;240:118283.
- [88] Arcaro MJ, Livingstone MS. Retinotopic organization of scene areas in macaque inferior temporal cortex. *J Neurosci* 2017;37:7373–89.
- [89] Arcaro MJ, Pinsk MA, Chen J, Kastner S. Organizing principles of pulvino-cortical functional coupling in humans. *Nat Commun* 2018;9:5382.
- [90] Cecchetti L, Kupers R, Ptito M, Pietrini P, Ricciardi E. Are supramodality and cross-modal plasticity the yin and yang of brain development? From blindness to rehabilitation. *Front Syst Neurosci* 2016;10:89.
- [91] Huang X, Wen Z, Qi C-X, Tong Y, Dan H-D, Xie B-J, et al. Altered temporal dynamic intrinsic brain activity in late blindness. *Biomed Res Int* 2020;2020.
- [92] Reisleiv NH, Dyrby TB, Siebner HR, Lundell H, Ptito M, Kupers R. Thalamocortical connectivity and microstructural changes in congenital and late blindness. *Neural*

- Plast 2017;2017.
- [93] Guillery RW, Feig SL, Van Lieshout DP. Connections of higher order visual relays in the thalamus: a study of corticothalamic pathways in cats. *J Comp Neurol* 2001;438:66–85.
- [94] Kirino E, Tanaka S, Fukuta M, Inami R, Arai H, Inoue R, et al. Simultaneous resting-state functional MRI and electroencephalography recordings of functional connectivity in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2017;71:262–70.
- [95] Roe JM, Vidal-Pineiro D, Amlien IK, Pan M, Sneve MH, de Schotten MT, et al. Tracing the development and lifespan change of population-level structural asymmetry in the cerebral cortex. *Elife* 2023;12:e84685.
- [96] Mundorf A, Peterburs J, Ocklenburg S. Asymmetry in the central nervous system: A clinical neuroscience perspective. *Front Syst Neurosci* 2021;15:733898.
- [97] Ocklenburg S, Berretz G, Packheiser J, Friedrich P. Laterality 2020: Entering the next decade. *Laterality* 2021;26:265–97.
- [98] Kong X-Z, Boedhoe PSW, Abe Y, Alonso P, Ameis SH, Arnold PD, et al. Mapping cortical and subcortical asymmetry in obsessive-compulsive disorder: findings from the ENIGMA consortium. *Biol Psychiatry* 2020;87:1022–34.
- [99] Kong X-Z, Mathias SR, Guadalupe T, Group ELW, Glahn DC, Franke B, et al. Mapping cortical brain asymmetry in 17,141 healthy individuals worldwide via the ENIGMA Consortium. *Proc Natl Acad Sci* 2018;115:E5154–63.
- [100] Ocklenburg S, Friedrich P, Fraenz C, Schlüter C, Beste C, Güntürkün O, et al. Neurite architecture of the planum temporale predicts neurophysiological processing of auditory speech. *Sci Adv* 2018;4:eaar6830.
- [101] Tzourio-Mazoyer N, Perrone-Bertolotti M, Jobard G, Mazoyer B, Baciú M. Multifactorial modulation of hemispheric specialization and plasticity for language in healthy and pathological conditions: A review. *Cortex* 2017;86:314–39.
- [102] Wu X, Kong X, Vatansever D, Liu Z, Zhang K, Sahakian BJ, et al. Dynamic changes in brain lateralization correlate with human cognitive performance. *PLoS Biol* 2022;20:e3001560.
- [103] Liu H, Stufflebeam SM, Sepulcre J, Hedden T, Buckner RL. Evidence from intrinsic activity that asymmetry of the human brain is controlled by multiple factors. *Proc Natl Acad Sci* 2009;106:20499–503.
- [104] Wang D, Buckner RL, Liu H. Functional specialization in the human brain

- estimated by intrinsic hemispheric interaction. *J Neurosci* 2014;34:12341–52.
- [105] Bremmer F, Schlack A, Shah NJ, Zafiris O, Kubischik M, Hoffmann K-P, et al. Polymodal motion processing in posterior parietal and premotor cortex: a human fMRI study strongly implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron* 2001;29:287–96.
- [106] Bassett DS, Sporns O. Network neuroscience. *Nat Neurosci* 2017;20:353–64.
- [107] Shine JM, Poldrack RA. Principles of dynamic network reconfiguration across diverse brain states. *Neuroimage* 2018;180:396–405.
- [108] Morita T, Asada M, Naito E. Right-hemispheric dominance in self-body recognition is altered in left-handed individuals. *Neuroscience* 2020;425:68–89.