
Regos sistemos pokyčiai, sergant Alzheimerio liga

D. Sakalauskaitė*
G. Kaubrys**

**Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas*

***Vilniaus universiteto
Neurologijos ir
neurochirurgijos klinika,
Neurologijos centras*

Santrauka. Nors Alzheimerio liga dažniausiai pasireiškia demencija, sensorinių sistemų, tarp jų ir regos, pažeidimai taip pat nėra reti. Be to, egzistuoja atskiras vizualinis Alzheimerio ligos variantas. Šiame straipsnyje pristatomi pagrindiniai regos sistemos struktūrinių ir funkcinių tyrimų metu pastebimi patologiniai radiniai, susiję su Alzheimerio liga. Taip pat aptariami dažniausiai šios ligos metu pasireiškiantys regos sistemos sutrikimai, tokie kaip sumažėjęs regos aštrumas, spalvų, kontrasto skyrimas, regimojo judesio apdorojimas, ir su tuo susiję kompleksinių gebėjimų pažeidimai.

Raktažodžiai: Alzheimerio liga, regos sistema, rega.
Neurologijos seminarai 2016; 20(70): 196–201

ĮVADAS

Alzheimerio liga (AL) – tai neurodegeneracinis susirgimas, kliniškai dažniausiai pasireiškiantis progresuojančia demencija, atsirandančia vidutiniame ar vyresniame amžiuje. AL apibūdinama kaip atminties, kalbos, rūpesčių sprendimo ir kitų kognityvinių funkcijų, reikalingų kasdienėje asmens veikloje, sutrikimas [1].

Valstybinio psichikos sveikatos centro duomenimis, šia liga Lietuvoje 2015 m. sirgo 3,21/1000 gyventojų. JAV 2015 m. AL sirgo 11 % asmenų, vyresnių nei 65 m., ir net 32 % žmonių, vyresnių nei 85 m. [1]. Ilgėjant vidutinei gyvenimo trukmei, stebimas ir didėjantis Alzheimerio bei kitų neurodegeneracinių ligų sergamumas.

Nors dažniausiai AL metu pažeidžiamos asmens kognityvinės funkcijos, sensorinių sistemų, tokių kaip uoslės, klausos ir regos, pažeidimai taip pat nėra reti [2]. Šiame straipsnyje trumpai apžvelgiami su regos sistemos pažeidimais AL metu susiję smegenų pakitimai ir įvairių funkcinių bei vaizdinių tyrimų radiniai.

PATOMORFOLOGINIAI POKYČIAI

Nors AL gali būti diagnozuojama remiantis klinikiniais kriterijais, galutinai diagnozė patvirtinama tik autopsijos metu smegenyse randant patologinius darinius: ekstraneuronines plokšteles, susidedančias iš amiloido, ir intraneuroninius neurofibrilinius tinklelius, susidedančius iš hiperfosforilinto Tau baltymo [3]. Cerebrospinaliniame skystyje randami amiloidas 42 ir Tau proteinas gali būti

naudojami kaip AL biomarkeriai [4]. Smegenų vaizdinimo tyrimai, tokie kaip MRT ar FDG PET, taip pat yra naudingi nustatinėjant diagnozę, ypač panaudojant specializuotas technikas amiloidui ir Tau baltymui nustatyti *in vivo* [4]. Daug studijų tyrinėja regioninį amiloido ir Tau proteino pasiskirstymą AL sergantiems pacientams ir sveikiems kontroliniams subjektams [5, 6]. Tiek amiloidas, tiek Tau proteinas taip pat randamas įvairiuose vizualinės sistemos lygiuose. Klasikiniu atveju, su AL susijusi patologija pirmiausia pasireiškia vidurinėje temporalinės skilties dalyje, su vizualine sistema susiję smegenų regionai pažeidžiami sąlyginai vėlesnėse ligos stadijose. Su AL susiję patologiniai radiniai randami tiek žieviniuose, tiek požieviniuose regionuose, siejamuose su regos funkcija [2].

Taip pat, nors literatūroje daugiausia kalbama apie amiloido kaupimąsi galvos smegenų struktūrose, kai kurie autoriai pažymi, kad į amiloido plokšteles panašių struktūrų sankaupas galima stebėti imunofluorescentiškai tiriant akies tinklainės preparatus [7, 8]. Nors į plokšteles panašios amiloido sankaupos randamos tiriant ne visus AL pažeistų akių preparatus, pastebima, kad tinklainėje plokštelės gali atsirasti dar ankstyvose ligos stadijose, o jų kiekis gali būti susijęs su ligos sunkumu. Be to, amiloidas pasižymi ne tik citotoksiniu poveikiu, sukeliančiu tinklainės ląstelių disfunkciją ir ganglinių ląstelių netekimą, bet ir neigiamai veikia įvairias akyje esančias neurotransmiterių sistemas, įskaitant acetilcholinerginę [9].

Taip pat AL metu yra pažeidžiamas suprachiazmatinis branduolys (*nucleus suprachiasmaticus*). Jis svarbus ne tik dėl to, kad per jį eina informacija iš tinklainės ganglinių ląstelių, bet ir turi didelę reikšmę cirkadinių paros ritmų reguliavime. AL atveju yra dažni miego sutrikimai, todėl šis galimas ryšys tarp miego, cirkadinių ritmų ir amiloido kaupimosi bei šalinimo iš galvos smegenų yra svarbus tyrinėjant potencialias AL patogenezės grandis [10].

Adresas:

*Domantė Sakalauskaitė
Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius
Tel. (8 5) 239 8700, el. paštas domante.s1993@gmail.com*

AL metu patologiinių struktūrų randama ir viršutiniame keturkalnyje (*colliculus superior*), kuris svarbus inicijuojant akių judesius ir reguliuojant regimąjį erdvinį dėmesį bei kitas su tuo susijusias somomotorines užduotis [11]. Taip pat amiloido sankaupos randamos ir gumburo pagalvėje (*pulvinar thalami*), kuris susijęs su akių judesiu, tarp jų ir sakadiniu, reguliavimu [12]. Taigi, be kitų vizualinės sistemos funkcinių defektų, AL metu gali sutrikti ir akių judesių inicijavimas bei reguliavimas.

Tarp kitų požievinų struktūrų, susijusių su regos funkcija, pažymėtinas šoninis kelinis kūnas (*corpus geniculatum laterale*), kuriame persijungia nervai, nešantys informaciją iš tinklainės ganglinių ląstelių į aukštesnias žievės struktūras, tokias kaip pirminė regimoji žievė. Patologija šoniniame keliniam kūne gali būti svarbi vizualinių deficitų, atsirandančių AL metu, patogenezėje [13].

Nors pirminė ir asociacinė regimosios žievės pažeidžiamos sąlyginai nedaug, lyginant su kitomis smegenų struktūromis, vėlyvose ligos stadijose čia taip pat randamos amiloido ir neurofibrilinių tinklelių sankaupos [2]. Vizualinėje asociacinėje žievės srityje patologiinių sankaupų kiekis gali būti keliasdešimt kartų didesnis nei pirminėje regimojoje žievėje [14]. Verta paminėti, kad minėtų patologiinių struktūrų vizualinėje asociacinėje žievėje randama ne tik lengvo kognityvinio sutrikimo AL sergantiems pacientams, bet ir vyresnio amžiaus žmonėms, kuriems demencija nepasireiškia [15].

VIZUALINIS ALZHEIMERIO LIGOS VARIANTAS

Literatūroje neretai minimas vizualinis Alzheimerio ligos variantas – tai ligos atmaina, kai AL pirmiausia pasireiškia vizualinių funkcijų sutrikimu kartu su reliatyviai nesutrikusia atmintimi ir kitomis kognityvinėmis funkcijomis. Vizualinės AL metu pacientams gali pasireikšti disleksija, nepilna homoniminė hemianopsija, sutrikęs spalvinis regėjimas, simultagnozija. Atliekant MRT, stebima parietookcipitalinės žievės atrofija, taip pat PET ir SPECT vaizduose matomas minėtos srities hipometabolizmas arba hipoperfuzija [16]. Tiesa, parietookcipitalinės žievės atrofija gali pasireikšti ir dėl kitų ligų, tokių kaip kortikobazalinė degeneracija, demencija su Lewy kūneliais, subkortikinė gliozė bei Creutzfeldt-Jakobo liga, tačiau dažniausia šios atrofijos priežastis yra Alzheimerio liga [17].

Nors vizualinis AL variantas, kaip ir tipinė AL, dažniausiai paveikia vyresnio amžiaus žmones (per 65 m.), yra užfiksuota ir ankstyvos pradžios atvejų [17, 18]. Kadangi ligos pradžioje pasireiškia regėjimo sutrikimai, pacientai pirmiausia kreipiasi ne į neurologą, bet į oftalmologą, todėl šios specialybės gydytojams reikia būti budriems.

Toliau straipsnyje aptariami įvairūs su regos funkcijomis susiję tyrimai, kuriuose galima stebėti pokyčius AL metu.

ELEKTRORETINOGRAMOS POKYČIAI

Elektroretinograma – tai tyrimas, kurio metu matuojamas tinklainės neuroninių ir ne neuroninių ląstelių generuojamas elektrinis aktyvumas, atsirandantis tinklainei reaguojant į šviesos stimulus. Nors, palyginus su regos sukeltais potencialais, elektroretinogramos reikšmė, nustatinėjant regos sistemos pokyčius AL metu, yra mažiau ištyrinėta, visgi joje galima pastebėti būdingų AL pokyčių.

Statistiškai reikšmingi šabloninės elektroretinogramos (angl. *Pattern electroretinogram*, PERG) pokyčiai gali būti stebimi pacientams, sergantiems ankstyva AL stadija, net tada, kai turininis oftalmologinis ištyrimas neparodo pokyčių. PERG stebimas pailgėjęs implicitinis P50 bangos laikas bei P50 ir P95 bangų amplitudžių sumažėjimas [19]. Kadangi P95 banga yra tinklainės ganglinių ląstelių, o P50 – ganglinių ląstelių ir optinio nervo funkcijos rodiklis [20], šių bangų pakitimai indikuoja minėtų struktūrų disfunkciją. AL pacientų PERG stebimas ryškus N35–N50 ir N50–N95 bangų amplitudžių sumažėjimas bei N35, N50 ir N95 bangų implicitinių laikų uždelstumas [21].

TINKLAINĖS KRAUJOTAKOS POKYČIAI

Vienas iš rodiklių, atspindinčių tinklainės funkcionavimą ir integralumą, yra jos kraujotaka. Žinoma, kad, esant demencijai, transintrakrainės ultrasonografijos metu stebima susilpnėjusi smegenų kraujotaka [22]. Įdomu tai, kad AL metu taip pat nustatytas ir sumažėjęs tinklainės venų spindis bei jose sulėtėjusi kraujo tėkmė [23]. Kituose šaltiniuose minimas bendras gyslainės sluoksnio suplonėjimas AL pažeistose akyse, lyginant su sveikais panašaus amžiaus individais [7].

TINKLAINĖS STORIO POKYČIAI

Plačiai žinoma, kad AL metu pasireiškia tam tikrų smegenų dalių atrofija [16, 17]. Literatūroje aprašyti ir tinklainės nervinių ląstelių atrofijos požymiai AL metu. Tiriant optinės koherencijos tomografu AL sergančių pacientų tinklainę, stebimas viršutinio kvadranto tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio suplonėjimas, tačiau apatiniame, temporaliniame ir nazaliniame kvadrantuose nervinių skaidulų sluoksnio storis statistiškai reikšmingai nesiskiria nuo sveikos populiacijos [23]. Tačiau yra ir prieštaraujančių tam tyrimų rezultatų, pagal kuriuos nervinių skaidulų sluoksnis plonėja vienodai visose tinklainės dalyse [21, 24]. Visgi viršutinio tinklainės kvadranto skaidulų suplonėjimas galėtų padėti paaiškinti, kodėl AL metu dominuoja apatinio regos lauko pažeidimas. Būtent iš viršutinės tinklainės dalies yra nešama informacija apie apatinę regimojo lauko dalį. Egzistuoja ir kita teorija, pagal kurią, už apatiniosios regimojo lauko dalies pažeidimą yra atsakinga centrinė disfunkcija – aksonai iš viršutinės tinklainės dalies per parietalinę optinės radiacijos dalį projektuojasi į

pleištinį vingį (*gyrus cunealis*), o aksonai iš apatinės tinklainės dalies projektuoja į liežuvinį vingį (*gyrus lingualis*). Tiriant post mortem AL sergančiųjų smegenų preparatus, daugiau neurofibrilinių tinklelių ir amiloido plokštelių randama pleištiniam nei liežuviniam vingyje [25]. Šios dvi hipotezės – tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio suplonėjimo ir specifinės regimosios žievės vietos pažeidimo – papildo viena kitą, aiškinantis apatinio regos lauko pažeidimo mechanizmus.

SUKELTIEJI REGOS POTENCIALAI

AL metu pažeidžiami ir regimieji traktai, kuriais informacija sklinda iš regos nervų kryžmės į šoninius kelinus, bei optinė radiacija, kuria impulsai pasiekia pirminę regimąją žievę. Tai galima fiksuoti įvairiais elektroфизиologiniais tyrimais, pavyzdžiui, sukeltųjų potencialų tyrimu.

Tiriant šabloninius regos sukeltuosius potencialus (angl. *Pattern evoked visual potential*, PVEP), AL metu stebimas padidėjęs P100 bangos latentiskumas [19]. P100 banga atspindi bioelektrinę optinio nervo funkciją. Jos latentiskumo pakitimai AL metu gali nurodyti subkliniškus regos nervo pažeidimus, ypač kai oftalmologinio tyrimo rezultatai yra normalūs [26]. Tačiau literatūros duomenys yra prieštaringi. Kai kurie autoriai nurodo, kad sergančių AL ir sveikų kontrolinių subjektų sukeltasis potencialas P100 išlieka normalus [24].

PVEP AL metu stebimas pailgėjęs retinokortikalinis laikas (angl. *Retinocortical time*, RCT) [19]. Šis rodiklis atspindi postrenalinio vizualinio kelio būklę.

Šviesos blyksnio regos sukeltasis potencialas (angl. *Flash evoked visual potential*, FVEP) taip pat atspindi AL metu atsirandančius pokyčius. Jame stebimas uždelstas P2 komponentas [27].

SPALVŲ SKYRIMAS

Nustatyta, kad pacientai, sergantys AL, prasčiau skiria spalvas, nei jų bendraamžiai, kuriems demencija nepasireiškia. Spalvų skyrimo sunkumai nustatyti AL pacientams tiek tiriant tritano ašyje [28], tiek naudojant Farnsworth-Munsell 100 atspalvių testą [29], tiek taikant Ishihara bei PV-16 testus [30]. Šis sutrikimas pasireiškia tiek raudonos-žalios, tiek mėlynos-geltonos spalvų spektruose [29]. Skiriasi autorių nuomonės dėl spalvų skyrimo sutrikimo koreliacijos su AL sunkumo laipsniu – vieni tyrėjų teigimu, sutrikimo dydis tiesiogiai susijęs su pacientų MMSE (angl. *The Mini Mental State Examination*) įverčiu [29], kitų teigimu, tokios koreliacijos nėra [30].

Pasak autorių, spalvų skyrimo deficitas nėra vien kognityvinės disfunkcijos pasekmė, jis yra susijęs su pirminės regimosios žievės ir (ar) tinklainės ganglinių ląstelių pažeidimu [29]. Spalvų diskriminacija yra vizualinė funkcija, apibūdinanti gebėjimą tarpusavyje atskirti įvairius atspalvius. Šis gebėjimas yra minimaliai susijęs su kognity-

viniais gebėjimais, nes nereikalauja atpažinti ir įvardinti spalvas, o tik atskirti vieną nuo kitos. Todėl AL sergančiųjų pacientų spalvų skyrimo gebos sutrikimas leidžia įtarti pažeistą pirminę regimąją žievę ir (ar) vizualines subkortikines struktūras (tinklainės-šoninio kelinio kūno-pirminės regimosios žievės kelią). Kadangi spalvų skyrimas yra P kelio, kuris yra ventralinio vizualinio kelio dalis, funkcija, o jis prasideda dar tinklainės parvoganglinėse ląstelėse, neatmetama, kad spalvų skyrimo sutrikimas gali būti susijęs ir su pačios tinklainės ganglinių ląstelių pažeidimu, net neįtraukiant pirminės ar antrinės regimosios žievės [29].

JAUTRUMAS KONTRASTUI

AL metu dažniausiai stebimas statinio ir dinaminio jautrumo kontrastui sumažėjimas [28, 31–34], tačiau yra autorių, kurie šio pokyčio neaptinka [35]. Teigiama, kad sergantiems AL jautrumas aukštiesiems erdviniam dažniams pažeistas labiau, nei žemiems erdviniam dažniams [28]. Tyrėjų teigimu, jautrumas kontrastui sutrinka dar ankstyvose AL stadijose. Tai patvirtinta biopsijų rezultatais, kuriuose stebimas gausus iš Tau proteino sudarytų neurofibrilinių tinklelių susikaupimas 19-ajame Broadmano lauke – vizualinėje asociacinėje žievėje, dar nesant patologinių pokyčių hipokampe ar viduriniame temporaliniame vingyje [36].

Visgi, pokyčio koreliacijos su kognityvine pacientų būkle rezultatai įvairiose studijose skiriasi. Vieni autoriai teigia, kad jautrumo kontrastui sumažėjimas ne koreliuoja su pacientų atminties sutrikimais, bet pasižymi interokuline koreliacija [33]. Tai leistų daryti prielaidą, kad ankstyvieji regos pokyčiai ir aukštesnio lygio kognityviniai sutrikdymai yra tarpusavyje nepriklausomi. Be to, interokulinis perdavimas leistų įtarti, kad jautrumo kontrastui pokyčiai nėra susiję tik su magnoceliulinio kelio neuronų pažeidimu, bet apima platesnes žievės sritis. Tačiau kitų autorių teigimu, jautrumas kontrastui koreliuoja su bendra kognityvine būkle (*the Mini Mental State Evaluation*, MMSE, įverčiu) ir atminties būkle (*California Verbal Learning Test*, CVLT, įverčiu) [32]. Toks jautrumo kontrastui pokyčio ir AL bei kitų su demencija susijusių būklių – lengvo kognityvinio sutrikimo (*mild cognitive impairment*, MCI) ir kitų kognityvinių skundų – sąryšis net galėtų leisti kontrasto jautrumo sutrikimus naudoti kaip biomarkerį, siekiant aptikti ankstyvas AL stadijas.

REGOS SUTRIKIMŲ POVEIKIS KASDIENIAM PACIENTŲ GYVENIMUI

Regos sutrikimai AL metu gali gerokai apsunkinti pacientų kasdienes funkcijas ir taip pabloginti jų gyvenimo kokybę.

Literatūroje nurodoma, kad AL sergantys pacientai pasižymi mažesniu regos aštrumu [38], nei sveiki jų bendraamžiai. Regos aštrumo sutrikimas tiesiogiai koreliuoja su

MMSE įverčiu [28, 31]. Ši disfunkcija apsunkina kasdienį sergančiųjų AL gyvenimą [37].

Jautrumo kontrastui sutrikimai, būdingi AL, apsunkina tokias kasdienes veiklas kaip lipimas laiptais, skaitymas, rašymas, naudojimas įrankiais, kasdienė ruoša, veidų atpažinimas [37].

Dažnai AL pacientams sunku atskirti raides ir žodžius, todėl sutrinka jų gebėjimas skaityti [39]. Kai kuriais atvejais skaitymo funkciją gali palengvinti padidintas kontrastškumas tarp raidžių ir fono [40].

Pacientams, sergantiems AL, neretai kyla problemų suvokiant veidus ir juos identifikuojat [41]. Tai, kartu su AL metu pasireiškiančiais atminties sutrikimais, trikdo gebėjimą atpažinti artimuosius ir slaugančius žmones bei kelia didelių psichosocialinių problemų.

Nors, kai kurių autorių teigimu, sergančiųjų AL judesio suvokimas, atliekant paprastus vizualinius judesio suvokimo testus, yra normalus [42], visgi didesnė dalis studijų rodo, kad AL taip pat pažeidžia šią funkciją [39, 43]. Šios funkcijos apribojimas sutrikdo pacientų orientavimąsi erdvėje, judančių objektų atpažinimą. fMRT tyrimai parodo, kad sveikiems žmonėms, apdorojant su judesiu susijusius vaizdus, aktyviausiai dirba V5, viršutinė pakaušinė skiltelė (*lobulus parietalis superior*), parietookcipitalinė bei premotorinė žievė. Sergantiems AL, atliekant tas pačias užduotis, minėtose srityse stebima hipoaktyvacija, tačiau labiau įtraukiama apatinė momeninė skiltelė (*lobulus parietalis inferior*) ir papildomi smegenų regionai [43]. Šis aktyvumo pokytis gali būti paaiškintas bandymu kompensuoti hipoaktyvius smegenų regionus.

SMEGENŲ AKTYVUMO MODULIACIJOS

Funkcijos, susijusios su dorsalinio regimu keliu (okcipitaline ir parietaline žieve), tokios kaip judesio aptikimas ir regimųjų erdvių vaizdų apdorojimas [44], AL metu yra pažeidžiamos labiau, nei ventralinio regimojo kelio (okcipitotemporalinės žievės) funkcijos, tokios kaip objektų aptikimas ir atpažinimas [45].

Taikant funkcinį magnetinį rezonansą (fMRT), pastebėta, kad, atliekant kampų atskyrimo testą, tiek sergančiųjų AL, tiek kontrolinės grupės smegenyse stebimas aktyvumas viršutinėje momeninėje skiltelėje, taip pat frontalinėje ir okcipitotemporalinėje žievėse. Tačiau okcipitotemporalinėje žievėje AL pacientų aktyvumas yra didesnis, o viršutinėje momeninėje skiltelėje – mažesnis, nei panašaus amžiaus kontrolinės grupės [46]. Šiuos skirtumus galima paaiškinti AL metu pasireiškiančia atrofija (ypač viršutinėje pakaušinėje skiltelėje, kuri yra atsakinga už regimųjų dėmesį ir regimųjų erdvių vaizdų apdorojimą) ir dėl to labiau į procesą įsitraukiančiu ventraliniu vizualiniu keliu (okcipitotemporalinė skiltis).

Be to, didinant užduoties sudėtingumą, AL grupėje stebimas mažesnis signalo intensyvėjimas, palyginus su kontroline grupe, ypač apatinėje pakaušinėje skiltelėje, taip

pat priepieštiniame vingyje (*precuneus*) ir viduriniame pakauškauliniame vingyje (*gyrus occipitalis media*) – tai vienos iš sričių, kurios yra labiausiai pažeidžiamos AL metu. Tačiau AL grupėje stebimas aktyvumo padidėjimas dešiniojoje vidurinėje smilkininėje vagoje (*gyrus temporalis media dexter*). Tai rodo, kad kitos smegenų sritys gali siekti iš dalies kompensuoti AL metu atsirandančią dorsalinio vizualinio kelio disfunkciją [47].

Taip pat pastebėta, kad cholinesterazės inhibitorius fizostigminas didina fMRT BOLD signalus sergančiųjų AL funkciškai paveiktoje ekstrastriatinėje ir frontoparietalinėje žievėje. Tai galima paaiškinti tuo, kad cholinesterazės inhibitorius laikinai iš dalies kompensuoja AL metu atsirandantį acetilcholino trūkumą. Įdomu tai, kad sveikai kontrolinei grupei pavartojus fizostigmino, tose pačiose srityse žievėje stebimi sumažėję atsakai [48].

AL SANTYKIS SU KITOMIS AKIŲ LIGOMIS

Literatūroje neretai nurodoma, kad amžine geltonosios dėmės degeneracija sergantys žmonės turi padidėjusią riziką susirgti AL bei kitais kognityvines funkcijas pažeidžiančiais sutrikimais [50]. Tai grindžiama tuo, kad abi patologijos pasižymi bendrais genetiniais rizikos faktoriais, susijusiais su ApoE ir komplemento faktoriumi H [2]. Tačiau neseniai atlikta didelė kohortinė studija rodo, kad amžinė geltonosios dėmės degeneracija nėra susijusi su padidėjusia AL ar demencijos rizika, nors jos ir turi bendrą rizikos faktorių bei patomorfologinių požymių [51].

IŠVADOS

Nors Alzheimerio liga dažniausiai pasireiškia demencija, regos pažeidimai taip pat nėra reti. Dažniausiai pasireiškia sumažėjęs regos aštrumas, sutrikęs gebėjimas skirti spalvas, kontrastą, judančius objektus, pažeidžiami kompleksiški su rega susiję gebėjimai. Struktūriniuose ir funkcinuose regos sistemos tyrimuose stebimi būdingi pakitimai. Todėl reikalingas šeimos gydytojų, oftalmologų ir neurologų budrumas bei ankstyva regos sutrikimų ir potencialaus jų ryšio su Alzheimerio liga diagnostika.

Literatūra

1. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* 2016; 12(4): 459–509.
2. Albers MW, Gilmore GC, Kaye J, Murphy C, Wingfield A, Bennett DA, et al. At the interface of sensory and motor dysfunctions and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2015; 11(1): 70–98.
3. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005–2010. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012; 71(4): 266–73.
4. Scheltens P, et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 2016; 388: 505–17.

5. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011; 1(1): a006189. doi: 10.1101/cshperspect.a006189.
6. Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol* 2011; 70(11): 960–9.
7. Tsai Y, Lu B, Ljubimov AV, Girman S, Ross-Cisneros FN, Sadun AA, et al. Ocular changes in TgF344-AD rat model of Alzheimer's disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(1): 523–34.
8. Koronyo-Hamaoui M, Koronyo Y, Ljubimov AV, Miller CA, Ko MK, Black KL, et al. Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer's patients and noninvasive in vivo optical imaging of retinal plaques in a mouse model. *Neuro Image* 2011; 54: S204–17.
9. Aruoma OI, Jen SSM, Watts HR, George J, Gentleman SM, Anderson PJB, et al. Acute and chronic effects of intravitreally injected β -amyloid on the neurotransmitter system in the retina. *Toxicology* 2009; 256(1–2): 92–100.
10. Musiek ES, Xiong DD, Holtzman DM. Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer disease. *Exp Mol Med* 2015; 47(3): e148.
11. Wolf AB, Lintz MJ, Costabile JD, Thompson JA, Stubblefield EA, Felsen G. An integrative role for the superior colliculus in selecting targets for movements. *J Neurophysiol* 2015; 114(4): 2118–31.
12. Berman RA, Wurtz RH. Functional identification of a pulvinar path from superior colliculus to cortical area MT. *J Neurosci* 2010; 30(18): 6342–54.
13. Chang LYL, Lowe J, Ardiles A, Lim J, Grey AC, Robertson K, et al. Alzheimer's disease in the human eye. Clinical tests that identify ocular and visual information processing deficit as biomarkers. *Alzheimers Dement* 2014; 10(2): 251–61.
14. Lewis DA, Campbell MJ, Terry RD, Morrison JH. Laminar and regional distributions of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in Alzheimer's disease: a quantitative study of visual and auditory cortices. *J Neurosci* 1987; 7(6): 1799–808.
15. McKee AC, Au R, Cabral HJ, Kowall NW, Seshadri S, Kubilus CA, et al. Visual association pathology in preclinical Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65: 621–30.
16. Kaeser P-F, Ghika J, Borruat FX. Visual signs and symptoms in patients with the visual variant of Alzheimer disease. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2015 Dec [cited 2016 Dec 3]; 15(1). Available from: bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886-015-0060-9
17. Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. Posterior cortical atrophy. *Lancet Neurol* 2012; 11(2): 170–8.
18. Charles RF, Hillis AE. Posterior cortical atrophy: clinical presentation and cognitive deficits compared to Alzheimer's disease. *Behav Neurol* 2005; 16(1): 15–23.
19. Krasodomska K, Lubiński W, Potemkowski A, Honczarenko K. Pattern electroretinogram (PERG) and pattern visual evoked potential (PVEP) in the early stages of Alzheimer's disease. *Doc Ophthalmol* 2010; 121(2): 111–21.
20. Holder GH. The pattern electroretinogram. In: Heckenlively JR, Arden GB, eds. *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision*. 2nd ed. Cambridge: MIT Press, 2006; 341–51.
21. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol* 2001; 112(10): 1860–7.
22. Ruitenberg A, den Heijer T, Bakker SLM, van Swieten JC, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: The Rotterdam study. *Ann Neurol* 2005; 57(6): 789–94.
23. Berisha F, Fekete GT, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(5): 2285.
24. Iseri PK, Altinas Ö, Tokay T, Yüksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol* 2006; 26(1): 18–24.
25. Armstrong RA. Visual field defects in Alzheimer's disease patients may reflect differential pathology in the primary visual cortex. *Optom Vis Sci* 1996; 73: 677–82.
26. Bodis-Wollner I, Antal A. Optic nerve and central nervous system dysfunctions: Parkinson's disease and multiple sclerosis. In: Heckenlively JR, Arden GB, eds. *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision*. 2nd ed. Cambridge: MIT Press, 2006; 867–88.
27. Tartaglione A, Spadavecchia L, Maculotti M, Bandini F. Resting state in Alzheimer's disease: a concurrent analysis of Flash-Visual Evoked Potentials and quantitative EEG. *BMC Neurol* 2012; 12(1): 1.
28. Salobar-Garcia E, de Hoz R, Rojas B, Ramirez AI, Salazar JJ, Yubero R, et al. Ophthalmologic psychophysical tests support OCT findings in mild Alzheimer's disease. *J Ophthalmol* 2015; 2015: 1–10.
29. Salamone G, Di Lorenzo C, Mosti S, Lupo F, Cravello L, Palmer K, et al. Color discrimination performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 27(6): 501–7.
30. Pache M, Smeets CH, Gasio PF, Savaskan E, Flammer J, Wirz-Justice A, et al. Colour vision deficiencies in Alzheimer's disease. *Age Ageing* 2003; 32(4): 422–6.
31. Nolan JM, Loskutova E, Howard AN, Moran R, Mulcahy R, Stack J, et al. Macular pigment, visual function, and macular disease among subjects with Alzheimer's disease: an exploratory study. *J Alzheimers Dis* 2014; 42(4): 1191–202.
32. Risacher SL, WuDunn D, Pepin SM, MaGee TR, McDonald BC, Flashman LA, et al. Visual contrast sensitivity in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and older adults with cognitive complaints. *Neurobiol Aging* 2013; 34(4): 1133–44.
33. Kéri S, Antal A, Kálmán J, Janka Z, Benedek G. Early visual impairment is independent of the visuocognitive and memory disturbances in Alzheimer's disease. *Vision Res* 1999; 39(13): 2261–5.
34. Cronin-Golomb A, Rizzo JF, Corkin S, Growdon JH. Visual function in Alzheimer's disease and normal aging. *Ann NY Acad Sci* 1991; 640(1): 28–35.
35. Rizzo M, Nawrot M. Perception of movement and shape in Alzheimer's disease. *Brain* 1998; 121: 2259–70.
36. Guillozet AL, Weintraub S, Mash DC, Mesulam MM. Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2003; 60(5): 729–36.
37. Szlyk JP, Seiple W, Fishman GA, Alexander KR, et al. Perceived and actual performance of daily tasks: relationship to visual function tests in individuals with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 2001; 108(1): 65–75.

38. Uhlmann RF, et al. Visual impairment and cognitive dysfunction in Alzheimer's disease. *J Gen Intern Med* 1991; 6(2): 126-32.
39. Velarde C, Perelstein E, Ressmann W, Duffy CJ. Independent deficits of visual word and motion processing in aging and early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2012; 31(3): 613-21.
40. Gilmore GC, Thomas CW, Klitz T, et al. Contrast enhancement eliminates letter identification speed deficits in Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 1-11.
41. Lavallée MM, Gandini D, Rouleau I, Vallet GT, Joannette M, Kergoat MJ, et al. A qualitative impairment in face perception in Alzheimer's disease: evidence from a reduced face inversion effect. *J Alzheimers Dis* 2016; 51(4): 1225-36.
42. Landy KM, Salmon DP, Galasko D, Filoteo JV, Festa EK, Heindel WC, et al. Motion discrimination in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Neurology* 2015; 85(16): 1376-82.
43. Thiyagesh SN, Farrow TFD, Parks RW, Accosta-Mesa H, Young C, Wilkinson ID, et al. The neural basis of visuospatial perception in Alzheimer's disease and healthy elderly comparison subjects: An fMRI study. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2009; 172(2): 109-16.
44. Haxby JV, Grady CL, Horwitz B, Ungerleider LG, Mishkin M, Carson RE, et al. Dissociation of object and spatial visual processing pathways in human extrastriate cortex. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88(5): 1621-5.
45. Canário N, Jorge L, Loureiro Silva MF, Alberto Soares M, Castelo-Branco M. Distinct preference for spatial frequency content in ventral stream regions underlying the recognition of scenes, faces, bodies and other objects. *Neuropsychologia* 2016; 87: 110-9.
46. Prvulovic D, Hubl D, Sack AT, Melillo L, Maurer K, Frölich L, et al. Functional imaging of visuospatial processing in Alzheimer's disease. *Neuro Image* 2002; 17(3): 1403-14.
47. Vannini P, Lehmann C, Dierks T, Jann K, Viitanen M, Wahlund L-O, et al. Failure to modulate neural response to increased task demand in mild Alzheimer's disease: fMRI study of visuospatial processing. *Neurobiol Dis* 2008; 31(3): 287-97.
48. Bentley P, Driver J, Dolan RJ. Cholinesterase inhibition modulates visual and attentional brain responses in Alzheimer's disease and health. *Brain* 2008; 131(2): 409-24.
49. Alexander GE, Chen K, Pietrini P, Rapoport SI, Reiman EM. Longitudinal PET evaluation of cerebral metabolic decline in dementia: a potential outcome measure in Alzheimer's disease treatment studies. *Am J Psychiatry* 2002; 159(5): 738-45.
50. Clemons TE, Rankin MW, McBee WL. Cognitive impairment in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report No. 16. *Arch Ophthalmol* 2006; 124(4): 537-43.
51. Keenan TDL, Goldacre R, Goldacre MJ. Associations between age-related macular degeneration, Alzheimer disease, and dementia: record linkage study of hospital admissions. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(1): 63.

D. Sakalauskaitė, G. Kaubrys

VISUAL DISTURBANCES IN ALZHEIMER'S DISEASE

Summary

Although cognitive impairment is the most common symptom of Alzheimer's disease, sensory systems including visual system are also affected. Also, a visual variant of Alzheimer's disease exists. In this article, anatomical and functional changes of the visual system related to Alzheimer's disease are discussed. Also, the most typical visual disturbances connected to Alzheimer's disease are described. These impairments include decreased visual acuity, colour discrimination and contrast sensitivity, impaired motion processing, and other associated abilities.

Keywords: Alzheimer's disease, visual system.

Gauta:
2016 12 01

Priimta spaudai:
2016 12 08