

# Zmiany okulistyczne w chorobie Alzheimera

## *Ocular changes in Alzheimer's disease*

Kamila Kaczmarczyk, Wojciech Lubiński, Danuta Karczewicz

Z Katedry i Kliniki Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Danuta Karczewicz

### Summary:

**Purpose:** In this study the authors present the ocular diseases and bioelectrical dysfunction of the retina and optic nerve in patients with Alzheimer's disease, based on available literature.

**Materials and methods:** The paper focuses on the most often occurring ocular diseases and optic nerve dysfunction associated with Alzheimer's disease measured by ERG, PERG and VEP tests.

**Results:** The most common ocular diseases in Alzheimer's disease are glaucoma, cataract and AMD. Electrophysiological tests can be abnormal in patients with Alzheimer's disease even with normal eye fundus in routine ophthalmic examination.

**Conclusions:** Early diagnosis of ocular changes associated with Alzheimer's disease can prevent from significant loss of vision and can prolong self-reliant existence of patients with this disease. Electrophysiological tests are expected to be helpful in differentiation between patients with early stages of Alzheimer's disease and healthy people or people suffering from other types of dementia or mental diseases. Future research to estimate the diagnostic value of this tests are needed.

### Słowa kluczowe:

choroba Alzheimera, współistniejące choroby oczu, dysfunkcja siatkówki i nerwu wzrokowego, ERG, PERG, VEP.

### Key words:

Alzheimer's disease, associated ocular diseases, retinal and optic nerve dysfunction, ERG, PERG, VEP.

Choroba Alzheimera jest schorzeniem należącym do chorób neurodegeneracyjnych. W mózgu chorych osób dochodzi do odkładania się amyloidowych blaszek starczych ( $\beta$ -amyloid), zwyrodnienia neurofibrilarnego oraz zaniku komórek nerwowych.

Ostateczne rozpoznanie tej choroby jest możliwe po stwierdzeniu klinicznych objawów otępienia oraz wykryciu charakterystycznych zmian w badaniu histopatologicznym. Choroba Alzheimera jest obecnie najczęstszą przyczyną otępienia (1,2). U osób powyżej 65. roku życia występuje znaczący wzrost częstości występowania tej choroby (na każde kolejne 4,5 roku życia częstość występowania ulega podwojeniu) (1). Na świecie choruje około 15-21 milionów ludzi, w Polsce – około 250 tysięcy, w tym 5% stanowią pacjenci powyżej 65. roku życia (co 20. osoba) (1,2). Przeżywalność od momentu pojawienia się pierwszych objawów do zgonu wynosi od 4 do 20 lat, średnio 10-12 lat (3).

W przebiegu choroby Alzheimera obserwuje się obniżenie poziomu neurotransmiterów, głównie acetylocholiny, i związane z nim zaburzenia transmisji szlaku cholinergicznego (1,2,4). Przyczyny choroby pozostają nieznane. Przypuszcza się, że choroba może mieć podłoże genetyczne. Powszechnie uznanym czynnikiem ryzyka jest też obecność allelu  $\epsilon 4$  genu dla apolipoproteiny E (APOE4), opisano także defekty w chromosomach 21q, 14q, 1q (1,3). Początkowo dyskretne objawy choroby pod postacią zaburzeń pamięci, głównie świeżych informacji, doprowadzają z czasem do głębokiego deficytu poznawczego, uniemożliwiającego samodzielną egzystencję.

Nieprawidłowe odkładanie się  $\beta$ -amyloidu występuje także w oku: soczewce, tęczęwce, ciele rzęskowym i siatkówce (5,6,7). Zaburzenia funkcji układu cholinergicznego mają wpływ

nie tylko na centralny układ nerwowy, ale także na siatkówkę oka. Acetylocholina jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania komórek amakrynowych i zwojowych siatkówki (4,8). Dodatkowo u pacjentów z chorobą Alzheimera stwierdza się zmniejszoną liczbę komórek zwojowych siatkówki (7,9,10).

Zaburzenia widzenia są jednym z wcześniejszych objawów choroby Alzheimera, przy czym mogą one występować pomimo braku jakichkolwiek zmian na dnie oka obserwowanych w rutynowym badaniu okulistycznym. Zgłaszający się do okulisty pacjenci podają niecharakterystyczne objawy ze strony narządu wzroku, głównie pogorszenie widzenia i problemy z czytaniem. U osób tych mogą wystąpić halucynacje wzrokowe, które współistnieją z obniżeniem ostrości wzroku oraz upośledzeniem funkcji poznawczych (11).

Ostatnie doniesienia naukowe – poza zanikiem nerwu wzrokowego – wskazują także na możliwość częstszego współwystępowania choroby Alzheimera ze specyficznymi chorobami oczu, takimi jak: jaskra (12), zespół rzekomego złuszczenia (6), zaćma (5), zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (13,14).

Według Bayera i wsp. jaskra pierwotna otwartego kąta u pacjentów z chorobą Alzheimera występuje pięć razy częściej i dodatkowo manifestuje się cięższym przebiegiem w porównaniu z pacjentami chorującymi wyłącznie na jaskrę. Przypuszcza się, że jaskra w przebiegu tej choroby może być przewlekłą chorobą neurodegeneracyjną, w której dochodzi do odkładania się  $\beta$ -amyloidu w komórkach zwojowych oraz do utraty aksonów w nerwie wzrokowym. Autorzy podkreślają, że u osób z chorobą Alzheimera nie występuje nadciśnienie oczne. Jeżeli u pacjenta z tą chorobą dochodzi do wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego, to z reguły prowadzi to szybko do znaczącej neuropatii nerwu wzrokowego (12). W przebiegu zespołu rzekomego złuszczenia

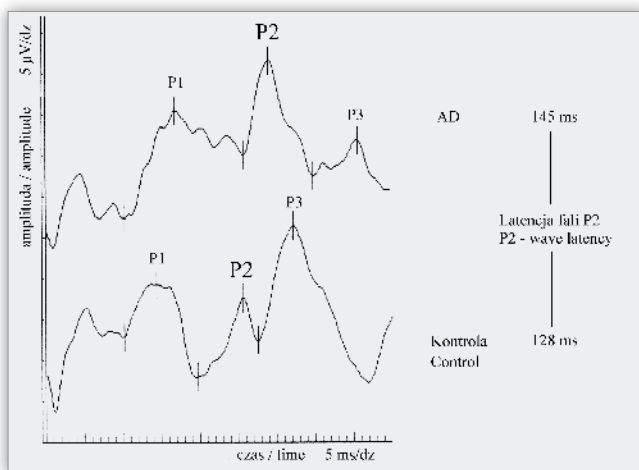
czania – który jest czynnikiem rozwoju jaskry – w materiale pseudoexfoliacyjnym także wykryto  $\beta$ -amyloid (6).

Goldstein i wsp. u pacjentów z chorobą Alzheimera zaobserwowali odkładanie się  $\beta$ -amyloidu w okolicy równikowej, w korze soczewki bezpośrednio przylegającej do jądra, co nosi nazwę zaćmy nadjądrowej (5).

Roca-Santiago i wsp. wykazali 1,5 razy częstsze występowanie AMD u pacjentów z chorobą Alzheimera. Autorzy podkreślają możliwość występowania wspólnego podłoża etiologicznego i biochemicznego obu tych schorzeń (13). W druzach twardych w przebiegu AMD również stwierdzono odkładanie się  $\beta$ -amyloidu, które współistnieje ze zmianami degeneracyjnymi w obrębie nabłonka barwnikowego siatkówki oraz fotoreceptorów. Prawdopodobnie  $\beta$ -amyloid może odpowiadać za zmiany funkcjonalne i strukturalne w siatkówce (14).

U pacjentów z chorobą Alzheimera stwierdzono także zaburzenia widzenia barw. Według Pache i wsp., są to niespecyficzne zaburzenia widzenia barw, które nie zależą od stopnia zaawansowania choroby, natomiast inni autorzy obserwowali nieprawidłowości w osi zielonej lub niebieskiej. Za przyczynę zaburzeń widzenia barw uważa się zmiany w obrębie prądkowia, zmniejszenie liczby komórek zwojowych oraz zwyrodnienie fotoreceptorów, spowodowane brakiem melatoniny u pacjentów z tą chorobą (15).

Rozpoznanie choroby Alzheimera – zwłaszcza we wczesnym stadium (stawiane na podstawie kryteriów National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, NINCDS / ADRDA) – jest trudne, a bez wykonanych badań histopatologicznych *post mortem* można mówić jedynie o prawdopodobnej chorobie Alzheimera (1,3). Tylko w wysoko specjalistycznych ośrodkach rozpoznawalność choroby wynosi 80-90% (16), stąd nadal istnieje potrzeba poszukiwania innych metod diagnostycznych, umożliwiających postawienie wczesnego rozpoznania, szczególnie w przypadkach o niepełnym obrazie klinicznym. Badaniami dodatkowymi przydatnymi we wczesnej diagnostyce



**Ryc. 1.** FVEP – wydłużenie latencji fali P2 u pacjenta z wczesną postacią choroby Alzheimera (AD) w porównaniu do zapisu prawidłowego.

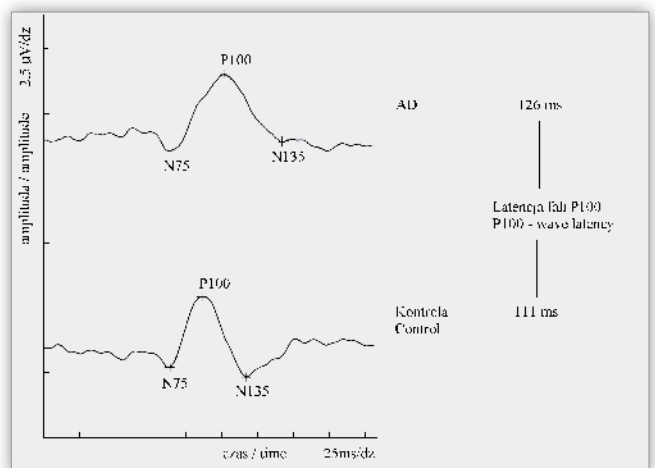
**Fig. 1.** FVEP – delayed latency of P2 wave in patient with early stage of Alzheimer's disease (AD) in comparison with the normal record.

ce choroby Alzheimera mogą okazać się badania okulistyczne, ponieważ u pacjentów z tym schorzeniem występuje zaburzenie funkcji nerwu wzrokowego i siatkówki (7,9), które można przyżyciowo oszacować obiektywnymi, nieinwazyjnymi metodami. Umożliwiają to badania elektrofizjologiczne. Ostatnio ukazały się prace sugerujące możliwość wykorzystania tych badań do diagnostyki choroby Alzheimera (9,16). Dotychczasowe ich wyniki są jednak niejednoznaczne. Część autorów stwierdziła wydłużenie latencji fali P2 we wzrokowych potencjalach wywołanych po stymulacji błyskiem świetlnym FVEP (Flash Visual Evoked Potentials) (17,18) (ryc. 1, przypadek własny).

Niektórzy stwierdzili nawet, że wydłużenie latencji fali P2 może służyć jako marker, pozwalający wyodrębnić pacjentów z chorobą Alzheimera od populacji osób zdrowych, chorych psychicznie oraz z innym typem otępienia (16). Inni autorzy nie potwierdzili jednak tej zależności (16,17).

W badaniu wzrokowych potencjałów wywołanych po stymulacji wzorcem PVEP (Pattern Visual Evoked Potentials) zarejestrowano wydłużenie latencji fali P100 (16,18) (ryc. 2, przypadek własny) lub nie stwierdzono odchyień od normy (16).

W badaniu PERG część autorów stwierdziła wydłużenie latencji fal N35, P50 i N95 oraz redukcję ich amplitud (9) (ryc. 3,



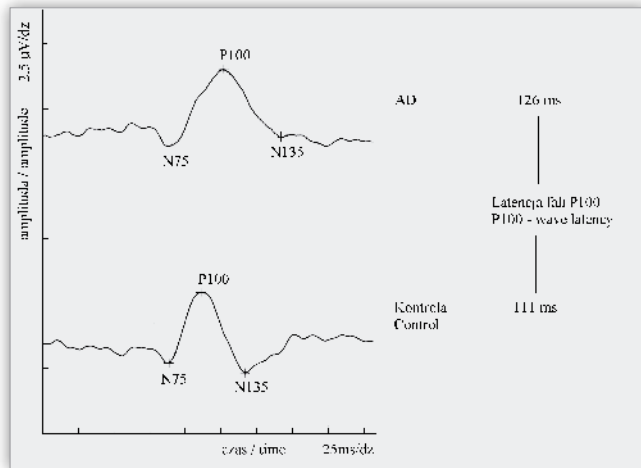
**Ryc. 2.** PVEP – wydłużenie latencji fali P100 u pacjenta z wczesną postacią choroby Alzheimera (AD) w porównaniu do zapisu prawidłowego.

**Fig. 2.** PVEP – delayed latency of P100 wave in patient with early stage of Alzheimer's disease (AD) in comparison with the normal record.

przypadek własny), podczas gdy inni nie opisywali tych zmian (18).

Wyniki badań wykorzystujących ERG wskazują na brak różnic pomiędzy pacjentami z chorobą Alzheimera a grupą kontrolną (10). Istnieje zatem potrzeba kontynuowania badań w tym kierunku, w celu określenia ich rzeczywistej wartości diagnostycznej, co jest przedmiotem aktualnie prowadzonych prac w Klinice Okulistyki PAM w Szczecinie.

Choroba Alzheimera wprawdzie nadal pozostaje nieuleczalna, ale wczesne jej rozpoznanie i zastosowanie odpowiedniego leczenia umożliwia spowolnienie procesu patologicznego (11). Wydaje się, że badania elektrofizjologiczne siatkówki i nerwu wzrokowego mają szansę przyczynić się do umożliwienia wcześniejszej diagnostyki tej choroby. Ponadto wykrycie współ-



**Ryc. 3.** PERG – redukcja amplitud fal P50 i N95 u pacjenta z wczesną postacią choroby Alzheimera (AD) w porównaniu do zapisu prawidłowego.  
**Fig. 3.** PERG – reduced amplitudes of P50 and N95 waves in patient with early stage of Alzheimer’s disease (AD) in comparison with the normal record.

istniejących chorób oczu i ich leczenie, lub chociaż ograniczenie ich objawów, mogą istotnie poprawić jakość życia pacjentów.

**Piśmiennictwo:**

1. Barcikowska M, Bilikiewicz A: *Choroba Alzheimera w teorii i praktyce klinicznej*. Wyd. 1. Lublin, Czelej 2004, 25-48.
2. Parnowski T: *Choroba Alzheimera*. Med Rodz 2003, 1, 47-48.
3. Liberski P, Sikorska B, Żekanowski C et al: *Ostępienia (dementias). Choroba Alzheimera*. In: Liberski P, Papierz W, Kozubski W, Kłoszewska I. (red.): *Neuropatologia Mossakowskiego*. Wyd. 1. Lublin, Czelej 2005, 486-527.
4. Beelke M, Sannita WG: *Cholinergic function and dysfunction in the visual system*. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2002, 24, 113-117.
5. Goldstein LE, Muffat JA, Cherny RA, Moir RD, Ericsson MH, Huang X et al: *Cytosolic β-amyloid deposition and supranu-*

*clear cataracts in lenses from people with Alzheimer’s disease*. Lancet 2003, 361, 1258-1262.

6. Janciauskiene S, Krakau T: *Alzheimer’s peptide and serine proteinase inhibitors in glaucoma and exfoliation syndrome*. Doc Ophthalmol 2003, 106, 215-223.
7. Reniewska B, Mulak M, Misiuk-Hojto M, Kosuś E: *Współistnienie choroby Alzheimera oraz zespołu rzekomego złuszczenia PEX*. Klin Ocz 2004, 106, 107-109.
8. Hutchins JB, Hollyfield JG: *Acetylcholine receptors in the human retina*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1985, 26, 1550-1557.
9. 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, 1860-1867.
10. Justino L, Kergoat MJ, Bergman H, Chertkow H, Robillard A, Kergoat H: *Neuroretinal function is normal in early dementia of the Alzheimer type*. Neurobiol Aging 2001, 22, 691-695.
11. Holroyd S, Sphepherd ML: *Alzheimer’s disease: a review for the ophthalmologist*. Surv Ophthalmol 2001, 45, 516-524.
12. Bayer AU, Ferrari F, Erb C: *High Occurance Rate of Glaucoma among Patients with Alzheimer’s Disease*. Euro Neurol 2002, 47, 165-168.
13. Roca-Santiago HM, Lago-Bouza JR, Millan-Calenti JC, Gomez-Ulla-Irazazabal F: *Alzheimer’s disease and age-related macular degeneration*. Arch Soc Esp Oftalmol 2006, 81, 73-78.
14. Dentchev T, Milam AH, Lee VMY, Trojanowski JQ, Dunaief JL: *Amyloid-β is found in drusen from some age-related macular degeneration retinas, but not in drusen from normal retinas*. Molecular Vision 2003, 9, 184-190.
15. Kergoat H, Kergoat MJ, Justino L, Chertkow H, Robillard A, Bergman H: *Visual retinocortical function in dementia of the Alzheimer’s type*. Gerontology 2002, 48, 197-203.
16. Moore NC: *Visual Evoked Responses in Alzheimer’s Disease: A Review*. Clin Electroencephalography 1997, 28, 137-142.
17. Coburn KL, Arruda JE, Estes KM, Amoss RT: *Diagnostic utility of visual evoked potential changes in Alzheimer’s Disease*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2003, 15, 175-179.

Praca wpłynęła do Redakcji 30.04.2007 r. (967)  
 Zakwalifikowano do druku 10.12.2007 r.

**Adres do korespondencji (Reprint request to):**  
 dr n. med. Kamila Kaczmarczyk  
 ul. Powstańców Wlkp. 72  
 Szczecin