

眼科检查在阿尔茨海默病诊断中的研究进展

邬涵韵, 张黎

引用: 邬涵韵, 张黎. 眼科检查在阿尔茨海默病诊断中的研究进展. 国际眼科杂志 2020;20(6):1007-1010

基金项目: 重庆市科学技术委员会资助项目 (No. cstc2015jcsf10012-2)

作者单位: (400016) 中国重庆市, 重庆医科大学附属第一医院眼科 眼科学重庆市重点实验室 重庆市眼科研究所

作者简介: 邬涵韵, 在读硕士研究生, 研究方向: 斜弱视。

通讯作者: 张黎, 博士, 副教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 斜弱视. 1371206849@qq.com

收稿日期: 2019-09-24 修回日期: 2020-05-08

摘要

阿尔茨海默病(AD)是一种起病隐匿的神经系统退行性疾病,主要病理特征为 β 淀粉样蛋白(A β)沉积和细胞内高磷酸化tau蛋白。近年来,研究发现AD的表现不仅只存在于大脑,也存在于眼部,如视觉功能的损害、瞳孔的变化、晶状体中A β 的沉积、视网膜和脉络膜的变化等。这些眼部表现为AD的早期诊断提供了重要线索,具有积极的临床和社会意义。因此,本文就AD患者眼部的表现以及将其作为诊断和进展的生物标志物进行综述。

关键词: 阿尔茨海默病; 眼部表现; 生物标志物

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.6.18

Research progress of ophthalmic examination in the diagnosis of Alzheimer's disease

Han-Yun Wu, Li Zhang

Foundation item: Science and Technology Committee Project Supported by Chongqing (No.cstc2015jcsf10012-2)

Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; Chongqing Key Laboratory of Ophthalmology; Chongqing Institute of Ophthalmology, Chongqing 400016, China

Correspondence to: Li Zhang, Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; Chongqing Key Laboratory of Ophthalmology; Chongqing Institute of Ophthalmology, Chongqing 400016, China. 1371206849@qq.com

Received: 2019-09-24 Accepted: 2020-05-08

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a neurological degenerative disease that is insidious onset. The main pathological features are deposition of amyloid β (A β) and intracellular hyperphosphorylated tau protein. In recent years, studies have found that the manifestations of AD exist not only in the brain but also in the eyes, such as impaired visual function, changes in the pupil, A β

deposition in the lens, changes in the retina and choroid, and so on. These ocular manifestations provide clues to the early diagnosis of AD and have positive clinical and social significance. Therefore, this article reviews the ocular manifestations of AD and their use as biomarkers for diagnosis and progression.

• KEYWORDS: Alzheimer's disease; ocular manifestation; biomarker

Citation: Wu HY, Zhang L. Research progress of ophthalmic examination in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2020;20(6):1007-1010

0 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种初期难以察觉,起病隐匿的神经系统退行性疾病,临床上患者表现出记忆力、认知功能和社会功能的进行性下降。目前AD治疗的主要目的是延缓疾病的发展,提高生活质量,但是没有治愈的方法。研究表明,与AD相关的病理改变如 β 淀粉样蛋白(A β)沉积和细胞内的过度磷酸化在临床症状出现前约20a就已经出现,但是目前AD的诊断是基于临床和神经心理学检查,辅以神经影像学检查,确诊仍然依赖于死后脑组织的病理学检查。因此,找到简便经济的方法来早期诊断AD有助于及时干预疾病和提高患者的生活质量。

视网膜细胞与大脑有着相同的胚胎起源,这意味着它就是中枢神经系统的投射。此外,它们在血管系统、神经胶质细胞、神经递质系统和视觉皮质的连接性方面也是相似的。因此眼部的一些变化可以直接地反映大脑的变化,而且更方便、无创。目前越来越多的研究发现AD患者的病理变化不仅仅只存在于大脑,并且在眼部也有一定的表现。所以如果能通过非侵入性的眼部检查来早期诊断AD或在病程中提示疾病的进展,不仅有助于疾病的早期干预,还能改善患者的疾病管理和生活质量。

1 AD患者的视觉表现

1.1 对比敏感度 对比敏感度是指在一系列空间频率中识别物体的能力,通常使用图表^[1]或电子仪器来测试。有研究发现与年龄匹配的对照组相比,AD患者的视觉对比敏感度明显降低,甚至在AD的早期阶段对测试也很敏感^[2-3]。这表明即使在早期临床阶段,测量对比敏感度可能是AD检测、诊断有用的检测方法,但需要进一步的研究来帮助阐明观察到的对比敏感度缺陷的生物学基础。

1.2 视野缺损 Humphrey的自动视野检查应用于AD患者与年龄匹配的对照组之间的视野检查,结果显示,AD患者主要发生下半区视野区的缺损,而且这种缺损程度与痴呆程度相关^[4]。使用倍频技术(FDT)检测视野也发现,与年龄匹配的对照组相比,AD患者存在视野的缺损^[5]。也有研究发现AD患者视野的缺损可能归因于神经退行

性改变和突触功能障碍,并且特别是由于 A β 积累^[6]。

1.3 运动知觉 运动知觉是推断物体运动速度和方向的过程,对人体的日常功能和导航定位至关重要。研究发现,与年龄匹配的对照组相比,AD 患者检测运动方向的阈值明显较高,并且还发现痴呆严重程度、迷你精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)和运动敏感度之间也存在显著关系^[7]。另一项研究着眼于视觉运动处理,再次发现 AD 患者在所有时空频率上都有更高的阈值^[8]。Liu 等^[9]发现 AD 患者在视神经的光流感知处理方面表现出明显的缺陷,并且在轻度认知障碍和认知老化中存在不同程度的损害。尽管频繁的眼球运动会导致视网膜信息输入扭曲,但我们对世界的感知仍是非常稳定的。因为人们认为大脑利用从运动区域发送到视觉区域的信号的输出和拷贝来补偿失真,稳定视觉感知。Wang 等^[10]研究中发现健康的参与者能够在有眼球运动的情况下补偿扭曲的光流,与之形成鲜明对比的是,AD 患者在眼球运动扭曲光流时,表现出自我运动知觉受损。这个研究结果表明,早期 AD 病理与自我运动知觉过程中眼球运动补偿的中断有关。

1.4 眼球运动 众所周知,AD 患者的眼球运动功能和视觉注意力差。因为他们难以抑制反射性扫视,所以常常无法集中注意力在一个固定的物体上。Crawford 等^[11]使用眼球追踪软件评估 AD 患者的眼球运动,发现他们的反应时间比对照组慢。其他研究也表明,AD 患者除了眼球扫视运动较慢外,并且阅读潜伏期也比对照组增加延长^[12]。Chehrehnegar 等^[13]在研究中也发现眼动追踪可能成为在临床前阶段检测遗忘型轻度认知障碍(amnesiac mild cognitive impairment, aMCI)的敏感工具。反扫视任务(attentional set-shifting task, AST)需要眼球向与视觉刺激相反的方向运动,并要求抑制自身的反射性反应。功能性核磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)研究表明,AD 患者在反扫视运动中明显表现出了更多的错误,总体而言,与对照组相比,AD 患者大脑与眼球运动相关区域的活动都有所减少^[14]。与之相似的,Wilcockson 等^[15]不仅发现眼动追踪在轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者与正常人之间存在差异,还可以在 AST 中区分具有 aMCI 和非遗忘型轻度认知障碍(non-amnesiac mild cognitive impairment, naMCI)患者。

2 AD 患者的瞳孔反应

现在已经确定 AD 患者存在乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)缺乏和 ACh 通路改变^[16]。在 1994 年,Scinto 等^[17]发现了瞳孔对胆碱能拮抗剂托吡卡胺(0.01%)有过敏反应。在使用 0.01%的托吡卡胺滴眼液后,发现 AD 患者的瞳孔比对照组扩大 13%,这种瞳孔的过度反应在随后的一段时间内被认为是 AD 的诊断工具。然而,由于该试验是首次报道,并且随后有研究表明它不能提供 AD 的鉴别诊断,因此, Iijima 等^[18]重新评估了 0.01%托吡卡胺对瞳孔的扩张作用,发现 AD 患者和非 AD 受试者之间的瞳孔反应并没有显著差异。此外,他们把托吡卡胺浓度稀释至初始浓度的一半(0.005%)并再次对 AD 患者、血管性痴呆患者(vascular dementia, VD)以及正常对照组进行试验,发现 AD 患者的平均瞳孔扩张率显著高于非 AD 受试者,基于这些结果,他们认为 0.005%的托吡卡胺可以用于 AD 和 VD 的鉴别诊断。Scinto^[19]进一步研究了 AD 对瞳孔的影响,发现了 ApoE 等位基因与瞳孔对稀释的托吡卡

胺的反应之间存在明显的生物学联系, ApoE 等位基因变异可能是通过其对 tau 蛋白过度磷酸化从而影响了瞳孔反应。

AD 病理的另一个指标是瞳孔光反射(pupillary light reflex, PLR)。Edinger Westphal 核-动眼神经系统的改变和 Meynert 基底核的退行性变所导致的胆碱能缺陷可能会导致瞳孔系统的改变。使用图像分析技术的瞳孔测量可以从单个 PLR 测试中提供多个参数,如瞳孔反应的延迟、收缩加速度、收缩速率以及反应的振幅。Granholm 等^[20]的研究发现,与正常对照组相比,AD 患者的瞳孔光反射的峰值收缩幅度显著降低,但是试验中发现帕金森(Parkinson's disease, PD)组也有上述表现,这表明瞳孔光反射测试对 AD 敏感,但缺乏足够的特异性。Bittner 等^[21]分析了健康对照者、MCI 患者和 AD 患者的 PLR,发现随着时间的推移,AD 和 MCI 患者的瞳孔直径减小和振幅增大的幅度小于对照组,并且 MMSE 越高,AD 和 MCI 患者的相对振幅增加越多,潜伏期减少越多。Frost 等^[22]发现 AD 患者瞳孔的最大收缩速度(maximum constriction velocity, MCV)和最大收缩加速度(maximum constriction acceleration, MCA)明显低于对照组,这提示副交感神经的缺乏,并且在所有的瞳孔反射的特征中, MCA 和 MCV 是区分 AD 患者和健康对照组的最准确的参数。

3 AD 患者的晶状体情况

AD 的特点是脑中 A β 的沉积, Melov 等^[23]发现在 AD 患者的白内障晶状体中也有 A β 的沉积。使用 A β 转基因小鼠作为 AD 小鼠模型,发现其白内障发生显著增加。这些数据支持了 AD 相关晶状体白内障的氧化病因学,以及用抗氧化剂进行预防性治疗的潜力。Goldstein 等^[24]对 AD 患者和正常对照者的眼、脑标本进行尸检,并对普通白内障患者的房水标本进行分析。研究发现 AD 患者晶状体中积累的 A β 为电子致密沉积,并且其只存在于核上或深皮质的晶状体纤维细胞的细胞质中。这些核上白内障具有增强的 A β 免疫反应活性,这说明晶状体中的 A β 可能促进晶状体区域特异性蛋白聚集、脑外淀粉样蛋白形成和核上白内障。与这些研究结论不同的是, Michael 等^[25]对 AD 患者和正常对照者尸体的晶状体进行研究,发现 AD 患者的晶状体少数有皮质性混浊,多数仅有轻微或无皮质混浊。研究中将这些晶状体经标准刚果红染色法、硫黄酮染色法和 A β 免疫组化法染色后均为阴性,因此他们得出结论,在 AD 患者和对照组皮质性白内障的晶状体中均不存在 A β 。随后 Michael 等^[26]比较了死后 AD 患者大脑海马体斑块和缠结中的蛋白谱,以及同一供者眼球晶状体中混浊和透明区域的深层皮质蛋白谱。他们重点研究了 β -sheet 水平,这是淀粉样蛋白(斑块的主要蛋白)和 tau 蛋白(AD 患者大脑中缠结的主要蛋白)的特性,研究发现 A β 和 tau 蛋白在海马体中的斑块呈阳性,但在晶状体呈完全阴性(无论晶状体是否混浊)。因此他们得出结论,皮质性晶状体混浊在 AD 患者中并不典型,也没有淀粉样蛋白聚集的特征,因此不能像 Goldstein 等^[24]所声称的那样将晶状体混浊作为 AD 的预测因子或指标。Williams 等^[27]也在 17 例不同程度的 AD 患者的尸检结果中发现,没有证据表明在被检眼球中的任何部位中有 tau 蛋白、A β 以及泛素的沉积。这一发现表明,无论 AD 患者大脑的病变有多严重,晶状体都没有类似变化。

4 AD 患者的视网膜情况

4.1 视网膜血管 虽然大脑小血管疾病与 AD 的发生有关,但在体内却很难直接观察到大脑的微循环。由于视网膜提供了一个非侵入性的窗口来评估微循环,所以可以通过定量检测视网膜的微血管参数,来确定其是否与 AD 的发生有关。Cheung 等^[28]用计算机程序分析 AD 患者与正常对照组的视网膜照片,测量视网膜微血管定量参数(口径、分形维数、弯曲度和分叉)。结果发现 AD 患者视网膜微血管网络发生了改变(视网膜小静脉变窄,视网膜血管更稀疏、更弯曲),小静脉口径变窄、小动/静脉分形维数降低、小动/静脉曲度增加者更容易发生 AD。这些视网膜微血管系统的变化可能反映了 AD 患者大脑微血管系统中类似的病理生理过程。此外,Feke 等^[29]最近的研究发现 AD 患者视网膜静脉血流量显著减少。重要的是,MCI 患者的血流量在 AD 患者和对照组之间处于中间水平,这提示视网膜血流量可以用来监测疾病的进展。他们还观察到 AD 患者的上象限视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer,RNFL)厚度较对照组减少,但 MCI 组和对照组之间没有显著差异,这表明血液流动的变化可能发生于视网膜细胞的死亡之前。Zhang 等^[30]为了研究早期 AD 或 aMCI 的个体是否存在视网膜血管系统的改变,他们使用 OCTA 评估了中心凹浅表毛细血管丛和乳头周围区的两个血管层、径向乳头周围毛细血管和浅表血管复合体的 OCTA 图像,采集血管和结构参数包括血管密度(vascular density,VD),血管长度密度,调整血流指数和 RNFL 厚度相关数据,结果显示与 AD 相关的早期认知障碍患者的旁静脉血流量和 VD 显著下降,表明这些参数可能具有作为早期诊断 AD 的生物标志物的潜在作用。Jiang 等^[31]研究也发现了 AD 和 MCI 患者的小动脉和小静脉中的视网膜血流量较低,并且还发现了神经节细胞-内网状层的丢失也很明显,这表明神经血管、血液动力学这两种类型的损伤都可能在疾病的进展中起作用。与以上结论不同的是,Haan 等^[32]评估了特征性 AD 患者的视网膜微血管系统,使用多模式方法,测量了视网膜血管参数、脉络膜厚度、黄斑血管密度和中心凹无血管区域大小,但是均未发现 AD 对视网膜血管的影响。其中的 AD 患者在神经成像和脑脊液生物标志物上有明显变化,但视网膜脉管系统却并未将其与对照受试者区分开来,这对使用视网膜脉管系统测量作为 AD 生物标志物提出了挑战。

4.2 视网膜厚度 Kim 等^[33]使用光学相干断层扫描(optical coherence tomography,OCT)评估患有 MCI,AD(轻度、中度和重度)患者和年龄匹配对照组的 RNFL 厚度。结果发现 MCI 和 AD 患者的 RNFL 厚度小于对照组,并且 AD 患者的 RNFL 厚度下降得比 MCI 组更加明显。这个结果表明,视网膜神经纤维层变性与痴呆的进展是并行的。Shi 等^[34]为了研究 RNFL 厚度的变化是否与脑结构体积的萎缩有关。因此他们开展了一项前瞻性研究,结果发现 RNFL 平均厚度的减少与中央扣带皮层体积的减少呈负相关,并且下象限 RNFL 厚度的减少与中央扣带皮层体积的下降独立相关。所以他们认为 RNFL 厚度的纵向变化可以当作神经退行性变的有益补充指标。Wu 等^[35]也得出了相似的结论,他们在研究中发现 MCI 患者颞上和颞下区域的 RNFL 厚度明显低于健康对照组,同时 MCI 患者的黄斑神经节细胞复合体平均厚度也明显低于对照组,所以他们认为 MCI 患者视网膜退行性病变可能提示着疾病

的进展。Lad 等^[36]为了研究视网膜神经节细胞-内丛状层(ganglion cell and inner plexiform layer,GCIPL)或神经纤维层(nerve fiber layer,NFL)厚度是否可以作为诊断 AD 的非侵入性生物标志物,结果发现各个区域的黄斑或神经的 NFL 或 GCIPL 在各组之间没有差异,这与先前有关中度至重度 AD 患者的 NFL 较薄的报道相矛盾。研究还发现 GCIPL 和 NFL 的变薄区域与增厚区域是相毗邻的,这表明在 AD 进展过程中 NFL 和 GCIPL 可能是处于动态变化中的。

5 AD 患者的脉络膜情况

现在对 AD 患者的大多数眼部研究都是针对视网膜的病变,因为视网膜与大脑有直接联系。然而,一些研究已经在动物模型中观察到 AD 可能在脉络膜上也有所表现。Tsai 等^[37]使用转基因(Tg)大鼠作为 AD 的动物模型,与同龄野生型(WT)大鼠对比,以及 AD 患者和年龄匹配的健康对照组对比,发现 Tg 大鼠和 AD 患者的脉络膜厚度较其对照组均显著降低。同时还观察到 Tg 小鼠的视力低于 WT 小鼠,但两组小鼠的视网膜神经节细胞数和视网膜血管系统却没有明显差异。Asanad 等^[38]对 AD 患者和年龄匹配的对照组进行研究,发现 AD 患者的脉络膜厚度明显薄于对照组,所以他们认为脉络膜变薄可以作为 AD 诊断和随访的辅助生物标志物。然而,鉴于目前所进行的研究有限,还需要更多的研究来证实 AD 患者的脉络膜是否真的会受损变薄。

6 小结与展望

目前 AD 的诊断可以在临床的基础上辅以专业的脑成像方法,如 fMRI 和 PET 扫描等。但是,这些检查技术都比较昂贵并且不易普及。此外,大脑的变化往往是疾病晚期的征兆,这时 AD 患者认知能力下降的症状已经出现。如以上综述所述,尽管有一些不一致的发现,但大多数研究都显示 AD 患者的对比敏感度、视野、运动知觉、深度知觉、立体视觉和眼球运动发生变化,晶状体中 A β 沉积,瞳孔反应发生变化,RNFL 和脉络膜厚度下降,视网膜细胞丢失、血流量减少等,利用眼睛作为大脑的延伸,可以在体内实现 AD 病理的非侵入性可视化,并且能够监测生物标志物,以便诊断潜在的疾病以及监测疾病的发展,为治疗提供依据和基础,有着极大的临床意义。

参考文献

- 1 Savini G, Calossi A, Schiano-Lomoriello D, et al. Precision and Normative Values of a New Computerized Chart for Contrast Sensitivity Testing. *Sci Rep* 2019; 9(1): 16537
- 2 Polo V, Rodrigo MJ, Garcia-Martin E, et al. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Alzheimer's disease. *Eye (Lond)* 2017;31(7): 1034-1041
- 3 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
- 4 Lenoir H, Siéroff É. Visual perceptual disorders in Alzheimer's disease. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2019;17(3): 307-316
- 5 Valenti DA. Alzheimer's disease: screening biomarkers using frequency doubling technology visual field. *ISRN Neurol* 2013; 2013: 989583
- 6 Bateman R. Alzheimer's disease and other dementias: advances in 2014. *Lancet Neurol* 2015;14(1): 4-6
- 7 Gilmore GC, Wenk HE, Naylor LA, et al. Motion perception and Alzheimer's disease. *J Gerontol* 1994; 49(2):52-57
- 8 Kavcic V, Vaughn W, Duffy CJ, et al. Distinct visual motion

- processing impairments in aging and Alzheimer's disease. *Vision Res* 2011; 51(3): 386-395
- 9 Liu Y, Feng D, Wang H, *et al.* Distinct forms of motion sensitivity impairments in Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2019; 9(1): 12931
- 10 Wang J, Guo X, Zhuang X, *et al.* Disrupted pursuit compensation during self-motion perception in early Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2017; 7(1):4049
- 11 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
- 12 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
- 13 Chehrehnegar N, Nejati V, Shati M, *et al.* Behavioral and cognitive markers of mild cognitive impairment: diagnostic value of saccadic eye movements and Simon task. *Aging Clin Exp Res* 2019; 31(11): 1591-1600
- 14 Noiret N, Carvalho N, Laurent É, *et al.* Saccadic Eye Movements and Attentional Control in Alzheimer's Disease. *Arch Clin Neuropsychol* 2018; 33(1): 1-13
- 15 Wilcockson TDW, Mardanbegi D, Xia B, *et al.* Abnormalities of saccadic eye movements in dementia due to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Aging (Albany NY)* 2019;11(15):5389-5398
- 16 Shen J, Wu J. Nicotinic Cholinergic Mechanisms in Alzheimer's Disease. *Int Rev Neurobiol* 2015; 124: 275-292
- 17 Scinto LF, Daffner KR, Dressler D, *et al.* A potential noninvasive neurobiological test for Alzheimer's disease. *Science* 1994;266(5187): 1051-1054
- 18 Iijima A, Haida M, Ishikawa N, *et al.* Re-evaluation of tropicamide in the pupillary response test for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24(6):789-796
- 19 Scinto LF. ApoE allelic variability influences pupil response to cholinergic challenge and cognitive impairment. *Genes Brain Behav* 2007; 6(3):209-215
- 20 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
- 21 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
- 22 Frost S, Robinson L, Rowe C, *et al.* Evaluation of Cholinergic Deficiency in Preclinical Alzheimer's Disease Using Pupillometry. *J Ophthalmol* 2017;2017: 7935406
- 23 Melov S, Wolf N, Strozky D, *et al.* Mice transgenic for Alzheimer disease beta - amyloid develop lens cataracts that are rescued by antioxidant treatment. *Free Radic Biol Med* 2005; 38(2):258-261
- 24 Goldstein LE, Muffat JA, Cherny RA, *et al.* Cytosolic beta-amyloid deposition and supranuclear cataracts in lenses from people with Alzheimer's disease. *Lancet* 2003; 361(9365):1258-1265
- 25 Michael R, Rosandi J, Montenegro GA, *et al.* Absence of beta-amyloid in cortical cataracts of donors with and without Alzheimer's disease. *Exp Eye Res* 2013; 106:5-13
- 26 Michael R, Otto C, Lenferink A, *et al.* Absence of amyloid-beta in lenses of Alzheimer patients: a confocal Raman microspectroscopic study. *Exp Eye Res* 2014; 119:44-53
- 27 Williams EA, Mcguone D, Frosch MP, *et al.* Absence of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes in Eyes of Subjects With Alzheimer Disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2017;76(5): 376-383
- 28 Cheung CY, Ong YT, Ikram MK, *et al.* Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014; 10(2):135-142
- 29 Fekete GT, Hyman BT, Stern RA, *et al.* Retinal blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2015; 1(2):144-151
- 30 Zhang YS, Zhou N, Knoll BM, *et al.* Parafoveal vessel loss and correlation between peripapillary vessel density and cognitive performance in amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's Disease on optical coherence tomography angiography. *PLoS One* 2019; 14(4):e0214685
- 31 Jiang H, Liu Y, Wei Y, *et al.* Impaired retinal microcirculation in patients with Alzheimer's disease. *PLoS One* 2018;13(2):e0192154
- 32 Haan JD, van de Kreeke JA, van Berckel BN, *et al.* Is retinal vasculature a biomarker in amyloid proven Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement* 2019;11:383-391
- 33 Kim J, Kang B. Decreased retinal thickness in patients with Alzheimer's disease is correlated with disease severity. *PLoS One* 2019; 14(11): e0224180
- 34 Shi Z, Zheng H, Hu J, *et al.* Retinal Nerve Fiber Layer Thinning Is Associated With Brain Atrophy: A Longitudinal Study in Nondemented Older Adults. *Front Aging Neurosci* 2019;11:69
- 35 Wu Y, Wang XN, Wang N, *et al.* Regularity changes of the retinal nerve fiber layer and macular ganglion cell complex in patients with the amnesic mild cognitive impairment. *Int J Neurosci* 2018; 128(3):1-5
- 36 Lad EM, Dibyendu M, Stinnett SS, *et al.* Evaluation of inner retinal layers as biomarkers in mild cognitive impairment to moderate Alzheimer's disease. *PLoS One* 2018;13(2):e0192646
- 37 Tsai Y, Lu B, Ljubimov AV, *et al.* Ocular Changes in TgF344-AD Rat Model of Alzheimer's Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(1): 523-534
- 38 Asanad S, Ross-Cisneros F, Barron E, *et al.* The retinal choroid as an oculo-vascular biomarker for Alzheimer's dementia: A histopathological study in severe disease. *Alzheimers Dement* 2019; 11: 775-783