

阿尔茨海默病视功能损伤及机制研究进展

桑青¹, 卢艳²

基金项目:北京市科委首都特色(No. Z141107002514116)

作者单位:¹(100053)中国北京市,首都医科大学宣武医院眼科;²(100038)中国北京市,首都医科大学附属北京世纪坛医院

作者简介:桑青,在读硕士研究生,研究方向:青光眼、神经眼科。

通讯作者:卢艳,博士,教授,主任医师,研究方向:青光眼、神经眼科. lousielu1964@163.com

收稿日期:2018-01-28 修回日期:2018-05-11

Progress on the visual dysfunction after Alzheimer's disease and its mechanism

Qing Sang¹, Yan Lu²

Foundation item: Capital Features of Beijing Science and Technology Commission (No. Z141107002514116)

¹Department of Ophthalmology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; ²Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Correspondence to: Yan Lu. Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China. lousielu1964@163.com

Received:2018-01-28 Accepted:2018-05-11

Abstract

• Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease and is the most common type of dementia. It impairs the quality of life of a person and their family, posing a serious economic and social threat in developed countries. A high degree of clinical suspicion is needed to correlate problems in cognition with the changes in the eye. But relations between sensory functions and Alzheimer's disease are still under explored. When function of cognitive decline, patients perceive the world around them with their visual sense, while the brain can't integrate the sensory information to understand the surrounding environment. Visual dysfunction has long been recognized as a manifestation of Alzheimer's disease (AD). To further explore the changes in its visual function, it is now reviewed in various literatures to explain the visual impairment of patients with Alzheimer's disease.

• KEYWORDS: Alzheimer's disease; visual function; impairment

Citation: Sang Q, Lu Y. Progress on the visual dysfunction after Alzheimer's disease and its mechanism. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(6):1059-1063

摘要

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是神经退行性疾病,是痴呆最常见的类型。患者的个人生活质量受到了严重的影响,给其家庭和整个社会带来了较大的经济和社会负担。认知障碍的患者会出现一些与认知能力下降相关的眼科改变。但目前视功能与AD之间的关系仍未得到充分研究。当认知能力下降时,患者会用其视觉等感官感知周围的世界,然而大脑却无法将感知的信息整合到一起理解周围的环境。由于视功能损伤为AD患者感官功能损伤中较为明显的一种,对其损伤的认识能够帮助我们对AD患者进行早期诊断。为了进一步探究其视功能变化,现通过各种文献复习,对AD患者视功能损伤及其机制进行综述。

关键词:阿尔茨海默病;视功能;损伤

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.6.18

引用:桑青,卢艳. 阿尔茨海默病视功能损伤及机制研究进展. *国际眼科杂志* 2018;18(6):1059-1063

0 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年人中最常见的神经系统退行性变,其发生与发展除了与年龄相关外,与遗传也具有一定相关性。AD目前的病理生理机制未明。现主流观点认为AD的主要病理特点包括大脑胆碱能功下降、老年斑(又称淀粉样蛋白, $A\beta$ 斑)、神经纤维缠结、tau蛋白磷酸化和淀粉样血管病变等。轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)指介于正常神经退行性变与AD之间的一种认知能力下降状态,表现为与年龄和教育程度不相称的认知功能减退,但不影响日常生活能力,并尚未达到痴呆的临床诊断标准^[1]。据报道,目前有超过4680万人受到AD的影响,且每年的医疗花费超过8180亿美元,估计2050年将有1.3亿AD患者^[2]。出现临床症状后期预期寿命约为8.5a^[3]。患者早期会出现记忆力下降,记忆力主要以短期记忆为主,学习能力有所下降,身体和脑的协调性也降低,随着病情的加重,患者会出现较大幅度情绪波动、对人和事易产生攻击性,还出现谵妄、长期记忆能力丧失等症状,随着患者这些身体功能的丧失,患者会丧失独立生活的能力,并逐渐脱离家庭和社会。随着人口老龄化的到来,越来越多的人会深受其扰。如果可以对其进行早期诊断,将是医学领域的一个重大突破。长期以来,视功能障碍一直被认为是AD的一种重要临床表现,并且出现在部分AD患者的早期症状中。以往我们认为AD患者的视功能损伤是由于脑组织的病理损伤所导致的,最近多项新的研究利用全新的检查方法对AD患者的眼底进行检查发现,AD患者的视功能损伤很可能是由视网膜的损伤直接导致的。事实上,视网膜的这种AD特征性病理损伤及

其检测手段在将来如果得到应用,也许可以成为人群大规模筛查AD的检查方法。目前学者们已经关注到AD患者的认知障碍与视功能损伤的变化联系。绝大多数AD患者在发病早期均会出现视力下降,而这种视力下降进一步影响了患者和家属的生活质量。其视功能损伤主要表现在视力、瞳孔反应、视野、固视、对比敏感度、颜色视觉、立体视觉及视觉灵敏度、人脸识别等方面^[4]。在未来的研究发展过程中,也许会有视功能损伤的新发现,例如视觉记忆的缺失和幻视等^[5]。本文针对AD患者的视功能损伤进行总结,并探讨其在将来是否有可能作为AD诊断的检查手段之一。

1 对比敏感度

AD早期即可出现对比敏感度的下降^[6-8]。在AD患者中研究发现,前皮质的病理变化可能是导致视功能损伤的机制。视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)层中大细胞性和小细胞性神经节细胞可以从两种通路导致色觉和对比敏感度的损伤:(1)小细胞通路:小细胞性神经节细胞相比于其他类型的RGC数量更多,其功能主要是辨别图形和颜色,尤其是针对于低时间频率和高空间频率;(2)大细胞通路:大细胞性神经节细胞较大且数量较少,主要是针对高时间频率和低空间频率。第三种神经节细胞为koniocellular RGC,这种细胞较小细胞性神经节细胞体积大,其主要是接收感知短波光谱,所以其主要负责蓝色至黄色之间光谱的色觉辨识。在对AD患者的研究中已经发现,在脑组织中尚未出现AD相关老年斑及神经纤维缠结等病理改变之前,大细胞性神经节细胞相关通路的损伤就已经出现^[9]。这些目前认为可能是AD患者出现色觉和对比敏感度等视功能损伤的机制^[10-13]。AD患者的视觉损伤,尤其是对蓝色的辨识有所降低^[14]。但也有研究认为AD患者的色觉异常与光谱并无明显相关性^[15]。尽管目前研究认为AD患者视功能的损伤主要是由于神经节细胞的丢失所造成的,最终导致对比敏感度下降及色觉通路的损伤^[13,16-17],并且与患者的认知障碍密切相关^[18]。随着新型OCT的问世,目前已有学者开始探究黄斑区神经节细胞的损伤是否也在AD患者的视功能损伤机制中具有一定作用。大量动物和人类的研究表明,AD相关性视觉敏感度的下降是通过乙酰胆碱信号来实现的^[19]。许多研究都发现AD患者的视觉敏感度与正常对照组没有显著差别^[20]。但环境亮度会影响AD患者的视觉敏感度,在环境较暗的情况下,AD患者的视觉敏感度会下降^[21]。有研究表明,AD患者与年龄相匹配的正常人比较发现,其在低光线环境及低空间频率下辨识图片能力下降^[22]。我们可以用检查设备检测不同空间频率的对比敏感度的下降^[23]。这种功能的损伤使得AD患者的生活质量进一步下降,且造成了其自主生活困难,患者更容易摔倒,骨折发生率明显升高^[24]。在检查中发现,AD患者的对比敏感度较正常对照组相比下降得较为明显,且一般的手段即可检测到,在临床上较易执行,并且这种对比敏感度的下降在AD的发病早期即可出现^[25]。AD患者的阅读速度较正常人显著减慢,这可能也与其对比敏感度的下降有关^[26]。也有研究表明,AD患者的阅读时间显著延长^[27]。鉴于对比敏感度可以利用眼科常规检查在临床上应用,因此此种检查手段在将来可能作为AD相关神经退行性变的标志性特征之一,并且为首发特征之一。

2 视野

神经补偿机制的提出解释了AD患者双眼视野自我保护机制。而相似的机制也可以用于一些先天性和营养不良性疾病。目前在遗传性视觉缺陷的患者中发现,双眼锥体特异性视觉诱发电位在双眼的振幅优于单眼锥体特异性视觉诱发电位,提示此机制在视觉缺陷中的保护作用^[28]。AD患者会出现视野损伤,且视野损伤与其病程发展呈正相关性,研究表明AD患者的视野检查中对视标的敏感性相对于正常对照组下降^[29]。AD患者的视野损伤可能是由于A β 斑在视网膜的沉积导致了神经退行性变和突触功能障碍^[30]。在一项AD患者与匹配的正常对照人群的对比检查表明,其自动视野仪检查结果显示AD患者的下方视野敏感性下降,并且其下降程度与其病程呈正相关,视野缺损的常发部位是鼻下区域或者是颞下区域,还有部分患者的中心视野也受到影响^[29]。除此之外,倍频技术检查也发现,AD患者的视野较正常对照组有所下降^[31]。但部分AD患者视野检查时配合度较差,较难获得准确的检查结果,所以要想将其作为诊断手法,仍需进一步改善检查手段和仪器。

3 立体视觉

立体视觉是指利用双眼视觉对物体的深度和三维结构的捕捉与整合能力。深度觉是用眼来辨别物体的空间方位、深度、凸凹等相对位置的能力。AD患者的立体视和深度视觉的损伤可能与患者的认知功能下降有关,但也有学者提出不同的看法^[32]。研究表明,AD患者的立体视功能受损与简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)评分具有相关性^[33]。根据相关研究表明,约有50%的AD患者立体视觉受损^[34]。约有50%AD患者和33%轻度认知障碍患者具有运动知觉损伤^[35]。一项利用视野敏感装置为AD患者行相关检查时发现,44%的患者具有显著的视觉敏感度损伤^[32]。并且在AD患者视网膜结构和功能损伤的研究中还发现,视网膜的结构和其他功能也出现了相应的损害,包括视网膜神经节细胞的丢失和变薄^[36]、异常的视网膜电图^[37]、视网膜血流的减少^[38]。在人与动物实验中均证实,与脑组织类似,AD的典型病理变化A β 斑的沉积也出现在视网膜^[39]。鉴于AD患者的这种表现,在将来其有可能作为AD的诊断依据之一。

4 色觉异常

辨色能力是机体对色彩的辨识能力,是一种视觉功能,这种视觉功能最低限度地依赖于认知功能,与特定的神经通路有关,Köllner^[40]最先提出AD患者的色觉会出现异常,而且这种视功能从蓝光至黄光光谱的损伤与其视网膜的损伤区域有关,从红光至绿光谱的功能损伤与其视神经病变有关。然而也有学者提出了相反的意见,表明AD患者的色觉损伤在不同的颜色光谱并无特异性^[41],并且这几种功能损伤与简易精神量表并无相关性。AD患者的色觉损伤机制目前仍存在争议,是否可作为其特征性表现还有待更深入的研究。

5 眼球运动

AD患者在眼球自主运动的起始阶段会出现潜伏期延长的现象,使其眼球运动速度减慢,从而导致其固视丢失、视物方向错误和视觉追随能力差等。目前阅读困难已经成为AD人群一个普遍存在的问题。而有学者认为

阅读困难与其眼球运动异常有关,且这种异常可能与患者的认知功能下降具有相关性^[42]。这种固视丢失和动态视觉能力差被认为与AD患者大脑皮质和脑干的损伤相关。虽然眼球运动异常的特性和规律仍为未知,但AD患者的这一眼部异常特征仍有希望在将来作为AD患者的诊断检查项目之一,此需要更多更深入的研究^[43]。但也有部分研究提出了不同的结果,认为AD患者的识别、定位及目标搜索能力与正常对照组没有显著的区别,但其对比敏感度与正常对照组显著不同^[44]。AD患者有眼球运动功能的异常和注视功能的下降。由于其反射性眼球扫视能力的下降导致其无法固定注视目标物体。有研究表明,利用眼球追随软件对AD患者和正常对照组人群检查发现,AD患者的眼球反应能力下降^[45]。除此之外,还有研究表明AD患者的眼球运动起始的潜伏期时间延长^[46]。尤其是在相反的扫视方向对患者进行检查时,这种结果更为显著,因此将来有望成为AD诊断依据之一。

6 运动捕捉能力

运动视觉感知是指在日常生活中对运动物体的速度和方向的感知能力。一般来说,视觉捕捉是将目标对象在包含有干扰项的复杂环境中搜索出来。已有报道支持以上观点,AD患者在搜索困难时,瞳孔扩张的程度变得更大,这表明他们在对资源进行搜索时,会花费更多的注意力,这就对大脑对视觉的处理提出了更大的时间和空间需求。AD患者与正常对照组相比,对于运动物体的感知检测阈值提高,并且提高的程度与其病情程度呈正相关^[47]。还有相关运动视觉研究表明,AD患者在时间和空间频率上更易产生疲劳^[48]。探索性眼球运动在AD患者的眼球运动功能异常中容易检测^[45]。AD患者在对目标的搜索过程中,眼球运动所呈现的变化与注意力受损程度一致。AD患者对动态物体的捕捉能力下降也是与其病情严重程度相关的表现,研究揭示这种损伤归因于大细胞通路的选择性损伤,AD患者的视觉搜索能力的下降与在双侧顶叶、枕叶、楔前叶、颞叶与额叶部灰质的减少有密切关系^[48]。鉴于AD患者普遍存在运动捕捉能力的下降,其在将来有望成为其诊断依据之一。

7 瞳孔反应

瞳孔的大小和对光反应是由虹膜括约肌与瞳孔开大肌之间的作用平衡来调控的。而虹膜括约肌受胆碱能受体副交感神经的影响,瞳孔开大肌是由源于颈上神经节去甲肾上腺素受体的节后交感神经系统产生的神经支配^[49]。曾有学者利用散瞳试验为AD患者检测其胆碱能受体功能损伤的情况^[50]。中枢神经系统胆碱能受体的损失导致了周围神经系统的胆碱能受体上调及其敏感性的增强或对胆碱能受体拮抗剂的敏感性降低。中枢胆碱能耗竭导致外周受体上调,从而使机体对胆碱能激动剂产生过敏反应,或对胆碱能拮抗剂的敏感性降低。孔的大小主要取决于对非认知因素的反应,最明显的是光等物理刺激引起的变化。这些扩张和收缩本质上是生理性的反应,并通过自主神经系统控制,但是在对任务的认知期间,瞳孔大小的系统改变表明中枢神经系统也会影响瞳孔反应。脑组织中的蓝核负责肾上腺素能瞳孔开大肌的信号传入神经,由于AD患者脑组织的损伤而导致其对于低药物浓度的散瞳剂反应较差^[51]。但这项研究的

结论在后续20a的相关研究中并未进一步得到证实,所以尚存在争议^[52]。由于AD患者胆碱能系统的损伤,其瞳孔光反射会发生异常。AD患者在室内光线突然增强或者在闪光下会出现瞳孔光反射程度减小的情况,并被认为是AD的临床体征之一^[53]。虽然AD患者的瞳孔光反射异常,但与正常对照组人群差异不大,这就需要进一步研发灵敏度更高的检查设备,例如使用视网膜神经节细胞更敏感的彩光^[54],或者是利用逐渐增强的慢频闪光来提高AD患者与正常对照人群的反应速度^[55]。Bittner等^[56]得出结论,多次闪光刺激导致的光反射系统的疲劳可以使AD和MCI患者的瞳孔缩小及振幅下降,与正常对照组相比更为显著,并与认知功能测试评分(MMSE)具有相关性。因此瞳孔光反射在将来也许可以成为AD患者诊断的检查手段之一,但服用胆碱酯酶抑制剂之类的药物是否能消除这种变化还有待观察。当然,仍需要更多的研究来进一步确立这种检查技术的可靠性和可重复性。但也有研究表明瞳孔大小及瞳孔光反射异常不仅在AD患者中可以出现,在部分健康老年人及其他神经系统性疾病中也可见到^[57]。部分视功能损伤用视觉诱发电位可检测到,但到目前为止其他种类的视功能损伤用电生理检查还无法检测到,但可以从视神经退行性变中得到线索。有人指出AD患者图形视网膜电图(pERG)潜伏期延长^[58]。也有人指出AD患者图形视觉诱发电位检查结果与正常对照组无显著性差别,且与MMSE评分无相关性^[59]。综上所述,对于AD患者的瞳孔异常仍有争议,但主流观点认为将来其很有可能作为诊断依据之一。

8 视力改变

有研究显示,AD患者认知障碍的发生率和患者视力改变的发生率之间存在显著相关性,他们通过对患者进行认知测验,发现患者的认知测验评分的高低与视力下降幅度的大小有很强的关联性^[60]。Uhlmann等^[61]对轻度AD患者进行研究发现,患者患AD的程度越高,患者视力下降的程度也越高,疾病的严重程度与患者视力下降的程度呈正相关。针对认知障碍与视力下降有关这一观点,相关学者提出了两种理论假设:(1)“共同要素”理论:此理论认为视力下降患者的认知测试分数降低是由于患者存在真正的认知功能障碍;(2)“认知资源”理论:该理论指出受试者的视力下降影响了他们观察、分析和解释测试内容的能力^[62]。可以看出AD患者确实会出现视力下降,但其机制及在将来是否可以作为AD的诊断依据之一,仍需进一步的深入研究。

9 昼夜节律

AD相关视功能损伤研究的同时,有研究也发现视网膜的昼夜节律变化与其视网膜神经退行性变有相关性。RGC及 β 斑的损失可以使患者的昼夜节律紊乱,从而导致患者睡眠减少。并且这与之前的观点有所不同,先前认为AD患者的视功能和眼部损伤是由于颅内病理变化导致的,但新的研究表明,患者的这些损害很可能是由于眼底的病理变化而直接导致的,例如 β 斑、tau蛋白磷酸化、神经退行性变、视神经萎缩、血管功能退化等^[63]。但是AD患者的昼夜节律紊乱,目前还没有找到统一的标准来为其定性定量检测,尚无法作为其诊断依据之一。

10 小结

综上所述,AD患者确实会出现对比敏感度、色觉、视力、视野、立体视、视觉捕捉能力、瞳孔、昼夜节律等损伤,且这些功能的损伤严重影响了患者的生活质量,并给其家庭及社会带来了极大的负担。AD患者的眼部损伤不仅应作为重要的临床表现,更应该作为其治疗的目标之一。我们可以对AD患者的这些视功能损伤进行整合,并探讨其在AD诊断过程中的意义,以探讨全新的、更为可行简易的诊断方法。帮助AD患者进行早期诊断,可使患者和家庭受益。同时,应该结合其视功能损伤进行治疗,同时治疗其眼部损害可以大大提高生活质量。而这些改变能否在将来作为AD的诊断方法之一,仍需进一步研究。

参考文献

- 1 Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2011;364(23):2227-2234
- 2 孔祥怡,石锴,赵晴.阿尔茨海默病血液标志物研究进展. *中国老年学* 2016;36(5):1260-1263
- 3 Chertkow H. Diagnosis and treatment of dementia: Introduction. Introducing a series based on the third Canadian consensus conference on the diagnosis and treatment of dementia. *Can Med Assoc J* 2008;178(3):316-321
- 4 Rizzo M, Nawrot M. Perception of movement and shape in Alzheimer's disease. *Brain* 1998;121(12):2259-2270
- 5 Murgatroyd C, Prettyman R. An investigation of visual hallucinosis and visual sensory status in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16(7):709-713
- 6 Nolan JM, Loskutova E, Howard AN, et al. Macular pigment, visual function, and macular disease among subjects with Alzheimer's disease: an exploratory study. *J Alzheimers Dis* 2014;42(4):1191-1202
- 7 Gilmore GC, Cronin-Golomb A, Nearing SA, et al. Enhanced stimulus contrast normalizes visual processing of rapidly presented letters in Alzheimer's disease. *Vision Res* 2005;45(8):1013-1020
- 8 Risacher SL, Wudunn D, Pepin SM, et al. Visual contrast sensitivity in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and older adults with cognitive complaints. *Neurobiol Aging* 2013;34(4):1133-1144
- 9 Hof P, Morrison J. Quantitative analysis of a vulnerable subset of pyramidal neurons in Alzheimer's disease: II. Primary and secondary visual cortex. *J Comp Neurol* 1990;301(1):55-64
- 10 Laycock R, Crewther SG, Crewther DP. A role for the 'magnocellular advantage' in visual impairments in neurodevelopmental and psychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31(3):363-376
- 11 Martin PR, White AJ, Goodchild AK, et al. Evidence that blue-on cells are part of the third geniculocortical pathway in primates. *Eur J Neurosci* 1997;9(7):1536-1541
- 12 Solomon SG, Lennie P. The machinery of colour vision. *Nat Rev Neurosci* 2007;8(4):276-286
- 13 Kirby E, Bandelow S, Hogervorst E. Visual impairment in Alzheimer's disease: a critical review. *J Alzheimers Dis* 2010;21(1):15-34
- 14 Cronin-Golomb A, Sugiura R, Corkin S, et al. Incomplete achromatopsia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1993;14(5):471-477
- 15 Arnaoutoglou NA, Arnaoutoglou M, Nemtsas P, et al. Color perception differentiates Alzheimer's Disease (AD) from Vascular Dementia (VaD) patients. *Int Psychogeriatr* 2017;29(8):1355-1361
- 16 Marziani E, Pomati S, Ramolfo P, et al. Evaluation of retinal nerve

- fiber layer and ganglion cell layer thickness in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(9):5953-5958
- 17 Garcia-Martin E, Bambo MP, Marques ML, et al. Ganglion cell layer measurements correlate with disease severity in patients with Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol* 2016;94(6):e454-e459
- 18 Cronin-Golomb A, Gilmore GC, Nearing S, et al. Enhanced stimulus strength improves visual cognition in aging and Alzheimer's disease. *Cortex* 2007;43(7):952-966
- 19 Risacher SL, Wudunn D, Pepin SM, et al. Visual contrast sensitivity in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and older adults with cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2013;34(4):1133-1144
- 20 Lakshminarayanan V, Lagrave J, Kean ML, et al. Vision in dementia: contrast effects. *Neurol Res* 1996;18(1):9-15
- 21 Cormack FK, Tovee M, Ballard C. Contrast sensitivity and visual acuity in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(7):614-620
- 22 Lee YT, Pai MC. Recognition of personality familiar scenes in patients with very mild Alzheimer's disease: effects of spatial frequency and luminance. *J Alzheimers Dis* 2012;29(2):441-448
- 23 Pelli DG, Robson JG. The design of a letter chart for measuring contrast sensitivity. *Clin Vis Sci* 1988;2(3):187-199
- 24 Klein BEK, Moss SE, Klein R, et al. Associations of visual function with physical outcomes and limitations 5 years later in an older population: the Beaver Dam eye study. *Ophthalmology* 2003;110(4):644-650
- 25 Gilmore GC, Groth KE, Tomas CW. Stimulus contrast and word reading speed in Alzheimer's disease. *Exp Aging Res* 2005;31(1):15-33
- 26 Boucart M, Bubbico G, Szaffarczyk S, et al. Donepezil increases contrast sensitivity for the detection of objects in scenes. *Behav Brain Res* 2015;292:443-447
- 27 Passaume D, Di Giacomo D, Giubilei F. Reading latency of words and nonwords in Alzheimer's patients. *Cortex* 2000;36(2):293-298
- 28 Chang LY, Lowe J, Ardiles A, 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):251-261
- 29 Trick GL, Trick LR, Morris P, et al. Visual loss in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurology* 1995;45(1):68-74
- 30 Bateman R. Alzheimer's disease and other dementias: advances in 2014. *Lancet Neurol* 2015;14(1):4-6
- 31 Valenti DA. Alzheimer's disease: screening biomarkers using frequency doubling technology visual field. *ISRN Neurol* 2013;2013:989583
- 32 Lee CN, Ko D, Suh YW, et al. Cognitive functions and stereopsis in patients with Parkinson's disease and Alzheimer's disease using 3-dimensional television: a case controlled trial. *PLoS One* 2015;10(3):e0123229
- 33 Lee AG, Martin CO. Neuro-ophthalmic findings in the visual variant of Alzheimer's disease. *Ophthalmology* 2004;111:371-376
- 34 Mendola J, Cronin-Golomb A, Corkin S, et al. Prevalence of visual deficits in Alzheimer's disease. *Optom Vis Sci* 1995;72(3):155-167
- 35 Mapstone M, Steffenella TM, Duffy CJ. A visuospatial variant of mild cognitive impairment: getting lost between aging and AD. *Neurology* 2003;60(5):802-808
- 36 Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD, et al. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113(7):523-526

- 37 Blanks JC, Schmidt SY, Torigoe Y, *et al.* Retinal pathology in Alzheimer's disease. II. Regional neuron loss and glial changes in GCL. *Neurobiol Aging* 1996;17(3):385-395
- 38 Williams MA, McGowan AJ, Cardwell CR, *et al.* Retinal microvascular network attenuation in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)* 2015;1(2):229-235
- 39 Gupta VK, Chitranshi N, Gupta VB, *et al.* Amyloid beta accumulation and inner retinal degenerative changes in Alzheimer's disease transgenic mouse. *Neurosci Lett* 2016;623:52-56
- 40 Köllner H. Die Störungen Des Farbensinnes Ihre Klinische Bedeutung Und Ihre Diagnose. *Am J Med Sci* 1912;144(5):747
- 41 Salamone G, Di Lorenzo C, Mosti S, *et al.* Color discrimination performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27(6):501-507
- 42 Fernández G, Laubrock J, Mandolesi P, *et al.* Registering eye movements during reading in Alzheimer's disease: difficulties in predicting upcoming words. *J Clin Exp Neuropsychol* 2014;36(3):302-316
- 43 Molitor RJ, Ko PC, Ally BA. Eye movements in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2015;44(1):1-12
- 44 Javaid FZ, Brenton J, Guo L, *et al.* Visual and ocular manifestations of alzheimer's disease and their use as biomarkers for diagnosis and progression. *Front Neurol* 2016;7(3):55
- 45 Crawford TJ, Devereaux A, Higham S, *et al.* The disengagement of visual attention in Alzheimer's disease: a longitudinal eye-tracking study. *Front Aging Neurosci* 2015;7:118
- 46 Garbutt S, Matlin A, Hellmuth J, *et al.* Oculomotor function in frontotemporal lobar degeneration, related disorders and Alzheimer's disease. *Brain* 2008;131(5):1268-1281
- 47 Gilmore GC, Wenk HE, Naylor LA, *et al.* Motion perception and Alzheimer's disease. *J Gerontol* 1994;49(2):52-57
- 48 Kavcic V, Vaughn W, Duy CJ. Distinct visual motion processing impairments in aging and Alzheimer's disease. *Vision Res* 2011;51(3):386-395
- 49 Buckingham SD, Jones AK, Brown LA, *et al.* Nicotinic acetylcholine receptor signalling: roles in Alzheimer's Disease and Amyloid Neuroprotection. *Pharmacol Rev* 2009;61(1):39-61
- 50 Scinto LF, Daffner KR, Dressler D, *et al.* A potential noninvasive neurobiological test for Alzheimer's disease. *Science* 1994;266(5187):1051-1054
- 51 Hou RH, Samuels ER, Raisi M, *et al.* Why patients with Alzheimer's disease may show increased sensitivity to tropicamide eye drops: role of locus coeruleus. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;184(1):95-106
- 52 Frost S, Martins RN, Kanagasingam Y. Ocular biomarkers for early detection of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;22(1):1-16
- 53 Fotiou F, Fountoulakis KN, Tsolaki M, *et al.* Changes in pupil reaction to light in Alzheimer's disease patients: a preliminary report. *Int J Psychophysiol* 2000;37(1):111-120
- 54 Rukmini AV, Milea D, Baskaran M, *et al.* Pupillary responses to high-irradiance blue light correlate with Glaucoma Severity. *Ophthalmology* 2015;122(9):1777-1785
- 55 Ho CY, Troncoso JC, Knox D, *et al.* Beta-Amyloid, Phospho-Tau and Alpha-Synuclein Deposits Similar to Those in the Brain Are Not Identified in the Eyes of Alzheimer's and Parkinson's Disease Patients. *Brain Pathol* 2014;24(1):25-32
- 56 Bittner DM, Wieseler I, Wilhelm H, *et al.* Repetitive pupil light reflex: potential marker in Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis* 2014;42(4):1469-1477
- 57 Granholm E, Morris S, Galasko D, *et al.* Tropicamide effects on pupil size and pupillary light reflexes in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Int J Psychophysiol* 2003;47(2):95-115
- 58 Parisi V. Correlation between morphological and functional retinal impairment in patients affected by ocular hypertension, glaucoma, demyelinating optic neuritis and Alzheimer's disease. *Semin Ophthalmol* 2003;18(2):50-57
- 59 Iseri PK, Altinas O, Tokay T, *et al.* Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol* 2006;26(1):18-24
- 60 Tzekov R, Mullan M. Vision function abnormalities in Alzheimer disease. *Surv Ophthalmol* 2014;59(4):414-433
- 61 Uhlmann RF, Larson EB, Koepsell TD, *et al.* Visual impairment and cognitive dysfunction in Alzheimer's disease. *J Gen Intern Med* 1991;6(2):126-132
- 62 Jefferis JM, Mosimann UP, Clarke MP. Cataract and cognitive impairment: A review of the literature. *Br J Ophthalmol* 2011;95(1):17-23
- 63 Moncaster JA, Pineda R, Moir RD, *et al.* Alzheimer's disease amyloid-beta links lens and brain pathology in Down syndrome. *PLoS One* 2010;5(5):e10659