

MONOGRAFÍAS DE LA REAL ACADEMIA DE DOCTORES DE ESPAÑA

LOS CAMBIOS DEL CEREBRO A TRAVÉS DE LA RETINA: LA INTUICIÓN DE CICERÓN Y EL HALLAZGO DE ALHACEN

José Manuel Ramírez Sebastián

Rosa de Hoz Montañana



Número 3 • 2025 • Páginas 1-284

REAL ACADEMIA DE DOCTORES DE ESPAÑA
San Bernardo, 49. 28015 Madrid 915319522
www.rade.es secretaria@rade.es publicaciones@rade.es



Todos los derechos reservados. Esta obra está registrada y no puede ser reproducida, almacenada o transmitida por ningún medio, parcial o totalmente, sin permiso previo del editor.

Editor:

Real Academia de Doctores de España

San Bernardo, 49. 28015 Madrid

www.rade.es secretaria@rade.es publicaciones@rade.es

ISSN Monografías de la RADE (Internet): 3020-6421

ISSN Monografías de la RADE (Ed. Impresa): 3020-6413

ISBN: 978-84-124810-8-2

Madrid, 15 de diciembre de 2025

© Real Academia de Doctores de España.

Obra producida en el ámbito de la subvención concedida a la Real Academia de Doctores de España por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.

Dedicado a todos los pacientes
que por su enfermedad
perdieron su identidad

ÍNDICE

PRÓLOGO. José María Teijón Rivera	9
PREFACIO	13
La intuición de Cicerón y el hallazgo de Alhazen.....	13
El proceso visual cerebral	20
La evolución demográfica	25
1. INTRODUCCIÓN	27
De la intuición de Cicerón y el hallazgo de Alhazen hasta nuestros días ..	27
2. OJO, CEREBRO Y DEMENCIA, CONSIDERACIONES PREVIAS I: anatomofisiología básica ocular y cerebral	29
2.1. El ojo. Una parte del sistema nervioso central	29
2.2. Barreras del sistema nervioso central	40
2.3. Retina y estructuras cerebrales. Relaciones.....	42
3. CONSIDERACIONES PREVIAS II: envejecimiento y demencia	45
3.1. Teorías del envejecimiento	45
3.2. El envejecimiento cerebral	46
3.3. El envejecimiento del polo posterior del ojo	48
3.4. Demencia	50
3.5. Demencia de tipo Alzheimer.....	54
3.6. Detección y diagnóstico de la demencia	66
4. EL VALOR DE LA RETINA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA NEURODEGENE- RACIÓN CEREBRAL. CUESTIONES Y HALLAZGOS	85
4.1. ¿En una enfermedad neurodegenerativa las diez capas de la retina pueden presentar modificaciones que adviertan de cambios a nivel cerebral? ..	85
4.2. ¿Existe alguna zona en la retina que aporte más información o esta sea más precoz?	91
4.3. ¿Es posible que con los cambios que se están generando con la enfer- medad en las capas de la retina, estas puedan presentar alguna particulari- dad o singularidad específica que las diferencie aun más de los provocados por el envejecimiento?	93
4.4. Existiendo cambios estructurales ¿Cómo son los cambios funcionales que se presentan en la EA?.....	98

4.5. ¿Los cambios estructurales y funcionales permitirán también detectar si hay progresión de la EA?	103
4.6. ¿Se han detectado cambios en el sistema vascular de los enfermos de Alzheimer?	110
4.7. ¿Se pueden ver cambios en la función visual como para poder diferenciar los distintos estadios de la EA?	114
4.8. Siendo la retina y el cerebro parte del SNC, ¿cómo son las relaciones entre ambas estructuras, para que observando la retina encontremos información de lo que está pasando en el cerebro de los sujetos con riesgo genético de tener Alzheimer?	118
4.9. Entonces ¿en aquellos sujetos cognitivamente sanos pero que tienen HF+ y el gen ApoE ε4 y son clínicamente asintomáticos podrían ser detectados cambios en la retina asociados a los cerebrales?	124
4.10. ¿En estos sujetos con riesgo genético de padecer la EA los estudios vasculares pueden dar alguna información?	127
4.11. Por tanto ¿la presencia de drusas en la retina puede indicar riesgo para padecer la EA?	133
4.12. ¿Hasta qué punto los factores de riesgo cardiovascular pueden influir para padecer una EA si además tienes riesgo genético?	136
4.13. ¿Existen modelos experimentales que puedan ayudar a conocer mejor la EA, en vistas a posibles intervenciones con tratamientos que puedan surgir?	140
4.14. ¿Todos los modelos experimentales que se utilizan en la EA son iguales o algunos se parecen más a la enfermedad humana?	144
4.15. ¿Hasta qué distancia de la vía visual, la retina podría ser capaz de proporcionar información en una enfermedad neurodegenerativa?	150
4.16. De las explicaciones referidas hasta aquí, parece que existen unas células muy implicadas en los cambios que se detectan en la retina con OCT y que también su presencia y acciones se dan en otras enfermedades neurodegenerativas como las que aquí se han presentado. La pregunta en concreto es ¿Qué papel tienen estas células de microglía en la EA?	164
5. CONSIDERACIONES FINALES	169
6. BIBLIOGRAFÍA	173
7. AGRADECIMIENTOS	271
8. ACERCA DE LOS AUTORES	273
José Manuel Ramírez Sebastián	273
Rosa de Hoz Montañana	276
9. ABREVIATURAS	279

PRÓLOGO

JOSÉ MARÍA TEIJÓN RIVERA

Académico de Número de la Sección de Ciencias Experimentales de la Real Academia de Doctores de España.

Es para mí una gran satisfacción prologar esta excelente monografía, cuyos autores son los Doctores José Manuel Ramírez Sebastián y Rosa de Hoz Montañana, ya que me une una gran amistad y tengo una profunda admiración por el Dr. Ramírez, que fue alumno mío en el año 1973 y posteriormente yo he sido paciente suyo, es uno de mis alumnos más brillantes, más tarde hemos sido compañeros como catedráticos en la Facultad de Medicina de la UCM y actualmente Académicos de Número de la RADE. Conozco muy bien su brillante trayectoria académica, tanto docente como investigadora y de gestión. Trabajador incansable, inteligencia preclara, profesionalidad, honestidad, rigor científico y extraordinario docente. La Dra. Rosa de Hoz Montañana es Profesora Titular de Universidad, acreditada a Catedrática, en la Facultad de Óptica y Optometría. Su excelente investigación se ha centrado en patologías visuales de base isquémica e inflamatoria (glaucoma, degeneración macular asociada a la edad (DMAE), retinopatía diabética, neuropatía óptica), así como en enfermedades neurodegenerativas.

En los últimos años la investigación de ambos autores se ha centrado en las manifestaciones retinianas de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la ELA, utilizando técnicas como Tomografía de coherencia óptica (OCT) y biomarcadores visuales para el diagnóstico precoz. Los Dres. José Manuel Ramírez y Rosa de Hoz han recibido diversos premios y distinciones por sus publicaciones, investigación y en reconocimiento a los méritos profesionales y académicos. Los autores de esta monografía son un referente y una autoridad, tanto a nivel nacional como internacional, en este campo del saber, investigación en ciencias de la visión.

La presente monografía trata de la importancia que puede tener la retina para el diagnóstico y el seguimiento de una enfermedad neu-

rodegenerativa tan destructiva como el Alzheimer, que actualmente es un auténtico azote para la humanidad. Esta excelente obra es fruto de muchos años de investigación en el Instituto de Investigaciones oftalmológicas Ramón Castroviejo, del que el Dr. José Manuel Ramírez fue Subdirector y Director y la Dra Rosa de Hoz su Secretaria en dos periodos distintos, y recoge los resultados de los trabajos que han dado lugar a varias tesis doctorales, trabajos de fin de grado y un gran número de publicaciones científicas que han sido recogidas en la monografía para explicar como a través de la retina se pueden conocer los cambios que se están originando en el cerebro.

Los autores, Dres. Ramírez y de Hoz, nos indican en sus estudios a lo largo del tiempo como lo que hoy es un conocimiento asumido científicamente que, sin embargo, en un tiempo pasado fue intuición de Cicerón y un hallazgo que encontró Alhazem y que tras las investigaciones realizadas en el transcurso del tiempo, han generado conocimientos fundamentales que actualmente han demostrado que la frase “el ojo una ventana al cerebro” es una realidad.

La monografía nos presenta una revisión de los estudios básicos que con el paso de los años han permitido comprender la relación ojo-cerebro tanto desde el punto de vista estructural como funcional, de tal manera que nos facilita la comprensión del complejo proceso visual cerebral, fundamental para comprender el comportamiento de la retina en la enfermedad de Alzheimer.

Los Dres. José Manuel Ramírez y Rosa de Hoz nos introducen en el conocimiento de las estructuras que intervienen en el fenómeno de la visión a nivel retiniano y cerebral, así como en los cambios que se generan con el envejecimiento y la enfermedad, abordando el estudio de la demencia como un importante problema social. Se tratan los diferentes tipos de demencia centrándose en la denominada tipo Alzheimer y se explican detenidamente los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, como la cascada amiloide y la fosforilación de la proteína Tau, igualmente otras hipótesis tales como la toxicidad sináptica, la reactividad glial, la disminución de la liberación de factores neurotróficos entre otros, poniendo de manifiesto también la teoría del conectoma, por la implicación de los circuitos o redes neuronales funcionales, ya que la pérdida de espinas dendríticas y la alteración del balance entre excitación e inhibición asociadas a los precipitados proteicos podrían dar lugar a lo que conocemos como síndrome de desconexión.

Los autores indican igualmente la importancia de los factores de riesgo, las fases de la enfermedad, las implicaciones de las formas ge-

néticas, así como la detección y diagnóstico de la enfermedad, analizando los diferentes biomarcadores actuales para emitir el diagnóstico.

En el capítulo del análisis de la retina, abordan las pruebas funcionales como la agudeza visual, la sensibilidad al contraste, la percepción del color, la integración visoespacial y el campo visual. En las pruebas estructurales se trata la retinografía, la tomografía de coherencia óptica (OCT) y la angiografía por tomografía de coherencia óptica (AOCT). La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de imagen que funciona de forma similar a la ecografía, puede ser utilizada para el diagnóstico de la enfermedad e, igualmente, es útil para el seguimiento de la evolución del proceso neurodegenerativo.

También son analizados los cambios que con la enfermedad de Alzheimer se producen a nivel del polo posterior del ojo, es decir en el vítreo, la retina, la vascularización retiniana y coroidea, así como del nervio óptico. Lo mismo en relación al sistema nervioso central (SNC), en el núcleo geniculado lateral, la corteza visual, el colículo superior, el núcleo supraquiasmático y los núcleos pulvinares.

Al final en el capítulo de conclusiones se exponen los hallazgos más significativos que han dado lugar a todos los trabajos expuestos y explicados. La bibliografía es amplia y muy actualizada, de gran utilidad para aquellos investigadores que quieran profundizar en las relaciones del ojo y el cerebro.

Resumiendo, se trata de una interesante monografía, muy completa, escrita con rigor científico, muy didáctica, plena de reflexiones sobre el ojo como una extensión del cerebro, el vínculo existente entre la retina y el cerebro, etc., que nos explica una realidad actual que comenzó siendo un sueño en tiempos pasados, la frase “el ojo una ventana al cerebro”.

PREFACIO

LA INTUICIÓN DE CICERÓN Y EL HALLAZGO DE ALHAZEN

Desde hace más de quince años, los trabajos científicos que han intentado demostrar el valor de la retina como ayuda para el diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas, se han incrementado progresivamente, formulándose con frecuencia la célebre frase “**el ojo como una ventana al cerebro**”, para decir que el análisis detallado del fondo del ojo podría detectar cambios que se estén produciendo a nivel cerebral (1).

Curiosamente esta frase que los autores repiten tanto y que pocas veces referencian, tiene más importancia de lo que podríamos suponer y encierra toda una filosofía de pensamiento que probablemente ha sido la causante de que se siga intentando descifrar el jeroglífico que nos brinda la retina, para descubrir lo que puede estar pasando en una estructura tan impenetrable como es el cerebro.

Se dice que el famoso orador, filósofo, poeta, político e ingenioso y buen narrador Marco Tulio Cicerón (106-43 a. C.) (2), fue el primero en afirmar que “*el rostro es una imagen de la mente, así como los ojos son sus intérpretes*” (3). Sin embargo, la frase “*el ojo como una ventana al cerebro*” parece que la dijo por primera vez, un científico árabe del siglo XI llamado Ibn al-Haytham (965-1040), también conocido como Alhazem “el padre de la óptica moderna”, que estaba muy influido por los conocimientos anatómicos y fisiológicos de su tiempo, recibidos de la descripción hecha por Galeno (129-201/216) sobre la estructura y la función del ojo, así como de Euclides (siglo IV a. C.) y Ptolomeo (100-170) que describieron y analizaron la marcha de los rayos de la luz en el interior del ojo, sin olvidar por su importancia la influencia también de Avicena (980-1037), quien consideraba que la medicina necesitaba para su desarrollo de la colaboración de las diferentes ciencias, y por ello, aconsejaba a los estudiosos la obtención de sus principios, de las ciencias naturales (4).

No debe extrañarnos, por tanto, la significación que tuvo para la medicina en ese tiempo el desarrollo de la óptica fisiológica, llevada a cabo por los Filósofos árabes de la Naturaleza, que condicionaron los fundamentos del conocimiento de base, en la anatomía y la física.

Es Ibn al-Haytham de Basora en su “Tratado sobre la sustancia del órgano de la visión y el modo y manera en que por él se desarrolla el proceso de la visión”, quien explica que la visión ocurre cuando la luz entra en el ojo y forma una imagen en la retina, la cual es luego procesada por el cerebro (4). Esta comprensión del fenómeno visual supone un gran avance para la medicina y la óptica y es de donde surge su idea de que el ojo es una especie de ventana que le permite al cerebro acceder al mundo exterior.

Para entender bien la magnitud de su concepto, tenemos que pensar que en aquel momento existían teorías que afirmaban que los ojos, para poder ver, emitían rayos de luz.

La metódica experimental tan elaborada de Ibn al-Haytham, trascendió tanto que su influencia llegó al siglo XIV, apareciendo en un tratado escrito por Kamal al-Din Abu-L-Hasan al-Farisi (1260-1318), con el título de “Revisión de la Óptica para los que poseen ojos y penetrante mirada espiritual” (4).

A pesar del tiempo transcurrido, en el siglo XXI la retina sigue describiéndose como una ventana abierta al cerebro, por su accesibilidad y su idoneidad para la investigación en neurociencias. Tanto la retina como el cerebro utilizan mecanismos similares, pero la retina tiene la facultad de codificar las señales luminosas en el fenómeno de la transducción permitiendo ser evaluado mediante determinados estímulos que serían mucho más difíciles de valorar a otros niveles como la corteza visual o el núcleo geniculado lateral (NGL), por su mayor complejidad.

No hay que olvidar que el origen de la retina y el nervio óptico es común ya que, durante el desarrollo embrionario, se generan desde el diencéfalo y por ello son parte integrante del sistema nervioso central (3).

Tanto la retina como el cerebro están constituidos por capas de neuronas especializadas que se interconectan a través de sinapsis. La cascada de señales neuronales es producida después que la luz es captada por los fotorreceptores situados en la retina externa, y han de llegar a la interna donde se localizan las células ganglionares. Desde sus axones, que reunidos forman el nervio óptico, la señalización llegará hasta el núcleo geniculado lateral en el tálamo y al colículo superior en el mesencéfalo (3). Desde aquí, toda la información va a los centros de procesamiento visual del cerebro, que en realidad es por donde vemos y son los que nos permiten percibir el mundo exterior, a través de las imágenes que forma.

Por tanto, ojo, nervio óptico y cerebro tienen un origen común, una estructura que se continúa, estando estrechamente relacionados, de manera que la frase de Ibn al-Haytham de Basora, se puede considerar acertada y de acuerdo con los conocimientos que actualmente tenemos.

Si analizamos la frase de Cicerón en la que afirmaba que *“el rostro es una imagen de la mente, así como los ojos son sus intérpretes”* (3), su significado es distinto al de la frase anterior, ya que él, como hombre político que era, lo que tenía que analizar y desentrañar era la personalidad del sujeto con el que tenía que dialogar. Lo que nos quiere decir con su frase, es que los ojos pueden expresar las emociones, como la alegría, tristeza, preocupación, estimación y respeto, siendo como un espejo del alma a través del que podemos conocer, lo que esa persona está pensando. Los ojos reflejan de manera inmediata todas nuestras emociones, nuestros miedos y nuestras caras emotivas más secretas.

También en la Biblia Mateo (6: 22-23 TLA) refiere *“los ojos son el reflejo de tu carácter. Así que tu bondad o tu maldad se refleja en tu mirada”*, aspectos que están relacionadas también con el pensamiento más profundo.

Por su parte William James (1842-1910) (5), científico del siglo XIX muy interesado por el estudio de la consciencia, en 1890 en su “principio de la Psicología” describió las propiedades de lo que llamó “pensamiento”, indicando que todo pensamiento tiende a ser parte de la consciencia personal, que siempre está cambiando, además de ser sensiblemente continuo y aparentemente tratando de objetos independientes de sí mismo, y fijándose en ciertos objetos y excluyendo otros, lo cual supone la existencia de la atención; concepto que definió como la toma de posesión por la mente, de forma clara y vivida, de uno de los aparentemente diversos y simultáneos hilos del pensamiento.

En el siglo XIX también se encuentra la idea de que la consciencia está relacionada estrechamente con la memoria y a principios del siglo XX, los conceptos de preconsciente y de inconsciente se hicieron populares sobre todo en los círculos literarios, gracias a Freud (1856-1939) y Jung (1875-1961), imperando tres ideas básicas: que no todas las operaciones del cerebro corresponden a la consciencia; que la consciencia supone cierta forma de memoria, probablemente a muy corto plazo; y que la consciencia está muy relacionada con la atención (5) .

En los años 1900 surge en Europa el conductismo, doctrina y método que buscan el conocimiento y control, de las acciones de los organismos y el hombre, a través de la observación del comportamiento, sin recurrir a la consciencia o a la introspección. Se extendió rápidamente por Estados Unidos donde fue iniciado por John B. Watson (1878-1958),

floreciendo durante las décadas de 1930 y 1940, (5) por el estudio de la conducta animal, observada por el científico experimentador, de forma objetiva. Pero no es hasta finales de 1950 y principios de 1960 cuando surge la psicología cognitiva, y es aceptada como una ciencia intelectualmente respetable. Es entonces cuando se hace posible el estudio de la imaginería visual, postulándose modelos psicológicos para el estudio de diferentes procesos mentales, basados en conceptos utilizados para describir el comportamiento de los computadores digitales (5). En este momento, los neurofisiólogos estudiaban generalmente animales anestesiados que por tanto no estaban conscientes y no sentían dolor durante los experimentos, evitándose muchas interferencias en los registros electrofisiológicos cerebrales a los que eran sometidos. Con esta forma de proceder, los neurobiólogos David Hubel (1926-2013) y Torsten Wiesel (1924) a finales de 1950, descubrieron que las células nerviosas de la corteza visual del cerebro de un gato anestesiado mostraban una serie de respuestas cuando se les iluminaban los ojos abiertos, a pesar de que las ondas cerebrales registradas electroencefalográficamente, manifestaban que el animal estaba completamente dormido (5). Esto supuso que, por estos estudios y los que siguieron después, se les concediera el premio Nobel en 1981. Por tanto, los neurocientíficos al utilizar la anestesia en sus experimentos, evitaban el problema de la consciencia, eliminando interferencias, y facilitando de esta forma, los estudios experimentales, ya que hasta ese momento el estudio consciente resultaba demasiado subjetivo y filosófico, así como difícil para el análisis experimental.

Sin embargo, últimamente se ha vuelto a abordar este complejo asunto tratando al cerebro como una caja negra impenetrable de la que solo conocemos lo que de ella sale, es decir los comportamientos que se generan, a partir de lo que se introduce por mediación de lo que captan los sentidos. Los científicos cognitivos interesados en estos procesos fueron Philip Johnson-Laird (1936), Ray Jackendoff (1945) y Bernard J. Baars (1946), los cuales compartieron el consenso general sobre la naturaleza de la consciencia. Mostrándose de acuerdo en que no todas las actividades del cerebro se correspondían directamente con la consciencia; que la consciencia es un proceso activo que precisa de un estado de atención, y también de una memoria a corto plazo.

Es probable que en un determinado momento ciertos procesos neuronales activos se correspondan con la consciencia, pero otros no y que todos los aspectos diferentes de la consciencia como el dolor o la consciencia visual utilicen un mecanismo o mecanismos básicos comunes que, si se pudieran comprender, al menos uno de ellos, facilitarían mucho la comprensión del resto. En este aspecto, debido a que los humanos somos animales muy visuales y nuestra consciencia

cia visual es muy vivida y rica en información, es por lo que la consciencia visual ha sido una de las más estudiadas, al estar estas entradas de información visual muy estructuradas y siendo fáciles de controlar por los científicos a diferencia de otras formas diferentes.

Debido al detallado conocimiento que tenemos hoy día del sistema visual en el cerebro, se ha podido entender cómo las partes visuales del mismo descomponen la imagen del campo visual, aunque no se puede decir lo mismo de cómo el cerebro compone esos fragmentos para generar nuestra visión organizada del mundo que vemos. Parece que el cerebro precisa instaurar para su funcionamiento, cierta unidad global a determinadas actividades. Así, los distintos atributos de un objeto, como su forma, color, y movimiento, entre otros, se reúnen todos sin confundirse con los otros objetos situados en otro lugar del mismo campo visual. También se requiere en dicho proceso, la presencia de un mecanismo como la atención y la existencia de la memoria a corto plazo. Esta unidad global podría ser generada por las descargas eléctricas o el disparo correlacionado de todas las neuronas implicadas en esa acción, es decir que todas las neuronas que responden a las mismas propiedades del objeto en cuestión disparan a la vez, mientras que las otras neuronas activas que responden a otro objeto distinto no responden en sincronía con el anterior grupo de neuronas correlacionadas (5).

Los trabajos de Francisco Varela (1946-2001) han sido esenciales para entender el problema de cómo estudiar la dinámica rápida del sistema nervioso. La hipótesis consiste en que los lazos dinámicos que se establecen entre las distintas regiones del cerebro que están funcionando (6), son lazos de resonancia. En cada región cerebral hay una oscilación eléctrica “ondas” de actividad eléctrica. Las regiones oscilan a diferentes frecuencias electromagnéticas, de tal forma que unas oscilan más rápido y otras más lentas, lo importante es que estas diferentes oscilaciones puedan sincronizarse unas con otras y entrar en resonancia.

Esta noción de sincronía es fundamental porque en la naturaleza cuando dos cosas que están pasando en distinto sitio se relacionan, es porque se sincronizan, formando un lazo dinámico, que quiere decir que, aunque estén en distintos sitios, hacen lo mismo. Esto es necesario para comprender que en un acto cognoscitivo donde se tienen que coordinar las actividades de diferentes regiones cerebrales, se tiene que formar una ensambladura neuronal transitoria distribuida por el cerebro, cuya actividad tiene que ser sincrónica en su fase.

El mecanismo que permite esta coordinación debe ser transiente, es decir tiene que durar solo un momento y desaparecer para poder adaptarnos al momento siempre cambiante de nuestra actividad. Para Vare-

la, por tanto, lo que se forma transitoriamente es “un ensamble neuronal distribuido por el cerebro”, constituyéndose una red de grupos neuronales extendidos sobre diferentes regiones cerebrales. Lo que distingue al concepto de ensamble neuronal es que su actividad es sincrónica en su fase, es decir que las actividades oscilatorias en cada elemento de la red de grupos neuronales distribuidos por diferentes lugares se sincronizan (6).

Además, en el ensamble neuronal, las actividades oscilatorias de todos los grupos deberán subir y bajar juntas. De esta manera los distintos aspectos cognoscitivos emocionales y motrices se activan al mismo tiempo, resuenan sincrónicos y crean un momento de consciencia unitario y armónico que es lo que se conoce como presente vivo.

Es importante saber también que el proceso de sincronía de fase ocurre en varias bandas de frecuencia diferentes, aunque puede ser una de ellas dominante respecto a las otras. Pero aun así siempre existirán diferentes frecuencias, nunca será una única frecuencia la que exista, porque las distintas frecuencias presentes pueden corresponder a diversas funciones cognitivas diferentes.

Esta sincronía neuronal puede ser detectada y medida con un aparato que capta los campos magnéticos generados por las neuronas mediante el magneto encefalograma (MEG), (5) que tiene la ventaja frente al electroencefalograma (EEG), que la señal magnética no se distorsiona al atravesar la cabeza del sujeto, mientras que la señal eléctrica se difumina. Por tanto, el MEG es más limpio y tiene la misma resolución temporal que el EEG permitiendo detectar situaciones que ocurren en un par de milisegundos, pudiendo detectar la sincronía con más precisión y determinar el origen de la señal a nivel cerebral.

Con anterioridad al hacer referencia a la consciencia visual, se dijo que en el proceso se requiere un mecanismo como la atención, que ya fue definido, y una memoria a corto plazo. Pues bien, el concepto de la memoria ha sido ampliamente estudiado por Joaquín M. Fuster (1930), quien la define como varias redes de neuronas corticales interconectadas, ampliamente distribuidas y de infinita variedad (7).

Estas redes tienen una extensión que supera cualquier área o módulo de la corteza cerebral derivando su diversidad y características del poder de combinación de 10.000 millones de neuronas, constituyendo por tanto una parte integral de todas las funciones cognitivas del cerebro, y por tanto el ejercicio de todas ellas necesariamente ha de favorecer la memoria. Si toda memoria nueva es una extensión de las viejas, la formación de nuevas memorias tiene que reforzar las viejas. Además, mientras unas memorias mueren, otras nacen, en un proceso continuo de renovación cognitiva.

Se pueden distinguir diferentes tipos de memorias (7), entre las que estaría la memoria filética que es la que se adquirió con la evolución y nos permite analizar las propiedades esenciales del mundo sensorial en que vivimos. Nos permite diferenciar los olores, sabores y colores. Los objetos en movimiento, el sonido, el calor, el frío y el tacto. Es la más estable y está dividida en dos áreas, una dedicada a la sensación y otra a la acción. En el cerebro están separadas por la cisura de Rolando, distinguiéndose una como perceptiva situada en la corteza posterior y otra motora o ejecutiva en la corteza del lóbulo frontal.

A medida que las memorias adquieren asociaciones se abren como abanicos entrelazándose entre ellas, siguiendo un orden jerárquico, compartiendo redes, células y áreas corticales. Los distintos tipos de memoria se depositan uno encima de otro, desde las memorias sensoriales por abajo, hasta la memoria conceptual por arriba. Entre estas dos se sitúan las memorias declarativas es decir las de los episodios y la semántica que es la memoria de los hechos y del significado de las palabras.

La memoria motora se establece en el lóbulo frontal (7) con una jerarquía de áreas y redes motoras. En la corteza prefrontal se sitúa la sede de las representaciones de acción más características, es decir la acción basada en el razonamiento, el pensamiento lógico y el lenguaje. También se situaría aquí la toma de decisiones y la ejecución de los planes. Esta región por tanto participa a la vez en el depósito y la ejecución de las memorias.

Por tanto, la corteza cerebral ordena, administra y crea las memorias, y las neuronas que las constituyen se encuentran en constante agitación silenciosa en la vigilia y durante el sueño. Su funcionamiento depende de la expansión o contracción que se produzca y también de la pérdida de contactos sinápticos que se genere bien por procesos de enfermedad o por el propio envejecimiento personal (8,9).

Se pierden unas y se ganan otras y todas las que existen en un momento dado moldean nuestro razonamiento, sentimientos y conducta sin que lo percibamos. La dinámica cortical funciona de tal modo que la activación de una parte de la red enciende el resto.

El recordar es, entonces, la activación de redes corticales y, por tanto, recordar es re-conocer, aunque no esté el objeto presente.

Denominamos por tanto memoria operativa o activa, al tipo de recuerdo usado para ejecutar una acción en el futuro próximo y es esencial para toda nuestra conducta, para el pensamiento racional y para el habla.

Por tanto, la memoria es una función cerebral ampliamente distribuida. Cada componente del sistema nervioso dispone de su propia memoria y su contenido depende del tipo de información que el sistema procesa (7).

EL PROCESO VISUAL CEREBRAL

Ahora podemos abordar como se lleva a cabo el proceso visual a nivel cerebral, ya que el conocimiento objetivo que se requiere para el razonamiento y la toma de decisiones llega a nuestra mente en forma de imágenes y las explicaciones de Antonio Damasio (1944) sobre la formación de imágenes perceptuales basadas en sus trabajos, son referidas de la siguiente forma.

Cuando miramos un paisaje el primer paso necesario, pero no suficiente para captar la imagen, es que las señales procedentes del ojo y la retina sean transportadas por las neuronas a lo largo de sus axones. La señalización tras atravesar diferentes sinapsis electroquímicas conseguirá llegar al cerebro, siendo estas transmitidas a la corteza visual primaria situada en la parte posterior del cerebro justo en el lóbulo occipital. Las áreas que constituyen la corteza visual son individualmente complejas y la malla de interconexiones a las que dan lugar lo es más todavía (9).

Cuando la corteza visual primaria es destruida, desaparece la capacidad de formar imágenes y los pacientes que han sido privados de esas cortezas visuales, pierden gran parte de su capacidad visual, pero pueden conservar algunas capacidades sensoriales residuales, probablemente debido a que sigan intactas algunas estructuras corticales y subcorticales que estaban relacionadas con la vía visual. Si la destrucción cortical primaria ha sido muy extensa, los pacientes pueden señalar objetivos luminosos que aseguran no ver, tienen lo que se conoce como visión de ciego y las estructuras cerebrales responsables de que esto ocurra son las cortezas parietales, los colículos superiores y el tálamo.

Tras una lesión a uno de los subsistemas del interior de las cortezas visuales primarias, puede pasar que los pacientes perciban el color completamente o bien de forma atenuada refiriendo entonces que los colores los aprecian como diluidos, a pesar de ver bien la forma, el movimiento y la profundidad.

Aunque las cortezas sensoriales primarias y las representaciones topográficamente organizadas a las que dan lugar son necesarias para que se construyan las imágenes en la consciencia, parece que no es suficiente, porque no tendríamos consciencia de ellas en tanto que son imágenes. Para poder ser conscientes de ellas, estas representaciones neuronales deben estar correlacionadas con las que en cada momento van generando la base de un estado neurobiológico que se recrea de forma perpetua constituyendo la base neuronal del yo (10).

Estos procesos que generan ese estado neurobiológico es-

pecífico se producen en numerosas regiones de la corteza cerebral, así como de los núcleos neuronales situados bajo la corteza, fundamentalmente en los ganglios basales y el tallo cerebral.

Para poder formar imágenes memoradas, es necesario construir representaciones momentáneas bajo la orden de pautas neuronales disposicionales adquiridas en otras partes del cerebro.

Las representaciones disposicionales existen como pautas potenciales de actividad neuronal en pequeños grupos de neuronas denominadas “zonas de convergencia” que disparan disposiciones dentro del grupo. Las disposiciones relacionadas con imágenes memorables fueron adquiridas mediante el aprendizaje y constituyen por tanto una memoria.

Las zonas de convergencia cuyas representaciones disposicionales pueden dar lugar a imágenes, disparan hacia las cortezas visuales primarias y se localizan en todas las cortezas de asociación de orden superior, en las regiones occipital, temporales, parietales y frontal, así como también en los ganglios basales y las estructuras límbicas.

Lo que las representaciones disposicionales tienen almacenado en sus pequeños grupos de neuronas con sus sinapsis, no es una imagen, sino una forma de reconstruir la imagen. La misma disposición sería necesaria para su aplicación en la audición, hay representaciones disposicionales también para la voz, en las cortezas auditivas de asociación que pueden disparar hacia las cortezas auditivas primarias y generar momentáneamente la representación aproximada de una voz conocida (10). Por tanto, existen múltiples representaciones disposicionales que, al evocar diferentes memoranzas, salen a la superficie en las diferentes cortezas (visual, auditiva etc.) pudiéndose construir algún significado de la persona recordada.

Lo que aquí se denomina representación disposicional es en realidad una potencialidad latente de disparar que se activa cuando las neuronas disparan, con una determinada pauta, a cierto ritmo, durante un tiempo determinado y hacia un objetivo particular que resulta ser otro conjunto de neuronas. Las pautas de disparo resultan del reforzamiento o debilitamiento de las sinapsis y son un reflejo de los cambios que se están produciendo en el interior de las neuronas, sus axones y dendritas.

Las representaciones disposicionales constituyen nuestro depósito de conocimiento, que comprende tanto el innato como el adquirido. El innato se basa en las representaciones disposicionales en el hipotálamo, el tallo cerebral y el sistema límbico y se encarga de generar ordenes sobre la regulación biológica necesaria para la supervivencia.

El conocimiento adquirido se basa en representaciones disposicionales en las cortezas de orden superior y en muchos núcleos de materia gris bajo el nivel de la corteza. Algunas de estas representaciones disposicionales tienen registros para el conocimiento que se pueden plasmar en imágenes que se pueden recordar y que se utilizan para el movimiento, la razón, la planificación, la creatividad y algunos contienen registros de normas y estrategias con las que operar sobre las imágenes.

La aparición de una imagen recordada es el resultado de la construcción de una pauta transitoria (un mapa) en las cortezas sensoriales primarias y el disparo para la reconstrucción, es la activación de representaciones disposicionales en otras partes del cerebro, como la corteza de asociación (10).

El pensamiento está formado en gran parte por imágenes y también lo integran tanto palabras como símbolos abstractos, pero todos ellos están basados en representaciones organizadas topográficamente y se pueden convertir en imágenes. Muchas de las palabras que usamos antes de escribir o hablar, existen en forma de imágenes auditivas o visuales en nuestra consciencia y probablemente el principal contenido de nuestros pensamientos sean imágenes, independientemente de la modalidad sensorial en la que se generan y de si se refieren a una cosa o a un proceso que implica cosas.

Estos procesos utilizan reglas y estrategias que se integran en representaciones disposicionales, esenciales para el pensamiento. Las imágenes que reconstituimos al recordar se encuentran junto a imágenes formadas mediante la estimulación desde el exterior, pero estas imágenes reconstituidas desde el interior del cerebro son menos vividas que las provocadas desde el exterior (10).

En resumen, el cerebro no almacena ni fotografías, ni discos ni fichas, ni microfilms, no habría espacio para almacenar tanta información durante toda una vida, así que éste ha decidido que el depósito de hechos y estrategias para su manipulación se almacena de manera latente y expectante, en forma de representaciones disposicionales en el espacio situado entre los sectores del cerebro. Así la regulación biológica, la memoria de los estados previos y la planificación de futuras acciones se generan por la actividad cooperativa de grupos celulares en las cortezas sensoriales y motrices primarias, así como en los sectores intermedios (10).

Por último, queda por exponer la relación del cerebro con los sentimientos, que, para Antonio Fernández de Molina (1958-1975), según sus investigaciones, se explicaría de la siguiente manera: El sentimiento es el componente subjetivo experiencial de la emoción y

ésta es la combinación de un proceso evaluador mental con una serie de respuestas a dicho proceso, la mayoría dirigidas hacia el cuerpo para generar el estado corporal emocional, pero también dirigidas al cerebro para generar los cambios adecuados en el modo de procesamiento cognitivo y la experiencia o sentimiento es la percepción de todos los cambios corporales y cerebrales, superpuesta a las imágenes mentales del evento o recuerdo que iniciaron el proceso emocional.

Los sentimientos son tan cognitivos como cualquier otra imagen perceptual y tan dependientes del procesamiento cortical como cualquier otra imagen. Podemos atribuirlos a la mente. Las redes neuronales en que se basan incluyen las estructuras conocidas, como el sistema límbico, algunas redes de las cortezas prefrontales y los sectores del cerebro que cartografían las señales que proceden del cuerpo. Sin la posibilidad de sentir los estados del cuerpo tanto dolorosos como placenteros, no existiría sufrimiento ni dicha.

Junto con las emociones, los sentimientos sirven de guías internas y nos ayudan a comunicar señales a los demás, a quien también pueden guiar. Además, nos sirven como alarma o como guía de incentivo. Son como un dispositivo de predisposición.

La consciencia emocional puede explicarse por la teoría de Llinás (1934) sobre las bases neurobiológicas de la consciencia. El principio físico sobre el que se organiza radica en alguna forma de temporización, en un código temporal para el trabajo cerebral (11).

Los sistemas sensoriales rompen la escena visual y acústica en trozos de caracteres que serán procesados en paralelo, para seguidamente múltiples y distintas regiones de la corteza activarse en el proceso sensorial.

En la reconstrucción de la imagen que percibimos debe existir un mecanismo encargado de conectar cada una de las zonas corticales activadas generándose una sincronización de todas las descargas neuronales, que se generan a un ritmo de 40 Hz, tanto de los núcleos específicos talámicos (de relevo) como del núcleo intralaminar, habiéndose podido registrar mediante MEG(11). El ritmo del núcleo intralaminar es la fuente rítmica que se registra en la corteza con el MEG y mantiene los 40Hz.

En cada ciclo, se irradia una onda de potenciales de acción desde el rosco intralaminar hacia toda la corteza y por otro lado el sistema de núcleos específicos talámicos releva las entradas sensoriales a la corteza manteniendo también el ritmo de 40Hz, asegurándose de esta manera que las neuronas corticales se coordinan a este mismo ritmo.

Esta interacción entre los sistemas cortico-talámico específico e intralaminar-cortical, es esencial para que se constituya el acto de la cognición. La onda intralaminar hace un barrido de la superficie cerebral con dirección fronto-occipital cada 12,5 milisegundos, esta onda sondea toda la corteza y las regiones con neuronas activas, que tienen entradas sensoriales, se incorporan al mismo ritmo de la onda de barrido, siendo llevados sus impulsos al tálamo, todo ello temporizado en un patrón coherente (11).

Todos los impulsos coherentes que se reciben en cada ciclo se perciben como una imagen única. Todos los mensajes sensoriales de la vista, oído, olfato y tacto son reunidos en un único instante de tiempo creándose una nueva imagen en cada barrido que por su alta velocidad parecen continuas.

Todo el proceso acaba ocupando las estructuras del espacio de trabajo de la memoria funcional, incluyendo las representaciones emocionales, afectivas, que se integran en los circuitos cortico-talámicos, cuya actividad es la base de la consciencia, gracias a que las cortezas prefrontales están conectadas con el núcleo dorso medial del tálamo. Este a su vez se asocia con la amígdala y con las estructuras hipotalámicas del sistema de valor.

La experiencia emocional se hace consciente al integrarse al contenido de la memoria funcional en el circuito cortico-talámico. Por tanto, la consciencia es el producto de la actividad cortico-talámica y el diálogo entre tálamo y corteza cerebral, genera la subjetividad (11).

Vemos por tanto como todas estas conexiones relacionan nuestros ojos con el cerebro, nuestra percepción del exterior con los resultados de la elaboración interna de lo conocido, evocado y emotivo generándose una respuesta motora que en el rostro puede ser percibida como el reflejo de nuestro proceso interno, como muy bien supo esbozar Cicerón en su frase.

Todos estos procesos tan complejos, ponen de manifiesto la existencia de una relación ojo-cerebro estructural y funcional, que puede ser registrada objetivamente gracias a la tecnología con la que hoy día contamos, que nos proporciona, una valiosa información de los sutiles cambios, que podemos observar a través de la retina y que están ocurriendo en el cerebro, como consecuencia del proceso de envejecer o porque se esté desarrollando un cuadro patológico neurodegenerativo. Estos podrán ser detectados, evaluados, seguidos en su evolución y controlados, cuando los fármacos, lo permitan.

LA EVOLUCIÓN DEMOGRÁFICA

Mucho ha cambiado la esperanza de vida desde los tiempos de Alhazen, de manera que, en el siglo XXI, el aumento de la esperanza de vida en los países desarrollados ha hecho que la proporción de personas que superan los ochenta años, (83,07 años es la media actual), se pueda considerar la norma, fundamentalmente gracias a las políticas de salud pública y al propio desarrollo socioeconómico. Pero también es cierto que las poblaciones van envejeciendo debido a que, por los mismos cambios sociales, la tasa de fecundidad está disminuyendo y la mayor edad de supervivencia está propiciando la aparición de patologías relacionadas con la edad y por tanto con el deterioro progresivo de las funciones orgánicas, incrementándose las enfermedades neurodegenerativas.

El envejecimiento es una consecuencia del paso del tiempo que conlleva cambios morfofuncionales en el organismo que cuando generan un desequilibrio orgánico, puede dar lugar a la enfermedad (5).

Existen factores que influyen en el envejecimiento como son, la esperanza de vida al nacimiento, que en España para la mujer es de 85,83 años, y de 80,27 para el hombre, 5,56 años de diferencia entre ambos, como consecuencia de la diferencia genética y la protección estrogénica premenopáusica en la mujer (9) situación muy dependiente de los aspectos socioeconómicos y sanitarios del lugar en que se reside (12), y también de los hábitos de vida como la obesidad, el sedentarismo, el estrés y el aislamiento social, entre otros.

El mayor envejecimiento de la población también lleva asociado un incremento de las enfermedades crónicas y de los trastornos neurodegenerativos como es el caso de las demencias. Estas enfermedades neurodegenerativas producen una pérdida irreversible de las capacidades intelectuales, como consecuencia de cambios fisiopatológicos en el sistema nervioso central, generando patrones neuropsicológicos que permiten su diagnóstico clínico, apoyado con las técnicas de imagen y solamente confirmado con el examen histopatológico post mortem (13,14). En cualquier caso, se trata de enfermedades que consumen importantes recursos económicos para su diagnóstico y tratamiento. Esta nueva realidad social, presente en este siglo, demandará mayores necesidades sanitarias, sociales y económicas y constituirán sin lugar a duda un auténtico reto que afrontar de ahora en adelante (15,16).

Por todo lo anterior, es fundamental buscar nuevos biomarcadores que no sean invasivos, pero si costo-efectivos para conseguir que el diagnóstico de estas enfermedades sea lo más precoz posible y así poder aplicar los tratamientos en las fases preclínicas de la enfermedad, con el fin de frenar o retardar el deterioro cognitivo.

Actualmente la tecnología ha puesto en nuestras manos aparatos de diagnóstico como la tomografía de coherencia óptica (OCT) y la angiografía de coherencia óptica (AOCT), que nos permiten explorar y analizar la retina, la coroides y la vascularización de ambos tejidos, sin ocasionar molestias al paciente ni tener que utilizar medios de contraste para su estudio. Estas técnicas, además con una precisión micrométrica, lo que permite detectar cambios casi imperceptibles en otros tejidos también afectados por la enfermedad. Si a esto le añadimos la gran reproductibilidad de estas pruebas, hace que su utilización sea ideal para realizar el seguimiento de los cambios desde las etapas más precoces de la enfermedad.

Por otro lado, disponemos para el estudio de la función visual, de pruebas psicofísicas como son la agudeza visual, la sensibilidad al contraste, la percepción del color, el test de percepción digital y la perimetría computarizada que nos permiten conocer el estado de dicha función en las diferentes áreas del procesamiento visual y que son complementarias a otras pruebas funcionales como la magnetoencefalografía (MEG) y la tractografía por resonancia magnética nuclear (RMN) que nos permiten conocer el estado de la conectividad y actividad neuronal de los sujetos que sin presentar la enfermedad, por sus antecedentes personales o familiares podrían sin embargo ser candidatos a sufrirla.

Además, la relación entre el volumen y el grosor de áreas retinianas medidas con OCT y el volumen de determinadas áreas cerebrales analizadas con RMN, ha mostrado una alta correlación, lo que nos permite ver claramente tanto el estado de salud como de enfermedad que ambas estructuras pueden mantener en sus relaciones fisiopatológicas con el desarrollo de la neurodegeneración.

1

INTRODUCCIÓN

De la intuición de Cicerón y el hallazgo de Alhazem hasta nuestros días

*La inteligencia busca pero
quien encuentra es el corazón.*

George Sand
(Seudónimo de la baronesa de Dudevant)

Como podrán comprobar los lectores, la obra comienza con una información histórica sobre las relaciones estructurales y funcionales de la retina y el cerebro, así como el papel que desempeña el funcionamiento del cerebro en el fenómeno de la visión, para después analizar los cambios que se manifiestan tanto en retina como en las diferentes regiones cerebrales implicadas en la enfermedad de Alzheimer y su comportamiento en ambas estructuras. También se analizan las diferentes neurodegeneraciones y sus estadios, así como los criterios utilizados para el diagnóstico clínico y las técnicas que se emplean hoy en día en el diagnóstico estructural y funcional, consideraciones previas imprescindibles para comprender las preguntas y respuestas que constituyen la última parte del trabajo.

Es en ese apartado en el que se analiza el valor de la retina en el diagnóstico de la neurodegeneración cerebral, siempre intentando responder a cuestiones planteadas que han inducido los estudios en aras de demostrar el gran valor de la retina para el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades neurodegenerativas.

Las modificaciones en las capas de la retina o distintas zonas, su precocidad o singularidad, los cambios funcionales, la visión, un largo etcétera que incluye aspectos genéticos o de riesgo vascular en relación con la enfermedad de Alzheimer. Además, se incluyen estudios de la esclerosis lateral amiotrófica y la ataxia en un intento de analizar la respuesta de la retina en afectaciones distantes. Se revisan también los diferentes modelos animales transgénicos y su comparación con el humano, con vistas a posibles estudios farmacológicos y su seguimiento

por mediación de la retina.

Todo lo anteriormente expuesto debería servir para entender que hace quince años iniciáramos en el Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo de la Universidad Complutense de Madrid (UCM) una línea de investigación cuyo principal objetivo era analizar el valor del estudio de la retina en enfermedades neurodegenerativas, tales como el deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer en sus diferentes fases evolutivas, incluyendo a sujetos, que siendo sanos cognitivamente, sin embargo por sus antecedentes familiares y personales, presentaban un alto riesgo genético para desarrollar la enfermedad y no contentos con lo anteriormente referido, estudiamos también otras enfermedades neurodegenerativas, más alejadas en sus mecanismos patogénicos como es el caso de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la ataxia de Friedrich con el fin de saber hasta dónde es capaz la retina de darnos información.

Todos esos estudios, nos han llevado sin más remedio, a la necesidad de tener que utilizar diferentes modelos animales transgénicos, alguno de ellos humanizado, pues es indispensable poder reproducir lo mejor posible el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas en un tiempo mucho más corto que el que dura en los seres humanos, para poder ver los cambios que se dan con más celeridad y poder analizar el comportamiento que tiene la retina en el caso de poner tratamientos.

Este estudio ha sido especialmente gratificante para mí, por muchas razones, unas científicas y otras personales, como el haberme permitido dirigir unas investigaciones de gran nivel que concluirán con un total de cinco tesis doctorales todas internacionales, además de unos cuantos trabajos fin de grado y por tanto, nada de lo que aquí se expone, podría existir sin el trabajo de investigación que han llevado a cabo mis colegas y de las que daré algunas referencias al final de la monografía, habiéndose llevado a cabo bajo mi dirección y también de la Profesora Rosa de Hoz Montañana, que firma conmigo la autoría de esta monografía.

Por último quiero expresar mi agradecimiento a la Real Academia de Doctores de España (RADE), especialmente al presidente de la sección de medicina, Excmo. Sr. Dr. Don José Antonio Rodríguez Montes y a la Excmo. Sra. Dra. Doña Mónica de la Fuente del Rey, actual Bibliotecaria, por haberme propuesto para desarrollar esta monografía y habernos dado la oportunidad, tanto a mi compañera como a mí, de poner en estas páginas un tema tan interesante científicamente y de tanta trascendencia social, que particularmente en mi caso, ha llenado mi tiempo hasta la llegada de la jubilación y mi actual nombramiento como Profesor Emérito en la UCM. Para la Dra de Hoz supondrá seguir trabajando como directora en una línea maravillosa que cada vez se ampliará más.

2

OJO, CEREBRO Y DEMENCIA. CONSIDERACIONES PREVIAS I: Anatomofisiología básica ocular y cerebral

Visión

No hay órgano más ingeniosamente concebido
y logrado que el ojo y sus aparatos anejos

Ramón y Cajal

2.1. EL OJO. UNA PARTE DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La retina

Además de las células de asociación como las células horizontales y amacrinas y las células gliales, entre las que se encontrarían (los astrocitos, la glía de Müller y la microglía), la retina está constituida por tres tipos de neuronas superpuestas que establecen comunicación entre sí. Los fotorreceptores (conos y bastones) junto con las células ganglionares intrínsecamente fotosensibles o melanopsínicas de la retina, son las células fotosensibles, aunque estas últimas no son formadoras de imágenes. Estos fotorreceptores constituyen la primera neurona, que es la más externa, situándose sus somas en la capa nuclear externa (CNE) de la retina, siendo los encargados de convertir la energía luminosa en señales eléctricas mediante un fenómeno conocido como fototransducción, que tiene lugar en los segmentos externos de los mismos. El impulso eléctrico resultante es transmitido a las células bipolares y horizontales, siendo en la capa plexiforme externa (CPE) donde se establecen los contactos sinápticos entre las terminaciones axonales de los conos (pedículos) y bastones (esférulas) con las dendritas de las células bipolares (17). Esta célula bipolar, constituye la segunda neurona y sitúa sus somas en la capa nuclear interna (CNI), donde también se disponen las células amacrinas, que junto a las anteriores células forman una compleja red de conexiones sinápticas en la conocida como capa plexiforme interna (CPI). La tercera neurona y la más interna es la célula ganglionar (CCG), la mayoría de sus cuerpos se encuentran

entre la capa de fibras nerviosas (CFNR) de la retina y la CPI y la información eléctrica generada, por último, es transmitida a estas células (CCG), las cuales mandan los impulsos a través de sus axones que juntos, formarán el NO, encargado de conectar retina y cerebro (18) al hacer las sinapsis con las neuronas del NGL del tálamo (17). Además, otras áreas cerebrales desde la retina y nervio óptico de forma directa o indirecta también reciben sus inputs, como son la amígdala, el hipocampo y diferentes núcleos hipotalámicos, constituyendo en conjunto, las “conexiones ojo-cerebro” (17,19).

Existen hasta siete capas de cuerpos de CCG en la retina central o región foveal (60-80µm de espesor) y unas pocas, como una capa, en la retina periférica (10-20µm), de manera que podemos encontrar entre 500.000 y 1,2 millones de CCG por retina y unos 100 bastones y cuatro conos por célula ganglionar retiniana (CGR) (17) (Figura 1).

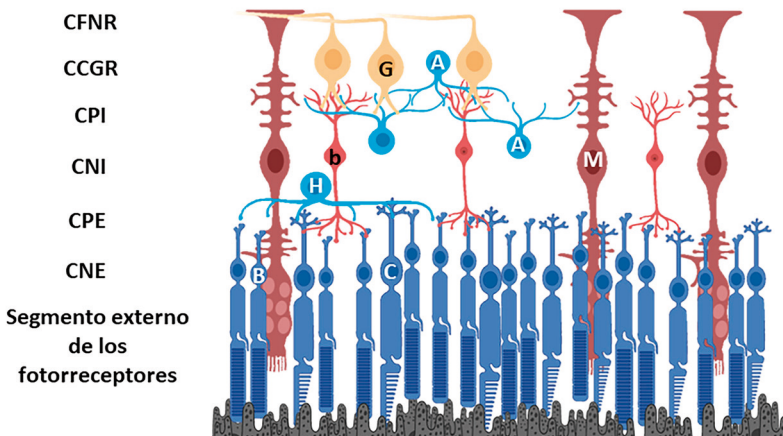


Figura 1. Esquema de las capas de la retina con cada una de sus células.

El nervio óptico (NO)

Lo forma la convergencia de los axones de las células ganglionares en el disco óptico. Esta zona, también conocida como papila, constituye la mancha ciega del campo visual (20), ya que a nivel del disco óptico no existen fotorreceptores. El 90% de los axones que salen del ojo a través de la papila lo forman axones de la región macular y foveal que constituyen el haz papilomacular (21). El NO es el único tracto del sistema nervioso central (SNC) que sale de la cavidad craneal y el único que puede ser visto clínicamente. Estructuralmente los axones están subdivididos en fascículos por tejido conectivo y septos gliales y rodeado de líquido cefalorraquídeo igual que el resto del cerebro (21), manteniendo las mismas envolturas como son la duramadre, aracnoides y piamadre (20,21).

Para que los axones mantengan su integridad estructural es necesario que haya un movimiento de partículas intraaxonal conocido como flujo axoplásmico, formado por un transporte de moléculas bidireccional, uno que va del soma al axón y otro del axón a la sinapsis o de la sinapsis al soma (22). Hay que destacar que los axones tienen cierta capacidad de síntesis partiendo de moléculas generadas en el soma, que es donde se encuentran la mayoría de los orgánulos citoplasmáticos. Las moléculas que se transportan son muy variadas, desde componentes filamentosos del axón y proteínas asociadas a la matriz, hasta mitocondrias, gránulos secretorios o cuerpos multivesiculares (23). La comunicación soma-sinapsis es fundamental en el caso de neuronas con axones largos como las CGRs, en las que el axón tiene que recorrer una gran distancia hasta llegar al (NGL) (24).

El flujo axoplásmico se divide en ortógrado y retrógrado.

- El primero también conocido como anterógrado presenta una dirección que va del soma a la sinapsis, diferenciándose tres subtipos:

- Rápido, cuya velocidad de conducción es de 100-500 mm/día. Transportándose estructuras celulares membranosas, neurotransmisores, hidrolasas y materiales solubles de bajo peso molecular.
- Intermedio, su velocidad oscila entre 5-50 mm/día.
- Por último, el lento en el que la velocidad es de 0,5-3 mm/día y constituye el 80% del flujo proteico total, siendo el responsable del transporte de proteínas solubles que forman la estructura del axón, enzimas solubles y proteínas.

- El segundo o retrógrado, va del axón al cuerpo celular. Con una velocidad de conducción de 200 mm/día, se encarga de transportar los detritus celulares resultantes del metabolismo del terminal axónico, los orgánulos envejecidos, los fragmentos y proteínas de membrana que están sujetos a un recambio constante, hacia el compartimento lisosomal del soma neuronal para su degradación y reutilización o su inutilización definitiva. Otra función del flujo retrogrado es mantener informado al cuerpo celular del estado del terminal del axón.

Cuando se bloquea el transporte axoplásmico, los axones sufren daños que conducen al edema, la necrosis y la atrofia óptica (25).

Otro de los principales constituyentes del NO son los astrocitos, que se distribuyen de distinta manera según la región que ocupan, unos relacionándose con los axones y con los vasos (26) y otros de cuerpo celular más grueso y con prolongaciones más cortas, cuya función consiste en el aislamiento de los axones del resto de los tejidos cir-

cundantes formando unas membranas de aislamiento conocidas como limitantes gliales. Los que se relacionan con los axones y los vasos sanguíneos, presentan un cuerpo celular más delgado con prolongaciones más alargadas, en condiciones normales establecen contactos con las neuronas retinianas y los capilares, proporcionando estabilidad al tejido neural (27). Tienen importantes funciones en todo el NO y en el resto del SNC, encargándose del almacenamiento de la glucosa que extraen desde los vasos sanguíneos, en forma de glucógeno, para poder suministrarle a las neuronas la glucosa que precisen en situaciones de estrés. También regulan los niveles de potasio extracelular y el metabolismo de neurotransmisores como el GABA. Intervienen en la eliminación del CO₂ retiniano, contribuyendo al mantenimiento de la homeostasis del agua en la retina (28-33), siendo los responsables de la inducción de las diferentes barreras del sistema nervioso. Además, a nivel del NO, son los responsables de la fasciculación axonal (34,35).

Otro tipo de células en el NO son las células de microglía, constituyen un subtipo de glía del SNC, que se activa como respuesta al daño neuronal (36,37). En condiciones normales estas células se encuentran quiescentes con forma ramificada núcleo pequeño y cuerpo celular con varias prolongaciones. En la cabeza del NO normal estas células son HLA-DR, CD45 e Iba-1 positivas, localizándose en las paredes de los grandes vasos, rodeando los capilares en las columnas gliales de la región prelaminar y en los poros cribiformes de la región laminar. En caso de daño moderado o severo de la cabeza del NO, la microglía se activa, formando acúmulos de grandes células ameboides en la lámina cribosa y rodeando los vasos sanguíneos (38,39).

Por último, los oligodendrocitos son los responsables de la formación de las vainas de mielina de los axones. La aparición de la mielina en el NO se produce al final de la región laminar de la cabeza del NO, haciendo que el grosor del nervio aumente al doble de su tamaño, pasando de 1,5 mm a 3 mm. La mielinización es fundamental para la conducción saltatoria del impulso nervioso y si se produce desmielinización, se genera disfunción neurológica como la que se observa en la esclerosis múltiple (40). La elaboración de las vainas de mielina está asociada con la expresión de componentes específicos de mielina como la proteína de mielina básica (MBP) y la proteína proteo lipídica (PPL) (41,42).

Los oligodendrocitos son los responsables de la formación de la vaina de mielina, mientras que los astrocitos tipo-2 se encargan del mantenimiento de los nodos de Ranvier, controlando las concentraciones de iones perinodales y el suministro de nutrientes del axón (40). Los nodos de Ranvier son las áreas del axón donde se interrumpe la mielina, cuya

importancia radica en que la propagación de los potenciales de acción se produce al saltar de un nodo a otro(43), lo que conlleva una mayor eficiencia en la conducción nerviosa.

El NO se divide en cuatro regiones:

- Intraocular o cabeza del NO, mide 1mm de longitud, extendiéndose desde la superficie del disco óptico a los márgenes posteriores de la esclera. Las fibras nerviosas carecen de mielina en esta región, ya que la mielinización de las fibras nerviosas empieza con la terminación del espacio subaracnoideo y el límite posterior de la lámina cribosa (20,21) que es justo donde comienzan a aparecer los oligodendrocitos.
- Intraorbitaria, mide 25-30mm de longitud, extendiéndose hacia atrás y medialmente desde la porción posterior ocular hasta el canal óptico en el esfenoideas, en el vértice orbitario. Está cubierto por las tres capas meníngeas, duramadre, aracnoides y piamadre (20,21) y los vasos centrales de la retina tienen que cruzar el espacio subaracnoideo, lo que les hace vulnerables fundamentalmente a la vena, en los casos en que se produzca una elevación de la presión intracraneal (21). El trayecto de esta región presenta una curva en forma de S, lo que permite el movimiento ocular sin que se genere daño en el NO (20,21). Al acercarse al vértice orbitario es rodeado por el anillo tendinoso de Zinn, que tiene su origen en los músculos rectos.
- Intracanalicular, mide 4-10mm de longitud, esta región del NO pasa por el canal óptico, acompañado por la arteria oftálmica y los nervios simpáticos (21).
- Intracraneal, mide 10mm. Ambos nervios ópticos salen del extremo craneal del canal óptico, pasando medialmente hacia atrás y ligeramente hacia arriba dentro del espacio subaracnoideo de la fosa craneal media y terminan formando el quiasma óptico en el suelo del tercer ventrículo (20,21).

El campo visual puede detectar las alteraciones en las fibras nerviosas del NO (44) y las alteraciones de los diferentes haces de axones pueden causar los siguientes defectos:

- La lesión en el haz papilomacular, las fibras maculares que entran temporales al disco óptico pueden originar escotoma central, escotoma centrocecal y escotoma paracentral.
- Si se trata del haz de fibras nerviosas arqueadas (fibras que van desde la retina temporal al disco y que entran por los polos su-

perior e inferior), se pueden producir el escotoma arqueado de Bjerrum, el escotoma de Seidel, el escalón nasal y el escotoma aislado dentro del área arqueada.

- En el haz de fibras nerviosas nasales (fibras que entran en la zona nasal del disco óptico de forma recta) se puede producir el escotoma temporal en forma de cuña que surge del punto ciego y no necesariamente respeta el meridiano horizontal temporal.

El análisis de los axones retinianos mediante OCT nos permite detectar la pérdida axonal en vivo y tanto la OCT como la polarimetría láser de barrido con compensación corneal variable (GDX) se utilizan para medir el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR). En la CFNR peripapilar los axones son amielínicos y los cambios no se ven afectados por la desmielinización como ocurre en el resto del NO.

El adelgazamiento en la capa de fibras del nervio óptico (CFNO) peripapilar se observa en pacientes glaucomatosos, en la neuritis óptica, en esclerosis múltiple, neuromielitis óptica, enfermedad de Alzheimer, Parkinson entre otras, si bien los patrones de cambio no son en todas iguales.

Quiasma óptico

Situado en la unión de la pared anterior y el suelo del tercer ventrículo (20) a 5-10mm por encima del diafragma de la silla turca y la hipófisis (21), las fibras del NO se cruzan a este nivel en un 55% (45). Este cruce parcial es fundamental para la visión binocular (Forrester et al., 2015). Las fibras que se cruzan son las correspondientes a la hemirretina nasal de cada ojo, que traspasan la línea media para entrar en el tracto óptico contralateral después de hacer un pequeño bucle en el tracto ipsilateral o en el NO contralateral. Sin embargo, las fibras de las hemirretinas temporales no se cruzan (21) y continúan por el tracto del mismo lado. Las fibras maculares discurren posterior y centralmente (44,45). Las fibras nasales del ojo ipsilateral cruzan el quiasma y se unen a las fibras temporales no cruzadas del ojo contralateral (44). Las fibras de la retina inferior se encuentran lateralmente en los tractos y las fibras de la retina superior se encuentran medialmente. Las fibras retinianas inferonasales se cruzan hacia el quiasma anteriormente, aproximadamente 4mm dentro del NO contralateral, antes de dirigirse posteriormente formando la rodilla de Willebrand (44,45).

La lesión de fibras nerviosas a nivel del quiasma detectada por CV produce una hemianopsia bitemporal por interrupción de las fibras nasales que se decusan. Cuando se afecta la rodilla de Willebrand, se produce un escotoma de la unión (44,45).

Con OCT se han descrito diferentes patrones de pérdida de CCG en pacientes con compresión quiasmática. La pérdida de CCG binasal es típica y conlleva una pérdida mínima o nula de campo visual (CV) detectable. El adelgazamiento de CCG puede detectarse antes de la pérdida de la CFNR. Después de la descompresión quiasmática, es frecuente encontrar mejoría del CV a pesar de la pérdida de CCG.

Tractos ópticos

Los tractos o cintillas ópticas se enroscan alrededor de los pedúnculos cerebrales del mesencéfalo rostral dividiéndose cada uno en dos raíces, la primera es una raíz lateral grande, que se ramifica posteriormente en el ganglio linfático lateral y está relacionada con la sensación visual consciente. La segunda es una raíz medial más pequeña, que está conectada tanto con el área pretectal como con el colículo superior por el brazo superior y lleva alrededor del 10% de las fibras del tracto. Esta raíz no está relacionada con la visión consciente (20,21).

Las fibras retinianas inferiores y sus proyecciones están en la porción lateral del tracto óptico y terminan en la corteza estriada inferior en la rodilla inferior de la cisura calcarina. Las fibras retinianas superiores se proyectan a través del tracto óptico medial y finalmente terminan en la corteza estriada superior (44).

La raíz lateral del tracto óptico pasa hacia atrás, un poco hacia arriba, y termina en el NGL, una parte del tálamo que es una estación de relevo para la información sensorial ascendente. De manera que se produce una rotación de 90° hacia adentro de las fibras de los nervios a través del quiasma hacia los tractos a medida que pasan alrededor de los pedúnculos cerebrales. Por el contrario, las fibras maculares discurren centralmente (20). El daño al tracto óptico genera un defecto pupilar aferente relativo contralateral (RAPD) debido a que el 55% de las fibras se cruzan (44,45).

La lesión del tracto óptico es una entidad clínica poco común, su característica principal es un defecto de CV homónimo que puede ser completo o incompleto. En el incompleto hay una incongruencia relativa. Cuando es completo, hay un RAPD contralateral asociado. La agudeza visual y la visión del color están conservadas, siempre y cuando no haya una afectación bilateral o una extensión anterior que afecte al NO o al quiasma. Cuando la duración es suficiente, el fondo de ojo contralateral muestra una atrofia en banda del disco y del nervio óptico. El CV puede detectar alteraciones del tracto óptico, como hemianopsia homónima incongruente. Todas las lesiones retroquiasmáticas dan lugar a una hemianopsia homónima contralateral en el lado opuesto de la

lesión. En general cuanto más posterior hacia la corteza occipital más probable será que los defectos sean congruentes (44).

Núcleo geniculado lateral (NGL)

En el cerebro, el NGL se distingue por formar una proyección ovoide en la región posteroinferior del tálamo, está constituido por el cuerpo, la cabeza, el espolón y el hilio (20,21). Este último se continúa con el surco que se forma entre las raíces medial y lateral del tracto óptico, entrando en su cara anterior. Se sitúa en la porción anterior del pulvinar, rodeándolo parcialmente desde arriba. La visión macular está respaldada por el hilio y el campo periférico por los cuernos medial y lateral (44).

La OCT da información relevante de sus lesiones, apreciando una atrofia de las regiones superior e inferior del borde del disco óptico, cuando existe afectación de la proyección no cruzada de la fibra nerviosa del ojo ipsilateral al tracto óptico dañado. Mientras que, si la dañada es la proyección nasal cruzada por lesión en el ojo contralateral, lo que se produce es la atrofia de las partes temporal y nasal de los bordes del disco óptico conocida como atrofia en banda. También se han descrito valores reducidos, en los ojos contralaterales, de la CFNR temporal y nasal (horizontal) mediante OCT (46). Por el contrario, las zonas verticales superior e inferior de la CFNR estaban reducidas preferentemente en comparación con la CFNR de los ojos ipsilaterales. En los perfiles de la CFNR, temporal, superior, nasal, inferior y temporal (TSNIT) se mantuvo el patrón de doble joroba, donde la CFNR es más gruesa en las zonas superior e inferior y más delgada en el temporal y nasal en los ojos contralaterales, perdiéndose este patrón en los ipsilaterales.

El análisis de la CCG mediante RTVue-OCT (OCT de alta resolución y velocidad), muestran patrones de adelgazamiento en ambos ojos, lo que es compatible con el síndrome del tracto óptico (OTS). Los ojos contralaterales presentan una aparente reducción de la CCG desde el área nasal hasta la fóvea, mientras que los ipsilaterales tienen una reducción significativa desde el área temporal a la fóvea. Con esta técnica también hay información de la estructura macular interna, pudiéndose ver en todos los casos cambios en las células ganglionares compatibles con OTS, pero que no se observan en la CFNR. Es posible que la gran riqueza en el componente celular de la región y la segregación retinotópica tan estricta, pueda hacer que la CCG sea superior a la CFNR circumpapilares (cpRNFL) en la detección de la atrofia hemianópica homónima (46).

El NGL donde terminan la gran mayoría de las fibras del tracto óptico, tiene una estructura compleja, está formada por seis láminas o capas celulares (numeradas del 1 al 6 a partir del hilio), orientadas en

un montículo en forma de cúpula. Las fibras nerviosas derivadas del ojo contralateral (fibras cruzadas de la mitad nasal de la retina) terminan en los cuerpos celulares de las capas 1, 4 y 6. Las del ojo ipsilateral (no cruzadas) terminan en las capas 2, 3 y 5 (21,45). De esta forma, cada NGL recibe información de ambas retinas. Cada axón de las células ganglionares de la retina (CGR) puede terminar en hasta seis células geniculadas, sin embargo, estas se localizan en una lámina. Las fibras de los cuadrantes superiores de las retinas periféricas hacen sinapsis en la zona medial del NGL y las del cuadrante inferior en la zona lateral del mismo. La mácula se proyecta hacia una cuña central desproporcionadamente grande del NGL.

Las capas del NGL también se pueden clasificar por tamaño neuronal (45):

- Neuronas magnoceulares (células M) capas 1 y 2. Estas capas reciben entradas de las CCG magnoceulares.
- La vía magnoceular está implicada en la detección del movimiento, la agudeza estereoscópica y la sensibilidad al contraste.
- Neuronas parvoceulares (células P), capas 3 y 6. Estas capas reciben entradas de las CCG parvoceulares.
- La vía parvoceular está implicada en la resolución espacial fina y la visión del color.
- Neuronas konioceulares (células K), estas células se encuentran en zonas interlaminares y capas superficiales, reciben entradas tanto de las retinas como del colículo superior y pueden modular la información.

El aspecto del NGL tiene forma de cúpula y es desde aquí donde emergen los axones de las células geniculadas formando las radiaciones ópticas (20,21,45). La mayor parte del NGL envía sus fibras a través de la radiación a la corteza visual (área 17). El NGL recibe información de las áreas 17, 18 y 19, de los centros oculomotores y de la formación reticular (21).

Las alteraciones del NGL detectadas por el CV (44) son las hemianopsias homónimas incongruentes y los defectos exclusivos del sector y defectos que respetan el mismo como consecuencia de un doble aporte sanguíneo del NGL desde las arterias coroideas anterior y posterior.

Vía posgeniculada

Radiaciones ópticas

Las fibras muestran un cierto orden, las más anteriores provienen de la parte inferior de la retina (CV superior) y las más posteriores y dorsales de la parte superior de la retina (CV inferior) (20). En el lóbulo

temporal, las fibras de la parte inferotemporal provienen del ojo ipsilateral y las fibras de la porción inferonasal son del ojo contralateral. Se mueven anteriormente desde el NGL y viajan alrededor del sistema ventricular hacia el lóbulo temporal (asa de Meyer) (44,45). Las fibras maculares inferiores no se cruzan tan anteriormente en el lóbulo temporal (44). En el lóbulo parietal, las fibras de la retina superior se distribuyen como sigue, las superotemporales del ojo ipsilateral y las superonasales del contralateral, viajan superiormente en la radiación óptica, en la sustancia blanca desde la corteza parietal hasta el lóbulo occipital y las maculares circulan más centrales (45).

El CV detecta las siguientes alteraciones:

- Lesiones del lóbulo temporal anterior producen cuadrantanopsia homónima contralateral periférica y media.
- Lesiones más extensas del lóbulo temporal pueden dar lugar a defectos más extensos que se extienden a los cuadrantes inferiores, pero con más densidad superior (44).
- Las lesiones del lóbulo parietal tienden a afectar antes a las fibras superiores, lo que genera una cuadrantanopsia homónima inferior contralateral o una hemianopsia homónima más densa inferior (44).
- La lesión de un tracto óptico completo interrumpe las fibras que provienen de la mitad temporal de una retina y de la mitad nasal de la otra, generando ceguera en la mitad derecha o izquierda de ambas retinas. Se afecte tanto la banda derecha como la izquierda, se produce hemianopsia homónima en el lado contralateral a la banda afectada.

Corteza visual primaria

El CV central (30°) ocupa un área desproporcionalmente grande (68-83%) de la corteza visual (44). Los meridianos verticales están representados a lo largo del borde de los labios calcarinos, mientras que el meridiano horizontal sigue el contorno de la base de la cisura calcarina (44).

Los principales tipos de defectos detectados con el CV son la hemianopsia homónima central con o sin conservación macular según la localización de la lesión (44).

Utilizando la técnica de la OCT, se ha descrito que el daño unilateral en el lóbulo occipital da lugar a una hemianopsia homónima, que traduce el adelgazamiento de la CFNR. Se ha descrito la presencia de una atrofia de la CCG sobre el sector de proyección de la mácula en lesiones de la vía visual posterior con una fuerte correlación entre la atrofia del segmento macular correspondiente de la CCG y el CV. Ade-

más, la atrofia sectorial macular demuestra la existencia de una degeneración transináptica retrógrada de las neuronas en la vía visual, sin que existan otras enfermedades oftálmicas o neurológicas (44).

Se ha propuesto que esto probablemente se deba a que en la macula los cuerpos de las neuronas son más numerosos y están organizados topográficamente para corresponderse con el CV. Por el contrario, la distribución anatómica de las fibras en la CFNR peripapilar es más compleja, lo que hace que sea más difícil establecer una correlación con el CV. Otro elemento importante es la ausencia de vasos sanguíneos y otras estructuras que puedan interferir con la adquisición de imágenes con la OCT. Cabe destacar que los casos con hemi y cuadrantanopsia con conservación macular también mostraron atrofia macular de la CCG lejos de la fóvea. Quizás esto se pueda explicar por la representación de un campo visual de 15-20° en el área explorada por el instrumento OCT utilizado y la ausencia de CGRs en la fóvea.

Corteza visual extraestriada

También conocidas como V2-V5, está constituida por las áreas de Brodman 18-19 con varias subdivisiones (47).

La información procedente de V1 llega a las áreas extraestriadas por dos vías, la ventral y la dorsal.

- Vía ventral o del “Qué”. Comienza en la capa 4C β del área V1, la cual manda proyecciones a las regiones delgada e interestriadas. La primera se encarga de la visión del color, mientras que la segunda del reconocimiento de las formas (664,665), proyectándose posteriormente al área V4 (48), y finalmente a la corteza inferotemporal, donde las neuronas especializadas se implican en el procesamiento visual de los objetos.
- Vía dorsal o del “Donde”. Comienza en los componentes sensibles al movimiento de la capa 4C α del área V1, enviando proyecciones a las franjas gruesas de las áreas V2 y V3 (49,50), y desde aquí, se envían conexiones al área V5 y finalmente desde esta zona inputs al complejo temporal supero-medial encargado del análisis del movimiento de orden superior (51,52).

Por último, la información visual, es enviada a las áreas corticales distales para su procesamiento de nivel superior, lugar donde la señalización visual interacciona con otros procesos visuales y de esta manera, los inputs llegan a la corteza entorrinal, pasando a través de las áreas perirrinal y parahipocampal. Esto a su vez, permite mediar en la formación de los recuerdos visuales a largo plazo. También son funda-

mentales las entradas a la corteza prefrontal, para generar la memoria de trabajo visual, y las entradas directas a la amígdala, para proporcionar valor emocional al estímulo visual. Por otro lado, los mecanismos en relación con la atención interactúan con el procesamiento visual en todas las etapas (53,54).

Se han encontrado déficits de la percepción visual entre un 20 y un 40% de los pacientes con EA (55), alteraciones visoespaciales hasta cinco años antes del diagnóstico(56,57), y en fases preclínicas, así como en etapas tempranas de la enfermedad, signos de agnosia visual perceptiva (58,59). Por tanto, el análisis de la función visual en sus diferentes niveles se ha considerado como un marcador clínico a tener en cuenta en el diagnóstico de la enfermedad (56).

Colículo superior

Los colículos se encuentran ubicados en el mesencéfalo dorsal dentro de la placa tectal y están organizados estructural y funcionalmente en capas superficiales y profundas. Las primeras procesan solo información visual, con inputs retinianos directos que forman un mapa visuotópico del campo contralateral(60). Las capas superficiales presentan conexiones eferentes con los núcleos talámicos, estas señales después se transmiten a las áreas visuales de la corteza. Las capas profundas reciben entradas sensoriales multimodales y ayudan mediando en los movimientos sacádicos del ojo a través de conexiones eferentes con los sistemas motores del ojo, estando implicado en determinado tipo de alucinaciones visuales (61).

2.2. BARRERAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Barrera hematoencefálica

Es fundamental que el SNC se encuentre protegido y las neuronas estén aisladas del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la sangre, con el fin de mantener un entorno iónico estable que permita llevar a cabo las actividades neuronales correctamente, por ello los capilares del SNC tienen uniones celulares estrechas entre las células endoteliales, un bajo número de vesículas pinocitóticas y transportadores específicos, la barrera hematoencefálica (BHE), de modo que puedan controlar los fluidos y el movimiento molecular, así como proporcionar un efecto barrera contra la fuga de materiales de los capilares(62). En el SNC ocular, existen dos tipos de barreras hemato-tisulares, la barrera hemato-retiniana (BHR) y la barrera hemato-nervio óptico (BHNO) (62). Las moléculas se pueden transportar a través de barreras, si bien este proceso está altamente regulado y se transportan de dos formas, por la vía paracelular y la vía transcelular.

La primera, paracelular, está regulada por la apertura y el cierre dinámicos de las uniones inter-endoteliales. Esta vía restringe el paso de solutos de más de 3 nm y es la ruta preferida para el paso del agua y de pequeños compuestos solubles en agua. Las uniones entre las células endoteliales están constituidas por uniones estrechas, uniones adherentes y uniones gap (63). Las estrechas se intercalan con uniones adherentes, que se generan antes que las estrechas favoreciendo su formación. Las principales proteínas de las uniones estrechas son las ocludinas y las claudinas que forman una barrera y regulan la permeabilidad (64,65). Además, la ZO-1 es una proteína adaptadora que se conecta al citoesqueleto, pudiendo participar en la contracción de las células, y por tanto, regular la apertura dinámica de las uniones estrechas (66).

La segunda, transcelular o transcitosis, es la vía preferida para el transporte activo de macromoléculas. Es llevada a cabo a través de caveolas y mecanismos de transporte mediados por receptores. En las barreras hemato-nerviosas, la transcitosis es diferente del endotelio, que no forma barrera, por lo que presentan menos caveolas, sobre todo en el lado de la luz del vaso expresando menos caveolina-1, receptores de albúmina y otras moléculas. Otras células que regulan la BHR y BHNO son los pericitos, que forman parte de la unidad neurovascular. La relación entre células endoteliales y pericitos en la retina es de 1:1, lo que sugiere la importancia de los pericitos en la BHR. Estas células están dispuestas alrededor de los capilares envueltas en la membrana basal y se comunican con las células endoteliales, la macroglía, la microglía y las neuronas. A pesar de la membrana basal citada, ambas células en algunos puntos se separan y contactan. Ese contacto directo entre pericito y endotelial se produce a través de complejos de unión ubicados en contactos de clavija-encaje en sitios donde la membrana basal está ausente (67). Durante el desarrollo, la liberación del factor de crecimiento derivado de las plaquetas B (PDGF-B) por las células endoteliales atrae a los pericitos, formando uniones estrechas inmediatamente después de su reclutamiento. También los pericitos pueden atraer células de glía (68).

La unidad neurovascular (UNV) está constituida (65) por: 1) las uniones estrechas entre las células endoteliales, que restringen la difusión paracelular y sellan eficazmente los vasos; 2) la membrana basal continua que recubre las células endoteliales; 3) los pericitos que están incrustados dentro de esta matriz, ubicada entre las células y los pies endoteliales astrogiales; 4) las prolongaciones de los astrocitos (69), que se comunican con las neuronas y las sinapsis locales que cubren los vasos o pies vasculares; 5) microglía residente, que puede monitorizar su microambiente con sus prolongaciones y responder rápidamente a las agresiones en la unión neurovascular; y 6) las neuronas de la retina.

Barrera hemato-retiniana

La BHR interna se establece mediante las uniones estrechas de las células endoteliales de los capilares retinianos. Esta capa continua de células se sitúa sobre una membrana basal, cubierta por astrocitos y los procesos celulares de la glía de Müller, sellando los capilares de la retina. También en distintos sitios la membrana basal se despliega alrededor de los pericitos. Estos no forman una capa continua y no contribuyen físicamente a la barrera de difusión. Pericitos, astrocitos y glía de Müller pueden influir en la actividad de las células endoteliales de la retina y por tanto de la barrera, enviando señales reguladoras (citoquinas), que indican cambios en el microambiente de los circuitos neuronales (68).

Barrera hemato-nervio óptico

En esta región los capilares tienen propiedades de barrera por la presencia de uniones celulares interendoteliales estrechas. Además, en el NO, los vasos piales y el tejido intermediario de Kuhnt, (situado entre, las capas externas de la retina y la región prelaminar de la cabeza del NO), que también está formado por astrocitos, constituyen la barrera hemato-tisular (62). En el tejido de Kuhnt, la barrera consiste en las uniones estrechas entre astrocitos de este tejido y el epitelio pigmentario de la retina, además de los desmosomas entre los astrocitos y la membrana limitante externa (70). Sin embargo, el tejido limitante de Jacoby, que se encuentra entre la coroides y la cabeza del NO, y está formado por astrocitos, tiene defectos en la barrera, lo que permite la filtración de los materiales a su través (70,71). Esto se debe a las fenestraciones de las células endoteliales de la coriocapilar y por tanto el material se filtra libremente por el tejido limitante de Jacoby entrando en la región prelaminar del NO (72). Otro sitio donde falla la BHNO es la región prelaminar, ya que los microvasos en esta región carecen de las barreras clásicas, mostrando una permeabilidad inespecífica, posiblemente mediada por el transporte caveolar (73). Curiosamente en el SNC solo existe otro lugar en el que no hay barrera hematoencefálica, se trata del área postrema, que es una pequeña región situada en la pared lateral del IV ventrículo (74).

2.3. RETINA Y ESTRUCTURAS CEREBRALES. RELACIONES

Se han encontrado cambios asociados en la retina y las estructuras cerebrales relacionadas con la visión, así como con el lóbulo temporal de sujetos mayores cognitivamente sanos. La reducción de la CFNR y el grosor de la CCG se han asociado con una menor densidad de la sustancia gris en la corteza visual y la circunvolución lingual y una menor integridad de la sustancia blanca de las radiaciones ópticas en la

RMN (75). El grosor del cuadrante temporal de la CFNR se ha asociado con el volumen del hipocampo y el cuadrante inferior con el volumen de la circunvolución lingual (Z. Shi et al., 2020). La disminución del grosor de la CCG, la CPI y el complejo formado por estas dos, con un volumen entorrinal reducido en el lóbulo temporal medial, pero no con regiones asociadas al envejecimiento como la corteza frontal media bilateral o con regiones relacionadas con estadios avanzados en la EA como la corteza temporoparietal, precuneous o la región cingulada, lo que sugiere la posibilidad que la retina sufra cambios en las etapas prodrómicas o preclínicas de la enfermedad (77). También se ha visto en sujetos mayores de cincuenta y cinco años sanos, sin deterioro cognitivo, pero con biomarcadores positivos en LCR para pTau y tTau correlaciones significativas entre el volumen del hipocampo con la CCG y la CFNR (78).

3

CONSIDERACIONES PREVIAS II: Envejecimiento y demencia

3.1. TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO

Birren y Zarit en 1985 definieron el envejecimiento biológico como el proceso de cambio del organismo que con el paso del tiempo disminuye la probabilidad de supervivencia, reduciendo su capacidad fisiológica de autorregulación, de regulación y de adaptación a las demandas ambientales (79). Se produce cuando se rompe el equilibrio entre degradación y reparación, generándose daños que sobrepasan esta última capacidad. Estos cambios se manifiestan a todos los niveles, como son el molecular, celular y orgánico.

La revisión llevada a cabo en 2013 denominada “The Hallmarks of Aging” (80) analizó las diferentes teorías, describiendo las nueve características más importantes que lo definen, que son las siguientes:

Inestabilidad genómica. Se trata de un denominador común del envejecimiento, en el que la acumulación de daños genéticos a lo largo de la vida, (81) alteran la integridad y estabilidad del ADN como consecuencia de amenazas por agentes físicos, químicos y biológicos externos, o bien endógenos como errores de replicación del ADN, reacciones hidrolíticas o reacciones oxidativas.

Desgaste telomérico. El fenómeno de senescencia replicativa celular denominado “límite de Hayflick”(82) identificado en 1960, se ha asociado a la disminución de la longitud de los telómeros, que son las secuencias cortas que están en los extremos de los cromosomas, para permitir su replicación y evitar que se fusionen entre sí (83). Como los telómeros se recortan en cada división celular, la longitud de estos es un buen marcador de la historia proliferativa de la célula. Cuando estos alcanzan una talla crítica, se activa una respuesta de daño de ADN, dependiente del gen supresor tumoral p53, generándose la muerte celular por apoptosis (84).

Alteraciones epigenéticas. Los cambios epigenéticos implican alteraciones en los patrones de metilación del ADN, modificaciones postraduccionales de las histonas y remodelación de la cromatina.

Pérdida de proteostasis. El envejecimiento está relacionado con la alteración de la homeostasis de las proteínas o proteostasis (85).

Disregulación de la detección de nutrientes. La restricción calórica aumenta la vida útil en todas las especies eucariotas investigadas, incluyendo primates no humanos (86–88).

Disfunción mitocondrial. La disfunción mitocondrial progresiva que se produce con el envejecimiento da como resultado un aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), que genera un mayor deterioro mitocondrial, así como un daño celular global (89).

Senescencia celular. La senectud es una detención estable del ciclo celular acoplado a cambios fenotípicos estereotipados (90), hoy sabemos que la senescencia que observó Hayflick es causada por la reducción de los telómeros, pero existen otros procesos como el daño en el ADN no-telomérico y la depresión del locus INK4/ARF, que se producen con el envejecimiento cronológico.

Agotamiento de células madre. Se desarrolla por la integración de diferentes tipos de daño asociados al envejecimiento y puede ser el responsable entre otros del envejecimiento de los tejidos y del organismo (91).

Comunicación intercelular alterada. El envejecimiento implica cambios intercelulares a distintos niveles como el endocrino, neuroendocrino o neuronal, produciéndose una desregulación de la señalización neuro hormonal con los procesos inflamatorios y la disminución de la inmunovigilancia contra los patógenos y las células premalignas, así como de los cambios en la matriz extracelular.

3.2. EL ENVEJECIMIENTO CEREBRAL

Los principales elementos celulares del tejido nervioso están constituidos por células postmitóticas con una capacidad regenerativa limitada, apreciándose una disminución de las funciones cognitivas en edades avanzadas, sobre todo aquellas relacionadas con las capacidades ejecutivas, los procesos de atención y aprendizaje o de almacenamiento de informaciones nuevas. Sin embargo, las nuevas investigaciones ponen de manifiesto que el envejecimiento cerebral no es general, sino que hay zonas más sensibles, como algunas regiones del lóbulo prefrontal dorsolateral que participan en las habilidades ejecutivas y en menor medida algunas subdivisiones del lóbulo temporal medial como el subículo y la circunvolución dentada (92). La mayor pérdida de volumen cerebral es debida a una menor densidad sináptica

(93) y a la menor cantidad de sustancia blanca de los lóbulos frontales (94). A pesar de esto, el cerebro es capaz de utilizar estrategias funcionales que compensan las deficiencias estructurales o funcionales, pudiendo disminuir la clínica generada por el envejecimiento (95).

Histopatología. Se ha visto que los cambios estructurales más notables relacionados con el envejecimiento son: la atrofia regional neuronal (94), la distrofia axonal cortical (96), la lipofuscinosis (97), la astrogliosis (98), la degeneración neurofibrilar(99), las placas seniles(100), y los cambios focales dispersos en la sustancia blanca, ya sean vasculares o distróficos (101). Hay que resaltar sin embargo que muchas de las anteriores alteraciones, no se pueden considerar específicas del envejecimiento, sino que pueden constituir una enfermedad cerebral degenerativa que esté subyacente e incluso que haya surgido como consecuencia de determinados factores de riesgo que presente el sujeto tales como hipertensión arterial, diabetes e hiperlipemia (102-104).

También sabemos que existe una reducción del volumen vascular como consecuencia de la pérdida de capilares, lo que va a generar problemas del trofismo neuronal (105) y alteraciones en la función de la barrera hematoencefálica, así como dificultades en el sistema del transporte molecular que se verá reducido (106).

Con respecto a las células gliales cuyo papel en el funcionamiento del sistema nervioso es fundamental, con el envejecimiento se produce una gliosis reactiva secundaria a la disminución de neuronas (107).

Cambios funcionales cerebrales

La pérdida de memoria es una de las quejas más frecuentes que presentan las personas mayores. Esta situación podría estar influida por la disminución neuronal que puede generarse a nivel del hipocampo. Este presenta una estructura constituida por poblaciones de neuronas que establecen circuitos sinápticos muy precisos y ordenados. Procesan la información que les llega y la remiten a la corteza cerebral para su almacenamiento y posterior utilización en la memoria a largo plazo (108,109).

La disminución de la capacidad cognitiva asociada a la edad, podría ser la consecuencia de la alteración selectiva de los circuitos cortico-corticales, que comunican las áreas de asociación frontal y temporal, así como los circuitos cortico-estriatales (92,94).

Los procesos de aprendizaje se basan en la plasticidad neuronal, cuya base es la potenciación a largo plazo del incremento de los receptores AMPA para glutamato y el aumento de la densidad de espinas dendríticas en las neuronas postsinápticas del hipocampo (60). En el envejecimiento se puede reducir la capacidad de las neuronas para sintetizar neuro-

transmisores que actúan en las sinapsis, como glutamato, ácido gamma-aminobutírico (GABA), acetilcolina y dopamina y las alteraciones de los niveles homeostáticos de estos pueden dar lugar a diferentes patologías que se incrementan al envejecer, como ocurre por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer al reducirse los niveles de acetilcolina (110,111).

3.3. EL ENVEJECIMIENTO DEL POLO POSTERIOR DEL OJO

El vítreo se modifica por el cambio en los componentes de las fibras de colágeno y del ácido hialurónico que dan lugar a los flóculos vítreos (112), del mismo modo las uniones con la retina se hacen más débiles produciéndose su separación, dando lugar al desprendimiento del vítreo posterior. Este vítreo puede contraerse y traccionar la retina periférica dando lugar en ocasiones a la formación del desgarro retiniano (113).

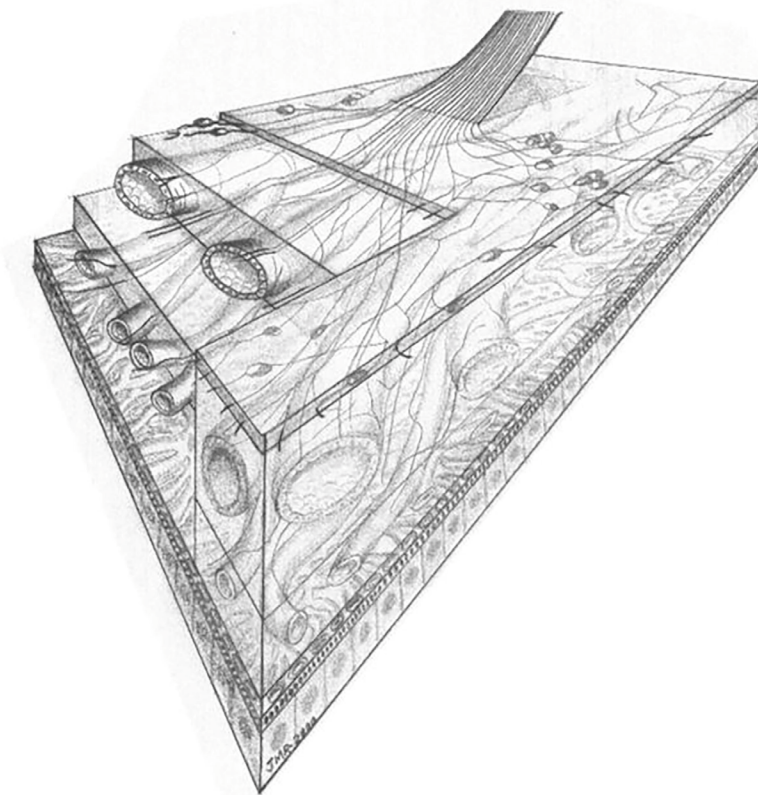


Figura 2. Esquema tridimensional de la coroides humana, mostrando la supra-coroides, capas vasculares con vasos de distintos calibres, coriocalpilar, membrana de Bruch y epitelio pigmentario de la retina. Se observa la entrada de un nervio ciliar corto que forma un plexo nervioso con células ganglionares, cuyas ramas se distribuyen entre los vasos coroides. No se detectan fibras nerviosas en la capa de coriocalpilar. Tomada de Anat Embryol (2002)(117).

El epitelio pigmentario de la retina (EPR) es fundamental para los fotorreceptores, caracterizándose su envejecimiento por un aumento del pleomorfismo celular, disminución del número de células en el polo posterior, menor cantidad de melanina, incremento de la lipofuscina y menor volumen citoplasmático (113-115).

El flujo sanguíneo. Con el envejecimiento existe una disminución del flujo sanguíneo en la retina, y también en la coroides (Figura 2), lo que da lugar a una reducción en el flujo de la microcirculación macular de un 20% con la consiguiente pérdida de CGs (116).

Las células de astroglia. En esta situación, experimentan una mayor inmunoreactividad de la proteína gliofibrilar ácida (GFAP), con más cantidad de filamentos gliales y organelos citoplasmáticos. El número de astrocitos disminuye tanto en el plexo de las células ganglionares retinianas como en la capa de fibras nerviosas de la retina (115).

La membrana de Bruch. Presenta depósitos en la membrana basal interna a nivel macular manifestándose como drusas (114,115). La membrana aumenta su grosor y se produce degeneración de las fibras elásticas y colágenas además de depósitos vesiculares rodeando la membrana.

El nervio óptico. Se han descrito disminución en el número de axones y aumento de la matriz por cambios en sus componentes (113,118).

Cambios funcionales en la visión

Los cambios refractivos con la edad son más habituales en la población mayor, existe un cambio del astigmatismo por el aplanamiento corneal y el componente esférico se vuelve más hipermetrópico, por el aumento de la rigidez escleral (82), que, asociado a la miosis senil y a los cambios del cristalino, hacen que este pierda poder refractivo.

La agudeza visual evalúa la capacidad que tiene el sistema visual para detectar y discriminar los detalles de un objeto. Este parámetro disminuye en la vejez, considerándose normal una agudeza visual de 0,8. Los cambios en el cristalino pueden producir alteraciones de la agudeza visual, como en el caso de la catarata nuclear que produce una miopización del ojo por el aumento en la densidad del núcleo del cristalino.

La sensibilidad al contraste determina la capacidad del sistema visual para distinguir un objeto del fondo en que está situado. Esta medida permite valorar la integración de la información de los campos receptores, de las CGs de la retina y su procesamiento cortical. Se mide mediante una curva umbral en la que están representadas las diferentes frecuencias espaciales examinadas. Las altas frecuencias examinan la respues-

ta de las células ganglionares parvocelulares, situadas en la región macular y las bajas frecuencias la respuesta de las células magnocelulares situadas en la medio periferia. A partir de los 65 años, la sensibilidad al contraste muestra un declive en las frecuencias medias y altas (119,120).

El campo visual muestra cierto grado de retracción y aumento de la mancha ciega. También presentan más dificultad para la adaptación a la luz y la oscuridad, el número de conos disminuye en la región foveal, generando una percepción atenuada del color (114).

Repercusión de los problemas de visión

Los problemas de visión afectan a las diferentes áreas de la persona, de forma integral, repercutiendo en las siguientes esferas:

Social. La disminución de visión afecta tanto más cuanto mayor sea esta, llevando a una pérdida de las relaciones personales y de comunicación que acaba con el aislamiento del individuo, siendo este un motivo importante que acaba en la institucionalización.

Psicoafectiva. El déficit visual impide la comunicación con el entorno, generando problemas afectivos que pueden acabar en cuadros depresivos y de ansiedad. Esta situación puede afectar el rendimiento intelectual y poner de manifiesto un cuadro de deterioro cognitivo incipiente que estuviera oculto.

Funcional. La deficiencia visual va a reducir la interacción del individuo con su entorno disminuyendo su capacidad de adaptación al medio. Esto acabará influyendo en sus actividades de la vida diaria que se verán limitadas y conducirán hacia la afectación de sus actividades básicas diarias como el aseo, higiene, alimentación, deambulación etc.

Todas estas restricciones acabaran produciendo una pérdida de autonomía que acabará en la discapacidad y la dependencia (121).

3.4. DEMENCIA

Definición de demencia

La clasificación internacional de enfermedades en su décima edición (CIE-10) define la demencia como un síndrome que se produce debido a una enfermedad cerebral y que generalmente es de naturaleza crónica o progresiva (122). Se caracteriza por el deterioro de varias funciones corticales superiores (memoria, pensamiento, comprensión, cálculo, aprendizaje, lenguaje y juicio) (123), con una severidad suficientemente grave como para interferir en el desempeño de tareas sociales o en el ámbito laboral (124). Los cambios en la cognición y funcionalidad

de los pacientes suelen ir acompañado de cambios relacionados con el control de las emociones, el comportamiento y la motivación.

Es una de las principales causas de discapacidad y dependencia mundial con repercusión en los familiares y sus cuidadores, pero no tiene un patrón característico de afectación, depende en parte de la personalidad del paciente,

Se pueden distinguir en los signos y síntomas tres etapas: inicial, intermedia y se tardía.

- La inicial puede pasar desapercibida, es gradual y se caracteriza por falta de memoria y desorientación temporal, así como espacial en lugares conocidos.
- La intermedia, los sujetos olvidan los acontecimientos recientes y el nombre de las personas. Se desorientan en su hogar y presentan dificultad para comunicarse y para realizar su cuidado personal.
- En la tardía o etapa final, los pacientes son totalmente dependientes, tienen graves alteraciones de la memoria, desorientación temporoespacial, problemas de movilidad, alteración del comportamiento y a veces agresividad.

Epidemiología de la demencia

Padecen demencia en el mundo unos 50 millones de personas, aumentando una media de 7,7 millones de casos nuevos por año y se prevé que se llegue a los 82 millones en 2030 y a los 152 millones en 2050. Se estima, según estudios recientes que cada 3 segundos se diagnostica un nuevo caso de demencia (125).

En España la prevalencia en personas entre 40 a 65 años, está alrededor del 0,05%; entre los 65-69 años el 1,07%; entre los 70-74 el 3,4%; entre los 80-84 el 12,1%; entre los 85-89 el 20,1% y en los mayores de 90 el 39,2%. Según estos datos poblacionales del INE (Instituto Nacional de Estadística), el número de personas mayores de 40 años afectados por esta enfermedad es superior a 700.000 personas y se prevé que se duplique en 2050 llegando a los 2 millones de personas (126).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el aumento de casos se producirá en países con ingresos bajos y medios, para el 2030 en un 63% y para el 2050 en un 68% (127).

Con respecto a la Enfermedad de Alzheimer en el año 2021 se ha estimado que 6,2 millones de estadounidenses de 65 años o más viven con demencia y el 72% tienen más de 75 años, y por tanto que el número de personas mayores de 65 años o más con demencia tipo EA

alcanzará los 12,7 millones en el 2050 (128). Dos tercios de la población son mujeres por su mayor longevidad(129,130), existiendo también diferencias en base a la biología tales como hormonales, cromosómicas, ambientales y sociales (131,132).

Esta enfermedad supone un gran aumento de los costes para los gobiernos, comunidades y familias, así como una pérdida de productividad para la economía. En 2015 los costes por la demencia fueron de 818 billones de dólares lo que supone el 1,1% del producto interior bruto (PIB) mundial. En los países con ingresos bajos y medios los costes alcanzaron el 0,2% de su PIB. Para el 2030 el coste se prevé que sea de 2 trillones de dólares (133). En los países con ingresos bajos y medios los costes se reparten, para la familia suponen un 85% y para los sistemas sociales un 15%(126). Según un estudio de la Confederación Española de Alzheimer (CEAFA), el coste medio anual del cuidado de una persona enferma es de 31.890 euros (126).

Los estudios sobre el coste de la enfermedad se centran en los pacientes con diagnóstico de demencia y no reflejan el impacto total que tiene la patología en la economía. Se subestiman los costes indirectos, tampoco se tiene en cuenta cómo afecta la economía al hogar, la tasa de desempleo o la reducción de ahorros. Los costes comienzan a producirse años antes del diagnóstico entre 10 y 20 años y aunque menores que los que se generan en las fases avanzadas, son costes ocultos que se acumulan (134).

Estos datos han llevado a la OMS a considerar la demencia como una prioridad de salud pública, aprobándose en mayo de 2017 el proyecto “Plan de Acción mundial sobre la respuesta de salud pública a la demencia 2017-2025”, con el fin de que el tratamiento sea una prioridad pública, se aumente la concienciación de la enfermedad y se sensibilice a la sociedad para modificar los factores de riesgo, se mejore el diagnóstico, el tratamiento y la atención al paciente. Otros puntos son dar apoyo a los cuidadores y mayores inversiones en investigación e innovación (125).

Clasificación de la demencia

Se clasifican según tres criterios diferentes, la edad de inicio, las estructuras cerebrales afectadas y la etiología.

Según la edad de inicio, se distinguen dos formas

- Demencia presenil o de inicio temprano, los síntomas aparecen antes de los 65 años, representando del 6 al 9% de los casos totales diagnosticados (135). Las formas más prevalentes son la frontotemporal, la enfermedad de Huntington y la EA de inicio precoz (136). La mayoría son formas autosómicas dominantes de

EA familiar(137) , o surgen de defectos en un solo gen(137). Las demencias secundarias a otra enfermedad son las más comunes en este grupo de edad(137-140). Las características clínicas son variadas, siendo las más frecuentes las quejas de memoria, objetivas y subjetivas, los episodios depresivos (141) y el cambio de comportamiento, entre los síntomas físicos, los trastornos de la marcha, convulsiones o deterioro visual (137,139).

- Demencia senil o de inicio tardío, los síntomas aparecen a partir de los 65 años y fundamentalmente son de naturaleza esporádica, representa el 90% del total de casos (142), la esperanza de vida es de diez años, mientras que baja a cuatro años cuando la enfermedad debuta por encima de los 90 años (143). Se considera la principal causa de demencia de inicio tardío(144), aunque las demencias mixtas (neurodegenerativas y vasculares) son actualmente las consideradas el grupo más prevalente de aparición tardía(145,146). La característica más significativa son los fallos en los mecanismos de aclaramiento cerebral de la proteína β -amiloide y el papel de la proteína tau (147), así como la presencia de enfermedad cerebral (atrofia cortical, esclerosis hipocampal y enfermedad cerebral de pequeño vaso) (148).

Los agregados de A β y Tau se transportan fuera del cerebro mediante aclaramiento glinfático (149,150). En este sistema el movimiento del (LCR) a lo largo de los espacios perivasculares, promueve la eliminación de las proteínas solubles y los metabolitos, facilitándose por la pulsatilidad arterial generada por el ciclo cardiaco (151). Los cambios en esta pulsatilidad en los vasos cerebrales puede ser la causante del acumulo de depósitos tóxicos con el envejecimiento(152). El aumento del aclaramiento ocurre fundamentalmente durante el sueño, que es cuando se produce un aumento del espacio intersticial vascular disminuyéndose la resistencia del flujo(153). En la EA este sistema glinfático, se ve afectado debido a la disminución de los canales de acuoporina-4 (AQP4) (154) y el reordenamiento estructural de los astrocitos secundario a los agregados insolubles de A β , volviéndose el sistema ineficaz (155).

En el ojo existe un sistema de transporte paravascular semejante al cerebro que se encarga de eliminar los solutos intersticiales, incluida la A β (151), ya que en el nervio óptico el LCR también fluye por los espacios paravasculares que rodean los vasos piales perforantes al entrar en el nervio óptico. Esta vía está constituida por los vasos sanguíneos, los pies astrocitarios y los receptores de acuoporina-4 (156).

Según las estructuras se pueden distinguir cortical o subcortical, y combinada o mixta (cortico-subcortical) en relación con la zona de mayor afectación.

- Demencias corticales. Distinguimos en este grupo la EA, la demencia fronto-temporal y las atrofas corticales asimétricas. Son alteraciones relacionadas con el procesamiento neocortical, por tanto, problemas de orientación, memoria y lenguaje. Según la zona de corteza sensorial implicada encontraremos falta de atención, agnosia o alucinaciones. En la corteza motora superior, problemas de movilidad (apraxias), en la corteza temporal alteraciones del lenguaje (afasia). En la corteza prefrontal y frontal alteraciones conductuales. En la región entorrinal hipocampal (157) amnesias y en el cerebelo alteraciones de la atención, razonamiento y fluidez verbal (158) .
- Demencias subcorticales. Aquí estarían incluidas la demencia por cuerpos de Lewy, el Parkinson, la enfermedad de Huntington, la parálisis supranuclear progresiva y las demencias vasculares(159). Se caracterizan por la afección de los ganglios basales, algunos núcleos como el estriado, los núcleos talámicos y los del tronco cerebral y del cerebelo (M. A. Turner et al., 2002). Según la estructura afectada encontraremos retardo psicomotor, alteraciones motoras, apatía, irritabilidad, depresión (161), deficiencias en la memoria (158).

Según la causa etiológica, se pueden distinguir primarias, secundarias y mixtas:

- Demencias primarias entre las que se incluyen la EA, la vascular, la de cuerpos de Lewy y la frontotemporal, demencias que se generan por un proceso degenerativo sin causa concreta (162). Se denominan primarias por su afectación fundamentalmente encefálica con acumulación de proteínas a nivel cerebral del tipo A β , α -sinucleína o TDP-43, proteínas cerebrales a las que se considera como su principal mecanismo patogénico (163).
- Demencias secundarias son las producidas por una causa externa o bien otra enfermedad relacionada como la infección por VIH, esclerosis múltiple, patología tiroidea o deficiencia de vitamina B12 (164).
- Demencias mixtas se denominan así porque son necesarias varias causas para que se produzca la demencia, la mayoría de los procesos neurodegenerativos cuentan con un componente vascular que contribuye directamente a su desarrollo y por eso, estas son las más frecuentes (165).

3.5. DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER

Se caracteriza por una atrofia cerebral, en la región cortical e hipocampal, que clínicamente se manifiesta por un declive de la memoria,

el aprendizaje y las funciones ejecutivas. Es una demencia degenerativa primaria caracterizada por el acúmulo de las proteínas A β y Tau, por lo que también se la considera como una proteinopatía cerebral (164,166). Actualmente se la ha renombrado como “el continuo del Alzheimer”. Esta enfermedad conlleva una importante carga social y económica (167).

Fisiopatología del Alzheimer

Una de las hipótesis más aceptadas es la de “la cascada amiloide” que propone que todos los eventos que suceden en la enfermedad son consecuencia de la excesiva acumulación del péptido A β en el SNC (168).

Las placas neuríticas son lesiones de tipo esferoide con un núcleo A β extracelular rodeado de terminaciones axonales defectuosas(169). El péptido A β proviene de un procesamiento anómalo de la proteína precursora amiloide (APP) (170), que, a su vez, esta puede ser escindida por la acción de tres enzimas, que son la α -, β - y γ - secretasas. En sujetos con EA, la β -secretasa actúa escindiendo la molécula de APP en lugar de la α -, y el complejo APP β que resulta formado, se libera fuera de la célula (171). La división secuencial llevada a cabo después, primero por la β - y luego por la γ -, genera las formas solubles A β de 40 y 42 aminoácidos (A β 40 y A β 42) así como péptidos de aminoácidos C99 (172).

El incremento de A β 42 facilita el aumento de oligómeros con efectos tóxicos a nivel neuronal, dando lugar a la disfunción sináptica y la fosforilación de la Tau, produciéndose atrofia cerebral y neuroinflamación (172,173). Estos oligómeros también se depositan alrededor de los vasos cerebrales y meníngeos dando lugar a las placas que también se depositan en la sustancia gris (174).

Los ovillos neurofibrilares se localizan en el interior del citoplasma neuronal y están formados por la proteína Tau y en la EA la mecánica de la fosforilación de Tau está alterada, produciéndose un incremento anormal de la fosforilación de esta proteína, lo que conduce al desprendimiento de la Tau de los microtúbulos a los que estaba unida. Las proteínas desprendidas se agrupan formando los filamentos helicoidales que a su vez se unen a los ovillos neurofibrilares (175,176), dando lugar a los neurofilamentos de Tau (NFT) muy neurotóxicos que interfieren en la homeostasis celular y el transporte axonal (177).

Además, en las zonas adyacentes a las placas de A β existe una disminución de los terminales GABAérgicos (178) lo cual genera la pérdida de inputs inhibitorios, rompiendo el equilibrio de excitación/inhibición (179).

Esta ruptura es la causante de que al comienzo de la enfermedad exista hiperactividad, en las etapas medias hipoactividad y en la fase

final el colapso de las redes. De la misma manera el desequilibrio lleva a una hipersincronía de la actividad oscilatoria generada por los grupos neuronales, que acaba afectando a las redes cerebrales conduciendo al deterioro cognitivo (180).

Otra hipótesis es la de la “toxicidad excitatoria sináptica” (181–184) en la cual la propia elevación de la A β bloquea la captación neuronal de glutamato en las sinapsis produciéndose una sobre activación de los receptores de N-metil-D-aspartico (185). De esta forma la EA tendría preferencia por las regiones interconectadas con alto metabolismo basal y alta actividad sináptica excitatoria (186,187). La excitotoxicidad por glutamato, también puede desencadenar la muerte neuronal cuando existe un exceso en la sinapsis y los astrocitos no tienen capacidad para eliminar el exceso a través de la vía glutamina sintetasa, situación que puede darse porque la A β disminuya la actividad de los transportadores astrocitarios de glutamato, por la activación de los receptores de N-metil-D- aspartato y la consiguiente entrada de calcio, porque la pTau en las espinas dendríticas altere el tráfico del receptor de glutamato, o bien porque la disminución de ATP altere el funcionamiento de los transportadores que dependen de este.

También los depósitos de A β activan la glía y la reactivación glial producida en astrocitos y microglía conducirá a la eliminación de los depósitos, pero las moléculas inflamatorias generadas en el proceso inducirán alteraciones en la plasticidad sináptica, disminución en la liberación de factores neurotróficos, destrucción neuronal, producción de óxido nítrico (ON) y muerte neuronal por apoptosis (188) (Figura 3).

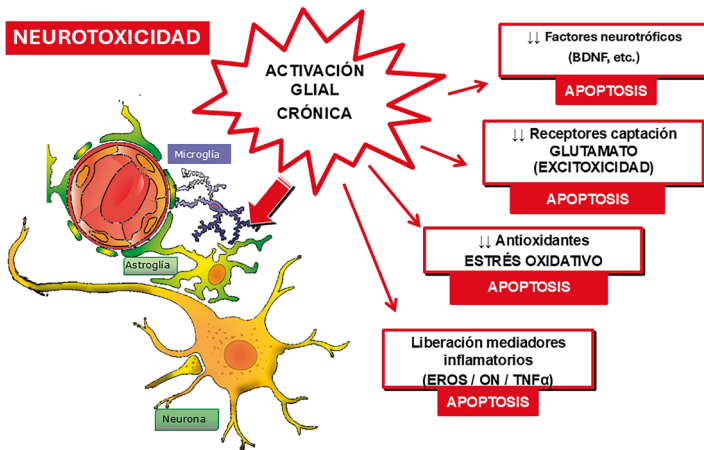


Figura 3. Mecanismos de neurotoxicidad mediados por la activación glial en la Enfermedad de Alzheimer.

Por otro lado, como enfermedad multifactorial también hay que considerar otros factores como los genéticos, vasculares, metabólicos y ambientales por lo que pueden existir también otros mecanismos que intervengan como el estrés oxidativo, inflamación, disfunción mitocondrial y toxicidad por metales (189).

En las últimas dos décadas la neurociencia cognitiva está reviviendo una corriente, que, aunque fue marginal, tuvo su momento en los años 80 del pasado siglo. Es la conocida como conexionismo, cuyo resurgir se ha debido al gran avance que han tenido los estudios neuroanatómicos en neurociencia. Así ha surgido la teoría del conectoma, que según parece va a tener mucha importancia en los avances futuros de la inteligencia artificial (190-193).

El conectoma

Uno de los problemas que generaba esta teoría, era la aparente falta de correlación entre la conectividad anatómica y funcional, debido a que las relaciones funcionales en el cerebro, parece que siempre tengan que sustentarse a través de conexiones celulares directas, para que pueda entenderse que la conectividad funcional solo es posible si está mediada por una conectividad anatómica. Sin embargo, actualmente se ha visto, que esto necesariamente no tiene por qué ser así, ya que las relaciones funcionales también pueden ser establecidas a través de terceros elementos que a modo de directores rítmicos consigan poner en sincronía a diferentes grupos celulares situados a diferentes distancias, sin que para ello tenga que existir necesariamente una conexión directa estructural entre todos los grupos. De este modo esos grupos de neuronas sin conexión directa entre sí pueden mantener el ritmo que les marca su hub conector (región de alta densidad conectiva) que es el tálamo, siendo capaces de funcionar sincrónicamente y generar pensamiento a través de la melodía representada por las oscilaciones cerebrales (193,194). Las diferencias entre conectividad funcional y anatómica serían más una situación o requerimiento evolutivo necesario para adaptarnos a nuestro medio. En el caso de mecanismos que requieran una respuesta inmediata con fenómenos de plasticidad rápida serán necesarias conexiones funcionales, sin conexión directa, pero de respuesta más dinámica y con capacidad para la sincronía de fase, mientras que para formar redes estables y duraderas sería necesario la conectividad anatómica, formando conexiones menos vulnerables, más resistentes, pero con el inconveniente también de ser más lentas (193,194).

Circuitos o redes funcionales

Los trabajos de Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) a finales del siglo XIX llevaron a pensar que el cerebro se organiza en circuitos o

redes funcionales y por tanto su capacidad funcional es el resultado de la relación existente entre todas ellas (195). En el siglo XX el discípulo de Cajal, Lorente de Nô (1902-1990), uno de los pioneros de la neurofisiología moderna, describió los primeros circuitos de la vía acústica, descubriendo los “circuitos cerrados y reverberantes”, definiendo una serie de leyes entre las que estaría la de que “una estimulación fuertemente repetida da lugar al lento desarrollo de una agrupación celular, que a su vez producirá la facilitación en otros sistemas del mismo tipo”. La base de este principio en el que se produce la facilitación entre células es debido a que la formación de una perturbación local o el aumento del contacto entre las células aferentes activadas y el soma eferente generaría el crecimiento de los bulbos sinápticos. Este mecanismo, aunque selectivo y transitorio, permitiría la transmisión excitatoria por una dirección diferente cuyo mantenimiento sería dependiente de la “sincronización temporal” con otras excitaciones(196–198) . Estos estudios fueron fundamentales para que el psicólogo Donald Hebb (1904-1985) describiera los principios del funcionamiento neuronal en red y entre ellos enunciara el de “las neuronas que disparan a la vez tienden a reforzar sus conexiones”, destacando de esta forma la importancia de la sincronía celular que daba lugar a lo que denominó como “asambleas neuronales”. Una célula A excita, por transmisión sináptica otra B, generando una relación de causalidad entre ambas. Si esta situación se repite en múltiples células, se genera una fuerza atrayente entre ellas que da lugar a una asamblea neuronal(199). Todo esto llevó al modelo de conexionismo proponiéndose la existencia de procesamiento en paralelo distribuido a lo largo de múltiples unidades. Estas redes conectadas entre sí tendrían capacidad de aprendizaje y supondrían para el conexionismo una ruptura conceptual con el conocimiento previo del funcionamiento cerebral (192,199).

Gracias a los estudios del fisiólogo Norman Geschwind (1926-1984) se obtuvieron nuevas evidencias del funcionamiento del cerebro en circuitos de procesamiento (200,201), describiendo además la existencia de regiones de alta densidad conectiva, lo que hoy conocemos como hubs. Estas estaciones de paso obligado hoy sabemos que son esenciales (200,201). No tienen información, pero permiten que las relaciones entre las diferentes partes de la red sean fluidas y eficientes. Otros investigadores como Joaquín Fuster también defendieron el modelo de redes funcionales, concretamente en sus estudios sobre la memoria (8,202), en la que las tres formas conocidas de memoria (largo plazo, corto plazo y operativa) comparten las mismas redes funcionales. En esencia Fuster afirma que las funciones cognitivas, en general, están sustentadas por las interacciones intra y extra-redes corticales a las que denominó “cognits” (8,202). A finales del siglo XX, el desarrollo de las

técnicas de neuroimagen y las métricas de análisis de la actividad cerebral, han permitido desarrollar ideas como la “conectividad funcional y efectiva”. Estas conectividades entre redes han podido medirse con técnicas de EEG, MEG y la resonancia magnética funcional (RMf), poniéndose de manifiesto las relaciones entre las distintas regiones cerebrales, permitiendo de esta forma, ahondar en la comprensión de la organización funcional del cerebro y sus relaciones con el conocimiento (194).

Una de las redes que actualmente ha cobrado más relevancia es la denominada “red por defecto” DMN (Default Mode Network), descrita por el neurólogo Marcus Raichle (1937), representa la conectividad funcional entre un conjunto de nodos (región medial prefrontal, cíngulo posterior, precuneus, cortezas lateral e inferior parietal y la región medial temporal (203)). Esta red se caracteriza por incrementar su conectividad en estados de ausencia de una tarea cognitiva específica, pero sus valores de conectividad funcional disminuyen cuando el sujeto tiene que desempeñar una tarea cognitiva específica, que una vez resuelta, permite que la red vuelva a reconectarse (203). Las funciones de esta red por defecto, no se conocen completamente, pero se han asociado con la referencia personal, el estado de mente errante y la evaluación social(192,203). En los últimos años se ha relacionado también con los periodos de consolidación de la memoria episódica. Hay que destacar que las regiones típicamente asociadas a la red por defecto son aquellas en las que se produce la acumulación de la proteína β -amiloide en la enfermedad de Alzheimer, por lo que se ha establecido una asociación entre DMN y la red amiloide (194,204).

El modelo de conectoma permite diferenciar distintas organizaciones funcionales en el cerebro (205) como las estructuras de mundo pequeño o las redes de escala libre. Las primeras son aquellas en las que el cerebro permite que una serie de nodos puedan tener una gran comunicación, generando una comunidad y a su vez permitiendo que alguno de esos nodos pueda conectar con otros más distantes dando lugar a una red eficaz y energéticamente sostenible. Las segundas redes, denominadas de escala libre, se caracterizan por la existencia de regiones de alta densidad conectiva o hubs, lo que permite un flujo de información eficaz y cuyo daño produce tanto, disfunciones como diferentes síndromes neuropatológicos. Estas redes pueden ser detectadas por técnicas como la MEG, que permite describir el espacio-tiempo-frecuencia en el cerebro (205), o la RMf y por tanto esta teoría se ha visto útil para explicar la enfermedad de Alzheimer (194).

El diagnóstico de una enfermedad neurológica requiere la asociación de un conjunto de síntomas y signos, en los que los patrones de redes cerebrales constituirán una pieza más del algoritmo de diagnós-

tico. Es evidente que en algunas enfermedades, o no se consigue un diagnóstico de certeza o este se obtiene tarde, por tanto en estos casos complejos el poder tener otra perspectiva que sea capaz de aportar nuevos datos es más que necesario (206) y por tanto la aproximación de las redes funcionales y “la conectividad funcional” (207) ofrece una nueva perspectiva con nuevos datos que permiten la interpretación de los fenómenos no justificados mediante el procedimiento localizacionista, que afecta la comprensión de los síndromes neuropsiquiátricos. De esta forma, cuando un sistema se daña, se van a producir alteraciones como la degeneración transneuronal, diasquisis y desdiferenciación (194). Pero además de estos fenómenos que constituyen el daño funcional, también existen otros positivos como la compensación, la reserva cognitiva o la sustitución. La degeneración transneuronal es la habilidad que tiene la red cerebral para transmitir ciertas características patológicas a lo largo de una red funcional. Este fenómeno parece una nueva posibilidad en la EA, donde las neuronas se podrían transmitir unas a otras la neuropatología de la enfermedad utilizando las redes neuronales. La diasquisis, muestra cómo la alteración en una parte de la red generaría cambios de dinámica en la globalidad del circuito y la pérdida de la especialización funcional de las redes, podría alterar el carácter modular y las arquitecturas del tipo pequeño mundo (desdiferenciación) (194). Todos estos problemas que se pueden dar en distintas enfermedades se podrían resolver a través de una serie de fenómenos como la compensación (incremento de la actividad de la red en regiones no dañadas). La plasticidad, cambiando los pesos sinápticos, generando nuevas vías o destruyendo conexiones espurias, permitiría compensar la pérdida de nodos o enlaces en la red. La reserva cognitiva se basaría en la disponibilidad de una robusta arquitectura anatómico-funcional que permitiría resistir a la progresiva destrucción de enlaces o nodos, por ejemplo, en una enfermedad neurodegenerativa. Estas redes se establecerían mediante entrenamiento cognitivo y también se beneficiarían del ejercicio físico y de una nutrición saludable como la dieta mediterránea (194). Por último, estaría el caso de que otros sistemas asumirían la función dañada o sustitución, cuando la plasticidad del sistema permitiera máxima flexibilidad, generando alternativas más allá de las tendencias organizativas de la red.

La EA estudiada desde el punto de vista de la teoría del conectoma, está tomando una perspectiva algo diferente. La alteración de los procesos cognitivos y los cambios conductuales se darían por la progresiva pérdida de espinas dendríticas y la alteración del balance entre excitación e inhibición. Los procesos neuropatológicos de la fosforilación de la proteína Tau y la acumulación de la β -amiloide dañan la conectividad y por tanto se podrían caracterizar como un síndrome de desconexión

(194). Sin embargo, últimamente se están observando, tanto en registros de resonancia magnética funcional como EEG y MEG, un incremento en los valores de la conectividad funcional, que en los registros neurofisiológicos, se caracteriza por la hipersincronización y por lo tanto, en el incremento de los valores de los enlaces en red, lo que provoca la pérdida de la estructura normal de la red de escala libre y una alteración de las áreas de alta densidad de conectividad o hubs, haciendo que la red tienda hacia una estructura aleatoria (194). Además, la excesiva conectividad, facilitaría la transmisión, neurona a neurona, generando una gran difusión por todo el cerebro de las formas oligoméricas de tau. Es justamente a este nivel de los hubs o áreas de alta densidad de conectividad y ahorro energético donde puede que esté el punto de encuentro entre la teoría clásica localizacionista y el modelo de redes, ya que el daño causado en un hub generaría alteraciones en la conectividad de una red con importantes trastornos cognitivos, mientras que en un nodo periférico que no fuera un hub produciría un menor deterioro cognitivo (194,207). Todo esto ha llevado a interpretar a los neurocientíficos, que el que se genere un síndrome neuropsicológico al dañarse un hub es porque ahí se localice probablemente una función cognitiva particular. Mientras que la pérdida de un nodo que sigue permitiendo que la información fluya a lo largo de la red, producirá una importante alteración de toda la red y de la función cognitiva de la que es responsable.

Factores de riesgo

Varios factores pueden generar la EA y se distinguen dos tipos, no modificables y modificables.

No modificables.

- Edad. Aunque no es una consecuencia inevitable del envejecimiento, la demencia es más frecuente en personas de edad avanzada (208).
- Genética. Algunos genes han sido asociados con variantes genéticas de demencia, el más estudiado es el ApoE (209), este se localiza en el brazo largo del cromosoma 19 y tiene tres alelos ApoE $\epsilon 2$, ApoE $\epsilon 3$ y ApoE $\epsilon 4$. Un 80% de los casos de EA es familiar, así como el 64% del esporádico, tienen al menos un ApoE $\epsilon 4$, si son comparados con los casos control donde solo aparece en el 31% de los casos (209). Este gen se ha visto que tiene relación con las alteraciones de la memoria episódica la atrofia del hipocampo (210) y el metabolismo de la A β (211). Otros genes identificados y asociados con el deterioro cognitivo son KIBRA, KLOTHO, BDNF, COMT, SPON1 y CSMD1 (212,213) si bien algunos de estos intervienen directamente en el deterioro de forma individual, sus efectos combinados aun no son bien conocidos.

- **Sexo.** Parece existir una mayor prevalencia en mujeres (214), aunque las diferencias de sexo en las tasas de demencia se dan en edades avanzadas 80 y 90 años (215). Por otro lado, los estrógenos son neuroprotectores y regulan la A β contra la neuroinflamación y el estrés oxidativo, pero la terapia hormonal posmenopáusica no parece retrasar la enfermedad (216–218). Sin embargo, la testosterona que es neuroprotectora y favorece la eliminación de A β , en niveles bajos favorece los problemas cardiovasculares y el deterioro cognitivo aumentando por tanto el riesgo de padecer demencia (219,220).
- **Etnia.** La mayor frecuencia de ApoE ϵ 4 se da en finlandeses, islandeses, sudaneses y nigerianos (221), en cambio los asiáticos tienen la frecuencia más baja (222,223) en blancos y afroamericanos (222) la asociación del alelo es similar y la de los hispanos sería intermedia entre ambos grupos (222). Los indios serían parecidos en frecuencia a los de raza blanca (224).
- **Historia familiar.** Los estudios epidemiológicos dicen que el riesgo de padecer EA en una persona con un familiar en primer grado es de cuatro a diez veces más que en una persona sin antecedentes y que el 40% de enfermos tiene antecedentes de historia familiar de EA (225–227). El riesgo es mayor cuando la enferma es la madre seguramente por alteraciones del ADN mitocondrial (ADNmt), que se hereda por vía materna (228).

Existen, además, factores de riesgo modificables. Entre estos hay que incluir los factores de riesgo vascular, incluyendo la hipertensión arterial (HTA), hipercolesterolemia (HCL), diabetes mellitus (229), obesidad, enfermedad arterial cerebral, inactividad física (230) y consumo de tóxicos (alcohol, tabaco). Esto es debido a que las concentraciones excesivas de angiotensina II (231), contribuyen de forma especial en la EA, pero también por sus efectos anticolinérgicos que favorecen el deterioro cognitivo (232). De hecho, el tratamiento antihipertensivo se considera como protector (233–235). El depósito y aclaramiento de la A β se relaciona con los niveles de colesterol sérico (236), por lo que podría tener un papel en la EA (236), también existe una relación entre la ApoE ϵ 4, la A β y el colesterol (237). La relación de la diabetes es más controvertida, los defensores lo achacan a la hiperinsulinemia, la inflamación, los factores vasculares y el estrés oxidativo (229,238,239). La actividad física, mejora la perfusión cerebral, facilita la neurogénesis y la sinaptogénesis, reduce la pérdida neuronal y preserva el volumen cerebral en las zonas vulnerables (J. E. Black et al., 1990; Roig et al., 2013). La obesidad es apoyada por los estudios epidemiológicos que refieren un riesgo dos veces mayor para desarrollar EA (242). Tabaco y

alcohol, aceleran la atrofia cerebral, la disminución de perfusión y las lesiones de la sustancia blanca (243). No se puede olvidar la propia demencia alcohólica (244), por lo que son considerados factores de riesgo para el desarrollo de EA (245).

Fases de la enfermedad de Alzheimer

Actualmente se considera la enfermedad como un continuo en el que sus diferentes fases se suceden en el tiempo (246) (Figura 4).

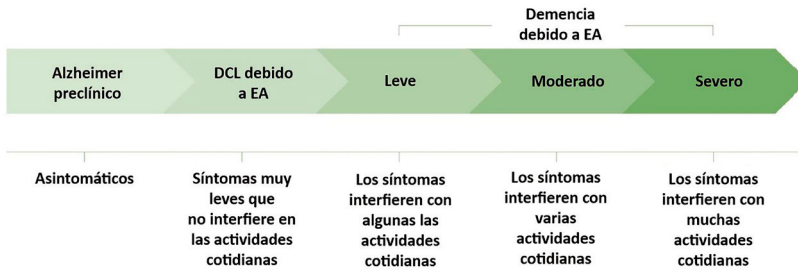


Figura 4. Fases del Continuo de la enfermedad de Alzheimer. Tomada y modificada de Alzheimer's Association Report 2020(246).

Se distinguen tres grandes fases, EA preclínica, deterioro cognitivo leve debido a EA y demencia debida a EA (14,247). La última fase, a su vez se subdivide en leve, moderada y grave. El tiempo que transcurre en cada fase es variable entre los sujetos y depende de la edad, el sexo y la genética entre otros factores.

Alzheimer preclínico

La EA puede iniciarse décadas antes de que los primeros síntomas empiecen a manifestarse y se puedan detectar clínicamente (248–251), por tanto, la característica de esta primera fase es el silencio clínico que se corresponde con la etapa preclínica (248). Aunque es la fase menos estudiada, se sabe que es cuando empiezan a producirse las primeras alteraciones cerebrales y moleculares medibles que dan lugar a los primeros signos de la patología (246). Estos primeros cambios son los niveles altos de $A\beta$ que aparecen en las tomografías por emisión de positrones (PET), el LCR y la disminución del metabolismo de la glucosa que aparece en el PET (246). En esta situación las personas aún siguen desenvolviéndose normalmente (246). Sin embargo, las autopsias ya revelan la existencia de placas de $A\beta$ en el momento de la muerte (246). Hay que destacar, no obstante que los ApoE $\epsilon 4$ presentan niveles más altos de marcadores que los que son ApoE $\epsilon 4$ -(251). A estos sujetos que son portadores de una mutación autosómica se les clasifica dentro de la EA presintomática, mientras que los que tienen biomarcadores,

pero no presentan síntomas ni signos clínicos estarían dentro del grupo de estado de riesgo asintomático. A su vez este último grupo puede diferenciarse en estadio 1, si hay evidencias in vivo de amiloidosis en cerebro con biomarcadores de PET o LCR, y estadio 2 si hay evidencias in vivo de amiloidosis más neurodegeneración.

Deterioro cognitivo leve (DCL) debido a EA

Se trata de un estado intermedio entre el envejecimiento saludable y la demencia clínica (252,253). En esta etapa también conocida como prodrómica, los sujetos presentan biomarcadores positivos y también fenómenos incipientes de trastornos de memoria y pensamiento. Problemas que comienzan a ser perceptibles para su entorno más cercano (246). Cuando aumenta la pérdida de memoria o de confusión, pasa a denominarse quejas subjetivas de memoria o deterioro cognitivo subjetivo (DCS) (254,255). En esta fase los sujetos muestran gran preocupación por el deterioro cognitivo, aunque las pruebas cognitivas estándar se muestran normales (256).

Demencia debido a EA

Se caracteriza por cambios evidentes en la memoria, el pensamiento o comportamiento que afectan a las tareas cotidianas del enfermo. Aquí se detectan cambios cerebrales relacionados con la EA. Se pueden distinguir tres fases según su severidad.

- EA leve. Los enfermos empiezan a necesitar ayuda en algunas actividades para poder mantener su independencia y sentirse seguros.
- EA moderada. Se trata de la fase más larga y en la que los enfermos empiezan a tener dificultad para comunicarse y realizar sus tareas rutinarias, así como el mantenimiento de su aseo personal. Comienzan a tener cambios de personalidad y de comportamiento.
- EA severa. Constituye la fase más grave de la enfermedad, en la que los enfermos necesitan cuidados las 24 horas del día. El efecto de la enfermedad actúa sobre la persona y los cambios físicos son notables. Dependiendo de la zona cerebral afectada se van a producir síntomas relacionados con la motilidad y sus efectos secundarios, o la deglución y sus problemas con la ingesta y la nutrición, así como con problemas derivados como son las neumonías por aspiración.

Aunque el tiempo de duración de cada fase ha sido estudiado, es muy variable, pero se estima que entre el Alzheimer preclínico y el DCL (250,257) transcurran diecisiete años y en la demencia por EA, entre tres a diez años (258,259).

Formas genéticas de la enfermedad de Alzheimer

Según la herencia familiar podemos distinguir tres formas: EA familiar autosómica dominante, EA familiar sin herencia mendeliana clara y EA esporádica sin agregación familiar.

EA familiar autosómica dominante

En este tipo y gracias a los métodos de análisis de vinculación con la clonación posicional posterior, se han podido identificar tres genes implicados con la enfermedad: La proteína precursora amiloide (APP), la presenilina 1 (PSEN1) y la presenilina 2 (PSEN2) (260,261). En lo relativo a la APP, cabe señalar que en 1987 fue localizado un defecto genético, en el brazo largo del cromosoma 21, región en la que se localiza la APP(262) que es la causante de la EA autosómica. Este defecto descubierto por St. George-Hyslop y apoyado por diferentes autores abrió las puertas a otros descubrimientos como la mutación del exón 16, causante de una hemorragia hereditaria asociada a amiloidosis de tipo holandés (HCHWA-D), que está vinculada con los depósitos de A β en los vasos sanguíneos cerebrales y las hemorragias cerebrales recurrentes con presencia de placas de A β semejantes a las de la EA(263). En 1991 Goate descubre la ausencia del exón 17 de la APP coincidente con la APP familiar (264), hallazgos que fueron fundamentales para comprender las cascadas metabólicas que conducen a la hiperproducción de A β , dando lugar a la hipótesis amiloide (265). En la cual la escisión proteolítica de la región de A β por las α -, β - y γ -secretasas (266) produce el depósito extracelular de A β (260), a través de dos vías la no amiloidogénica y la amiloidogénica.

En la No amiloidogénica, el proceso de proteólisis incluye las α y γ -secretasas, que dan lugar a un tipo soluble de APP, no patógeno (sAPP α) y un fragmento α -C- terminal unido a la membrana (α CTF) (267).

En la amiloidogénica, la APP es escindida por la β -secretasa en los residuos 1 u 11 de la secuencia A β , liberándose APP soluble β -Cleaved (sAPP β). Seguidamente la β CTF restante en la membrana se escinde por la γ -secretasa, dando lugar a una mezcla de péptidos A β con diferentes longitudes que varían de 38 a 42 aminoácidos. Siendo los dos péptidos más importantes el A β 1-40 (90%) y el A β 1-42 (10%) (268,269)

Esta vía es la más frecuente a nivel neuronal. La APP es fundamental para procesos fisiológicos como la proliferación, diferenciación y plasticidad neuronal. Asimismo, es esencial en la modulación de la migración neuronal y la función sináptica (270,271).

Las proteínas APP son de especial relevancia en la regulación de la fisiología presináptica (272,273) así como un regulador estructural y funcional de la región activa presináptica del hipocampo (274).

Presenilina 1 (PSEN1). Los estudios de clonación posicional y el examen de diferentes transcripciones de la región de este cromosoma 14, en el brazo largo dieron lugar al descubrimiento del gen de la presenilina 1 (PSEN1), localizado en el gen 14 q24.3. Desempeña un papel fundamental en la producción de A β a partir de APP (275). Su papel es muy importante en la actividad de la γ -secretasa, inhibiéndose en las neuronas del hipocampo en las que no está presente (276–278). También tiene un papel preferente en la plasticidad sináptica (279). En modelos knockout PSEN1 causa disfunción sináptica, deterioro de memoria y neurodegeneración en las neuronas excitatorias del cerebro anterior, así como deficiente neurogénesis del giro dentado (280–282).

Presenilina 2 (PSEN2). Buscando otras proteínas homologas a la PSEN1, se llegó a la clonación y caracterización del gen PSEN2, localizado en el cromosoma 1q31-q42, que tiene una homología del 60% con la PSEN1 (283). Presenta dos isoformas, la 1, que está en la placenta, musculo esquelético y corazón. La 2 que no tiene los aminoácidos 263-296, está en el cerebro, corazón, placenta, hígado, musculo esquelético y riñón (283). La pérdida de función en PSEN2 se asocia con neuroinflamación y neurodegeneración (280,281). Las mutaciones patogénicas de PSEN2 dan lugar a un incremento drástico de las ratios de A β 42/40 (284). Algunas mutaciones en PSEN2 se asocian a trastornos como la demencia de cuerpos de Lewy, la demencia frontotemporal, el cáncer de mama, cardiopatías y enfermedad de Parkinson (285).

EA familiar sin herencia mendeliana clara.

Se puede deber a factores de riesgo genético compartidos, o a factores de riesgo ambiental en las familias. En cualquier caso, la mayor parte de las veces son esporádicos distinguiéndose por la no existencia de pruebas de agregación familiar (260).

EA esporádica o sin agregación familiar.

La enfermedad esporádica es la forma más abundante de EA. Sus mecanismos genéticos son desconocidos y el factor de riesgo más importante es la edad avanzada (286,287) y los antecedentes familiares (288–291).

3.6. DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA DEMENCIA

En la actualidad se intenta hacer un diagnóstico en las fases más tempranas de la enfermedad, cuando los sujetos aún son asintomáticos.

Criterios diagnósticos de la EA

En este marco de investigación el diagnóstico no depende de los síntomas clínicos, sino que se basan en tres grupos de biomarcadores relacionados con el depósito de A β 42 (A), Tau patológico (T) y presencia de neurodegeneración o daño neuronal (N). Además, se esbozan dos esquemas, para estadificar la gravedad del deterioro cognitivo: un esquema con tres categorías sindrómicas y otro esquema numérico con seis estadios (292).

El primer esquema divide el continuo cognitivo en tres categorías tradicionales: sin deterioro cognitivo, DCL y demencia, subdividiéndose esta última en leve, moderada y grave. Esta clasificación es la empleada en la caracterización cognitiva de múltiples grandes estudios (293,294) y sigue siendo eficaz en la investigación clínica.

El segundo esquema numérico se aplica solo a los que se encuentran dentro del continuo del Alzheimer. Este esquema de seis estadios numerados del 1 al 6, refleja la evolución secuencial de la EA desde la etapa inicial con biomarcadores anormales en sujetos asintomáticos, hasta la última fase que culmina con la demencia.

Historia Clínica

El interrogatorio debe centrarse en la aparición de las quejas de memoria, comienzo, progresión y su impacto tanto funcional como de independencia.

Es necesario el conocimiento de la edad, nivel educacional, profesión, habilidades y exposición a tóxicos.

Importante investigar antecedentes patológicos y tratamientos farmacológicos, así como los antecedentes familiares (295,296).

Test Neuropsicológicos

Se debe valorar, estado de alerta, atención, concentración, memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales, funciones ejecutivas, comportamiento social, personalidad entre otras y para ello la aplicación de algunos test, facilita el cribado. Los más utilizados son el Mini Mental State Examination (MMSE) y el Montreal Cognitive Assessment (MoCA).

El primero (MMSE) también conocido como test de estado mental mínimo de Folstein, es el más utilizado para el diagnóstico de la demencia, su principal ventaja es la brevedad ya que se realiza en diez minutos (297-299). En la EA permite identificar alteraciones cognitivas en dominios como la orientación, aprendizaje, atención, cálculo, lenguaje y memoria; se puntúa entre 0 y 30 puntos, considerándose patológico por

debajo de 24 (299). Su limitación está en la capacidad para identificar estados iniciales en la EA cuando las alteraciones en la memoria y el lenguaje son las primeras en aparecer (300–302). Los niveles entre 24 y 27 puntos sugieren DCL (303).

El segundo, MoCA es más eficaz en la detección temprana de disfunción cognitiva (304,305) también es una prueba breve, su duración es de 10 a 15 minutos (299), tiene una sensibilidad del 100% para el síndrome demencial y del 90% para el DCL, usando el punto de corte de 26/30. El empleo de este test requiere un mínimo nivel de estudios en los pacientes que han de ser evaluados (306).

Genotipado del ApoE.

El ADN genómico se extrae de muestras de sangre en cantidad de diez mililitros en ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) con métodos de aislamiento de ADN estándar (DNAzol®; Molecular Research Center, Inc., Cincinnati, OH, EE. UU.).

Dos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), rs7412 y rs429358, fueron genotipados mediante ensayos de genotipación TaqMan en una PCR rápida en tiempo real Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.). Estableciéndose los haplotipos de ApoE. En cada ensayo fueron incluidos controles de muestra negativos, así como controles de muestra para cada genotipo. También se incluyeron duplicados intra e interplaca de muestras de ADN.

Biomarcadores

Se trata de variables fisiológicas bioquímicas que pueden ser medidas *in vivo* y que caracterizan los cambios patológicos específicos de una enfermedad (307). En la EA se han propuesto diferentes determinaciones bioquímicas en LCR, plasma y orina, también en pruebas realizadas con técnicas de neuroimagen o con marcadores genéticos.

En la EA los biomarcadores se pueden establecer en diferentes niveles. Los de riesgo también conocidos como “rasgo” se utilizan para tener un mejor conocimiento de la enfermedad o para aplicar medidas preventivas primarias o secundarias (308). Los biomarcadores de diagnóstico o de estado, útiles tanto para el diagnóstico precoz como para el diferencial sirven para confirmar la enfermedad y seleccionar el mejor tratamiento. Los de progresión permiten saber los enfermos que van a pasar de una fase a otra, o cuales van a pasar a una fase más agresiva (308).

Actualmente se proponen tres grupos de biomarcadores según la naturaleza del proceso patológico que miden (308–310).

Biomarcadores de las placas de A β , etiquetados como “A”, que son la unión del ligando amiloide cortical en el PET (211,311) o el bajo nivel de A β 42 en el LCR (312–314).

Biomarcadores de Tau fibrilar, etiquetados como “T”, son la elevación de p-Tau en el LCR y la unión del ligando de la Tau cortical en el PET (313,315–317).

Biomarcadores de neurodegeneración, etiquetados como “(N)”, entre los que se encuentran, la t-Tau en LCR, el hipermetabolismo del PET de fluorodeoxiglucosa y la atrofia en la RMN (313–324). La N va entre paréntesis porque no refleja cambios concretos de la enfermedad, sino que solo refleja el estadio de esta (292).

Pruebas de neuroimagen

La RMN es una técnica de obtención de imágenes que emplea un campo electromagnético y señales de radiofrecuencia para generar imágenes de estructuras anatómicas y de diversas funciones biológicas del cuerpo humano y de la presencia de enfermedades (325). Mediante esta técnica se pueden conseguir diferentes tipos de análisis, tales como resonancia magnética estructural, de difusión, funcional y espectroscopia de resonancia magnética.

En la EA uno de los marcadores positivos de la enfermedad mediante RMN es la atrofia hipocampal (326,327).

La progresión de la atrofia en la EA sigue el estadiaje de Braak (328), observándose mediante RMN en las estructuras del lóbulo temporal medial (LTM), incluyendo la corteza entorrinal y el hipocampo (329,330), encontrándose una reducción del 26-27% del volumen hipocampal y de un 38-40% de los volúmenes de la corteza entorrinal en comparación con los sujetos sanos. En los pacientes con DCL los niveles de atrofia del LTM son intermedios (330), y se ha podido comprobar cómo esta técnica es buena predictora de la conversión de DCL a EA (331). Se ha relacionado la atrofia difusa del hipocampo con déficits en el funcionamiento ejecutivo y la memoria de los enfermos de Alzheimer (332). El avance de la enfermedad ocasiona el progreso de la atrofia al resto del LTM con pérdida de materia gris en la circunvolución temporal medial, parahipocampo, circunvolución parahipocampal y fusiforme, así como del polo temporal (333). También en la EA se ven afectadas otras estructuras como la amígdala, la circunvolución del cíngulo, el tracto del bulbo olfatorio y el tálamo (334–338), asociándose la pérdida de materia gris con la disfunción cognitiva y la sintomatología neuropsiquiátrica (339,340). El progreso de la enfermedad conduce a la extensión de la atrofia hacia las cortezas parietal y frontal (341),

reduciéndose el volumen del putamen y del sistema colinérgico del prosencéfalo basal (335,342,343). También se genera atrofia de la corteza olfatoria (344), cerebelo y tronco encefálico (345,346).

En el DCL se detecta una pérdida de materia gris en las áreas frontal, temporal, atrofia de la corteza olfatoria primaria y algunas zonas del prosencéfalo basal (342,344).

También en sujetos cognitivamente sanos, pero con alto riesgo genético para la EA, por ser poseedores del alelo $\epsilon 4$ para la ApoE, han sido observados en la RMN reducción del volumen hipocampal(347). También en sujetos cognitivamente sanos, pero con antecedentes maternos de EA se ha podido detectar un volumen reducido de diferentes regiones cerebrales entre las que están el LTM y el precuneus (348,349).

Además, la RMN estructural también muestra hiperintensidades de la materia blanca como signo de desmielinización y pérdida axonal (350). Los pacientes con EA presentan hiperintensidades en el lóbulo frontal (351), que al progresar la patología se correlacionan con la atrofia hipocampal y el deterioro neuropsicológico y psiquiátrico (352,353). La mayor hiperintensidad de la materia blanca también se ha relacionado con el DCL y el mayor riesgo de demencia (354,355). En los sujetos portadores de $\epsilon 4$ también se han detectado hiperintensidades en la materia blanca en los lóbulos temporales y parietales con mayor volumen a nivel del lóbulo occipital(356). Estos cambios puestos de manifiesto con RMN estructural se piensa que son la expresión de una disminución de la densidad sináptica, la pérdida neuronal y la contracción celular (357).

Presente y futuro de los biomarcadores

Presente en el líquido cefalorraquídeo

En LCR, la información que proporcionan es en parte complementaria a la de los biomarcadores de imágenes de PET. Los tres más estudiados en el LCR en la EA son: el péptido amiloide A β , la proteína t-Tau y la p-Tau. Estos biomarcadores representan, la patología amiloide, la degeneración axonal cortical y la patología de los ovillos neurofibrilares. Todos estos biomarcadores han sido validados como fundamentales en el estudio de la fisiopatología de la EA (358,359).

Péptido amiloide A β :

- A β 1-42 es la proteína más abundante en las placas amiloides (360,361), en sujetos con EA los niveles de esta proteína en LCR son un 50% menos que los controles sanos pareados por edad (362,363), pareciendo que esto se debe a la reten-

ción que sufre esta isoforma de A β en las placas (364). Incluso se ha detectado disminución en dichos niveles quince años antes de que aparezcan los primeros síntomas de EA (365).

- A β 1-40 esta proteína no presenta cambios en los niveles del LCR en enfermos con EA (366,367), pero si un aumento de la proporción de A β 40/A β 42 en LCR más marcada que la reducción de A β 42 en LCR (366,368,369).

En los ovillos de la EA la proteína Tau se encuentra anormalmente hiperfosforilada impidiéndose por ello su capacidad de unión a los microtúbulos (370,371).

- Tau total (t-Tau). Sus niveles en LCR ponen de manifiesto la intensidad de la degeneración, así como el daño neuronal y axonal en el cerebro (372,373). En los enfermos de EA se encuentra elevada (374-376), habiéndose asociado esta elevación en los casos de DCL con una rápida progresión hacia la EA (377), así como mayor deterioro cognitivo y mortalidad en los pacientes con EA (378,379).
- Tau fosforilada (p-Tau). Reflejan el estado de fosforilación de Tau, así como la formación de ovillos neurofibrilares en cerebro (359). Dichos niveles elevados han sido relacionados con la rápida progresión del DCL a EA (377) así como con un pronto deterioro de la cognición en la EA (378).

Biomarcadores en plasma sanguíneo

Con el fin de evitar la punción lumbar y sus posibles efectos secundarios, se ha apostado por estos biomarcadores medibles en el plasma que además de menos peligrosos también resultan ser más económicos. Sin embargo, aún deben mejorar su sensibilidad.

Existen correlaciones entre LCR, el A β y la Tau de cerebro con el A β y la Tau del plasma sanguíneo en la EA esporádica (380,381). En etapas preclínicas de EA se ha encontrado disminución en los niveles plasmáticos de A β 1-42, A β 1-40 y de la relación A β 1-42/A β 1-40.

Los niveles de Tau en plasma también se han visto elevados en pacientes con EA (382,383).

También se han detectado en plasma neurofilamentos de cadena ligera NF-L, neurogranina o YKL-40.

Biomarcadores en saliva

Aún existen controversias con los resultados obtenidos. Los resultados de los niveles de A β 42 se han asociado más con la forma familiar (384) que, con la esporádica, pero se necesitan más estudios para poder sacar conclusiones.

Biomarcadores en orina

Por el interés que el estrés oxidativo tiene en la EA y la facilidad de poder obtener las muestras es por lo que este fluido ha tenido tan buena acogida. Se han encontrado niveles elevados de metabolitos relacionados con el estrés oxidativo en la EA (385), relacionándose también con la progresión de la enfermedad desde el DCL hasta la EA (386,387). Las proteínas encontradas que guardan relación con las fases tempranas de la EA son la AD7c-NTP (388,389) y niveles bajos de osteopontina y aumentados de gelsolina, proteína de unión al factor de crecimiento y albumina en pacientes con enfermedad consolidada (390,391).

Biomarcadores en lágrima

Por la estrecha relación del ojo con el cerebro, puede constituir una fuente importante de biomarcadores. La lagrime constituye un material biológico importante, por su fácil recogida y su relación con el SNC (392,393), se las considera un líquido intermedio entre el LCR y el suero (394). Son producidas por las glándulas lagrimales por la filtración del plasma sanguíneo y están constituidas por agua, lípidos, mucina, nucleótidos, vitaminas, electrolitos y otros componentes. Uno de los principales son las proteínas. Entre los biomarcadores potenciales encontramos los factores de crecimiento y neurotróficos, citoquinas, moléculas de adhesión celular e inmunoglobulinas, hormonas sexuales, proteasas e inhibidores de proteasas, metaloproteinasas de matriz, proteínas fijadoras de calcio, glicoproteínas y especialmente interesantes, microARN circulantes (395). Se ha demostrado que en el líquido lagrimal se pueden detectar biomarcadores de péptidos A β y diferentes proteínas Tau, ambas estrechamente involucradas en la patogenia de la EA, como son A β 38, A β 40, A β 42, total Tau (t-tau) y tau fosforilada (p-tau) (396,397). Además, se ha comprobado que los niveles de t-tau en lágrima son significativamente superiores en pacientes con demencia ocasionada por EA, que en pacientes con DCL. Igualmente se ha demostrado que los niveles de A β 42 son inferiores en pacientes con EA en comparación con sujetos sanos (398).

Algunos autores han reportado una especificidad del 93% y una sensibilidad del 81% para detectar pacientes con DCL o EA al analizar concentraciones de A β 1-42. Las bajas concentraciones de esta en las lágrimas podrían representar un biomarcador específico y sensible para el diagnóstico precoz de la enfermedad (399). Al igual que el secuestro del A β 1-42 en el cerebro, este péptido podría estar secuestrado por la glándula lagrimal (400). Además, la presencia de péptidos A β , t-tau y p-tau ha sido demostrada en la lagrime de pacientes con EA estando aumentados sus niveles en comparación con los controles (401), siendo la t-tau significativamente mayor en los pacientes con EA que en el

DCL. También se ha descrito que los niveles elevados de t-tau y péptido A β 42 en la lagrime son específicos de la EA (398), ya que tanto la A β 42 como la t-tau se encuentra en niveles diez veces superiores a los del suero y el LCR en estos pacientes (402). Otra proteína lagrimal que se está empezando a utilizar como biomarcador en la EA es la lactoferrina, que está presente en neuronas y células gliales, placas seniles de A β y NFT en el cerebro de pacientes con EA (403).

Las vesículas extracelulares (VEs) juegan un importante papel en el desarrollo y la progresión de las enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer. El termino genérico de VEs hace referencia a las vesículas lipídicas liberadas tanto desde el sistema endosómico (exosomas) como desde la membrana plasmática (microvesículas o ectosomas). Se trata de un nuevo sistema de comunicación intercelular que implica la transferencia de proteínas, ARN, lípidos y metabolitos. Estas vesículas pueden desprenderse de casi todos los tejidos y células y también se encargan de transportar señales intercelulares y moléculas efectoras a través de los fluidos corporales circulantes como la sangre, la orina, el líquido cefalorraquídeo, la saliva, la leche y las lágrimas (Figura 5) (404), convirtiéndolas en importantes fuentes en el diagnóstico y la terapéutica médica (405). En las enfermedades neurodegenerativas se ha propuesto que estos orgánulos participan en la propagación de proteínas mal plegadas en el cerebro. Además, parte de la comunicación entre la glía y las neuronas está mediada por VEs, y su alteración tiene implicaciones en el desarrollo de estas enfermedades (406). Las VEs desempeñan funciones en el SNC que van desde la eliminación de biomoléculas no deseadas hasta la propagación de proteínas patógenas asociadas con enfermedades neurodegenerativas (407).

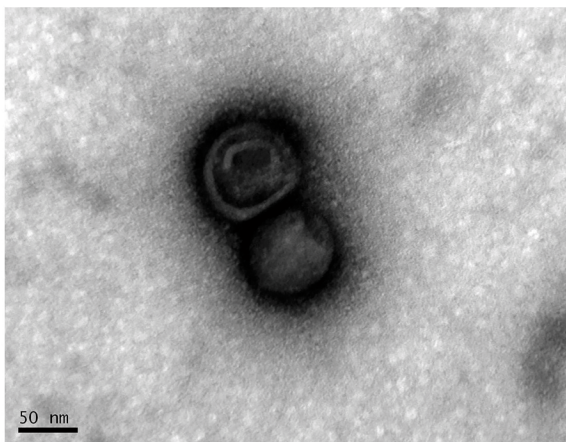


Figura 5. Imagen de vesícula extracelular lagrimal obtenida mediante microscopía electrónica de transmisión.

Existen indicios claros de que las VEs pueden cruzar múltiples barreras biológicas como lo demuestra el hallazgo de VEs gliales/neuronales en el líquido cefalorraquídeo, la sangre y las lágrimas (408). Las ventajas del análisis de las VEs frente a los biofluidos completos es que la gran variedad en la cantidad de proteínas presentes en estos puede dificultar la identificación de biomarcadores que se encuentran en menores cantidades (409). Por tanto, analizar las proteínas dentro de las VEs puede revelar una complejidad no reconocida previamente en el proteoma circulante (410). El análisis histológico, bioquímico y proteómico de VEs en diversos modelos de investigación y muestras de pacientes ha demostrado la asociación de A β y Tau en la EA, con las VEs (411). Con una sensibilidad del 96%, los niveles de fosfo-Tau (pTau)-T181, pTau-S396 y A β 42 en VEs neuronales discriminan a los pacientes con EA de los controles emparejados por edad. Además, los niveles de A β 42 en VEs son un indicador de la progresión de la EA en casos preclínicos (412).

Las lágrimas se han considerado fuentes de VEs para biopsias líquidas parecidas a la sangre (413). Los estudios que emplean VEs en lágrimas han demostrado su valor al estimar sus capacidades para discernir los cambios patológicos del sistema ocular, como han demostrado los trabajos en enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple (393) y la enfermedad de Parkinson (406).

Un desafío para la investigación actual es determinar los cambios observados en el contenido de las VEs lagrimales en la EA. Esta investigación es fundamental para comprender cómo se inicia el proceso de neurodegeneración y para identificar posibles estrategias que puedan detener el desarrollo de la EA.

Análisis de la retina

Se dispone de dos tipos de pruebas, las funcionales y las estructurales.

Pruebas funcionales. Agudeza visual, sensibilidad al contraste, percepción al color, integración y campo visuales.

La agudeza visual (AV). Es la capacidad de nuestro sistema visual para discriminar dos estímulos próximos y separados por un determinado ángulo. Se conoce como mínimo ángulo de resolución (MAR) a la menor separación que deben tener los elementos para poder identificar el objeto (414).

Nosotros hemos utilizado las cartas de AV de Snellen, con la mejor AV corregida.

Sensibilidad al contraste. Se define como la capacidad de nuestro sistema visual para diferenciar un objeto del fondo en el que se encuen-

tra y se mide con un test formado por barras o rejillas sinusoidales de diferentes frecuencias espaciales (415). La función de sensibilidad al contraste (SC) viene mediada por las características espaciotemporales de las neuronas magnocelulares, examinadas mediante bajas frecuencias espaciales y temporales altas, así como por las parvocelulares examinadas con altas frecuencias espaciales y temporales bajas (416,417).

La SC es el inverso del valor del umbral del contraste y por tanto cuanto menor es el contraste detectado para cualquier frecuencia espacial mayor es la SC. La frecuencia espacial se mide en ciclos por grado (cpg). Los test empleados permiten evaluar diferentes frecuencias espaciales y hacer el seguimiento de sus variaciones a lo largo del tiempo una vez detectados los cambios respecto a la normalidad.

Hemos empleado el test CSV-1000E (VectorVision, Greenville, OH). Explorando cuatro frecuencias espaciales 3,6,12 y 18 cpg.

Percepción del color. El color es una interpretación creada por las interacciones neuronales del cerebro, que está ligada a la percepción de la forma, ya que el color facilita la percepción de los bordes de las figuras (418,419). En este proceso están implicados los conos retinianos, que contienen la opsina, generándose la respuesta del color oponente en las células ganglionares y produciéndose el cálculo del contraste del color en la corteza estriada cerebral, así como una red de áreas temporales que permiten el mantenimiento de la percepción del color de forma estable (420).

Nosotros hemos utilizado la prueba de Farnsworth Roth 28-hue (Luneau, París). Compensados ópticamente los pacientes, para su mejor visión de cerca y utilizando como iluminación luz natural.

Integración visual. También conocida como organización perceptual, es el proceso por el cual los fragmentos de información presentes en la imagen de la retina se estructuran en unidades más grandes de los objetos que se perciben e interrelacionan. El proceso es de un orden superior al color, orientación, movimiento y profundidad (421,422).

El proceso de la integración visual conlleva dos mecanismos biológicos, el primero por las conexiones horizontales de largo alcance entre detectores de frecuencia espacial sintonizados por orientación en V1 y en V2 que son fundamentales para la integración dentro de los dos grados del ángulo visual (423) y el segundo por la retroalimentación reentrante en V2 o áreas visuales superiores, que es fundamental para agrupar elementos en el espacio, pero situados a más distancia (424). La integración visual permite desarrollar las habilidades visuoperceptivas.

Esta prueba fue elaborada en 2007 por Rami y colaboradores (425). Está constituido por 15 láminas en las que una misma fotografía está orientada de 4 formas distintas, numeradas del 1 al 4. Además, las fotos están distorsionadas con dos efectos digitales, siendo el objetivo principal valorar el reconocimiento de situaciones visuales conocidas enmascaradas por efectos especiales geométricos (426). La respuesta correcta es la fotografía orientada correctamente en el espacio según su contenido.

Campo visual. Se define como el espacio en el que el sistema visual puede detectar la presencia de estímulos.

Entre los distintos aparatos existentes hoy en día está el perímetro Humphrey Field Analyzer (HFA). Cuenta con varias estrategias de análisis, que vienen definidas por las localizaciones analizadas y el algoritmo de búsqueda del nivel de sensibilidad de cada punto. Otro de los parámetros es el área de análisis del campo visual. Las estrategias más comunes son los 24 o 30 grados centrales.

Las campimetrías las hemos llevado a cabo con el campímetro Humphrey740 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), con la estrategia de análisis SITA FAST 30-2, que tiene la ventaja de disminuir el tiempo de exploración a 2-6 minutos por ojo, siendo muy útil su utilización en las exploraciones de despistaje (427) o en pacientes con dificultad para mantener la concentración en exploraciones de más tiempo.

Pruebas estructurales. Retinografía, tomografía de coherencia óptica (OCT), angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA).

Retinografía. Es una fotografía digitalizada y magnificada, llevada a cabo con un biomicroscopio adaptado y con una fuente de luz que permite la observación del polo posterior del ojo, se necesita dilatación pupilar para poder observar más cantidad de retina. Actualmente se han desarrollado retinógrafos de campo ultra amplio que permiten obtener imágenes panorámicas que dejan ver un 200% de la retina, permitiendo incluso la visualización de la retina periférica. Nosotros utilizamos el retinógrafo no midriático (Canon Non-Mydriatic Retina Camera CR-DGi, Canon Inc., Tokyo, Japan), con él se obtuvieron las imágenes de papila y nervio óptico que luego fueron analizadas con el programa Laguna ONhe, con el fin de estudiar la hemoglobina (Hb) a nivel de la papila, mediante un análisis colorimétrico, por lo que es necesario que las imágenes obtenidas tengan una buena calidad y sus características cromáticas se ajusten a unos parámetros, que reproduzcan lo más fielmente posible las condiciones fisiológicas. Para evitar posibles cambios cromáticos, las imágenes obtenidas en la captura se analizaron con el programa IMAGE TEST, con el fin de comprobar la

saturación y calibración de los colores rojo, verde y azul de la imagen obtenida y ver si la imagen cumple los requisitos de enfoque, brillo, contraste, intensidad y saturación, para su consiguiente procesado con el dispositivo colorimétrico. Seguidamente el programa Laguna ONhE analiza los tres componentes espectrales de las fotografías y las compara con diferentes diluciones de células rojas sanguíneas para determinar la cantidad de Hb existente en el tejido. Además, utilizando algoritmos matemáticos, el programa consigue la segmentación automática de los diferentes componentes estructurales, y consigue una delimitación semiautomática de la frontera del nervio óptico, identificando los vasos centrales de la retina. Con todo esto es posible definir dos áreas concretas en la papila, los vasos centrales retinianos y el tejido propio del nervio óptico. El cálculo de la Hb se realiza de forma global y por sectores, para lo cual la papila se divide en veinticuatro sectores asimétricos, reunidos en grupos de tres, coincidentes según su espesor y constituyendo en conjunto, sectores de 45° (428).

Tomografía de coherencia óptica (OCT). Se trata de una técnica de imagen no invasiva, que permite la visualización y cuantificación del grosor y volumen de las diferentes capas de la retina, en conjunto e individualizadas. La técnica permite la observación de los cambios anatómicos y patológicos de la retina, el nervio óptico, así como la cuantificación del grosor de la coroides (López-Cuenca, Salobar-García, et al., 2021).

La OCT da lugar a imágenes a partir de patrones de interferometría de luz infrarroja cercana de baja coherencia cuando interactúa con tejidos biológicos. La luz retrodispersada se mide con una configuración interferométrica para reconstruir el perfil de profundidad de la muestra en la ubicación que ha sido seleccionada. Su resolución es mayor que el de otras técnicas de imagen médica como los ultrasonidos o incluso la resonancia magnética nuclear. La OCT reúne la resolución axial de la microscopía confocal con una resolución lateral semejante a la oftalmoscopia laser de barrido confocal. Los sistemas OCT tienen una resolución de 20 a 25 μm . Además, el enfoque ampliado y el funcionamiento con luz en el infrarrojo cercano permiten una penetración de unos cientos de micras, lo que facilita el análisis de la totalidad retiniana (430) . Con la OCT de dominio espectral se pueden ver estructuras con precisión casi histológica como consecuencia de la resolución axial (3-5 μm) y un número de A-Scans de hasta 40.000 por segundo (431) (Figura 6).

Nosotros hemos utilizado la OCT de Spectralis que se caracteriza por combinar las modalidades de fondo de ojo con un confocal láser de barrido (cSLO) con imágenes de OCT de dominio espectral (SD-OCT) simultáneamente. El confocal minimiza los efectos de dispersión de la luz y la tecnología SD-OCT proporciona imágenes de OCT bidimensionales

de alta resolución de la retina, una velocidad de exploración de 85 KHz y una resolución lateral de $6\mu\text{m}$ permitiendo ver estructuras vasculares, así como haces de fibras nerviosas. El equipo tiene un sistema de seguimiento ocular activo en tiempo real (TruTrack Active Eye Tracking) que mitiga los efectos del movimiento del ojo, creando un mapa de la retina cada vez que se toman imágenes. Este mapa es utilizado por la función AutoRescan para colocar las imágenes de seguimiento de las exploraciones, en la misma ubicación que la exploración de referencia, lo que permite evaluar los cambios que aparezcan en diferentes exploraciones con gran precisión.

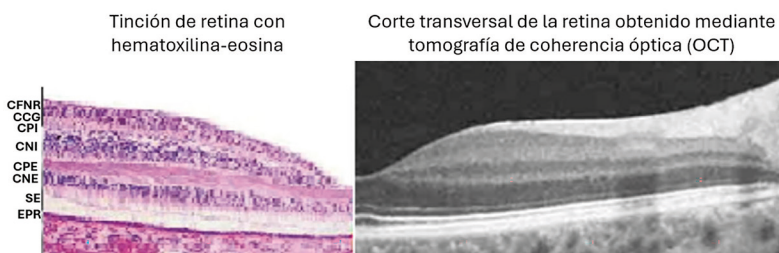


Figura 6. Comparación entre un corte histológico y un corte de OCT de retina humana.

Para analizar el grosor de las capas de la retina individualizadas, en el área macular y de la CFNR peripapilar se ha utilizado el módulo Glaucoma Premium Edition y a nivel macular se realizaron 121 β -escaneos densos por ojo.

El grosor total de la retina y de cada capa retiniana se midieron con el software de segmentación de Heidelberg (Heidelberg, Alemania, versión 1.10.4.0). Los anillos maculares interno y externo se analizaron según la cuadrícula macular estándar del estudio de retinopatía diabética de Tratamiento Temprano (ETDRS). El grosor de la CFNR peripapilar, en seis sectores espaciales diferentes, obteniendo además una media global de la medida. Los escaneos de calidad fueron definidos por una relación de señal/ruido de 25 y un promedio de 16 β -Scan.

El espesor coroideo se delimitó manualmente y de forma perpendicular a la retina con la herramienta de medición del propio software de Heidelberg desde la línea hiperreflectante externa del EPR hasta la superficie interna escleral. Se tomó una medida subfoveal y tres medidas más cada $500\mu\text{m}$, obteniendo una cruz de 13 medidas a 500, 1000 y $1500\mu\text{m}$.

Las drusas duras se identificaron como formas hiperreflectantes en las imágenes de fondo de ojo de alta reflectancia (HRA) y como ma-

terial hiperreflectante ubicado entre la lámina basal del EPR y la capa interna de colágeno de la membrana de Bruch en los escáneres transversales de la OCT.

Angiografía por tomografía de coherencia óptica (AOCT). Se trata de una técnica de imagen que permite analizar la vascularización retiniana y coroidea de forma no invasiva sin la utilización de contrastes (432). También nos permite la evaluación cuantitativa de la densidad vascular y el flujo coroideo en las dos estructuras (Jiang, Wei, et al., 2018). La AOCT está basada no solo en la intensidad de la luz reflejada sino también en los cambios temporales en la reflexión causados por las partículas en movimiento que en este caso son los eritrocitos que fluyen por los vasos. La AOCT calcula la diferencia de amplitud, fase o ambas entre las señales generadas a partir de dos escaneos OCT secuenciales en la misma ubicación denominada señal de descorrelación (434). La detección de movimiento conduce a la codificación de píxeles, por lo que los cambios en la señal de un área en el B-scan el sistema los codifica como píxeles brillantes asumiendo que se trata de flujo sanguíneo, por otro lado, la ausencia de cambios en la señal se codifica como color oscuro (435).

Las áreas de las zonas avasculares de la fovea (ZAF) tanto del plexo superficial como del profundo se delimitaron manualmente con la herramienta de medición proporcionada por el software.

El análisis vascular se llevó a cabo con el programa AngioTool versión 0.6 y se realizó en el área macular plexos superficial y profundo, así como en el área peripapilar.

La densidad vascular se analizó con el programa Erlangen-Angio-Tool versión 1.0, ya que este realiza múltiples segmentaciones y permite un análisis detallado.

Afectación del polo posterior en la EA

Aunque han sido descritas alteraciones del segmento anterior en la EA, nos limitaremos a describir las que aparecen en el segmento posterior que es el motivo de esta monografía.

Humor vítreo

Se han descrito niveles altos de APP soluble, siendo dos veces mayores los niveles de A β 40 y A β 42 en humor vítreo que en acuoso (436), sin embargo, también se ha descrito que cuando las puntuaciones del MMSE eran bajas, también los niveles de A β 40, A β 42 y t-Tau eran inferiores (437).

Retina

Existe disminución del número de CGR, según los estudios histopatológicos realizados en la retina (733), lo cual también da lugar al adelgazamiento de la CFNR (438), estos cambios aparecen fundamentalmente en mácula y retina periférica, existiendo además en los cuadrantes retinianos superior e inferior, habiéndose descrito una disminución global del 36,4%(439,440). Las CGRif (intrínsecamente fotosensibles) también parecen estar disminuidas (736), influyendo esta circunstancia tanto en la amplitud del reflejo pupilar a la luz como sobre el ritmo circadiano alterado (441).

Han sido demostrados acúmulos de proteína A β (442,443) y ovillos neurofibrilares de Tau y p-Tau (444,445), estos depósitos han sido encontrados en cortes histológicos de retina y en retinas estudiadas con montajes planos, localizándose principalmente en regiones perimaculares y perivasculares (442,443,446) desde la CNE hasta la CFNR sobre todo en la región superior de la retina (447,448). Han sido descritas también placas en retina (449). Mediante técnicas de imagen (OCT) y tras la ingesta de curcumina como marcador, se han observado in vivo en pacientes con EA (443) y también con técnicas de imagen hiperespectral in vivo, se han detectado en retina en las imágenes cerebrales de PET en los deterioros cognitivos leves, estos hallazgos refieren que la retina puede predecir la carga de A β cerebral (450) (Figura 7).

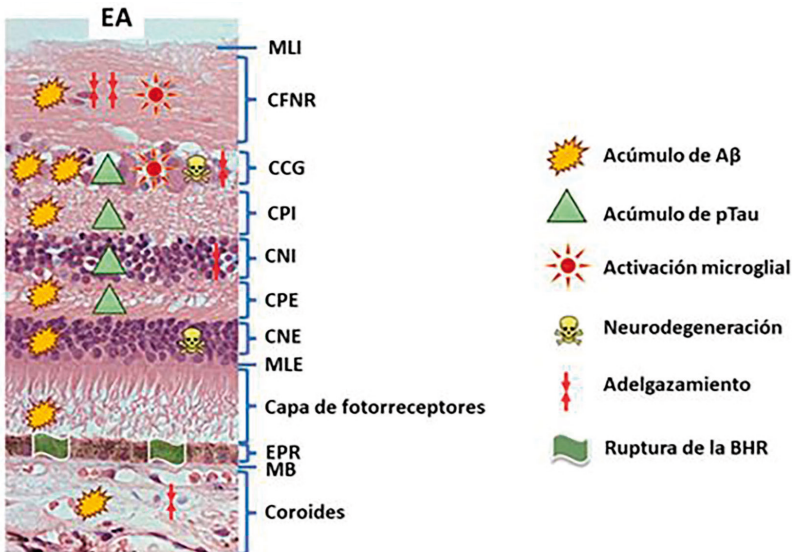


Figura 7. Alteraciones histológicas en la retina asociadas a la enfermedad de Alzheimer (EA). Se observan diferentes capas retinianas (MLI, CFNR, CCG, CPI, CNI, CPE, CNE, MLE, capa de fotorreceptores, EPR, MB y coroides) con marcadores de acumulación de A β y pTau, activación microglial, neurodegeneración, adelgazamiento y ruptura de la barrera hemato-retiniana (BHR). Tomada y modificada de Front. Aging Neurosci. 9:214 (2017)(448).

La p-Tau también ha sido localizada sobre todo en retina periférica en las capas CPI, CPE, CNI y CCG (451).

Vascularización retiniana

La red vascular de la retina es similar a la cerebral, por lo que van a aparecer cambios en ambas (452,453). Los estudios efectuados con láser Doppler pusieron de manifiesto estrechamiento del diámetro de la columna sanguínea venosa (454,455), y disminución en la velocidad de flujo sanguíneo (455). El sistema vascular presenta atenuación, aumento de la desviación estándar de la anchura vascular, disminución del patrón de ramificación y de la tortuosidad venular. También se han reportado relaciones entre los parámetros vasculares de la retina y la carga de placa amiloide neocortical cerebral (167,456).

Con respecto a la saturación de oxígeno de la hemoglobina en los vasos sanguíneos retinianos mediante oximetría espectrofotométrica no invasiva, los pacientes tienen mayor saturación de oxígeno en arteriolas y vénulas (457,458).

En EA leve el porcentaje de oxihemoglobina en la cabeza del nervio óptico con análisis Laguna ONhE, no mostró cambios significativos (459).

Coroides

Se ha demostrado adelgazamiento significativo coroideo. Diferencias en el grosor, más delgada la nasal y más gruesa la temporal. También se ha descrito mayor grosor en la región central de la macula (460).

Nervio óptico

Presentan degeneración axonal generalizada (438) confirmada en estudios clínicos de seguimiento (440) y que se ha visto provienen fundamentalmente de células ganglionares magnocelulares (461). Otros estudios sin embargo no encuentran diferencias en el número de axones mielinizados (462). En enfermos de edad avanzada, por el contrario, si se ha detectado disminución de la densidad axonal central y periférica del nervio óptico (463,464). Esto mismo se ha visto también con oftalmoscopia láser de barrido (465), siendo confirmado mediante evaluación volumétrica con RM de nervio óptico donde se encontró reducción del volumen de las fibras nerviosas (466).

Afectación cerebral en la EA.

Diferentes estructuras con más o menos implicación en la función visual presentan alteraciones en diferente grado en la EA.

Núcleo geniculado lateral. La EA produce alteraciones del procesamiento visual (467) , ya que igual que en el ojo aquí también se producen depósitos de A β y Tau (444).

Histopatológicamente, en la EA, se han descrito gliosis intensa en las capas magnocelulares y perdida neuronal moderada de parvocelulares (468).

La expresión de melanopsina también se ha visto disminuida como consecuencia de una disminución progresiva del marcador Brn3a en las diferentes fases de la enfermedad, estando muy disminuida en la fase severa (469).

Corteza visual. Las alteraciones visuales en la EA generan cambios en la SC, discriminación del color, percepción visoespacial y velocidad del procesamiento, como hemos descrito anteriormente, pero además se producen cambios de orden superior, como son los problemas en la atención visual y en el reconocimiento de caras, que podrían ser consecuencia de la constitución de un patrón aleatorio de la neurodegeneración en las regiones de la corteza (470). Hoy sabemos que los cambios neuropatológicos primero ocurren en las cortezas límbicas y perilímbicas, continuando en las áreas de asociación posterior de orden superior, seguidamente en las de asociación de orden inferior, para acabar en las regiones motoras y sensoriales primarias (471–473). También se ha podido observar la presencia de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares en la corteza visual del área 19 de Brodmann de enfermos en fase preclínica y DCL (473,474).

Los estudios de PET muestran mayor afectación de regiones asociadas a la vía dorsal, que a la ventral (475,476).

La RMf ha mostrado que la hipoactivación de las áreas de asociación visual posterior, se relacionan con la desorientación visoespacial (473,477,478).

Colículo superior. Esta estructura es fundamental para realizar los movimientos de la cabeza y los ojos dirigiéndolos hacia estímulos que se producen repentinamente. Concretamente en la EA se ha reportado la presencia de A β y Tau en la estructura (444,479,480).

En estudios de pacientes con cuerpos de Lewy se ha visto que los depósitos de α -sinucleína y Tau son más numerosos en las capas profundas del colículo superior. En el DCL existe reducción de la densidad neuronal en el estrato griseum intermedio, mientras que la densidad está disminuida en todas las láminas del colículo superior en la EA (481).

Núcleo supraquiasmático. Las CGRif transmiten la información directamente a este núcleo, a través de una vía independiente no mielinizada, localizándose en la base del hipotálamo anterior. Controla los niveles de luz ambiente al mantener su respuesta hasta 20 segundos.

Mantiene conexiones eferentes con la glándula pineal, lugar donde se produce la melatonina, importante como sabemos, para el ritmo circadiano, que de manera precisa se ve alterado frecuentemente en pacientes con demencia. En estudios de hipotálamos de EA se ha visto, en este núcleo, pérdida neuronal, anillos neurofibrilares y disminución de neuronas de neurotensina y vasopresina con aumento de la expresión de GFAP en astrocitos (482).

Núcleos pulvinares. Se trata de uno de los mayores núcleos talámicos que recibe impulsos del geniculado y de la corteza de asociación parietal posterior, occipital, así como temporal posterior, estando por tanto encargado del procesamiento sensorial de nivel superior complejo de la información visual, implicado en la atención visual, el control de los movimientos oculares, siendo además mediador en las tareas que dependen de la atención en los sistemas auditivo y somatosensorial. Los estudios histopatológicos han puesto de manifiesto la existencia de degeneración de estos núcleos en las regiones intralaminar y dorso-lateral del tálamo en la EA. Además, se han detectado placas de A β y neuríticas en las diferentes subdivisiones del pulvinar, así como ovillos neurofibrilares de Tau en el núcleo (444,483).

4

EL VALOR DE LA RETINA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA NEURODEGENERACIÓN CEREBRAL

Cuestiones y hallazgos

Lo más difícil de ver es
lo que tienes delante de tus ojos

Goethe

4.1.- ¿En una enfermedad neurodegenerativa las diez capas de la retina pueden presentar modificaciones que adviertan de cambios a nivel cerebral?

En la EA, el cerebro es el tejido principalmente afectado y la retina es el tejido neurológico de más fácil acceso para poder ser explorado y analizado. Cada vez disponemos de más pruebas que nos sugieren que su análisis puede proporcionar información relevante sobre la patología cerebral. Mutlu y colaboradores, encontraron en una muestra de 2.124 pacientes con EA leve, que el adelgazamiento de las capas de CGR, CFNR y CPI, se asociaban con un menor volumen de materia gris, materia blanca e hipocampo (484). Ong y col., también encontraron que un grosor retiniano total más delgado se asociaba con un menor volumen de materia gris solo en el lóbulo temporal, mientras que un complejo CCG-CPI más delgado se asociaba con menores volúmenes de materia gris y materia blanca en el lóbulo temporal, así como con un menor volumen de materia gris en el lóbulo occipital(485). Casaletto y col, observaron que el adelgazamiento de la retina y la CCG podrían estar relacionados con la atrofia de la lámina temporal medial (77) y en una muestra homogénea de pacientes con EA en etapa temprana nosotros detectamos, que el adelgazamiento retiniano total acompaña la progresión de la EA (486). Todo esto sugiere, en principio, que el volumen de las estructuras cerebrales involucradas en la EA está relacionado con el grosor de la retina.

Para contestar esta cuestión, nosotros estudiamos el espesor de las 10 capas retinianas en pacientes con EA en una etapa temprana del

desarrollo de la enfermedad, procedimos a segmentar automáticamente todas las capas de la retina, evaluando su espesor en cada punto de la misma que había sido escaneado y buscamos patrones espaciales de diferencias de espesor entre pacientes y controles, de tal forma que analizadas las 10 capas mostraron un adelgazamiento relacionado con la EA en un porcentaje relevante de su superficie, alcanzando el adelgazamiento significación estadística en varias ubicaciones de las capas siguientes: CFNR, CCG, CPI, CNI, capa de segmentos externos (CSE) y retina total. Todas las capas menos la CNI y la CSE, mostraron zonas engrosadas, aunque esta situación no alcanzó significación estadística. En las capas neuronales, las regiones adelgazadas, sí presentaron un aumento estadísticamente significativo en el área sobre el que se encontraban las engrosadas, mientras que pasó lo opuesto en el EPR. Curiosamente el volumen perdido en las regiones adelgazadas de las capas neuronales fue mayor que el ganado en las regiones engrosadas, siendo la diferencia estadísticamente significativa y de nuevo se vuelve a observar lo contrario en el EPR. En todas las capas de la retina, las regiones adelgazadas aparentaban co-localizarse, cosa que no pasaba en las engrosadas en las que se veía lo contrario, es decir se evitaba la co-localización, siendo estadísticamente significativa en ambos casos (487).

Nuestros estudios en las capas afectadas por EA difieren de algunos estudios previos, que informaron de un adelgazamiento estadísticamente significativo en las capas internas (488–491), pero estos resultados se obtuvieron analizando las capas por separado sin ninguna agregación como CCG-CPI y calculando además solo las medidas medias de un área. Nuestros estudios son concordantes con los de García Martín y col, al detectar un adelgazamiento relacionado con la EA (490) de las capas CFNR y CNE, pero nuestro método además nos permitió construir un mapa cuantitativo codificado por colores que nos ayudó a delimitar la ubicación del adelgazamiento macular en la EA leve con mayor precisión que en anteriores estudios.

Los estudios de enfermos con EA que presentan puntuaciones en el mini mental de 17,02 a 19,9 han sugerido que el adelgazamiento de la retina interna es paralelo a la disminución de la escala MMSE, lo que nos permite tener un conocimiento muy importante de la progresión de la enfermedad (488–493). Hay que resaltar que el adelgazamiento macular, pudimos detectarlo incluso en etapas muy tempranas de la EA con puntuaciones del MMSE de 23,42.

El adelgazamiento observado en las capas retinianas puede ser secundario a la pérdida de células ganglionares, amacrinas y bipolares, lo cual generaría un daño en la función visual en etapas precoces de la EA. Esta pérdida celular conlleva una disminución en la frecuen-

cia de muestreo espacial de los campos receptores sintonizados con todas las frecuencias espaciales, lo que puede perturbar seriamente el cálculo convolucional de todo el procesamiento mono y multicanal, lo que explicaría que la pérdida neuronal de lugar a una disminución del 40% de la sensibilidad al contraste psicofísico que se da en los enfermos de Alzheimer (494). Una explicación que se podría dar para el adelgazamiento retiniano superior que se observa en estos pacientes, es que los depósitos de β -amiloide y los ovillos de Tau predominan en la región superior de estas retinas (443,446,447,495-499) y, de hecho, tanto las placas seniles como los ovillos neurofibrilares presentan más densidad en el giro cuneiforme de las cortezas visuales primarias, cuyos axones se proyectan desde la retina superior (442,446,449,499-501).

Curiosamente una observación que nos llamó la atención en nuestros pacientes de EA leve fue que varias capas de la retina se volvieron más gruesas que las homólogas de los controles. En trabajos previos de pacientes con EA temprana ya habíamos detectado engrosamientos de la retina total que atribuimos a una fase temprana de inflamación neuronal previa al proceso degenerativo(486). Otra posible explicación para el engrosamiento en la EA leve es la gliosis que detectamos en la CNI, así como en las CCG, CPI, CPE y CNE(490). El engrosamiento en la CCG y la CPI, se distribuyó de tal manera que los voxeles foveales más gruesos rodeaban los voxeles foveales que se vieron afectados por un adelgazamiento estadísticamente significativo, esto resalta muy bien la capacidad de nuestro método para obtener información detallada de los cambios retinianos en la EA.

Otros estudios también han informado de adelgazamientos retinianos estadísticamente significativos del espesor total en la EA (488,490,491), pero esos estudios presentaban la limitación de no poder identificar concretamente que capas de la retina eran las afectadas, tan solo dos (488,491) incluyeron la CCG y otro el espesor medio de cada capa de la retina en el área macular (490), pero el problema es que los pacientes de EA estudiados tenían más edad que los nuestros, lo que puede explicar por qué su observación de adelgazamiento en las capas CFN, CCG, CPI y CNE difiere de la nuestra. Ya sabemos que el grosor de la retina se correlaciona directamente con la puntuación del MMSE y que una etapa más avanzada de la EA se asocia con un mayor adelgazamiento (488,489,493,502-504), pero no de un engrosamiento de las capas internas de la retina (488,489,493,502-504) , mientras que nosotros vemos engrosamiento en los enfermos con EA temprana. Aparte de la enfermedad, algunas diferencias pueden ser debidas a factores técnicos, que pueden generar discrepancias. Un factor es el software OCT utilizado, solo la OCT de última generación per-

mite segmentar las 10 capas de la retina. También las diferencias en los enfoques de segmentación espacial utilizados para el análisis del espesor macular o el uso de regiones amplias utilizando anillos concéntricos que puede provocar que dentro de la misma región se generen cancelaciones entre sí de las zonas de engrosamiento y adelgazamiento, con lo cual los cambios en el espesor pasarían inadvertidos.

En la EA, la aparición de β -amiloide en el cerebro y la retina coincide con la activación de la microglía circundante. La presencia de β -amiloide en la retina puede comenzar antes que aparezcan los depósitos en el cerebro (442). La microglía responde a la presencia de β -amiloide depositada y se acumula dentro y alrededor de las placas (505,506), donde una vez transformadas en macrófagos pueden, participar en la fagocitosis de los acúmulos. Estas células en la EA hemos visto que muestran una activación estadísticamente significativa (507,508) y además las células se distribuyen en varias capas de la retina, donde observamos engrosamiento. Esta circunstancia nos lleva a postular que el engrosamiento podría reflejar la activación de la microglía, en algunos casos al menos. Dicha activación genera cambios fenotípicos en las células tales como hiperramificación, acortamiento y engrosamiento de los procesos celulares, migración a las capas nucleares más cercanas, aumento de su número, así como del área de retina ocupada por las células (509–517). Como respuesta a las agresiones estas células acaban convirtiéndose en microglía ameboide, con una morfología semejante a los macrófagos y, como estos, carente de procesos celulares (509,510,513,517,518). Esta microglía ameboide se localiza normalmente en las proximidades de las lesiones en los trastornos neuroinflamatorios (519) y han sido descritas en enfermedades neurodegenerativas como la EA y la esclerosis múltiple (520).

Aunque puede ayudar a eliminar β -amiloide, la microglía también puede contribuir a la degeneración, pues no podemos olvidar que genera el proceso inflamatorio al interactuar con la β -amiloide, produciendo quimioquinas y citoquinas neurotóxicas que son dañinas para el sistema nervioso central (521). La activación de estas células también puede degradar la matriz extracelular, retraer los axones distróficos y desestabilizar las sinapsis (522,523) dando lugar a la disminución en el número de estas como se ha visto en otras enfermedades neurodegenerativas como el glaucoma, en las que la eliminación de las sinapsis de las CGR ocurre precozmente (524,525) en la progresión de la enfermedad (511,526,527) lo cual puede causar degeneración transneuronal, que puede explicar el adelgazamiento observado en los segmentos externos de los fotorreceptores de los pacientes. Otra posible explicación es la degeneración de los fotorreceptores inducida por la agregación amiloide (447,528).

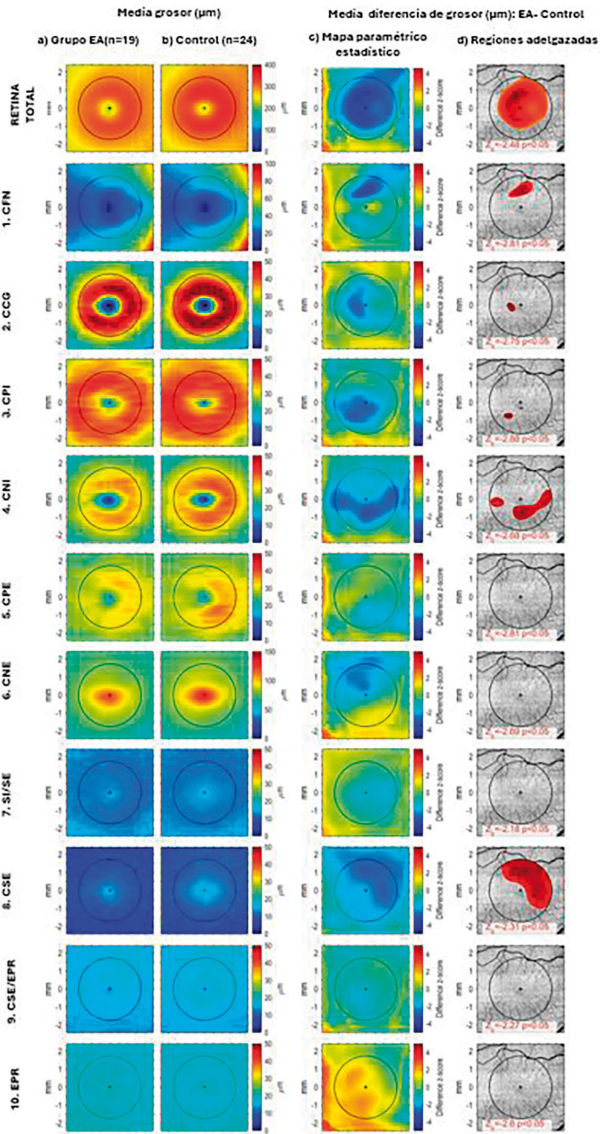


Figura 8. Patrón espacial del adelgazamiento y engrosamiento retiniano relacionado con el Alzheimer. La fila superior muestra los datos de la retina total, y las filas siguientes muestran los datos de sus 10 capas. La columna (a) corresponde al grupo con Alzheimer y muestra en cada punto escaneado el grosor medio codificado por colores, tal como se introdujo en el análisis estadístico basado en RFT, después del preprocesamiento (es decir, tras la corrección del grosor, la normalización espacial y el suavizado gaussiano para mejorar la relación señal/ruido). La columna (b) muestra la información correspondiente para el grupo control. La columna (c) presenta el mapa paramétrico estadístico (SPM) de la diferencia de grosor (EA-Control), mostrando así en cada punto escaneado el valor z correspondiente a la diferencia en el grosor medio entre los dos grupos. La columna (d) muestra en color rojo las regiones cuyo adelgazamiento en el grupo con Alzheimer alcanzó significación estadística. Tomada de Sci.Report 13000 (2019) (487).

Durante las últimas décadas, el análisis de la retina in vivo a partir de secciones transversales ópticas en OCT ha mejorado enormemente debido a los avances de hardware y software. Inicialmente, solo se podía examinar el espesor total de la retina, desde el interfaz vitreo-retiniano hasta el EPR. Posteriormente, se hizo posible discriminar entre el espesor interno y externo de la retina y ahora, debido a la mayor resolución que proporciona la OCT de dominio espectral, combinada con mejoras de software, se puede llevar a cabo la separación de hasta 11 capas de retina. La gran diferencia entre los métodos comerciales y los aquí descritos, es que los primeros proporcionan el espesor medio de cada capa de retina en áreas predeterminadas geométricamente, mientras que nuestro método, en contraste, explora un cuadrado de 6mm a nivel de píxel sin restricciones previas, evitando el riesgo de que las regiones predeterminadas geométricamente puedan conducir a un promedio que enmascare diferencias clínicamente relevantes. Nuestro análisis sin restricciones espaciales de las capas de la retina nos permite identificar que capas están realmente afectadas por la enfermedad y también aplica estandarización espacial, así como corrección de distorsiones provenientes de técnicas de OCT y de diferencias industriales, antes de que los datos se combinen para el análisis. Además, el análisis estadístico basado en RFT permite la identificación precisa de la ubicación, extensión y forma de las regiones de retina en las que difieren los dos grupos. Estos enfoques en su mayoría están bien contemplados en la investigación cerebral, pero lo aquí expuesto constituye la primera aplicación sistemática a los estudios de OCT del espesor retiniano (487) (Figura 8).

Nuestros hallazgos son consistentes con los estudios histopatológicos de ojos humanos (448) que sugieren que los cambios en el espesor de la retina pueden ser una consecuencia de la degeneración neuronal y los procesos inflamatorios inducidos por los acúmulos de depósitos retinianos en la EA que preceden a los depósitos en cerebro.

La detallada información obtenida, fue posible gracias a la nueva metodología aplicada, que implica la normalización espacial de los datos OCT y la corrección de las mediciones de espesor para la inclinación global, de curvatura y local en cada capa de la retina. El método está respaldado por un software hecho a medida que realiza análisis estadísticos basados en teorías de campo aleatorio gaussiano y de permutación aleatoria. Estos métodos estadísticos tienen cuatro ventajas fundamentales:

- Permiten búsquedas de cambios de espesor con resolución de píxel (489,529).
- Proporcionan información precisa sobre la localización espacial, forma y tamaño de las regiones adelgazadas y engrosadas en cada capa,

- Evitan el enmascaramiento y el sesgo de los resultados por la forma y la ubicación de las regiones de búsqueda predefinida,
- Son más adecuados para comparaciones múltiples porque cuentan con la autocorrelación espacial inherente a los datos de OCT.

Por tanto, los métodos utilizados aquí, son más precisos para el análisis de los cambios en las retinas normales y patológicas a lo largo del tiempo.

En resumen, según nuestros estudios y los realizados por otros investigadores, el volumen de las estructuras cerebrales involucradas en la EA está relacionado con el grosor de la retina y la puntuación del MMSE, siendo el adelgazamiento macular el más precozmente afectado. El adelgazamiento de las capas de la retina es secundario a la pérdida de CG, Amacrinas y Bipolares, lo cual genera la alteración de los campos receptores en todas las frecuencias espaciales y explica la disminución del 40% de la SC en las altas frecuencias espaciales de los EA. Los engrosamientos que aparecen en las diferentes capas retinianas se corresponden con la fase temprana de la inflamación neuronal previa a la degeneración o incluso a la gliosis reactiva secundaria a la aparición de los depósitos de β -Amiloide que aparecen en la EA leve. Por tanto, las diferentes capas de la retina si presentan modificaciones que pueden advertirnos de la existencia de cambios a nivel cerebral.

4.2.- ¿Existe alguna zona en la retina que aporte más información o esta sea más precoz?

Como hemos dicho anteriormente, la metodología utilizada, nos permite una localización muy precisa de las estructuras, así como la detección de cambios muy precoces y eso es especialmente importante a nivel macular, en los estadios más incipientes de la enfermedad, de aquí la importancia que tiene el análisis del grosor macular en la EA leve, ya que la mácula es una estructura compleja que se encarga del proceso visual más fino, además de la percepción de los colores.

Se ha postulado que los defectos en la capa de fibras nerviosas de la retina, pueden ser el signo más temprano de la EA, incluso antes de que se produzca el daño objetivable en la región del hipocampo que afecta la memoria, hecho que puede reflejar la muerte de las células ganglionares neurales de la retina y la pérdida de axones en el nervio óptico, además del generado por el envejecimiento (438).

Los cambios en las mediciones de la CFNR mediante OCT longitudinal pueden actuar como un marcador predictor de la salud axonal, lo que convierte a la OCT en una herramienta fundamental para medir la pérdida axonal como biomarcador (530).

Las OCT de los pacientes con EA leve comparados con los controles, mostraron que los valores del espesor del anillo central y los cuatro cuadrantes o voxels internos disminuyeron significativamente, así como el espesor de la capa de fibras nerviosas de los cuadrantes maculares externos, pero solo los valores del cuadrante temporal externo fueron significativamente menores, al igual que la reducción del volumen macular total (Figura 9).

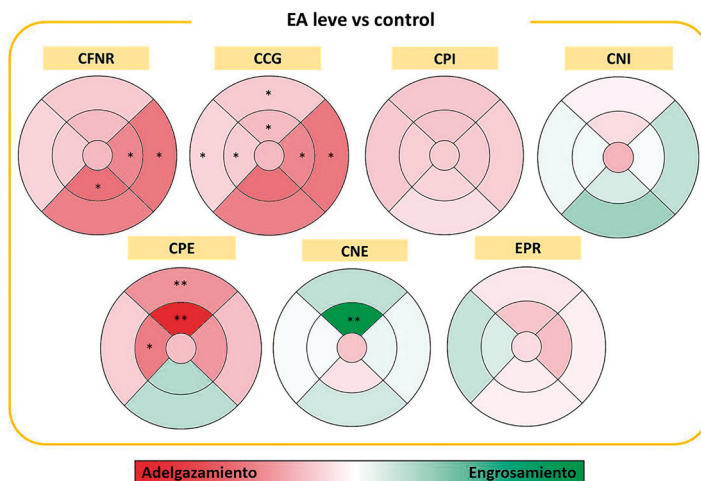


Figura 9. Representación colorimétrica de los cambios de las capas de la retina entre el grupo de EA leve y control mediante OCT Spectralis. Tomada de Plos One 14.8 (2019): e0220535 (531).

Existe una relación significativa entre el espesor de la CFNR de la mácula central e interna en todas las áreas y el análisis de las curvas ROC mostró que, para la EA, el espesor de la CFN maculares en sus cuadrantes central e interno, tuvo las áreas más amplias bajo las curvas ROC para todos los parámetros analizados, siendo el cuadrante superior interno el que tuvo la correlación más fuerte ($r=0,821$; $P<0,01$), seguido del temporal interno ($r=0,806$; $P<0,01$). Con respecto al área macular total, el análisis también reveló una fuerte correlación ($r=0,742$; $P<0,01$) (532).

Se ha encontrado una degeneración axonal generalizada en el NO tanto en estudios post mortem como in vivo de pacientes con EA (438,530,533). En este estudio los pacientes presentaron una disminución estadísticamente significativa del espesor de la CFNR, de algunas regiones maculares y del volumen macular total. Estos datos son coincidentes con estudios histopatológicos (438,530,533) que demuestran una disminución del 25% de neuronas en la CCG de la mácula, estando la mayor disminución en la región temporal de la fovea (52%) (533). Aunque los primeros informes de alteraciones retinianas en la EA

consideraban a la vía retrograda como la principal consecuencia, hoy sabemos que la neuroinflamación inducida por depósitos de β -amiloide, APP y Tau en las CCGR y CPI podrían ser las causantes de una degeneración retiniana directa que podría explicar las alteraciones de la OCT aquí descritas. Por otro lado, la región macular contiene la mayor concentración de células ganglionares entre las cuales se encuentra la mayor cantidad del tipo parvocelular, razón por la cual esta vía se ve afectada en las pruebas psicofísicas (464,534).

Nuestros datos han podido mostrar que los valores de grosor de la CFNR macular y del volumen macular total medidos con OCT tienen una sensibilidad y especificidad altamente significativas para diferenciar a los pacientes de EA leve de los sujetos sanos. El área más sensible fue la mácula interna superior, seguida de la mácula interna temporal, con valores ROC del 85% y 80%, respectivamente. Por tanto, según nuestros datos, el grosor de la CFNR macular interna superior tendría el mayor valor diagnóstico en la neurodegeneración de la EA(532).

Todo esto nos sugiere que la OCT es una técnica que permite detectar cambios maculares consistentes y de gran valor para la evaluación de los pacientes con EA. La retina como parte del sistema nervioso central, ofrece una fácil accesibilidad por lo que hace fácil su uso como un posible biomarcador para el diagnóstico y evaluación de la progresión de la EA.

Los hallazgos obtenidos mediante la OCT no parecen ser atribuibles al envejecimiento pues las edades de todos nuestros pacientes tenían valores medios de edad similares y los valores medios más altos del MMSE parecen indicar que los cambios obtenidos se están produciendo en las primeras etapas de la EA. Por tanto, basándonos en nuestros datos, proponemos para contestar concretamente a la pregunta efectuada, que la primera zona afectada de la retina en la EA leve puede ser el área macular. A medida que progresa la neurodegeneración, se hace evidente una disminución significativa del grosor de la CFNR peripapilar. Sin embargo, consideramos que habría que profundizar en si la mácula es realmente la primera zona afectada en la EA temprana o simplemente el primer lugar con suficientes células ganglionares retinianas para expresar afectación.

4.3.- ¿Es posible que con los cambios que se están generando con la enfermedad en las capas de la retina, estas puedan presentar alguna particularidad o singularidad específica que las diferencie aun más de los provocados por el envejecimiento?

Como hemos visto hasta ahora, el adelgazamiento y engrosamiento que detectamos son características locales que están vinculadas a

regiones específicas de una capa dada y pueden adoptar simultáneamente valores diferentes en distintas regiones de la misma capa. Pero hay otra manifestación de la superficie de los tejidos, completamente diferente que es la rugosidad, que es un concepto completamente distinto y cuya característica fundamental es la globalidad y por tanto su valor es único para esa capa, resumiendo la estructura topográfica de toda su superficie. Es verdad que la rugosidad se puede ver afectada por la intensidad y la distribución espacial de los procesos de adelgazamiento y engrosamiento que se pueden dar simultáneamente en una capa retiniana, pero una capa de la retina también puede sufrir procesos globales de adelgazamiento o engrosamiento sin que su rugosidad se vea afectada, porque la rugosidad puede aumentar o disminuir, sin que se vea afectado el espesor medio de la capa en cualquier región. La rugosidad de un mapa de espesores no se ve afectado por las ondulaciones suaves que pueda tener una capa de la retina en la OCT, como consecuencia de la propia anatomía o de un defecto en el escaneo. Su espesor no se altera porque este debe medirse en todas partes en la dirección ortogonal.

Nuestros resultados han demostrado que la rugosidad retiniana, evaluada por la dimensión fractal (DF) media de los mapas de espesor de sus capas, es mayor en pacientes con EA que en sujetos sanos, diferencia que además es estadísticamente significativa. La rugosidad media de nuestra muestra, de las nueve capas de la retina del grupo de EA, fue mayor que la de los controles y la diferencia alcanzó la significación estadística en la CFNR, CNE y EPR (535).

Con el envejecimiento, se generan cambios en las capas de la retina, los más importantes se dan en el EPR, CNE y CFNR. Las células del EPR aumentan su grado de pleomorfismo celular, aumentando su tamaño y forma(536). En la CNE, hay una pérdida de fotorreceptores y desplazamiento celular hacia la CPI, posiblemente por cambios en la forma de los conos (537–539). Existe una activación de las células gliales, astrocitos, glía de Müller (115) y microglía (540). En la CFNR, cambian los diámetros de los axones con la edad, con axones que presentan una estructura interna bien conservada mientras que otros están hinchados con acúmulos de orgánulos anormales en su interior (541,542). Todos estos cambios pueden verse acentuados en pacientes de EA y pueden ayudar a explicar junto con la atrofia y los procesos inflamatorios, el aumento estadísticamente significativo de la rugosidad de estas tres capas de la retina. El estudio de Song y col(543) es acorde a nuestra explicación, ellos investigaron la homogeneidad estructural del tejido que forma las capas CFNR, CPE y EPR en las retinas de ratones EA triple transgénicos y encontraron una pendiente de correlación

estadísticamente significativa más alta. Sus resultados muestran una mayor heterogeneidad tisular en esas capas de ratones con EA, que indican que la mayor rugosidad encontrada en los mapas de espesor de las capas de la retina con EA humana podría explicarse por los cambios estructurales mencionados anteriormente en su formación tisular.

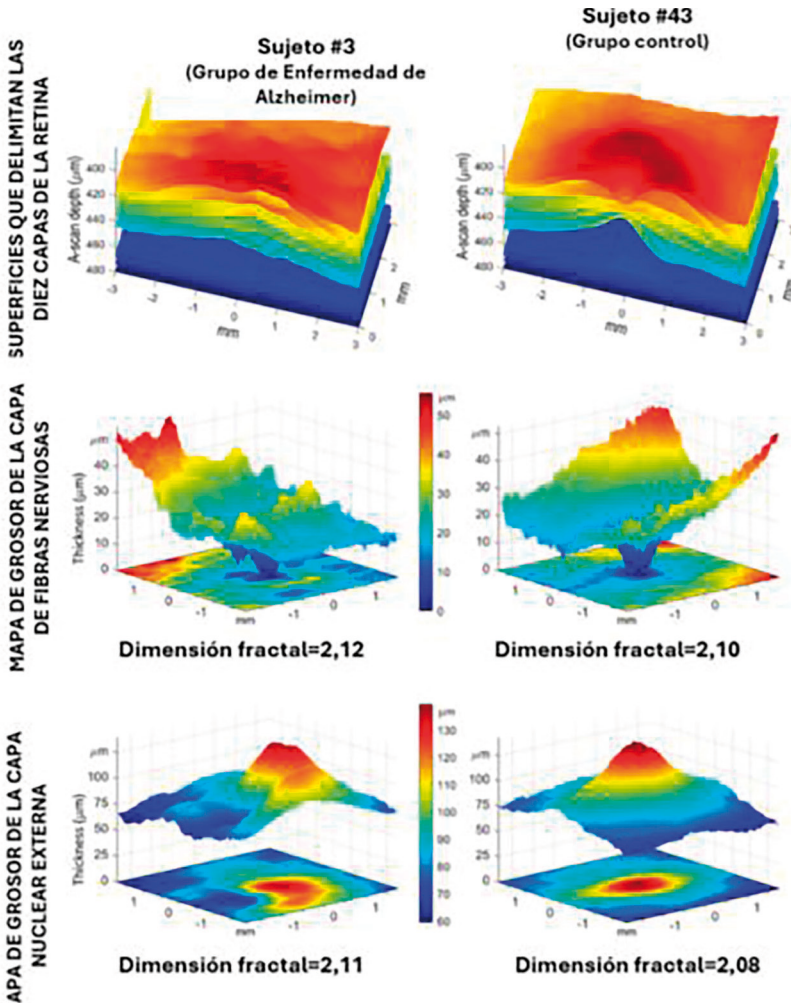


Figura 10. Comparación de rugosidad y dimensión fractal en capas retinianas entre un paciente con enfermedad de Alzheimer y un sujeto sano. Las superficies y mapas de grosor muestran mayor irregularidad en el paciente con enfermedad de Alzheimer. La rugosidad se representa como textura en imágenes codificadas por color y como elevaciones en mapas de relieve. Una mayor dimensión fractal confirma cuantitativamente esta irregularidad. Tomada de Sci Report 11804 (2021)(535).

La DF de toda la retina fue ligeramente mayor en los controles que en los pacientes. Por tanto, la diferencia contrasta directamente con la que encontramos en la mayoría de las capas de la retina y por tanto

este resultado podría percibirse como contradictorio con la hipótesis de que la rugosidad es mayor en la EA; sin embargo, este resultado podría haberse previsto, porque el grosor de toda la retina resulta de sumar el grosor de todas sus capas y cuando las regiones engrosadas de diferentes capas se superponen deberíamos esperar un aumento de la rugosidad de la retina total, pero eso no pasa, porque en los pacientes con EA las regiones engrosadas de diferentes capas, tienden a aparecer en diferentes posiciones retinianas, lo que implica un suavizado de las superficies delimitadoras de toda la retina y una disminución de su rugosidad que es lo que se encuentra en nuestro estudio (487) (Figura 10).

Las correlaciones entre la DF y el deterioro cognitivo, la agudeza visual y la edad refuerzan la unión entre rugosidad de la retina y desarrollo de la enfermedad sirviendo de invitación para investigar el uso de la rugosidad en el seguimiento de la EA.

Las correlaciones negativas entre la rugosidad y la agudeza visual encontradas en la CFNR, CCG, CNE y la zona de los segmentos interno y externo de los fotorreceptores SI/SE son consistentes con la disminución de la sensibilidad al contraste de las altas frecuencias espaciales que se dan en estos enfermos (531).

Los resultados del análisis factorial muestran que dos factores independientes afectan a las diversas capas de la retina (Figura 11). El factor 1 está intrínsecamente relacionado con las capas CPI, CFNR, CCG, SI/SE y CNI, que corresponden principalmente a las capas más internas de la retina, que como ya sabemos por los estudios previos, son las que contienen mayor cantidad de depósitos de β -amiloide(170,447,448,544–547), generando un proceso inflamatorio que activa la glía retiniana para acabar desencadenando un proceso neurodegenerativo(548). En estudios experimentales en ratones triple transgénicos (549) de EA se ha visto la activación y migración de la microglía entre la misma capa y entre las distintas capas de la retina. Por tanto, el factor 1 que afecta estas capas, podría corresponderse con el inicio del proceso inflamatorio retiniano.

El factor 2 se correlaciona más estrechamente con las capas CSE y la CPE, localizadas en la retina externa y relacionadas con la coroides. La vascularización coroidea, es esencial para nutrir las capas más externas de la retina y la mácula, ya que no dispone de vascularización retiniana propia y como hemos visto se ve afectada en fases muy precoces de la EA, produciéndose un adelgazamiento coroideo, sin afectación de la red vascular retiniana. Estas dos redes vasculares son diferentes y su flujo en la coroides está regulado por (550–552)neuronas. Por tanto, el factor 2 podría ser identificado como la desregulación inicial de la red vascular coroidea.

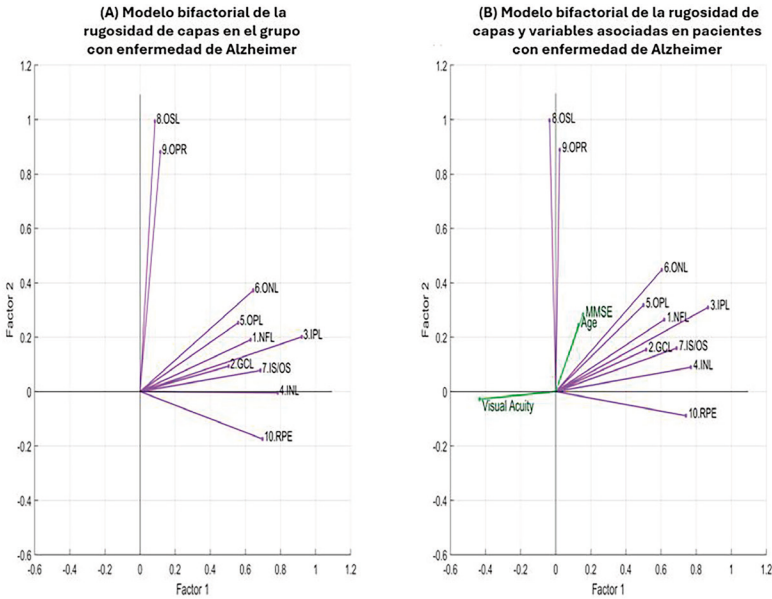


Figura 11. Estructura bifactorial de la rugosidad retiniana. Cada vector representa la dimensión fractal de una capa retiniana; cuanto menor es el ángulo entre dos vectores, mayor es la correlación entre sus rugosidades. (a) La disposición en dos grupos casi perpendiculares sugiere la influencia de dos factores independientes sobre distintas capas. (b) Al incluir MMSE, agudeza visual y edad en el análisis, solo la agudeza visual mostró una relación negativa relevante con el factor asociado al grupo encabezado por la capa plexiforme interna. Los factores se identificaron como: inicio del proceso inflamatorio retiniano (factor 1) y desregulación de la red vascular coroidea (factor 2). Tomada de Sci Report 11804 (2021)(535).

La rugosidad superficial de una capa de retina se puede observar y evaluar directamente en sus dos superficies delimitantes; sin embargo, este enfoque tiene un inconveniente relevante que es la falta de independencia de las mediciones de diferentes capas debido a su contacto físico o proximidad. La superficie delimitadora de cualquier capa dada es compartida por la capa adyacente, por lo tanto, una región engrosada causada por EA en una capa empujará hacia la región de contacto de la capa adyacente, creando así una rugosidad falsa en las superficies delimitadoras de la capa adyacente que no corresponde a su estructura interna. Extendiendo el mismo argumento a las otras capas, podemos concluir que la curvatura producida por una única región engrosada de una única capa puede curvar las superficies de todas las demás capas. Por lo tanto, investigar la rugosidad de las superficies delimitadoras haría imposible distinguir qué capa es la afectada por la EA. La solución a este problema es aplanar matemáticamente la superficie delimitadora externa de cada capa, de modo que el engrosamiento y adelgazamiento se manifieste solo por los cambios de curvatura de la superficie opuesta. Así, la nueva superficie curvada queda asociada a cada punto de la retina correspondiente al espesor generado siendo exactamente coinci-

dente con el mapa de espesor de la capa de la retina. Esta es la razón principal para centrar nuestro análisis en los mapas de espesor de las capas de la retina, en vez de sus superficies delimitadoras. Otra razón es la desalineación vertical de los B-scan, que podría representar una potente fuente de ruido que afecta directamente a las mediciones de rugosidad en las superficies de las capas, por lo tanto, nuestro estudio se centró únicamente en la rugosidad del espesor de las capas porque contiene la misma información que las superficies delimitadoras, permite identificar la capa de la retina que sufre cambios de espesor y es menos sensible al ruido generado por artefactos técnicos (535).

La selección del índice de rugosidad adecuado resultó ser compleja debido al gran número de posibilidades disponibles (551), sin embargo, la base inherente a las imágenes OCT puede afectar fuertemente a este tipo de índice y frustró nuestros enfoques iniciales de cuantificación de la rugosidad a través de las estadísticas de características locales. Por tanto, empleamos un enfoque diferente basado en la geometría fractal de su mapa de espesor (553,554). La DF es una medida matemática de complejidad que se ha empleado previamente en la investigación de la retina de los vasos sanguíneos (555,556) y el diagnóstico de la retinopatía diabética (557). Ciertas características podrían hacer que nuestros resultados sean útiles en la práctica clínica. La rugosidad de las capas de la retina captura su complejidad topográfica con un solo valor, es una característica holística específica para cada capa de la retina, se puede calcular en menos de un segundo, integra la información que proviene de las regiones adelgazadas y engrosadas en la misma capa y es un biomarcador potencialmente útil para la EA en una etapa muy temprana de la enfermedad. En conjunto, estas características allanan el camino para usar la DF para el diagnóstico y el seguimiento de las personas con EA.

En resumen, el análisis en la rugosidad del espesor de las capas retinianas contiene la misma información que las superficies delimitadoras pero estando menos sujetas a la inducción de artefactos y de este modo el enfoque basado en la geometría fractal de su mapa de espesores facilita su utilidad en la práctica clínica, ya que la rugosidad de las capas de la retina captura toda la complejidad topográfica en un solo valor que integra la información que proviene de los engrosamientos y adelgazamientos de la misma capa, siendo de esta manera un biomarcador útil en los inicios de la EA.

4.4.- Existiendo cambios estructurales ¿Cómo son los cambios funcionales que se presentan en la EA?

Los enfermos con EA leve se quejan de alteraciones visuales subjetivas como dificultad para leer, déficits espaciales y dificultad para

reconocer caras, sin embargo, la agudeza visual o los campos visuales, presentan valores no muy alejados de la normalidad (494).

Todos los pacientes seleccionados para el estudio de las pruebas psicofísicas presentaban un MMSE de valor medio alto ($23,3 \pm 3,1$) y por tanto estaban en una fase muy temprana de EA. La AV estaba dentro de los límites de la normalidad para su rango de edad. Sin embargo, la AV media en pacientes con EA leve bajó significativamente en comparación con los sujetos normales de la misma edad. Los valores de la AV en esta patología han sido controvertidos, existiendo estudios en los que no encuentran modificaciones (558-564), y sin embargo otros que, si detectan bajada de la AV, incluso asociada con alucinaciones (565,566).

Sensibilidad al contraste. Encontramos, comparativamente con sujetos de la misma edad, que esta se redujo significativamente en todas las frecuencias espaciales estudiadas, pero sobre todo en las más altas frecuencias y específicamente en la de 18 cpg, en la que los enfermos de EA presentaban una reducción de la sensibilidad al contraste de un 44,57% en comparación con los controles de igual edad.

Las frecuencias espaciales altas se registran en las células ganglionares parvocelulares P de la retina que se encuentran localizadas fundamentalmente a nivel macular, mientras que las células ganglionares magnocelulares M se distribuyen por toda la retina (567), como ya referimos en el capítulo correspondiente. Por tanto, nuestros resultados de la sensibilidad al contraste sugieren que los enfermos con EA leve tienen un deterioro de la función de las células P y M, siendo las primeras las más afectadas.

Estos cambios se correlacionan con la disminución significativa que sufre la CFNR en la región macular con OCT, en comparación con los sujetos control, cosa que no ocurre con las células M, lo que nos lleva a pensar que la sensibilidad al contraste detecta antes la bajada de estas células que la propia OCT.

La SC es una prueba que se realiza normalmente en los enfermos de EA, aunque no todos los estudios son concordantes, unos no detectan diferencias entre EA y controles de la misma edad, pero la mayoría si encuentran que la función de SC está deteriorada en la EA, en algunos casos con reducción de todas las frecuencias espaciales (558,563,568-572), mientras que en otros son las altas frecuencias, las más afectadas (569,573,574) y en otros las frecuencias espaciales más bajas (561,562,575,576). Las razones para esta falta de consenso pueden estar en la diferencia entre las muestras de estudio y las pruebas de sensibilidad al contraste utilizadas(577). Así la tabla de Regan tiene

una letra de bajo contraste y el Vistech VCTS 6500 están influenciados por el valor de AV, mientras que la prueba de Pelli-Robson y la prueba de Freiburg son independientes de la AV (577). Nosotros hemos utilizado la prueba CSV-1000 que se basa en el test de Pelli-Robson y por tanto se puede asumir que no está influenciado por la AV.

De acuerdo con la mayoría de los estudios sobre la SC en la EA, la función de SC estaba deteriorada en nuestra cohorte de EA leve. Sin embargo, el grado de afectación variaba entre las frecuencias espaciales, siendo las más altas, las que sufrieron mayor reducción. Hay que destacar que en los estudios reportados en los que la SC estaba disminuida en todas las frecuencias espaciales, los enfermos de EA estaban en una etapa más avanzada de la enfermedad que los nuestros, como muestran los valores más bajos del MMES. Solo dos estudios son coincidentes con los nuestros, mostrando una mayor bajada de las frecuencias espaciales más altas, aunque hay que decir que los dos tenían diferencias metodológicas con el nuestro. En el estudio de Neargarder y col (577), los resultados podrían haber sido influenciados por la peor AV de los pacientes, la prueba seleccionada y la gran variabilidad del MMES en el grupo de EA. En el estudio de Gilmore y col (578) se incluyó solo a los participantes que proporcionaron una respuesta válida en todas las frecuencias espaciales revisadas. Con todos estos datos, parece que las frecuencias espaciales de 12 y 18 cp/g son las más afectadas en las primeras fases de la enfermedad y a medida que esta progresa, todas las frecuencias espaciales se ven igualmente involucradas. Nuestros valores de las curvas ROC para las frecuencias espaciales más sensibles fueron la de 18cp/g, seguida de la de 12cp/g (85,7% y 83,2% respectivamente); por tanto, las frecuencias espaciales más altas tienen el valor diagnóstico más alto en la EA. El hecho de que la SC esté deteriorada en la EA tiene implicaciones significativas para las capacidades cognitivas y las actividades para la vida diaria (577), sobre todo cuando estas frecuencias que se afectan corresponden a la función macular.

Percepción del color. Nuestros pacientes con EA, no mostraron diferencias significativas en términos de defectos de color en comparación con los sujetos control de la misma edad. Sin embargo, si encontramos que nuestros pacientes de EA cometieron significativamente más errores inespecíficos (72,62%) en el eje tritan (azul) que los controles, lo que representó casi un aumento de tres veces en los errores cometidos por el grupo EA.

A diferencia de lo que ocurre con los pacientes con lesiones corticales focales, que tienen pérdida de la visión cromática, los enfermos de EA rara vez se quejan de defectos en la visión del color. La prueba del color en estos pacientes es controvertida porque su problema fundamental, está en nombrar los colores y por tanto su dificultad es

verbalizar los colores o dar nombre a los números y formas que están observando, precisamente por eso utilizamos la prueba de Farnsworth, porque no precisa nombrar nada, aunque si requiere su rendimiento del uso de la memoria, por lo que las instrucciones de esta deben ser repetidas por el examinador durante la sesión, las veces que sea necesario.

Estudios que han utilizado tanto el test de Farnsworth como el de Ishihara en pacientes de EA, no han encontrado diferencias en la percepción de los colores comparados con el grupo control (570,579,580). Varios estudios que han utilizado la prueba del Color de la Universidad City (City University Color Test) han encontrado defectos en el eje tritan reportando una correlación con el grado de demencia (561,581,582). Estos datos son coincidentes con los resultados de otros autores utilizando el test de Ishihara (565) y el test del del Color de la Universidad City (582,583). Por el contrario, Pache y col, utilizando el test de Ishihara y el PV-16, encontraron que los errores inespecíficos no asociados a un eje específico eran más prevalentes en pacientes con EA en comparación con los controles, aunque este hallazgo no estaba relacionado con la gravedad de la enfermedad (584). Estas discrepancias en la visión del color en pacientes con EA leve pueden deberse a diferencias por la prueba aplicada y por tanto las comparaciones de los resultados son difíciles de interpretar.

Según Salamone y col el problema de la discriminación del color en pacientes con EA no es solo cognitivo, sino que parece estar relacionado con el daño en las estructuras responsables de la percepción de los estímulos de color (585). Esto es consistente con la evidencia de que las lesiones extraestriadas pueden dar lugar a déficits de color tritanómalo (561) y también hay que tener en cuenta que la corteza extraestriada está severamente afectada en la EA. El que nosotros no encontráramos tritanomalía en nuestros enfermos, sino un incremento de los errores inespecíficos que aparecen a lo largo del eje tritan nos hace pensar que además de la pérdida general de células M y P que se produce en nuestros enfermos, es posible que también este comprometida la vía Koniocelular (K), ya que el color azul-amarillo está asociada con esta vía (586). Las células ganglionares biestratificadas reciben señales de excitación de color oponente azul-encendido/amarillo-apagado de los conos S sensibles a longitudes de onda cortas y proyectan esta información a las capas koniocelulares en el NGL (587).

Test de percepción digital (TPD). La porción del cerebro más tempranamente involucrada en la EA es la corteza temporal seguida por la corteza de asociación temporoparietal (588,589), y por tanto las alteraciones visuoperceptivas son las más frecuentes en la neurodegeneración tipo Alzheimer (588). El TPD tiene un buen valor predicti-

vo (aROC=0,758, $P<0,01$), por lo que consideramos que es una buena prueba auxiliar de detección para la EA. Los pacientes con EA leve cuando realizaron la prueba cometieron significativamente más errores en las respuestas al TPD que los sujetos control de igual edad, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en el nivel educativo entre los grupos, se puede descartar la influencia de esta variable.

Hasta donde nuestro conocimiento llega no sabemos de ningún análisis predictivo (ROC) que se haya hecho para el valor diagnóstico de diferentes pruebas psicofísicas visuales en la EA. En nuestro análisis hemos podido comprobar, que la prueba con el mayor valor pronóstico en pacientes con EA fue la SC para frecuencias espaciales de 18 cpg y 12 cpg (aROC 0,857 y 0,832, respectivamente), seguida de la AV (aROC 0,771), la TPD (aROC 0,758) y los errores inespecíficos en la región del azul (aROC 0,714)(494) (Figura 12).

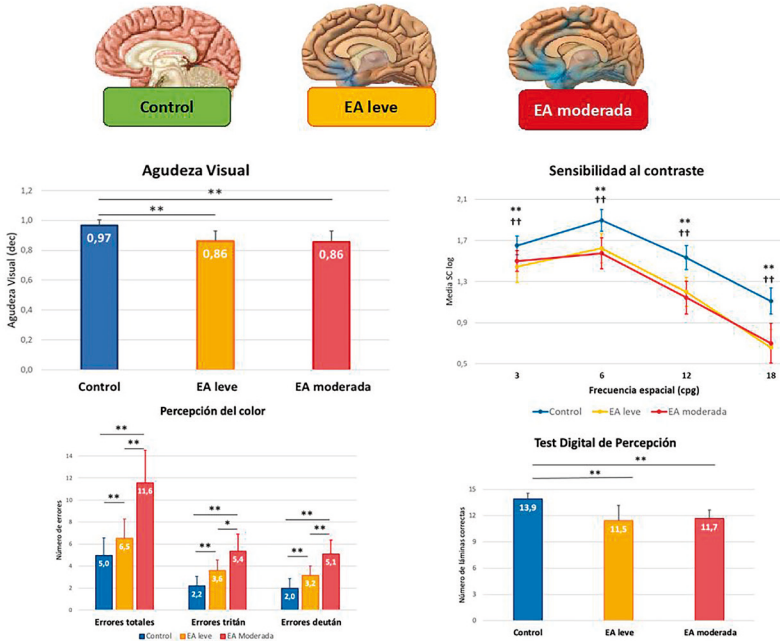


Figura 12. Alteración de las pruebas psicofísicas de la visión en los diferentes estadios de la EA. Tomada y modificada de Plos Ones 14.8 (2019)(531).

Campo Visual. La perimetría computarizada como las otras pruebas psicofísicas necesitan que el paciente preste atención en la realización de la misma, que además también requiere tiempo a pesar de que se utilicen estrategias rápidas, esto implica que no sea la prueba más realizada y por tanto los informes sobre la misma no abundan.

Los defectos encontrados en el CV varían desde la cuadrantanopsia homónima (590) hasta la pérdida de CV no hemianópica (562). Los deterioros, se han encontrado tanto en campimetría manual(591) como computarizada (568). En esta última también se ha detectado reducción significativa en la sensibilidad de la luminancia diferencial entre EA y controles. También se ha detectado pérdida de sensibilidad difusa, así como defectos en el campo central y más pronunciados en el campo inferior, apareciendo como defectos arqueados. Asimismo, se ha detectado pérdida de CV tras 18 meses del estudio inicial lo que se ha interpretado como una progresión de la enfermedad.

En resumen, encontramos un déficit en la percepción visual en las etapas tempranas de la EA leve, manifestado por reducciones en la AV, SC y discriminación de colores, que se correlacionan con los cambios morfológicos retinianos tales como la disminución del espesor macular de la CFNR detectado por OCT en el mismo grupo de pacientes. Los cambios en TPD muestran alteraciones en la integración visual probablemente como consecuencia de una disfunción cortical incipiente. Por último, el CV se caracteriza por la reducción de la luminancia diferencial, pérdida difusa de la sensibilidad y defectos en el CV inferior con presencia de defectos arqueados.

4.5.- ¿Los cambios estructurales y funcionales permitirán también detectar si hay progresión de la EA?

Los pacientes con EA leve tenían un MMSE de $25,18 \pm 3,80$, valor con puntuaciones más altas que los reportados en otros estudios (558,561,569,575,577), por lo que los enfermos estaban en una fase precoz de la enfermedad y los pacientes con EA moderada su MMSE era de $19,89 \pm 2,76$, lo que les permitió comprender las instrucciones para poder realizar las pruebas correctamente (531).

Con respecto a las pruebas se eligieron teniendo en cuenta el déficit cognitivo y la dificultad nominativa que pudieran tenerlos pacientes.

Agudeza visual. La AV con enfermedad leve y moderada presentó una disminución significativa con respecto al grupo control, teniendo una correlación directa significativa con el MMSE, es decir la AV disminuía cuando la capacidad cognitiva también disminuía en la EA. El valor predictivo de la AV fue significativo, con un valor de 71,4%, algunos autores no encontraron diferencias significativas (560), pero otros si, incluso con asociación alucinatoria en un 13% cuando la AV estaba bastante deteriorada (592,593).

La degeneración axonal de las CGR (461) puede afectar selectivamente al sistema magnocelular, cuyas proyecciones son predominantes en el colículo superior que sabemos controla los movimientos extraoculares, así como las capas magnocelulares del NGL. A esto debemos añadir el daño que sufren los axones del sistema parvocelular, que sabemos lleva la información del detalle en la EA (463). También se han identificado placas de β -amiloide más abundantes en las capas parvocelulares en comparación con las magnocelulares. Además, hubo presencia de ovillos neurofibrilares (479,594). Así, la falta de control de los movimientos extraoculares unido al daño del sistema parvocelular (visión del detalle), podrían ser los causantes de la disminución de la AV de nuestros pacientes con EA leve, sin que se produjesen diferencias significativas en los valores con respecto a la EA moderada a pesar de la pérdida neuronal de la retina, situación que puede explicarse como consecuencia de los fenómenos de adaptación y compensación neuronal que se generan al progresar la enfermedad (595).

Sensibilidad al contraste. La SC se redujo significativamente en todas las frecuencias espaciales de nuestros pacientes de EA leve y moderada, en comparación con los controles, siendo la disminución más importante en las frecuencias espaciales más altas, de manera que la reducción en la frecuencia espacial de 18 cpG fue de -40,67% en el grupo de EA leve y de -36,98% en el de EA moderada. Sin embargo, la SC en EA moderada no presentó cambios significativos con respecto a la EA leve, lo cual sugiere que la SC tiene un descenso pronunciado en todas las frecuencias espaciales cuando comienza la enfermedad y esa pérdida se estabiliza con la progresión de esta, ocurriendo lo mismo que en la AV, cuya explicación es por el mismo fenómeno de adaptación y compensación neuronal para maximizar la transmisión de la información (595).

De acuerdo con nuestros resultados, se ha descrito una correlación entre la SC y los cambios estructurales de la retina (596), especialmente en el área macular. Nuestros valores de aROC coincidieron con las frecuencias espaciales más sensibles, que fueron 18 cpG (83,3%) seguido de 12 cpG (82,8%). Estos resultados mostraron que la SC, específicamente cuando se utilizan frecuencias más altas, tiene el mejor valor predictivo. Por tanto, la SC es una prueba sensible para detectar el empeoramiento subclínico de la función visual (597).

Además, encontramos en el análisis de correlación una fuerte significación estadística entre todas las frecuencias espaciales y la prueba del MMSE, por tanto, es un test predictivo del deterioro cognitivo en los pacientes de EA.

Percepción del color. No mostró ningún tipo de discromatopsia, pero al analizar el número total de errores no específicos al realizar la prueba, encontramos un aumento significativo de los errores en los pacientes con EA moderada en comparación con los de EA leve (77,34%), tanto en la región del tritan (azul) como en la deutan (rojo-verde). También nuestros pacientes con EA leve tuvieron diferencias significativas en la percepción del color en los ejes tritan y deutan con respecto al control. Esta circunstancia y los resultados de las curvas aROC, con valores predictivos entre el 70-75%, parecen indicar que la prueba de la visión cromática podría ser un biomarcador de diagnóstico precoz de la EA. Con respecto al análisis de correlaciones de errores no específicos de percepción del color, en la puntuación del MMSE mostró que tanto los errores totales como los no específicos de la región del tritan y deutan se correlacionaban inversamente con la puntuación del MMSE de nuestros EA siendo estadísticamente significativo. Estos datos han sido corroborados por distintos autores (561,565,581-583,598,599). Pero debemos dejar claro que el uso de diferentes pruebas para estudiar la visión cromática puede dar lugar a interpretaciones erróneas, como es el caso del test de Ishihara, donde es preciso identificar un patrón formado por elementos de distinto tamaño que además difieren en su color. Teniendo en cuenta que este tipo de enfermos padecen de simultagnosia que es la incapacidad para poder ver la totalidad de las partes como consecuencia de su disfunción occipito parietal bilateral, esta prueba no sería la más adecuada para ser utilizada en esta enfermedad, siendo mucho más apropiados aquellos que se basan en la discriminación de tonos como es el caso del test de Farnsworth (600).

También se ha postulado que el problema de la percepción del color no es puramente cognitivo, sino que pueda estar relacionado con un daño de las estructuras encargadas de la percepción cromática (585). El aumento de los errores inespecíficos en los ejes tritan y deutan podría ser debido a la pérdida de células ganglionares magno y parvocelulares e incluso koniocelulares por su asociación con el espectro azul-amarillo (586). También ha sido descrito que los EA tienen una reducción del área V4 que es una zona clave en el procesamiento del color, así como una degeneración de la capa de fotorreceptores, asociada a una disminución de melatonina y su efecto antioxidante (601). Esta situación podría sumarse a la degeneración de fotorreceptores causada por los depósitos de β -amiloide que se manifiestan en esta capa y también se han visto en modelos animales de EA (447,528). Concretamente en esta zona externa de la retina se ha descrito una disminución del área comprendida desde los elipsoides al EPR, detectada con OCT y que mostró una correlación directa con el grado de deterioro cognitivo (602).

Test de percepción digital. Con respecto al TPD nuestros pacientes de EA leve y moderada no consiguieron leer un número significativamente mayor de hojas de TPD que los sujetos control, posiblemente como consecuencia de la disrupción del proceso de información visual a nivel cerebral (603). Dicho proceso se produce en las regiones parietal y frontal, estando mediado por la vía magnocelular encargada de las bajas frecuencias espaciales de la SC (604) y cuyos axones ya vimos que estaban afectados en las primeras fases de la EA (461). En nuestro estudio el TPD mostró una alta correlación directa con las puntuaciones del MMSE y las curvas aROC un buen valor pronóstico (71,4%). Por tanto, la TPD podría considerarse una prueba óptima para el examen del procesamiento visual superior de estos enfermos.

En nuestro estudio de EA moderada, la segmentación peripapilar en cuatro sectores mostró una disminución significativa (-15,0%) del sector inferior con respecto al control. El análisis de las correlaciones con el MMSE puso de manifiesto que tanto el sector superior como el inferior tenían una correlación directa significativa con el estado cognitivo del paciente. En comparación con el grupo control, los ojos de los pacientes con EA presentaron una reducción del grosor en todos los cuadrantes peripapilares de la CFNR medida con OCT (530,605–611). Sin embargo, algunos estudios solo encuentran adelgazamiento en el cuadrante superior (454,500,503,612,613) o en los cuadrantes superior e inferior (489,614–616). Estas contradicciones se pueden deber a diferentes factores como que se hayan incluido pacientes con diferentes estadios de deterioro cognitivo, se hayan utilizado diferentes OCT con diferente software de segmentación, o se haya realizado una selección poco rigurosa de los pacientes que puedan tener, membranas epirretinianas o drusas que pueden influir en el grosor de la retina.

Cuando examinamos el área peripapilar utilizando la segmentación de 12 sectores horarios, los ojos de los pacientes con EA moderada presentaron un adelgazamiento significativo en los sectores superonasal e inferotemporal de la papila respecto a los controles, mientras que, en los EA leve, la disminución estadísticamente significativa solo se producía en el sector horario 2. Estos sectores son además los que mostraron una mejor correlación con la puntuación del MMSE y el adelgazamiento de los sectores superonasal e inferotemporal cuando la enfermedad progresó. Las curvas aROC revelaron que el sector horario 2 y el sector horario 8 tuvieron un alto valor predictivo (71,5% y 66,8% respectivamente) (Figura 13).

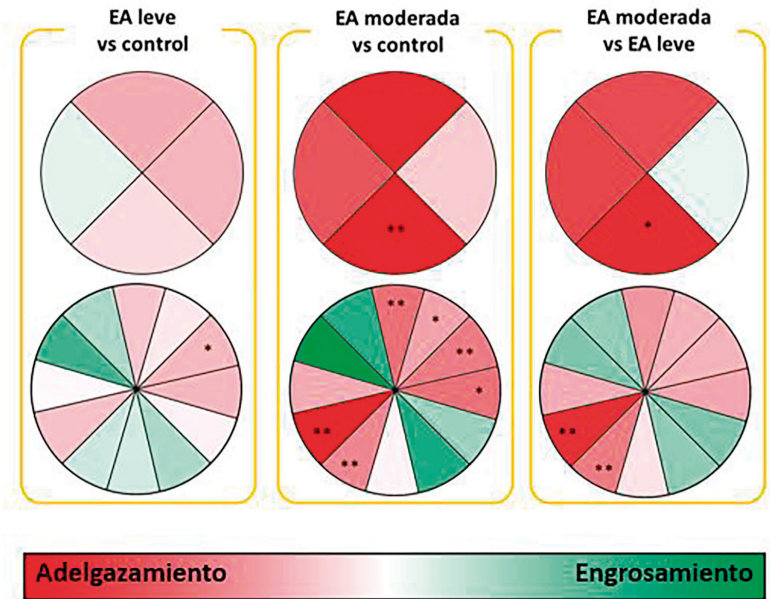


Figura 13. Representaciones colorimétricas en el grosor retiniano peripapilar entre grupos: Segmentación según la posición de las 12 horas del reloj. En rojo se indica la disminución del grosor; en verde, el aumento. En negrita: *P < 0.05. **P < 0.01. Prueba U de Mann-Whitney.

Algunos estudios han relacionado el avance del deterioro cognitivo asociado al adelgazamiento de la retina cuando se correlacionó con la puntuación del MMSE (488,504) ,y también se ha visto que el complejo peripapilar CCG-CPI tiene una fuerte correlación con el MMSE (617). Además, en pacientes con EA leve (MMSE 22,7±2,2), tras 12 meses de evolución de la enfermedad, el grosor peripapilar retiniano disminuyó significativamente en estos pacientes con respecto a los controles. Este cambio fue mayor en las regiones superior e inferior, y la disminución del grosor fue paralela al deterioro cognitivo. Es muy probable que el cuadrante inferior peripapilar sea la zona con mayor especificidad y sensibilidad para detectar el deterioro cognitivo en estadios tempranos de la EA (614). En nuestro análisis, solo este cuadrante mostró una correlación significativa con la puntuación del MMSE ($r=0,328$, $p< 0,01$). Esta variabilidad en los resultados puede deberse a los diferentes estadios de los pacientes con EA que se incluyen en los estudios, y a los métodos utilizados para analizar la región peripapilar debido a que muchos autores segmentan la papila solo en 4 sectores, excluyendo la información que proporcionan los 12 sectores de segmentación (Figura 13).

El área macular demostró una disminución significativa del grosor en pacientes con EA (493),sin embargo, otros estudios han encon-

trado engrosamiento, aunque no significativo en este tipo de pacientes (532,593). Nuestro estudio del grosor macular realizado tanto con el método de los sectores circulares concéntricos como con el de la cuadrícula de 6x6 cuadrados, dan como resultado un engrosamiento foveal (7,1%) en la EA moderada en comparación con la EA leve, lo que indica que existe una progresión de la enfermedad. El análisis de la cuadrícula mostró engrosamiento específico de los cuadrados 5,6,11, y 21 en la EA moderada con respecto a la EA leve y también indicó progresión de la enfermedad, ya que se encontró adelgazamiento significativo en los cuadrados 6,12,15,21 y 22 en los pacientes con EA leve (Figura 14). Los depósitos de β -amiloide y pTau, podrían producir el engrosamiento antes mencionado(548), lo que generaría la inflamación por la activación microglial (528), induciendo a su vez el efecto citotóxico sobre las neuronas retinianas (528,618).

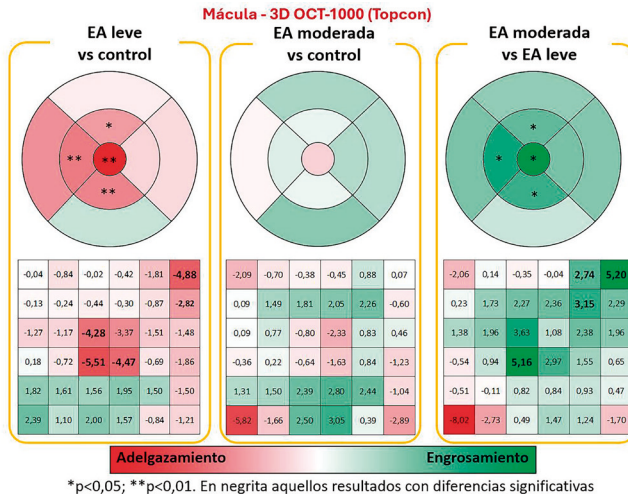


Figura 14. Representación colorimétrica del grosor macular de la retina de los cambios obtenidos entre los grupos tanto en el análisis de sectores de la mácula como en el análisis de la rejilla de 6x6mm. Tomada y modificada de PLoS One. 2019;14(8):1-23 (531).

En los estudios llevados a cabo con la última tecnología de OCT, que permite el análisis por separado de cada capa de la retina, observamos un adelgazamiento del complejo CFNR+CCG en pacientes con EA, mientras que las capas externas de la retina estaban respetadas (488,489,491). Además, se vio una reducción significativa del complejo constituido por la CCG+CPI y se estableció una correlación positiva entre el grosor del complejo y los valores del MMSE en los enfermos de EA. También se postuló que este complejo podría tener un mayor valor pronóstico que los valores del grosor de la CFNR peripapilar, relacionándose con la disminución de la velocidad de flujo sanguíneo macular (493). Esta degeneración en las capas más internas de la retina tam-

bién fue observada en la EA leve con un marcado adelgazamiento en las capas CFNR, CCG y CPI. Este adelgazamiento de las capas internas se describió tras analizar a 2124 pacientes del estudio de Rotterdam, vinculado a un menor volumen en la sustancia blanca y gris cerebral (484). Además, vieron que existía una relación significativa entre la disminución de la CFNR y la CCG con un menor volumen hipocampal, que es una de las características típicas de la EA (484).

En nuestros pacientes con EA leve, además del adelgazamiento de algunas capas de la retina, vimos un aumento del grosor en las capas CNI y CNE que podrían ser consecuencia de procesos inflamatorios y movimientos celulares en estas capas externas. Algunos autores también han observado engrosamientos en la CFNR y el complejo CCG-CPI, destacando asimismo que las áreas de adelgazamiento en estas capas eran adyacentes a las áreas de engrosamiento, lo que sugiere que estas zonas pueden sufrir cambios dinámicos durante la progresión de la EA (619). Otros estudios han reportado un aumento selectivo en el grosor de la CPI relacionado con los depósitos de β -amiloide cerebral, observado mediante PET en un estadio preclínico de pacientes con EA. En el estudio longitudinal de estos pacientes a los 27 meses, encontraron una disminución del volumen de las CPI, CNI y CNE, además de un adelgazamiento en el cuadrante inferior (620). Parece ser que la razón para el aumento de la CPI es debida a que la acetilcolina es liberada por distintos tipos de células amacrinas y posiblemente, por células bipolares, concentrándose las sinapsis colinérgicas en esta capa (620-622). De la misma manera, uno de los cambios más precoces en el cerebro de los pacientes con EA son los cambios neuroquímicos del sistema colinérgico (623) y por tanto, la patología sináptica sería la primera consecuencia neurotóxica de la neurodegeneración progresiva en estos enfermos (624).

En conjunto, los hallazgos de todos los estudios sugieren que ciertas anomalías en el cerebro podrían reflejarse en la retina como ocurre con el adelgazamiento de la CFNR, CCG y CPI (625). Por otro lado, la apoptosis de las células ganglionares puede causar una degeneración anterógrada que lleva a un adelgazamiento de la CFNR y ocasionalmente, a menores volúmenes de materia blanca y gris en las regiones cerebrales correspondientes al tracto visual (626,627).

En resumen y para contestar concretamente a la pregunta formulada, consideramos que los primeros cambios en pacientes con EA leve aparecen en las pruebas psicofísicas y en la mácula central con una disminución del espesor retiniano central, que es consecuencia de la degeneración de las capas internas de la retina. Cuando se produce la progresión de la enfermedad evolucionando a EA moderada, las pruebas psicofísicas se mantienen estables con respecto a la disminución en

la EA leve. Sin embargo, se produce un adelgazamiento significativo en la retina peripapilar y un engrosamiento en la retina central. Además, el engrosamiento en las capas externas y en la CNI fue significativo. Los cambios que aparecen en la EA moderada en comparación con la EA leve definieron el progreso de la enfermedad correlacionándose significativamente con el deterioro cognitivo. La presencia de EA se predice mejor en función de la SC en cualquier frecuencia espacial, aunque las frecuencias más altas son mejores para el diagnóstico (531).

4.6.- ¿Se han detectado cambios en el sistema vascular de los enfermos de Alzheimer?

Efectivamente cada vez tenemos más evidencias que nos sugieren que la red vascular ocular, al igual que la cerebral, también sufre alteraciones. La coroides o capa vascular externa del ojo es de los tejidos más vascularizados del organismo, siendo su principal función el suministro de oxígeno y nutrientes a la retina externa y por tanto si se afecta en esta enfermedad es posible detectar cambios (628,629). En nuestro estudio y en comparación con los controles, la coroides era más delgada en estos pacientes con EA leve (MMSE 26,0 (21,5-29,0)), observándose mejor esta disminución del grosor en el punto subfoveal, en todos los puntos nasales, superiores e inferiores analizados entre las 500 y 1500 μm de la fovea y en el punto temporal, a 500 μm de la fovea; coincidiendo con otros estudios previos (496,629-631). En estos estudios en los que además los pacientes tenían puntuaciones más bajas del MMSE, presentaban una estructura más delgada que incluso afectaba a la totalidad de la coroides analizada. Sin embargo, otros trabajos realizados en EA leve no lo han encontrado (449,632). En estudios histopatológicos de modelos de rata con EA y muestras humanas post mortem de donantes con EA, sin embargo, si han encontrado resultados similares de disminución del espesor (633).

El adelgazamiento coroideo en la EA se podría asociar a hipoperfusión y a cambios atróficos en esta capa vascular del ojo. Estos cambios patológicos podrían estar causados por los depósitos locales de β Amiloide en los vasos coroideos, similares a los encontrados en el sistema vascular del cerebro de pacientes con EA (631). Estudios vasculares de coroides en un modelo de ratón transgénico de EA también han mostrado acúmulos de β Amiloide a nivel vascular (456,634). De la misma manera que en el cerebro, estos acúmulos en coroides podrían inducir una respuesta inflamatoria y la activación del complemento, lo cual llevaría progresivamente a la neurodegeneración y vasorregresión de la vascularización coroidea a través de la misma cascada patológica ya descrita en cerebros con EA (633,635-637).

En la retina de pacientes con EA, se ha demostrado la existencia de un estrechamiento vascular, así como la reducción del flujo sanguíneo (454,638-641), lo que nos sugiere la existencia de una correlación entre la densidad de flujo de la mácula y las lesiones cerebrales vasculares (641). En nuestro análisis tanto de la zona avascular foveal (ZAF) superficial como de la profunda, no encontramos diferencias significativas entre pacientes con EA leve y controles. Si bien no hay muchos estudios de estas zonas (449,642-644), dos de ellos mostraron un aumento significativo del área en la ZAF, uno presentaba una EA más evolucionada que nuestros enfermos (642) con un MMSE de $16,92 \pm 7,39$ en comparación con el MMSE 26,5 (24,0-30,0) de nuestros pacientes y el otro estudio no indicaba este valor (645). Según nuestros resultados con la OCT Spectralis, tanto con la OCT RTVue XR como con el Angioplex Cirrus 5000, no se observaron diferencias en la ZAF de las capas superficial y profunda de los pacientes con EA temprana (449,641). Hay que resaltar que la AOCT permite identificar con precisión arterias y venas, mientras que ramas y cruces pequeños la identificación con AOCT puede ser menos precisa y fiable (646). En un estudio con AOCT del plexo vascular alrededor de la cabeza del nervio óptico (CNO) en pacientes con EA temprana, se vio una menor densidad vascular en la capa de capilares peripapilares radiales, lo que significa que las modificaciones vasculares no se limitan solo a la mácula (641). Hay que destacar que, en nuestro estudio de EA leve, no encontramos cambios significativos en la ZAF y tampoco se acompañó de valores anómalos de hemoglobina en la CNO cuando se compararon con los pacientes control. Sin embargo, cuando los pacientes presentan mayor deterioro cognitivo al progresar la enfermedad, los cambios vasculares pueden hacerse visibles a nivel retiniano (642,645).

El flujo sanguíneo tiende a permanecer constante a pesar de las variaciones moderadas que se puedan presentar en la presión de perfusión y esto se debe a la existencia de los mecanismos de autorregulación (647). La circulación retiniana no tiene inervación autónoma, pero su autorregulación es eficiente ya que localmente puede disponer de una combinación de mecanismos metabólicos y miogénicos que actúan regulando el flujo sanguíneo (648,649). La coroides sin embargo no está controlada por ningún mecanismo de autorregulación (648,650), pero si dispone de un control nervioso (649) autónomo y sensitivo (649) ya que la coroides tiene una gran cantidad de fibras nerviosas (648) que son muy abundantes en la región coroidea central, especialmente en la región submacular si se compara con la periferia (651). Además, las células ganglionares coroides simpáticas que son positivas para el neuropéptido Y (NPY) y la tirosina hidroxilasa (TH) se observaron con más frecuencia en la región coroidea central (652), por tanto, el que exista una mayor densidad de fibras

nerviosas y células ganglionares coroideas en la coroides submacular podría estar relacionado con su contribución a la regulación del flujo sanguíneo arteriolar en esta área (648). En estudios experimentales se ha demostrado que la innervación simpática es fundamental para la regulación de la vascularización coroidea ya que la pérdida crónica de dicha regulación simpática puede contribuir a la regulación vascular anormal en enfermedades como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE)(653), esto nos hace pensar que es posible que las alteraciones coroideas del flujo sanguíneo precedan a las retinianas.

La microcirculación cerebral ha sido muy estudiada en la EA, conociéndose su implicación en el desarrollo y la progresión de la misma (654) esta microcirculación sin embargo es difícil de valorar in vivo, sin embargo no podemos olvidar que tanto los pequeños vasos retinianos como los cerebrales comparten un mismo origen embriológico, características anatómicas y fisiológicas como las arterias terminales no anastomóticas y las barreras (655,656) y gracias a la fácil accesibilidad que ofrece la exploración retiniana y coroidea, los vasos retinianos con un tamaño de 100-300mm, permiten la visualización in vivo no invasiva de la microcirculación humana, dando lugar a una ventana extraordinaria para el estudio de la patología microvascular del cerebro (640).

La perfusión del NO depende de la saturación de oxígeno, del flujo sanguíneo y del contenido de Hb. Sabemos que los cambios en la reflectancia de la CNO pueden reflejar variaciones en los niveles de Hb, lo cual nos informaría indirectamente de la perfusión de la CNO (657,658). Para llevar a cabo dicho estudio utilizamos el software Laguna ONhE para analizar los cambios de color en la CNO utilizando la Hb como pigmento de referencia, compensando diferentes variables como la iluminación o la absorción y difusión del cristalino. El propósito de este programa no solo es medir la perfusión de la CNO, sino también detectar la palidez causada por la disminución de la densidad capilar y la pérdida axonal (487). Se ha demostrado que el software Laguna ONhE tiene gran precisión y reproducibilidad en el diagnóstico precoz de pacientes con glaucoma incipiente, en comparación con otras pruebas estructurales y funcionales(487,659). Otros estudios han visto su utilidad en patología neurooftalmológica, como la esclerosis múltiple (660) o la enfermedad de Parkinson (661), en las que también hay pérdida axonal.

Nosotros no encontramos diferencias significativas en las mediciones de Hb en la CNO entre pacientes con EA leve y controles, aunque si vimos áreas con menor Hb del NO sobre todo en el área nasal y también áreas con más Hb del NO en la región temporal (Figura 15). Solo hay un estudio publicado en pacientes con EA que utilizando este software encuentra una disminución significativa de la Hb del ner-

vio óptico en la CNO justamente en los mismos sectores en los que nosotros encontrábamos una disminución no significativa. Además, en las áreas donde ellos observaron una disminución no significativa, nuestro estudio mostró un aumento no significativo de la Hb del nervio óptico(662). Este estudio fue realizado en pacientes con una puntuación del MMSE de 16,56; mientras que el nuestro se llevó a cabo en pacientes que estaban en una etapa más leve de la EA con un MMSE de 23. Por tanto, lo que nosotros estamos observando son los cambios iniciales que ocurren en la enfermedad donde parece que la perfusión del haz papilomacular aún no está afectada. Por otro lado, Bambo y col (662) observaron que los bajos niveles de Hb en el anillo neuroretiniano de los pacientes con EA no generaron daños estructurales directos, por lo que el grosor peripapilar estaba inalterado, postulando que la isquemia del disco óptico debe producirse de forma crónica y estable lo cual ayudaría a su tolerancia por el NO.

Análisis del grosor coroideo y áreas de las zonas avasculares

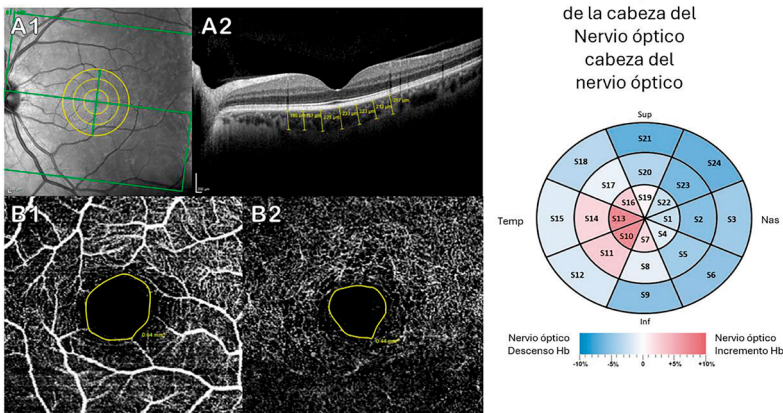


Figura 15. Evaluación del grosor coroideo, áreas avasculares y niveles de oxihemoglobina en la cabeza del nervio óptico. (A) Medición del grosor coroideo y de la Zona Avascular Foveal (FAZ). (A1) Zona retiniana analizada mediante OCT Spectralis; (A2) cuantificación del grosor coroideo (μm). (B) Análisis OCTA de la FAZ con círculo amarillo delimitando el área avascular: (B1) plexo capilar superficial; (B2) plexo capilar profundo. (C) Diferencias porcentuales colorimétricas de hemoglobina en la cabeza del nervio óptico entre el grupo de Alzheimer leve y el grupo control, obtenidas con el programa Laguna ONhE. Tonos azules: disminución de hemoglobina en pacientes con Alzheimer; tonos rojos: aumento. Abreviaturas: Sup (superior), Inf (inferior), Temp (temporal), Nas (nasal), S (sector). Tomada y modificada de J Pers Med 2020 (459)

En resumen, el principal cambio en la red vascular ocular de nuestros pacientes con EA fue el adelgazamiento de la coroides medido con OCT, si bien todavía los vasos retinianos aún no se vieron afectados, como demuestra la ZAF mediante AOCT y en el análisis de Hb de la CNO con el software Laguna ONhE. Por tanto, estamos detectando cambios muy precoces y el grosor coroideo podría ser un biomarcador precoz de la EA.

4.7.- ¿Se pueden ver cambios en la función visual como para poder diferenciar los distintos estadios de la EA?

Para poder contestar dicha cuestión, analizamos la función visual de los cinco grupos de sujetos que se corresponden con las diferentes etapas del continuo de la EA, que están constituidos por el “Control”, “Historia Familiar +(HF+)”, “Deterioro Cognitivo Leve (DCL)”, “EA leve”, y “EA moderada”. La muestra del estudio fue cuidadosamente seleccionada, cumpliendo todos los participantes, los criterios de inclusión para el diagnóstico de la enfermedad neurológica o de cualquier enfermedad ocular que interfiriese en los resultados del estudio.

Al analizar el MMSE de los distintos grupos, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el control y los grupos HF+ y el DCL, que tuvieron una puntuación en el MMSE mayor que en los grupos de EA leve y moderada, sin embargo, tanto el control, la HF como el DCL no presentaron diferencias entre sí. El grupo de EA leve tuvo una puntuación en el MMSE de 25,00 (21,00-26,50), mayor que la publicada en otros estudios como los de Cronin-Golomb y col., 1995, 2007 y Lakshminarayanan y col., 1996 (558,575,582). Estos valores nos dicen que se trata de pacientes que están en una etapa muy precoz de su enfermedad y que esa puntuación tan alta del MMSE es debida a que el diagnóstico se realizó muy recientemente y por tanto se encuentran en una fase temprana de cada una de las etapas descritas. Todos los pacientes fueron diagnosticados por un equipo médico constituido por geriatras y neuropsicólogos tras la realización de una batería de pruebas entre las que se encontraba la resonancia magnética. Estos pacientes que integraban nuestra población de estudio se seleccionaron en un estadio tan precoz precisamente para que pudieran responder con fiabilidad a las diferentes pruebas visuales, ya que las pruebas visuales psicofísicas necesitan la colaboración del paciente a pesar de que los examinadores tengan suficiente experiencia para el manejo de estos enfermos con deterioro cognitivo.

Aunque hubo diferencias en los distintos grupos de edad, todos los pacientes eran mayores de 65 años ya que sabemos que la función visual disminuye en este rango de edad y por tanto esta población puede considerarse homogénea, siendo por tanto uno de los criterios de inclusión (663-666). Hay que destacar que los sujetos del grupo HF+ tenían un rango de edad más joven ya que sus padres padecieron la enfermedad y aunque ellos presentaban los rasgos genéticos predisponentes no tenían deterioro cognitivo alguno y por eso este grupo es tan interesante para poder ver que sucede con su función visual en ese momento.

Los pacientes con EA presentan síntomas en las diferentes etapas, uno son los problemas del lenguaje, en los que se incluyen los déficits

nominativos y por esta razón se consideró la selección de pruebas visuales eligiéndose aquellas que fueran más sencillas de realizar y poco exigentes con las denominaciones. La AV se determinó presentando las letras aisladas ya que de esta manera los pacientes tienen mejores resultados en la prueba (565). Para la exploración de la sensibilidad al contraste se utilizó la prueba CSV-1000, porque está poco influenciada por la AV (577) y la percepción cromática con el test de Roth de 28 tonos, que no precisa la verbalización de los resultados (531,667).

Un estudio previo llevado a cabo en familiares jóvenes con EA de 56 años promedio, mostró una hipersincronización en la conectividad funcional, medida con magnetoencefalografía de banda alfa alta, en comparación con el grupo control (668). Esta alteración se debe a un posible desequilibrio en la excitación/inhibición de las neuronas GABAérgicas ubicadas en la proximidad de las placas de β -Amiloide, que se depositan muy tempranamente en la EA (178,179). En el presente estudio analizamos la sensibilidad visual. Los resultados obtenidos en la AV mostraron una disminución significativa en los pacientes con DCL y EA leve y moderada con respecto al grupo control. Esta alteración que se da tanto en las etapas preclínicas como en las tempranas de la EA podría ser debida a una alteración en la función de los neurotransmisores, específicamente de la acetilcolina. Sabemos que la acetilcolina desempeña un papel fundamental en los sistemas nerviosos periférico y central, y que, en la EA, las neuronas colinérgicas se pierden gravemente (669). En la retina, estos cambios en los neurotransmisores se evidencian principalmente en la capa de fotorreceptores y en la capa nuclear interna, y se asocian con la pérdida de células colinérgicas en la retina (670–673). Revisando la literatura y de acuerdo con nuestros resultados hemos encontrado otros trabajos donde la pérdida de AV, también se da en pacientes con DCL y empeora al progresar la enfermedad (419,565,674,675), además también hemos encontrado una correlación positiva entre la puntuación del MMSE y la AV. La disminución de la AV y la SC pueden ser factores de riesgo para el deterioro cognitivo (676–678) y preceder a la aparición del deterioro cognitivo clínico varios años antes. De manera que podemos pensar que el deterioro de la función visual podría contribuir al deterioro cognitivo (677,679–681). Además, la disminución de la AV también podría ser una consecuencia secundaria de la disfunción cortical y subcortical del sistema visual, que también altera la escritura, la lectura y el reconocimiento facial (670). Otros autores también han detectado alteraciones visuales precoces de la SC en EA (682,683), que se han asociado a otros dominios cognitivos (684). La SC empeora durante el curso de la enfermedad y está relacionada con el daño a la vía magnocelular del NGL del SNC (685,686). Estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que los adultos mayores con alteración de la SC presentan mayor

riesgo de tener DCL tras un seguimiento de diez años(687). Además, se ha visto que existe una asociación entre las áreas cerebrales que están involucradas en la EA con alteración de la SC y la predicción de la acumulación anormal de proteínas de β -Amiloide y p-Tau. También una reducción en los valores de la SC, medida por tecnología de duplicación de frecuencia, ha sido asociada con el depósito de β -Amiloide y p-Tau tanto, a lo largo de la progresión de la enfermedad como solo en sujetos con alto riesgo de desarrollar EA (686). Nosotros hemos podido observar disminuciones significativas de la SC tanto en las bajas frecuencias como en las altas: (1) entre el control y los pacientes de EA, y (2) los sujetos de HF+ y los pacientes de EA, como ha podido ser descrito también en otros estudios publicados sobre la puntuación del MMSE (682), esta correlación también se ha encontrado en los enfermos con DCL si bien la mayor reducción en las frecuencias espaciales altas ha sido descrita por (494,531,569,574), para otros autores sin embargo lo que ocurre es una reducción de las frecuencias espaciales bajas (562,575,576,596) otros no encuentran diferencias respecto al grupo control (559,564,580). Estas discrepancias entre los distintos autores en los resultados de la SC pueden ser debidas fundamentalmente a dos causas, bien a la heterogeneidad de las muestras o como consecuencia de los test utilizados de sensibilidad al contraste (577).

Con respecto a las diferencias encontradas en las alteraciones de la percepción del color en los pacientes con EA, podrían ser debidas a la participación tanto de la vía parvocelular (585), como de la vía koniocelular relacionada con el espectro azul-amarillo (586). Se sabe que en la EA existe una disminución significativa de la región cortical V4, que es fundamental para el procesamiento de la información cromática , pero (688,689)también es cierto que en la EA se han asociado los cambios en la percepción del color con variaciones en las diferentes capas retinianas, según la regla de Kölner, ya que los cambios en las células ganglionares, nervio óptico, vía visual y corteza visual dan lugar a deficiencias en el eje rojo-verde, mientras que los producidos en la retina externa producen alteraciones en el eje azul-amarillo (690,691). También ha sido descrito que en la EA se produce una degeneración de los fotorreceptores que no afecta a un solo tipo de cono, ya que se debe a una reducción de los niveles de melatonina y sus efectos antioxidantes (692). En nuestros pacientes tanto en el DCL, la EA leve y la EA moderada lo que ocurre es que se produce un aumento significativo del número total de errores en comparación con el grupo con HF+. Además, el grupo de EA moderada también mostró un aumento significativo del número de errores cuando se comparó con el grupo control. Debemos resaltar que esta afectación difusa también ha sido observada por otros autores (584,585).

En nuestros pacientes hemos encontrado diferencias significativas en los errores del eje tritan entre el grupo control y los grupos con EA leve y moderada y también entre los grupos HF+ y EA leve, así como EA moderada. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en este eje entre los grupos DCL y control. Curiosamente Vidal y col.,2022 encuentra una perdida en el eje del tritan en los pacientes con DCL comparados con el control y otros autores refiriéndose al DCL consideran que estos enfermos estarían en una etapa intermedia entre los sujetos normales y los EA (693) . Nosotros encontramos una correlación negativa entre la puntuación del MMSE y el número total de errores en los ejes tritan y deutan. También al comparar la EA leve y moderada encontramos en el eje del deutan diferencias estadísticamente significativas, pero no entre control y DCL (694).

Con respecto al TPD también mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de EA leve y moderada y los grupos control y HF+. La correlación fue positiva y estadísticamente significativa entre la puntuación del MMSE y el TPD, situación que se puede explicar por alteraciones del procesamiento visual en la EA producidas en las regiones implicadas en la vía magnocelular en las áreas parietal y frontal (603,604) (Figura 16).

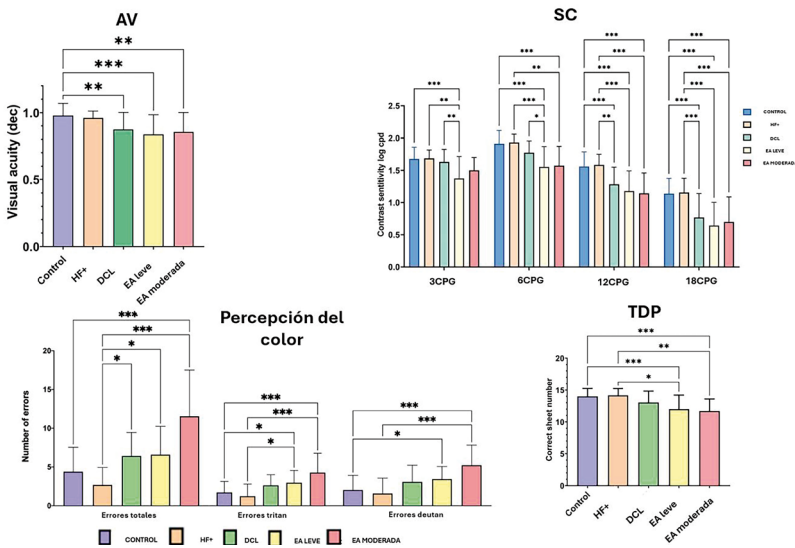


Figura 16. Cambios funcionales en los test psicofísicos en el continuo de la enfermedad de Alzheimer. Tomada y modificada de Front Psychol. 2023 Jul 6;14:1124830 (695).

Nuestros resultados de las curvas aROC ponen de manifiesto que algunas pruebas psicofísicas podrían ser útiles para identificar a los pacientes con DCL, siendo la prueba de SC, que analiza los 12 y 18cpd,

especialmente útil para distinguir entre los controles y los enfermos con EA leve o moderada (695) (Figura 17). Tomada y modificada de (695)

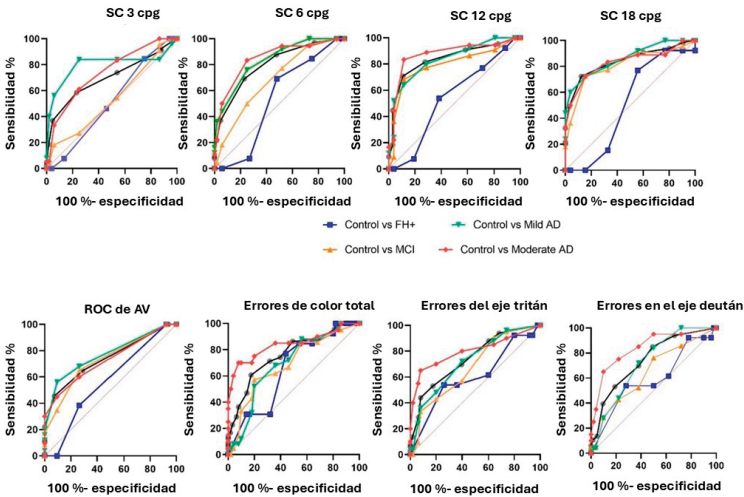


Figura 17. Curvas aROC de las diferentes pruebas visuales entre los distintos estadios de la enfermedad. Tomada y modificada de Front Psychol. 2023 Jul 6;14:1124830 (695)

En resumen, las alteraciones de la función visual aparecen ya en pacientes con DCL y evolucionan cuando se establece la EA. Estas diferencias parecen mantenerse estables entre las distintas etapas tempranas de la EA (EA leve y moderada). Por tanto, las pruebas visuales se pueden considerar una herramienta útil, sencilla y complementaria a las pruebas neuropsicológicas que pueden facilitar el diagnóstico en las etapas iniciales y tempranas de la enfermedad de Alzheimer, correlacionándose además con la función cognitiva.

4.8.- Siendo la retina y el cerebro parte del SNC, ¿cómo son las relaciones entre ambas estructuras, para que observando la retina encontremos información de lo que está pasando en el cerebro de los sujetos con riesgo genético de tener Alzheimer?

Que sepamos hasta el momento no hay ningún trabajo que haya estudiado las relaciones entre la retina y las diferentes estructuras cerebrales de participantes cognitivamente sanos, pero con dos factores de riesgo genéticos para desarrollar la enfermedad: tener antecedentes familiares de la forma senil esporádica de la EA y ser portador de al menos un alelo $\epsilon 4$ del gen ApoE. Una de las características de nuestro estudio fue la cuidadosa selección de los casos, fueron elegidos solo familiares de personas diagnosticadas de EA senil esporádica, y los participantes no tenían patología ocular ni trastornos mentales

o cognitivos que pudieran enmascarar los resultados. Analizamos las áreas maculares y peripapilares de la retina en correlación con veinte estructuras cerebrales, lo que convierte a este estudio en uno de los mayores realizados por la cantidad de estructuras estudiadas. El que haya mayor número de participantes femeninas en el grupo HF+ ApoE ϵ 4+ en comparación con los participantes masculinos se debe a que las mujeres participan más en el cuidado de sus padres enfermos (696) y además son más conscientes de que participar en los estudios contribuirá al avance del conocimiento de la EA para así poder ayudar tanto a los pacientes como a sus descendientes (697).

Al evaluar el grosor y el volumen cortical estructural del cerebro, no encontramos correlación con el riesgo de desarrollar demencia tipo Alzheimer según los antecedentes familiares ni el fenotipo ApoE ϵ 4, excepto en el caso del istmo cingulado derecho, que casi alcanzó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de estudio. Aunque esta región está clásicamente implicada en la degeneración de la EA, no podemos evaluar su importancia, ya que se ve afectada por todas las demás regiones en nuestro estudio. En la presente investigación, se observó una tendencia a un mayor volumen, sin alcanzar significación estadística, en diferentes áreas cerebrales del grupo HF+ ApoE ϵ 4+ en comparación con el grupo HF- ApoE ϵ 4-. Básicamente, se ha reportado que los sujetos portadores de al menos un alelo ϵ 4 para ApoE, a lo largo del continuo temporal de la enfermedad y desde varias décadas antes, presentan una reducción del volumen hipocampal (347,698-700) o una atrofia focal de esta área (701,702). Sin embargo, se ha descrito una reacción inflamatoria mediada por progranulina en pacientes en etapas tempranas de la enfermedad que ya presentan marcadores positivos para amiloide, lo cual también contribuye a producir cambios estructurales neuroinflamatorios en las etapas preclínicas de la enfermedad (703).

Previamente demostramos que en comparación con el grupo control sano, los pacientes con DCL habían tenido una marcada disminución de la conectividad funcional en las áreas posteriores, acompañada de un aumento en las regiones anteroventrales del cerebro, lo que representa la característica común del fallo de la red que comienza en las etapas predemenciales de la enfermedad, como un mecanismo compensatorio (704). Si bien es cierto que no ha sido demostrado que este aumento de la conectividad requiera un aumento de volumen, se puede considerar que el aumento de plasticidad neuronal necesario para producirlo conlleve un aumento físico transitorio de las estructuras de la red. Tanto si consideramos la hipótesis compensatoria como la inflamatoria, una posible explicación para este ligero au-

mento no significativo del volumen en nuestros participantes podría deberse a un artefacto estadístico, siendo por tanto necesario llevar a cabo estudios más extensos y longitudinales para su verificación.

En nuestro estudio, el grupo HF+ ApoE $\epsilon 4+$ mostró una disminución estadísticamente significativa del volumen del área macular en diferentes sectores retinianos, en comparación con el grupo HF- ApoE $\epsilon 4-$. Estos resultados son concordantes con nuestro estudio previo, en el que observamos un adelgazamiento de ciertos sectores retinianos en familiares con alto riesgo genético para desarrollar EA (705).

Sabemos que los antecedentes familiares de EA y el gen ApoE $\epsilon 4$ se asocian con un adelgazamiento en la corteza entorrinal, el subículo y el lóbulo temporal medial; estos factores se suman entre sí (706) y estas estructuras son las primeras en mostrar signos de EA (328). A pesar de ello, en nuestro estudio no observamos cambios cerebrales estadísticamente significativos entre los participantes con HF+ ApoE $\epsilon 4+$ y HF- ApoE $\epsilon 4$. Este resultado está respaldado por estudios previos que demostraron que los cambios retinianos aparecen antes que los cambios cerebrales (487,707-709). Por otro lado, dichas alteraciones retinianas podrían generarse por neurodegeneración transneuronal retrógrada (710), y podrían estar asimismo asociadas con cambios atróficos cerebrales que estuvieran ya presentes antes de la aparición de los síntomas cognitivos clínicos (77,711).

Estudios previos ya analizaron las relaciones entre la retina y el cerebro de adultos mayores sanos con edad media de $68,0 \pm 5,3$ años, sin tener en cuenta los antecedentes familiares de EA ni el gen ApoE $\epsilon 4$. En dichos sujetos el grosor de la CFNR papilar del cuadrante temporal se asoció con el volumen del lóbulo medial temporal y el volumen del hipocampo, mientras que el cuadrante inferior se asoció significativamente con el volumen de la circunvolución lingual (76). En nuestro estudio, a diferencia de Shi y col., no encontramos correlación alguna entre los cuadrantes inferiores de la CFNR papilar y el volumen del lóbulo occipital. En un trabajo reciente realizado en una población de mayor edad (edad media: $65,1 \pm 9,0$ años), se observó una correlación positiva entre el grosor de la CFNR papilar y el grosor del hipocampo derecho e izquierdo (712). Además, Mendez-Gómez y col., en una población aun mayor (edad media $80,8 \pm 3,9$ años), encontraron una correlación directa entre la CFNR papilar y la fracción hipocampal (75). En concordancia con estos autores, encontramos una correlación directa en el grupo HF+ ApoE $\epsilon 4+$ entre el grosor de la región inferotemporal de la CFNR papilar con el grosor de la corteza cingulada posterior derecha e izquierda; el istmo cingulado derecho e izquierdo, siendo estas áreas hipocampales; y el volumen del diencéfalo ventral derecho. La asociación entre el volumen de la retina y el lóbulo temporal medial podría indicar una degeneración

simultánea en ambos tejidos, precediendo a cambios cognitivos clínicos en participantes cognitivamente sanos con riesgo de EA (77) (Figura 18).

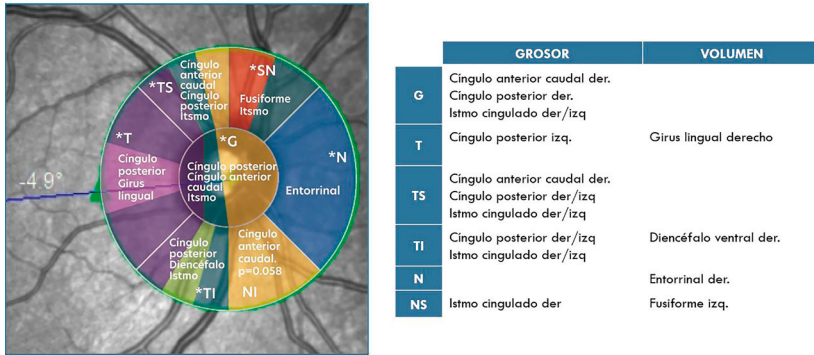


Figura 18. Correlaciones entre las áreas peripapilares de la retina y los grososres y volúmenes de las áreas cerebrales.

En un estudio longitudinal de 12 meses, con participantes con una edad media de $71,8 \pm 3,9$ años, se observó una asociación inversa entre la reducción media del grosor de la CFNR papilar y la disminución del volumen de la corteza cingulada central. Además, la reducción del grosor de la CFNR en los cuadrantes inferiores se asoció con la disminución del volumen de la corteza cingulada central (713). Curiosamente encontramos la misma correlación entre el grosor de la CFNR inferotemporal y el grosor de la corteza cingulada posterior en nuestros participantes HF+ ApoE $\epsilon 4+$. Una posible explicación de las diferencias entre estudios previos y nuestro trabajo podría ser que nuestros participantes son personas mayores jóvenes con una edad media de $58,8 \pm 6,0$ años y solo aceptamos valores del MMSE > 26, mientras que, en los estudios de Shi y col, aceptaron valores para la versión china del Mini-Mental State Examination (CMMSE) > 24. Este problema es importante, ya que los valores cognitivos normales son superiores a 26, y valores inferiores podrían enmascarar etapas previas de la enfermedad, como quejas subjetivas de memoria o DCL. Tampoco encontramos diferencias del grosor en la CFNR papilar en nuestros grupos de estudio y sabemos que este es un buen marcador de progresión (531). Por otro lado, los cambios en esta capa retiniana se asocian con una mayor susceptibilidad a la acumulación de ovillos neurofibrilares y al depósito de placas amiloides en el lóbulo occipital y el lóbulo temporal inferior, que forman parte de la corteza de asociación visual (693,714).

Ong y colaboradores vieron en un grupo de 164 pacientes de 40 a 85 años, que incluía pacientes con deterioro cognitivo sin demencia, pacientes sanos y enfermos dementes, que el adelgazamiento del complejo CCG-CPI se asociaba con una reducción de la materia gris en el volumen del lóbulo occipital y temporal (485). Otro estudio realizado en

sujetos normales de edad media 76,0±5,5 años, mostró como la reducción de la CFNR papilar y la disminución del volumen macular total, así como del volumen de la CCG se asociaron significativamente con una disminución de los volúmenes temporales mediales del hipocampo, la región parahipocampal y la región entorrinal (77). En otro estudio de Mutlu y col, como parte del Estudio Rotterdam en pacientes mayores (67±9,8 años) con valores de MMSE de 28, se analizaron los espesores de la CCG, CPI y CFNR papilar en relación con el volumen cerebral y el volumen hipocampal (484), encontrándose que el adelgazamiento retiniano de estas capas se asociaba significativamente con un menor volumen cerebral y un menor volumen hipocampal, encontrando que este adelgazamiento retiniano se asociaba con el adelgazamiento de la materia gris y blanca en el cerebro (484). También Chua y col en un estudio de 2131 participantes de edad entre 40 y 69 años, también encontró que el adelgazamiento del ligamento coclear y del grosor macular total se asociaron significativamente con un menor volumen hipocampal (715). Estos hallazgos son consistentes con otro estudio en 20 pacientes cognitivamente sanos y más jóvenes (50,5 ± 14,1 años), donde se encontró que el volumen de materia gris entorrinal se correlacionaba con el complejo CCG-CPI (716).

Tabla 1. Correlaciones significativas ajustadas por edad entre los volúmenes de los sectores de la retina y los volúmenes y grosores de las estructuras cerebrales en participantes con HF- ApoE ε4-

		p-valor	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor	r
Capa de la retina		CPI				CNI				CPE	
Estructura cerebral	Sector retiniano	N2	I2	C0	I2			I2			
Grupo cerebral	Cingulado rostral anterior izquierdo									0,008*	-0,506
	Entorrinal izquierdo			0,045*	0,396						
	Parahipocampal derecho							0,008**	-0,510		
	Parahipocampal izquierdo	0,029*	-0,429					0,027*	-0,433		
	Entorrinal derecho	0,007**	-0,516	0,027*	-0,433			0,005**	-0,535		
	Giro lingual derecho	0,046*	-0,395								
	Cuneos izquierdo	0,025*	-0,438								
Volumen	Lóbulo temporal medial derecho	<0,001**	-0,673	0,005**	-0,534			0,001**	-0,599		
	Lóbulo temporal medial izquierdo	0,003**	-0,554					0,007**	-0,516		
	Amígdala derecha			0,035*	-0,414						
	Amígdala izquierda	0,009**	-0,501	0,009**	-0,503						
	Diencefalo ventral derecho	0,021*	-0,451	0,036*	-0,412						
	Hipocampo derecho	0,004**	-0,542	0,047*	-0,394						
	Hipocampo izquierdo	0,001**	-0,595					0,024*	-0,442		

Correlaciones de Pearson ajustadas por edad. *P < 0,05, **P < 0,01
 (HF: historia familiar; ApoE: Apolipoproteína E; r: coeficiente de correlación de Pearson; CPI: capa plexiforme interna; CNI: capa nuclear interna; CPE: capa plexiforme externa; N2: sector nasal del anillo macular externo; I2: sector inferior del anillo macular externo; C0: sector foveal del área macular)

En nuestro grupo HF- ApoE ε4-, observamos una correlación inversa significativa en la CPI entre los volúmenes del sector macular nasal externo y los volúmenes de la región parahipocampal izquierda, la región entorrinal derecha, los lóbulos temporales mediales derecho e izquierdo, los hipocampos derecho e izquierdo, la circunvolución lingual derecha, el cúneo izquierdo, el diencefalo ventral derecho y la amígdala izquierda. Además, se vio una correlación inversa significativa en esta capa retiniana entre el sector macular inferior externo y los lóbulos temporal medial derecho y entorrinal derecho, lóbulo temporal medial derecho, diencefalo ventral derecho, hipocampo y amígdalas derechos e izquierda (tabla 1).

Los portadores del gen ApoE ε4 presentan un adelgazamiento de la corteza entorrinal en el hemisferio izquierdo en comparación con el hemisferio derecho, independientemente de la edad o el estado cognitivo (717). En nuestros participantes con HF- y ApoE ε4-, observamos una correlación significativa entre el grosor entorrinal izquierdo con el volumen del sector retiniano C0 en la CNI. La asimetría del grosor de la corteza cerebral en la región entorrinal, asociada a la presencia de un alelo ApoE ε4 (718), podría reflejar patología en sí misma, pero podría conducir a futuros patrones de distribución espacial y temporal de cambios patológicos (717). Este hecho podría explicar por qué en nuestros participantes con ApoE ε4+, la correlación entre el sector nasal de la CFNR papilar y el volumen entorrinal derecho fue mayor que en los participantes con ApoE ε4-.

Tabla 2. Correlaciones significativas ajustadas por edad entre los volúmenes de los sectores de la retina y los volúmenes y grososres de las estructuras cerebrales en participantes con HF+ ApoE ε4+.

Capa de la retina		p-valor	r	p-valor	r
		CFNRm		CPE	
Estructura cerebral	Sector de la retina	C0		I2	
Grosor	Istmo cingulado derecho	0,040*	0,390		
	Fusiforme derecho			0,016*	0,452
	Giro lingual derecho			0,046*	-0,380
	Giro lingual izquierdo	0,017*	0,446		
	Pericalcarino derecho			0,013*	-0,463
Volumen	Pericalcarino izquierdo	0,004**	0,524	0,045*	-0,381
	Lateral occipital derecho	0,016*	0,452		
	Cuneos derecho	0,020*	0,437	0,009**	-0,486
	Cuneos izquierdo	0,003**	0,547	0,009**	-0,485
	Lóbulo occipital derecho	0,014*	0,458	0,025*	-0,423
Lóbulo occipital izquierdo	0,006**	0,505	0,036*	-0,397	

Correlaciones de Pearson ajustadas por edad. *P < 0,05, **P < 0,01
 (HF: historia familiar; ApoE: Apolipoproteína E; r: coeficiente de correlación de Pearson, CFNRm; capa de fibras nerviosas de la retina macular; CPE: capa plexiforme externa; C0: sector foveal, I2: sector inferior del anillo macular externo).

Como podemos ver en las tablas, la mayoría de las correlaciones encontradas entre los sectores maculares y las estructuras cerebrales en los participantes HF- ApoE $\epsilon 4$ - son inversas, mientras que en los participantes con alto riesgo genético para la forma senil esporádica de EA (HF+ ApoE $\epsilon 4$), fueron mayoritariamente directas. Esto podría ser debido a la presencia o no del gen ApoE $\epsilon 4$, como ya hemos visto en la retina (705), así como a diferentes comportamientos en el SNC generados por la presencia de este gen (717). Ante la presencia del gen ApoE $\epsilon 4$, podrían ocurrir cambios al mismo tiempo en la retina y en diferentes áreas cerebrales, ya sea por la acumulación de proteína β -Amiloide o Tau, o por cambios estructurales cerebrales que serían concomitantes con los cambios retinianos. Sin embargo, la ausencia del gen ApoE $\epsilon 4$ podría generar un comportamiento diferente, ya que las correlaciones son inversas y un cambio en las estructuras cerebrales no se acompañaría de cambios retinianos, porque no estarían relacionados con él o no serían concomitantes en su génesis.

Como resumen a la pregunta propuesta podemos decir que los resultados de nuestro trabajo demuestran la existencia de una correlación entre los cambios en la retina y diferentes estructuras cerebrales en los participantes con alto riesgo genético de desarrollar formas seniles esporádicas de EA. En los participantes cognitivamente sanos, ya existe una correlación significativa entre el grosor de la CFNR papilar y el volumen de áreas cerebrales estrechamente relacionadas con la EA, tales como la corteza entorrinal, el giro lingual y el hipocampo. Por tanto, las mediciones del volumen con OCT y sus correlaciones con los volúmenes de las áreas cerebrales podrían ser un biomarcador de la EA, incluso en las etapas preclínicas.

4.9.- Entonces ¿en aquellos sujetos cognitivamente sanos pero que tienen HF+ y el gen ApoE $\epsilon 4$ y son clínicamente asintomáticos podrían ser detectados cambios en la retina asociados a los cerebrales?

Mediante la OCT hemos podido detectar cambios de grosor muy tempranos en la región macular, aunque fueron muy pequeños ($\pm 7\mu\text{m}$) sobre todo si los comparamos con los observados en los pacientes con EA diagnosticada. Además, en el análisis de la CFNR macular encontramos un adelgazamiento significativo en el sector foveal en el grupo de portadores de HF+ ApoE $\epsilon 4$ en comparación con el no portador del gen, situación verdaderamente sorprendente teniendo en cuenta que los HF+ ApoE $\epsilon 4$ son sujetos cognitivamente sanos (705).

En estudios preclínicos de EA existen discrepancias ya que hay autores que no encuentran diferencias significativas en la CFNR ni en el grosor del volumen macular total entre los grupos preclínico de

EA y el control (635) y, sin embargo, otros describen una disminución significativa del volumen macular total en la EA preclínica con respecto al control, tras un seguimiento de 27 meses. Además, este último trabajo relaciona la disminución con acumulación neocortical de β -Amiloide (620) En cambio otro estudio no refiere diferencias entre participantes con depósitos de β -Amiloide en las capas internas de la retina en la región macular y otros sin depósitos en las mismas capas (719). En los tres trabajos, los grupos preclínicos estaban formados por personas que tenían un familiar con EA, pero que también presentaban quejas subjetivas de memoria. Posiblemente se encontraban en la etapa de pre-demencia con DCL que también se considera como preclínica y hay que tener en cuenta que en esta fase la patología se localiza en el sistema de memoria del lóbulo temporal medial y habiendo comenzado ya la degeneración neurofibrilar (620). También se encontraron depósitos de β -Amiloide en la CFNR macular, lo que compensaría parcialmente la disminución del grosor de la CFNR macular observada en nuestros portadores de ApoE ϵ 4+ con HF+. Por tanto, la reducción de grosor de la CFNR macular, se observó antes del daño al sistema de memoria del SNC mesiotemporal, que es característico de la EA temprana (620), razón por la cual sugerimos que la pérdida de grosor de la CFNR macular podría muy bien ser una característica de la EA temprana o de los sujetos con alto riesgo de desarrollarla.

En pacientes con EA establecida, ha sido demostrada la reducción de la CFNR macular en varios sectores (419,489,720,721) , el problema sin embargo está en los criterios de inclusión de estos pacientes con respecto al MMSE, que hace que la clasificación de los diferentes estadios de la EA no sea equivalente y por tanto los resultados obtenidos por los diferentes autores no coincidan. El mayor adelgazamiento fue observado en el anillo macular externo, en los sectores superior e inferior, debido a la mayor concentración de haces axónicos que se dirigen hacia la cabeza del nervio óptico (722).

Con respecto al DCL son pocos los estudios que analizan la CFNR, algunos refieren una reducción del volumen macular respecto a los controles (723), mientras otros describen el aumento del volumen macular en los pacientes con DCL (724). Este aumento del volumen podría ser secundario a la gliosis reactiva previa a la pérdida neuronal y a la atrofia de la CFNR macular (725).

En nuestro estudio, el grosor de la CCG en los portadores de ApoE ϵ 4+ con HF+, mostró una reducción leve, pero sin significación estadística en todos los sectores con respecto a los controles. La mayor parte de los estudios que analizaron esta capa en los grupos de EA preclínica no mostró diferencias significativas con respecto a los grupos control

(620,635,639,726). Sin embargo, la disminución del grosor de la CCG fue la principal causa de adelgazamiento retiniano en pacientes con EA (489). Este adelgazamiento de la CCG se ha observado tanto en EA leve (531) como en pacientes con EA leve a moderada (490). En el DCL, esta disminución del grosor también se ha sugerido como una posible herramienta para detectar lesiones neuronales (492).

También encontramos que los sectores inferior y nasal, tanto en los anillos maculares interno como externo de la CPI, mostraron un adelgazamiento significativo en el grupo de portadores de HF+ ApoE ϵ 4 en comparación con el de los no portadores de HF- ApoE ϵ 4. La CPI mostró más sectores con disminuciones de grosor estadísticamente significativas. En un estudio previo, en sujetos con quejas subjetivas de memoria, los autores también encontraron una reducción significativa del grosor en el cuadrante inferior (620). Sin embargo, los resultados fueron diferentes en pacientes con β -Amiloide+ que mostraron un aumento en el volumen de esta capa (726). La disminución del grosor encontrado en nuestros sujetos portadores de ApoE ϵ 4 HF+ en la CPI, podría explicarse por la disminución de la actividad colinérgica en esta capa, como ya se ha descrito en estudios histopatológicos de pacientes asintomáticos con presencia de depósitos de β -Amiloide (727,728). En etapas más avanzadas de la demencia (DCL y EA establecida), la CCG y la CPI se analizaron como un complejo, mostrando una disminución del grosor en todos los cuadrantes con respecto a los grupos control (492,729).

En la CNI, observamos una disminución significativa del grosor en los sectores foveal e inferior del anillo macular externo en nuestros portadores de ApoE HF+ (730). Solo un estudio previo analizó el grosor de todas las capas retinianas en la etapa preclínica de la EA, aunque no encontró diferencias en la CNI en comparación con el grupo control (620). La ausencia de cambios en esta capa podría deberse a que esta muestra presentó quejas subjetivas de memoria, ya que se encontraban en una etapa más avanzada que nuestros sujetos cognitivamente sanos con alto riesgo de desarrollar demencia.

En cuanto a las capas externas de la retina, el sector inferior del anillo macular externo de la CPE fue el único con un adelgazamiento significativo. En un estudio previo, donde realizamos un análisis espacial de los cambios de grosor en las capas retinianas de pacientes con EA mediante OCT, observamos que el uso de anillos concéntricos podía detectar el engrosamiento y adelgazamiento de las capas vecinas dentro de la misma región. Además, solo en sujetos preclínicos que reportaron quejas subjetivas de memoria se detectaron cambios significativos en el grosor de la CNE, con respecto al grupo control, lo cual se explicó como una posible consecuencia de la degeneración transináptica retrógrada

(620). Tenemos que resaltar no obstante que, si bien los antecedentes familiares de EA y un genotipo $\epsilon 4$ de ApoE aumentan el riesgo de desarrollar demencia por EA, no todos los pacientes con alta probabilidad de desarrollar EA desarrollarán la enfermedad. Por tanto, el grupo de alto riesgo en este estudio posiblemente incluyó tanto a personas que desarrollarán la demencia como a algunas que no. Sería por tanto necesario analizar a los mismos sujetos a lo largo del tiempo para evaluar cuantos desarrollarán la enfermedad en el futuro (Figura 19).

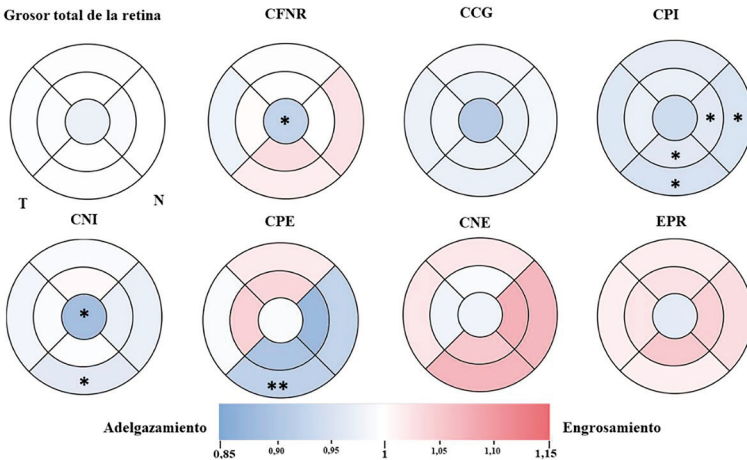


Figura 19. Representación colorimétrica de los cambios de grosor de las capas de la retina entre el grupo HF+ ApoE $\epsilon 4+$ y el grupo HF- ApoE $\epsilon 4-$ en el área macular mediante sectores circulares concéntricos. Tomada y modificada de (705).

En resumen podemos decir que en sujetos cognitivamente sanos y asintomáticos pero con elevado riesgo genético de desarrollar EA, la OCT es capaz de detectar cambios muy tempranos en el grosor de la región macular, que son indudablemente muy pequeños $\pm 7\mu\text{m}$, pero que nos muestran disminuciones estadísticamente significativas en: (1) el área foveal de la CFNR macular; (2) en los sectores inferior y nasal en el anillo macular externo e interno de la CPI; (3) el área foveal y el sector inferior en el anillo macular externo de la CNI y (4) el sector inferior del anillo macular externo en la CPE. Por tanto, la OCT podría ser una buena herramienta para el diagnóstico, seguimiento y cribaje de pacientes con alto riesgo genético de padecer EA, al ser una prueba no invasiva y prometedoramente costo-efectiva.

4.10.- ¿En estos sujetos con riesgo genético de padecer la EA los estudios vasculares pueden dar alguna información?

En nuestro estudio los cambios vasculares en participantes con riesgo genético de EA aún no son evidentes, sin embargo y curiosamente, en aquellos sujetos sin riesgo genético de tener EA que tenían en la retina drusas duras (DD), si que presentan cambios en el grosor coroideo (Figura 20).

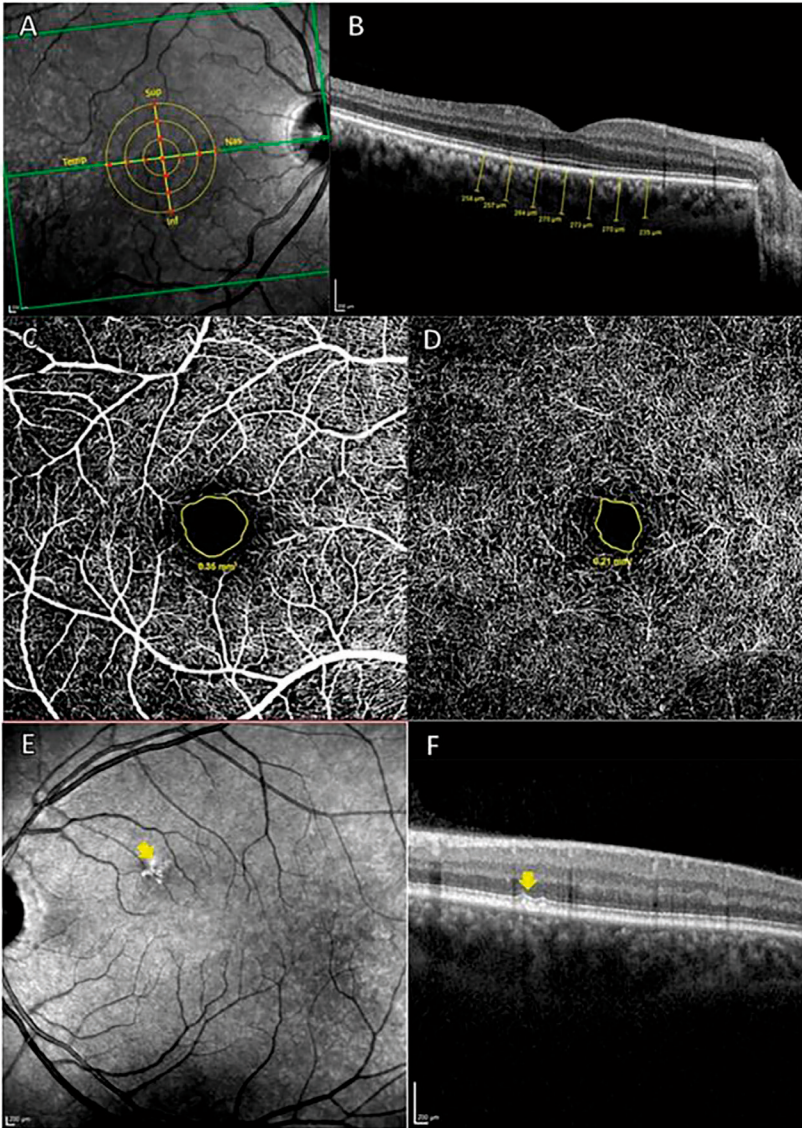


Figura 20. Análisis de las diferentes estructuras vasculares retino-coroideas. (A,B) Medición del grosor coroideo. (A) Zona retiniana analizada. Los 13 puntos rojos indican dónde se realizaron las mediciones del grosor coroideo. Sup: superior; Nas: nasal; Inf: inferior; Temp: temporal. (B) Mediciones del grosor coroideo (μm). (C,D) Medición de la ZAF. (C) OCTA del plexo vascular superficial, con el área avascular delineada en amarillo. (D) OCTA del plexo vascular profundo, con el área avascular delineada en amarillo. (E,F) Análisis de drusas duras mediante OCT. (E) La flecha amarilla muestra formas hiperreflectivas en la imagen de fondo HRA. Tomada de J. Pers. Med. 2020, 10(4), 231 (731) (F) OCT seccional transversal. La flecha amarilla indica drusas duras localizadas entre la lámina basal del EPR y la capa interna de colágeno de la membrana de Bruch.

Además, la zona avascular de la fovea (ZAF) del plexo superficial, también presentó pequeños cambios entre el grupo (HF+, ϵ 4-,DD+) y los grupos (HF+, ϵ 4-,DD-) y (HF+, ϵ 4+,DD-). Sabemos que los cambios en la vascularización retiniana se han identificado como posibles biomarcadores de EA (455,636,732), pero una de las capas vasculares más importantes del ojo por sus diferentes funciones es la coroides. Esta estructura vascular presenta un flujo sanguíneo que deriva de las arterias ciliares posteriores que son ramas de la arteria oftálmica (645) y se estratifica en tres niveles de vasos, grandes vasos, vasos de tamaño mediano y capilares coroides, lo que le permite tener uno de los flujos sanguíneos más altos de todo el organismo, siendo su principal función el aporte de oxígeno y nutrientes a la retina externa, incluyendo el EPR y los fotorreceptores (628,660). El control de su circulación se asegura fundamentalmente por la inervación autónoma y sensorial y no por un mecanismo de autorregulación (117,645). Las fibras nerviosas de las neuronas que regulan la vascularización coroidea se localizan fundamentalmente en la región submacular, donde también se concentran la mayor parte de las células ganglionares NPY+ y TH+(552). Esta distribución neuronal en la región submacular ha sugerido la posibilidad de que determinados condicionantes vasculares en algunas patologías oculares como el edema macular diabético o la DMAE, pueda estar relacionado con la disfunción de estas células (641). Existen estudios que han correlacionado la EA con la DMAE, por lo que no sería extraño que los cambios vasculares en la coroides precediesen a los retinianos en la EA. Se ha descrito que en pacientes de EA existe una disminución del grosor coroidal cuando se comparan con sujetos sanos de edad avanzada (432,488,642,733-737). Estos cambios también se dan en etapas tempranas de la enfermedad (459), e incluso en pacientes con EA preclínica y prodrómica (736) así como en pacientes con DCL (628).

El adelgazamiento coroidal indica una posible hipoperfusión al tejido retiniano que puede dar lugar a cambios atróficos relacionados con distintas patologías, siendo el principal desencadenante la acumulación cerebral de β -Amiloide. La oclusión capilar evidenciada en estudios de imagen es una explicación para la hipoperfusión que ocurre en cerebros con EA (738,739). La razón de que en nuestro estudio no se aprecien estos cambios en coroides podría ser porque nuestros participantes son personas cognitivamente sanas y desconocemos si desarrollarían la enfermedad en el futuro. Aunque los factores genéticos desempeñan un importante papel en la determinación del riesgo para el desarrollo de la enfermedad (740), hay otros factores que pueden influir, como el entorno del enfermo o de riesgo modificables como la actividad física, la dieta o el consumo de alcohol, los cuales pueden modificar la evolución o la aparición de la enfermedad (741).

conocido que la DMAE en sus inicios se acompaña de un grosor corioides menor que el que presentan los ojos normales (750), situación cuya causa desconocemos, sospechándose que pueda ser como respuesta a la hipoxia o la atrofia coroidea o bien una consecuencia del acúmulo de depósitos o incluso del daño sufrido por el EPR (750).

En un estudio de enfermos con DMAE mediante imágenes Doppler color, los pacientes mostraron una disminución de la velocidad sanguínea y un aumento de la pulsatilidad en la arteria central de la retina y las arterias ciliares cortas posteriores (751). En otras enfermedades neurodegenerativas como el DCL o la EA, la acumulación de depósitos vasculares en la retina (A β 40 y A β 42) también se asocia con cambios vasculares (752). Se demostró que la acumulación de A β reduce la expresión de la proteína-1 relacionada con el receptor de LDL (LRPG), lo cual provoca una disminución de la expresión del receptor- β del factor vascular de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR β) y un aumento de la muerte de pericitos por apoptosis (H. Shi et al., 2020). Tanto los pericitos cerebrales como las células musculares lisas vasculares son fundamentales para la regulación del flujo sanguíneo y el mantenimiento de la integridad de la barrera hematoencefálica (754). En nuestro estudio los pacientes no presentaron signos de DMAE, aunque sí, cambios vasculares corioides muy tempranos que inducen la disminución del flujo sanguíneo.

Con respecto a la circulación retiniana caracterizada por un flujo sanguíneo bajo, presión de perfusión alta y una estructura vascular constituida por un plexo vascular superficial (capilares peripapilares radiales), un plexo medio y un plexo vascular profundo (642), en la zona foveal tanto en los plexos superficial como profundo existe una zona libre de capilares denominada zona avascular foveal (ZAF) (755). El agrandamiento de esta zona es un signo de isquemia y se detecta en casos de retinopatía diabética y oclusión de ramas venosas maculares (756). Este signo ha demostrado interés como biomarcador para monitorizar y seguir patologías como la EA (642). Por dicho motivo, la ZAF se ha estudiado en las diferentes etapas de la EA mediante AOCT.

En nuestro estudio, entre los participantes sin drusas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre aquellos con alto riesgo genético de EA y los carentes de riesgo. Nuestros resultados son similares a los de un estudio previo en EA preclínica, en el que no se encontraron diferencias en la ZAF entre pacientes A β + y los controles A β -, que presentaron una menor densidad vascular (639). Sin embargo, en un estudio previo, la ZAF de individuos cognitivamente sanos con EA preclínica y biomarcadores positivos para EA, como la tomografía por emisión de positrones (PET) para los niveles de PiB o 18F-AV-45

y A β 42+ en el líquido cefalorraquídeo (LCR), aumentó en comparación con los participantes sin estos biomarcadores. Aunque hay que tener en cuenta que no se había recopilado información sobre la existencia de antecedentes familiares de los participantes ni de las pruebas genéticas (640). En nuestro análisis de la ZAF, las únicas diferencias estadísticamente significativas se observaron en la ZAF superficial en los (HF+, ϵ 4-, DD+) en comparación con los otros grupos de estudio (HF+, ϵ 4-, DD-) y (HF+, ϵ 4+, DD-). Estos cambios fueron consistentes con los encontrados en pacientes con DCL que mostraron una disminución en la densidad vascular y, por tanto, un aumento en el área de la ZAF.

Los resultados obtenidos en los análisis de la ZAF en pacientes con EA son bastante diversos. Algunos no han encontrado diferencias en la ZAF de pacientes con EA y controles (757). Sin embargo, otros sí han encontrado diferencias tanto en la ZAF superficial como profunda (758). Un aumento de la ZAF se atribuye a una menor angiogénesis, consecuencia de la disminución del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que se une a las placas de proteína A β (642), así como a la unión competitiva de A β al receptor VEGF-(759,760).

Estas discrepancias en los resultados de los diferentes estudios podrían ser explicados por el grado de deterioro cognitivo de los participantes. Sin embargo, nuestros participantes eran cognitivamente sanos, por lo que el aumento del área de la ZAF superficial podría reflejar una perfusión sanguínea comprometida, lo que podría desencadenar el depósito de material drusoide.

Para resumir, podemos decir que la presencia de drusas duras en retina, aunque los pacientes no tengan riesgo genético de EA, pero sí HF+, sin embargo, si muestran cambios del grosor coroideo y pequeños cambios en la ZAF en el plexo vascular superficial. El adelgazamiento coroideo es indicador de hipoperfusión al tejido retiniano y la acumulación de β -Amiloide genera cambios atróficos. Por tanto, la aparición de drusas duras con coroides delgadas en ausencia del gen ApoE y sin historia familiar de EA es un signo importante a tener en cuenta de hipoperfusión. ApoE ϵ 4 es un gen protector de DMAE, mientras que los alelos ϵ 3 y ϵ 2, se asocian con mayor progresión de la DMAE. Esto se debe a que el transporte de los lípidos es más fácil en portadores de ϵ 4 y mucho más difícil en los portadores de los otros dos alelos. Con respecto al aumento de la ZAF se produce por existir una menor angiogénesis al disminuir el VEGF que se une a la β -Amiloide y al receptor VEGF-2, y nuestros pacientes al ser aun cognitivamente sanos al presentar un aumento de la ZAF lo que ponen de manifiesto es una perfusión sanguínea alterada, lo cual favorece el depósito de las drusas en la retina.

4.11.- Por tanto ¿la presencia de drusas en la retina puede indicar riesgo para padecer la EA?

En nuestro estudio de los sujetos con alto riesgo genético de desarrollar EA, realizamos una estricta caracterización de las drusas retinianas, considerando diferentes clasificaciones en relación con los factores de riesgo de los sujetos en estudio, tales como caracterización genética de la ApoE, y factores de riesgo cardiovascular como HCL, HTA y diabetes (761).

Lo primero a destacar en la población de estudio es que nadie presentó drusas blandas, ya que uno de los criterios de inclusión para el estudio era que los sujetos no debían presentar modificaciones estructurales maculares. La presencia de drusas y DMAE se ha asociado con la EA en estudios previos (762,763). Esto es debido a que la patogénesis de ambas neurodegeneraciones crónicas muestra semejanzas impresionantes, como su relación con el envejecimiento, su etiología desconocida y, más específicamente, la presencia de placas seniles extracelulares, tanto en la sustancia gris cerebral como en la retina (764). Las drusas pueden contener gran cantidad de β -Amiloide con diámetros entre 0,25 y 10 μm (765) y está involucrada en la activación del complemento al formarse la drusa (766). Los oligómeros de β -Amiloide encontrados en las drusas son tóxicos para el EPR, siendo estos hallazgos consistentes con los estudios en pacientes de EA temprana, donde se encuentran grandes cantidades de estos oligómeros tóxicos en el cerebro, causantes de la disfunción neuronal y la disrupción sináptica (179). Esto podría explicar las alteraciones encontradas tanto en retina como coroides de sujetos con alto riesgo genético de desarrollar EA (705,731). También hemos podido demostrar estas alteraciones en la retina de un modelo murino de EA preclínica (707). Todo lo anterior respalda la idea de que los cambios producidos por la EA pueden surgir de forma temprana en la retina, incluso antes de la aparición de las alteraciones cerebrales (764).

Sabemos que la EA es altamente heredable (767) y los antecedentes familiares de primer grado se asocian favoreciendo el riesgo para desarrollar la enfermedad (290,291) y aunque se ha reportado una relación entre los antecedentes familiares de EA y la presencia de drusas (768,769), en este estudio no parece haber una relación entre los antecedentes familiares de EA y la presencia o ausencia de drusas. Además, al comparar el número de drusas y su tamaño entre HF- y HF+, no encontramos diferencias significativas.

Se ha sugerido un papel protector de la ApoE $\epsilon 4$ en relación con el desarrollo de DMAE, existiendo dos hipótesis para explicar dicho efecto. La primera es la ausencia de puentes disulfuro en la ApoE $\epsilon 4$, esto hace que el tamaño sea menor y más fácil de transportar a través de la

membrana de Bruch y la segunda hipótesis es que la ApoE $\epsilon 4$ tiene una carga positiva lo cual disminuye la hidrofobicidad de la membrana de Bruch facilitando la eliminación de residuos (746). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia o ausencia de drusas con respecto a la caracterización alélica de ApoE. Sin embargo, nuestros participantes presentan drusas duras y desconocemos si desarrollarán DMAE en el futuro, a pesar de tener al menos un alelo de $\epsilon 4$. Ha sido demostrado que los factores de riesgo no genéticos desempeñan un importante papel en el desarrollo de EA y es probable que la interacción entre factores genéticos y ambientales desencadene la aparición de eventos fisiopatológicos que finalmente conduzcan al desarrollo de la EA (762). Por otro lado, parece existir relación entre la acumulación de factores de riesgo cardiovascular, como HCL, HTA y diabetes con la edad (770) y el riesgo de desarrollar EA (229,230).

Al analizar las características de las drusas según los antecedentes familiares, los alelos de ApoE y la presencia o ausencia de HCL, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de drusas entre los grupos. Además, al estudiar el grosor coroideo, observamos que los participantes que tenían drusas presentaban coroides más delgadas que los que no las tenían, lo cual fue estadísticamente significativo en el grupo HF+ ApoE $\epsilon 4$ - HCL+ DD+. Esto sugiere que la presencia de HCL junto con la ausencia de ApoE, podría generar la disminución del grosor coroideo, posiblemente como consecuencia de una disminución de la perfusión, lo que podría dar lugar a la formación de drusas. Esto podría deberse a que el mayor riesgo conferido por los alelos $\epsilon 2$ y en menor medida $\epsilon 3$, se ve agravado por la formación de placas de aterosclerosis y la acumulación de depósitos lipídicos en el ojo, causada por los altos niveles de VLDL en sangre. No se sabe si la formación de las drusas se debe a cambios en la retina externa por el estrés metabólico asociado con el metabolismo de los ácidos grasos o a cambios en la perfusión coroidea por la arteriosclerosis (771). Los cambios en la membrana de Bruch, el EPR y las capas retinianas, así como las alteraciones vasculares, serían responsables de la isquemia crónica (772), que podría aumentar la concentración de glutamato extracelular, generando el consiguiente daño oxidativo a través de un mecanismo citotóxico neuronal.

A su vez los depósitos lipídicos en una membrana de Bruch alterada producen una barrera hidrofóbica que obstaculiza el intercambio metabólico entre la coriocapilar y el EPR (772,773) contribuyendo a la reducción del aporte de oxígeno y nutrientes a la retina, lo que podría constituir un mecanismo patogénico para el desarrollo de la DMAE (774) (Figura 22).

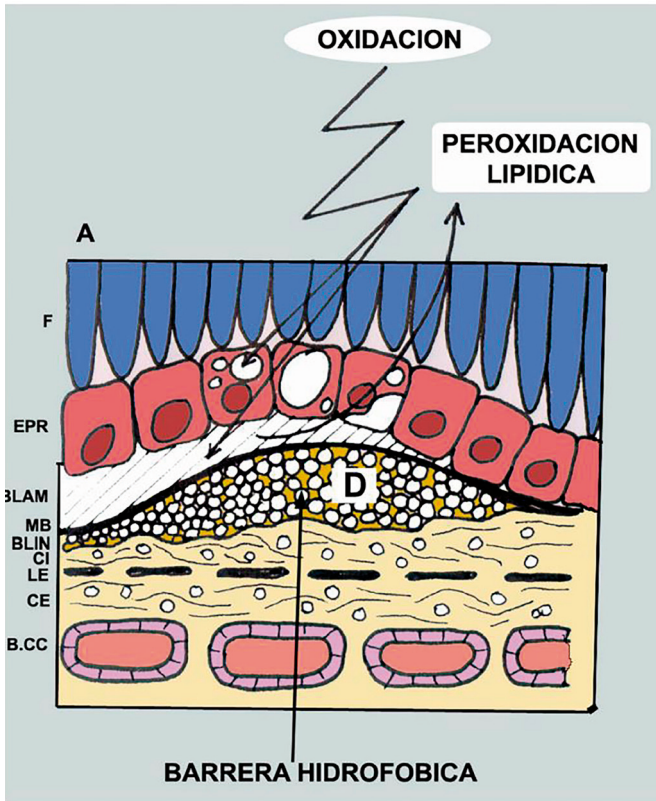


Figura 22. Representación de los depósitos laminares basales y los depósitos lineales basales formando una barrera hidrofóbica que impide el intercambio de nutrientes y elementos de desechos entre la coriaca y la retina externa.

Otros estudios también han demostrado que las células del EPR secretan ApoE en respuesta a diversas hormonas relacionada con las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Esto sugiere un posible papel de la ApoE en la patología de la DMAE en relación con el tráfico de lípidos retinianos (775). Si bien los sujetos con HCL recibieron tratamiento farmacológico, estudios previos demuestran que la normalización de los niveles lipídicos no se acompaña de una recuperación completa de la histología retiniana normal (776) y que los cambios retinianos generados se deben fundamentalmente a la isquemia crónica sostenida causada por alteraciones en los vasos retinianos, la membrana de Bruch y el EPR, generando un impacto negativo sobre las neuronas retinianas (731).

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la ZAF entre los diferentes grupos de estudio. Estos hallazgos respaldan los presentados en un trabajo previo, donde no se encontraron alteraciones en el flujo vascular retiniano en sujetos con

alto riesgo genético de desarrollar EA (731). En enfermos con EA establecida, pero en etapas tempranas, no se observaron cambios en la ZAF ni en el porcentaje de oxihemoglobina medido en la cabeza del nervio óptico, lo que demuestra que el plexo vascular coroideo se afecta de forma temprana, incluso preclínica en la EA y el plexo retiniano se afecta en etapas avanzadas de la enfermedad (459).

En el análisis de los sujetos en relación con la HTA, se vio que los del grupo HF- ApoE ϵ 4- HTA-, presentaban un mayor número de drusas que el grupo HF+ApoE ϵ 4+ HTA+. Por tanto, no parece existir una relación entre las drusas y la HTA de los participantes, lo que pone en evidencia la importancia de la presencia de los alelos ϵ 2 y ϵ 3 en la existencia de las drusas en la retina. El que los sujetos del estudio tuvieran la presión arterial normal se debió a que estaban bajo control farmacológico.

La asociación de diabetes mellitus y drusas no se pudo analizar por el pequeño número de sujetos en los grupos de estudio (761).

En resumen, y para responder a la cuestión propuesta, no parece que exista ninguna relación entre la HF de la EA ni ninguna de las isoformas de la ApoE y la presencia o ausencia de drusas. Los sujetos con drusas presentan adelgazamiento coroideo en comparación con los que carecen de drusas, alcanzando la significación estadística en el grupo de participantes con HF de EA, sin ApoE ϵ 4 y con HCL, por tanto, este adelgazamiento de la coroides podría desencadenar cambios en la perfusión coroidea a la retina, que podrían dar lugar a los depósitos que producen las drusas.

4.12.- ¿Hasta qué punto los factores de riesgo cardiovascular pueden influir para padecer una EA si además tienes riesgo genético?

Uno de los hallazgos más interesantes de nuestros estudios ha sido que los sujetos cognitivamente sanos, pero con dos factores de riesgo genéticos para el desarrollo de EA, también tenían una densidad vascular significativamente mayor en comparación con el grupo sin HF ni alelo ApoE ϵ 4. Además, vimos que los sujetos con factores de riesgo cardiovascular también tenían cambios en la densidad vascular en algunos sectores de las áreas macular y peripapilar.

Sabemos que el estado cognitivo es un factor modificador vascular para retina y cerebro (167), con evidencias retinianas tanto en la dinámica como en la densidad vascular y la perfusión en los pacientes con EA en comparación con los sujetos con deterioro cognitivo leve (DCL) y los controles sanos(455,636,642,757). También que la tendencia a la pérdida de densidad capilar en la retina en el DCL, en su evolución a la EA, puede ser un indicador de deterioro vascular retiniano durante

la progresión de la enfermedad (433). Se ha descrito que existe una disminución de la velocidad y del flujo sanguíneo en las arteriolas y vénulas que coexisten con el adelgazamiento del complejo interno célula ganglionar-plexiforme interna en sujetos con EA y DCL, lo que indica una superposición entre ambas degeneraciones, la neurodegeneración y la neurovascular hemodinámica que se superponen en ambos tipos de pacientes (636). Concretamente en el DCL se ha detectado una pérdida precoz y progresiva de pericitos, así como una expresión comprometida del receptor β del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR β) y el acúmulo vascular de β -Amiloide en la retina post mortem, indicativo de alteración en la barrera hematorretiniana (753).

Querques et al (629) en un trabajo con pacientes de DCL, analizaron el acoplamiento neurovascular, así como la presencia y amplitud de una respuesta bifásica típica como una cualidad de la autorregulación (777), demostrando que los cambios en la dinámica vascular en pacientes con DCL podría sugerir alteraciones funcionales tempranas que preceden a la pérdida neuronal en la retina. En nuestro estudio compuesto por participantes cognitivamente sanos, estos aumentos en la densidad vascular presentes en ciertos sectores, podrían ser la respuesta a cambios funcionales que se estén produciendo en el acoplamiento neurovascular antes de la alteración neuronal. Estos pequeños cambios pueden pasar desapercibidos en un análisis general de la densidad vascular, como cuando se utiliza el programa de análisis Angio Tool; sin embargo, se muestran evidentes al analizarlos por sectores en anillos concéntricos cuando el estudio se realiza con el programa EA-Tool.

En sujetos con estadios preclínicos de EA que presentan β -Amiloide+, se ha demostrado que hay una mayor densidad vascular estadísticamente significativa en comparación con los sujetos β -Amiloide-, tanto en el área macular como peripapilar (719). Una posible explicación para este hallazgo sorprendente podría ser la existencia de un estado inflamatorio de la retina en las primeras etapas de la acumulación de amiloide, ya que muchos estudios han encontrado que los eventos cerebrales que ocurren durante el desarrollo de la EA y la acumulación de β -Amiloide suelen ser de naturaleza inflamatoria. Dado que estos eventos cerebrales ocurren simultáneamente en la retina, es posible que, en las fases preclínicas, esta reacción inflamatoria con hipoxia provoque un aumento del flujo sanguíneo retiniano, de manera que se harán visibles microvasos que normalmente no se detectan mediante AOCT debido a un flujo sanguíneo inferior al nivel de detección. Este aumento en el número de microvasos detectados mediante AOCT resultará en un falso aumento de la densidad vascular (778). Después de esta fase inicial, la inflamación continúa y la acumulación de β -Amiloide pueden causar

más daño, lo que resulta en una pérdida de capilares que a su vez causa disminuciones en la densidad de los vasos, el grosor vascular y el flujo, lo que explica por qué las personas con EA establecida tienen una menor densidad vascular (655). Esta disminución en la densidad vascular se asocia con una angiogénesis reducida resultante de la unión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) a la β -Amiloide y su confinamiento en la placa (760,779,780). Esto se ha demostrado en estudios histopatológicos de cerebros con EA, donde se ha demostrado la acumulación de β -Amiloide (781,782) que comparten características anatómicas y fisiológicas con los de la retina (655,783). Otro estudio que analiza los cambios vasculares en los vasos sanguíneos de la retina con respecto a la carga amiloide en el cerebro reveló cambios en los parámetros vasculares de la retina como el factor de asimetría venular y la relación longitud-diámetro arteriolar, siendo estos valores más altos en sujetos sanos con alta carga de placa de β -Amiloide en comparación con sujetos sanos con baja carga de placa. Para los autores, estos resultados indicaron que los cambios en el grosor y la ramificación vascular se produjeron en etapas tempranas de la patología, cuando la acumulación de depósitos de β -Amiloide se produce de forma automática, un evento que precede al deterioro cognitivo de los pacientes (167). Estos resultados respaldan nuestros hallazgos de una mayor densidad vascular en el área peripapilar en sectores seleccionados en los sujetos HF+ ApoE ϵ 4+, en comparación con los grupos HF- ApoE ϵ 4- y HF+ ApoE ϵ 4-. Las diferencias entre los hallazgos observados en la red vascular del área macular y en los capilares radiales peripapilares, donde se observó un mayor número de alteraciones en nuestro estudio, podrían deberse a diferencias en su morfología. Se sabe que los capilares radiales peripapilares presentan menos anastomosis que los capilares del plexo capilar superficial de la macula y, por lo tanto, son más susceptibles a la disfunción vascular (784). Sin embargo, en nuestro estudio, los sujetos con HF+ y ApoE ϵ 4+ presentaron una menor densidad vascular macular en el sector superotemporal (H12) del anillo C3 en el plexo vascular profundo que aquellos con HF+ y ApoE ϵ 4-. Esto podría deberse a que nuestros pacientes presentaron dos de los principales factores de riesgo genético para el desarrollo de patología neurodegenerativa y, por lo tanto, podrían haber presentado ya cambios en la dinámica vascular. Además, estos resultados están respaldados por un estudio reciente realizado en portadores de ApoE ϵ 4 que encontró una reducción en la densidad de perfusión en el anillo macular ETDRS de 6mm y en el índice de flujo capilar en el sector temporal en comparación con los no portadores. A los dos años de seguimiento, los portadores aún mostraban una reducción en la densidad de perfusión en el anillo ETDRS de 6mm y el anillo externo; sin embargo, estos autores no informaron diferencias en las tasas de cambio entre los grupos (785).

Debido a la estrecha relación entre las medidas de la función vascular (como la presión de perfusión, la rigidez arterial, el grosor de la íntima-media carotídea y la respuesta de las células endoteliales al estrés) y la función cognitiva (786,787), analizamos la densidad vascular considerando dos factores de riesgo cardiovascular como son la hipertensión y la hipercolesterolemia, que están estrechamente relacionados con la reducción del flujo sanguíneo parenquimatoso cerebral y la aparición de la EA (257,788). Además, se ha demostrado una relación entre el ON endotelial, reconocido como un importante vasodilatador que participa en el control de la función vasomotora y el flujo sanguíneo local (51), y la función cerebrovascular, la modulación del procesamiento de la APP y el deterioro del estado funcional de la microglía y de la función cognitiva (635).

La aterosclerosis se inicia por los lípidos depositados en la capa subendotelial de las paredes arteriales, que inducen la expresión de moléculas de adhesión y quimiotácticas. Estos fenómenos inducen la entrada de monocitos/macrófagos en la íntima, diferenciándose y formando las conocidas células espumosas. Estas células promueven la placa aterosclerótica, induciendo respuestas inflamatorias locales, acelerando la migración de las células musculares lisas de la íntima a la media (789) y sintetizando proteínas de la matriz extracelular como el colágeno, elastina y proteoglicanos, que conducen a la remodelación vascular y a la disminución del flujo (776). Estos fenómenos que se producen con la inflamación y la hipoxia generadas por el depósito de β -Amiloide en etapas muy tempranas, podrían causar un aumento del flujo a través de estos vasos, haciéndolos visibles mediante AOCT, lo que explicaría el pequeño aumento de la densidad vascular macular observado en nuestros pacientes con HCL (778).

La HTA que causa estrechamiento arteriolar y ensanchamiento venular en la circulación retiniana, es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de EA (790). Diferentes estudios han puesto de manifiesto que dichos cambios vasculares pueden preceder a la hipertensión clínica (791). Nosotros observamos que los sujetos con dos factores de riesgo genético para desarrollar EA e HTA tenían una mayor densidad vascular que los que no padecían HTA. Este aumento observado con AOCT podría deberse al aumento del flujo causado por el estrechamiento vascular, que hace visibles vasos previamente imperceptibles, o bien que el ensanchamiento venular hace que la AOCT detecte vasos con mayor calibre, lo que favorece la mayor densidad vascular.

En este estudio también vimos que los plexos vasculares superficial y profundo se afectan de forma diferente. El superficial se localiza en la

CFNR y la CCG, mientras que el profundo irriga las capas CPI, CNI, así como parte de las externas. Estudios previos han puesto de manifiesto que el plexo vascular profundo se afecta antes y de forma más intensa que el superficial y esto posiblemente es debido a que los vasos que lo forman son capilares, mientras que en el superficial son vasos de mayor tamaño tales como arteriolas precapilares o capilares y vénulas poscapilares (433). En nuestro estudio como vemos, los cambios se producen en el plexo profundo y esto apoya la teoría de que, en sujetos con alto riesgo genético de presentar EA, los cambios más precoces en el grosor retiniano se presentan en la capa CPI (705). También se ha considerado la posibilidad de que la afectación de dicho plexo esté relacionada con la progresión de la enfermedad (602). Sin embargo, otros autores no ven afectación en este plexo, siendo el plexo vascular superficial el que más cambios experimenta, hipótesis que se ve respaldada por la afectación de las capas internas de la retina como la CFNR y CCG (792).

En resumen, mediante la AOCT en sujetos con dos factores de riesgo genético para el desarrollo de la EA, detectamos un aumento aparente de la densidad vascular en algunos sectores de la retina, probablemente debido a la apertura de shunts arteriovenosos. Estos cambios podrían ser de los primeros detectables con AOCT en este tipo de sujetos. Por otro lado la alteración de la dinámica vascular causada por la hipercolesterolemia y la hipertensión arterial podría compensarse con un ligero aumento de la densidad vascular en la retina, que se puede detectar mediante un análisis detallado de la AOCT por sector y un anillo concéntrico, como se realiza con la herramienta EA-Tool, de este modo las mediciones realizadas con AOCT pueden constituir un biomarcador prometedor para el seguimiento de la progresión de la degeneración neuronal patológica asociada a la EA y por lo tanto contestando a la pregunta de la importancia que pueden tener los factores de riesgo cardiovascular para el desarrollo de la EA, como se ha podido ver, estos factores son muy importantes en la progresión de la neurodegeneración por tanto deben diagnosticarse precozmente, tratarse y seguir la evolución de los mismos.

4.13.- ¿Existen modelos experimentales que puedan ayudar a conocer mejor la EA, en vistas a posibles intervenciones con tratamientos que puedan surgir?

Efectivamente existen diferentes modelos experimentales que nos ayudan a tener un mejor conocimiento de la enfermedad, entre otras cosas debido a que la vida de estos animales al ser mucho más corta nos permite tener una mejor visión del comportamiento de la enfermedad en su conjunto. En un primer momento trabajamos con el modelo murino triple transgénico 3xTg-AD, con el fin de comprobar si la activa-

ción de la microglía que se produce en el cerebro de los enfermos de EA como consecuencia del proceso neuroinflamatorio (793,794) se genera igualmente en la retina. Gracias a estos estudios demostramos por vez primera en este modelo, que las células microgliales de la retina puestas de manifiesto con la técnica de tinción Iba-1 muestran signos de activación en los diferentes sectores retinianos (superior, inferior, nasal y temporal) de algunas capas de la retina (CPE, CPI, y CCG/CFN) donde habitualmente se pueden encontrar estas células y pudimos comprobar que existían alteraciones en las células Iba-1+ consistentes en: 1) aumento del área del cuerpo celular, 2) retracción y reorientación de las prolongaciones celulares, 3) aparición de células ameboides, 4) disposición radial del cuerpo celular, 5) aumento en el número de células y 6) migración celular que generó alteraciones en los plexos celulares en mosaico de las células Iba-1+(549) (Figura. 23).

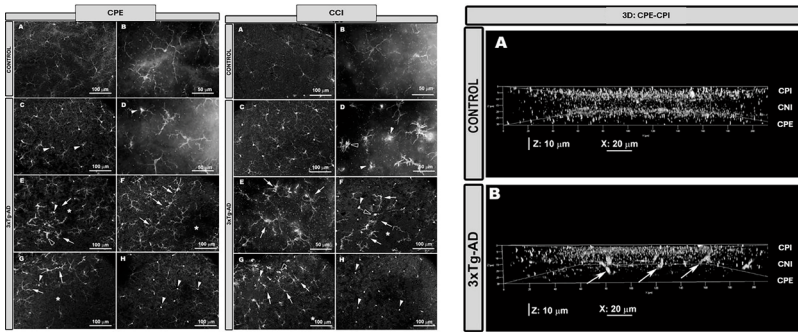


Figura 23. Agrupación microglial alrededor de placas y de depósitos. (Imágenes E tanto de la CPE y en el complejo de capas internas de la retina). En la segunda composición se muestra la migración de las células microgliales de la CPE a la CPI en el modelo murino 3xTg-AD. Tomada y modificada de Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(3), 816 (549).

En la EA, se ha demostrado la existencia de una activación de la microglía cerebral, indicando la presencia de un proceso neuroinflamatorio en curso (793,794). En condiciones normales en un sujeto adulto sano la microglía en el SNC se encuentra en un estado conocido como quiescente que se caracteriza por una morfología ramificada (795). Cuando se produce el daño en el SNC, aparecen una serie de cambios en el medio ambiente extracelular como son la presencia de diferentes moléculas o bien de moléculas en concentraciones no fisiológicas, así como la ausencia de moléculas que se utilizan durante la actividad neuronal normal como ocurre con determinados neurotransmisores (796). Estas señales son detectadas por las células de microglía activándose y configurando su morfología a un aspecto ameboides, de ahí su nombre (microglía ameboides), que es la forma que adquieren los macrófagos caracterizados por la ausencia de prolongaciones celulares (509,517). En la EA, la activación de la microglía puede estar relacionada con los de-

pósitos de β -Amiloide y la neurodegeneración (797). La mayoría de los estudios se han realizado a nivel cerebral y sin embargo pocos de ellos se han llevado a cabo en la retina analizando concretamente la activación microglial en modelos experimentales de EA (449,495,798,799).

En otros modelos transgénicos diferentes como el Tg2576AD o el APP^{swe}/PS11E9, usando secciones de retina teñidas con anti Iba-1, se encontró en comparación con los animales control, un aumento de la densidad celular y de la inmunorreactividad óptica relativa, que en este último modelo fue identificada con el F4/80, específico para la detección de macrófagos y microglía, tanto a los 12 y 16 meses como en ratones a los 19 y 21 meses (800), siendo este hallazgo confirmado por otros autores como Ning, cuantificando células ganglionares rodeadas por células microgliales F4/80 en animales transgénicos a los 27 meses, lo que hizo que se postulara la realidad de la activación microglial retiniana en estos modelos transgénicos (496).

El modelo de ratón triple transgénico con EA presenta varias características que también se encuentran en los pacientes con EA (549). Grimaldi y colaboradores observaron que en la etapa presintomática de la EA (5-10-20 semanas postnatales), las células microgliales Iba-1+ estaban más ramificadas que la microglía presente en los ratones control. Sin embargo, en la etapa sintomática tardía de la EA 50-72 semanas posnatales, las células microgliales presentaron una morfología menos ramificada y aumentaron su número, encontrando signos de activación también en fases más tardías de la enfermedad como la semana 64 posnatal. Sin embargo, en nuestro estudio, que fue realizado utilizando preparaciones completas de retina permite visualizar íntegramente las células de microglía al no seccionarse, así como determinar su ubicación a lo largo de la extensión de la retina en los ejes X, Y y Z, proporcionando datos mucho más precisos sobre su morfología y distribución, así como su número celular en cada capa retiniana estudiada. En este modelo 3xTgAD, las células de microglía mostraron una retracción de las prolongaciones y un aumento significativo en el área del cuerpo celular en los diferentes sectores de la retina donde se ubicaron en las capas CPE y complejo CPI CFN-CCG (548). Además, también observamos un aumento significativo del número de células Iba-1+ de las CPI y CCG-CFN, así como del sector inferior de la CPE en comparación con los controles de la misma edad. El aumento en el número de células de microglía podría ser debido a la proliferación microglial como mecanismo de activación tras el daño neuronal desencadenado por las placas de β -Amiloide y la neuroinflamación desencadenada por estos depósitos (793), que se encontraban principalmente en la CCG y CPI, con algunas placas en la CPE y en la de fotorreceptores (495).

Otros autores también han detectado además de los depósitos de β -Amiloide, ovillos neurofibrilares de p-Tau, que empiezan a verse en la CCG retiniana durante las etapas presintomáticas de la EA y son también detectadas en las capas externas durante la progresión de la enfermedad incrementando su volumen durante la fase sintomática tardía de la EA (548). En este modelo 3xTg-AD se produce un cambio de la disposición microglial típica en mosaico observada en los animales control por una distribución celular en grupos formando filas o bien círculos celulares que dirigen sus prolongaciones hacia el centro de este. A veces existe retracción de las prolongaciones celulares generándose formas ameboides entre ellas. En preparaciones histopatológicas de cerebros con EA se ha visto la existencia de microglía activada rodeando las placas de β -Amiloide probablemente con el fin de proceder a su eliminación (801), esto mismo ha sido detectado en el modelo 3xTg-AD donde, además, se ha podido observar como la microglía cambia su orientación en algunas áreas retinianas reorientando sus procesos hacia las zonas lesionadas donde se produce su desplazamiento (519,802). Este desplazamiento del soma de las células de microglía hacia las capas nucleares de la retina podría ser el responsable de su engrosamiento y del adelgazamiento producido en las capas plexiformes de algunas regiones retinianas y que es detectado mediante la OCT en la exploración clínica de pacientes con EA leve (487,531). Del mismo modo, la disposición vertical de la microglía en la retina podría facilitar la distribución de la señalización entre los distintos plexos de la microglía distribuidos en las diferentes capas retinianas donde se haya generado daño (803,804). Durante la progresión de la EA, la microglía puede inicialmente adoptar un comportamiento favorable que posteriormente se vuelve desfavorable al cambiar a un fenotipo disfuncional (805), por tanto la activación aguda de estas células conduce a una disminución de los acúmulos de β -Amiloide al aumentar su función fagocítica (806) pero con la activación crónica se empeorará la situación al desencadenarse diferentes cascadas proinflamatorias que inducen neurotoxicidad y pérdida de sinapsis (806). Esta situación es favorecida por el aumento de H_2O_2 generado por las mitocondrias alteradas (807,808), facilitando a su vez la activación del NF κ B que conduce a la expresión de genes inflamatorios, activando el inflammasoma que a su vez produce la liberación de IL-1, desencadenando la piroptosis (807,809). A su vez la microglía activada recolecta substratos energéticos como glucosa, ácidos grasos y glutamina para su metabolismo (805). La glutamina es transformada por las mitocondrias en glutamato y NH_4^+ que al ser neurotóxicos pueden contribuir en la EA a la muerte neuronal (804). En nuestros estudios hemos podido comprobar que tanto la activación microglial aguda como la crónica coexisten en este modelo, a nivel retiniano. Durante el estadio

presintomático de la EA las células de microglía expresan genes neuroprotectores y anti-inflamatorios como el Ym1 y DC206, cambiando durante la progresión de la EA del perfil anti-inflamatorio al pro-inflamatorio, permitiendo la expresión de genes potencialmente neurotóxicos como iNOS e IL-1 β (548), responsables de la muerte neuronal (794).

Por tanto, resumiendo, este modelo 3xTg-EA nos ha permitido ver la secuencia del comportamiento celular de la microglía en su forma de activación, pudiendo afirmar que en la EA se produce un proceso neuroinflamatorio retiniano semejante al cerebral, que debe ser tenido en cuenta en las distintas estrategias farmacológicas.

4.14.- ¿Todos los modelos experimentales que se utilizan en la EA son iguales o algunos se parecen más a la enfermedad humana?

Todos intentan reproducir la enfermedad humana en todos o alguno de sus mecanismos más concretos y en esto han influido mucho los avances de la genética para intentar desarrollar modelos murinos transgénicos más fieles a la enfermedad. Parece ser que en algunos de los desarrollados más recientemente, como es el caso del modelo murino APP^{NL-F/NL-F}, denominados humanizados, su historia natural podría ser más parecida a la enfermedad de Alzheimer humana que la de otros modelos transgénicos (810).

En la actualidad, de los diferentes modelos murinos que están siendo empleados para estudiar la enfermedad de Alzheimer, el modelo APP es de los mejores en reproducir el proceso de amiloidosis vascular que se genera en esta enfermedad (811) y esto es debido a que presenta niveles normales con longitudes completas de APP, en las que se producen cantidades más altas de A β 42 que de A β 40. Esta sobreexpresión de A β 42, semejante a la que se produce en humanos, conduce a la formación de depósitos patológicos de A β en la corteza cerebral y el hipocampo, generando una reacción inflamatoria que conlleva la infiltración de astrocitos y microglía rodeando los referidos depósitos desde los seis meses de edad (811,812).

El experimento llevado a cabo para poder contestar este punto fue realizado mediante un estudio transversal de casos y controles en el que se analizaron los cambios vasculares y estructurales retinianos observados con AOCT y OCT en el referido modelo transgénico, de los 6 a los 20 meses de edad, en comparación con un modelo control en los mismos periodos de estudio (Figura 24).

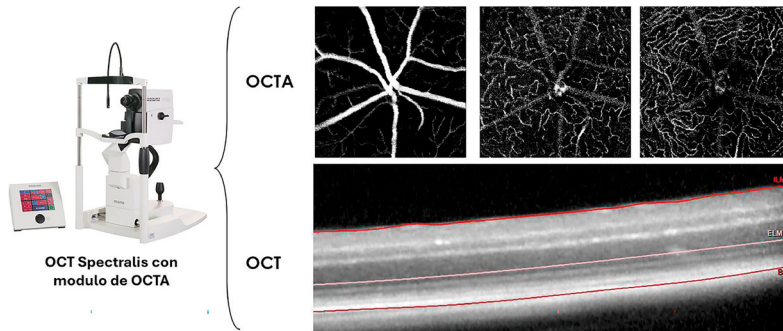


Figura 24. Imágenes de los plexos vasculares obtenidas mediante OCTA y la segmentación de la OCT de la retina interna y externa en el modelo murino APP NL-F/NL-F. Tomada y modificada de Biomolecules 4 (7), 828 (2024)(810).

Tanto los cambios vasculares como los estructurales retinianos aparecen muy precozmente, a los 6 meses de edad, produciendo un desacoplamiento neurovascular que lleva a la ruptura de la barrera hematorretiniana (BHR), situación que ocurre durante las primeras etapas del desarrollo de la EA tanto en los pacientes como en los modelos animales (813–817). Estos cambios vasculares se han identificado en la retina de todos los pacientes, incluyendo la atenuación vascular y la reducción del flujo sanguíneo y junto con el estrechamiento venular, la pérdida de pericitos y la acumulación de $A\beta$ en la microvascularización retiniana, podrían explicar al menos en parte, el proceso neurodegenerativo (167,640,818,819). Además, el análisis vascular postmortem de pacientes con EA ha identificado que la pérdida de pericitos y del receptor β del factor de crecimiento vascular derivado de las plaquetas (PDGFR β), que acompaña al aumento de la amiloidosis vascular en la retina, compromete la integridad de la barrera hematorretiniana proporcionando nuevas dianas para el diagnóstico y el tratamiento de la EA (820).

Este modelo utilizado para estas investigaciones, comparado con los modelos de Alzheimer de primera generación, presenta varias ventajas, tales como una fisiología menos alterada y un fenotipo menos artificial como consecuencia de mantener niveles normales de APP de longitud completa y los productos resultantes de su escisión generan significativamente más $A\beta_{42}$ en comparación con otros modelos murinos que sobreexpresan APP o ratones control también presenta una relación $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ significativamente mayor (38). Por lo tanto, una mayor proporción de $A\beta_{42}$ en el modelo APPNL-F/NL-F provoca el desarrollo de depósitos patológicos de $A\beta$ en la corteza cerebral y el hipocampo, infiltración de microglía y astrocitos alrededor de los depósitos de β -Amiloide desde los 6 meses de edad. Todos estos cambios conducen a alteraciones neurológicas relacionadas con la edad, como trastornos sinápticos y deterioro de la memoria (821).

En este modelo murino ya a los 6 meses de edad, encontramos una disminución del área ocupada por los vasos en la capa vascular superficial (CVS), el plexo capilar intermedio (PCI) y el plexo capilar profundo (PCP) como se ha descrito en pacientes con EA en etapas preclínicas (433,640,822). La CVS presenta una disminución de la longitud total de los vasos y un aumento de la longitud media total de los mismos. La longitud total disminuye debido a la pérdida de ramas, lo que causa que el número de los vasos decrezca, aumentando así la longitud vascular media. También se ha podido observar una disminución del número total de uniones y del índice de ramificación en los plexos de la CVS y el PCI, además se aprecia una disminución del número de puntos finales y un aumento de la lacunaridad en la CVS. Debemos destacar que, en el modelo APPNL-F/NL-F, la mayoría de los cambios se ven en la CVS, al igual que en los pacientes con deterioro cognitivo leve (792), a diferencia de otros modelos murinos de taupatía, donde la mayoría de los cambios suceden en la PCI y el PCP (823). Esta CVS comprende los vasos de mayor tamaño que irrigan la CCG y la parte más interna de la CPI, ambos componentes de la retina interna, en los que se vio una disminución de su grosor estadísticamente significativa. Una posible explicación para este cambio, podría ser la pérdida de neuronas retinianas causada por cambios en la dinámica vascular, lo cual ha sido demostrado mediante estudios de acoplamiento neurovascular en pacientes con deterioro cognitivo leve (629).

Uno de los parámetros analizados en este estudio es la lacunaridad, que mide la distribución del espacio o dispersión de la superficie dentro de una imagen vascular retiniana. Este parámetro caracteriza la heterogeneidad de los píxeles dentro de una imagen, ya que, a mayor heterogeneidad del plexo vascular, mayor es la lacunaridad. Nuestros resultados muestran que, en la CVS, la lacunaridad es mayor en el modelo transgénico analizado que en el control, alcanzando la significación estadística a los 6,15 y 17 meses (Figura 25).

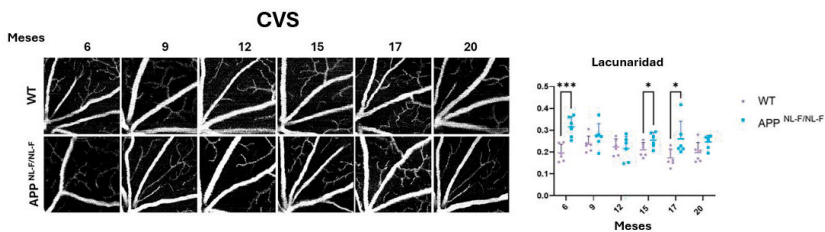


Figura 25. Imagen de los cambios en el CVS entre el modelo WT y el modelo APP NL-F/NL-F y los cambios estadísticos en la lacunaridad. Tomada y modificada de Biomoléculas 4 (7), 828 (2024)(810).

También encontramos que, en el PCI, la lacunaridad es mayor en el modelo transgénico que en el control a los 6 meses, lo que significa que los cambios vasculares se están produciendo ya en etapas muy precoces y esto sería compatible con que las alteraciones funcionales de la vascularización se generen a medida que progresa el proceso neurodegenerativo. Llama la atención que los cambios iniciales se aprecian a los 6 meses y después no vuelven a ser significativos nuevamente hasta los 15 meses, lo cual podría deberse a dos situaciones: por un lado, el aumento del área ocupada por los vasos podría deberse a un proceso inflamatorio con hipoxia que provoca un aumento del flujo sanguíneo retiniano y de los microvasos que normalmente no se detectan con AOCT debido al bajo flujo sanguíneo por debajo del nivel de detección, que los harían visibles; por otro lado, podría suceder que se generase un mecanismo de compensación produciéndose la apertura de shunts arteriovenosos que actuarían incrementando el flujo para compensar la isquemia aguda observada en los primeros meses del estudio (822), situación que también se ha visto en otros modelos murinos de EA (824-826), donde los cambios cognitivos aparecen entre los 3 y 5 meses de edad (827). Sin embargo, en el modelo APPNL-F/NL-F, la disfunción de la memoria no se produce hasta los 18 meses de edad (811,828), pudiendo así observar cambios vasculares de forma temprana en etapas donde la sintomatología cognitiva aún no ha aparecido. En el modelo murino empleado en este estudio, los depósitos de β -Amiloide y las neuritas distróficas comienzan a desarrollarse a los 6 meses de edad en la corteza y el hipocampo (829), áreas cerebrales que se ven afectadas de forma temprana en pacientes con EA (L. Wang et al., 2006), mientras que los ovillos neurofibrilares (NFTs) y los filamentos de neurofilos (NF) no se forman (821). En el cerebro se ha demostrado que los fragmentos insolubles de A- β 42, se depositan en placas amiloides extracelulares, que ejercen efectos vasculares adversos al aumentar el estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis celular (814,831). Sin embargo, los fragmentos solubles de A- β 40 se agregan en el espacio perivascular alrededor de las arteriolas y en la pared de las arterias que dan lugar a las arteriolas, capilares y ocasionalmente también en las venas (814,832). Además, se sabe que la β -Amiloide reduce el flujo sanguíneo capilar al aumentar el estrés oxidativo y provocar la liberación de endotelina-1 (ET-1), que produce la constricción de los pericitos capilares (815,833). Otra forma en la que se puede encontrar la β -Amiloide es como oligómeros, que no son más que acúmulos de péptidos solubles de β -A y se consideran la forma más tóxica de este complejo (834). En la retina humana, en una posible etapa preclínica de la enfermedad, se sabe que los oligómeros de β -A se acumulan hasta un umbral por encima del cual la enfermedad comienza a ser asintomática. Estos oligómeros inician procesos neuropatológicos, como la neuroinflamación, que conducen a un número creciente

de neuronas con funcionalidad limitada, que mueren progresivamente, causando finalmente neurodegeneración (835). Todos estos mecanismos fisiopatológicos que producen depósitos de β -A podrían explicar que en nuestro estudio con el modelo APPNL-F/NL-F, encontramos a los seis meses de edad una disminución en todos los parámetros vasculares, excepto la longitud media total de los vasos y la lacunaridad. Además, en este modelo de EA, observamos una disminución del grosor de la retina interna que es estadísticamente significativo (836).

Considerando que 6 meses en el ratón equivaldrían a 20 años en el ser humano (837), somos conscientes de la precocidad de las alteraciones, pero no podemos olvidar que estamos realizando un estudio en un modelo murino con mutaciones familiares de EA (821,838).

En el modelo murino APPNL-F/NL-F en la CVS, también encontramos alteraciones vasculares a los 15, 17 y 20 meses de edad. En estos meses, así como a los 12 meses, también se observan disminuciones del grosor en la retina interna, mientras que en la retina externa hay más áreas con aumentos del grosor que alcanzan la significación estadística (Figura 26).

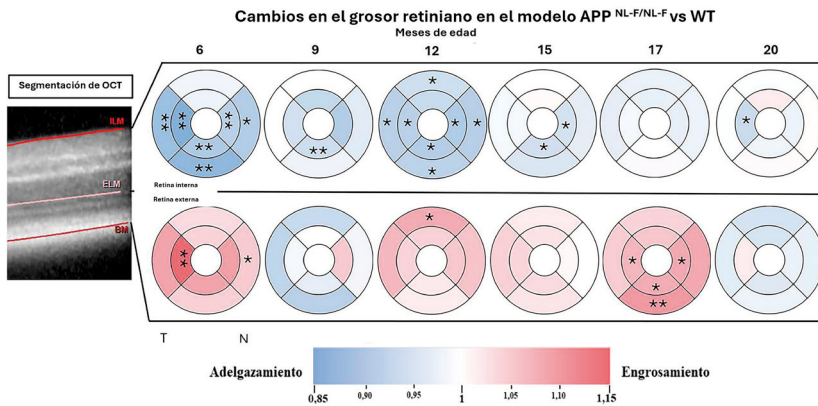


Figura 26. Adelgazamientos y engrosamientos de las retina interna y externa del modelo APP NL-F/NL-F en comparación con el modelo WT en los diferentes tiempos de estudio. Tomada y modificada de Biomolecules 4 (7), 828 (2024)(810).

En el modelo murino App de EA, se observó que, a los 3 meses de edad, el 50% de la microglía retiniana contenía un ligando específico para PHF-1 (variante P-Tau) y para los agregados de AT8+, aumentando significativamente en estos ratones a los 9 y 12 meses de edad (792). Este proceso podría explicar el aumento de grosor observado en nuestro trabajo en la retina externa en momentos en que la retina interna muestra un mayor proceso neurodegenerativo. Este hecho podría estar respaldado por un estudio proteómico reciente en retinas de pacientes con EA que demuestra la activación de procesos infla-

matorios y neurodegenerativos específicos (836), lo que podría explicar los cambios en el grosor retiniano observados en este trabajo (810). Además, en este modelo a los 17 meses nosotros ya demostramos que en los animales APPNL-F/NL-F de 17 meses, las células Iba-1+ en las capas plexiformes externa e interna eran más grandes y con prolongaciones más gruesas que en los controles. En la capa de células ganglionares y fibras nerviosas, mostraban una forma más ameboide y se agrupaban en distintos puntos. También se observó un aumento en la inmunotinción de GFAP+, con acumulación de astrocitos en las mismas zonas donde se concentraban las células Iba-1+ (Figura 27).

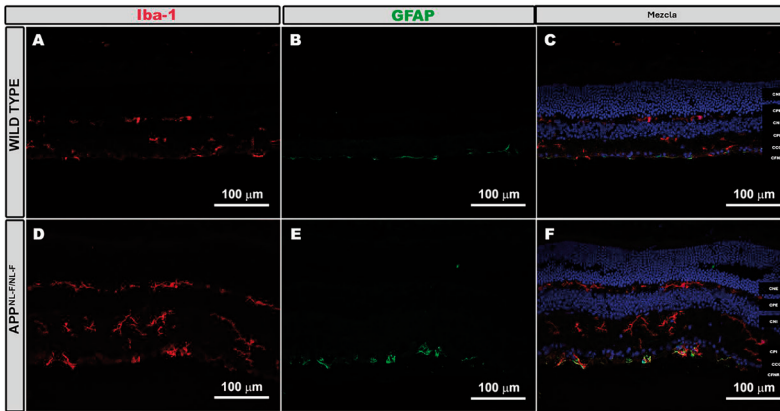


Figura 27. Cambios morfológicos y de distribución de células gliales en la retina de animales APP NL-F/NL-F de 17 meses en comparación con el modelo Wild type. Tomada y modificada de Front. Aging Neurosci., 15 January 2021(707).

Entre las novedades de este trabajo se encuentra la existencia de cambios vasculares y estructurales retinianos a los 6 meses de edad, una etapa temprana en la evolución del modelo APP. En esta fase, comienzan a desarrollarse depósitos de β -Amiloide y neuritas distróficas en la corteza y el hipocampo (829), pero aún no se han presentado trastornos cognitivos. Todo esto hace que este modelo sea similar en su historia natural a la evolución humana de la EA, en comparación con otros modelos transgénicos. Nuestro estudio, junto con numerosos artículos clínicos, demuestra que las nuevas tecnologías, como la OCT y la AOCT, tienen una gran capacidad para la detección temprana de cambios vasculares y tisulares en la retina en la EA y podrían ayudar en el seguimiento de la enfermedad (429,839–841). La AOCT permite adquirir imágenes de la vascularización retiniana como las de la angiografía convencional, pero con muchas ventajas, ya que permite adquirir imágenes sin contrastes y obtener imágenes transversales de la morfología retiniana y la arquitectura vascular. Sin embargo, nuestro trabajo no está exento de debilidades. En primer lugar, las imágenes de AOCT

no permiten el análisis de la vascularización periférica de la retina, por lo que se pierde parte de la información (842). Además, las imágenes a veces presentan artefactos que las hacen difíciles de analizar con programas de procesamiento de imágenes, especialmente en los plexos vasculares más profundos, por lo que futuras mejoras en la calidad de adquisición de imágenes y el procesamiento de datos AOCT serían necesarias para superar estas limitaciones (843). Por último, estos datos deberían corroborarse con estudios longitudinales, donde los mismos animales se analizarían longitudinalmente de 6 a 20 meses para conocer la evolución de los cambios vasculares a lo largo del tiempo.

Contestando por tanto de forma resumida a la pregunta, este modelo humanizado de EA reproduce más fielmente los cambios que se producen en los pacientes porque ya desde los seis meses de edad en este modelo murino se detectan cambios vasculares y estructurales retinianos que inducen el desacoplamiento neurovascular que conduce a la ruptura de la BHE y BHR, pudiéndose observar además la atenuación vascular con la consiguiente reducción de flujo, estrechamiento venular y pérdida de péricitos así como los acúmulos de β -Amiloide en la vascularización retiniana, igual que ocurre en las primeras fases del desarrollo de la EA humana.

4.15.- ¿Hasta qué distancia de la vía visual, la retina podría ser capaz de proporcionar información en una enfermedad neurodegenerativa?

Para poder contestar esta cuestión recurrimos al estudio de dos enfermedades neuromusculares que afectan fundamentalmente a la médula espinal y por lo tanto la alteración neurológica está lejos de la vía visual, se trata de la Ataxia de Friedreich (FRDA) y de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA). En principio los pacientes que sufren estas enfermedades generalmente no tienen síntomas visuales o al menos no existe una clínica visual que llame la atención y por tanto al no quejarse de ellos, otros síntomas son los que acaparan todo el protagonismo en dichas enfermedades.

Lo que pretendemos analizar es si se producen cambios en la vía visual anterior de estos pacientes, que podamos detectar utilizando la OCT, con ello pretendemos demostrar si aparecen cambios a nivel de la retina y la evolución de estos cuando la enfermedad progresa. Complementariamente utilizaremos otras pruebas diagnósticas que nos permitan valorar las alteraciones en la función visual y como estas podrían influir en la vida de estos enfermos.

Con el fin de comprobar si los cambios retinianos tienen una correlación histológica, en el caso de la ELA se ha realizado un estudio experimental en el modelo de la SOD1G93A para verificar si se

producen cambios neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos retinianos que expliquen las posibles variaciones del grosor retiniano captado con la OCT. En el caso de la FRDA no se pudo hacer al no existir un modelo experimental idóneo para su estudio histológico.

Por tanto y concretando, lo que pretendemos es saber si la retina en estas enfermedades es capaz de darnos información del daño neuronal generado tan lejos de la vía visual y de ser así, si podría servir como biomarcador del daño neuronal para ayuda del diagnóstico y el seguimiento de su progresión, así como para la valoración de la efectividad de los diferentes tratamientos utilizados en estas patologías.

Ataxia de Friedreich

La ataxia de Friedreich (FRDA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva producida por un trastorno genético autosómico recesivo grave del SNC y del periférico (844) que se da en niños y adultos jóvenes. Se inicia antes de los 25 años, concretamente sobre los 11 años, falleciendo entre esta edad y los 38 respectivamente. La incidencia es de 1 por cada 30.000-50.000 personas, estando causada en el 97% de los casos, por una mutación homocigótica del trinucleótido guanina-adenina-adenina (GAA) en el primer intrón del gen de la frataxina (FXN) en el cromosoma 9 (9q13-q1.1). La mutación de este gen causa una deficiencia de frataxina, que induce un influjo alterado de hierro dentro de la mitocondria, incrementando la vulnerabilidad del sistema nervioso al estrés oxidativo (845). Los principales signos clínicos incluyen una ataxia espinocerebelosa con pérdida sensorial y desaparición de los reflejos osteotendinosos, escoliosis, disartria cerebelosa y miocardiopatía. También pueden acontecer diabetes, pie cavo e hipoacusia. Aunque es raro que estos pacientes presenten signos de deterioro visual, en el 73% de los que los presenten pueden debutar con alteraciones neurooftalmológicas clínicas (846,847) tales como alteración motora ocular e incluso atrofia óptica en un 30% de los casos. Otras manifestaciones descritas han sido afectación de las radiaciones ópticas y menos frecuentemente síndrome de retinosis pigmentosa-like (848-851) que ha podido ser comprobado de manera objetiva, utilizando imágenes ponderadas por difusión DWI (diffusion weighted imaging) que la mayoría de los pacientes con FRDA presentan un proceso degenerativo lentamente progresivo que implica en el proceso tanto al nervio óptico como a las radiaciones, es decir tanto a la vía óptica anterior como a la posterior, existiendo incluso una forma de enfermedad severa que imita o se parece a la neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL) (852,853).

Las alteraciones de la función oculomotora son las mejor caracterizadas debido a que reflejan la interrupción del circuito desde el

tronco cerebral al cerebelo, existiendo en la FRDA una disfunción generalizada en el sistema oculomotor, cuyas principales características incluyen: dismetría en los movimientos sacádicos, e inestabilidad de la fijación (854,855), interrupción de los movimientos de seguimiento y alteraciones vestibulares (856–858). Por tanto, resumiendo, podemos decir que la FRDA se caracteriza por presentar anormalidades severas y generalizadas en el sistema oculomotor, con gran impacto en la calidad de vida visual. Las alteraciones motoras pueden ser medidas, mostrando un cambio progresivo que puede ser correlacionado con otros marcadores de la gravedad de la enfermedad y por tanto servir para el seguimiento de la evolución de esta (859,860).

Los Potenciales evocados visuales (PEV) han conseguido poner de manifiesto que existe una alta incidencia de afectación asintomática de la vía visual a nivel del nervio óptico, demostrable tanto clínicamente como por examen neurofisiológico por PEV, consistente con la pérdida progresiva de fibras nerviosas y la ralentización de la conducción asociada, como consecuencia de un proceso de degeneración axonal existente en todo el sistema nervioso, que los PEV en patrón han permitido correlacionar con la edad de inicio de la enfermedad y la discapacidad neurológica (859,860).

El electroretinograma (ERG) en general en la FRDA es normal y cuando se muestra mínimamente anormal, sugiere una afectación retiniana secundaria más que primaria (846).

La sensibilidad al contraste (SC) de los enfermos con FRDA en comparación con los controles dan puntuaciones más bajas en la Tabla de Letras de Sloan de bajo contraste, sobre todo en los niveles más bajos de contraste (1,25% y 0,6%) (861). La capacidad para discriminar entre pacientes con FRDA y controles fue mayor para las tablas del 5% y del 1,25% (861) y la disminución de la agudeza visual en las tablas de 2,5% y del 1,25% se relacionan con la longitud de repetición de los tripletes GAA de tal forma que la agudeza visual de bajo contraste disminuye con el tiempo en esta enfermedad, por tanto, la SC tiene el potencial de servir como un biomarcador en pacientes con FRDA (861). También se han correlacionado las puntuaciones de la tabla de Letras Sloan de bajo contraste con la duración de la enfermedad (862), la longitud de repetición de los tripletes GAA y el estado de deambulación de estos pacientes, lo que sugiere que la disfunción visual está asociada también con la progresión de la enfermedad (845).

La percepción espacial se ha estudiado con distintas pruebas neuropsicológicas a una cohorte de enfermos con FRDA con agudeza visual

normal, mostrando estos la existencia de un deterioro en la construcción espacial y la percepción conceptual, que los autores explican por una falta de entrenamiento de las estructuras cerebelosas implicadas en determinadas tareas espaciales como consecuencia de la enfermedad (863).

La agudeza visual mejor corregida (AVMC) se modifica muy poco, sabemos que la mayoría de las enfermedades mitocondriales presentan una afectación sobre todo en los pequeños axones del haz papilomacular, que es donde se encuentra el substrato de la visión central, el color y la sensibilidad al contraste de alta frecuencia (864-867), pero en la FRDA aunque es una enfermedad mitocondrial, se caracteriza porque el haz papilo-macular está preservado(848,864,868,869), por lo que la pérdida de agudeza visual no es lo común (861), o bien ocurre muy tarde (848,869-871). A lo largo de una media de 4,4 años de seguimiento, se ha visto que la agudeza visual con un contraste del 100% disminuye con una progresión de 0,37 letras/año (872) como consecuencia de atrofia óptica, degeneración retiniana o ambas causas (855).

En el CV conocemos tres patrones de afectación que van desde una sensibilidad reducida en una región paracentral, que se puede seguir por defectos concéntricos superiores y/o inferiores, hasta llegar a una reducción general y concéntrica de la sensibilidad en las fases avanzadas (848,869-871).

En la tomografía de coherencia óptica (OCT), es importante el estudio de la capa de fibras nerviosas retinianas peripapilar (CFNRp). Todos los estudios de OCT que se han hecho en la FRDA, que realmente son muy pocos, observan una disminución estadísticamente significativa del grosor medio de la CFNRp en comparación con el grupo control (848,869-871). El grupo de Seyer et al (850) y trabajos previos de nuestro grupo también analizaron los cuadrantes de la CFNRp, señalando que en pacientes con FRDA existía una disminución significativa del grosor en todos los cuadrantes de la CFNRp con respecto a los controles, que, desde el mayor hasta el menor grado de afectación, se correspondieron con los haces papilomaculares inferior, superior, nasal y temporal. Solo nuestro grupo (871) analizó la CFNRp por sectores horarios, encontrando que todos los sectores estaban estadísticamente disminuidos con respecto al grupo control, tanto en la exploración basal como en la de seguimiento, excepto para el sector H8 en la exploración basal. Por otro lado, una comparación entre las exploraciones basales y de seguimiento en pacientes con FRDA mostró una disminución significativa en el sector H7 durante el seguimiento, lo que podría corresponder a la progresión de la enfermedad. El estudio de la CFNRp por sector podría ser importante debido a la distribución retinotópica de los axones retinianos (873,874).

Los hallazgos de OCT también se han correlacionado con la discapacidad neurológica medida en diferentes escalas clínicas, Fortuna et al (848), Noval et al (869) y Dag et al (870) correlacionaron el grosor medio de la CFNRp con la escala ICARS; Noval et al (869) y Seyer et al (850) correlacionaron el grosor medio de la CFNRp con la escala FARS; y Thomas-Black et al (875) y trabajos de nuestro grupo (876) correlacionaron el grosor medio de la CFNRp con la Escala para la Evaluación y Calificación de la Ataxia (SARA), encontrándose una correlación entre el grosor medio de la CFNRp y la edad de inicio de la FRDA (848,850,875).

También se ha visto que existen múltiples correlaciones entre los parámetros de la OCT y la SARA, especialmente en los cuadrantes temporal e inferior y los sectores H7-H11 de la CFNRp (871). De tal forma que encontramos una menor afectación en el cuadrante temporal y el sector H8, correspondiente al haz papilomacular, asociado al sistema parvocelular, considerando que esto podría explicar por qué la agudeza visual corregida (AVMC) no se ve afectada hasta etapas posteriores de la enfermedad (871). Ya que la afectación se concentra fundamentalmente en los cuadrantes superior e inferior de la CFNRp, esto sugiere una contribución preferente de las células ganglionares en parasol de la retina, que se proyectan a la vía magnocelular (células M), por lo que estas neuronas se ubican fuera de la macula y no contribuyen específicamente a la AVMC (877).

Además, trabajos de nuestro grupo (871) encontraron en el análisis de la curva aROC que el mejor parámetro para distinguir entre pacientes con FRDA y controles era el grosor medio de la CFNRp, con un punto de corte de 80,5 μm (sensibilidad=100%, especificidad =87,5% AUC=0,984). Valores inferiores a este valor correspondería a pacientes con FRDA, por tanto, el grosor promedio de la CFNRp sería un parámetro muy importante por su valor diagnóstico (Figura 28).

El complejo de células ganglionares (CCG) de la retina ha sido muy poco estudiado en la FRDA. Dag et al (870) encontraron que el grosor promedio de este complejo en las áreas maculares superior e inferior estaba disminuido, nuestro grupo al dividir las regiones maculares superior e inferior en seis áreas, pudo demostrar con gran exactitud que todas las áreas a excepción de la superotemporal estaban disminuidas de grosor en comparación con el examen basal del grupo control (871) y seis meses después dicha disminución de grosor se extendió también a la zona superotemporal, haciendo pensar que dicha situación se debía a la progresión de la enfermedad (878). Esta disminución de grosor en la OCT del CCG podría ser debido a una afectación generalizada de las células ganglionares de la retina como dianas específicas de la neurodegeneración producida por las mitocondrias (848,853,879,880), ya

que, en la FRDA, los axones de las células ganglionares se afectarían por el hecho de tener más cantidad de mitocondrias que están situadas en la CFNRp. Por otro lado, solo nosotros (871) hicimos el estudio de la correlación entre CCG y la SARA, encontrando que la mayor parte de las mediciones presentaban una correlación negativa con dicha escala y por tanto los pacientes con más discapacidad neurológica también tenían un menor grosor del CCG de la retina.

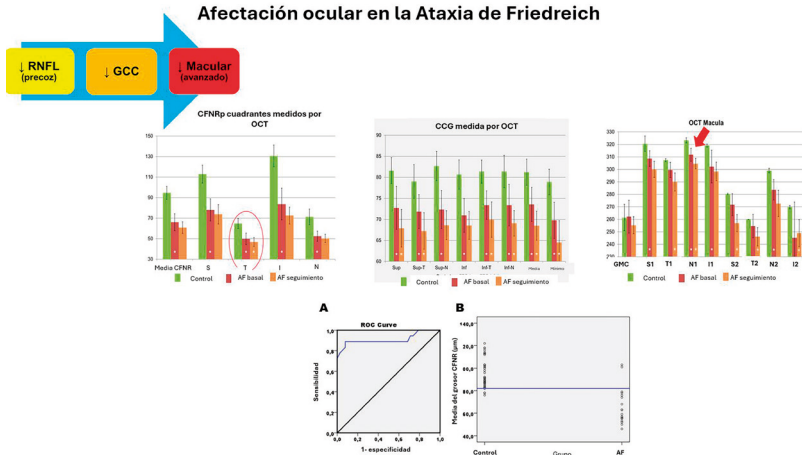


Figura 28. Cambios estructurales tanto en el área macular como en la CFNRp en los diferentes estadios de la enfermedad y su potencial diagnóstico analizado mediante curvas ROC. Tomada y modificada de Diagnostics 2020, 10(2), 75 (871).

Con respecto a la mácula muy pocos investigadores han analizado la evolución de esta en la FRDA, Noval et al (869) refirieron un grosor y volumen normales, mientras que Dag et al (870) describieron un grosor foveal disminuido que según Seyer et al (850) en sus trabajos correspondía con una disminución de grosor macular y ambos autores lo correlacionaron con una progresión en la enfermedad. Nuestro grupo (871) ya había descrito que en el estudio de seguimiento de estos enfermos con FRDA existía una disminución del grosor macular que progresó significativamente en diferentes áreas maculares (871) en comparación con el grupo control, situación que aseguró la afectación macular en esta enfermedad, los estudios de nuestro grupo describieron una correlación entre el grosor macular y la discapacidad neurológica medida con la puntuación de SARA, describiéndose una correlación inversa en las áreas superior y temporal del anillo macular interno, tanto en las exploraciones iniciales como en las de seguimiento y en el anillo macular interno superior, el volumen cúbico y el grosor cúbico medio en la exploración de seguimiento. En general estos resultados sugieren que los cambios de la mácula medidos por OCT podrían ser típicos de los últimos estadios de la FRDA y estar implicados en la discapacidad

visual en estos pacientes. Por tanto, los cambios de la macula serían un signo de progresión de la FRDA, que la OCT permite evaluar (850) pudiendo concluir que un menor grosor de la mácula se corresponde con una mayor discapacidad neurológica (845).

Por tanto, en la FRDA se observaría una afectación secuencial según las mediciones de la OCT, caracterizada inicialmente por la disminución del grosor de la CFNRp, seguido por una pérdida de células ganglionares retinianas inducida por la muerte axonal, que conduciría al adelgazamiento macular observado en las fases tardías de la enfermedad (845).

Aunque los estudios histopatológicos y experimentales en la FRDA son escasos, se ha podido comprobar que en la FRDA las células CGR, EPR y los fotorreceptores pueden estar alterados, e incluso pueden generar manifestaciones oftalmológicas como retinosis pigmentaria y neuropatía óptica. Según los trabajos de Crombie et al (881), se detectaron atrofia óptica y pérdidas celulares del EPR en tejidos de pacientes con FRDA, sin embargo, no pudieron demostrar cambios patológicos propios del EPR. Tampoco el análisis de las células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) derivadas de células del EPR de pacientes con FRDA no mostró actividad significativa de fosforilación oxidativa ni cambios de fagocitosis. En este estudio también se analizaron retinas de modelos animales de ratón con FRDA (881). Estos modelos, YG22R e YG8R contenían FXN humano, pero no reproducían las observaciones realizadas en la retina humana como la pérdida de CGR.

Otro estudio fue realizado en un modelo murino de FRDA basado en la inhibición de la Frataxina (FXN) mediante interferencia por ARN para generar ratones FRDAkd (882). En este modelo, los ratones desarrollaron mitocondrias anormales y presentaron alteraciones cardíacas y del sistema nervioso parecidas a las observadas en pacientes con FRDA. En este estudio, se analizó la retina de animales FRDAkd mediante microscopía electrónica de transmisión y se observó una alteración de los fotorreceptores y un aumento significativo de las células epiteliales pigmentarias degeneradas. Dado que la alteración de los fotorreceptores se correlaciona con la discapacidad visual (883), los resultados de Chandran et al podrían sugerir que la delección de FXN podría estar relacionada con la degeneración neuronal retiniana (882).

Esclerosis Lateral Amiotrófica

La ELA se define como un trastorno neurodegenerativo caracterizado por una parálisis muscular progresiva que refleja la degeneración de las motoneuronas en la corteza motora primaria, el tronco cerebral y la médula espinal. Se presenta con síntomas inespecíficos como debilidad en extremidades, fasciculaciones y fatiga, que pueden comprender tan-

to síntomas de la neurona motora superior como de la inferior, pero que además puede presentar síntomas de afectación bulbar. En la ELA, se produce por tanto una combinación de síntomas de las neuronas motoras superiores (NMS) y de las inferiores (NMI) (884–886). Esta situación implica debilidad y rigidez muscular, reflejos hiperactivos y algunas veces cambios emocionales (886–888). Cuando la enfermedad comienza en las extremidades el inicio se conoce como espinal, que es lo más habitual, aunque un 25% de los pacientes puede tener un inicio bulbar, lo que implica un peor pronóstico (889). Esta enfermedad en su inicio es asimétrica, así como en la propagación de la disfunción de la NMS y la NMI, constituyendo una enfermedad heterogénea al no manifestarse todas las formas de la misma manera, lo cual constituye un auténtico problema para su clasificación (890). Aunque la enfermedad en sí misma se ha considerado como una patología motora, sin embargo, las pruebas de neuroimagen han podido demostrar que también se afectan otras áreas no motoras por la existencia de una atrofia cerebral global, disminución en la densidad de la sustancia gris y alteraciones regionales de la sustancia blanca (890–895), esto hace que la alteración de todas estas áreas lleve a cambios cognitivos y conductuales (891,894), caracterizados por una disfunción ejecutiva con pérdida leve de memoria durante el curso de la enfermedad que se ha encontrado en un 50% de los pacientes con ELA (895,896).

Se han descrito distintos factores de riesgo implicados en la ELA (888,897), entre los que se encuentran el tabaco (898), los pesticidas (899–901), los metales pesados (901–904) y las ondas electromagnéticas de baja frecuencia (905). Así mismo las personas con fenotipo hipermetabólico (906–909) y los deportistas (888,910) presentarían un mayor riesgo de ELA. También se ha visto que un índice de masa corporal bajo puede inducir que la enfermedad progrese, y se reduzca la supervivencia de los pacientes (911,912). Otros factores influyentes son la hiperlipemia (913) y los alimentos ricos en grasas y glutamato (914,915). Por el contrario la progesterona y los estrógenos serían protectores (909,916).

La excitotoxicidad por glutamato tiene un efecto neurotóxico cuando se acumula en las sinapsis (917), como ha podido ser demostrado en pacientes con ELA que presentaban afectación de medula espinal y corteza motora y también en el modelo murino transgénico de superóxido dismutasa 1 (SOD1), en los que se observó disminución de los receptores de glutamato (GluR) en astrocitos, lo que provoca la acumulación extracelular de glutamato generándose una sobreestimulación de los GluR y la consiguiente muerte de las neuronas por excitotoxicidad (918–920).

En la ELA también se han detectado alteraciones de la función mitocondrial, tales como fragmentación y agregación (921,922), exis-

tiendo un aumento de las crestas, inflamación y fragmentación de las mitocondrias de las neuronas motoras espinales, así como de los axones proximales del musculo esquelético en los tejidos afectados de ELA (923). El aumento de la enzima SOD1 mal plegada en las mitocondrias de la medula espinal del modelo murino es considerado como la causa fundamental en la disfunción mitocondrial y los agregados de la SOD1 se ha visto que pueden interactuar con la proteína que regula la apoptosis Bcl-2, generando la cascada apoptótica y dando lugar al deterioro neuronal y la degeneración neuromuscular (923).

También se han descrito defectos en el transporte axonal tanto retrógrado como anterógrado que han sido también apreciados en el modelo murino de SOD1 mutante, detectado por la acumulación de estructuras alteradas como mitocondrias, neurofilamentos y autofagosomas, en los axones de las neuronas motoras espinales (888). Del mismo modo también se han visto mutaciones en los genes de la dineína en estos modelos animales. Estas dineínas son las responsables del transporte de mitocondrias y autofagosomas y por tanto su alteración conduce a la acumulación de estas estructuras en el axón (924).

Los acúmulos anormales de proteínas constituyen un importante papel en la patogenia de la ELA, el sistema ubiquitina-proteasoma, encargado de la reparación y eliminación de las proteínas anómalas tiene un papel fundamental en la ELA, siendo las inclusiones reactivas a la ubiquitina características de esta enfermedad, (919,925), así las inclusiones de TDP-43 y p62 son típicas de esta patología (926).

También se ha detectado un aumento del daño oxidativo por radicales libres en biopsias llevadas a cabo en pacientes de ELA, así como en muestras de LCR, suero y orina (927). Este daño oxidativo afecta también al ARN situación que ha sido demostrada tanto en biopsias humanas de SNC con ELA como en modelos murinos de SOD1 (928) . Las alteraciones en las reacciones redox son una de las primeras teorías surgidas de como las mutaciones en la SOD1 pueden causar daños citotóxicos (929) y con la tomografía por emisión de positrones PET, se ha podido correlacionar como el incremento del estrés oxidativo determina el aumento de la gravedad en la ELA (930).

Sabemos que la neuroinflamación es un proceso que se da en las enfermedades neurodegenerativas, provocando la reactivación de las células de astroglia y microglía (448), concretamente en la ELA se ha observado como la reactivación de estas células influye en el daño y secundariamente en la muerte de las neuronas motoras (931-933). El proceso de activación crónica de la macro y microglía por todo lo explicado anteriormente como los acúmulos proteicos y el estrés oxida-

tivo, van a provocar un daño continuo que podría incrementar el daño neuronal (932). La proteína SOD1 es conocido que puede ser toxica para las neuronas motoras cuando la microglía activada está en dicha situación a través de un mecanismo en el que se involucra al receptor Toll (CD14-TLR) que provoca un aumento de los radicales libres (934). Esta activación glial así como la aparición de linfocitos se ha podido observar también en los modelos murinos de ELA (mutantes SOD1) (935,936) y en pacientes con ELA (M. R. Turner et al., 2004), en ambas especies lo que ocurre es que la SOD1 mutante hace que la microglía produzca más citoquinas proinflamatorias IL-18 y TNF- α (938) así como mediadores inflamatorios como la COX-2 (939) y el ON, que darán lugar a la apoptosis de las neuronas motoras a través de la activación de Fas (940). También TDP-43 puede producir activación de la microglía a través del receptor de superficie CD14 que estimula las vías NF-kB/AP-1, así como el inflamasoma, pudiendo dar lugar a una cascada neurotóxica que lleva a la muerte de las neuronas motoras (941).

La astrogliosis en los modelos de ELA parece ser debida a mutaciones en los genes C9orf72, FUS, SOD1 y TARDBP (942). Los astrocitos pueden liberar ATP, generando la activación microglial a través de receptores purinérgicos (P2X7) (943) e incluso liberar TGF- β 1 inactivando la microglía, lo cual elimina los efectos positivos protectores de estas células, acelerando por tanto la progresión de la enfermedad (944). Todos estos mecanismos ponen de manifiesto la importancia que tienen las células de macro y microglía para el desarrollo y progresión de la enfermedad.

Con respecto a la relación de esta enfermedad con el ojo, si bien la ELA afecta a las neuronas motoras, médula espinal, cerebelo y extensas áreas cerebrales, también el sistema visual se ve afectado incluyendo vías oculomotoras y visuales, pero a pesar de ello, los pacientes no suelen caracterizarse por presentar molestias visuales y debido a esto no existen muchos estudios centrados en la vía visual, hasta el momento actual que han surgido investigaciones desde que la retina como ventana al cerebro se ha constituido en un foco de investigación relevante (945), al poder ser detectados sus cambios mediante la tomografía de coherencia óptica.

Con respecto a las alteraciones oculomotoras, en el inicio bulbar en comparación con el espinal, existe un aumento de la dismetría sacádica y las persecuciones suaves anormales en rueda dentada, lo que sugiere sobre todo una disfunción de las conexiones cerebelosas del vestíbulo, especialmente en la enfermedad de inicio bulbar (946). En estudios histopatológicos post mortem de enfermos de ELA, se ha visto pérdida celular en la sustancia negra y en el núcleo intersticial rostral del fascículo longitudinal medial, lo que indica que la afectación de las sacadas

verticales podría corresponder a otro tipo clínico diferente (947). Estos cambios en la función oculomotora de la ELA podrían ser de gran importancia en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la enfermedad considerándose incluso como un prometedor biomarcador (948).

Los músculos extraoculares y sus neuronas se conservan en la ELA, mientras que los de las extremidades tienen retracción axonal en las uniones neuromusculares en la vía de señalización Wnt, donde se ha podido ver tanto en pacientes de ELA como en el modelo murino la existencia de patrones diferenciales de expresión para las isoformas Wntl y Wnt3a en los músculos extraoculares, lo que sugiere que en los enfermos de ELA esta vía está conservada y sin embargo se desregula en los músculos de las extremidades desarrollando posteriormente la enfermedad (949).

La alteración de la vía visual se puede estudiar con diferentes pruebas, que en conjunto nos dan una buena información global.

En los potenciales evocados visuales (PEV), aunque la latencia y las amplitudes de las ondas en la mayoría de los trabajos parecen estar dentro de la normalidad en los enfermos de ELA (950,951), sin embargo, muestran un retraso anormal en las latencias N9-N13 y N13-N19, si bien no pudo verse relación alguna entre estas alteraciones y la duración ni la gravedad de la patología (950). El componente P1 se observó ausente y el P300 con retraso y atenuación (952). Posteriormente los estudios electrofisiológicos pusieron de manifiesto la participación cortical en áreas visuales, con alteración de los componentes sensoriales tempranos de los PEV (952).

La sensibilidad al contraste (SC) ha mostrado resultados diferentes, unos autores han detectado sensibilidad reducida en ELA con la mutación C9orf72 (953) y en otro estudio no se detectó alteración alguna (954).

La agudeza visual (AV) también ha dado resultados contradictorios unos estudios encontraron disminución tanto para la AV de alto y bajo contraste (955) y otros entre los que nos incluimos no encontraron diferencias en la AV de alto contraste (954,956,957), ni en la AV de bajo contraste (956).

El campo visual (CV) es problemático debido a la baja fiabilidad de los resultados como consecuencia de las dificultades motoras que tienen los pacientes con ELA. Nosotros consideramos, por tanto, que no es una prueba adecuada para este tipo de enfermos (957).

Tomografía de Coherencia Óptica (OCT). Los estudios realizados en pacientes con ELA han demostrado que las retinas de estos enfer-

mos presentan cambios. Utilizando la SD-OCT de alta resolución, se ha podido comprobar que existe una reducción del grosor macular total medio de la capa de fibras nerviosas retinianas peripapilares (CFNRp) y en la capa nuclear externa (CNE) (958), lo que sugiere la existencia de una neurodegeneración retiniana, que anteriormente había sido descrito como una disminución del volumen macular total utilizando SD-OCT (954). El 37,5% de los enfermos con ELA mostraron un grosor promedio de la CFNRp por debajo del primer percentil, estando además afectados los haces temporal y papilomacular. Además, se pudo comprobar que tanto el grosor macular total como el grosor de la CFNRp se correlacionaban inversamente con el tiempo de evolución de la ELA (954).

Nuestros estudios en pacientes de ELA temprana con inicio espinal han podido evidenciar un aumento significativo del grosor macular en las áreas temporal e inferior del anillo macular interno en comparación con los controles sanos, pudiendo deberse estos cambios a la activación microglial en el proceso neuroinflamatorio en curso (957,959). Otro estudio demostró que solo la CFNRm presentaba una disminución del grosor macular significativo medido con SD-OCT, en comparación con los sujetos control, que pudo correlacionarse positivamente con las pruebas de función pulmonar (960).

Solo un estudio ha encontrado adelgazamiento de la CNE de la retina (958), lo que sugiere afectación de los fotorreceptores lo cual podría explicar la alteración subclínica de la AV que pueden presentar algunos enfermos (955). también se ha podido ver con SD-OCT, que los vasos retinianos de los enfermos de ELA tienen un grosor mayor de la pared externa que los controles (958), exactamente igual que en las alteraciones microvasculares encontradas en el cerebro y la médula espinal del modelo de murino de ELA que preceden a la degeneración de las neuronas motoras (961).

También se ha observado en los enfermos de ELA, la existencia de una correlación directa entre el grosor retiniano y la anisotropía fraccional del tracto corticoespinal (962), lo que ha sugerido que los cambios retinianos podrían estar relacionados con el daño de la sustancia blanca en el tracto corticoespinal, pudiendo constituir un posible biomarcador en la ELA.

Aunque varios grupos hemos demostrado la disminución del grosor de la CFNRp en pacientes con ELA, pero sin patología ocular (957,963,964), existe controversia sobre su correlación con los valores de la escala de clasificación funcional revisada de la ELA (ALSFRS-R). En un estudio del grosor de la CFNRp en cuatro cuadrantes, el grosor promedio de esta mostró una correlación positiva significativa con la

puntuación de la ALSFRS-R (964), mientras que el grosor de la CFNRp en el sector inferior fue negativo (957). Al hacer un análisis más detallado, dividiendo la papila en doce sectores horarios, los sectores H5 y H6 presentaron una correlación directa significativa positiva, y el H8, una correlación inversa significativa de la CFNRp con los valores de la ALSFRS-R (957). También el grosor retiniano total se correlacionó negativamente con la puntuación de la ALSFRS-R (958). Los estudios de seguimiento de enfermos de ELA, llevados a cabo con OCT han sido escasos y los que se realizaron en pacientes de ELA temprana de comienzo espinal (basales) que fueron seguidos y explorados meses después de la primera exploración, por nuestro grupo con SD-OCT, mostraron una disminución significativa del grosor macular en las áreas inferiores del anillo macular interno y externo, así como una disminución significativa del grosor de la CFNRp en los cuadrantes superior e inferior, en comparación con los valores basales (957) (Figura 29).

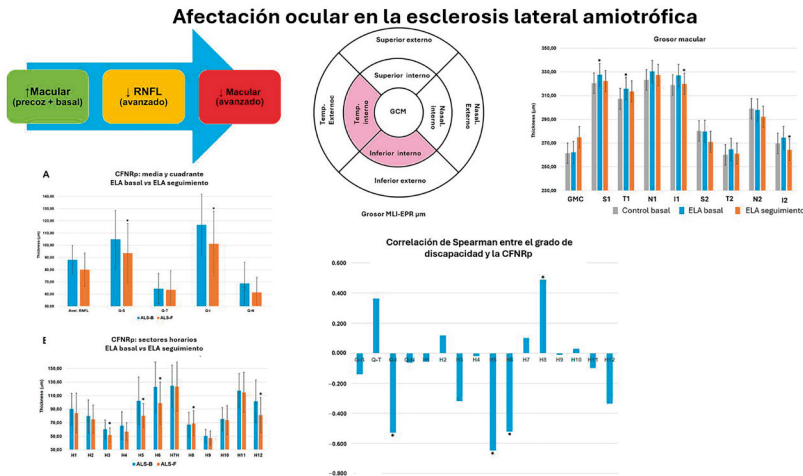


Figura 29. Cambios estructurales tanto en el área macular como en la CFNRp en los diferentes estadios de la enfermedad y su correlación con la escala de discapacidad. Tomada y modificada de Brain Sci. 2019 Nov 24;9(12):337(957).

Una característica muy importante de la enfermedad de la ELA es la asimetría, pudiéndose detectar como el ojo izquierdo (OI) de estos pacientes, tras realizar el ajuste por multiplicidad, muestra una disminución significativa del grosor de la CFNRp en el cuadrante nasal en comparación con el mismo grosor del cuadrante correspondiente del ojo contralateral, derecho (OD) (964). En nuestro estudio de seguimiento (957) en los pacientes basales, observamos asimetrías interoculares significativas en ciertas áreas entre el OI, que siempre fueron más delgadas y el OD, concretamente en el OI, el cuadrante nasal inferior del complejo de células ganglionares maculares y los sectores horarios H7 y

H19 de la CFNRp, fueron significativamente más delgados que en el OD y en los pacientes con ELA, tanto el cuadrante nasal superior del complejo de células ganglionares macular como el cuadrante temporal y los sectores horarios H8 y H19 de la CFNRp, fueron significativamente más delgados en el OI que en el OD. Estos hallazgos son muy importantes ya que ponen de manifiesto que la asimetría del SNC se da también a nivel de la retina y por tanto no es solo exclusiva del sistema motor (964). Curiosamente las medidas que se obtienen tras la exploración con OCT son variables y esto se debe bien a los diferentes estadios de la enfermedad de los pacientes con ELA que se incluyen en los estudios, la propia naturaleza heterogénea de la enfermedad en si misma (962) o incluso el escaso número de pacientes que pueden ser incluidos en los estudios debido a que la mayoría no tienen problemas visuales. A pesar de todo la mayoría de los investigadores que han trabajado en este problema han detectado cambios en el grosor retiniano y por tanto hoy día se considera como una realidad que los cambios en el grosor de la retina constituyen un potencial biomarcador de neurodegeneración y progresión de la enfermedad y la OCT una herramienta útil para su estudio (957,962,964). No obstante, hay que tener en cuenta que estos estudios son recientes y como he dicho no son homogéneos por las diferencias en el grado de la enfermedad, el tiempo de evolución, la edad de los enfermos y las puntuaciones de la ELA de los pacientes. Por otro lado, las diferentes tecnologías de los aparatos de OCT dificultan la comparación de los resultados obtenidos en los diferentes estudios que además todavía son escasos y es necesario que se hagan más para poder contestar cuestiones, que aún carecen de respuesta, como donde surgen los cambios en la retina por vez primera, que subgrupos de pacientes presentan fenotipos retinianos y si estos evolucionan con el tiempo. Esto significa que son necesarios más estudios que nos permitan determinar si el grosor de la retina podría ser una medida precisa para darnos una información clínica útil sobre la progresión de la enfermedad y si las diferentes mutaciones genéticas causantes de la ELA cursan con diferentes modificaciones en la retina. A pesar de todo lo dicho, el uso actual de la OCT en la ELA, podría ser una prueba recomendada dentro de las técnicas diagnósticas en dicha enfermedad (876).

Por tanto, la respuesta a la pregunta inicial de si la retina es capaz de dar información después de analizar dos enfermedades tan alejadas de la vía visual, es que sí y que a través de técnicas de diagnóstico como la OCT obtenemos una información medible de la retina en cada ojo independientemente de que existan cambios funcionales clínicos, aportando además información relevante a lo largo del tiempo sobre la progresión de la enfermedad.

4.16.- De las explicaciones referidas hasta aquí, parece que existen unas células muy implicadas en los cambios que se detectan en la retina con OCT y que también su presencia y acciones se dan en otras enfermedades neurodegenerativas como las que aquí se han presentado. La pregunta en concreto es ¿Qué papel tienen estas células de microglía en la EA?

En el capítulo de los mecanismos patogénicos de la EA ya hablamos de la hipótesis amiloide y vimos como los depósitos de β -Amiloide generaban mecanismos que conducían a la patología de Tau, en la que se producía disfunción sináptica, inflamación, pérdida neuronal y demencia (965). Tras el daño inflamatorio agudo, las células gliales cerebrales generan una respuesta para reparar el tejido, pero si ese estímulo se mantiene, se provoca un estado inflamatorio crónico que da lugar a su disfunción seguido de la lesión y de la pérdida neuronal (966,967). Sabemos que la inflamación es un proceso muy importante para el desarrollo de la EA (968) y que el aumento de los depósitos de β -Amiloide inducen la activación de los astrocitos y la microglía (507) liberando mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios, que conducen a un estado de inflamación crónica en el tejido. Esta inflamación además de generarse como respuesta a dichos depósitos también puede dar lugar, por mecanismos de retroalimentación a más depósitos de β -Amiloide, debilitando a su vez los mecanismos responsables de su eliminación (969). Los oligómeros solubles y fibrillas de β -Amiloide pueden reaccionar a diversos receptores que son expresados por las células de microglía como CD14, CD36, CD47, integrina α 681, receptor depurador de clase A, receptor para productos finales de la glicosilación avanzada (RAGE) y los TLR (970). Concretamente este último receptor es muy importante como receptor de superficie celular para β -Amiloide en las células endoteliales, neuronas y microglía, habiéndose demostrado la existencia de una mayor expresión en estos tipos celulares en la EA (971). La interacción de la β -Amiloide con este receptor de superficie causa estrés oxidativo en las neuronas, potencia la respuesta inflamatoria de la microglía y participa en el transporte inverso de la β -Amiloide a través de la barrera hematoretiniana en las células endoteliales (972). La unión de β -Amiloide a CD36 promueve la fosforilación y activación de TLR4 y/o TLR6, dando lugar a la producción de citoquinas y quimiocinas inflamatorias (970). Otra vía alternativa descrita para la señalización intracelular por la unión de β -Amiloide a la microglía es la activación del inflamasoma NLRP3 (973,974). El inflamasoma es un complejo proteico intracelular, cuyo ensamblaje y activación regulan la activación de la caspasa-1, que cataliza la escisión y activación de las citoquinas proinflamatorias de la familia IL-18, promoviendo su secreción biológicamente activa, que a su vez podrían inducir la dege-

neración neuronal (975). La activación del inflammasoma NLRP3, a su vez reduce la fagocitosis de β -Amiloide por la microglía aumentándose por tanto estos depósitos y contribuyendo al desarrollo de la EA (975) .

Las células de microglía son fundamentales para el funcionamiento normal de las neuronas en el SNC ya que proporcionan el soporte trófico a las neuronas y regulan las sinapsis. Si el comportamiento de estas células está alterado se podría inducir la degeneración neuronal en la EA (976). Durante el desarrollo embrionario, la microglía participa en la eliminación de las sinapsis y estos mecanismos pueden reactivarse de forma aberrante en el cerebro envejecido contribuyendo a la pérdida de estas en la EA. Esta pérdida de sinapsis en hipocampo y cortezas de asociación es típico de la EA temprana y se ha correlacionado intensamente con el deterioro cognitivo (977). En el desarrollo normal del cerebro, las proteínas del complemento participan en la eliminación de sinapsis anómalas que expresan C3 y la unión a CR3 en la microglía, lo que resulta en la fagocitosis microglial de la sinapsis (976,978). Estos componentes están regulados a la baja en el cerebro adulto sano, pero no así en los cerebros envejecidos donde CLq y C3 tienen una alta regulación positiva y se depositan en las sinapsis, sobre todo del hipocampo que sabemos es la zona más vulnerable a la pérdida de sinapsis en la EA (979). Esto resalta la importancia de la regulación del complemento para el mantenimiento sináptico normal (976). Se ha observado una regulación positiva en las proteínas del complemento (C1q, C3 y C4) localizadas en las placas seniles o neuríticas (977).

Las células de microglía pueden regular las sinapsis a través de otros mecanismos, liberando el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) se induce la poda sináptica. Sin embargo, la disminución de este factor en la microglía provoca deterioro del aprendizaje y de la memoria (980). La activación del receptor de la fractalquina (CX3CR1) en la microglía aumenta la fuerza sináptica y su deficiencia produce una menor plasticidad sináptica en el hipocampo (981,982).

Se ha descrito que, en las fases avanzadas de la EA, se produce la destrucción de los axones, dendritas y sinapsis, en la cual la microglía tiene un papel muy importante (969). En cerebros con EA se ha visto microglía reactiva colocalizada con las placas amiloides, y los astrocitos reactivos se acumulan alrededor de las placas seniles junto a la microglía activada (793). En el cerebro, astrocitos y microglía son capaces de capturar β -Amiloide para su degradación (983). En pacientes de EA, los astrocitos de la corteza entorrinal acumulan β -Amiloide, correlacionándose positivamente con la progresión de la EA (984). Estas células también pueden inducir a la microglía a fagocitar β -Amiloide mediante la regulación de la liberación de la ApoE y la proteína de casete de unión

a ATP (ABCA). Estudios *in vitro* han demostrado que la fagocitosis microglial de β -Amiloide es más eficaz en presencia de sobrenadantes derivados de astrocitos (985). En la EA se ha visto que las mutaciones en ABCA7, pueden causar una pérdida de la actividad del receptor, lo que resulta en una reducción de la función fagocítica de la microglía (976). La senescencia en la microglía puede aumentar su sensibilidad a los estímulos inflamatorios, fenómeno conocido como cebado (793) y disminuir su capacidad fagocítica debido a la pérdida de su facilidad para reconocer dianas fagocíticas (986), situaciones que en la EA pueden dar lugar a la disminución GDX de la plasticidad sináptica (986,987).

En la EA los depósitos de β -Amiloide atraen y activan a la microglía como ya se ha explicado y la proliferación de microglía alrededor de las placas podría ser una línea de defensa para limitar el crecimiento de esta, si bien estas células que rodean la placa han perdido su capacidad para eliminar el amiloide (967) probablemente como consecuencia de su exposición mantenida al proceso inflamatorio, como se ha visto en el cerebro de pacientes de EA, donde la microglía presenta una reducción en la expresión de beclina1, proteína asociada con la autofagia, produciéndose la interrupción de la fagocitosis y del reciclaje de sus receptores fagocíticos CD36 y TREM2 en la microglía (988). También mutaciones en TREM2 disminuirían la fagocitosis microglial induciendo pérdida de la homeostasis tisular (989), siendo las mutaciones erróneas de TREM2 de gran riesgo para sufrir la EA (990,991).

También es conocido que las placas de β -Amiloide produce un entorno inflamatorio con activación crónica de la astrogliá y microglías situadas alrededor, pudiendo estas últimas células liberar micro vesículas con moléculas bioactivas como IL-1 β , proteasas y MHC-II, que modulan la actividad de las células neuronales y no neuronales estando en los pacientes de EA sus niveles muy altos en el LCR (992). Estas vesículas extracelulares pueden ser aisladas de diferentes fluidos orgánicos como ya fue tratado con anterioridad y servir para el diagnóstico de la enfermedad. Del mismo modo. en los EA se ha observado una sobreexpresión de iNOS como consecuencia de la estimulación de las citocinas en la microglía y los astrocitos lo que da lugar a altos niveles de óxido nítrico (ON) (993), el cual puede interactuar con las cascadas de señalización y regular la transcripción génica afectando la respiración mitocondrial o induciendo la muerte neuronal (797). También el ON puede promover la nitración de la β -Amiloide aumentando su agregación (793).

En la EA tardía, la acumulación de β -Amiloide y ON daña las células de los vasos sanguíneos cerebrales provocando la angiopatía amiloide cerebral, los vasos dañados pueden dificultar la neurogénesis de las

células madre neuronales en la zona subventricular y el hipocampo, impidiendo el procesamiento y almacenamiento de la memoria (994,995).

También ha sido sugerido que las células gliales en la EA se relacionan con el receptor de potencial transitorio miembro 2 de melastatina (TRPM2). Este receptor además de regular la plasticidad sináptica y la activación de las células gliales también modula la inflamación y el estrés oxidativo (996). El canal TRPM2 puede ser activado por la β -Amiloide y la activación de estos canales en la microglía y astrogliá generan una sobrecarga de Ca^{2+} y por tanto más inflamación y estrés oxidativo, lo cual produce disfunción mitocondrial con más aumento de Ca^{2+} , acumulación de β -Amiloide, disfunción del receptor de glutamato y finalmente alteración de la plasticidad neuronal y demencia (996).

Por tanto y para resumir, es necesario el buen estado de las células de microglía y astrogliá, fundamentales para el correcto funcionamiento del SNC, debido a las múltiples funciones en las que estas células están implicadas, pues cuando se alteran y son incapaces de mantener el funcionamiento fisiológico normal del cerebro, su desregulación propicia una situación de inflamación crónica, en la que aumentan los depósitos de β -Amiloide y los oligómeros, que conducen a un mayor estrés oxidativo en las neuronas y llevan progresivamente a su disfunción, la lesión y la pérdida neuronal, a través de la activación de diferentes vías, tales como: la activación del inflammasoma, la regulación de la caspasa 1, la reducción de la fagocitosis, la eliminación de los depósitos proteicos, la activación del complemento, y la disminución de las sinapsis en hipocampo y corteza de asociación. Todo lo anterior junto a la disminución de BDNF y al déficit de fractalquina nos conduce a una menor plasticidad sináptica en hipocampo, provocando la destrucción de axones, dendritas y sinapsis. Por otro lado, la activación crónica microglial con menor actividad fagocítica, secreta al medio extracelular microvesículas con moléculas bioactivas, que acaban generando más citocinas, más iNOS y por tanto más ON, que junto al daño vascular cerebral que provoca la angiopatía amiloide, induce el déficit de neurogénesis en las células madre neuronales subventriculares y del hipocampo, lo cual conduce a la alteración de la memoria. Además, el exceso de Ca^{2+} junto a la inflamación, favorece los depósitos de β -Amiloide que a su vez altera la regulación del glutamato, favoreciéndose la alteración de la plasticidad neuronal, que finalmente lleva a la demencia.

5

CONSIDERACIONES FINALES

Los hallazgos que aquí se exponen, son consistentes con los estudios histopatológicos de los ojos humanos con EA, que consideran que los cambios en el espesor de la retina pueden ser consecuencia de la degeneración neuronal y de los procesos inflamatorios inducidos por los acúmulos proteicos de la retina en la EA que preceden a los depósitos en el cerebro.

Toda la información obtenida, ha sido posible gracias a la aplicación de una nueva metodología aplicada, que implica la normalización espacial de los datos obtenidos mediante OCT y la corrección de mediciones de espesor para la inclinación global, de curvatura y local en cada capa de la retina.

Nuestros datos han podido mostrar que los valores del grosor de la CFNR macular y del volumen macular total medidos con OCT, tienen una sensibilidad y especificidad altamente significativas para poder diferenciar a los pacientes de EA leve de los sujetos sanos y, por tanto, se puede decir que la primera zona de la retina en afectarse en la EA leve es la mácula y a medida que progresa la neurodegeneración se va produciendo la disminución significativa del grosor de la CFNR peripapilar.

Una característica relevante que expresa la retina de los pacientes con EA es la diferente rugosidad que presentan las capas retinianas, comparativamente con los sujetos normales de la misma edad. Esta diferencia de textura puede ser medida a través de su dimensión fractal, que además se correlaciona con el grado de deterioro cognitivo, la agudeza visual y la edad del paciente. Si bien la dimensión fractal es una medida matemática compleja, ciertas características pueden hacer que nuestros resultados sean útiles clínicamente, ya que la rugosidad de las capas retinianas captura su complejidad topográfica con un solo valor, integrando toda la información que proviene de las regiones adelgazadas y engrosadas en la misma capa, convirtiendo dicha medida en un

posible biomarcador útil para el diagnóstico de las etapas tempranas de la enfermedad.

Con respecto a las pruebas funcionales, encontramos un déficit en la percepción visual en las etapas precoces de la EA leve, con reducciones de la AV, la SC y la discriminación de los colores, que se correlacionan con los cambios estructurales retinianos tales como el espesor macular de la CFNR. Los cambios en el TPD muestran alteraciones en la integración visual como consecuencia de la disfunción cortical precoz y el CV se caracteriza por la reducción de la luminancia diferencial, la pérdida difusa de la sensibilidad y los defectos arqueados en la región inferior del campo.

Las alteraciones de la función visual son precoces y se detectan ya en pacientes con deterioro cognitivo leve, evolucionando cuando se establece la EA, si bien las diferencias entre la EA leve y moderada son muy pequeñas, constituyen una herramienta útil y sencilla para el diagnóstico que además complementa las pruebas neuropsicológicas al correlacionarse con la función cognitiva.

La progresión de la enfermedad puede ser detectada, pues sabemos que los primeros cambios se registran en las pruebas psicofísicas y en la mácula central. Cuando existe progresión, si bien las pruebas psicofísicas se mantienen estables con respecto a la enfermedad leve, se produce un adelgazamiento característico y significativo en la CFNR peripapilar con un engrosamiento de la retina central, presentando también engrosamiento de las capas externas y de la CNI retinianas. Estos cambios que se manifiestan en la EA moderada definen el avance de la enfermedad y se correlacionan significativamente con el deterioro cognitivo.

Existen cambios vasculares en la EA, siendo el más evidente, el adelgazamiento coroideo medido por OCT, aunque los vasos retinianos en los tiempos precoces no se ven afectados como muestran la zona avascular de la fovea, medida con AOCT y el análisis de la hemoglobina de la cabeza del nervio óptico mediante el software Laguna ONhE.

Nuestros estudios demuestran una correlación entre los cambios en la retina y diferentes estructuras cerebrales de los sujetos con alto riesgo genético de desarrollar formas seniles esporádicas de EA. En los sujetos sanos estudiados y sanos cognitivamente existe correlación significativa entre el grosor de la CFNRp y el volumen de áreas cerebrales implicadas en la EA como la corteza entorrinal, el giro lingual y el hipocampo. Por tanto, las mediciones del volumen con OCT y su correlación con los volúmenes de las áreas del cerebro podrían ser un biomarcador de EA, incluso en etapas preclínicas.

En sujetos sanos cognitivamente y asintomáticos, pero con riesgo genético del desarrollo de la EA, se pueden detectar cambios tempranos en el grosor macular muy pequeños $\pm 7\mu\text{m}$, pero que ya muestran disminuciones estadísticamente significativas en determinadas zonas maculares, área foveal y sector inferior del anillo macular externo, así como en la CPE.

En nuestros estudios de pacientes con historia familiar de EA, pero sin componente genético y con presencia de drusas duras en la retina se aprecian cambios consistentes con los encontrados en pacientes con deterioro cognitivo leve que mostraron disminución de la densidad vascular y aumento en la zona avascular de la fovea. Esta situación es consecuencia de una menor angiogénesis por disminución del VEGF, que se une a las placas de β -Amiloide y a la unión competitiva de la β -Amiloide al receptor VEGF-2.

Los factores de riesgo como la hipertensión arterial e hipercolesterolemia deben ser tenidos en cuenta en la EA, ya que pueden causar adelgazamiento coroideo, pudiendo dar lugar a cambios en la perfusión sanguínea submacular de la retina y generar drusas duras, lo cual en pacientes con historia familiar de EA es un aviso de alteración del flujo sanguíneo y podría influir sobre la progresión de la neurodegeneración incipiente. Por tanto, es necesario realizar un diagnóstico precoz de estos factores para tratar y controlar su evolución.

Los modelos experimentales son muy importantes para comprender la EA y estudiar los efectos de los fármacos. Con el modelo murino 3xTg-EA hemos estudiado la secuencia del comportamiento de la microglía en el proceso neuroinflamatorio retiniano, semejante al cerebral y en el modelo murino humanizado APP NL-F/NL-F cuya historia natural podría ser más parecida a la EA humana, hemos estudiado las fases más tempranas de la enfermedad, encontrando que ya a los 6 meses de edad que se corresponden con los 20 años del hombre, existen depósitos precoces de β -Amiloide soluble y neuritas distróficas en retina, corteza e hipocampo sin que aun existan trastornos cognitivos. Además, existen procesos inflamatorios y neurodegenerativos que explicarían los cambios en los grosores de las capas retinianas, destacando que desde los 6 meses de edad se detecta una disminución del grosor de la retina interna medida con OCT. También estudiamos los cambios vasculares medidos con AOCT desde los 6 a los 20 meses de edad destacando la disminución de todos los parámetros vasculares excepto la longitud media total de los vasos, y la lacunaridad, evolucionando los cambios progresivamente hacia los 15,17 y 20 meses de edad, siendo observadas principalmente las alteraciones más significativas en el complejo vascular superficial. Siendo la historia natural de los cambios en este modelo murino bastante similar a la EA humana.

Por último quiero acabar recordando que gracias al progreso de la tecnología y a los conocimientos que sobre neurociencia y visión se han ido adquiriendo a lo largo del tiempo, aquella intuición de Cicerón de que “el rostro es una imagen de la mente, así como los ojos son sus intérpretes” y el hallazgo de Alhazen que dedujo que “la visión ocurría cuando la luz entra en el ojo, forma la imagen en la retina, que luego será procesada por el cerebro, han hecho posible que aquella frase de “el ojo una ventana al cerebro” sea hoy una realidad.

6

BIBLIOGRAFÍA

1. Slaughter M. The Vertebrate Retina. In: Science of Vision [Internet]. New York: Springer, New York, NY; 1990 [cited 2025 Mar 25]. p. 53–83. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4612-3406-7_3
2. Beard Mary. SPQR: a history of ancient Rome. Profile Books, editor. Profile Books; 2015. 606 p.
3. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. Nature Reviews Neurology 2012 9:1 [Internet]. 2012 Nov 20 [cited 2024 Nov 1];9(1):44–53. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrneurol.2012.227>
4. Schipperges H. La medicina en el medievo Árabe. Teoría científica de la medicina Árabe. In: Salvat, editor. Historia universal de la medicina [Internet]. Barcelona: Salvat; 1972 [cited 2025 Mar 25]. p. 68. Available from: https://books.google.com/books/about/Historia_universal_de_la_medicina_T_III.html?hl=es&id=-tmAAAACAAJ
5. Crick F. Naturaleza general de la consciencia. In: Debate, editor. La búsqueda científica del alma [Internet]. Madrid: DEBATE; 2003 [cited 2025 Mar 25]. p. 17–29. Available from: <https://www.casadellibro.com/libro-la-busqueda-cientifica-del-alma/9788483065440/904877>
6. Varela F. Cerebro y conciencia. In: Fundación Santander Central Hispano, editor. Mora Teruel, Francisco [Internet]. Fundación Santander Central Hispano; 2004 [cited 2025 Mar 25]. p. 226–57. Available from: <https://www.casadellibro.com/libro-esplendores-y-miserias-del-cerebro/9788489913578/1008177>
7. Fuster JM. La memoria. In: Mora Teruel Francisco, editor. Esplendores y miserias del cerebro. Fundación Santander Central Hispano; 2004. p. 182–202.
8. Fuster JM. Cortex and Mind: Unifying Cognition. Cortex. Nueva York: Oxford University Press; 2003.

9. Fuster JM. Cortex and Memory: Emergence of a New Paradigm. *J Cogn Neurosci* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2025 Mar 25];21(11):2047–72. Available from: <https://dx.doi.org/10.1162/jocn.2009.21280>
10. Damasio AR. *Assembling an Explanation*. In: *Descartes' Emotion, Reason, and the human Brain*. Nueva York: Avon Books; 1995. p. 83–113.
11. Llinás RR. La percepción como un estado pseudo-onírico modulado por los sentidos. In: Mora Teruel Francisco, editor. *Esplendores y miserias del cerebro*. Fundación Santander Central Hispano; 2004. p. 145.
12. Pérez Díaz J, Ramiro Fariñas D, Aceituno Nieto MP, Escudero Martínez J, Bueno López C, Castillo Belmonte AB, et al. Un perfil de las personas mayores en España, 2023. *Indicadores estadísticos básicos*. 2023.
13. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan E. Clinical diagnosis of alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer's disease. *Neurology*. 1984;34(7):939–44.
14. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2021 Jun 19];7(3):263–9. Available from: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
15. Casimir T. Live Long and Prosper? *Science* (1979) [Internet]. 1996 Jul 18 [cited 2025 Mar 25];303(3–4):34. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.273.5271.42>
16. Holden C. New Populations of Old Add to Poor Nations' Burdens. *Science* (1979) [Internet]. 1996 Jul 5 [cited 2025 Mar 25];273(5271):46–8. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.273.5271.46>
17. Salazar JJ, Ramírez AI, De Hoz R, Salobar-García E, Rojas P, Fernández-Albarral JA, et al. Anatomy of the human optic nerve: Structure and function. *Optic nerve*. 2018;203:22–30.
18. Cuenca N, Fernandez-Sanchez L, Campello L, Maneu V, De La Villa P, Lax P, et al. Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2014 [cited 2019 Jan 14];43:17–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.07.0011350-9462/>
19. Lenaers G, Reynier P, Elachouri G, Soukkaieh C, Olichon A, Belenguer P, et al. OPA1 functions in mitochondria and dysfunctions in optic nerve. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2009;41(10):1866–74.

20. Llorca FO. Anatomía Humana. Barcelona: Editorial científico técnica; 1972.
21. Forrester J V., Dick AD, McMenamin PG, Roberts F, Pearlman E. The Eye: Basic Sciences in Practice [Internet]. London: WB Saunders Ltd; 2015 [cited 2025 Mar 25]. 568 p. Available from: <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=yOd1BwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Forrester+JV,+Dick+AD,+McMenamin+PG,+Roberts+F,+Pearlman+E.+The+Eye:+Basic+Sciences+in+Practice.+4th+ed.+London:+WB+Saunders+Ltd.%3B+2015.+568+p&ots=5taEcI1NHp&sig=RRZiDfv5lo-YUtFyq0xVOGPyEo#v=onepage&q&f=false>
22. López-García C, Nacher J. Las células del tejido nervioso: neuronas y células gliales. In: Manual de neurociencia. Madrid: Editorial Síntesis; 1998. p. 59–93.
23. Bringmann A, Unterlauff JD, Barth T, Wiedemann R, Rehak M, Wiedemann P. Müller cells and astrocytes in tractional macular disorders. *Prog Retin Eye Res.* 2022 Jan 1;86:100977.
24. Bunt AH, Mickler DS. Optic nerve axonal transport: Basic aspects. In: Frederick JA, editor. *Biomedical Foundations of Ophthalmology*. Philadelphia: Harper & Row; 1982. p. 1–11.
25. Minckler DS. Optic nerve axonal transport: Clinical aspects. In: Frederick JA, editor. *Ocular Anatomy, Embryology, and Teratology*. Philadelphia: Harper & Row Publishers; 1982. p. 2015–28.
26. Triviño A, Ramírez JM, Salazar J, Ramírez A. Astroglial architecture of the human optic nerve: Functional role of astrocytes. In: Castellano B, González B, Nieto-Sampedro M, editors. *Understanding Glial Cells*. Bostón: Kluwer Academic Publishers; 1998. p. 63–77.
27. Ramírez JM, Triviño A, Ramírez AI, Salazar JJ, García-Sánchez J. Structural specializations of human retinal glial cells. *Vision Res [Internet]*. 1996 [cited 2025 May 21];36(14):2029–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8776469/>
28. Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, Francke M, Wiedemann P, Skatchkov SN, et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res.* 2006 Jul 1;25(4):397–424.
29. Kumpulainen T, Dahl D, Korhonen LK, Nystrom SHM. Immunolabeling of carbonic anhydrase isoenzyme C and glial fibrillary acidic protein in paraffin-embedded tissue sections of human brain and retina.: <http://dx.doi.org/10.1177/3176406590> [Internet]. 2017 Jan 5 [cited 2021 Nov 18];31(7):879–86. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/31.7.6406590>
30. Newman EA. A dialogue between glia and neurons in the retina: modulation of neuronal excitability. *Neuron Glia Biol [Internet]*. 2004 [cited 2025 Mar 25];1(3):245. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2367255/>

31. Sofroniew M V., Vinters H V. Astrocytes: Biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2010;119(1):7–35.
32. Kimelberg HK, Nedergaard M. Functions of Astrocytes and their Potential As Therapeutic Targets. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2010;7(4):338–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurt.2010.07.006>
33. Nag S. Morphology and properties of astrocytes. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2011 [cited 2021 Jul 7];686:69–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21082367/>
34. Di Polo A, Aigner LJ, Dunn RJ, Bray GM, Aguayo AJ. Prolonged delivery of brain-derived neurotrophic factor by adenovirus-infected Müller cells temporarily rescues injured retinal ganglion cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1998 Mar 31 [cited 2025 May 21];95(7):3978–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9520478/>
35. Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, Podos SM, Lipton SA. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1996 [cited 2025 Mar 25];114(3):299–305. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8600890/>
36. Perry VH, Bell MD, Brown HC, Matyszak MK. Inflammation in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol.* 1995;
37. Streit WJ, Walter SA, Pennell NA. Reactive microgliosis. *Prog Neurobiol* [Internet]. 1999 Apr [cited 2019 Jun 24];57(6). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10221782>
38. Hernandez MR. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2000 May [cited 2022 Feb 25];19(3):297–321. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10749379/>
39. Neufeld AH. Microglia in the optic nerve head and the region of parapapillary chorioretinal atrophy in glaucoma. *Archives of ophthalmology.* 1999 Aug;117(8):1050–6.
40. Ramírez José M, Triviño A, Salazar JJ, Ramírez A. Conceptos actuales sobre la organización anatómica del nervio óptico. In: *Neuritis Óptica*. Madrid: Tecnomedia Editorial; 1997. p. 9–28.
41. Radius RL, Anderson DR. The course of axons through the retina and optic nerve head. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1979 [cited 2025 Mar 25];97(6):1154–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/109071/>
42. Ramírez-Expósito MJ, Martínez-Martos JM. [Structure and functions of the macroglia in the central nervous system. Response to degenerative disorders]. *Rev Neurol.* 1998 Apr;26(152):600–11.

43. Hildebrand C, Waxman SG. Postnatal differentiation of rat optic nerve fibers: electron microscopic observations on the development of nodes of Ranvier and axoglial relations. *J Comp Neurol* [Internet]. 1984 [cited 2025 Mar 25];224(1):25–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6715578/>
44. Kline LB., Bajandas FJ. *Neuro-ophthalmology review manual*. SLACK Inc.; 2008. 260 p.
45. Trattler Bill, Kaiser PK., Friedman NJ. Review of ophthalmology. 2012 [cited 2025 Mar 25];389. Available from: https://books.google.com/books/about/Review_of_Ophthalmology.html?hl=es&id=ON-jZ0ppsPXM
46. Kanamori A, Nakamura M, Yamada Y, Negi A. Spectral-domain optical coherence tomography detects optic atrophy due to optic tract syndrome. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2013;251(2):591–5.
47. Kupersmith MJ. *Neurovascular Neuro-ophthalmology*. Neurovascular Neuro-ophthalmology. 1993;
48. Zeki S. The representation of colours in the cerebral cortex. *Nature* [Internet]. 1980 [cited 2021 Nov 23];284(5755):412–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6767195/>
49. Sincich LC, Horton JC. Divided by cytochrome oxidase: a map of the projections from V1 to V2 in macaques. *Science* [Internet]. 2002 Mar 1 [cited 2021 Nov 23];295(5560):1734–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11872845/>
50. Shipp S, Zeki S. Segregation of pathways leading from area V2 to areas V4 and V5 of macaque monkey visual cortex. *Nature* [Internet]. 1985 [cited 2025 May 21];315(6017):322–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2987702/>
51. Tootell RBH, Reppas JB, Kwong KK, Malach R, Born RT, Brady TJ, et al. Functional analysis of human MT and related visual cortical areas using magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience* [Internet]. 1995 [cited 2025 May 21];15(4):3215–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7722658/>
52. Boussaoud D, Ungerleider LG, Desimone R. Pathways for motion analysis: Cortical connections of the medial superior temporal and fundus of the superior temporal visual areas in the macaque. *Journal of Comparative Neurology* [Internet]. 1990 Jun 15 [cited 2025 May 21];296(3):462–95. Available from: <https://doi.org/10.1002/cne.902960311>
53. Treue S, Maunsell JHR. Attentional modulation of visual motion processing in cortical areas MT and MST. *Nature* [Internet]. 1996 [cited 2025 May 21];382(6591):539–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8700227/>

54. Reynolds JH, Pasternak T, Desimone R. Attention increases sensitivity of V4 neurons. *Neuron* [Internet]. 2000 [cited 2021 Nov 23];26(3):703–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10896165/>
55. Salimi S, Irish M, Foxe D, Hodges JR, Piguet O, Burrell JR. Can visuospatial measures improve the diagnosis of Alzheimer's disease? *Alzheimer's Dement (Amst)* [Internet]. 2017 [cited 2021 Nov 23];10:66–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29780858/>
56. Mandal PK, Joshi J, Saharan S. Visuospatial Perception: An Emerging Biomarker for Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2012 Jan 1;31(s3):S117–35.
57. Schmid NS, Taylor KI, Foldi NS, Berres M, Monsch AU. Neuropsychological signs of Alzheimer's disease 8 years prior to diagnosis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013;34(2):537–46.
58. Quental NBM, Brucki SMD, Bueno OFA. Visuospatial function in early Alzheimer's disease--the use of the Visual Object and Space Perception (VOSP) battery. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jul 16 [cited 2021 Nov 23];8(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23874610/>
59. Alegret M, Boada-Rovira M, Vinyes-Junqué G, Valero S, Espinosa A, Hernández I, et al. Detection of visuoperceptual deficits in preclinical and mild Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* [Internet]. 2009 Oct [cited 2025 May 21];31(7):860–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19142775/>
60. Cynader M, Berman N. Receptive-field organization of monkey superior colliculus. *J Neurophysiol* [Internet]. 1972 [cited 2021 Nov 22];35(2):187–201. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/jn.1972.35.2.187>
61. Prasad S, Galetta SL. Anatomy and physiology of the afferent visual system. *Handb Clin Neurol* [Internet]. 2011 [cited 2025 May 21];102:3–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21601061/>
62. Ramírez JM, Roja B, Gallego BI, García-Martín ES, Triviño A, Ramírez AI, et al. Glia and Blood-Retinal Barrier: Effects of Ocular Hypertension. In: *Cardiovascular Disease II*. iConcept Press Ltd; 2014. p. 123–62.
63. Klaassen I, Van Noorden CJF, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2013;34:19–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2013.02.001>
64. Campbell M, Cassidy PS, O'Callaghan J, Crosbie DE, Humphries P. Manipulating ocular endothelial tight junctions: Applications in treatment of retinal disease pathology and ocular hypertension. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Mar 26];62:120–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28951125/>

65. Chiba H, Osanai M, Murata M, Kojima T, Sawada N. Transmembrane proteins of tight junctions. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2025 Mar 26];1778(3):588–600. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17916321/>
66. Bauer H, Zweimueller-Mayer J, Steinbacher P, Lametschwandtner A, Bauer HC. The dual role of zonula occludens (ZO) proteins. *J Biomed Biotechnol* [Internet]. 2010 [cited 2025 Mar 26];2010. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20224657/>
67. Van Dijk CGM, Nieuweboer FE, Pei JY, Xu YJ, Burgisser P, Van Mulligen E, et al. The complex mural cell: pericyte function in health and disease. *Int J Cardiol* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2025 Mar 26];190(1):75–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25918055/>
68. Gerhardt H, Betsholtz C. Endothelial-pericyte interactions in angiogenesis. *Cell Tissue Res* [Internet]. 2003 Oct [cited 2025 Mar 26];314(1):15–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12883993/>
69. Díaz-Coránguez M, Ramos C, Antonetti DA. The inner blood-retinal barrier: Cellular basis and development. *Vision Res* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 Nov 18];139:123–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28619516/>
70. Tso MOM, Shih CY, McLean IW. Is There a Blood-Brain Barrier at the Optic Nerve Head? *Archives of Ophthalmology* [Internet]. 1975 Sep 1 [cited 2022 Apr 26];93(9):815–25. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/631630>
71. Cohen AI. Is there a Potential Defect in the Blood-Retinal Barrier at the Choroidal Level of the Optic Nerve Canal? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1973 Jul 1;12(7):513–9.
72. Grieshaber MC, Flammer J. Does the Blood-brain Barrier Play a Role in Glaucoma? *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2007 Nov 1 [cited 2019 Mar 5];52(6):S115–21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039625707001828?via%3Dihub>
73. Hofman P, Hoyng P, Vanderwerf F, Vrensen GFJM, Schlingemann RO. Lack of blood-brain barrier properties in microvessels of the prelaminar optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(5):895–901.
74. Hayreh S. Blood-optic nerve barrier. In: Hayreh S, editor. *Ischemic Optic Neuropathies* [Internet]. Berlin: Springer-Verlag; 2011 [cited 2025 Mar 26]. p. 79–84. Available from: <https://es.scribd.com/document/348305183/Ischemic-Optic-Neuropathies-S-Hayreh>
75. Méndez-Gómez JL, Pelletier A, Rougier MB, Korobelnik JF, Schweitzer C, Delyfer MN, et al. Association of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness with Brain Alterations in the Visual and Limbic Networks in Elderly Adults without Dementia. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2021 Apr 29];1(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30646353/>

76. Shi Z, Cao X, Hu J, Jiang L, Mei X, Zheng H, et al. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with hippocampus and lingual gyrus volumes in nondemented older adults. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2020 Apr 20;99:109824. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584619303318>
77. Casaletto KB, Ward ME, Baker NS, Bettcher BM, Gelfand JM, Li Y, et al. Retinal thinning is uniquely associated with medial temporal lobe atrophy in neurologically normal older adults. *Neurobiol Aging*. 2017;51:141–7.
78. López-de-Eguileta A, López-García S, Lage C, Pozueta A, García-Martínez M, Kazimierczak M, et al. The retinal ganglion cell layer reflects neurodegenerative changes in cognitively unimpaired individuals. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2022;14(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13195-022-00998-6>
79. Birren J, Zarit J. Concepts of health, behavior, and aging. In: *Cognition, stress, and aging*. Pearson College Div; 1985. p. 1–20.
80. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell*. 2013 Jun 6;153(6):1194–217.
81. Moskalev AA, Shaposhnikov M V., Plyusnina EN, Zhavoronkov A, Budovsky A, Yanai H, et al. The role of DNA damage and repair in aging through the prism of Koch-like criteria. *Ageing Res Rev*. 2013 Mar 1;12(2):661–84.
82. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*. 1961 Dec 1;25(3):585–621.
83. Blackburn EH. Structure and function of telomeres. *Nature* [Internet]. 1991 [cited 2025 Mar 26];350(6319):569–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1708110/>
84. Robbins S, Kumar V, Abbas A, Cotran R, Fausto N. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. WB Saunders Company; 2010. 1392 p.
85. Powers ET, Morimoto RI, Dillin A, Kelly JW, Balch WE. Biological and chemical approaches to diseases of proteostasis deficiency. *Annu Rev Biochem* [Internet]. 2009 Jul 7 [cited 2025 Mar 26];78(Volume 78, 2009):959–91. Available from: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev.biochem.052308.114844>
86. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* [Internet]. 2009 Jul 10 [cited 2025 Mar 26];325(5937):201–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19590001/>
87. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy lifespan--from yeast to humans. *Science* [Internet]. 2010 Apr 16 [cited 2025 Mar 26];328(5976):321–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20395504/>

88. Mattison JA, Roth GS, Mark Beasley T, Tilmont EM, Handy AM, Herbert RL, et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature* [Internet]. 2012 Sep 13 [cited 2025 Mar 26];489(7415):318–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22932268/>
89. Harman D. The Free Radical Theory of Aging: Effect of Age on Serum Copper Levels. *J Gerontol* [Internet]. 1965 Apr 1 [cited 2025 Mar 26];20(2):151–3. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/geronj/20.2.151>
90. Campisi J, D'Adda Di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2007 8:9 [Internet]. 2007 Sep [cited 2025 Mar 26];8(9):729–40. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrm2233>
91. Rando TA, Chang HY. Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock. *Cell* [Internet]. 2012 Jan 20 [cited 2025 Mar 26];148(1–2):46–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22265401/>
92. Hedden T, Gabrieli JDE. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience* 2004 5:2 [Internet]. 2004 [cited 2025 May 21];5(2):87–96. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrn1323>
93. Masliah E, Mallory M, Hansen L, DeTeresa R, Terry RD. Quantitative synaptic alterations in the human neocortex during normal aging. *Neurology* [Internet]. 1993 [cited 2025 Mar 26];43(1):192–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8423884/>
94. Hof PR, Morrison JH. The aging brain: Morphomolecular senescence of cortical circuits. *Trends Neurosci* [Internet]. 2004 Oct [cited 2025 May 21];27(10):607–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15374672/>
95. Reuter-Lorenz PA. New visions of the aging mind and brain. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2002 Sep 1 [cited 2025 Mar 26];6(9):394–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12200182/>
96. Pappolla MA, Omar R, Saran B. The “normal” brain. “Abnormal” ubiquitinated deposits highlight an age-related protein change. *Am J Pathol* [Internet]. 1989 [cited 2025 Mar 26];135(4):585. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1880028/>
97. Nakano M, Oenzil F, Mizuno T, Gotoh S. Age-related changes in the lipofuscin accumulation of brain and heart. *Gerontology* [Internet]. 1995 [cited 2025 Mar 26];41 Suppl 2:69–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8821322/>
98. Creasey H, Rapoport SI. The aging human brain. *Ann Neurol* [Internet]. 1985 [cited 2025 Mar 26];17(1):2–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3885841/>

99. Coria F, Moreno A, Rubio I, García MA, Morato E, Jr FM. The cellular pathology associated with Alzheimer beta-amyloid deposits in non-demented aged individuals. *Neuropathol Appl Neurobiol* [Internet]. 1993 [cited 2025 Mar 26];19(3):261–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8355812/>
100. Morris JC, McKeel DW, Storandt M, Rubin EH, Price JL, Grant EA, et al. Very mild Alzheimer's disease: informant-based clinical, psychometric, and pathologic distinction from normal aging. *Neurology* [Internet]. 1991 [cited 2025 Mar 26];41(4):469–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2011242/>
101. Boone KB, Lesser IM, Hill Gutierrez E, Miller BL, Goldberg MA, Mehninger CM, et al. Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects. A threshold effect. *Arch Neurol* [Internet]. 1992 [cited 2025 Mar 26];49(5):549–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1580819/>
102. Forstl H, Zerfass R, Geiger-Kabisch C, Sattel H, Besthorn C, Hentschel F. Brain atrophy in normal ageing and Alzheimer's disease. Volumetric discrimination and clinical correlations. *Br J Psychiatry* [Internet]. 1995 [cited 2025 Mar 26];167(6):739–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8829740/>
103. Reed BR, Eberling JL, Mungas D, Weiner M, Kramer JH, Jagust WJ. Effects of white matter lesions and lacunes on cortical function. *Arch Neurol* [Internet]. 2004 Oct [cited 2025 Mar 26];61(10):1545–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15477508/>
104. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2025 Mar 26];2(2):89–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12849265/>
105. Fratiglioni L, Mangialasche F, Qiu C. Brain aging: lessons from community studies. *Nutr Rev* [Internet]. 2010 [cited 2025 Mar 26];68 Suppl 2(SUPPL. 2):S119–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21091945/>
106. Grammas P, Martinez J, Miller B. Cerebral microvascular endothelium and the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Expert Rev Mol Med* [Internet]. 2011 [cited 2025 Mar 26];13:e19. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/expert-reviews-in-molecular-medicine/article/cerebral-microvascular-endothelium-and-the-pathogenesis-of-neurodegenerative-diseases/3A35F450CCBFD95F2D-9FA28276F95062>
107. Li L, Lundkvist A, Andersson D, Wilhelmsson U, Nagai N, Pardo AC, et al. Protective role of reactive astrocytes in brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* [Internet]. 2008 Mar [cited 2025 Mar 26];28(3):468–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17726492/>

108. Sander M, Bergersen LH, Storm-Mathisen J. Molecular approaches to understanding neural network plasticity and memory: the Kavli Prize Inaugural Symposium on Neuroscience. *Neuroscience* [Internet]. 2009 [cited 2025 Mar 26];163(4):965–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19664741/>
109. Normal Patológico Dámaso Crespo-Santiago E, Fernández-Viadero C, Crespo Santiago Biogerontología D, Oria H. Cambios Cerebrales en el Envejecimiento Normal y Patológico. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias* [Internet]. 2012 [cited 2025 Mar 26];12(1):21–36. Available from: <http://revistaneurociencias.com/index.php/RNNN/article/view/311>
110. VanGuilder HD, Farley JA, Yan H, Van Kirk CA, Mitschelen M, Sonntag WE, et al. Hippocampal dysregulation of synaptic plasticity-associated proteins with age-related cognitive decline. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2011 Jul [cited 2025 Mar 26];43(1):201. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3096728/>
111. Schliebs R, Arendt T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behavioural brain research* [Internet]. 2011 Aug 10 [cited 2025 Mar 26];221(2):555–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21145918/>
112. Sebag J. Ageing of the vitreous. *Eye (Lond)* [Internet]. 1987 [cited 2025 Mar 26];1 (Pt 2)(2):254–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3308528/>
113. Grossniklaus HE, Nickerson JM, Edelhauser HF, Bergman LAMK, Berglin L. Anatomic Alterations in Aging and Age-Related Diseases of the Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2013 Dec 13 [cited 2025 Mar 26];54(14):ORSF23. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3864374/>
114. Salvi SM, Akhtar S, Currie Z. Ageing changes in the eye. *Postgrad Med J* [Internet]. 2006 Sep [cited 2025 May 21];82(971):581–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16954455/>
115. Ramírez JM, Ramírez AI, Salazar JJ, de Hoz R, Triviño A. Changes of astrocytes in retinal ageing and age-related macular degeneration. *Exp Eye Res*. 2001;73:601–15.
116. Grunwald JE, Piltz J, Patel N, Bose S, Riva CE. Effect of aging on retinal macular microcirculation: a blue field simulation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993 Dec 1;34(13):3609–13.
117. Triviño A, de Hoz R, Salazar JJ, Ramírez AI, Rojas B, Ramírez JM. Distribution and organization of the nerve fiber and ganglion cells of the human choroid. *Anat Embryol (Berl)*. 2002;205(5–6):417–30.
118. Moya FJ, Brigatti L, Caprioli J. Effect of aging on optic nerve appearance: a longitudinal study. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1999 [cited 2025 Mar 26];83(5):567–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10216056/>

119. Haegerstrom-Portnoy G, Schneck ME, Brabyn JA, Lott LA. Development of refractive errors into old age. *Optom Vis Sci* [Internet]. 2002 [cited 2025 Mar 26];79(10):643–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12395919/>
120. Derefeldt G, Lennerstrand G, Lundh B. Age variations in normal human contrast sensitivity. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 1979 [cited 2025 May 21];57(4):679–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/525292/>
121. Primitivo Ramos C, Serrano Garijo P, Tena-Dávila Mata MC, Nieto López-Guerrero J, Romero Chaparro R, del Sol García Carpio M, et al. Envejecimiento y epidemiología de los problemas de visión en las personas mayores. In: Derecho a una buena visión en los mayores Evitar la ceguera evitable Prevención y cuidados para una atención integral. Instituto de salud Pública, Comunidad de Madrid; 2004. p. 7–26.
122. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders Clinical descriptions and diagnostic guidelines World Health Organization. In: ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders [Internet]. 1992 [cited 2021 Aug 11]. p. 69–70. Available from: <https://www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf>
123. Dening T, Sandilyan MB. Dementia: definitions and types. *Nurs Stand*. 2015 May 13;29(37):37–42.
124. Chertkow H, Feldman HH, Jacova C, Massoud F. Definitions of dementia and predementia states in Alzheimer’s disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian conference on diagnosis of dementia. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2013 Jul 8 [cited 2021 Jul 3];5(Suppl 1):S2. Available from: <http://alzres.com/content/5/S1/S2>
125. World Health Organisation. Dementia. 2021 [cited 2021 Aug 11]. Dementia. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
126. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan integral de Alzheimer y otras Demencias 2019–2023. Ministerio de Sanidad, consumo y bienestar social. 2019.
127. World Health Organisation. Global action plan on the public health response to dementia 2017 - 2025. Geneva: World Health Organization [Internet]. 2017 [cited 2020 Apr 27];52. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
128. Alzheimer’s Association. 2021 Alzheimer’s disease facts and figures. *Alzheimer’s and Dementia* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 May 21];17(3):327–406. Available from: /doi/pdf/10.1002/alz.12328
129. Chêne G, Beiser A, Au R, Preis SR, Wolf PA, Dufouil C, et al. Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life. *Alzheimer’s and Dementia* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2021 Aug 19];11(3):310–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24418058/>

130. Hebert LE, Scherr PA, McCann JJ, Beckett LA, Evans DA. Is the Risk of Developing Alzheimer's Disease Greater for Women than for Men? *Am J Epidemiol* [Internet]. 2001 Jan 15 [cited 2021 Oct 12];153(2):132-6. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article/153/2/132/118375>
131. Mielke MM, Ferretti MT, Iulita MF, Hayden K, Khachaturian AS. Sex and gender in Alzheimer's disease – Does it matter? [Internet]. Vol. 14, *Alzheimer's and Dementia*. *Alzheimers Dement*; 2018 [cited 2021 Oct 12]. p. 1101-3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30196887/>
132. Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA. Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2014 Jan 8 [cited 2021 Oct 12];6(1):37. Available from: /pmc/articles/PMC3891487/
133. Wimo A, Ali GC, Guerchet M, Prince M, Prina M, Wu YT. World Alzheimer Report 2015: The global impact of dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends [Internet]. 2015 Sep [cited 2021 Sep 11]. Available from: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2015/>
134. El-Hayek YH, Wiley RE, Khoury CP, Daya RP, Ballard C, Evans AR, et al. Tip of the Iceberg: Assessing the Global Socioeconomic Costs of Alzheimer's Disease and Related Dementias and Strategic Implications for Stakeholders. *Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. 2019 [cited 2021 Sep 28];70(2):323. Available from: /pmc/articles/PMC6700654/
135. Hendriks S, Peetoom K, Verhey FR, Vugt M de, Koehler S. The prevalence of young onset dementia: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia* [Internet]. 2020 Dec [cited 2021 Sep 28];16(S10):e042738. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/alz.042738>
136. Draper B, Withall A. Young onset dementia. *Intern Med J*. 2016;46(7):779-86.
137. Masellis M, Sherborn K, Neto PR, Sadovnick DA, Hsiung GYR, Black SE, et al. Early-onset dementias: diagnostic and etiological considerations. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2013 [cited 2021 Sep 29];5(Suppl 1):S7. Available from: /pmc/articles/PMC3936399/
138. Vieira RT, Caixeta L, Machado S, Silva AC, Nardi AE, Arias-Carrión O, et al. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* [Internet]. 2013 Jul 19 [cited 2021 Sep 29];9(1):88. Available from: /pmc/articles/PMC3715758/
139. Rossor MN, Fox NC, Mummery CJ, Schott JM, Warren JD. The diagnosis of young-onset dementia. *Lancet Neurol* [Internet]. 2010 Aug [cited 2021 Oct 1];9(8):793-806. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20650401/>

140. Withall A, Draper B, Seeher K, Brodaty H. The prevalence and causes of younger onset dementia in Eastern Sydney, Australia. *Int Psychogeriatr* [Internet]. 2014 Dec 15 [cited 2021 Oct 1];26(12):1955–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25307142/>
141. Rosness TA, Barca ML, Engedal K. Occurrence of depression and its correlates in early onset dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2010 Jul [cited 2021 Oct 1];25(7):704–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20069586/>
142. Alzheimer's Association. 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2014 [cited 2025 May 21];10(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24818261/>
143. Xie J, Brayne C, Matthews FE. Survival times in people with dementia: Analysis from population based cohort study with 14 year follow-up. *BMJ* [Internet]. 2008 Feb 2 [cited 2021 Oct 1];336(7638):258–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18187696/>
144. Marín-carmona JM, Formiga F. Demencia de inicio en edades avanzadas : aspectos clínicos y fisiopatológicos diferenciales. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50(6):261–3.
145. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* [Internet]. 2007 [cited 2021 Oct 1];69(24):2197–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17568013/>
146. Balasopoulou A, Kokkinos P, Pagoulatos D, Plotas P, Makri OE, Georgakopoulos CD, et al. Symposium Recent advances and challenges in the management of retinoblastoma Globe saving Treatments. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2017;17(1):1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28331284> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5354527> <http://bmccpsychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-11-49> <http://bmccophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886>
147. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2255–63.
148. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* [Internet]. 2012 Jan [cited 2021 Oct 1];8(1):1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22265587/>
149. Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem Res*. 2015;40(12):2583–99.

150. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2018 Nov 1;17(11):1016–24.
151. Iliff JJ, Lee H, Yu M, Feng T, Logan J, Nedergaard M, et al. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *J Clin Invest* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2021 Dec 9];123(3):1299–309. Available from: <http://www.jci.org>
152. Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, Venkataraman A, Plog BA, Liao Y, et al. Cerebral Arterial Pulsation Drives Paravascular CSF-Interstitial Fluid Exchange in the Murine Brain. *Journal of Neuroscience* [Internet]. 2013 Nov 13 [cited 2021 Dec 13];33(46):18190–9. Available from: <https://www.jneurosci.org/content/33/46/18190>
153. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* (1979) [Internet]. 2013 Oct 18 [cited 2021 Dec 10];342(6156):373–7. Available from: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.1241224>
154. Silva I, Silva J, Ferreira R, Trigo D. Glymphatic system, AQP4, and their implications in Alzheimer’s disease. *Neurological Research and Practice* 2021 3:1 [Internet]. 2021 Jan 19 [cited 2021 Dec 13];3(1):1–9. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s42466-021-00102-7>
155. Hoshi A, Yamamoto T, Shimizu K, Ugawa Y, Nishizawa M, Takahashi H, et al. Characteristics of Aquaporin Expression Surrounding Senile Plaques and Cerebral Amyloid Angiopathy in Alzheimer Disease. *J Neuropathol Exp Neurol* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2021 Dec 13];71(8):750–9. Available from: <https://academic.oup.com/jnen/article/71/8/750/2917524>
156. Mathieu E, Gupta N, Ahari A, Zhou X, Hanna J, Yücel YH. Evidence for cerebrospinal fluid entry into the optic nerve via a glymphatic pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2025 May 21];58(11):4784–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28973323/>
157. Romero Delgado F, Domínguez Rubio R, Barahona-Hernando R, Rodríguez Gómez O. Dementia. *Medicine (Spain)*. 2015;11(72):4297–305.
158. Alberca Serrano R, López Pousa S. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Panamericana, editor. Editorial Médica Panamericana; 2010.
159. Whitehouse PJ. The concept of subcortical and cortical dementia: Another look. *Ann Neurol* [Internet]. 1986 Jan 1 [cited 2021 Sep 28];19(1):1–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.410190102>
160. Turner MA, Moran NF, Kopelman MD. Subcortical dementia. *British Journal of Psychiatry*. 2002;180(FEB.):148–51.

161. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1999 Oct 1 [cited 2021 Oct 1];67(4):492–6. Available from: <https://jnnp.bmj.com/content/67/4/492>
162. Alonso Vilaterla E, Sosa Ortiz AL, Trujillo de los Santos Z. Visión actual de las demencias [Internet]. Alonso Vilatela E, Sosa Ortiz A, Trujillo De los Santos Z, editors. Vol. 21. La Fama, México; 2016. Available from: <http://www.archivosdeneurociencias.com/>
163. Hickey C, Chisholm T, Passmore M, O'Brien J, Johnston J. Differentiating the Dementias. Revisiting Synucleinopathies and Tauopathies. *Curr Alzheimer Res* [Internet]. 2008 Mar 15 [cited 2021 Oct 2];5(1):52–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18288932/>
164. Molinuevo JL, Peña-Casanova J. Guía oficial de la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones. 2009.
165. Gold G, Giannakopoulos P, Herrmann FR, Bouras C, Kövari E. Identification of Alzheimer and vascular lesion thresholds for mixed dementia. *Brain* [Internet]. 2007 Nov [cited 2021 Oct 2];130(11):2830–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17878206/>
166. Jellinger KA. Neuropathology of the Alzheimer 's continuum : an update. *Free Neuropathol*. 2020;32:1–34.
167. Frost S, Kanagasingam Y, Sohrabi H, Vignarajan J, Bourgeat P, Salvado O, et al. Retinal vascular biomarkers for early detection and monitoring of Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2013 [cited 2024 Apr 15];3(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23443359/>
168. Pimplikar SW. Reassessing the amyloid cascade hypothesis of Alzheimer's disease. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2009;41(6):1261–8.
169. Calabrò M, Rinaldi C, Santoro G, Crisafulli C. The biological pathways of Alzheimer disease: a review. *AIMS Neurosci* [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 4];8(1):86. Available from: [/pmc/articles/PMC7815481/](https://pmc/articles/PMC7815481/)
170. Hardy J, Selkoe DJ. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science*. 2002 Jul;297(5580):353–6.
171. Vassar R, Kovacs DM, Yan R, Wong PC. The β -Secretase Enzyme BACE in Health and Alzheimer's Disease: Regulation, Cell Biology, Function, and Therapeutic Potential. *Journal of Neuroscience* [Internet]. 2009 Oct 14 [cited 2021 Oct 4];29(41):12787–94. Available from: <https://www.jneurosci.org/content/29/41/12787>
172. Strooper B De, Vassar R, Golde T. The secretases: enzymes with therapeutic potential in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2021 Oct 4];6(2):99. Available from: [/pmc/articles/PMC2879045/](https://pmc/articles/PMC2879045/)

173. Herrera-Rivero M, Hernández-Aguilar ME, Manzo J, Aranda-Abreu GE. Enfermedad de Alzheimer: inmunidad y diagnóstico. *Rev Neurol*. 2016;(November).
174. Kumar A, Sidhu J, Goyal A, Tsao JW, Svercauski J. Alzheimer Disease [Internet]. *StatPearls*. 2021 [cited 2021 Oct 5]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33760564>
175. AlonsoADC, ZaidiT, Grundke-IqbalI, IqbalK. Role of abnormally phosphorylated tau in the breakdown of microtubules in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1994 Jun 7 [cited 2021 Oct 5];91(12):5562–6. Available from: [/pmc/articles/PMC44036/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC44036/?report=abstract)
176. Del C. Alonso A, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Alzheimer's disease hyperphosphorylated tau sequesters normal tau into tangles of filaments and disassembles microtubules. *Nat Med* [Internet]. 1996 Jul [cited 2021 Oct 5];2(7):783–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8673924/>
177. Brion JP. The role of neurofibrillary tangles in Alzheimer disease. *Acta Neurol Belg*. 1998;98(2):165–74.
178. Garcia-Marin V, Blazquez-Llorca L, Rodriguez JR, Boluda S, Muntane G, Ferrer I, et al. Diminished perisomatic GABAergic terminals on cortical neurons adjacent to amyloid plaques. *Front Neuroanat* [Internet]. 2009 Nov 20 [cited 2021 Jul 1];3(NOV). Available from: [/pmc/articles/PMC2784678/](http://pmc/articles/PMC2784678/)
179. Busche MA, Konnerth A. Impairments of neural circuit function in Alzheimer's disease. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* [Internet]. 2016 Aug 5 [cited 2025 May 22];371(1700):20150429. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4938029/>
180. Bajo R, Maestú F, Nevado A, Sancho M, Gutiérrez R, Campo P, et al. Functional connectivity in mild cognitive impairment during a memory task: Implications for the disconnection hypothesis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010 Jan 1;22(1):183–93.
181. Sepulcre J, Sabuncu MR, Becker A, Sperling R, Johnson KA. In vivo characterization of the early states of the amyloid-beta network. *Brain*. 2013;136(7):2239–52.
182. Palop JJ, Chin J, Mucke L. A network dysfunction perspective on neurodegenerative diseases. *Nature*. 2006;443(7113):768–73.
183. Mackenzie IRA, Miller LA. Senile plaques in temporal lobe epilepsy. *Acta Neuropathol* [Internet]. 1994 May [cited 2021 Oct 8];87(5):504–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8059603/>
184. Palop JJ, Mucke L. Amyloid-B-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: From synapses toward neural networks. Vol. 13, *Nature Neuroscience*. 2010. p. 812–8.

185. Li S, Hong S, Shepardson NE, Walsh DM, Shankar GM, Selkoe D. Soluble Oligomers of Amyloid β Protein Facilitate Hippocampal Long-Term Depression by Disrupting Neuronal Glutamate Uptake. *Neuron*. 2009 Jun;62(6):788–801.
186. Bero AW, Yan P, Roh JH, Cirrito JR, Stewart FR, Raichle ME, et al. Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid- β 2 deposition. *Nat Neurosci* [Internet]. 2011 Jun [cited 2021 Oct 9];14(6):750–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21532579/>
187. Brody DL, Magnoni S, Schwetye KE, Spinner ML, Esparza TJ, Stocchetti N, et al. Amyloid- β dynamics correlate with neurological status in the injured human brain. *Science* (1979) [Internet]. 2008 Aug 29 [cited 2021 Oct 9];321(5893):1221–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18755980/>
188. Ramírez Sebastian JM. El ojo una ventana al cerebro. *Anales de la Real Academia de Doctores*, ISSN 1138-2414, Vol 2, No 3, 2017, págs 357-381 [Internet]. 2017 [cited 2025 May 21];2(3):357–81. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6632493&info=resumen&idioma=ENG>
189. Bush AI, Tanzi RE. Therapeutics for Alzheimer's Disease Based on the Metal Hypothesis. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2008 Jul [cited 2021 Oct 8];5(3):421–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18625454/>
190. Sternberg RJ. *Cognitive Psychology* [Internet]. Belmont: Thomson/Wadsworth: 2003 [cited 2025 Mar 27]. Available from: www.ichapters.com
191. Neisser U. *Cognitive psychology* [Internet]. *Cognitive Psychology: Classic Edition*. East Norwalk, CT, US: Appleton-Century-Crofts; 1967 [cited 2025 Mar 27]. 1–327 p. Available from: <https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.4324/9781315736174/cognitive-psychology-ulric-neisser>
192. Newell A, Simon H. *Human Problem Solving* [Internet]. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-hall; 1972 [cited 2025 Mar 27]. Available from: <https://www.google.es/books/edition/Human+Problem+Solving/h03uAAAAMAAJ?hl=es&gbpv=1&bsq=Newell+A+y+Simon+HA+1972+HUMAN+problem+solving.+Oxford+England:+prentice+Hall&dq=Newell+A+y+Simon+HA+1972+HUMAN+problem+solving.+Oxford+England:+prentice+Hall&printsec=frontcover>
193. McClelland JL, Rumelhart DE. Distributed memory and the representation of general and specific information. *Connectionist psychology: A text with readings* [Internet]. 2020 Feb 25 [cited 2025 Mar 27];75–106. Available from: <https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.4324/9781315784779-4/distributed-memory-representation-general-specific-information-james-mcclelland-david-rumelhart>

194. Maestú Unturbe F. Lección inaugural curso académico 2023/2024. Desde el factor humano hasta la inteligencia artificial: una “evolución” de lo semántico a lo sintáctico. Secretaria General Universidad Complutense de Madrid; 2023.
195. Ramón y Cajal S. La retina de los vertebrados [Internet]. Cuenca N, de la Villa P, editors. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas; 2021 [cited 2025 Mar 27]. Available from: http://libros.csic.es/product_info.php?products_id=1509
196. Balcells M. Rafael Lorente de Nó: biografía de un neurocientífico casi desconocido. 2016;4(4):164–7.
197. de Nó L. El cortex cerebral: arquitectura conexiones intracorticales y proyecciones motoras. In: Fisiología del sistema nervioso. México: Atlante; 1941.
198. de Nó RL. Analysis of the activity of the chains of internuncial neurons. <https://doi.org/10.1152/jn.1938.1.3.207> [Internet]. 1938 May 1 [cited 2025 Mar 27];1(3):207–44. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/jn.1938.1.3.207>
199. Hebb DO. The Organization of Behavior. A neuropsychological theory. New York: John Wiley & Sons; 1949.
200. Mesulam MM. Fifty years of disconnection syndromes and the Geschwind legacy. Brain [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2025 Mar 27];138(Pt 9):2791–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26163663/>
201. Geschwind N. Specializations of the human brain. Sci Am [Internet]. 1979 [cited 2025 Mar 27];241(3):180–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/493918/>
202. Fuster JM. Memory in the Cerebral Cortex: An Empirical Approach to Neural Networks in the Human and Nonhuman Primates. [Internet]. MIT Press; 1995 [cited 2025 Mar 27]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/257603572_Memory_in_the_Cerebral_Cortex_An_Empirical_Approach_to_Neural_Networks_in_the_Human_and_Nonhuman_Primates_The_MIT_Press_Cambridge_MA
203. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2001 Jan 16 [cited 2025 Mar 27];98(2):676–82. Available from: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.98.2.676>
204. Raichle ME. Two views of brain function. Trends Cogn Sci [Internet]. 2010 Apr [cited 2025 Mar 27];14(4):180–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20206576/>
205. Collins AM, Quillian MR. Retrieval time from semantic memory. J Verbal Learning Verbal Behav. 1969 Apr 1;8(2):240–7.

206. Shallice T, Cooper RP. The Organisation of Mind. *Cortex*. 2012;48(10):1366–70.
207. Friston K. The free-energy principle: a unified brain theory? *Nature Reviews Neuroscience* 2010 11:2 [Internet]. 2010 Jan 13 [cited 2025 Mar 27];11(2):127–38. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrn2787>
208. Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Schellenberg GD, et al. Dementia and Alzheimer disease incidence: A prospective cohort study. *Arch Neurol* [Internet]. 2002 Nov 1 [cited 2021 Aug 13];59(11):1737–46. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/783146>
209. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* (1979). 1993;8(14):41–3.
210. Liu Y, Yu JT, Wang HF, Han PR, Tan CC, Wang C, et al. APOE genotype and neuroimaging markers of Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2021 Oct 23];86(2):127–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24838911/>
211. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging Brain Amyloid in Alzheimer's Disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004;55(3):306–19.
212. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: The AlzGene database. *Nat Genet* [Internet]. 2007 Jan [cited 2021 May 19];39(1):17–23. Available from: <http://www.alzgene.org>
213. Porter T, Burnham SC, Savage G, Lim YY, Maruff P, Milicic L, et al. A Polygenic Risk Score Derived From Episodic Memory Weighted Genetic Variants Is Associated With Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2018 Dec 19 [cited 2021 May 19];10:423. Available from: www.frontiersin.org
214. Beam CR, Kaneshiro C, Jang JY, Reynolds CA, Pedersen NL, Gatz M. Differences Between Women and Men in Incidence Rates of Dementia and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018 Jan 1;64(4):1077–83.
215. Fratiglioni L, Viitanen M, Von Strauss E, Tontodonati V, Herlitz A, Winblad B. Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: Incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology* [Internet]. 1997 [cited 2021 Oct 12];48(1):132–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9008508/>
216. Waring SC, Rocca WA, Petersen RC, O'Brien PC, Tangalos EG, Kokmen E. Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD. *Neurology* [Internet]. 1999 Mar 1 [cited 2021 Aug 19];52(5):965–965. Available from: <https://n.neurology.org/content/52/5/965>

217. Imtiaz B, Tuppurainen M, Rikkonen T, Kivipelto M, Soininen H, Kröger H, et al. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer disease. *Neurology* [Internet]. 2017 Mar 14 [cited 2021 Aug 19];88(11):1062–8. Available from: <https://n.neurology.org/content/88/11/1062>
218. Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, Ylikorkkala O, et al. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study. *BMJ* [Internet]. 2019 Mar 6 [cited 2021 Aug 19];364:665. Available from: <https://www.bmj.com/content/364/bmj.l665>
219. Lv W, Du N, Liu Y, Fan X, Wang Y, Jia X, et al. Low Testosterone Level and Risk of Alzheimer's Disease in the Elderly Men: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Molecular Neurobiology* 2015 53:4 [Internet]. 2015 Jul 8 [cited 2021 Aug 19];53(4):2679–84. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-015-9315-y>
220. Ford AH, Yeap BB, Flicker L, Hankey GJ, Chubb SAP, Golledge J, et al. Sex hormones and incident dementia in older men: The health in men study. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Dec 1;98:139–47.
221. Hallman DM, Boerwinkle E, Saha N, Sandholzer C, Menzel HJ, Császár A, et al. The apolipoprotein E polymorphism: a comparison of allele frequencies and effects in nine populations. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1991 [cited 2021 Oct 24];49(2):338. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1683282/?report=abstract>
222. Osborne LC, Mason JM. HLA-A/B haplotype frequencies among U.S. Hispanic and African-American populations. *Hum Genet* [Internet]. 1993 May [cited 2021 Oct 24];91(4):326–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8500788/>
223. Shadlen MF, McCormick WC, Larson EB. Research agenda for understanding Alzheimer disease in diverse populations: Work group on cultural diversity, Alzheimer's association [Internet]. Vol. 16, Alzheimer Disease and Associated Disorders. *Alzheimer Dis Assoc Disord*; 2002 [cited 2021 Oct 24]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12351923/>
224. Ganguli M, Chandra V, Kamboh MI, Johnston JM, Dodge HH, Thelma BK, et al. Apolipoprotein E Polymorphism and Alzheimer Disease: The Indo-US Cross-National Dementia Study. *Arch Neurol* [Internet]. 2000 Jun 1 [cited 2025 May 26];57(6):824–30. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/776679>
225. Donix M, Small GW, Bookheimer SY. Family history and APOE-4 genetic risk in Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rev* [Internet]. 2012;22(3):298–309. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/articles/PMC3797601/>
226. Jayadev S, Steinbart EJ, Chi YY, Kukull WA, Schellenberg GD, Bird TD. Conjugal Alzheimer disease: Risk in children when both parents have Alzheimer disease. *Arch Neurol* [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2021 Mar 7];65(3):373–8. Available from: <https://jamanetwork.com/>

227. Huang W, Qiu C, von Strauss E, Winblad B, Fratiglioni L. APOE Genotype, Family History of Dementia, and Alzheimer Disease Risk. *Arch Neurol*. 2004;61(12):1930–4.
228. Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases [Internet]. Vol. 443, *Nature*. Nature; 2006 [cited 2021 May 19]. p. 787–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17051205/>
229. Jayaraman A, Pike CJ. Alzheimer’s disease and type 2 diabetes: Multiple mechanisms contribute to interactions [Internet]. Vol. 14, *Current Diabetes Reports*. NIH Public Access; 2014 [cited 2021 Oct 24]. p. 476. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3985543/>
230. Emrani S, Lamar M, Price CC, Wasserman V, Matusz E, Au R, et al. Alzheimer’s/Vascular Spectrum Dementia: Classification in Addition to Diagnosis. *Journal of Alzheimer’s Disease*. 2020;73(1):63–71.
231. Evans CE, Miners JS, Piva G, Willis CL, Heard DM, Kidd EJ, et al. ACE2 activation protects against cognitive decline and reduces amyloid pathology in the Tg2576 mouse model of Alzheimer’s disease. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Oct 23];139(3):485–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31982938/>
232. Kehoe PG. The coming of age of the angiotensin hypothesis in Alzheimer’s disease: Progress toward disease prevention and treatment? [Internet]. Vol. 62, *Journal of Alzheimer’s Disease*. *J Alzheimers Dis*; 2018 [cited 2021 Oct 23]. p. 1443–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562545/>
233. Peters R, Yasar S, Anderson CS, Andrews S, Antikainen R, Arima H, et al. Investigation of antihypertensive class, dementia, and cognitive decline. *Neurology* [Internet]. 2020 Jan 21 [cited 2021 Oct 23];94(3):e267–81. Available from: <https://n.neurology.org/content/94/3/e267>
234. Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, Tully PJ, Wang W, Phillips C, et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer’s disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2020 Jan 1;19(1):61–70.
235. Gupta A, Perdomo S, Billinger S, Beddhu S, Burns J, Gronseth G. Treatment of hypertension reduces cognitive decline in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Oct 23];10(11):e038971. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/10/11/e038971>
236. Reed B, Villeneuve S, Mack W, DeCarli C, Chui HC, Jagust W. Low HDL and High LDL Serum Cholesterol Are Associated With Cerebral Amyloidosis. *JAMA Neurol* [Internet]. 2014 [cited 2021 Oct 23];71(2):195. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4083819/>

237. Holtzman DM, Herz J, Bu G. Apolipoprotein E and apolipoprotein E receptors: normal biology and roles in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2019 Jun 20];2(3):a006312. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22393530>
238. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: A meta-analysis of longitudinal studies [Internet]. Vol. 42, *Internal Medicine Journal*. *Intern Med J*; 2012 [cited 2021 Oct 24]. p. 484–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22372522/>
239. Hassing LB, Johansson B, Nilsson SE, Berg S, Pedersen NL, Gatz M, et al. Diabetes mellitus is a risk factor for vascular dementia, but not for Alzheimer's disease: A population-based study of the oldest old. *Int Psychogeriatr* [Internet]. 2002 Sep [cited 2021 Oct 24];14(3):239–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12475085/>
240. Roig M, Nordbrandt S, Geertsen SS, Nielsen JB. The effects of cardiovascular exercise on human memory: A review with meta-analysis [Internet]. Vol. 37, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. *Neurosci Biobehav Rev*; 2013 [cited 2021 Oct 24]. p. 1645–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23806438/>
241. Black JE, Isaacs KR, Anderson BJ, Alcantara AA, Greenough WT. Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1990 [cited 2021 Oct 24];87(14):5568–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1695380/>
242. Grimm MOW, Grimm HS, Hartmann T. Amyloid beta as a regulator of lipid homeostasis [Internet]. Vol. 13, *Trends in Molecular Medicine*. *Trends Mol Med*; 2007 [cited 2021 Oct 26]. p. 337–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17644432/>
243. Meyer JS, Rauch G, Rauch RA, Haque A. Risk factors for cerebral hypoperfusion, mild cognitive impairment, and dementia. *Neurobiol Aging*. 2000 Mar;21(2):161–9.
244. Tyas SL. Alcohol Use and the Risk of Developing Alzheimer's Disease. *Alcohol Research & Health* [Internet]. 2001 [cited 2021 Oct 29];25(4):299. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6705707/>
245. Tyas SL. Are tobacco and alcohol use related to Alzheimer's disease? A critical assessment of the evidence and its implications [Internet]. Vol. 1, *Addiction Biology*. *Addict Biol*; 1996 [cited 2021 Oct 29]. p. 237–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12893463/>
246. Alzheimer's association. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia*. 2020;16(3):391–460.

247. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* [Internet]. 2011 [cited 2021 Sep 15];7(3):270–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21514249/>
248. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2012 Aug 30 [cited 2019 Dec 13];367(9):795–804. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1202753>
249. Price JL, McKeel DW, Buckles VD, Roe CM, Xiong C, Grundman M, et al. Neuropathology of nondemented aging: Presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2009 Jul [cited 2021 Sep 15];30(7):1026–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19376612/>
250. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O, et al. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: A prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2013 Apr 1;12(4):357–67.
251. Morris JC, Roe CM, Xiong C, Fagan AM, Goate AM, Holtzman DM, et al. APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann Neurol* [Internet]. 2010 [cited 2021 Sep 15];67(1):122–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20186853/>
252. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* [Internet]. 2004 Sep 1 [cited 2021 Jan 19];256(3):183–94. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
253. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* [Internet]. 1999 [cited 2021 Jan 19];56(3):303–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10190820/>
254. Jessen F, Amariglio RE, Van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2021 Aug 26];10(6):844–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24798886/>
255. Wolters AE, Slooter AJCC, Van Der Kooi AW, Van Dijk D. Cognitive impairment after intensive care unit admission: A systematic review [Internet]. Vol. 39, *Intensive Care Medicine*. Intensive Care Med; 2013 [cited 2021 Nov 1]. p. 376–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23328935/>

256. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, van der Flier WM, Han Y, Molinuevo JL, et al. The characterisation of subjective cognitive decline [Internet]. Vol. 19, *The Lancet Neurology*. *Lancet Neurol*; 2020 [cited 2021 Aug 26]. p. 271–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31958406/>
257. Vos SJB, Verhey F, Frölich L, Kornhuber J, Wiltfang J, Maier W, et al. Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 Nov 1];138(5):1327. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5013930/>
258. Brodaty H, Seeher K, Gibson L. Dementia time to death: A systematic literature review on survival time and years of life lost in people with dementia [Internet]. Vol. 24, *International Psychogeriatrics*. *Int Psychogeriatr*; 2012 [cited 2021 Nov 1]. p. 1034–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22325331/>
259. Wattmo C, Londos E, Minthon L. Risk factors that affect life expectancy in alzheimer's disease: A 15-year follow-up. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2014 Apr 16 [cited 2021 Nov 1];38(5–6):286–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24992891/>
260. Papassotiropoulos A, Fountoulakis M, Dunckley T, Stephan DA, Reiman EM. Genetics, transcriptomics and proteomics of Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2006 [cited 2021 Sep 2];67(4):652. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2259384/>
261. Mosconi L, Rinne JO, Tsui WH, Berti V, Li Y, Wang H, et al. Increased fibrillar amyloid- β burden in normal individuals with a family history of late-onset Alzheimer's. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2010 Mar 30 [cited 2022 May 9];107(13):5949–54. Available from: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.0914141107>
262. Tanzi RE, Gusella JF, Watkins PC, Bruns GAP, St. George-Hyslop P, Van Keuren ML, et al. Amyloid β protein gene: CDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science* (1979) [Internet]. 1987 [cited 2021 Sep 8];235(4791):880–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2949367/>
263. Levy E, Carman MD, Fernandez-Madrid IJ, Power MD, Lieberburg I, Van Duinen SG, et al. Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type. *Science* (1979) [Internet]. 1990 [cited 2021 Sep 8];248(4959):1124–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2111584/>
264. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* [Internet]. 1991 Feb [cited 2021 Sep 8];349(6311):704–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1671712/>

265. Hardy J, Higgings G. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* [Internet]. 1992 [cited 2021 Nov 1];256(5054):184–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1566067/>
266. Selkoe DJ. Amyloid β -protein precursor: new clues to the genesis of Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 1994 [cited 2021 Sep 10];4(5):708–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7849528/>
267. Sinha S, Lieberburg I. Cellular mechanisms of β -amyloid production and secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1999 Sep 28 [cited 2021 Sep 10];96(20):11049–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10500121/>
268. Zhang H, Ma Q, Zhang Y wu, Xu H. Proteolytic processing of Alzheimer's β -amyloid precursor protein. *J Neurochem* [Internet]. 2012 Jan [cited 2021 Sep 10];120(Suppl 1):9. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3254787/>
269. O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci* [Internet]. 2011 Jul 21 [cited 2021 Sep 10];34:185–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21456963/>
270. Young-Pearse TL, Bai J, Chang R, Zheng JB, Loturco JJ, Selkoe DJ. A critical function for β -amyloid precursor protein in neuronal migration revealed by in utero RNA interference. *Journal of Neuroscience* [Internet]. 2007 Dec 26 [cited 2021 Sep 10];27(52):14459–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18160654/>
271. Hoe HS, Lee KJ, Carney RSE, Lee J, Markova A, Lee JY, et al. Interaction of Reelin with Amyloid Precursor Protein Promotes Neurite Outgrowth. *The Journal of Neuroscience* [Internet]. 2009 Jun 10 [cited 2021 Sep 10];29(23):7459. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2759694/>
272. Schanzenbächer CT, Sambandan S, Langer JD, Schuman EM. Nascent Proteome Remodeling following Homeostatic Scaling at Hippocampal Synapses. *Neuron*. 2016 Oct 19;92(2):358–71.
273. Weingarten J, Weingarten M, Wegner M, Volkandt W. APP—A Novel Player within the Presynaptic Active Zone Proteome. *Front Mol Neurosci*. 2017 Feb 20;0:43.
274. Lašek M, Weingarten J, Wegner M, Mueller BF, Rohmer M, Baeumlisberger D, et al. APP Is a Context-Sensitive Regulator of the Hippocampal Presynaptic Active Zone. *PLoS Comput Biol* [Internet]. 2016 Apr 19 [cited 2021 Nov 1];12(4):e1004832–e1004832. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC4836664>
275. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* [Internet]. 1995 [cited 2021 Sep 9];375(6534):754–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7596406/>

276. De Strooper B, Saftig P, Craessaerts K, Vanderstichele H, Guhde G, Annaert W, et al. Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein. *Nature* [Internet]. 1998 Jan 22 [cited 2021 Nov 1];391(6665):387–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9450754/>
277. Xia D, Kelleher RJ, III, Shen J, I II, Shen J. Loss of A β 43 production caused by Presenilin-1 mutations in the knockin mouse brain. *Neuron* [Internet]. 2016 Apr 20 [cited 2021 Nov 2];90(2):417. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4840410/>
278. Wang Y, Greig NH, Yu Q sheng, Mattson MP. Presenilin-1 mutation impairs cholinergic modulation of synaptic plasticity and suppresses NMDA currents in hippocampus slices. *Neurobiol Aging*. 2009 Jul 1;30(7):1061–8.
279. Xia D, Watanabe H, Wu B, Lee SH, Li Y, Tsvetkov E, et al. Presenilin-1 knockin mice reveal loss-of-function mechanism for familial alzheimer's disease. *Neuron* [Internet]. 2015 Mar 4 [cited 2021 Nov 2];85(5):967–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25741723/>
280. Saura CA, Choi SY, Beglopoulos V, Malkani S, Zhang D, Rao BSS, et al. Loss of presenilin function causes impairments of memory and synaptic plasticity followed by age-dependent neurodegeneration. *Neuron* [Internet]. 2004 Apr 8 [cited 2021 Nov 2];42(1):23–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15066262/>
281. Feng R, Wang H, Wang J, Shrom D, Zeng X, Tsien JZ. Forebrain Degeneration and Ventricle Enlargement Caused by Double Knockout of Alzheimer's Presenilin-1 and Presenilin-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 2004 May 25 [cited 2021 Nov 2];101(21):8162–7. Available from: <https://www.pnas.org/content/101/21/8162>
282. Feng R, Rampon C, Tang YP, Shrom D, Jin J, Kyin M, et al. Deficient neurogenesis in forebrain-specific presenilin-1 knockout mice is associated with reduced clearance of hippocampal memory traces. *Neuron* [Internet]. 2001 Dec 6 [cited 2021 Nov 2];32(5):911–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11738035/>
283. Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Liang Y, et al. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature* 1995 376:6543 [Internet]. 1995 [cited 2021 Nov 3];376(6543):775–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/376775a0>
284. Jayadev S, Leverenz JB, Steinbart E, Stahl J, Klunk W, Yu CE, et al. Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2. *Brain* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2021 Nov 4];133(4):1143–54. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/133/4/1143/310634>

285. Cai Y, An SSA, Kim S. Mutations in presenilin 2 and its implications in Alzheimer's disease and other dementia-associated disorders. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2015 [cited 2021 Nov 4];10:1163–72. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4507455/>
286. Hebert LE, Bienias JL, Aggarwal NT, Wilson RS, Bennett DA, Shah RC, et al. Change in risk of Alzheimer disease over time. *Neurology* [Internet]. 2010 Aug 31 [cited 2021 Oct 11];75(9):786–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20805524/>
287. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 census. *Neurology* [Internet]. 2013 May 7 [cited 2021 Jan 13];80(19):1778–83. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3719424/>
288. Sano M, Chen J, Tatemichi T, Stern Y, Mayeux R. Risk of Dementia in First-Degree Relatives of Patients with Alzheimer's Disease and Related Disorders. *Arch Neurol* [Internet]. 1991 Mar 1 [cited 2020 Dec 9];48(3):269–73. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/590713>
289. Green RC, Cupples LA, Go R, Benke KS, Edeki T, Griffith PA, et al. Risk of dementia among white and African American relatives of patients with Alzheimer disease. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2002 Jan 16 [cited 2021 Oct 11];287(3):329–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11790212/>
290. Fratiglioni L, Ahlbom A, Viitanen M, Winblad B. Risk factors for late-onset Alzheimer's disease: A population-based, case-control study. *Ann Neurol* [Internet]. 1993 [cited 2021 Oct 11];33(3):258–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8498809/>
291. Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, Auerbach SA, Becker R, Burke J, et al. Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: What is in store for the oldest old? *Neurology* [Internet]. 1996 [cited 2025 May 26];46(3):641–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8618660/>
292. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* [Internet]. 2018;14(4):535–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
293. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, et al. Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2014 Jan 23 [cited 2021 Nov 9];370(4):322–33. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1304839>
294. Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, Donohue MC, Gamst AC, Harvey DJ, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Neurology* [Internet]. 2010 Jan 19 [cited 2021 Nov 9];74(3):201–9. Available from: <https://n.neurology.org/content/74/3/201>

295. Allegri RF, Arizaga RL, Bavec C V, Colli LP, Demey I, Fernández MC, et al. Enfermedad de Alzheimer. Guía de práctica clínica. Neurología Argentina. 2011;3(2):120-37.
296. Lopera Restrepo F. Anamnesis en el estudio del paciente con demencia. Rev Neurol. 2001;32(12):1187.
297. Cancino M, Rehbein L, Gómez-Pérez D, Ortiz MS. Evaluación de funcionamiento cognitivo en adultos: Análisis y contrastación de tres de los instrumentos de mayor divulgación en Chile. Rev Med Chil [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Nov 9];148(4):452-8. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000400452&lng=es&nrm=iso&tlng=es
298. Villarejo A, Puertas-Martín V. Utilidad de los test breves en el cribado de demencia. Neurología. 2011 Sep 1;26(7):425-33.
299. Delgado C, Salinas P. Evaluación de las alteraciones cognitivas en adultos mayores. Rev Hosp Clín Univ Chile. 2009;20:244-51.
300. WindAW, SchellevisFG, VanStaverenG, ScholtenRJPMPM, JonkerC, Van EijkJTM. Limitations of the mini-mental state examination in diagnosing dementia in general practice. Int J Geriatr Psychiatry. 1997;12(1):101-8.
301. Carnero-Pardo C. ¿Es hora de jubilar al Mini-Mental? Neurología. 2014 Oct 1;29(8):473-81.
302. Jiménez D, Lavados M, Rojas P, Henríquez C, Silva F, Guillón M, et al. Evaluación del minimental abreviado de la evaluación funcional del adulto mayor (EFAM) como screening para la detección de demencia en la atención primaria. Rev Med Chil [Internet]. 2017 [cited 2021 Nov 9];145(7):862-8. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-988720170007000862&lng=es&nrm=iso&tlng=es
303. Barrera López FJ, López Beltrán EA, Baldivieso Hurtado N, Maple Alvarez IV, López Moraila MA, Murillo Bonilla LM, et al. Diagnóstico actual de la Enfermedad de Alzheimer. Revista de Medicina Clínica [Internet]. 2018 May 31 [cited 2021 Nov 9];2(2):57-73. Available from: <https://medicinaclinica.org/index.php/rmc/article/view/58>
304. Lerner AJ. Screening utility of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA): in place of – or as well as – the MMSE? Int Psychogeriatr [Internet]. 2012 Mar [cited 2021 Nov 9];24(3):391-6. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/international-psychogeriatrics/article/abs/screening-utility-of-the-montreal-cognitive-assessment-moca-in-place-of-or-as-well-as-the-mmse/3CF1FBC207D9BACF4F733241820B4ACF>
305. Zhou Y, Ortiz F, Nuñez C, Elashoff D, Woo E, Apostolova LG, et al. Use of the MoCA in Detecting Early Alzheimer's Disease in a Spanish-Speaking Population with Varied Levels of Education. Dement Geriatr Cogn Dis Extra [Internet]. 2015 [cited 2021 Nov 9];5(1):85-95. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/365506>

306. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2021 Nov 9];53(4):695–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
307. Lloret A, Esteve D, Lloret MA, Cervera-Ferri A, Lopez B, Nepomuceno M, et al. When Does Alzheimer’s Disease Really Start? The Role of Biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):1–15.
308. Martín M. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer : definición , significación diagnóstica y utilidad clínica. *Psicogeriatría*. 2009;1(2):101–14.
309. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer’s disease [Internet]. Vol. 388, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2016 [cited 2021 Jun 22]. p. 505–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26921134/>
310. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology* [Internet]. 2016 Aug 2 [cited 2021 Nov 10];87(5):539–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27371494/>
311. Villain N, Chételat G, Grassiot B, Bourgeat P, Jones G, Ellis KA, et al. Regional dynamics of amyloid- β deposition in healthy elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease: a voxelwise PiB-PET longitudinal study. *Brain* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2021 Nov 10];135(7):2126–39. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/135/7/2126/353954>
312. Fagan AM, Roe CM, Xiong C, Mintun MA, Morris JC, Holtzman DM. Cerebrospinal fluid tau/ β -amyloid42 ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. *Arch Neurol* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2021 Nov 10];64(3):343–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/793554>
313. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, et al. CSF Biomarkers and Incipient Alzheimer Disease in Patients With Mild Cognitive Impairment. *JAMA* [Internet]. 2009 Jul 22 [cited 2021 Nov 10];302(4):385–93. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/184311>
314. Visser PJ, Verhey F, Knol DL, Scheltens P, Wahlund LO, Freund-Levi Y, et al. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer’s disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2009 Jul 1;8(7):619–27.

315. Buerger K, Ewers M, Pirttilä T, Zinkowski R, Alafuzoff I, Teipel SJ, et al. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain* [Internet]. 2006 Nov 1 [cited 2021 Nov 10];129(11):3035–41. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/129/11/3035/293326>
316. Brier MR, Gordon B, Friedrichsen K, McCarthy J, Stern A, Christensen J, et al. Tau and Ab imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease. *Sci Transl Med*. 2016 May 11;8(338).
317. Chhatwal JP, Schultz AP, Marshall GA, Boot B, Gomez-Isla T, Dumurgier J, et al. Temporal T807 binding correlates with CSF tau and phospho-tau in normal elderly. *Neurology* [Internet]. 2016 Aug 30 [cited 2021 Nov 10];87(9):920–6. Available from: <https://n.neurology.org/content/87/9/920>
318. Seab JP, Jagust WJ, Wong STS, Roos MS, Reed BR, Budinger TF. Quantitative NMR measurements of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Magn Reson Med* [Internet]. 1988 Oct 1 [cited 2021 Nov 10];8(2):200–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mrm.1910080210>
319. Fox NC, Crum WR, Scahill RI, Stevens JM, Janssen JC, Rossor MN. Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. *The Lancet*. 2001 Jul 21;358(9277):201–5.
320. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* [Internet]. 1997 Jul 1 [cited 2021 Nov 10];42(1):85–94. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.410420114>
321. Besson FL, Joie R La, Doeuvre L, Gaubert M, Mézenge F, Egret S, et al. Cognitive and brain profiles associated with current neuroimaging biomarkers of preclinical alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*. 2015 Jul 22;35(29):10402–11.
322. Dickerson BC, Bakkour A, Salat DH, Feczko E, Pacheco J, Greve DN, et al. The Cortical Signature of Alzheimer's Disease: Regionally Specific Cortical Thinning Relates to Symptom Severity in Very Mild to Mild AD Dementia and is Detectable in Asymptomatic Amyloid-Positive Individuals. *Cerebral Cortex* [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2021 Nov 10];19(3):497–510. Available from: <https://academic.oup.com/cercor/article/19/3/497/432022>
323. Landau SM, Harvey D, Madison CM, Koeppe RA, Reiman EM, Foster NL, et al. Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI. *Neurobiol Aging*. 2011 Jul 1;32(7):1207–18.

324. Knopman DS, Jack CR, Wiste HJ, Weigand SD, Vemuri P, Lowe VJ, et al. Selective Worsening of Brain Injury Biomarker Abnormalities in Cognitively Normal Elderly Persons With β -Amyloidosis. *JAMA Neurol* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2021 Nov 10];70(8):1030–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/1699800>
325. Sprawls P. *Magnetic Resonance Imaging Principles and Techniques*. Medical Physics Publishing Corporation. 2000.
326. Scheltens P, Kuiper M, Ch Wolters E, Barkhof F, Valk J, Weinstein HC, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer’s disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1992 [cited 2021 Nov 12];55(10):967–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1431963/>
327. Teipel S, Drzezga A, Grothe MJ, Barthel H, Chételat G, Schuff N, et al. Multimodal imaging in Alzheimer’s disease: validity and usefulness for early detection. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2021 Nov 12];14(10):1037–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26318837/>
328. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* [Internet]. 1991 Sep [cited 2025 May 26];82(4):239–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1759558/>
329. Du AT, Schuff N, Kramer JH, Ganzer S, Zhu XP, Jagust WJ, et al. Higher atrophy rate of entorhinal cortex than hippocampus in AD. *Neurology* [Internet]. 2004 Feb 10 [cited 2021 Nov 12];62(3):422–7. Available from: <https://n.neurology.org/content/62/3/422>
330. Pennanen C, Kivipelto M, Tuomainen S, Hartikainen P, Hänninen T, Laakso MP, et al. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol Aging*. 2004 Mar 1;25(3):303–10.
331. Nesteruk M, Nesteruk T, Styczyńska M, Barczak A, Mandecka M, Walecki J, et al. Predicting the conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer’s disease based on the volumetric measurements of the selected brain structures in magnetic resonance imaging. *Neurol Neurochir Pol*. 2015 Nov 1;49(6):349–53.
332. Oosterman JM, Oosterveld S, Rikkert MGO, Claassen JA, Kessels RPC. Medial temporal lobe atrophy relates to executive dysfunction in Alzheimer’s disease. *Int Psychogeriatr* [Internet]. 2012 Sep [cited 2021 Nov 12];24(9):1474–82. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/international-psychogeriatrics/article/abs/medial-temporal-lobe-atrophy-relates-to-executive-dysfunction-in-alzheimers-disease/28959694D95AB79EE3F7B37555EF5E14>

333. Li X, Coyle D, Maguire L, Watson DR, McGinnity TM. Gray matter concentration and effective connectivity changes in Alzheimer's disease: A longitudinal structural MRI study. *Neuroradiology* [Internet]. 2011 Oct 27 [cited 2021 Nov 12];53(10):733–48. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00234-010-0795-1>
334. Cavedo E, Boccardi M, Ganzola R, Canu E, Beltramello A, Calta-girone C, et al. Local amygdala structural differences with 3T MRI in patients with Alzheimer disease. *Neurology* [Internet]. 2011 Feb 22 [cited 2021 Nov 12];76(8):727–33. Available from: <https://n.neurology.org/content/76/8/727>
335. De Jong LW, Van Der Hiele K, Veer IM, Houwing JJ, Westendorp RGJ, Bollen ELEM, et al. Strongly reduced volumes of putamen and thalamus in Alzheimer's disease: an MRI study. *Brain* [Internet]. 2008 Dec [cited 2021 Nov 14];131(Pt 12):3277–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19022861/>
336. Guo X, Wang Z, Li K, Li Z, Qi Z, Jin Z, et al. Voxel-based assessment of gray and white matter volumes in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* [Internet]. 2010 Jan 4 [cited 2021 Nov 14];468(2):146. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2844895/>
337. Tam CWC, Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, O'Brien JT. Temporal lobe atrophy on MRI in Parkinson disease with dementia. *Neurology* [Internet]. 2005 Mar 8 [cited 2021 Nov 14];64(5):861–5. Available from: <https://n.neurology.org/content/64/5/861>
338. Thomann PA, Dos Santos V, Toro P, Schönknecht P, Essig M, Schröder J. Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease-A MRI study. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2009 May [cited 2021 Nov 14];30(5):838–41. Available from: <https://psycnet.apa.org/record/2009-04269-017>
339. Poulin SP, Dautoff R, Morris JC, Barrett LF, Dickerson BC. Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. *Psychiatry Res Neuroimaging* [Internet]. 2011;194(1):7–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2011.06.014>
340. Tagawa R, Hashimoto H, Matsuda Y, Uchida K, Yoshida A, Higashiyama S, et al. Correlation between right medial temporal lobe atrophy and persecutory delusions in patients with dementia of the Alzheimer's type demonstrated on VSRAD advance. *Osaka City Med J*. 2014;60(2):73–80.
341. Zhang C, Kong M, Wei H, Zhang H, Ma G, Ba M. The effect of ApoE ϵ 4 on clinical and structural MRI markers in prodromal Alzheimer's disease. *Quant Imaging Med Surg*. 2020;10(2):464–74.
342. Duarte A, Hayasaka S, Du A, Schuff N, Jahng GH, Kramer J, et al. Volumetric correlates of memory and executive function in normal elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* [Internet]. 2006 Oct 2 [cited 2021 Nov 14];406(1–2):60–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16904823/>

343. Kilimann I, Grothe M, Heinsen H, Alho EJJ, Grinberg L, Amaro E, et al. Subregional Basal Forebrain Atrophy in Alzheimer's Disease: A Multi-center Study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014 Jan 1;40(3):687-700.
344. Vasavada MM, Wang J, Eslinger PJ, Gill DJ, Sun X, Karunanayaka P, et al. Olfactory Cortex Degeneration in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015 Jan 1;45(3):947-58.
345. Lee JH, Ryan J, Andreescu C, Aizenstein H, Lim HK. Brainstem morphological changes in Alzheimer's disease. *Neuroreport* [Internet]. 2015 Apr 22 [cited 2021 Nov 14];26(7):411. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4415522/>
346. Tabatabaei-Jafari H, Walsh E, Shaw ME, Cherbuin N. The cerebellum shrinks faster than normal ageing in Alzheimer's disease but not in mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Nov 14];38(6):3141. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5426955/>
347. Reiman EM, Uecker A, Caselli RJ, Lewis S, Bandy D, De Leon MJ, et al. Hippocampal volumes in cognitively normal persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1998;44(2):288-91.
348. Berti V, Mosconi L, Glodzik L, Li Y, Murray J, De Santi S, et al. Structural brain changes in normal individuals with a maternal history of Alzheimer's. *Neurobiol Aging*. 2011;32(12):2325.e17-2325.e26.
349. Honea RA, Swerdlow RH, Vidoni ED, Goodwin J, Burns JM. Reduced gray matter volume in normal adults with a maternal family history of Alzheimer disease. *Neurology*. 2010;74(2):113-20.
350. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* [Internet]. 1993 [cited 2021 Nov 14];43(9):1683-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8414012/>
351. Capizzano AA, Ación L, Bekinschtein T, Furman M, Gomila H, Martínez A, et al. White matter hyperintensities are significantly associated with cortical atrophy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2021 Nov 14];75(6):822-7. Available from: <https://jnnp.bmj.com/content/75/6/822>
352. Debette S, Bombois S, Bruandet A, Delbeuck X, Lepoittevin S, Delmaire C, et al. Subcortical hyperintensities are associated with cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Stroke* [Internet]. 2007 Nov [cited 2021 Nov 14];38(11):2924-30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17885256/>
353. Berlow YA, Wells WM, Ellison JM, Sung YH, Renshaw PF, Harper DG. Neuropsychiatric correlates of white matter hyperintensities in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2010 Aug [cited 2021 Nov 14];25(8):780-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19946864/>

354. Miao R, Chen HY, Robert P, Smith EE, Ismail Z. White matter hyperintensities and mild behavioral impairment: Findings from the MEMENTO cohort study. *Cereb Circ Cogn Behav*. 2021 Jan 1;2:100028.
355. Ou YN, Tan CC, Shen XN, Xu W, Hou XH, Dong Q, et al. Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 209 Prospective Studies. *Hypertension* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Nov 14];76(1):217–25. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993>
356. Brickman AM, Schupf N, Manly JJ, Stern Y, Luchsinger JA, Provenzano FA, et al. APOE ϵ 4 and risk for Alzheimer's disease: Do regionally distributed white matter hyperintensities play a role? *Alzheimer's & Dementia* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2021 Nov 14];10(6):619–29. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.jalz.2014.07.155>
357. Bobinski M, De Leon MJ, Wegiel J, Desanti S, Convit A, Saint Louis LA, et al. The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 1999 Dec 1;95(3):721–5.
358. Hampel H, Bürger K, Teipel SJ, Bokde ALW, Zetterberg H, Blennow K. Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2008 Jan [cited 2021 Nov 16];4(1):38–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18631949/>
359. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2010 Mar [cited 2021 Nov 16];6(3):131–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20157306/>
360. Jarrett JT, Berger EP, Lansbury PT. The carboxy terminus of the beta amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry* [Internet]. 1993 May 1 [cited 2021 Nov 16];32(18):4693–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8490014/>
361. Tabaton M, Piccini A. Role of water-soluble amyloid- β in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Int J Exp Pathol* [Internet]. 2005 Jun [cited 2021 Nov 16];86(3):139. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2517412/>
362. Blennow K. Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRx* [Internet]. 2004 Apr [cited 2021 Nov 16];1(2):213–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15717022/>
363. Wiltfang J, Esselmann H, Bibl M, Hüll M, Hampel H, Kessler H, et al. Amyloid beta peptide ratio 42/40 but not A beta 42 correlates with phospho-Tau in patients with low- and high-CSF A beta 40 load. *J Neurochem* [Internet]. 2007 May [cited 2021 Nov 16];101(4):1053–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17254013/>

364. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Nov 15];284(6):643–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30051512/>
365. Hanon O, Vidal JS, Lehmann S, Bombois S, Allinquant B, Tréluyer JM, et al. Plasma amyloid levels within the Alzheimer's process and correlations with central biomarkers. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2021 Nov 16];14(7):858–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29458036/>
366. Fukuyama R, Mizuno T, Mizuno T, Mori S, Nakajima K, Fushiki S, et al. Age-dependent change in the levels of Abeta40 and Abeta42 in cerebrospinal fluid from control subjects, and a decrease in the ratio of Abeta42 to Abeta40 level in cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease patients. *Eur Neurol* [Internet]. 2000 [cited 2021 Nov 16];43(3):155–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10765056/>
367. Mehta PD, Pirttilä T, Mehta SP, Sersen EA, Aisen PS, Wisniewski HM. Plasma and cerebrospinal fluid levels of amyloid beta proteins 1-40 and 1-42 in Alzheimer disease. *Arch Neurol* [Internet]. 2000 [cited 2021 Nov 16];57(1):100–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10634455/>
368. Kanai M, Matsubara E, Ise K, Urakami K, Nakashima K, Arai H, et al. Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A beta1-40, and A beta1-42(43) in Alzheimer's disease: a study in Japan. *Ann Neurol* [Internet]. 1998 Jul [cited 2021 Nov 16];44(1):17–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9667589/>
369. Shoji M, Matsubara E, Kanai M, Watanabe M, Nakamura T, Tomidokoro Y, et al. Combination assay of CSF tau, A beta 1-40 and A beta 1-42(43) as a biochemical marker of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* [Internet]. 1998 Jun 30 [cited 2021 Nov 16];158(2):134–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9702683/>
370. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1986 [cited 2021 Nov 16];83(13):4913–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3088567/>
371. Iqbal K, Del C Alonso A, Gondal JA, Gong CX, Haque N, Khatoon S, et al. Mechanism of neurofibrillary degeneration and pharmacologic therapeutic approach. *J Neural Transm Suppl* [Internet]. 2000 [cited 2021 Nov 16];59(59):213–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10961432/>
372. Hesse C, Rosengren L, Andreasen N, Davidsson P, Vanderstichele H, Vanmechelen E, et al. Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neurosci Lett* [Internet]. 2001 Jan 19 [cited 2021 Nov 16];297(3):187–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11137759/>

373. Öst M, Nylén K, Csajbok L, Öhrfelt AO, Tullberg M, Wikkelsö C, et al. Initial CSF total tau correlates with 1-year outcome in patients with traumatic brain injury. *Neurology* [Internet]. 2006 Nov [cited 2025 May 26];67(9):1600–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17101890/>
374. Blennow K, Wallin A, Ågren H, Spenger C, Siegfried J, Vanmechelen E. Tau protein in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease? *Mol Chem Neuropathol* [Internet]. 1995 Dec [cited 2021 Nov 16];26(3):231–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8748926/>
375. Blennow K, Vanmechelen E, Hampel H. CSF total tau, Abeta42 and phosphorylated tau protein as biomarkers for Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2001 [cited 2021 Nov 16];24(1–3):87–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11831556/>
376. Vandermeeren M, Mercken M, Vanmechelen E, Six J, Van de Voorde A, Martin J J, et al. Detection of tau proteins in normal and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid with a sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *J Neurochem* [Internet]. 1993 [cited 2021 Nov 16];61(5):1828–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8228996/>
377. Blom ES, Giedraitis V, Zetterberg H, Fukumoto H, Blennow K, Hyman BT, et al. Rapid Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease in Subjects with Elevated Levels of Tau in Cerebrospinal Fluid and the APOE ϵ 4/ ϵ 4 Genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2009 Jun [cited 2021 Nov 16];27(5):458–64. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/216841>
378. Sängård K, Zetterberg H, Blennow K, Hansson O, Minthon L, Londos E. Cerebrospinal fluid total tau as a marker of Alzheimer's disease intensity. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2021 Nov 16];25(4):403–10. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/gps.2353>
379. Wallin ÅK, Hansson O, Blennow K, Londos E, Minthon L. Can CSF biomarkers or pre-treatment progression rate predict response to cholinesterase inhibitor treatment in Alzheimer's disease? *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2021 Nov 16];24(6):638–47. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/gps.2195>
380. Jia L, Qiu Q, Zhang H, Chu L, Du Y, Zhang J, et al. Concordance between the assessment of A β 42, T-tau, and P-T181-tau in peripheral blood neuronal-derived exosomes and cerebrospinal fluid. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2021 Nov 17];15(8):1071–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31422798/>
381. Lim CZJ, Zhang Y, Chen Y, Zhao H, Stephenson MC, Ho NRY, et al. Subtyping of circulating exosome-bound amyloid β reflects brain plaque deposition. *Nat Commun* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Nov 17];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30850633/>

382. Mattsson N, Zetterberg H, Janelidze S, Insel PS, Andreasson U, Stomrud E, et al. Plasma tau in Alzheimer disease. *Neurology* [Internet]. 2016 Oct 25 [cited 2021 Nov 17];87(17):1827–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27694257/>
383. Tatebe H, Kasai T, Ohmichi T, Kishi Y, Kakeya T, Waragai M, et al. Quantification of plasma phosphorylated tau to use as a biomarker for brain Alzheimer pathology: pilot case-control studies including patients with Alzheimer's disease and down syndrome. *Mol Neurodegener* [Internet]. 2017 Sep 4 [cited 2021 Nov 17];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28866979/>
384. Sabbagh MN, Shi J, Lee M, Arnold L, Al-Hasan Y, Heim J, et al. Salivary beta amyloid protein levels are detectable and differentiate patients with Alzheimer's disease dementia from normal controls: preliminary findings. *BMC Neurol* [Internet]. 2018 Sep 26 [cited 2021 Nov 16];18(1):155. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30257642/>
385. Hee Lee S, Kim I, Chul Chung B. Increased urinary level of oxidized nucleosides in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Clin Biochem* [Internet]. 2007 Sep [cited 2021 Nov 17];40(13–14):936–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17692303/>
386. García-Blanco A, Peña-Bautista C, Oger C, Vigor C, Galano JM, Durand T, et al. Reliable determination of new lipid peroxidation compounds as potential early Alzheimer Disease biomarkers. *Talanta* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2021 Nov 17];184:193–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29674032/>
387. Praticò D, Clark CM, Liun F, Lee VYM, Trojanowski JQ. Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment: a possible predictor of Alzheimer disease. *Arch Neurol* [Internet]. 2002 [cited 2021 Nov 17];59(6):972–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12056933/>
388. Zhang N, Zhang L, Li Y, Gordon ML, Cai L, Wang Y, et al. Urine AD7c-NTP Predicts Amyloid Deposition and Symptom of Agitation in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2017 [cited 2021 Nov 17];60(1):87–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28777752/>
389. Zhang J, Zhang CH, Li RJ, Lin XL, Chen YD, Gao HQ, et al. Accuracy of urinary AD7c-NTP for diagnosing Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2014 [cited 2021 Nov 17];40(1):153–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24346218/>
390. Agbemenyah HY, Agis-Balboa RC, Burkhardt S, Delalle I, Fischer A. Insulin growth factor binding protein 7 is a novel target to treat dementia. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2014 [cited 2021 Nov 17];62:135–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24075854/>

391. Takae K, Hata J, Ohara T, Yoshida D, Shibata M, Mukai N, et al. Albuminuria Increases the Risks for Both Alzheimer Disease and Vascular Dementia in Community-Dwelling Japanese Elderly: The Hisayama Study. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2021 Nov 17];7(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29353232/>
392. Barmada A, Shippy SA. Tear analysis as the next routine body fluid test. *Eye* 2020 34:10 [Internet]. 2020 May 6 [cited 2024 Mar 20];34(10):1731–3. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41433-020-0930-0>
393. Pieragostino D, Lanuti P, Cicalini I, Cufaro MC, Ciccocioppo F, Ronci M, et al. Proteomics characterization of extracellular vesicles sorted by flow cytometry reveals a disease-specific molecular cross-talk from cerebrospinal fluid and tears in multiple sclerosis. *J Proteomics*. 2019 Jul 30;204:103403.
394. Cicalini I, Rossi C, Pieragostino D, Agnifili L, Mastropasqua L, Di Ioia M, et al. Integrated Lipidomics and Metabolomics Analysis of Tears in Multiple Sclerosis: An Insight into Diagnostic Potential of Lacrimal Fluid. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Mar 2 [cited 2024 Mar 19];20(6). Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6471885/>
395. Dor M, Eperon S, Lalive PH, Guex-Crosier Y, Hamedani M, Salvisberg C, et al. Investigation of the global protein content from healthy human tears. *Exp Eye Res* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2024 Mar 19];179:64–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30321513/>
396. Król-Grzymała A, Sienkiewicz-Szłapka E, Fiedorowicz E, Rozmus D, Cieślińska A, Grzybowski A. Tear Biomarkers in Alzheimer's and Parkinson's Diseases, and Multiple Sclerosis: Implications for Diagnosis (Systematic Review). *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol 23, Page 10123 [Internet]. 2022 Sep 4 [cited 2024 Sep 19];23(17):10123. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/17/10123/htm>
397. Liu Y, Wang K, YU C, He Y, Zhou Y, Liang M, et al. Regional homogeneity, functional connectivity and imaging markers of Alzheimer's disease: A review of resting-state fMRI studies. *Neuropsychologia*. 2008 May 1;46(6):1648–56.
398. Gijs M, Nuijts RM, Ramakers I, Verhey F, Webers CAB. Differences in tear protein biomarkers between patients with Alzheimer's disease and controls. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science. The Association for Research in Vision and Ophthalmology*; 2019. p. 1744–1744.
399. Gharbiya M, Visioli G, Trebbastoni A, Albanese GM, Colardo M, D'Antonio F, et al. Beta-Amyloid Peptide in Tears: An Early Diagnostic Marker of Alzheimer's Disease Correlated with Choroidal Thickness. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, Vol 24, Page 2590 [Internet]. 2023 Jan 30 [cited 2024 Mar 19];24(3):2590. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/3/2590/htm>

400. Grimmer T, Riemenschneider M, Förstl H, Henriksen G, Klunk WE, Mathis CA, et al. Beta amyloid in Alzheimer's disease: increased deposition in brain is reflected in reduced concentration in cerebrospinal fluid. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2024 Dec 4];65(11):927–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19268916/>
401. Gijs M, Ramakers IHGB, Visser PJ, Verhey FRJ, Van De Waarenburg MPH, Nuijts RMMA, et al. Detection of amyloid-beta and tau in tear fluid of patients with Alzheimer's disease. 2020 Jun 22 [cited 2024 Mar 19]; Available from: <https://www.researchsquare.com>
402. Wang X, Yu Z, Zhao X, Han R, Huang D, Yang Y, et al. Comparative proteomic characterization of bovine milk containing β -casein variants A1A1 and A2A2, and their heterozygote A1A2. *J Sci Food Agric* [Internet]. 2021 Jan 30 [cited 2024 Mar 19];101(2):718–25. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jsfa.10684>
403. Zhang Y, Lu C, Zhang J. Lactoferrin and Its Detection Methods: A Review. *Nutrients* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Dec 2];13(8):2492. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8398339/>
404. Amin S, Massoumi H, Tewari D, Roy A, Chaudhuri M, Jazayerli C, et al. Cell Type-Specific Extracellular Vesicles and Their Impact on Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences* 2024, Vol 25, Page 2730 [Internet]. 2024 Feb 27 [cited 2024 Jun 26];25(5):2730. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/5/2730/htm>
405. Hu L, Liu X, Zheng Q, Chen W, Xu H, Li H, et al. Interaction network of extracellular vesicles building universal analysis via eye tears: iNEBULA. *Sci Adv* [Internet]. 2023 Mar 17 [cited 2024 Mar 20];9(11). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.adg1137>
406. Quiroz-Baez R, Hernández-Ortega K, Martínez-Martínez E. Insights Into the Proteomic Profiling of Extracellular Vesicles for the Identification of Early Biomarkers of Neurodegeneration. Vol. 11, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
407. Hill AF. Extracellular Vesicles and Neurodegenerative Diseases. *The Journal of Neuroscience* [Internet]. 2019 Nov 11 [cited 2024 Jun 26];39(47):9269. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6867808/>
408. Simeone P, Bologna G, Lanuti P, Pierdomenico L, Guagnano MT, Pieragostino D, et al. Extracellular Vesicles as Signaling Mediators and Disease Biomarkers across Biological Barriers. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol 21, Page 2514 [Internet]. 2020 Apr 4 [cited 2024 Jun 26];21(7):2514. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/7/2514/htm>
409. Rosa-Fernandes L, Rocha VB, Carregari VC, Urbani A, Palmisano G. A perspective on extracellular vesicles proteomics. *Front Chem* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2024 Jun 27];5(NOV):294384. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/chemistry/articles/10.3389/fchem.2017.00102/full>

410. Whitham M, Febbraio MA. Redefining Tissue Crosstalk via Shotgun Proteomic Analyses of Plasma Extracellular Vesicles. *Proteomics* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Jun 27];19(1-2):1800154. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pmic.201800154>
411. Ngolab J, Trinh I, Rockenstein E, Mante M, Florio J, Trejo M, et al. Correction to: Brain-derived exosomes from dementia with Lewy bodies propagate α -synuclein pathology. *Acta Neuropathol Commun* [Internet]. 2020 Aug 4 [cited 2024 Jun 27];8(1):123. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7405419/>
412. Fiandaca MS, Kapogiannis D, Mapstone M, Boxer A, Eitan E, Schwartz JB, et al. Identification of preclinical Alzheimer's disease by a profile of pathogenic proteins in neurally derived blood exosomes: A case-control study. *Alzheimer's & Dementia* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2024 Jun 27];11(6):600-607.e1. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.jalz.2014.06.008>
413. Ponzini E, Santambrogio C, De Palma A, Mauri P, Tavazzi S, Grandori R. Mass spectrometry-based tear proteomics for noninvasive biomarker discovery. *Mass Spectrom Rev* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2024 Mar 20];41(5):842-60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33759206/>
414. Westheimer G. Visual acuity and hyperacuity. *Invest Ophthalmol*. 1975;14(8):570-2.
415. Campbell FW. Why do we measure contrast sensitivity? *Behavioural Brain Research*. 1983 Oct 1;10(1):87-97.
416. Plainis S, Murray IJ. Magnocellular channel subserves the human contrast-sensitivity function. *Perception* [Internet]. 2005 [cited 2025 May 26];34(8):933-40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16178146/>
417. Laycock R, Crewther SG, Crewther DP. A role for the "magnocellular advantage" in visual impairments in neurodevelopmental and psychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2007 [cited 2022 May 6];31(3):363-76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17141311/>
418. Kolb H, Ralph N, Eduardo F. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System* [Internet]. 1995;1995.
419. Salobarra-García E, Hoz R de, Ramírez AI, Salazar JJ, Rojas P, López-Cuenca I, et al. Ocular Exploration in the Diagnosis and Follow-Up of the Alzheimer's Dementia. In: *Alzheimer's Disease* [Internet]. Codon Publications; 2019 [cited 2025 May 26]. p. 159-77. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552155/>
420. Barton JJS. Visual Color and Form Perception. In: *Encyclopedia of the Neurological Sciences*. Academic Press; 2014. p. 677-80.

421. Silverstein SM, Keane BP, Barch DM, Carter CS, Gold JM, Kovács I, et al. Optimization and validation of a visual integration test for schizophrenia research. *Schizophr Bull* [Internet]. 2012 Jan [cited 2022 Apr 27];38(1):125–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22021658/>
422. Palmer EE. *Vision Science:Photons tto Phenomenology*. Massachuse. 1999.
423. Stettler DD, Das A, Bennett J, Gilbert CD. Lateral Connectivity and Contextual Interactions in Macaque Primary Visual Cortex. *Neuron*. 2002 Nov 14;36(4):739–50.
424. Zhang NR, Von Der Heydt R. Analysis of the Context Integration Mechanisms Underlying Figure–Ground Organization in the Visual Cortex. *Journal of Neuroscience* [Internet]. 2010 May 12 [cited 2022 Apr 27];30(19):6482–96. Available from: <https://www.jneurosci.org/content/30/19/6482>
425. Rami L, Serradell M, Bosch B, Villar A, Molinuevo J. Perception Digital Test (PDT) for the assessment of incipient visual disorder in initial Alzheimer’s disease. *Neurología* [Internet]. 2007 Jul [cited 2025 May 26];22). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17610161/>
426. Serradell M, Bosch B, Villar A, Molinuevo Guix J, Rami L. Test Digital de Percepción (TDP) para la valoración de trastornos perceptivos incipientes en la enfermedad de Alzheimer inicial. *Neurología* [Internet]. 2007 [cited 2021 Dec 6];22(6):342–7. Available from: <https://medes.com/publication/34065>
427. Larrosa JM, Güerri N, García-Martín E. Humphrey Field Analyzer: diagnóstico perimétrico y detección de progresión de la pérdida del campo visual. *Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto*. 2013;179–92.
428. Remington LA. Retina. In: *Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System* [Internet]. Butterworth-Heinemann; 2012 [cited 2021 Nov 21]. p. 61–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781437719260100049>
429. López-Cuenca I, Salobar-García E, Elvira-Hurtado L, Fernández-Albarral JA, Sánchez-Puebla L, Salazar JJ, et al. The Value of OCT and OCTA as Potential Biomarkers for Preclinical Alzheimer’s Disease: A Review Study. *Life* [Internet]. 2021 Jul 19 [cited 2021 Aug 9];11(7):712. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-1729/11/7/712/htm>
430. Aumann S, Donner S, Fischer J, Müller F. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. In: *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology* [Internet]. Springer International Publishing; 2019 [cited 2022 Apr 29]. p. 59–85. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-16638-0_3

431. Drexler W, Morgner U, Ghanta RK, Kärtner FX, Schuman JS, Fujimoto JG. Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. *Nat Med* [Internet]. 2001 [cited 2025 May 26];7(4):502–6. Available from: https://www.nature.com/articles/nm0401_502
432. Wylegała A. Principles of OCTA and Applications in Clinical Neurology. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Mar 23];18(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30338429/>
433. Jiang H, Wei Y, Shi Y, Wright CB, Sun X, Gregori G, et al. Altered Macular Microvasculature in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *J Neuroophthalmol* [Internet]. 2018 [cited 2024 Apr 15];38(3):292–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29040211/>
434. Lains I, Wang JC, Cui Y, Katz R, Vingopoulos F, Staurenghi G, et al. Retinal applications of swept source optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA). *Prog Retin Eye Res*. 2021 Sep 1;84:100951.
435. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurenghi G. Optical coherence tomography angiography. Vol. 64, *Progress in Retinal and Eye Research*. Elsevier Ltd; 2018. p. 1–55.
436. Prakasam A, Muthuswamy A, Ablonczy Z, Greig NH, Fauq A, Rao KJ, et al. Differential Accumulation of Secreted APP Metabolites in Ocular Fluids. *Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. 2010 [cited 2025 May 26];20(4):1243. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3397687/>
437. Wright LM, Stein TD, Jun G, Chung J, McConnell K, Fiorello M, et al. Association of Cognitive Function with Amyloid- β and Tau Proteins in the Vitreous Humor. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019 Jan 1;68(4):1429–38.
438. Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, Miller CA. Optic-Nerve Degeneration in Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1986 Aug 21 [cited 2021 May 5];315(8):485–7. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm198608213150804>
439. Blanks JC, Schmidt SY, Torigoe Y, Porrello K V., Hinton DR, Blanks RHI. Retinal pathology in Alzheimer's disease. II. Regional neuron loss and glial changes in GCL. *Neurobiol Aging*. 1996;17(3):385–95.
440. Blanks JC, Hinton DR, Sadun AA, Miller CA. Retinal ganglion cell degeneration in Alzheimer's disease. *Brain Res* [Internet]. 1989 Nov 6 [cited 2025 May 26];501(2):364–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2819446/>
441. Feng R, Li L, Yu H, Liu M, Zhao W. Melanopsin retinal ganglion cell loss and circadian dysfunction in Alzheimer's disease (Review). *Mol Med Rep* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2021 Sep 30];13(4):3397–400. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2016.4966/abstract>

442. Koronyo-Hamaoui M, Koronyo Y, Ljubimov A V., 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. *Neuroimage*. 2011;54:S204–17.
443. Koronyo Y, Biggs D, Barron E, Boyer DS, Pearlman JA, Au WJ, et al. Retinal amyloid pathology and proof-of-concept imaging trial in Alzheimer's disease. *JCI Insight*. 2017 Aug 17;2(16):e93621.
444. Kusne Y, Wolf AB, Townley K, Conway M, Peyman GA. Visual system manifestations of Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Nov 23];95(8):e668–76. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aos.13319>
445. den Haan J, Morrema THJ, Verbraak FD, de Boer JF, Scheltens P, Rozemuller AJ, et al. Amyloid-beta and phosphorylated tau in post-mortem Alzheimer's disease retinas. *Acta Neuropathol Commun* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 8];6(1):147. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40478-018-0650-x>
446. La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Koronyo Y, Hannibal J, Gallassi R, Cantalupo G, et al. Melanopsin retinal ganglion cell loss in Alzheimer disease. *Ann Neurol* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 Sep 30];79(1):90–109. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26505992/>
447. Hart NJ, Koronyo Y, Black KL, Koronyo-Hamaoui M. Ocular indicators of Alzheimer's: exploring disease in the retina. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2016 Dec 19 [cited 2019 Jun 20];132(6):767–87. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00401-016-1613-6>
448. Ramirez AI, de Hoz R, Salobar-Garcia E, Salazar JJ, Rojas B, Ajoy D, et al. The Role of Microglia in Retinal Neurodegeneration: Alzheimer's Disease, Parkinson, and Glaucoma. *Frontiers in Aging Neuroscience* | www.frontiersin.org [Internet]. 2017 [cited 2025 May 22];1:214. Available from: <http://www.frontiersin.org>
449. Tsai Y, Lu B, Ljubimov A V., Girman S, Ross-Cisneros FN, Sadun AA, et al. Ocular changes in TgF344-AD rat model of Alzheimer's Disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* [Internet]. 2014 Jan 29 [cited 2019 Oct 7];55(1):523–34. Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.13-12888>
450. Hadoux X, Hui F, Lim JKH, Masters CL, Pébay A, Chevalier S, et al. Non-invasive in vivo hyperspectral imaging of the retina for potential biomarker use in Alzheimer's disease. *Nat Commun* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Nov 27];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31530809/>
451. Schön C, Hoffmann NA, Ochs SM, Burgold S, Filser S, Steinbach S, et al. Long-term in vivo imaging of fibrillar tau in the retina of P301S transgenic mice. *PLoS One* [Internet]. 2012 Dec 31 [cited 2025 Oct 31];7(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23300938/>

452. Ruitenbergh 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* [Internet]. 2005 Jun [cited 2025 May 26];57(6):789–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15929050/>
453. Maalikjy Akkawi N, Borroni B, Agosti C, Magoni M, Broli M, Pezzini A, et al. Volume cerebral blood flow reduction in pre-clinical stage of Alzheimer disease: evidence from an ultrasonographic study. *J Neurol* [Internet]. 2005 May [cited 2021 Nov 26];252(5):559–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15726249/>
454. Berisha F, Feke GT, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL. Retinal abnormalities in early Alzheimer’s Disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2019 Jun 20];48(5):2285. Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.06-1029>
455. Feke GT, Hyman BT, Stern RA, Pasquale LR. Retinal blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2015;1(2):144–51.
456. Cheung CY lui L, Ong YTT, Ikram MK, Chen C, Wong TY. Retinal microvasculature in Alzheimer’s disease. de la Torre JC, editor. *Journal of Alzheimer’s Disease* [Internet]. 2014 Oct 27 [cited 2019 Jun 20];42(s4):S339–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25351108>
457. Stefánsson E, Olafsdóttir OB, Elíasdóttir TS, Vehmeijer W, Einarsdóttir AB, Bek T, et al. Retinal oximetry: Metabolic imaging for diseases of the retina and brain. *Prog Retin Eye Res*. 2019 May 1;70:1–22.
458. Olafsdóttir OB, Saevarsdóttir HS, Hardarson SH, Hannesdóttir KH, Traustadóttir VD, Karlsson RA, et al. Retinal oxygen metabolism in patients with mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement (Amst)* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2021 Nov 28];10:340–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30014033/>
459. Salobrar-García E, Méndez-Hernández C, de Hoz R, Ramírez AI, López-Cuenca I, Fernández-Albarral JA, et al. Ocular Vascular Changes in Mild Alzheimer’s Disease Patients: Foveal Avascular Zone, Choroidal Thickness, and ONH Hemoglobin Analysis. *J Pers Med* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Apr 15];10(4):1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33203157/>
460. Asanad S, Ross-Cisneros FN, Barron E, Nassisi M, Sultan W, Karanjia R, et al. The retinal choroid as an oculo-vascular biomarker for Alzheimer’s dementia: A histopathological study in severe disease. *Alzheimer’s and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*. 2019 Dec 1;11:775–83.

461. Sadun AA, Bassi CJ. Optic Nerve Damage in Alzheimer's Disease. *Ophthalmology*. 1990;97(1):9-17.
462. Davies DC, McCoubrie P, McDonald B, Jobst KA. Myelinated axon number in the optic nerve is unaffected by Alzheimer's disease. *British Journal of Ophthalmology* [Internet]. 1995 Jun 1 [cited 2021 Nov 28];79(6):596-600. Available from: <https://bj.o.bmj.com/content/79/6/596>
463. Syed AB, Armstrong RA, Smith CUM. A quantitative analysis of optic nerve axons in elderly control subjects and patients with Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol*. 2005;43(1):1-6.
464. Tzekov R, Mullan M. Vision function abnormalities in Alzheimer disease. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Sep 20];59(4):414-33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24309127/>
465. Danesh-Meyer H V., Birch H, Ku JYF, Carroll S, Gamble G. Reduction of optic nerve fibers in patients with Alzheimer disease identified by laser imaging. *Neurology* [Internet]. 2006 Nov 28 [cited 2019 Jun 20];67(10):1852-4. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.wnl.0000244490.07925.8b>
466. Kusbeci T, Kusbeci OY, Mas NG, Karabekir HS, Yavas G, Yucel A. Stereological evaluation of the optic nerve volume in Alzheimer disease. *Journal of Craniofacial Surgery* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2025 May 26];26(5):1683-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26091054/>
467. 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. *Alzheimer's and Dementia* [Internet]. 2014;10(2):251-61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2013.06.004>
468. Erskine D, Taylor JP, Firbank MJ, Patterson L, Onofrj M, O'Brien JT, et al. Changes to the lateral geniculate nucleus in Alzheimer's disease but not dementia with Lewy bodies. *Neuropathol Appl Neurobiol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2021 Nov 28];42(4):366-76. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4913748/>
469. Couser E, Bernstein SL, Mathews MK. Effect of Alzheimer's Disease on Melanopsin Expression in the Lateral Geniculate Nucleus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Jun 11;56(7):5561-5561.
470. Jackson GR, Owsley C. Visual dysfunction, neurodegenerative diseases, and aging. *Neurol Clin*. 2003 Aug 1;21(3):709-28.
471. Arnold SE, Hyman BT, Flory J, Damasio AR, Van Hoesen GW. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex* [Internet]. 1991 [cited 2021 Oct 5];1(1):103-16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1822725/>

472. Braak H, Braak E. Staging of alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging*. 1995 May 1;16(3):271-8.
473. Brun A, Gustafson L. Distribution of cerebral degeneration in Alzheimer's disease - A clinico-pathological study. *Arch Psychiatr Nervenkr* [Internet]. 1976 Mar [cited 2025 May 26];223(1):15-33. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00367450>
474. 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* [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2021 Nov 23];65(6):621-30. Available from: <https://academic.oup.com/jnen/article/65/6/621/2645308>
475. Mentis MJ, Horwitz B, Grady CL, Alexander GE, VanMeter JW, Maisog JM, et al. Visual cortical dysfunction in Alzheimer's disease evaluated with a temporally graded "stress test" during PET. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1996 [cited 2021 Nov 25];153(1):32-40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8540589/>
476. Beason-Held LL, Purpura KP, Van Meter JW, Azari NP, Mangot DJ, Optican LM, et al. PET reveals occipitotemporal pathway activation during elementary form perception in humans. *Vis Neurosci* [Internet]. 1998 May [cited 2025 May 26];15(3):503-10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9685203/>
477. Kiyosawa M, Bosley TM, Chawluk J, Jamieson D, Schatz NJ, Savino PJ, et al. Alzheimer's Disease with Prominent Visual Symptoms: Clinical and Metabolic Evaluation. *Ophthalmology*. 1989;96(7):1077-86.
478. Pietrini P, Furey ML, Graff-Radford N, Fieo U, Alexander GE, Grady CL, et al. Preferential metabolic involvement of visual cortical areas in a subtype of Alzheimer's disease: Clinical implications. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. 1996 [cited 2025 May 26];153(10):1261-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8831432/>
479. Leuba G, Saini K. Pathology of subcortical visual centres in relation to cortical degeneration in Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* [Internet]. 1995 Oct 1 [cited 2025 May 20];21(5):410-22. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.1995.tb01078.x>
480. Iseki E, Matsushita M, Kosaka K, Kondo H, Ishii T, Amano N. Distribution and morphology of brain stem plaques in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 1989;78(2):131-6.
481. Erskine D, Thomas AJ, Taylor JP, Savage MA, Attems J, McKeith IG, et al. Neuronal Loss and A-Synuclein Pathology in the Superior Colliculus and Its Relationship to Visual Hallucinations in Dementia with Lewy Bodies. *American Journal of Geriatric Psychiatry* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2025 May 26];25(6):595-604. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28190674/>

482. Stopa EG, Volicer L, Kuo-Leblanc V, Harper D, Lathi D, Tate B, et al. Pathologic Evaluation of the Human Suprachiasmatic Nucleus in Severe Dementia. *J Neuropathol Exp Neurol* [Internet]. 1999 Jan 1 [cited 2021 Nov 28];58(1):29–39. Available from: <https://academic.oup.com/jnen/article/58/1/29/2609684>
483. Kuljis RO. Lesions in the pulvinar in patients with alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* [Internet]. 1994 [cited 2025 May 26];53(2):202–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8120542/>
484. Mutlu U, Bonnemaier PWM, Ikram MA, Colijn JM, Cremers LGM, Buitendijk GHS, et al. Retinal neurodegeneration and brain MRI markers: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging*. 2017;60:183–91.
485. Ong YT, Hilal S, Cheung CY, Venketasubramanian N, Niessen WJ, Vrooman H, et al. Retinal neurodegeneration on optical coherence tomography and cerebral atrophy. *Neurosci Lett* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2021 Jan 21];584:12–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25451722/>
486. Salobar-Garcia E, Hoyas I, Leal M, De Hoz R, Rojas B, Ramirez AI, et al. Analysis of Retinal Peripapillary Segmentation in Early Alzheimer's Disease Patients. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015;2015:1–8. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/636548/>
487. Jáñez-Escalada L, Jáñez-García L, Salobar-García E, Santos-Mayo A, de Hoz R, Yubero R, et al. Spatial analysis of thickness changes in ten retinal layers of Alzheimer's disease patients based on optical coherence tomography. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–14.
488. Bayhan HA, Aslan Bayhan S, Celikbilek A, Tanik N, Gürdal C. Evaluation of the chorioretinal thickness changes in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015;43(2):145–51.
489. Cunha LP, Lopes LC, Costa-Cunha LVF, Costa CF, Pires LA, Almeida ALM, et al. Macular thickness measurements with frequency domain-oct for quantification of retinal neural loss and its correlation with cognitive impairment in Alzheimer's disease. *PLoS One* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2025 May 21];11(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27104962/>
490. Garcia-Martin E, Bambo MP, Marques ML, Satue M, Otin S, Larrosa JM, et al. Ganglion cell layer measurements correlate with disease severity in patients with Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2020 Mar 18];94(6):e454–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26895692>
491. Marziani E, Pomati S, Ramolfo P, Cigada M, Giani A, Mariani C, et al. Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Layer Thickness in Alzheimer's Disease Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* [Internet]. 2013 Sep 5 [cited 2019 Jun 20];54(9):5953. Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.13-12046>

492. Cheung CYL, Ong YT, Hilal S, Ikram MK, Low S, Ong YL, et al. Retinal ganglion cell analysis using high-definition optical coherence tomography in patients with mild cognitive impairment and alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015 Jan 1;45(1):45–56.
493. Choi SH, Park SJ, Kim NR. Macular Ganglion Cell -Inner Plexiform Layer Thickness Is Associated with Clinical Progression in Mild Cognitive Impairment and Alzheimers Disease. *PLoS One* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2025 Apr 3];11(9):e0162202. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0162202>
494. Salobar-García E, de Hoz R, Rojas B, Ramírez AI, Salazar JJ, Yubero R, et al. Ophthalmologic Psychophysical Tests Support OCT Findings in Mild Alzheimer's Disease. *J Ophthalmol* [Internet]. 2015;2015:736949. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/joph/2015/736949/>
495. Liu B, Rasool S, Yang Z, Glabe CG, Schreiber SS, Ge J, et al. Amyloid-Peptide Vaccinations Reduce β -Amyloid Plaques but Exacerbate Vascular Deposition and Inflammation in the Retina of Alzheimer's Transgenic Mice. *Am J Pathol* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2019 Oct 7];175(5):2099–110. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002944010607195>
496. Ning A, Cui J, To E, Ashe K, Matsubara J. Amyloid- β deposits lead to retinal degeneration in a mouse model of Alzheimer Disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008;49(11):5136–43.
497. Krantic S, Torriglia A. Retina: Source of the Earliest Biomarkers for Alzheimer's Disease? *Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. 2014 Mar 31 [cited 2019 Jun 20];40(2):237–43. Available from: <http://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-132105>
498. Kayabasi U, Sergott RC, Rispoli M. Retinal Examination for the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *International Journal of Ophthalmic & Pathology* [Internet]. 2014 Nov 25 [cited 2019 Jun 20];03(04). Available from: http://www.scitechnol.com/retinal-examination-for-the-diagnosis-of-alzheimers-disease-6Mfr.php?article_id=2369
499. Salobar-García E, Ramírez AI, de Hoz R, Rojas P, Salazar JJ, Rojas B, et al. The Impact of the Eye in Dementia: The Eye and its Role in Diagnosis and Follow-up. In: Moretti D, editor. *Update on Dementia*. London: InTech; 2016. p. 379–426.
500. Liu D, Zhang L, Li Z, Zhang X, Wu Y, Yang H, et al. Thinner changes of the retinal nerve fiber layer in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *BMC Neurol* [Internet]. 2015 Feb 21 [cited 2021 Jun 22];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25886372/>

501. Armstrong RA. Visual Field Defects in Alzheimer's Disease Patients May Reflect Differential Pathology in the Primary Visual Cortex. *Optometry and Vision Science*. 1996;73:677–82.
502. Oktem EO, Derle E, Kibaroglu S, Oktem C, Akkoyun I, Can U. The relationship between the degree of cognitive impairment and retinal nerve fiber layer thickness. *Neurological Sciences* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2025 Apr 3];36(7):1141–6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-014-2055-3>
503. Shen Y, Shi Z, Jia R, Zhu Y, Cheng Y, Feng W, et al. The attenuation of retinal nerve fiber layer thickness and cognitive deterioration. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2013 Sep 15 [cited 2025 Apr 3];7(SEP):63577. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-neuroscience/articles/10.3389/fncel.2013.00142/full>
504. Trebbastoni A, D'Antonio F, Bruscolini A, Marcelli M, Cecere M, Campanelli A, et al. Retinal nerve fibre layer thickness changes in Alzheimer's disease: Results from a 12-month prospective case series. *Neurosci Lett* [Internet]. 2016 Aug 26 [cited 2023 Feb 9];629:165–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27394689/>
505. Luber-Narod J, Rogers J. Immune system associated antigens expressed by cells of the human central nervous system. *Neurosci Lett*. 1988 Nov 22;94(1–2):17–22.
506. Rogers J, Luber-Narod J, Styren SD, Civin WH. Expression of immune system-associated antigens by cells of the human central nervous system: relationship to the pathology of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* [Internet]. 1988 [cited 2025 Apr 3];9(4):339–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3263583/>
507. Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, Gunn RN, Myers R, Turkheimer FE, et al. In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet* [Internet]. 2001 Aug 11 [cited 2025 Apr 3];358(9280):461–7. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673601056252>
508. Edison P, Archer HA, Gerhard A, Hinz R, Pavese N, Turkheimer FE, et al. Microglia, amyloid, and cognition in Alzheimer's disease: An [11C](R)PK11195-PET and [11C]PIB-PET study. *Neurobiol Dis*. 2008 Dec 1;32(3):412–9.
509. Beynon SBB, Walker FRR. Microglial activation in the injured and healthy brain: What are we really talking about? Practical and theoretical issues associated with the measurement of changes in microglial morphology. *Neuroscience* [Internet]. 2012 Dec 6 [cited 2019 Jun 20];225:162–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.07.029>
510. Bosco A, Crish SD, Steele MR, Romero CO, Inman DM, Horner PJ, et al. Early reduction of microglia activation by irradiation in a model of chronic glaucoma. Ohlmann A, editor. *PLoS One*. 2012 Aug 30;7(8):e43602.

511. De Hoz R, Gallego BI, Ramírez AI, Rojas B, Salazar JJ, Valiente-Soriano FJ, et al. Rod-Like Microglia Are Restricted to Eyes with Laser-Induced Ocular Hypertension but Absent from the Microglial Changes in the Contralateral Untreated Eye. PLoS One [Internet]. 2013 Dec 18 [cited 2022 May 18];8(12):e83733. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0083733>
512. Gallego BI, Salazar JJ, de Hoz R, Rojas B, Ramírez AI, Salinas-Navarro M, et al. IOP induces upregulation of GFAP and MHC-II and microglia reactivity in mice retina contralateral to experimental glaucoma. J Neuroinflammation. 2012 May 14;9(1):92.
513. Joly S, Francke M, Ulbricht E, Beck S, Seeliger M, Hirrlinger P, et al. Cooperative Phagocytes: Resident Microglia and Bone Marrow Immigrants Remove Dead Photoreceptors in Retinal Lesions. Am J Pathol. 2009 Jun 1;174(6):2310–23.
514. Karlstetter M, Walczak Y, Weigelt K, Ebert S, Van den Brulle J, Schwer H, et al. The Novel Activated Microglia/Macrophage WAP Domain Protein, AMWAP, Acts as a Counter-Regulator of Proinflammatory Response. The Journal of Immunology [Internet]. 2010;185(6):3379–90. Available from: <http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.0903300>
515. Ramírez AI, Rojas B, de Hoz R, Salazar JJ, Gallego BI, Triviño A, et al. Microglia, inflammation, and glaucoma. In: Glaucoma. Dover USA: SM Group Open Access eBooks; 2015. p. 1–16.
516. Rojas B, Gallego BI, Ramírez AI, Salazar JJ, de Hoz R, Valiente-Soriano FJ, et al. Microglia in mouse retina contralateral to experimental glaucoma exhibit multiple signs of activation in all retinal layers. J Neuroinflammation [Internet]. 2014 Jul 26 [cited 2025 Apr 3];11(1):1–24. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/1742-2094-11-133>
517. Tambuyzer BR, Ponsaerts P, Nouwen EJ. Microglia: gatekeepers of central nervous system immunology. J Leukoc Biol [Internet]. 2009 [cited 2019 Oct 10];85:352–70. Available from: <http://www.jleukbio.org>
518. Karlstetter M, Ebert S, Langmann T. Microglia in the healthy and degenerating retina: insights from novel mouse models. Immunobiology [Internet]. 2010 Sep [cited 2025 Apr 3];215(9–10):685–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20573418/>
519. Walker FR, Beynon SB, Jones KA, Zhao Z, Kongsui R, Cairns M, et al. Dynamic structural remodelling of microglia in health and disease: A review of the models, the signals and the mechanisms. Brain Behav Immun [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2019 Oct 10];37:1–14. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159113005953>
520. Nakajima K. Response of microglia to brain injury. Neuroglia. 2005;443–53.

521. Mandrekar-Colucci S, Landreth GE. Microglia and Inflammation in Alzheimer's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2012 Nov;29(2):156–67.
522. Perry VH, O'Connor V. The Role of Microglia in Synaptic Stripping and Synaptic Degeneration: A Revised Perspective. *ASN Neuro* [Internet]. 2010;2(5):AN20100024. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1042/AN20100024>
523. Cao T, Thomas TC, Ziebell JM, Pauly JR, Lifshitz J. Morphological and genetic activation of microglia after diffuse traumatic brain injury in the rat. *Neuroscience* [Internet]. 2012;225:65–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.08.058>
524. Blinzinger K, Kreutzberg G. Displacement of synaptic terminals from regenerating motoneurons by microglial cells. *Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie* [Internet]. 1968 Jun [cited 2025 May 26];85(2):145–57. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00325030>
525. Cho BP, Song DY, Sugama S, Shin DH, Shimizu Y, Kim SS, et al. Pathological dynamics of activated microglia following medial forebrain bundle transection. *Glia*. 2006;53(1):92–102.
526. Fu QL, Li X, Shi J, Xu G, Wen W, Lee DHS, et al. Synaptic degeneration of retinal ganglion cells in a rat ocular hypertension glaucoma model. *Cell Mol Neurobiol*. 2009;29(4):575–81.
527. Stevens B, Allen NJ, Vazquez LE, Howell GR, Christopherson KS, Nouri N, et al. The Classical Complement Cascade Mediates CNS Synapse Elimination. *Cell*. 2007;131(6):1164–78.
528. Bruban J, Glotin AL, Dinet V, Chalour N, Sennlaub F, Jonet L, et al. Amyloid- β (1-42) alters structure and function of retinal pigmented epithelial cells. *Aging Cell* [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2025 May 26];8(2):162–77. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2009.00456.x>
529. Salobar-García E, García Y, Lostao C, Jañez L, de Hoz R, Rojas B, et al. Maculopapillary analysis in the posterior pole in patients with mild Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(S256).
530. He XF, Liu YT, Peng C, Zhang F, Zhuang S, Zhang JS. Optical coherence tomography assessed retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Int J Ophthalmol* [Internet]. 2012 [cited 2025 Apr 3];5(3):401–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22773997/>
531. Salobar-García E, De Hoz R, Ramírez AI, López-Cuenca I, Rojas P, Vazirani R, et al. Changes in visual function and retinal structure in the progression of Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2019;14(8):1–23.
532. Garcia-Martin ES, Rojas B, Ramirez AI, de Hoz R, Salazar JJ, Yubero R, et al. Macular thickness as a potential biomarker of mild Alzheimer's disease. *Ophthalmology* [Internet]. 2014;121(5):1149–1151.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24656417/>

533. Blanks JC, Torigoe Y, Hinton DR, Blanks RHI. Retinal pathology in Alzheimer's disease. I. Ganglion cell loss in foveal/parafoveal retina. *Neurobiol Aging*. 1996 May 1;17(3):377–84.
534. Koronyo Y, Salumbides BC, Black KL, Koronyo-Hamaoui M. Alzheimer's disease in the retina: Imaging retinal A β plaques for early diagnosis and therapy assessment. *Neurodegener Dis*. 2012 Apr;10(1–4):285–93.
535. Jáñez-García L, Bachtoula O, Salobar-García E, de Hoz R, Ramirez AI, Gil P, et al. Roughness of retinal layers in Alzheimer's disease. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 3 [cited 2021 Jun 4];11(1):11804. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-021-91097-3>
536. Friedman E, Ts'o MOM. The retinal pigment epithelium. II. Histologic changes associated with age. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1968 [cited 2024 Dec 17];79(3):315–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5640854/>
537. Gartner S, Henkind P. Aging and degeneration of the human macula. 1. Outer nuclear layer and photoreceptors. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1981 [cited 2024 Dec 10];65(1):23–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7448155/>
538. Liem ATA, Keunen JEE, Van Norren D, Van De Kraars J. Rod Densitometry in the Aging Human Eye. Vol. 32, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1991.
539. Gao H, Hollyfield JG. Aging of the human retina: Differential loss of neurons and retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33(1):1–17.
540. Ramírez AI, Fernández-Albarral JA, de Hoz R, López-Cuenca I, Salobar-García E, Rojas P, et al. Microglial changes in the early aging stage in a healthy retina and an experimental glaucoma model. *Prog Brain Res*. 2020 Jul;256(1):125–49.
541. Avendano J, Rodrigues MM, Hackett JJ, Gaskins R. Corpora amylacea of the optic nerve and retina: a form of neuronal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1980 May 1;19(5):550–5.
542. Zhu Y, Pappas AC, Wang R, Seifert P, Sun D, Jakobs TC. Ultrastructural Morphology of the Optic Nerve Head in Aged and Glaucomatous Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Aug 7];59(10):3984–96. Available from: <https://dataverse>.
543. Song G, Steelman ZA, Finkelstein S, Yang Z, Martin L, Chu KK, et al. Multimodal Coherent Imaging of Retinal Biomarkers of Alzheimer's Disease in a Mouse Model. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).
544. Selkoe DJ. Cell biology of protein misfolding: The examples of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Nature Cell Biology* 2004 6:11 [Internet]. 2004 Nov [cited 2025 Apr 3];6(11):1054–61. Available from: <https://www.nature.com/articles/ncb1104-1054>

545. Selkoe DJ. Soluble oligomers of the amyloid β -protein impair synaptic plasticity and behavior. *Behavioural Brain Research*. 2008 Sep 1;192(1):106–13.
546. Alexandrov PN, Pogue A, Bhattacharjee S, Lukiw WJ. Retinal amyloid peptides and complement factor H in transgenic models of Alzheimer's disease. *Neuroreport* [Internet]. 2011 Aug 24 [cited 2019 Oct 24];22(12):623–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21734608>
547. Ratnayaka JA, Serpell LC, Lotery AJ. Dementia of the eye: the role of amyloid beta in retinal degeneration. *Eye* 2015 29:8 [Internet]. 2015 Jun 19 [cited 2022 Apr 30];29(8):1013–26. Available from: <https://www.nature.com/articles/eye2015100>
548. Grimaldi A, Brighi C, Peruzzi G, Ragozzino D, Bonanni V, Limatola C, et al. Inflammation, neurodegeneration and protein aggregation in the retina as ocular biomarkers for Alzheimer's disease in the 3xTg-AD mouse model. *Cell Death & Disease* 2018 9:6 [Internet]. 2018 Jun 7 [cited 2024 Jul 15];9(6):1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41419-018-0740-5>
549. Salobar-García E, Rodrigues-Neves AC, Ramírez AI, de Hoz R, Fernández-Albarral JA, López-Cuenca I, et al. Microglial Activation in the Retina of a Triple-Transgenic Alzheimer's Disease Mouse Model (3xTg-AD). *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):816.
550. de Hoz R, Ramírez AI, Salazar JJ, Rojas B, Ramírez JM, Triviño A. Substance P and calcitonin gene-related peptide intrinsic choroidal neurons in human choroidal whole-mounts. *Histol Histopathol* [Internet]. 2008 [cited 2025 May 26];23(10):1249–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18712677/>
551. Schrödl F, De Laet A, Tassignon MJ, Van Bogaert PP, Brehmer A, Neuhuber WL, et al. Intrinsic Choroidal Neurons in the Human Eye: Projections, Targets, and Basic Electrophysiological Data. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Sep 1;44(9):3705–12.
552. Triviño A, de Hoz R, Rojas B, Salazar JJ, Ramirez AI, Ramirez JM. NPY and TH innervation in human choroidal whole-mounts. *Histol Histopathol*. 2005;20(2):393–402.
553. Mandelbrot, B. B. *The fractal geometry of nature / Revised and enlarged edition/*. whf [Internet]. 1983 [cited 2025 Apr 3]; Available from: <https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/1983whf.book....M/abstract>
554. Pentland AP. Fractal-Based Description of Natural Scenes. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*. 1984;PAMI-6(6):661–74.
555. Lemmens S, Devulder A, Van Keer K, Bierkens J, De Boever P, Stalmans I. Systematic Review on Fractal Dimension of the Retinal Vasculature in Neurodegeneration and Stroke: Assessment of a Potential Biomarker. *Front Neurosci* [Internet]. 2020 Jan 28 [cited 2020 Feb 24];14:16. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2020.00016/full>

556. Somfai GM, Tátrai E, Laurik L, Varga BE, Ölvedy V, Smiddy WE, et al. Fractal-based analysis of optical coherence tomography data to quantify retinal tissue damage. BMC Bioinformatics [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2025 Apr 3];15(1):1–10. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/1471-2105-15-295>
557. Gao W, DeBuc DC, Zakharov V, Tátrai E, Somfai G, Myakinin O, et al. Two-dimensional fractal analysis of retinal tissue of healthy and diabetic eyes with optical coherence tomography. J Biomed Photonics Eng. 2016 Dec 31;2(4):040302.
558. Lakshminarayanan V, Lagrave J, Kean ML, Dick M, Shankle R. Vision in dementia: Contrast effects. Neurol Res [Internet]. 1996 [cited 2025 May 19];18(1):9–15. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01616412.1996.11740369>
559. Schlotterer G, Moscovitch M, Crapper-mclachlan D. Visual processing deficits as assessed by spatial frequency contrast sensitivity and backward masking in normal ageing and alzheimer's disease. Brain [Internet]. 1984 Mar 1 [cited 2021 Dec 19];107(1):309–24. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/107/1/309/358572>
560. Wright CE, Drasdo N, Harding GFAA. Pathology of the optic nerve and visual association areas: Information given by the flash and pattern visual evoked potential, and the temporal and spatial contrast sensitivity function. Brain [Internet]. 1987 Feb 1 [cited 2021 Dec 19];110(1):107–20. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/110/1/107/273761>
561. Cronin-Golomb A, Corkin S, Rizzo JF, Cohen J, Growdon JH, Banks KS. Visual dysfunction in Alzheimer's disease: Relation to normal aging. Ann Neurol [Internet]. 1991 Jan 1 [cited 2025 May 20];29(1):41–52. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.410290110>
562. Levine DN, Lee JM, Fisher CM. The visual variant of Alzheimer's disease. Neurology [Internet]. 1993 Feb 1 [cited 2022 Nov 8];43(2):305–305. Available from: <https://n.neurology.org/content/43/2/305>
563. Mendez MF, Tomsak RL, Remler B. Disorders of the visual system in alzheimer's disease. J Clin Neuroophthalmol. 1990;10(1):62–9.
564. Rizzo M, Nawrot M. Perception of movement and shape in Alzheimer's disease. Brain [Internet]. 1998 [cited 2021 Jun 29];121(12):2259–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9874479/>
565. Sadun AA, Borchert M, DeVita E, Hinton DR, Bassi CJ. Assessment of visual impairment in patients with Alzheimer's disease. Am J Ophthalmol [Internet]. 1987 Aug 15 [cited 2021 Jun 22];104(2):113–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3618708/>
566. Murgatroyd C, Prettyman R. An investigation of visual hallucinosis and visual sensory status in dementia. Int J Geriatr Psychiatry [Internet]. 2001 [cited 2025 May 20];16(7):709–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11466750/>

567. Livingstone MS, Hubel DH. Psychophysical evidence for separate channels for the perception of form, color, movement, and depth. *Journal of Neuroscience* [Internet]. 1987 Nov 1 [cited 2025 Apr 3];7(11):3416–68. Available from: <https://www.jneurosci.org/content/7/11/3416>
568. Trick GL, Trick LR, Morris P, Wolf M. Visual field loss in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurology* [Internet]. 1995 Jan 1 [cited 2022 May 2];45(1):68–74. Available from: <https://n.neurology.org/content/45/1/68>
569. Gilmore GC, Whitehouse PJ. Contrast sensitivity in Alzheimer's disease: A 1-year longitudinal analysis. *Ophthalmic Lit* [Internet]. 1996 [cited 2021 Dec 19];1(49):49. Available from: <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-8cf881d0-e596-39dc-8b05-deee-31abac63>
570. Bassi CJ, Solomon K, Young D. Vision in aging and dementia. *Optometry and Vision Science* [Internet]. 1993 [cited 2025 May 20];70(10):809–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8247482/>
571. Crow RW, Levin LB, LaBree L, Rubin R, Feldon SE. Sweep visual evoked potential evaluation of contrast sensitivity in Alzheimer's dementia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2025 May 20];44(2):875–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12556424/>
572. Cormack FK, Tovee M, Ballard C. Contrast sensitivity and visual acuity in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 1999 [cited 2025 Apr 3];503(519). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1099-1166>
573. Trick GL, Barris MC, Bickler Bluth M. Abnormal pattern electroretinograms in patients with senile dementia of the alzheimer type. *Ann Neurol* [Internet]. 1989 Aug 1 [cited 2025 May 26];26(2):226–31. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.410260208>
574. Hutton JT, Morris JL, Elias JW, Poston JN. Contrast sensitivity dysfunction in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993;43(11):2328–30.
575. Cronin-Golomb A, Gilmore GC, Nearing S, Morrison SR, Laudate TM. Enhanced Stimulus Strength Improves Visual Cognition in Aging and Alzheimer's Disease. *Cortex*. 2007 Jan 1;43(7):952–66.
576. Baker DR, Mendez MF, Townsend JC, Ilsen PF, Bright DC. Optometric management of patients with Alzheimer's disease. *J Am Optom Assoc* [Internet]. 1997 Aug 1 [cited 2022 Apr 30];68(8):483–94. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/9279048>
577. Nearing SA, Stone ER, Cronin-Golomb A, Oross S. The impact of acuity on performance of four clinical measures of contrast sensitivity in Alzheimer's disease. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*. 2003;58(1):54–62.

578. Gilmore GC, Cronin-Golomb A, Nearing SA, Morrison SR. Enhanced stimulus contrast normalizes visual processing of rapidly presented letters in Alzheimer's disease. *Vision Res* [Internet]. 2005 [cited 2025 Apr 3];45(8):1013–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15695186/>
579. Wood S, Mortel KF, Hiscock M, Breitmeyer BG, Caroselli JS. Adaptive and Maladaptive Utilization of Color Cues by Patients With Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 1997;12(5):483–9.
580. Massoud F, Chertkow H, Whitehead V, Overbury O, Bergman H. Word-reading thresholds in Alzheimer disease and mild memory loss: a pilot study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* [Internet]. 2002 Jan 1 [cited 2022 May 2];16(1):31–9. Available from: <https://europepmc.org/article/med/11882747>
581. Cronin-Golomb A, Sugiura R, Corkin S, Growdon JH. Incomplete achromatopsia in alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* [Internet]. 1993 Sep 1 [cited 2025 May 20];14(5):471–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/019745809390105K>
582. Cronin-Golomb A, Corkin S, Growdon JH. Visual dysfunction predicts cognitive deficits in Alzheimer's disease. *Optom Vis Sci* [Internet]. 1995 Mar 1 [cited 2022 May 2];72(3):168–76. Available from: <http://europepmc.org/article/med/7609939>
583. Rizzo JF, Cronin Golomb A, Growdon JH, Corkin S, Rosen TJ, Sandberg MA, et al. Retinocalcarine Function in Alzheimer's Disease: A Clinical and Electrophysiological Study. *Arch Neurol* [Internet]. 1992 Jan 1 [cited 2025 May 20];49(1):93–101. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/591425>
584. Pache M, Smeets CHW, Gasio PF, Savaskan E, Flammer J, Wirz-Justice A, et al. Colour vision deficiencies in Alzheimer's disease. *Age Ageing* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2022 Nov 10];32(4):422–6. Available from: <https://academic.oup.com/ageing/article/32/4/422/40061>
585. 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* [Internet]. 2009 Jul [cited 2022 May 2];27(6):501–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19451717/>
586. Martin PR, White AJR, Goodchild AK, Wilder HD, Sefton AE. Evidence that Blue-on Cells are Part of the Third Geniculocortical Pathway in Primates. *European Journal of Neuroscience* [Internet]. 1997 Jul 1 [cited 2022 May 6];9(7):1536–41. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1460-9568.1997.tb01509.x>
587. Dacey DM, Lee BB. The “blue-on” opponent pathway in primate retina originates from a distinct bistratified ganglion cell type. *Nature* [Internet]. 1994 [cited 2025 Apr 3];367(6465):731–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8107868/>

588. Possin KL. Visual spatial cognition in neurodegenerative disease. *Neurocase* [Internet]. 2010 Nov 30 [cited 2025 Apr 3]; 16(6):466–87. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13554791003730600>
589. Rabinovici GD, Seeley WW, Kim EJ, Gorno-Tempini ML, Rasovsky K, Pagliaro TA, et al. Distinct MRI Atrophy Patterns in Autopsy-Proven Alzheimer's Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* [Internet]. 2008 [cited 2025 Apr 3]; 22(6):474–88. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1533317507308779>
590. Whittaker KW, Burdon MA, Shah P. Visual field loss and Alzheimer's disease. *Eye*. 2002 Mar; 16(2):206–8.
591. Steffes R, Thralow J. Visual field limitation in the patient with dementia of the Alzheimer's type. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 1987 [cited 2025 Apr 3]; 35(3):198–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3819258/>
592. Leroi I, Voulgari A, Breitner JCS, Lyketsos CG. The Epidemiology of Psychosis in Dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2025 May 20]; 11(1):83–91. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1064748112612433>
593. Bernardin F, Schwan R, Lalanne L, Ligier F, Angioi-Duprez K, Schwitzer T, et al. The role of the retina in visual hallucinations: A review of the literature and implications for psychosis. Vol. 99, *Neuropsychologia*. Elsevier Ltd; 2017. p. 128–38.
594. Leuba G, Saini K, Zimmermann V, Giannakopoulos P, Bouras C. Mild Amyloid Pathology in the Primary Visual System of Nonagenarians and Centenarians. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2001 Apr 1 [cited 2025 Apr 3]; 12(2):146–52. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000051249>
595. Webster MA. Evolving concepts of sensory adaptation. *F1000 Biol Rep* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2025 Apr 3]; 4(1):21. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3501690/>
596. Polo V, Rodrigo MJ, Garcia-Martin E, Otin S, Larrosa JM, Fuertes MI, et al. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Alzheimer's disease. *Eye (Lond)* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Nov 3]; 31(7):1034–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28282060/>
597. Marmor MF. Contrast sensitivity versus visual acuity in retinal disease. *British Journal of Ophthalmology* [Internet]. 1986 Jul 1 [cited 2025 Apr 3]; 70(7):553–9. Available from: <https://bjo.bmj.com/content/70/7/553>
598. Wijk H, Berg S, Sivik L, Steen B. Colour discrimination, colour naming and colour preferences among individuals with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 1999 Dec 1 [cited 2025 May 20]; 14(12):1000–5. Available from: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1166\(199912\)14:12<1000::AID-GPS46>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1166(199912)14:12<1000::AID-GPS46>3.0.CO;2-E)

599. Kurylo DD, Corkin S, Dolan RP, Rizzo JF, Parker SW, Growdon JH. Broad-band visual capacities are not selectively impaired in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* [Internet]. 1994 May 1 [cited 2025 May 20];15(3):305–11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0197458094900256>
600. Pelak VS. Ocular motility of aging and dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2025 May 20];10(6):440–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11910-010-0137-z>
601. Marchiafava PL, Longoni B. Melatonin as an antioxidant in retinal photoreceptors. *J Pineal Res* [Internet]. 1999 Apr 1 [cited 2025 May 20];26(3):184–9. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.1999.tb00582.x>
602. Uchida A, Pillai JA, Bermel R, Bonner-Jackson A, Rae-Grant A, Fernandez H, et al. Outer Retinal Assessment Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Patients With Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Mar 17];59(7):2768–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860463/>
603. Saumier D, Chertkow H, Arguin M, Whatmough C. Establishing visual category boundaries between objects: A PET study. *Brain Cogn.* 2005 Dec 1;59(3):299–302.
604. Bar M. A cortical mechanism for triggering top-down facilitation in visual object recognition. *J Cogn Neurosci.* 2003 May 15;15(4):600–9.
605. Paquet C, Boissonnot M, Roger F, Dighiero P, Gil R, Hugon J. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2007 Jun 13;420(2):97–9.
606. Iseri PK, Altinas Ö, Tokay T, Yüksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology.* 2006;26(1):18–24.
607. Valenti DA. Neuroimaging of retinal nerve fiber layer in AD using optical coherence tomography. *Neurology.* 2007;69(10):1060.
608. Moreno-Ramos T, Benito-León J, Villarejo A, Bermejo-Pareja F. Retinal nerve fiber layer thinning in dementia associated with parkinson's disease, dementia with lewy bodies, and alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2013 Jan 1;34(3):659–64.
609. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2001 [cited 2021 Nov 26];112(10):1860–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11595144/>
610. Ferrari L, Huang SC, Magnani G, Ambrosi A, Comi G, Leocani L. Optical Coherence Tomography Reveals Retinal Neuroaxonal Thinning in Frontotemporal Dementia as in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. 2017 [cited 2025 May 21];56(3):1101–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28106555/>

611. Ko F, Muthy ZA, Gallacher J, Sudlow C, Rees G, Yang Q, et al. Association of Retinal Nerve Fiber Layer Thinning With Current and Future Cognitive Decline: A Study Using Optical Coherence Tomography. *JAMA Neurol*. 2018 Oct;75(10):1198–205.
612. Kromer R, Serbecic N, Hausner L, Froelich L, Aboul-Enein F, Beutelspacher SC. Detection of Retinal Nerve Fiber Layer Defects in Alzheimer's Disease Using SD-OCT. *Front Psychiatry* [Internet]. 2014 Feb 25 [cited 2019 Jun 20];5:22. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2014.00022/abstract>
613. Kirbas S, Turkyilmaz K, Anlar O, Tufekci A, Durmus M. Retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology* [Internet]. 2013 Mar [cited 2025 May 26];33(1):58–61. Available from: https://journals.lww.com/jneuro-ophthalmology/fulltext/2013/03000/retinal_nerve_fiber_layer_thickness_in_patients.15.aspx
614. Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD, Naftaliev E, Neudorfer M. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113(7):523–6.
615. Lu Y, Li Z, Zhang X, Ming B, Jia J, Wang R, et al. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in early Alzheimer's disease: Evidence in optical coherence tomography. *Neurosci Lett* [Internet]. 2010 Aug 9 [cited 2025 May 21];480(1):69–72. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394010007391>
616. Moschos MM, Markopoulos I, Chatziralli I, Rouvas A, Papageorgiou SG, Ladas I, et al. Structural and functional impairment of the retina and optic nerve in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* [Internet]. 2012 Sep [cited 2019 Jun 20];9(7):782–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698074>
617. Giménez-Castejón D, Gómez-Gallego M, Martínez-Martínez ML, Dudekova M, Lajara-Blesa J. ¿Hasta dónde llega la precocidad de la tomografía de coherencia óptica en el deterioro cognitivo? *Rev neurol (Ed impr)*. 2016 Jul 1;63(1):5–10.
618. Lambert MP, Barlow AK, Chromy BA, Edwards C, Freed R, Liosatos M, et al. Diffusible, nonfibrillar ligands derived from A β 1–42 are potent central nervous system neurotoxins. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 1998 May 26 [cited 2025 May 26];95(11):6448–53. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.95.11.6448>
619. Lad EM, Mukherjee D, Stinnett SS, Cousins SW, Potter GG, Burke JR, et al. Evaluation of inner retinal layers as biomarkers in mild cognitive impairment to moderate Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2018 Feb 1;13(2):e0192646.
620. Santos CY, Johnson LN, Sinoff SE, Festa EK, Heindel WC, Snyder PJ. Change in retinal structural anatomy during the preclinical stage of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*. 2018 Jan 1;10:196–209.

621. Masland RH, Mills JW. Autoradiographic identification of acetylcholine in the rabbit retina. *Journal of Cell Biology* [Internet]. 1979 Oct 1 [cited 2025 May 26];83(1):159–78. Available from: <https://dx.doi.org/10.1083/jcb.83.1.159>
622. Massey SC, Neal MJ. The light evoked release of acetylcholine from the rabbit retina *in vivo* and its inhibition by γ -aminobutyric acid. *J Neurochem* [Internet]. 1979 Apr 1 [cited 2025 May 26];32(4):1327–9. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1979.tb11062.x>
623. Bowen DM, Benton JS, Spillane JA, Smith CCT, Allen SJ. Choline acetyltransferase activity and histopathology of frontal neocortex from biopsies of demented patients. *J Neurol Sci* [Internet]. 1982 Dec 1 [cited 2025 May 26];57(2–3):191–202. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0022510X82900260>
624. Yoshiyama Y, Higuchi M, Zhang B, Huang SM, Iwata N, Saito TCC, et al. Synapse Loss and Microglial Activation Precede Tangles in a P301S Tauopathy Mouse Model. *Neuron*. 2007 Jul;53(3):337–51.
625. Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ, Corey-Bloom J. The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD. *Neurology*. 2004 Jun 8;62(11):1984–9.
626. Ohno-Matsui K. Parallel findings in age-related macular degeneration and Alzheimer’s disease. *Prog Retin Eye Res*. 2011 Jul 1;30(4):217–38.
627. Kim M, Park KH, Kwon JW, Jeoung JW, Kim TW, Kim DM. Retinal Nerve Fiber Layer Defect and Cerebral Small Vessel Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Aug 1;52(9):6882–6.
628. Bulut M, Yaman A, Erol MK, Kurtuluş F, Toslak D, Doğan B, et al. Choroidal Thickness in Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Type Dementia. *J Ophthalmol* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 May 26];2016(1):7291257. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1155/2016/7291257>
629. Querques G, Borrelli E, Sacconi R, De Vitis L, Leocani L, Santangelo R, et al. Functional and morphological changes of the retinal vessels in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 May 26];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30635610/>
630. Kam JH, Lenassi E, Jeffery G. Viewing Ageing Eyes: Diverse Sites of Amyloid Beta Accumulation in the Ageing Mouse Retina and the Up-Regulation of Macrophages. *PLoS One* [Internet]. 2010 [cited 2025 May 26];5(10):e13127. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0013127>
631. Bailey TL, Rivara CB, Rocher AB, Hof PR. The nature and effects of cortical microvascular pathology in aging and Alzheimer’s disease. *Neurol Res*. 2004;26(5):573–8.

632. Haan J den, van de Kreeke JA, van Berckel BN, Barkhof F, Teunissen CE, Scheltens P, et al. Is retinal vasculature a biomarker in amyloid proven Alzheimer's disease? *Alzheimer's & dementia* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2019 May 20];11:383–91. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352872919300272>
633. Marchesi VT. Alzheimer's dementia begins as a disease of small blood vessels, damaged by oxidative-induced inflammation and dysregulated amyloid metabolism: implications for early detection and therapy. *FASEB J*. 2011;25(1):5–13.
634. Miao J, Xu F, Davis J, Otte-Höller I, Verbeek MM, Van Nostrand WE. Cerebral microvascular amyloid β protein deposition induces vascular degeneration and neuroinflammation in transgenic mice expressing human vasculotropic mutant amyloid β precursor protein. *Am J Pathol*. 2005;167(2):505–15.
635. Golzan SM, Goozee K, Georgevsky D, Avolio A, Chatterjee P, Shen K, et al. Retinal vascular and structural changes are associated with amyloid burden in the elderly: Ophthalmic biomarkers of preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2020 Mar 2];9(1):13. Available from: <http://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-017-0239-9>
636. Jiang H, Liu Y, Wei Y, Shi Y, Wright CB, Sun X, et al. Impaired retinal microcirculation in patients with Alzheimer's disease. Mogi M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2018 Feb 2 [cited 2021 Mar 15];13(2):e0192154. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0192154>
637. Lahme L, Esser EL, Mihailovic N, Schubert F, Laueremann J, Johnen A, et al. Evaluation of ocular perfusion in Alzheimer's Disease using Optical Coherence Tomography Angiography. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;66(4):1745–52.
638. Cioffi G, Granstam E. Circulación ocular. In: Kaufman PL, Alm A, editors. *Adler Fisiología del ojo*. 10th ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 747–86.
639. Kreeke JA, Nguyen HT, Konijnenberg E, Tomassen J, Den Braber A, Ten Kate M, et al. Optical coherence tomography angiography in preclinical Alzheimer's disease. *British Journal of Ophthalmology*. 2019 Feb 1;104(2):157–61.
640. O'bryhim B, Apte R, Kung N, Coble D, Van Starven GP. Association of preclinical Alzheimer disease with optical coherence tomographic angiography findings. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(11):1242–8.
641. Ramírez J, Ramírez A, Salazar J, de Hoz R, Triviño A. Anatomofisiología de la úvea posterior: Coroides. In: Mones J, Gómez-Ulla, editors. *Degeneración Macular Asociada A La Edad* [Internet]. Barcelona: Probus Science; 2005 [cited 2025 May 26]. p. 249–56. Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Anatomofisiolog%C3%ADa+de+la+%C3%BAvea+posterior:+Coroides&author=Ram%C3%ADrez,+J.M.&author=Ram%C3%ADrez,+A.I.&author=Salazar,+J.J.&author=de+Hoz,+R.&author=Rojas,+B.&author=Trivi%C3%B1o,+A.&publication_year=2005&pages=1%E2%80%9356

-
642. Bulut M, Kurtuluş F, Gözkaya O, Erol MK, Cengiz A, Akldan M, et al. Evaluation of optical coherence tomography angiographic findings in Alzheimer's type dementia. *British Journal of Ophthalmology* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 May 26];102(2):233–7. Available from: <https://bj.o.bmj.com/content/102/2/233>
643. Delaey C, Van De Voorde J. Regulatory Mechanisms in the Retinal and Choroidal Circulation. *Ophthalmic Res* [Internet]. 2000 Dec 1 [cited 2025 Oct 1];32(6):249–56. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000055622>
644. Yu DY, Alder VAA, Cringle SJJ, Brown MJJ. Choroidal blood flow measured in the dog eye in vivo and in vitro by local hydrogen clearance polarography: validation of a technique and response to raised. *Exp Eye Res.* 1988;46(3):289–303.
645. Delaey C, Boussery K, Van de Voorde J. A retinal-derived relaxing factor mediates the hypoxic vasodilation of retinal arteries. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;
646. Alm A, Bill A. Blood flow and oxygen extraction in the cat uvea at normal and high intraocular pressures. *Acta Physiol Scand.* 1970;80(1):19–28.
647. Bill A. Effects of acetazolamide and carotid occlusion on the ocular blood flow in unanesthetized rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1974;13(12):954–8.
648. Friedman E. Choroidal blood flow: pressure-flow relationships. *Archives of Ophthalmology.* 1970;83(1):95–9.
649. Geijer C, Bill A. Effects of raised intraocular pressure on retinal, prelaminar, laminar, and retrolaminar optic nerve blood flow in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1979;18(10):1030–42.
650. Takats I, Leiszter F. Relationship between blood flow velocity in the choroid and intraocular pressure in rabbits. *Acta Ophthalmol.* 1979;57(1):48–54.
651. Crittin M, Riva C. Functional imaging of the human papilla and peripapillary region based on flicker-induced reflectance changes. *Neurosci Lett.* 2004;360(3):141–4.
652. Pena-Betancor C, Gonzalez-Hernandez M, Fumero-Batista F, Sigut J, Medina-Mesa E, Alayon S, et al. Estimation of the relative amount of hemoglobin in the cup and neuroretinal rim using stereoscopic color fundus images. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(3):1562–8.
653. Medina-Mesa E, Gonzalez-Hernandez M, Sigut J, Fumero-Batista F, Pena-Betancor C, Alayon S, et al. Estimating the amount of hemoglobin in the neuroretinal rim using Color images and OCT. *Curr Eye Res.* 2016;41(6):798–805.
654. Bambo MP, Garcia-Martin E, Perez-Olivan S, Sigut J, Fumero F, Fuentes JL, et al. Diagnostic ability of a new method for measuring haemoglobin levels in the optic nerve head in multiple sclerosis patients. *British Journal of Ophthalmology.* 2013;97(12):1543–8.

655. Patton N, Aslam T, MacGillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat* [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2022 Mar 17];206(4):319–48. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1469-7580.2005.00395.x>
656. Bambo MP, Garcia-Martin E, Satue M, Perez-Olivan S, Alayon S, Gonzalez-Hernandez M, et al. Measuring hemoglobin levels in the optic disc of Parkinson's disease patients using new colorimetric analysis software. *Parkinsons Dis*. 2014;2014.
657. Chan VTT, Sun Z, Tang S, Chen LJ, Wong A, Tham CC, et al. Spectral-Domain OCT Measurements in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2019 Apr 1;126(4):497–510.
658. Cabrera DeBuc D, Gaca-Wysocka M, Grzybowski A, Kanclerz P. Identification of retinal biomarkers in Alzheimer's Disease using Optical Coherence Tomography: recent insights, challenges, and opportunities. *J Clin Med*. 2019 Jul;8(7):996.
659. Mendez-Hernandez C, Rodriguez-Uña I, Gonzalez-de-la Rosa M, Arribas-Pardo P, Garcia-Feijoo J. Glaucoma diagnostic capacity of optic nerve head haemoglobin measures compared with spectral domain OCT and HRT III confocal tomography. *Acta Ophthalmol*. 2016 Nov;94(7):697–704.
660. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*. 2010 Mar 1;29(2):144–68.
661. Mendez-Hernandez C, Garcia-Feijoo J, Arribas-Pardo P, Saenz-Frances F, Rodriguez-Una I, Fernandez-Perez C, et al. Reproducibility of optic nerve head hemoglobin measures. *J Glaucoma* [Internet]. 2016 [cited 2025 Sep 30];25(4):348–54. Available from: https://journals.lww.com/glaucomajournal/fulltext/2016/04000/reproducibility_of_optic_nerve_head_hemoglobin.3.aspx
662. Bambo MP, Garcia-Martin E, Gutierrez-Ruiz F, Pinilla J, Perez-Olivan S, Larrosa JM, et al. Analysis of optic disk color changes in Alzheimer's disease: A potential new biomarker. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2025 Sep 30];132:68–73. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303846715000918>
663. Ross JE, Clarke DD, Bron AJ. Effect of age on contrast sensitivity function: unocular and binocular findings. *British Journal of Ophthalmology* [Internet]. 1985 Jan 1 [cited 2021 Jul 12];69(1):51–6. Available from: <https://bj.o.bmj.com/content/69/1/51>
664. Elliott DB. Contrast sensitivity decline with ageing: a neural or optical phenomenon?*. *Ophthalmic and Physiological Optics* [Internet]. 1987 Oct 1 [cited 2021 Jul 12];7(4):415–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1475-1313.1987.tb00771.x>

665. Liutkevičiene R, Čebatoriene D, Liutkevičiene G, Jašinskas V, Žaliuniene D. Associations between contrast sensitivity and aging. *Medicina (Lithuania)*. 2013;49(6):273–7.
666. Pelletier AL, Rojas-Roldan L, Coffin J. Vision loss in older adults. *Am Fam Physician* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2023 May 16];94(3):219–26. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2016/0801/p219.html>
667. Berry SM. A Comparison Between Number and Letter Acuties Among Patients with Dementia. [Birmingham]: The University of Alabama at Birmingham; 2017.
668. Ramírez-Toraño F, Abbas K, Bruña R, de Pedro SM, Gómez-Ruiz N, Barabash A, et al. A Structural Connectivity Disruption One Decade before the Typical Age for Dementia: A Study in Healthy Subjects with Family History of Alzheimer’s Disease. *Cereb Cortex Commun*. 2021 Aug; In press.
669. Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer’s Disease: Targeting the Cholinergic System. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2016 Jan 26 [cited 2023 May 16];14(1):101. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4787279/>
670. Cerquera-Jaramillo MA, Nava-Mesa MO, González-Reyes RE, Telléz-Conti C, De-La-Torre A. Visual Features in Alzheimer’s Disease: From Basic Mechanisms to Clinical Overview. *Neural Plast* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Sep 30];2018(1):2941783. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/2941783>
671. Nobili L, Sannita WG. Cholinergic modulation, visual function and Alzheimer’s dementia. *Vision Res* [Internet]. 1997 Dec [cited 2022 Nov 8];37(24):3559–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9425531/>
672. Oliveira-Souza FG, DeRamus ML, van Groen T, Lambert AE, Bolding MS, Strang CE. Retinal Changes in the Tg-SwDI Mouse Model of Alzheimer’s Disease. *Neuroscience* [Internet]. 2017 Jun 6 [cited 2022 Nov 8];354:43. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5495115/>
673. Schliebs R, Arendt T. The significance of the cholinergic system in the brain during aging and in Alzheimer’s disease. *J Neural Transm*. 2006;113(11):1625–44.
674. Chang CW, Su KC, Lu FC, Cheng HM, Cheng CY. Visual Function and Visual Perception among Senior Citizens with Mild Cognitive Impairment in Taiwan. *Healthcare* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Oct 24];10(1). Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8775582/>
675. Rehan S, Giroud N, Al-Yawer F, Wittich W, Phillips N. Visual Performance and Cortical Atrophy in Vision-Related Brain Regions Differ Between Older Adults with (or at Risk for) Alzheimer’s Disease. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 3];83(3):1125–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34397410/>

676. Ward ME, Gelfand JM, Lui LY, Ou Y, Green AJ, Stone K, et al. Reduced contrast sensitivity among older women is associated with increased risk of cognitive impairment. *Ann Neurol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 Apr 3];83(4):730–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.25196>
677. Swenor BK, Wang J, Varadaraj V, Rosano C, Yaffe K, Albert M, et al. Vision Impairment and Cognitive Outcomes in Older Adults: The Health ABC Study. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2019;74(9):1454–60.
678. Smith L, Shin J Il, Jacob L, López-Sánchez GF, Oh H, Barnett Y, et al. The association between objective vision impairment and mild cognitive impairment among older adults in low- and middle-income countries. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2021;33(10):2695–702. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01814-1>
679. Brenowitz WD, Kaup AR, Lin FR, Yaffe K. Multiple sensory impairment is associated with increased risk of dementia among black and white older adults. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2019;74(6):890–6.
680. Naël V, Pérès K, Dartigues JF, Letenneur L, Amieva H, Arleo A, et al. Vision loss and 12-year risk of dementia in older adults: the 3C cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2019;34(2):141–52.
681. Tran EM, Stefanick ML, Henderson VW, Rapp SR, Chen JC, Armstrong NM, et al. Association of Visual Impairment With Risk of Incident Dementia in a Women’s Health Initiative Population. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Nov 7];138(6):1. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7163778/>
682. 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* [Internet]. 2013 Apr [cited 2021 Jul 1];34(4):1133–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23084085/>
683. Jindal V. Interconnection Between Brain and Retinal Neurodegenerations. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2024 Nov 1];51(3):885–92. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-014-8733-6>
684. Varadaraj V, Munoz B, Deal JA, An Y, Albert MS, Resnick SM, et al. Association of Vision Impairment with Cognitive Decline across Multiple Domains in Older Adults. *JAMA Netw Open*. 2021;4(7):1–13.
685. Sartucci F, Borghetti D, Bocci T, Murri L, Orsini P, Porciatti V, et al. Dysfunction of the magnocellular stream in Alzheimer’s disease evaluated by pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Brain Res Bull* [Internet]. 2010 May [cited 2024 May 16];82(3–4):169–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20385208/>

686. Risacher SL, WuDunn D, Tallman EF, West JD, Gao S, Farlow MR, et al. Visual contrast sensitivity is associated with the presence of cerebral amyloid and tau deposition. *Brain Commun* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Jul 1];2(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32309804/>
687. Fischer ME, Cruickshanks KJ, Schubert CR, Pinto AA, Carlsson CM, Klein BEK, et al. Age-Related Sensory Impairments and Risk of Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(10):1981–7.
688. Brewer AA, Barton B. Changes in Visual Cortex in Healthy Aging and Dementia. In: Vito Moretti D, editor. *Update on Dementia* [Internet]. IntechOpen. IntechOpen; 2016 [cited 2022 May 14]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/52137>
689. Chan D, Crutch SJ, Warrington EK. A disorder of colour perception associated with abnormal colour after-images: a defect of the primary visual cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2001 Oct 1 [cited 2022 May 14];71(4):515–7. Available from: <https://jnnp.bmj.com/content/71/4/515>
690. Huna-Baron R, Glovinsky Y, Habot-Wilner Z. Comparison between Hardy-Rand-Rittler 4th edition and Ishihara color plate tests for detection of dyschromatopsia in optic neuropathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* [Internet]. 2013 Feb 13 [cited 2023 May 17];251(2):585–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00417-012-2073-x>
691. Kim HJ, Ryou JH, Choi KT, Kim SM, Kim JT, Han DH. Deficits in color detection in patients with Alzheimer disease. *PLoS One* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 May 14];17(1):e0262226. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0262226>
692. Savaskan E, Wirz-Justice A, Olivieri G, Pache M, Kräuchi K, Brydon L, et al. Distribution of melatonin MT1 receptor immunoreactivity in human retina. *J Histochem Cytochem* [Internet]. 2002 [cited 2022 May 14];50(4):519–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11897804/>
693. 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. *Journal of Neuroscience* [Internet]. 1987 Jun 1 [cited 2021 Apr 26];7(6):1799–808. Available from: <https://www.jneurosci.org/content/7/6/1799>
694. Vidal KSM, Decleva D, Barboni MTS, Nagy BV, De Menezes PAH, Aher A, et al. The Association Between Acquired Color Deficiency and PET Imaging of Neurodegeneration in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022;63(5).
695. Elvira-Hurtado L, López-Cuenca I, de Hoz R, Salas M, Sánchez-Puebla L, Ramírez-Toraño F, et al. Alzheimer's disease: a continuum with visual involvements. *Front Psychol*. 2023 Jul 6;14:1124830.

696. Seltzer MM, Li LW. The Dynamics of Caregiving: Transitions During a Three-Year Prospective Study. *Gerontologist* [Internet]. 2000 Apr 1 [cited 2025 Sep 30];40(2):165–78. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/geront/40.2.165>
697. Jefferson AL, Lambe S, Chaisson C, Palmisano J, Horvath KJ, Karlawish J. Clinical research participation among aging adults enrolled in an Alzheimer's disease center research registry. *Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. 2011 [cited 2025 Sep 30];23(3):443–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21116048/>
698. Plassman BL, Welsh-Bohmer KA, Bigler ED, Johnson MA, Anderson C V., Helms MJ, et al. Apolipoprotein E⁴ allele and hippocampal volume in twins with normal cognition. *Neurology* [Internet]. 1997 Apr 1 [cited 2025 Oct 1];48(4):985–8. Available from: <https://www.neurology.org/doi/abs/10.1212/WNL.48.4.985>
699. Schmidt H, Schmidt R, Fazekas F, Semmler J, Kapeller P, Reinhart B, et al. Apolipoprotein E⁴ allele in the normal elderly: neuropsychologic and brain MRI correlates. *Clin Genet* [Internet]. 1996 Nov 1 [cited 2025 Oct 1];50(5):293–9. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1996.tb02377.x>
700. Tohgi H, Takahashi S, Kato E, Homma A, Rie Niina, Sasaki K, et al. Reduced size of right hippocampus in 39- to 80-year-old normal subjects carrying the apolipoprotein E epsilon4 allele. *Neurosci Lett* [Internet]. 1997 Oct 24 [cited 2022 Mar 31];236(1):21–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9404942/>
701. de Flores R, La Joie R, Chételat G. Structural imaging of hippocampal subfields in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neuroscience* [Internet]. 2015 Nov 19 [cited 2025 Oct 1];309:29–50. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452215007654>
702. Burggren AC, Zeineh MM, Ekstrom AD, Braskie MN, Thompson PM, Small GW, et al. Reduced cortical thickness in hippocampal subregions among cognitively normal apolipoprotein E e4 carriers. *Neuroimage* [Internet]. 2008 Jul 15 [cited 2022 Mar 24];41(4):1177–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18486492/>
703. Batzu L, Westman E, Pereira JB. Cerebrospinal fluid progranulin is associated with increased cortical thickness in early stages of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 Oct 1];88:61–70. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197458019304403>
704. López-Sanz D, Bruña R, Garcés P, Martín-Buro MC, Walter S, Delgado ML, et al. Functional Connectivity Disruption in Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment: A Common Pattern of Alterations. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2017 Apr 21 [cited 2025 Oct 1];9(APR):109. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5399035/>

705. López-Cuenca I, de Hoz R, Salobrar-García E, Elvira-Hurtado L, Rojas P, Fernández-Albarral JA, et al. Macular Thickness Decrease in Asymptomatic Subjects at High Genetic Risk of Developing Alzheimer's Disease: An OCT Study. *J Clin Med*. 2020;9(6):1728.
706. Donix M, Burggren AC, Suthana NA, Siddarth P, Ekstrom AD, Krupa AK, et al. Family history of Alzheimer's disease and hippocampal structure in healthy people. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2021 Apr 29];167(11):1399–406. Available from: <http://psyciatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2010.09111575>
707. Salobrar-García E, López-Cuenca I, Sánchez-Puebla L, de Hoz R, Fernández-Albarral JA, Ramírez AI, et al. Retinal Thickness Changes Over Time in a Murine AD Model APPNL-F/NL-F. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2021 Jan 15 [cited 2021 Jan 16];12:625642. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2020.625642/full>
708. Shariflou S, Georgevsky D, Mansour H, Rezaeian M, Hosseini N, Gani F, et al. Diagnostic and prognostic potential of retinal biomarkers in early on-set Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*. 2017 Aug;14(9):1000–7.
709. Masuzzo A, Dinetti V, Cavanagh C, Mascarelli F, Krantic S. Amyloidosis in retinal neurodegenerative diseases. *Front Neurol* [Internet]. 2016 Aug 8 [cited 2025 Oct 1];7(AUG):208217. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2016.00127/full>
710. Jindahra P, Petrie A, Plant GT. Retrograde trans-synaptic retinal ganglion cell loss identified by optical coherence tomography. *Brain*. 2009;132(3):628–34.
711. Criscuolo C, Cerri E, Fabiani C, Capsoni S, Cattaneo A, Domenici L. The retina as a window to early dysfunctions of Alzheimer's disease following studies with a 5xFAD mouse model. *Neurobiol Aging*. 2018;67:181–8.
712. Donix M, Wittig D, Hermann W, Haussmann R, Dittmer M, Bienert F, et al. Relation of retinal and hippocampal thickness in patients with amnesic mild cognitive impairment and healthy controls. *Brain Behav*. 2021;(December 2020):1–9.
713. Shi Z, Zheng H, Hu J, Jiang L, Cao X, Chen Y, et al. Retinal nerve fiber layer thinning is associated with brain atrophy: A longitudinal study in nondemented older adults. *Front Aging Neurosci*. 2019;11(APR):1–10.
714. Hof PR, Morrison JH. Quantitative analysis of a vulnerable subset of pyramidal neurons in Alzheimer's disease: II. Primary and secondary visual cortex. *J Comp Neurol* [Internet]. 1990 Nov 1 [cited 2021 Apr 26];301(1):55–64. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cne.903010106>
715. Chua SY, Lascaratos G, Atan D, Zhang B, Reisman C, Khaw PT, et al. Relationships between retinal layer thickness and brain volumes in the UK Biobank cohort. *Eur J Neurol*. 2020 Dec 28;28(5):1490–8.

716. Mejia-Vergara AJ, Karanjia R, Sadun AA. OCT parameters of the optic nerve head and the retina as surrogate markers of brain volume in a normal population, a pilot study. *J Neurol Sci.* 2021;420(November 2020):117213.
717. Donix M, Burggren AC, Scharf M, Marschner K, Suthana NA, Sidarth P, et al. APOE associated hemispheric asymmetry of entorhinal cortical thickness in aging and Alzheimer's disease. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2013 Dec 30;214(3):212–20.
718. Shaw P, Lerch JP, Pruessner JC, Taylor KN, Rose AB, Greenstein D, et al. Cortical morphology in children and adolescents with different apolipoprotein E gene polymorphisms: an observational study. *Lancet Neurology [Internet].* 2007 Jun [cited 2021 Apr 28];6(6):494–500. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509484/>
719. Kreeke JA, Nguyen H, Haan J, Konijnenberg E, Tomassen J, Braber A, et al. Retinal layer thickness in preclinical Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol [Internet].* 2019 May 6 [cited 2019 May 20];97(8):798–804. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aos.14121>
720. Garcia-Martin E, Polo V, Larrosa JM, Marques ML, Herrero R, Martin J, et al. Retinal Layer Segmentation in Patients with Multiple Sclerosis Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology.* 2014 Feb 1;121(2):573–9.
721. Yap TE, Balendra SI, Almonte MT, Cordeiro MF. Retinal correlates of neurological disorders. *Ther Adv Chronic Dis.* 2019;10:1–32.
722. Alber J, Goldfarb D, Thompson LI, Arthur E, Hernandez K, Cheng D, et al. Developing retinal biomarkers for the earliest stages of Alzheimer's disease: What we know, what we don't, and how to move forward. *Alzheimer's & Dementia [Internet].* 2020 Jan 1 [cited 2024 Jul 17];16(1):229–43. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/alz.12006>
723. Gao J, Wang W, Mo Y. Retinal degenerative diseases: Complement system-microglia crosstalk. *Surv Ophthalmol [Internet].* 2025 Aug 6 [cited 2025 Aug 11]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039625725001353>
724. Ascaso FJ, Cruz N, Modrego PJ, Lopez-Anton R, Santabàrbara J, Pascual LF, et al. Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: An optical coherence tomography study. *J Neurol.* 2014 May 21;261(8):1522–30.
725. Knoll B, Simonett J, Volpe NJ, Farsiu S, Ward M, Rademaker A, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in amnesic mild cognitive impairment: Case-control study and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring [Internet].* 2016 Jan 1 [cited 2025 Oct 1];4:85–93. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352872916300409>

726. Snyder PJ, Johnson LN, Lim YY, Santos CY, Alber J, Maruff P, et al. Nonvascular retinal imaging markers of preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*. 2016 Jan 1;4:169–78.
727. Beach TG, Kuo YM, Spiegel K, Emmerling MR, Sue LI, Kokjohn K, et al. The Cholinergic Deficit Coincides with A β Deposition at the Earliest Histopathologic Stages of Alzheimer Disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2000 Apr 1;59(4):308–13.
728. Potter PE, Rauschkolb PK, Pandya Y, Sue LI, Sabbagh MN, Walker DG, et al. Pre- and post-synaptic cortical cholinergic deficits are proportional to amyloid plaque presence and density at preclinical stages of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2011 Jul 1;122(1):49–60.
729. Cunha JP, Moura-Coelho N, Proença RP, Dias-Santos A, Ferreira J, Louro C, et al. Alzheimer's disease: A review of its visual system neuropathology. Optical coherence tomography—a potential role as a study tool in vivo. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* [Internet]. 2016;254(11):2079–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-016-3430-y>
730. Budelier MM, Bateman RJ. Biomarkers of Alzheimer Disease. *J Appl Lab Med* [Internet]. 2019 Dec 16 [cited 2020 Jan 4];5(1):194–208. Available from: <http://jalm.aaccjnls.org/lookup/doi/10.1373/jalm.2019.030080>
731. López-Cuenca I, De Hoz R, Alcantara-Rey C, Salobarra-García E, Elvira-Hurtado L, Fernández-Albarral JA, et al. Foveal Avascular Zone and Choroidal Thickness Are Decreased in Subjects with Hard Drusen and without High Genetic Risk of Developing Alzheimer's Disease. *Biomedicine* 2021, Vol 9, Page 638 [Internet]. 2021 Jun 2 [cited 2025 Oct 1];9(6):638. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/6/638/htm>
732. Ravi Teja KV, Berendschot TJM T, Steinbusch H, Webers AB C, Murthy R P, PS M. Cerebral and Retinal Neurovascular Changes: A Biomarker for Alzheimer's Disease. *J Gerontol Geriatr Res* [Internet]. 2017 [cited 2021 Mar 15];06(04). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35648348/>
733. Cheung CY, Chan VTT, Mok VC, Chen C, Wong TY. Potential retinal biomarkers for dementia: What is new? *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2025 Oct 1];32(1):82–91. Available from: https://journals.lww.com/co-neurology/fulltext/2019/02000/potential_retinal_biomarkers_for_dementia_what_is.15.aspx
734. Cunha JPJP, Proença R, Dias-Santos A, Melancia D, Almeida R, Águas H, et al. Choroidal thinning: Alzheimer's disease and aging. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2017;8:11–7.

735. Gharbiya M, Trebbastoni A, Parisi F, Manganiello S, Cruciani F, D'Antonio F, et al. Choroidal thinning as a new finding in Alzheimer's Disease: Evidence from enhanced depth imaging spectral domain Optical Coherence Tomography. *Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. 2014 May 19 [cited 2019 Jun 20];40(4):907–17. Available from: <http://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-132039>
736. López-de-Eguileta A, Lage C, López-García S, Pozueta A, García-Martínez M, Kazimierczak M, et al. Evaluation of choroidal thickness in prodromal Alzheimer's disease defined by amyloid PET. Vavvas DG, editor. *PLoS One* [Internet]. 2020 Sep 21 [cited 2021 Mar 23];15(9):e0239484. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0239484>
737. Trebbastoni A, Marcelli M, Mallone F, D'Antonio F, Imbriano L, Campanelli A, et al. Attenuation of choroidal thickness in patients with Alzheimer Disease: Evidence from an Italian Prospective Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016;31(2):128–34.
738. Foster NL, Chase TN, Mansi L, Brooks R, Fedio P, Patronas NJ, et al. Cortical abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* [Internet]. 1984 Dec 1 [cited 2021 Apr 7];16(6):649–54. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.410160605>
739. Johnson NA, Jahng GH, Weiner MW, Miller BL, Chui HC, Jagust WJ, et al. Pattern of Cerebral Hypoperfusion in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment Measured with Arterial Spin-labeling MR Imaging: Initial Experience1. <https://doi.org/10.1148/radiol.2343040197> [Internet]. 2005 Mar 1 [cited 2025 Oct 1];234(3):851–9. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2343040197>
740. Bertram L, Lill CM, Tanzi RE. The genetics of alzheimer disease: Back to the future. *Neuron* [Internet]. 2010 Oct 21 [cited 2021 Jan 19];68(2):270–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20955934/>
741. Edwards GA, Gamez N, Escobedo G, Calderon O, Moreno-Gonzalez I. Modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2019 Jun 24 [cited 2025 Oct 1];11(JUN):463041. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2019.00146/full>
742. Klaver CCW, Kliffen M, Van Duijn CM, Hofman A, Cruts M, Grobbee DE, et al. Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet*. 1998 Jul 1;63(1):200–6.
743. Zareparsi S, Reddick AC, Branham KEH, Moore KB, Jessup L, Thoms S, et al. Association of apolipoprotein E alleles with susceptibility to age-related macular degeneration in a large cohort from a single center. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(5):1306–10.
744. Baird PN, Richardson AJ, Robman LD, Dimitrov PN, Tikellis G, McCarty CA, et al. Apolipoprotein (APOE) gene is associated with progression of age-related macular degeneration (AMD). *Hum Mutat* [Internet]. 2006 Apr [cited 2021 Mar 7];27(4):337–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16453339/>

745. McKay GJ, Patterson CC, Chakravarthy U, Dasari S, Klaver CC, Vingerling JR, et al. Evidence of association of APOE with age-related macular degeneration - a pooled analysis of 15 studies. *Hum Mutat* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2021 Apr 7];32(12):1407–16. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/humu.21577>
746. Souied EH, Benlian P, Amouyel P, Feingold J, Lagarde JP, Munnich A, et al. The $\epsilon 4$ allele of the Apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1998 [cited 2021 Apr 6];125(3):353–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9512153/>
747. Mullins RF, Johnson MN, Faidley EA, Skeie JM, Huang J. Choroid-capillaris vascular dropout related to density of drusen in human eyes with early age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2021 Apr 7];52(3):1606–12. Available from: <http://rsb.info.nih.gov/ij/index.html>
748. Luty GA, McLeod DS, Bhutto IA, Edwards MM, Seddon JM. Choroid-capillaris dropout in early age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Apr 7];192:107939. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31987759/>
749. Berenberg TL, Metelitsina TI, Madow B, Dai Y, Ying GS, Dupont JC, et al. The association between drusen extent and foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Retina* [Internet]. 2012 Jan [cited 2021 Apr 7];32(1):25–31. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3244536/>
750. Chung SE, Kang SW, Lee JH, Kim YT. Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2011 May 1;118(5):840–5.
751. Friedman E, Ivry M, Ebert E, Glynn R, Gragoudas E, Seddon J. Increased Scleral Rigidity and Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. 1989 Jan 1 [cited 2025 Oct 1];96(1):104–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161642089329368>
752. Schultz N, Byman E, Wennström M. Levels of Retinal Amyloid- β Correlate with Levels of Retinal IAPP and Hippocampal Amyloid- β in Neuropathologically Evaluated Individuals. *J Alzheimers Dis*. 2020 Jan 1;73(3):1201–9.
753. Shi H, Koronyo Y, Rentsendorj A, Regis GC, Sheyn J, Fuchs DT, et al. Identification of early pericyte loss and vascular amyloidosis in Alzheimer's disease retina. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 Apr 15];139(5):813. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7181564/>
754. Smyth LCD, Rustenhoven J, Scotter EL, Schweder P, Faull RLM, Park TIH, et al. Markers for human brain pericytes and smooth muscle cells. *J Chem Neuroanat* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 Oct 1];92:48–60. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891061818300073>

755. Snodderly DM, Weinhaus RS, Choi JC. Neural-vascular relationships in central retina of macaque monkeys (*Macaca fascicularis*). *Journal of Neuroscience* [Internet]. 1992 Apr 1 [cited 2021 Apr 8];12(4):1169–93. Available from: <https://www.jneurosci.org/content/12/4/1169>
756. Conrath J, Giorgi R, Raccach D, Ridings B. Foveal avascular zone in diabetic retinopathy: Quantitative vs qualitative assessment. *Eye* [Internet]. 2005 Jul 16 [cited 2021 Apr 8];19(3):322–6. Available from: <http://www.nature.com/eye>
757. Wang X, Zhao Q, Tao R, Lu H, Xiao Z, Zheng L, et al. Decreased Retinal Vascular Density in Alzheimer’s Disease (AD) and Mild Cognitive Impairment (MCI): An Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) Study. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2021 Jan 15 [cited 2021 Apr 8];12:295. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2020.572484/full>
758. Zabel P, Kaluzny JJ, Wilkosc-Debczynska M, Gebaska-Toloczko M, Suwala K, Zabel K, et al. Comparison of Retinal Microvasculature in Patients With Alzheimer’s Disease and Primary Open-Angle Glaucoma by Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2025 Oct 1];60(10):3447–55. Available from: <https://doi.org/10.1167/iovs.19-27028>
759. Yoon SP, Grewal DS, Thompson AC, Polascik BW, Dunn C, Burke JR, et al. Retinal Microvascular and Neurodegenerative Changes in Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment Compared with Control Participants. *Ophthalmol Retina* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 Apr 15];3(6):489–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31174670/>
760. Brown WR, Thore CR. Review: Cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2021 Apr 14];37(1):56–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20946471/>
761. López-Cuenca I, Salobarra-García E, Gil-Salgado I, Sánchez-Puebla L, Elvira-Hurtado L, Fernández-Albarral JA, et al. Characterization of Retinal Drusen in Subjects at High Genetic Risk of Developing Sporadic Alzheimer’s Disease: An Exploratory Analysis. *J Pers Med* [Internet]. 2022 May 23 [cited 2022 May 23];12(5):847. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4426/12/5/847/htm>
762. Kaarniranta K, Salminen A, Haapasalo A, Soininen H, Hiltunen M. Age-Related Macular Degeneration (AMD): Alzheimer’s Disease in the Eye? *Journal of Alzheimer’s Disease*. 2011 Jan 1;24(4):615–31.
763. Klaver CCW, Ott A, Hofman A, Assink JJM, Breteler MMB, De Jong PTVM. Is age-related maculopathy associated with Alzheimer’s Disease? The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1999 Nov 1 [cited 2021 Nov 18];150(9):963–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10547142/>

764. Roca-Santiago HM, Lago-Bouza JR, Millán-Calenti JC, Gómez-Ulla-Irazazábal F. Enfermedad de Alzheimer y degeneración macular asociada a la edad. Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. 2006 [cited 2022 Feb 8];81(2):73–8. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912006000200006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
765. Anderson DH, Talaga KC, Rivest AJ, Barron E, Hageman GS, Johnson L V. Characterization of β amyloid assemblies in drusen: the deposits associated with aging and age-related macular degeneration. Exp Eye Res. 2004 Feb 1;78(2):243–56.
766. Johnson L V., Leitner WP, Rivest AJ, Staples MK, Radeke MJ, Anderson DH. The Alzheimer's A β -peptide is deposited at sites of complement activation in pathologic deposits associated with aging and age-related macular degeneration. Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]. 2002 Sep 3 [cited 2025 Oct 1];99(18):11830–5. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.192203399>
767. Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 2006 Feb [cited 2021 Mar 5];63(2):168–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16461860/>
768. Ukalovic K, Cao S, Lee S, Tang Q, Beg MF, Sarunic M V, et al. Drusen in the Peripheral Retina of the Alzheimer's Eye. Curr Alzheimer Res. 2018;15(8):743–50.
769. Aslam A, Peto T, Barzegar-Befroei, Neda Gregory S, Morrison G, Ritchie C, Lengyel I. Assessing Peripheral Retinal Drusen Progression in Alzheimer's Dementia: A Pilot Study Using Ultra-Wide Field Imaging. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 2014 [cited 2022 May 17];55(13):659. Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2272166>
770. Andersen LB, Wedderkopp N, Hansen HS, Cooper AR, Froberg K. Biological cardiovascular risk factors cluster in Danish children and adolescents: the European Youth Heart Study. Prev Med (Baltim). 2003 Oct 1;37(4):363–7.
771. Miceli M V., Newsome DA, Tate DJ, Sarpie TG. Pathologic changes in the retinal pigment epithelium and Bruch's membrane of fat-fed atherogenic mice. Curr Eye Res. 2000;20(1):8–16.
772. Triviño A, Ramírez AI, Salazar JJ, Rojas B, Ramírez JM. Retinal Changes in Age-Related Macular Degeneration. In: Focus on Eye Research. New York: Nova Science Publishers; 2005. p. 1–37.
773. Triviño A, de Hoz R, Gallego BI, Ramírez AI, Salazar JJ, Ramirez JM. Ocular Diseases. In tech open; 2012.

774. Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, Hageman GS. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *The FASEB Journal* [Internet]. 2000 May 1 [cited 2021 Nov 20];14(7):835–46. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1096/fasebj.14.7.835>
775. Ishida BY, Bailey KR, Duncan KG, Chalkley RJ, Burlingame AL, Kane JP, et al. Regulated expression of apolipoprotein E by human retinal pigment epithelial cells. *J Lipid Res* [Internet]. 2004 Feb 1 [cited 2022 Feb 10];45(2):263–71. Available from: <http://www.jlr.org/article/S002227520318976/fulltext>
776. Ramírez JM, Salazar JJ, De R, Rojas B, Gallego BI, Ramrez AI, et al. Choroidal Vessel Wall: Hypercholesterolaemia-Induced Dysfunction and Potential Role of Statins. In: Sugi H, editor. *Current Basic and Pathological Approaches to the Function of Muscle Cells and Tissues - From Molecules to Humans*. InTech Ope. Rijeka, Croatia; 2012. p. 255–98.
777. Kotliar KE, Vilser W, Nagel E, Lanzl IM. Retinal vessel reaction in response to chromatic flickering light. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2004;242(5):377–92.
778. Sousa DC, Leal I, Moreira S, Dionísio P, Abegão Pinto L, Marques-Neves C. Hypoxia challenge test and retinal circulation changes – a study using ocular coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(3):e315–9.
779. Hunter JM, Kwan J, Malek-Ahmadi M, Maarouf CL, Kokjohn TA, Belden C, et al. Morphological and pathological evolution of the brain microcirculation in aging and Alzheimer's disease. *PLoS One* [Internet]. 2012 May 16 [cited 2022 Mar 17];7(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22615835/>
780. Wang L, Murphy O, Caldito NG, Calabresi PA, Saidha S. Emerging Applications of Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) in neurological research. *Eye Vis (Lond)* [Internet]. 2018 Dec [cited 2022 Mar 17];5(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29796403/>
781. De Jong GI, De Vos RAI, Jansen Steur ENH, Luiten PGM. Cerebrovascular Hypoperfusion: A Risk Factor for Alzheimer's Disease? *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1997 Sep 1 [cited 2022 Mar 17];826(1):56–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1749-6632.1997.tb48461.x>
782. Kalaria RN, Pax AB. Increased collagen content of cerebral microvessels in Alzheimer's disease. *Brain Res* [Internet]. 1995 Dec 24 [cited 2022 Mar 17];705(1–2):349–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8821769/>

783. Nobili F, Frisoni GB, Portet F, Verhey F, Rodriguez G, Caroli A, et al. Brain SPECT in subtypes of mild cognitive impairment. Findings from the DESCRIPA multicenter study. *J Neurol* [Internet]. 2008 Sep [cited 2022 Mar 17];255(9):1344–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18958573/>
784. Henkind P. Radial peripapillary capillaries of the retina. I. Anatomy: human and comparative. *British Journal of Ophthalmology* [Internet]. 1967 Feb 1 [cited 2021 Oct 2];51(2):115–23. Available from: <https://bjournal.bmj.com/content/51/2/115>
785. Ma JP, Robbins CB, Lee JM, Soundararajan S, Stinnett SS, Agrawal R, et al. Longitudinal Analysis of the Retina and Choroid in Cognitively Normal Individuals at Higher Genetic Risk of Alzheimer Disease. *Ophthalmol Retina* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Oct 1];6(7):607–19. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468653022000884>
786. Elias MF, Robbins MA, Budge MM, Abhayaratna WP, Dore GA, Elias PK. Arterial pulse wave velocity and cognition with advancing age. *Hypertension* [Internet]. 2009 Apr [cited 2022 Mar 15];53(4):668–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19237680/>
787. Pase MP, Herbert A, Grima NA, Pipingas A, O'Rourke MF. Arterial stiffness as a cause of cognitive decline and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J* [Internet]. 2012 Jul [cited 2022 Mar 15];42(7):808–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22151013/>
788. Yamashita KI, Taniwaki Y, Utsunomiya H, Taniwaki T. Cerebral Blood Flow Reduction Associated with Orientation for Time in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Patients. *Journal of Neuroimaging*. 2014 Nov 1;24(6):590–4.
789. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2022 Mar 17];25(1):29–38. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.ATV.0000150649.39934.13>
790. Sun C, Wang JJ, Mackey DA, Wong TY. Retinal Vascular Caliber: Systemic, Environmental, and Genetic Associations. *Surv Ophthalmol*. 2009;54(1):74–95.
791. Ikram MK, Witteman JCM, Vingerling JR, Breteler MMB, Hofman A, De Jong PTVM. Retinal vessel diameters and risk of hypertension: The Rotterdam Study. *Hypertension* [Internet]. 2006 Feb 1 [cited 2022 Mar 16];47(2):189–94. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.HYP.0000199104.61945.33>

792. Zhang YS, Zhou N, Knoll BM, Samra S, Ward MR, Weintraub S, 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* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2021 Apr 8];14(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30939178/>
793. Heneka MT, Carson MJ, Khoury J El, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2019 Oct 24];14(4):388–405. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442215700165?via%3Dihub>
794. Madeira MH, Ambrósio AF, Santiago AR. Glia-Mediated Retinal Neuroinflammation as a Biomarker in Alzheimer's Disease. *Ophthalmic Res* [Internet]. 2015 [cited 2019 Jun 20];54(4):204–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26517861>
795. Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science* [Internet]. 2005 May 27 [cited 2019 Oct 9];308(5726):1314–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15831717>
796. Biber K, Neumann H, Inoue K, Boddeke HWGM. Neuronal “On” and “Off” signals control microglia. *Trends Neurosci*. 2007 Nov;30(11):596–602.
797. Parpura V, Heneka MT, Montana V, Oliet SHR, Schousboe A, Haydon PG, et al. Glial cells in (patho)physiology. *J Neurochem*. 2012;121(1):4–27.
798. Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD, Murphy MPP, Golde TE, Kaye R, et al. Triple-Transgenic Model of Alzheimer's Disease with Plaques and Tangles: Intracellular A β and Synaptic Dysfunction. *Neuron* [Internet]. 2003 Jul 31 [cited 2019 Oct 7];39(3):409–21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627303004343>
799. Parnell M, Guo L, Abdi M, Cordeiro MF. Ocular Manifestations of Alzheimer's Disease in Animal Models. *Int J Alzheimers Dis*. 2012;2012:1–13.
800. Perez SE, Lumayag S, Kovacs B, Mufson EJ, Xu S. β -Amyloid Deposition and Functional Impairment in the Retina of the APP^{swe}/PS1 Δ E9 Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2009;50(2):793–800.
801. Jung YJ, Chung WS. Phagocytic Roles of Glial Cells in Healthy and Diseased Brains. *Biomol Ther (Seoul)* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2019 Oct 9];26(4):350–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29316776>
802. Jonas RA, Yuan TF, Liang YX, Jonas JB, Tay DKC, Ellis-Behnke RG. The spider effect: Morphological and orienting classification of microglia in response to stimuli in vivo. *PLoS One*. 2012 Feb 21;7(2):e30763.

803. Madeira MH, Boia R, Santos PF, Ambrósio AF, Santiago AR. Contribution of microglia-mediated neuroinflammation to retinal degenerative diseases. *Mediators Inflamm.* 2015;2015.
804. de Hoz R, Ramírez AI, González-Martín R, Ajoy D, Rojas B, Salobar-García E, et al. Bilateral early activation of retinal microglial cells in a mouse model of unilateral laser-induced experimental ocular hypertension. *Exp Eye Res.* 2018 Jun 1;171:12–29.
805. Aldana BI. Microglia-Specific Metabolic Changes in Neurodegeneration. Vol. 431, *Journal of Molecular Biology.* Academic Press; 2019. p. 1830–42.
806. Sarlus H, Heneka MT. Microglia in Alzheimer's disease. *J Clin Invest* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2019 Oct 10];127(9):3240–9. Available from: <https://www.jci.org/articles/view/90606#.XZ8aked0Yco.mendeley>
807. Yin F, Sancheti H, Patil I, Cadenas E. Energy metabolism and inflammation in brain aging and Alzheimer's disease. Vol. 100, *Free Radical Biology and Medicine.* Elsevier Inc.; 2016. p. 108–22.
808. Weinberg SE, Sena LA, Chandel NS. Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity. Vol. 42, *Immunity.* Cell Press; 2015. p. 406–17.
809. Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signalling pathways on ROS production? Vol. 10, *Nature Reviews Immunology.* 2010. p. 210–5.
810. Sánchez-Puebla L, López-Cuenca I, Salobar-García E, González-Jiménez M, Arias-Vázquez A, Matamoros JA, et al. Retinal Vascular and Structural Changes in the Murine Alzheimer's APPNL-F/NL-F Model from 6 to 20 Months. *Biomolecules* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Jul 10];14(7):828. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/14/7/828/htm>
811. Sasaguri H, Nilsson P, Hashimoto S, Nagata K, Saito T, Strooper B De, et al. APP mouse models for Alzheimer's disease preclinical studies. *EMBO J* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Feb 28];36(17):2473–87. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.15252/emboj.201797397>
812. Saito T, Saido TC. Neuroinflammation in mouse models of Alzheimer's disease. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2018;9(4):211–8.
813. Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease. *Neuron* [Internet]. 2017 Sep 9 [cited 2024 Apr 15];96(1):17. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5657612/>
814. Fang X, Fan F, Border JJ, Roman RJ. Cerebrovascular Dysfunction in Alzheimer's Disease and Transgenic Rodent Models. *J Exp Neurol* [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 15];5(2):42. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10906803/>

815. Nortley R, Korte N, Izquierdo P, Hirunpattarasilp C, Mishra A, Jaunmuktane Z, et al. Amyloid β oligomers constrict human capillaries in Alzheimer's disease via signaling to pericytes. *Science* [Internet]. 2019 Jul 19 [cited 2024 Apr 15];365(6450). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31221773/>
816. Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, Nation DA, Schneider LS, Chui HC, et al. Vascular dysfunction – the disregarded partner of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Apr 15];15(1):158. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6338083/>
817. Iadecola C, Gottesman RF. Cerebrovascular alterations in Alzheimer's disease: incidental or pathogenic? *Circ Res* [Internet]. 2018 Aug 8 [cited 2024 Apr 15];123(4):406. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6214471/>
818. Cabrera DeBuc D, Somfai GM, Arthur E, Kostic M, Oropesa S, Mendoza Santiesteban C. Investigating Multimodal Diagnostic Eye Biomarkers of Cognitive Impairment by Measuring Vascular and Neurogenic Changes in the Retina. *Front Physiol* [Internet]. 2018 Dec 6 [cited 2024 Apr 15];9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30574092/>
819. Csincsik L, MacGillivray TJ, Flynn E, Pellegrini E, Papanastasiou G, Barzegar-Befroei N, et al. Peripheral Retinal Imaging Biomarkers for Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *Ophthalmic Res* [Internet]. 2018 May 14 [cited 2024 Dec 11];59(4):182–92. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000487053>
820. Zudaire E, Gambardella L, Kurcz C, Vermeren S. A computational tool for quantitative analysis of vascular networks. *PLoS One* [Internet]. 2011 Nov 16 [cited 2022 Jan 17];6(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22110636/>
821. Saito T, Matsuba Y, Mihira N, Takano J, Nilsson P, Itohara S, et al. Single App knock-in mouse models of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*. 2014 Apr;17(5):661–3.
822. López-Cuenca I, Salobarra-García E, Sánchez-Puebla L, Espejel E, Del Arco LG, Rojas P, et al. Retinal Vascular Study Using OCTA in Subjects at High Genetic Risk of Developing Alzheimer's Disease and Cardiovascular Risk Factors. *J Clin Med* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Oct 1];11(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35683633/>
823. Buscho S, Palacios E, Xia F, Shi S, Li S, Luisi J, et al. Longitudinal characterization of retinal vasculature alterations with optical coherence tomography angiography in a mouse model of tauopathy. *Exp Eye Res* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Apr 15];224. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36096190/>
824. Eimer WA, Vassar R. Neuron loss in the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease correlates with intraneuronal A β 42 accumulation and Caspase-3 activation. *Mol Neurodegener* [Internet]. 2013 [cited 2024 Apr 16];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23316765/>

825. Kim TH, Son T, Klatt D, Yao X. Concurrent OCT and OCT angiography of retinal neurovascular degeneration in the 5XFAD Alzheimer's disease mice. *Neurophotonics* [Internet]. 2021 Jul 10 [cited 2024 Apr 15];8(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34277888/>
826. Lee JH, Stefan S, Walek K, Nie J, Min K, Yang TD, et al. Investigating the correlation between early vascular alterations and cognitive impairment in Alzheimer's disease in mice with SD-OCT. *Biomed Opt Express* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Apr 15];14(4):1494. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37078054/>
827. Roda AR, Villegas S, Esquerda-Canals G, Martí-Clúa J. Cognitive Impairment in the 3xTg-AD Mouse Model of Alzheimer's Disease is Affected by A β -ImmunoTherapy and Cognitive Stimulation. *Pharmaceutics* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Apr 16];12(10):1–21. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7601886/>
828. Masuda A, Kobayashi Y, Kogo N, Saito T, Saido TC, Itohara S. Cognitive deficits in single App knock-in mouse models. *Neurobiol Learn Mem*. 2016 Nov 1;135:73–82.
829. Nuñez-Díaz C, Andersson E, Schultz N, Pocevičiūtė D, Hansson O, Nilsson KPR, et al. The fluorescent ligand bTVBT2 reveals increased p-tau uptake by retinal microglia in Alzheimer's disease patients and App NL-F/NL-F mice. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2024 Apr 15];16(1):1–12. Available from: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-023-01375-7>
830. Wang L, Zang Y, He Y, Liang M, Zhang X, Tian L, et al. Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from resting state fMRI. *Neuroimage* [Internet]. 2006 Feb 9 [cited 2024 Apr 16];31(2):496–504. Available from: <https://europepmc.org/article/med/16473024>
831. Yates D, McLoughlin DM. The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Psychiatry*. 2008 Jan 1;7(1):1–5.
832. Greenberg SM, Bacskai BJ, Hernandez-Guillamon M, Pruzin J, Sperling R, van Veluw SJ. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease — one peptide, two pathways. *Nature Reviews Neurology* 2019 16:1 [Internet]. 2019 Dec 11 [cited 2024 Apr 15];16(1):30–42. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41582-019-0281-2>
833. Hirunpattarasilp C, Nortley R, Korte N, Izquierdo P, Attwell D. Mechanism of Brain Capillary Blood Flow Compromise in Alzheimer's Disease: The Interplay of Pericytes, Amyloid Beta, Reactive Oxygen Species, and Endothelin (550). *Neurology*. 2020 Apr 14;94(15_supplement).
834. Ono K. Alzheimer's disease as oligomeropathy. *Neurochem Int* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2024 Apr 16];119:57–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28821400/>

835. Cline EN, Bicca MA, Viola KL, Klein WL. The Amyloid- β Oligomer Hypothesis: Beginning of the Third Decade. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2018 [cited 2024 Apr 15];64(s1):S567–610. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29843241/>
836. Koronyo Y, Rentsendorj A, Mirzaei N, Regis GC, Sheyn J, Shi H, et al. Retinal pathological features and proteome signatures of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Apr 15];145(4):409–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36773106/>
837. Dutta S, Sengupta P. Men and mice: Relating their ages. *Life Sci* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2024 Apr 15];152:244–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26596563/>
838. Nilsson P, Saito T, Saido TC. New mouse model of Alzheimer's. *ACS Chem Neurosci*. 2014;5(7):499–502.
839. Hui J, Zhao Y, Yu S, Liu J, Chiu K, Wang Y. Detection of retinal changes with optical coherence tomography angiography in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients: A meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Apr 17];16(8):e0255362. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0255362>
840. Song A, Johnson N, Ayala A, Thompson AC. Optical coherence tomography in patients with Alzheimer's disease: What can it tell us? *Eye Brain* [Internet]. 2021 [cited 2024 Apr 17];13:1–20. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=deyb20>
841. Zhang Y, Wang Y, Shi C, Shen M, Lu F. Advances in retina imaging as potential biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease. *Transl Neurodegener* [Internet]. 2021 Dec 1;10(1):6. Available from: <https://translationalneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40035-021-00230-9>
842. Fayed A, Fawzi A. Octa vs. dye: The pros and cons. *Review of Ophthalmology* [Internet]. 2019 [cited 2024 Apr 15]; Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Rev.+Ophthalmol&title=OCTA+vs.+Dye:+the+pros+and+cons&author=AE+Fayed&author=AA+Fawzi&publication_year=2019&
843. Liu Y, Carass A, Filippatou A, He Y, Solomon SD, Saidha S, et al. Projection artifact suppression for inner retina in OCT angiography. *Proceedings - International Symposium on Biomedical Imaging*. 2019 Apr 1;2019-April:592–6.
844. Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, Pianese L, Cossée M, Cavalcanti F, Monros E, Rodius F, Duclos F, Monticelli A, Zara F, Cañizares J, Koutnikova H, Bidichandani SI, Gellera C, Brice A, Trouillas P, De Michele G, Filla A, De Frutos R, Palau F, Patel PI, M. P. Friedrich's Ataxia: Autosomal Recessive Disease Caused by an Intronic GAA Triplet Repeat Expansion. *Science* (1979). 1996;271(5254):1423–7.

845. Rojas P, de Hoz R, Cadena M, Salobrar-García E, Fernández-Albaral JA, López-Cuenca I, et al. Neuro-Ophthalmological Findings in Friedreich's Ataxia. *J Pers Med* [Internet]. 2021;11(8):708. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4426/11/8/708/htm>
846. Carroll WM, Kriss A, Baraitser M, Barrett G, Halliday AM. The incidence and nature of visual pathway involvement in Friedreich's ataxia. A clinical and visual evoked potential study of 22 patients. *Brain* [Internet]. 1980 Jun 1 [cited 2025 Oct 1];103(2):413-34. Available from: <https://europepmc.org/article/med/7397485>
847. Livingstone IR, Mastaglia FL, Edis R, Howe JW. Visual Involvement in Friedreich's Ataxia and Hereditary Spastic Ataxia: A Clinical and Visual Evoked Response Study. *Arch Neurol* [Internet]. 1981 Feb 1 [cited 2025 Oct 1];38(2):75-9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/579388>
848. Fortuna F, Barboni P, Liguori R, Valentino ML, Savini G, Gellera C, et al. Visual system involvement in patients with Friedreich's ataxia. *Brain* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2025 Oct 1];132(1):116-23. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/brain/awn269>
849. Ben Hamida M, Belal S, Sirugo G, Ben Hamida C, Panayides K, Ionannou P, et al. Friedreich's ataxia phenotype not linked to chromosome 9 and associated with selective autosomal recessive vitamin E deficiency in two inbred Tunisian families. *Neurology*. 1993;43(11):2179-83.
850. Seyer LA, Galetta K, Wilson J, Sakai R, Perlman S, Mathews K, et al. Analysis of the visual system in Friedreich ataxia. *J Neurol*. 2013 Sep;260(9).
851. Koeppen AH. Friedreich's ataxia: Pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *J Neurol Sci*. 2011;303(1-2):1-12.
852. Newman NJ B V. Hereditary optic neuropathies. *Eye (Lond)*. 2004;18(11):1144-60.
853. Carelli V, Ross-Cisneros FN SAA. Optic nerve degeneration and mitochondrial dysfunction: genetic and acquired optic neuropathies. *Neurochem Int*. 2002 May;40(6):573-84.
854. Kirkham TH, Guitton D, Katsarkas A, Kline LB AE. Oculomotor abnormalities in Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci*. 1979;6(2):167-72.
855. Rabiah PK, Bateman JB, Demer JL, Perlman S. Ophthalmologic Findings in Patients With Ataxia. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1997 Jan 1 [cited 2025 Oct 1];123(1):108-17. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939414710001>
856. Fahey MC, Cremer PD, Aw ST, Millist L, Todd MJ, White OB, Halmagyi M, Corben LA, Collins V, Churchyard AJ, Tan K, Kowal L DMB. Vestibular, saccadic and fixation abnormalities in genetically confirmed Friedreich ataxia. *Brain*. 2008 Apr;131(Pt 4):1035-45.

857. Hocking DR, Fielding J, Corben LA, Cremer PD, Millist L, White OB DMB. Ocular motor fixation deficits in Friedreich ataxia. *Cerebellum*. 2010 Sep;9(3):411–8.
858. Waldvogel D, Van Gelderen P, Hallet M. Increased iron in the dentate nucleus of patients with Friedreich's ataxia | *Scilit. Ann Neurol*. 1999 Jul;1:123–5.
859. Biglan KM, Halmagyi M. The eyes as a window into disease prevention. *Neurology [Internet]*. 2006 [cited 2025 Oct 1];67(3):376–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16894093/>
860. Pulst SM. Ataxia ratings scales in the balance. *Nat Clin Pract Neurol [Internet]*. 2007 Mar 1 [cited 2025 Oct 1];3(3):119–20. Available from: <https://go.gale.com/ps/i.do?p=HRCA&sw=w&issn=1745834X&v=2.1&it=r&id=-GALE%7CA183356159&sid=googleScholar&linkaccess=fulltext>
861. Lynch DR, Farmer JM, Rochestie D, Balcer LJ. Contrast letter acuity as a measure of visual dysfunction in patients with Friedreich ataxia. *Journal of Neuro-Ophthalmology [Internet]*. 2002 [cited 2025 Oct 1];22(4):270–4. Available from: https://www.researchgate.net/publication/11005934_Contrast_Letter_Acuity_as_a_Measure_of_Visual_Dysfunction_in_Patients_with_Friedreich_Ataxia
862. Lynch DR, Farmer JM, Rochestie D, Balcer LJ. Contrast letter acuity as a measure of visual dysfunction in patients with Friedreich ataxia. *J Neuroophthalmol [Internet]*. 2002 [cited 2025 Nov 2];22(4):270–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12464730/>
863. Fehrenbach RA, Wallesch CW, Claus D. Neuropsychologic Findings in Friedreich's Ataxia. *Arch Neurol [Internet]*. 1984 Mar 1 [cited 2025 Oct 1];41(3):306–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/582869>
864. Carelli V, La Morgia C, Valentino ML, Barboni P, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Retinal ganglion cell neurodegeneration in mitochondrial inherited disorders. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*. 2009 May;1787(5):518–28.
865. Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Prog Retin Eye Res*. 2004 Jan 1;23(1):53–89.
866. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Hudson G, Chinnery PF. Inherited mitochondrial optic neuropathies. *J Med Genet [Internet]*. 2009 Mar 1 [cited 2025 Oct 1];46(3):145–58. Available from: <https://jmg.bmj.com/content/46/3/145>
867. Hwang TJ, Karanjia R, Moraes-Filho MN, Gale J, Tran JS, Chu ER, et al. Natural History of Conversion of Leber's Hereditary Optic Neuropathy: A Prospective Case Series. *Ophthalmology [Internet]*. 2017 Jun 1 [cited 2025 Oct 1];124(6):843–50. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016164201630848X>

868. Alldredge CD, Schlieve CR, Miller NR, Levin LA. Pathophysiology of the Optic Neuropathy Associated With Friedreich Ataxia. *Archives of Ophthalmology*. 2003 Nov;121(11):1582-5.
869. Noval S, Contreras I, Sanz-Gallego I, Manrique RK, Arpa J. Ophthalmic features of Friedreich ataxia. *Eye*. 2012 Jun;26(2):315-20.
870. Dağ E, Örnek N, Örnek K, Erbahçeci-Timur IE. Optical Coherence Tomography and Visual Field Findings in Patients With Friedreich Ataxia. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2014 Jun;34(2):118-21.
871. Rojas P, Ramírez AI, de Hoz R, Cadena M, Ferreras A, Monsalve B, et al. Ocular involvement in Friedreich ataxia patients and its relationship with neurological disability, a follow-up study. *Diagnostics [Internet]*. 2020 Jan 29 [cited 2021 May 5];10(2):75. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/10/2/75>
872. Hamedani AG, Hauser LA, Perlman S, Mathews K, Wilmot GR, Zesiewicz T, et al. Longitudinal analysis of contrast acuity in Friedreich ataxia. *Neurol Genet [Internet]*. 2018 Aug 1 [cited 2025 Oct 1];4(4):e250. Available from: <https://www.neurology.org/doi/pdf/10.1212/NXG.0000000000000250>
873. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *Journal of Comparative Neurology [Internet]*. 1990 Oct 1 [cited 2021 Oct 1];300(1):5-25. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cne.903000103>
874. Ogden TE. Nerve fiber layer of the macaque retina: Retinotopic organization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983;24(1):85-98.
875. Thomas-Black GJ, Parkinson MH, Bremner F, Giunti P. Peripapillary retinal nerve fibre layer thickness in Friedreich's ataxia: a biomarker for trials? *Brain [Internet]*. 2019 Jun 1 [cited 2025 Oct 1];142(6):e23-e23. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/brain/awz117>
876. Rojas P, Ramírez AI, Fernández-Albarral JA, López-Cuenca I, Salobar-García E, Cadena M, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Neurodegenerative Motor Neuron Disease With Ocular Involvement. *Front Neurosci [Internet]*. 2020 Sep 25 [cited 2025 Oct 1];14:566858. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7544921/>
877. Morgia C La, di Vito L, Carelli V, Carbonelli M. Patterns of retinal ganglion cell damage in neurodegenerative disorders: Parvocellular vs magnocellular degeneration in optical coherence tomography studies. *Frontiers in Neurology*. 2017.
878. Pandolfo M. Friedreich ataxia: The clinical picture. *J Neurol [Internet]*. 2009 Mar [cited 2025 Oct 1];256(SUPPL. 1):3-8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-009-1002-3>
879. Carelli V, Ross-Cisneros FN SAA. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Prog Retin Eye Res*. 2004;23(1):53-89.

880. Yu-Wai-Man P Hudson G Chinnery PF. GPG, Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Hudson G CPF, Yu-Wai-Man P Hudson G Chinnery PF. GPG. Inherited mitochondrial optic neuropathies. *J Med Genet*. 2009;46(3):145–58.
881. Crombie DE, Van Bergen N, Davidson KC, Anjomani Virmouni S, Mckelvie PA, Chrysostomou V, et al. Characterization of the retinal pigment epithelium in Friedreich ataxia. *Biochem Biophys Rep [Internet]*. 2015 Dec 1 [cited 2025 Oct 1];4:141–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405580815000837>
882. Chandran V, Gao K, Swarup V, Versano R, Dong H, Jordan MC, et al. Inducible and reversible phenotypes in a novel mouse model of Friedreich's ataxia. *Elife*. 2017 Dec 19;6.
883. Saxena S, Srivastav K, Cheung CM, Ng JYW, Lai TYY. Photoreceptor inner segment ellipsoid band integrity on spectral domain optical coherence tomography. *Clinical Ophthalmology [Internet]*. 2014 Dec 9 [cited 2025 Oct 1];8:2507–22. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.2147/OPHTH.S72132>
884. Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *New England Journal of Medicine [Internet]*. 2001 May 31 [cited 2025 Oct 1];344(22):1688–700. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200105313442207>
885. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet [Internet]*. 2011 Mar 12 [cited 2025 Oct 1];377(9769):942–55. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673610611567>
886. Yedavalli VS, Patil A, Shah P. Amyotrophic Lateral Sclerosis and its Mimics/Variants: A Comprehensive Review. *J Clin Imaging Sci [Internet]*. 2018 [cited 2020 Mar 16];8:1–9. Available from: <https://clinicalimagingscience.org/amyotrophic-lateral-sclerosis-and-its-mimics-variants-a-comprehensive-review/>
887. Carra S, Crippa V, Rusmini P, Boncoraglio A, Minoia M, Giorgetti E, et al. Alteration of protein folding and degradation in motor neuron diseases: Implications and protective functions of small heat shock proteins. *Prog Neurobiol [Internet]*. 2012;97(2):83–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.09.009>
888. Zarei S, Carr K, Reiley L, Diaz K, Guerra O, Altamirano PF, et al. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg Neurol Int [Internet]*. 2015 [cited 2019 Mar 11];6:171. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26629397>
889. MC Kiernan SVBCMTAEOHJBMZ. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2011;377:942–55.

890. Zhang Q, Mao C, Jin J, Niu C, Bai L, Dang J, et al. Side of limb-onset predicts laterality of gray matter loss in amyotrophic lateral sclerosis. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014 [cited 2018 Dec 3];2014:473250. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/473250/>
891. Abrahams S, Goldstein LH, Suckling J, Ng V, Simmons A, Chitnis X, et al. Frontotemporal white matter changes in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* [Internet]. 2005 Mar 3 [cited 2018 Dec 1];252(3):321–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15739047>
892. Ellis CM, Suckling J, Amaro E, Bullmore ET, Simmons A, Williams SC, et al. Volumetric analysis reveals corticospinal tract degeneration and extramotor involvement in ALS. *Neurology*. 2001 Nov 13;57(9):1571–8.
893. Kassubek J, Unrath A, Huppertz HJ, Lulé D, Ethofer T, Sperfeld AD, et al. Global brain atrophy and corticospinal tract alterations in ALS, as investigated by voxel-based morphometry of 3-D MRI. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* [Internet]. 2005 Dec 10 [cited 2018 Dec 1];6(4):213–20. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14660820510038538>
894. Mezzapesa D, Ceccarelli A, Dicuonzo F, Carella A, Caro MF De, Lopez M, et al. Whole-Brain and Regional Brain Atrophy in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28:255–9.
895. Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* [Internet]. 2005 Aug 23 [cited 2018 Dec 1];65(4):586–90. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.wnl.0000172911.39167.b6>
896. Meier SL, Charleston AJ, Tippett LJ. Cognitive and behavioural deficits associated with the orbitomedial prefrontal cortex in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2010;133(11):3444–57.
897. Yu Y, Hayashi S, Cai X, Fang C, Shi W, Tsutsui H, et al. Pu-erh tea extract induces the degradation of FET family proteins involved in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1–12.
898. Weisskopf MG, Morozova N, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, et al. Prospective study of chemical exposures and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 May;80(5):558–61.
899. Ward ME, Chen R, Huang HY, Ludwig C, Telpoukhovskaia M, Taubes A, et al. Individuals with progranulin haploinsufficiency exhibit features of neuronal ceroid lipofuscinosis. *Sci Transl Med* [Internet]. 2017 Apr 12 [cited 2020 Mar 18];9(385). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28404863>
900. Seals RM, Kioumourtoglou MA, Gredal O, Hansen J, Weisskopf MG. Occupational formaldehyde and amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Epidemiol*. 2017 Oct 1;32(10):893–9.

901. Savolainen KM, Loikkanen J, Eerikäinen S, Naarala J. Interactions of excitatory neurotransmitters and xenobiotics in excitotoxicity and oxidative stress: Glutamate and lead. *Toxicol Lett.* 1998 Dec 28;102-103:363-7.
902. Simons TJ. Cellular interactions between lead and calcium. *Br Med Bull.* 1986;42(4):431-4.
903. Mcguire V, Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, Checkoway H, Morgan MS, et al. Occupational exposures and Amyotrophic Lateral Sclerosis a population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(12):1076-88.
904. Kamel K, Farrell M, O'Brien C. Mitochondrial dysfunction in ocular disease: Focus on glaucoma. *Mitochondrion.* 2017 Jul 1;35:44-53.
905. Zhou H, Chen G, Chen C, Yu Y, Xu Z. Association between Extremely Low-Frequency Electromagnetic Fields Occupations and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2012 Nov 26;7(11):e48354.
906. Desport J, Preux P, Magy L, Boirie Y, Vallat J, Beaufrère B, et al. Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(3):328-34.
907. Dupuis L, Pradat PF, Ludolph AC, Loeffler JP. Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. Vol. 10, *The Lancet Neurology.* Lancet Publishing Group; 2011. p. 75-82.
908. Ferri A, Coccorello R. What is "Hyper" in the ALS Hypermetabolism? *Mediators Inflamm* [Internet]. 2017 [cited 2020 Mar 17];7821672. Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/7821672>
909. Pape JA, Grose JH. The effects of diet and sex in amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2020 Mar 5 [cited 2020 Mar 16];176(5):301-15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378720303970>
910. Turner MR, Wotton C, Talbot K, Goldacre MJ. Cardiovascular fitness as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: Indirect evidence from record linkage study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Apr;83(4):395-8.
911. Jawaid A, Murthy SB, Wilson AM, Qureshi SU, Amro MJ, Wheaton M, et al. A decrease in body mass index is associated with faster progression of motor symptoms and shorter survival in ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis.* 2010 Dec;11(6):542-8.
912. Park Y, Park J, Kim Y, Baek H, Kim SH. Association between nutritional status and disease severity using the amyotrophic lateral sclerosis (ALS) functional rating scale in ALS patients. *Nutrition* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2020 Mar 17];31(11-12):1362-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2015.05.025>

913. Palamiuc L, Schlagowski A, Ngo ST, Vernay A, Dirrig-Grosch S, Henriques A, et al. A metabolic switch toward lipid use in glycolytic muscle is an early pathologic event in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *EMBO Mol Med* [Internet]. 2015 May 27 [cited 2020 Mar 17];7(5):526–46. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.15252/emmm.201404433>
914. Morozova N, Weisskopf MG, McCullough ML, Munger KL, Calle EE, Thun MJ, et al. Diet and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiology*. 2008 Mar;19(2):324–37.
915. Fitzgerald KC, O'Reilly ÉJ, Falcone GJ, McCullough ML, Park Y, Kolonel LN, et al. Dietary ω -3 polyunsaturated fatty acid intake and risk for amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2020 Mar 17];71(9):1102–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25023276>
916. De Jong S, Huisman M, Sutedja N, Van Der Kooi A, De Visser M, Schelhaas J, et al. Endogenous female reproductive hormones and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2013 Feb 13;260(2):507–12.
917. Gazulla J, Cavero-Nagore M. [Glutamate and Alzheimer's disease]. *Rev Neurol* [Internet]. 2006 Apr [cited 2020 Mar 30];42(7):427–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16602060>
918. Trotti D, Andreas R, Niels C D, Jr B, Matthias A H. SOD1 mutants linked to amyotrophic lateral sclerosis selectively inactivate a glial glutamate transporter. *Nat Neurosci*. 1999;2(5):427–33.
919. Pratt AJ, Getzoff ED, Perry JJP. Amyotrophic lateral sclerosis: update and new developments. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* [Internet]. 2012;2012(2):1–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23019386%0A> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3457793>
920. Glenn Lin CL, Bristol LA, Jin L, Dykes-Hoberg M, Crawford T, Clawson L, et al. Aberrant RNA Processing in a Neurodegenerative Disease: the Cause for Absent EAAT2, a Glutamate Transporter, in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neuron*. 1998;20:589–602.
921. Crugnola V, Lamperti C, Lucchini V, Ronchi D, Peverelli L, Prella A, et al. Mitochondrial respiratory chain dysfunction in muscle from patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* [Internet]. 2010 Jul [cited 2020 Mar 17];67(7):849–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20625092>
922. Cozzolino M, Carri MT. Mitochondrial dysfunction in ALS. *Prog Neurobiol*. 2012;97(2):54–66.
923. Boillée S, Vande Velde C, Cleveland DW. ALS: A Disease of Motor Neurons and Their Nonneuronal Neighbors. *Neuron*. 2006;52:39–59.

924. Ikenaka K, Katsuno M, Kawai K, Ishigaki S, Tanaka F, Sobue G. Disruption of Axonal Transport in Motor Neuron Diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2012 [cited 2019 Nov 9];13:1225–38. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/13/1/1225>
925. Han-Xiang D, Chen W, Seong-Tshool S, Boycott KM, Gorrie GH, Sidique N, et al. Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia. *Nature*. 2011 Sep 8;477(7363):211–5.
926. Williams KL, Topp S, Yang S, Smith B, Fifita JA, Warraich ST, et al. CCNF mutations in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Nat Commun* [Internet]. 2016 Dec 15 [cited 2019 Mar 4];7(1):11253. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27080313>
927. Shin Hee J, Lee Keun J. Multiple Routes of Motor Neuron Degeneration in ALS. In: Estevez A, editor. *Current Advances in Amyotrophic Lateral Sclerosis*. London: InTech; 2013. p. 35–71.
928. Chang Y, Kong Q, Shan X, Tian G, Ilieva H, Cleveland DW, et al. Messenger RNA oxidation occurs early in disease pathogenesis and promotes motor neuron degeneration in ALS. *PLoS One* [Internet]. 2008 Aug 6 [cited 2020 Mar 8];3(8):e2849. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18682740>
929. Carri MT, Valle C, Bozzo F, Cozzolino M. Oxidative stress and mitochondrial damage: Importance in non-SOD1 ALS. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2015 Feb 17 [cited 2020 Mar 8];9(41):1–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25741238>
930. Tsujikawa T, Kiyono Y, Matsunaga A, Ikawa M, Nakamoto Y, Mori T, et al. Increased oxidative stress is related to disease severity in the ALS motor cortex: A PET study. *Neurology*. 2015;84(20):2033–9.
931. Vargas MR, Johnson JA. Astrogliosis in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Role and Therapeutic Potential of Astrocytes. *Neurotherapeutics*. 2010;7:471–81.
932. Philips T, Robberecht W. Neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis: Role of glial activation in motor neuron disease. *Lancet Neurol*. 2011;10(3):253–63.
933. Liao B, Zhao W, Beers DR, Henkel JS, Appel SH. Transformation from a neuroprotective to a neurotoxic microglial phenotype in a mouse model of ALS. *Exp Neurol*. 2012;237(1):147–52.
934. Zhao W, Beers DR, Henkel JS, Zhang W, Urushitani M, Julien JP, et al. Extracellular mutant SOD1 induces microglial-mediated motoneuron injury. *Glia*. 2010;58(2):231–43.
935. Alexianu ME, Kozovska M, Appel SH. Immune reactivity in a mouse model of familial ALS correlates with disease progression. *Neurology*. 2001 Oct;57(7):1282–9.

936. Boillée S, Yamanaka K, Lobsiger CS, Copeland NG, Jenkins NA, Kassiotis G, et al. Onset and progression in inherited ALS determined by motor neurons and microglia. *Science* (1979). 2006 Jun;312(5778):1389–92.
937. Turner MR, Cagnin A, Turkheimer FE, Miller CCJ, Shaw CE, Brooks DJ, et al. Evidence of widespread cerebral microglial activation in amyotrophic lateral sclerosis: an [11C](R)-PK11195 positron emission tomography study. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2004 Apr 1 [cited 2025 Oct 1];15(3):601–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996103002845>
938. Weydt P, Yuen EC, Ransom BR, Möller T. Increased cytotoxic potential of microglia from ALS-transgenic mice. *Glia*. 2004 Nov;48(2):179–82.
939. Almer G, Guégan C, Teismann P, Naini A, Rosoklija G, Hays AP, et al. Increased expression of the pro-inflammatory enzyme cyclooxygenase-2 in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;49(2):176–85.
940. Raoul C, Estévez AG, Nishimune H, Cleveland DW, DeLapeyrière O, Henderson CE, et al. Motoneuron death triggered by a specific pathway downstream of fas: Potentiation by ALS-linked SOD1 mutations. *Neuron*. 2002 Sep;35(6):1067–83.
941. Zhao W, Beers DR, Bell S, Wang J, Wen S, Baloh RH, et al. TDP-43 activates microglia through NF- κ B and NLRP3 inflammasome. *Exp Neurol*. 2015 Nov;273:24–35.
942. Sharma A, Lyashchenko AK, Lu L, Nasrabady SE, Elmaleh M, Mendelsohn M, et al. ALS-associated mutant FUS induces selective motor neuron degeneration through toxic gain of function. *Nat Commun*. 2016 Feb;4(7):10465.
943. Gandelman M, Peluffo H, Beckman JS, Cassina P, Barbeito L. Extracellular ATP and the P2X7 receptor in astrocyte-mediated motor neuron death: Implications for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2010 Jun;7:33.
944. Endo F, Komine O, Fujimori-Tonou N, Katsuno M, Jin S, Watanabe S, et al. Astrocyte-Derived TGF- β 1 Accelerates Disease Progression in ALS Mice by Interfering with the Neuroprotective Functions of Microglia and T Cells. *Cell Rep*. 2015 Apr;11(4):592–604.
945. MacCormick IJ, Czanner G, Faragher B. Developing retinal biomarkers of neurological disease: an analytical perspective. *Biomark Med*. 2015;9(7):691–701.
946. Kang BH, Kim JI, Lim YM, Kim KK. Abnormal Oculomotor Functions in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Journal of Clinical Neurology* [Internet]. 2018 Oct [cited 2018 Dec 3];14(4):464. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30198218>

947. Averbuch-Heller L, Helmchen C, Horn AK, Leigh RJ, Büttner-Ennever JA. Slow vertical saccades in motor neuron disease: correlation of structure and function. *Ann Neurol* [Internet]. 1998 Oct [cited 2018 Dec 1];44(4):641–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.410440410>
948. Sharma R, Hicks S, Berna CM, Kennard C, Talbot K, Turner MR. Oculomotor dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: a comprehensive review. *Arch Neurol* [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2018 Dec 1];68(7):857–61. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneurol.2011.130>
949. McLoon LK, Harandi VM, Brännström T, Andersen PM, Liu JX. Wnt and extraocular muscle sparing in amyotrophic lateral sclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(9):5482–96.
950. Ghezzi A, Mazzalovo E, Locatelli C, Zibetti A, Zaffaroni M, Montanini R. Multimodality evoked potentials in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1989;79(5):353–6.
951. Palma V, Guadagnino M, Brescia Morra V, Nolfè G. Multimodality evoked potentials in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: A statistical approach. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1993 Apr 1;33(3):167–71.
952. Münte TF, Tröger MC, Nusser I, Wieringa BM, Johannes S, Matzke M, et al. Alteration of early components of the visual evoked potential in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* [Internet]. 1998 [cited 2020 Jul 23];245(4):206–10. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s004150050206>
953. Fawzi AA, Simonett JM, Purta P, Moss HE, Lowry JL, Deng HX, et al. Clinicopathologic report of ocular involvement in ALS patients with C9orf72 mutation. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* [Internet]. 2014 Dec 16 [cited 2018 Dec 3];15(7–8):569–80. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/21678421.2014.951941>
954. Volpe NJ, Simonett J, Fawzi AA, Siddique T. Ophthalmic manifestations of amyotrophic lateral sclerosis (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2015;113:1–15.
955. Moss HE, McCluskey L, Elman L, Hoskins K, Talman L, Grossman M, et al. Cross-sectional evaluation of clinical neuro-ophthalmic abnormalities in an amyotrophic lateral sclerosis population. Moss, H. E. et al. Cross-sectional evaluation of clinical neuro-ophthalmic abnormalities in an amyotrophic lateral sclerosis population. *J Neurol Sci*. 2012 Mar;314(1–2):97–101.
956. Moss HE, Samelson M, Mohan G, Jiang QL. High and low contrast visual acuity are not affected in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One*. 2016;11(12):1–8.

957. Rojas P, de Hoz R, Ramírez AI, Ferreras A, Salobrar-García E, Muñoz-Blanco JL, et al. Changes in Retinal OCT and Their Correlations with Neurological Disability in Early ALS Patients, a Follow-Up Study. *Brain Sci* [Internet]. 2019 Jul;9(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31771268/>
958. Abdelhak A, Hübers A, Böhm K, Ludolph AC, Kassubek J, Pinkhardt EH. In vivo assessment of retinal vessel pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2018 Apr 1;265(4):949–53.
959. Ringelstein M, Albrecht P, Südmeyer M, Harmel J, Müller AK, Keser N, et al. Subtle retinal pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2025 Oct 1];1(4):290–7. Available from: <https://doi.org/10.1002/acn3.46>
960. Simonett JM, Huang R, Siddique N, Farsiu S, Siddique T, Volpe NJ, et al. Macular sub-layer thinning and association with pulmonary function tests in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Sep 7 [cited 2018 Dec 3];6(1):29187. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep29187>
961. Zhong Z, Deane R, Ali Z, Parisi M, Shapovalov Y, O'Banion MK, et al. ALS-causing SOD1 mutants generate vascular changes prior to motor neuron degeneration. *Nat Neurosci* [Internet]. 2008 Apr [cited 2020 Jul 20];11(4):420–2. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2895310/>
962. Hübers A, Müller HP, Dreyhaupt J, Böhm K, Lauda F, Tumani H, et al. Retinal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: a study with optical coherence tomography and diffusion tensor imaging. *J Neural Transm (Vienna)* [Internet]. 2016 Mar 18 [cited 2018 Dec 3];123(3):281–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00702-015-1483-4>
963. Mukerji G, Yiangou Y, Corcoran SL, Selmer IS, Smith GD, Benham CD, et al. Cool and menthol receptor TRPM8 in human urinary bladder disorders and clinical correlations. *BMC Urol*. 2006;6:1–11.
964. Rohani M, Meysamie A, Zamani B, Sowlat MM, Akhoundi FH. Reduced retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness in ALS patients: a window to disease progression. *J Neurol*. 2018 Jul 30;265(7):1557–62.
965. De Strooper B, Karran E. Leading Edge The Cellular Phase of Alzheimer's Disease. *Cell* [Internet]. 2016 [cited 2024 Apr 25];164:603–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.056>
966. Streit WJ, Mrak RE, Griffin WST. Microglia and neuroinflammation: A pathological perspective. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2004 Jul 30 [cited 2025 Oct 1];1(1):1–4. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/1742-2094-1-14>

967. Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Alzheimer's & Dementia* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2025 Oct 1];12(6):719–32. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1552526016301856>
968. Skokowa J, Cario G, Uenalan M, Schambach A, Germeshausen M, Battmer K, et al. Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? *Nature Medicine* 2006 12:9 [Internet]. 2006 Sep 7 [cited 2025 Oct 1];12(9):1005–15. Available from: <https://www.nature.com/articles/nm1484>
969. Parpura V, Verkhratsky A. Astrocytes revisited: concise historic outlook on glutamate homeostasis and signaling. *Croat Med J* [Internet]. 2012;53(6):518–28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3541578/>
970. Stewart CR, Stuart LM, Wilkinson K, Van Gils JM, Deng J, Halle A, et al. CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer. *Nat Immunol* [Internet]. 2010 Feb 27 [cited 2025 Oct 1];11(2):155–61. Available from: <https://www.nature.com/articles/ni.1836>
971. Yan S Du, Chen X, Fu J, Chen M, Zhu H, Roher A, et al. RAGE and amyloid- β peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* [Internet]. 1996 Aug 22 [cited 2025 Oct 1];382(6593):685–91. Available from: <https://www.nature.com/articles/382685a0>
972. Deane R, Singh I, Sagare AP, Bell RD, Ross NT, LaRue B, et al. A multimodal RAGE-specific inhibitor reduces amyloid β -mediated brain disorder in a mouse model of Alzheimer disease. *J Clin Invest* [Internet]. 2012 Apr 2 [cited 2025 Oct 1];122(4):1377–92. Available from: <http://www.jci.org>
973. Heneka MT, Kummer MP, Stutz A, Delekate A, Schwartz S, Vieira-Saecker A, et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature* [Internet]. 2013 Jan 31 [cited 2025 Oct 1];493(7434):674–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature11729>
974. Sheedy FJ, Grebe A, Rayner KJ, Kalantari P, Ramkhelawon B, Carpenter SB, et al. CD36 coordinates NLRP3 inflammasome activation by facilitating intracellular nucleation of soluble ligands into particulate ligands in sterile inflammation. *Nat Immunol* [Internet]. 2013 Aug 30 [cited 2025 Oct 1];14(8):812–20. Available from: <https://www.nature.com/articles/ni.2639>
975. Gold M, El Khoury J. β -amyloid, microglia, and the inflammasome in Alzheimer's disease. *Semin Immunopathol* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2025 Oct 1];37(6):607–11. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00281-015-0518-0>

976. Southam KA, Vincent AJ, Small DH. Do Microglia Default on Network Maintenance in Alzheimer's Disease? *Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. 2016 Mar 30 [cited 2025 Oct 1];51(3):657–69. Available from: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.3233/JAD-151075&hl=es&sa=T&oi=ucasa-&ct=ufr&ei=4VLdaN_3G46lieoPoagyAQ&scisig=AAZF9b-R8c80ng12VRy-qkI3SaBj-
977. Hong S, Dissing-Olesen L, Stevens B. New insights on the role of microglia in synaptic pruning in health and disease. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2025 Oct 1];36:128–34. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959438815001828>
978. Schafer DP, Lehrman EK, Kautzman AG, Koyama R, Mardinly AR, Yamasaki R, et al. Microglia Sculpt Postnatal Neural Circuits in an Activity and Complement-Dependent Manner. *Neuron*. 2012 May 24;74(4):691–705.
979. Bialas AR, Stevens B. TGF- β signaling regulates neuronal C1q expression and developmental synaptic refinement. *Nat Neurosci* [Internet]. 2013 Oct 27 [cited 2025 Oct 1];16(12):1773–82. Available from: <https://www.nature.com/articles/nn.3560>
980. Parkhurst CN, Yang G, Ninan I, Savas JN, Yates JR, Lafaille JJ, et al. Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. *Cell* [Internet]. 2013 Dec 19 [cited 2025 Oct 1];155(7):1596–609. Available from: <https://www.cell.com/action/showFullText?pii=S0092867413014815>
981. Clark AK, Gruber-Schoffnegger D, Drdla-Schutting R, Gerhold KJ, Malcangio M, Sandkühler J. Selective Activation of Microglia Facilitates Synaptic Strength. *Journal of Neuroscience* [Internet]. 2015 Mar 18 [cited 2025 Oct 1];35(11):4552–70. Available from: <https://www.jneurosci.org/content/35/11/4552>
982. Rogers JT, Morganti JM, Bachstetter AD, Hudson CE, Peters MM, Grimmig BA, et al. CX3CR1 Deficiency Leads to Impairment of Hippocampal Cognitive Function and Synaptic Plasticity. *Journal of Neuroscience* [Internet]. 2011 Nov 9 [cited 2025 Oct 1];31(45):16241–50. Available from: <https://www.jneurosci.org/content/31/45/16241>
983. Pihlaja R, Koistinaho J, Kauppinen R, Sandholm J, Tanila H, Koistinaho M. Multiple cellular and molecular mechanisms Are involved in human A β clearance by transplanted adult astrocytes. *Glia* [Internet]. 2011 Nov 1 [cited 2025 Oct 1];59(11):1643–57. Available from: <https://doi.org/10.1002/glia.21212>
984. Nagele RG, D'Andrea MR, Lee H, Venkataraman V, Wang HY. Astrocytes accumulate A β 42 and give rise to astrocytic amyloid plaques in Alzheimer disease brains. *Brain Res* [Internet]. 2003 May 9 [cited 2025 Oct 1];971(2):197–209. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899303023618>

985. Terwel D, Steffensen KR, Verghese PB, Kummer MP, Gustafsson JÅ, Holtzman DM, et al. Critical Role of Astroglial Apolipoprotein E and Liver X Receptor- α Expression for Microglial A β Phagocytosis. *Journal of Neuroscience* [Internet]. 2011 May 11 [cited 2025 Oct 1];31(19):7049–59. Available from: <https://www.jneurosci.org/content/31/19/7049>
986. Udeochu JC, Shea JM, Villeda SA. Microglia communication: Parallels between aging and Alzheimer's disease. *Clin Exp Neuroimmunol* [Internet]. 2016 May [cited 2020 Jan 28];7(2):114–25. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cen3.12307>
987. Ritzel RM, Patel AR, Pan S, Crapser J, Hammond M, Jellison E, et al. Age- and location-related changes in microglial function. *Neurobiol Aging*. 2015 Jun 1;36(6):2153–63.
988. Mosher KI, Wyss-Coray T. Microglial Dysfunction in Brain Aging and Alzheimer's Disease. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2014 Apr 15 [cited 2025 Jul 10];88(4):594. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3972294/>
989. Painter MM, Atagi Y, Liu CC, Rademakers R, Xu H, Fryer JD, et al. TREM2 in CNS homeostasis and neurodegenerative disease. *Mol Neurodegener* [Internet]. 2015 Sep 4 [cited 2025 Oct 1];10(1):1–10. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s13024-015-0040-9>
990. Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S, Jonsdottir I, Jonsson P V., Snaedal J, et al. Variant of TREM2 Associated with the Risk of Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2013 Jan 10 [cited 2025 Oct 1];368(2):107–16. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1211103>
991. Meyer-Luehmann M, Prinz M. Myeloid Cells in Alzheimer's Disease: Culprits, Victims or Innocent Bystanders? *Trends Neurosci* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2025 Oct 1];38(10):659–68. Available from: <https://www.cell.com/action/showFullText?pii=S0166223615002039>
992. Guerriero F, Sgarlata C, Francis M, Maurizi N, Faragli A, Perna S, et al. Neuroinflammation, immune system and Alzheimer disease: searching for the missing link. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2025 Oct 1];29(5):821–31. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40520-016-0637-z>
993. Vodovotz Y, Lucia MS, Flanders KC, Chesler L, Xie QW, Smith TW, et al. Inducible nitric oxide synthase in tangle-bearing neurons of patients with Alzheimer's disease. *Journal of Experimental Medicine* [Internet]. 1996 Oct 1 [cited 2025 Oct 1];184(4):1425–33. Available from: <https://dx.doi.org/10.1084/jem.184.4.1425>
994. Licht T, Keshet E. The vascular niche in adult neurogenesis. *Mech Dev* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2025 Oct 1];138:56–62. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925477315000453>

995. Chiarini A, Armato U, Liu D, Dal Prà I. Calcium-sensing receptors of human neural cells play crucial roles in Alzheimer's disease. *Front Physiol* [Internet]. 2016 Apr 26 [cited 2025 Oct 1];7(APR):187229. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2016.00134/full>

996. Yürüker V, Nazıroğlu M, Şenol N. Reduction in traumatic brain injury-induced oxidative stress, apoptosis, and calcium entry in rat hippocampus by melatonin: Possible involvement of TRPM2 channels. *Metab Brain Dis* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2025 Oct 1];30(1):223–31. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11011-014-9623-3>.

7

AGRADECIMIENTOS

La monografía que aquí presentamos no existiría sin el trabajo de muchas personas que gracias a su esfuerzo han hecho posible que hoy esté en sus manos.

A todos ellos queremos expresarles nuestro más sincero agradecimiento pues también de ellos es esta obra.

A Elena Salobrar García Martín, Pilar Rojas Lozano, Inés López Cuenca, Lidia Sanchez-Puebla Fernandez y Lorena Elvira Hurtado por sus excelentes Tesis Doctorales.

A Irene Hoyas Rodríguez, Mercedes Leal González, Ana Alcaraz Serna, Noelia Bravo Alcobendas, Joseba Mirena Zulueta Odriozola, Yai-za García Castro, Cristina Lostao Fernández, Isabel Llopis Sanmillan, Carla Amarante Cuadrado, Ravi Varizani Basllesteros. Celia Alcántara Rey, Lucía García del Arco, Inés Gil Salgado, Eva Espejel Checa, María Álvarez Gutiérrez , Alberto Arias Vázquez, María González Jiménez y María José Leganés López, médicas-os que se formaron con nosotros durante dos años y realizaron su trabajo fin de grado con reconocimiento de máster.

Gracias también a los compañeros de otras disciplinas que han trabajado con nosotros aportando sus técnicas y sobre todo su saber, como complemento a nuestras técnicas y conocimientos.

Pedro Gil Gregorio Prof. Titular de Geriatría y jefe del Servicio de Geriatría del HUSC de la UCM y Mario Salas Carrillo Coordinador del Grupo de Demencias de la SEGG y médico Geriatra del HUSC.

Luis Jañez Escalada y su equipo, Catedrático de Fundamentos de Psicología Matemática en el Dpto de Psicobiología y Metodología en

Ciencias del Comportamiento y miembro del Instituto de Teoría del Conocimiento UCM.

Fernando Maestu Unturbe y su equipo, Catedrático de Psicología Experimental de la Facultad de Psicología de la UCM.

María de los Angeles Moro y su equipo, Catedrática de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UCM e investigadora del CNIC de la CAM.

Alberto Marcos Dolado, neurólogo del servicio neurología del HUSC y Miguel Yus-Fuertes, radiólogo del servicio de diagnóstico por imagen del HUSC.

Por último, todo nuestro agradecimiento a las personas que han colaborado en la corrección y puesta a punto de esta monografía por las horas de trabajo que han puesto a nuestra disposición: Angela García Cascales, Inés López-Cuenca, Pilar Serrano Garijo, Ana Isabel Ramírez Sebastián y en general a todos los miembros del Instituto Castroviejo.

ACERCA DE LOS AUTORES

JOSÉ MANUEL RAMÍREZ SEBASTIÁN

Académico de Número, medalla 24, de la Sección de Medicina de la Real Academia de Doctores de España.



Profesor emérito contratado. Catedrático de Oftalmología en la Universidad Complutense de Madrid (HCSC) y Exdirector e Investigador del Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo.

Presidente Honorífico de la Sociedad de Investigación en Retina y Visión (SIREV).

En la UCM ha sido secretario del Departamento de Oftalmología y ORL (1998-2000) y posteriormente director del mismo (2000-2008).

En su faceta investigadora, en el Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo (IIORC), subdirector (1991-2015) y director (2016-2023).

Director del grupo de Investigación Básica en Ciencias de la Visión del IIORC (2004-2022), grupo de excelencia de la UCM (920105) y de la CAM, siendo reconocido con el premio de la Sociedad Española de Glaucoma (2ª Edición) en la categoría grupo de Investigación (HCSC-IIORC-UCM) a la Excelencia Investigadora en Glaucoma en 2011.

Miembro de la Red Glial Española.

Investigador Principal del grupo de investigación del IIORC, a su vez miembro de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Oftalmología del Instituto de Salud Carlos III OFTALRED, duran-

te los periodos: (2003-2006) RETICsCO3/13, (2008-2013) RETICs-RD07/0062/0000, (2013-2016) RETICsRD12/0034/002, (2017-2021) RETICsRD16/0008/0005).

Su actividad investigadora ha estado enfocada en el estudio de las patologías más prevalentes, en cuanto al deterioro visual irreversible, que tienen la isquemia y la inflamación como base común en el desarrollo de su patogenia (La degeneración macular asociada a la edad (DMAE), el glaucoma, la retinopatía diabética, y la neuropatía óptica isquémica anterior); dedicando especial atención al comportamiento de la glía en los procesos neurodegenerativos, tanto en humanos como en modelos experimentales.

Su actividad clínico-asistencial la ha desarrollado en el INSALUD como facultativo especialista de oftalmología y en el HUSC en la sección de glaucoma, así como en la consulta oftalmológica del Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo.

En los últimos diez años inició una nueva línea de investigación en el IIORC, sobre la búsqueda de biomarcadores en las enfermedades neurodegenerativas en relación con la vía visual (Deterioro cognitivo leve, Alzheimer, y enfermedades de motoneurona) colaborando con otros centros como el departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UCM, el Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR) (Coimbra, Portugal) y el Instituto Universitario de Investigación en Neuroquímica (Dpto de Bioquímica UCM) con el fin de analizar las repercusiones sobre la retina de los procesos neurodegenerativos cerebrales y su posible detección con la tomografía de coherencia óptica y los test psicofísicos visuales en el diagnóstico precoz de dichas patologías humanas.

Como resultado de esta línea de trabajo ha dirigido cinco tesis doctorales internacionales, dieciocho trabajos fin de grado con reconocimiento de máster y treinta publicaciones en revistas internacionales con índice de calidad reconocidos, tres capítulos de libros, además de múltiples comunicaciones orales y en panel en congresos científicos nacionales e internacionales.

Como resumen de su labor docente, hay que señalar que ha dirigido veintidós tesis doctorales, de las cuales siete fueron premios extraordinarios en el grado de Doctor, tres premios Nacionales Chibret a tesis Doctorales en Oftalmología, dos premios Santiago Grisolia a las mejores tesis Doctorales de Investigación en Oftalmología, dos premios Real Academia Nacional de Medicina y un Primer Premio a la mejor tesis Doctoral otorgado por el Colegio Oficial de Médicos de Valencia.

Además, ha dirigido más de cuarenta trabajos de investigación predoctorales (Tesinas, DEA, TFG y TFM).

Como conferenciante ha sido invitado a impartir más de ciento treinta conferencias y ponencias en diversos cursos y seminarios.

Su producción científica puede resumirse en la participación como editor de cinco libros, y coautor de más de cincuenta y nueve capítulos de libros (nacionales e internacionales); así como más de ciento treinta y seis artículos en revistas con índices de calidad reconocidos, estando incluidas el 37,5% de las mismas en el primer tercil (Science Citation Index). Ha presentado más de trescientas comunicaciones orales y en panel en congresos científicos. Ha participado en más de treinta y cinco proyectos de I+D y contratos subvencionados, y en una patente. Todo ello le ha permitido alcanzar el máximo reconocimiento en investigación por la ANECA, siéndole adjudicado los seis sexenios.

Entre otros méritos se pueden destacar los premios Benavides de la RANM en 1980, 1987, 1997 y 2004, el Premio Extraordinario de Doctorado en la sección de Fundamentales (1984), el 2º Premio Nacional Chibret de Tesis Doctorales en Oftalmología (1984), el Premio Ámbito de la Vejez convocatoria 2002 de la Fundació Agrupació Mutua (Barcelona 2002), el Premio de Investigación en Geriatria de la Sociedad Madrileña de Geriatria y Gerontología (2003), el Premio Juan Pallares del Instituto Médico Valenciano (2010) y el Premio Sánchez Salorio 2012, este último otorgado por el Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) (Universidad de Valladolid) en reconocimiento a los méritos profesionales y académicos en el área de la investigación en Glaucoma, el premio Prof. Antonio Sabater de las jornadas de investigación de la Comunidad de Valencia en 2014 y los premios de investigación en glaucoma otorgado por la Sociedad Española de Glaucoma-THEA en 2014 y 2019.

ROSA DE HOZ MONTAÑANA



Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid (UCM) en 1984 y Doctora en Medicina por la misma universidad en 1995, con Premio Extraordinario de Doctorado. Especialista en Oftalmología vía MIR (Hospital Clínico San Carlos, 1987-1990), ha desarrollado una sólida trayectoria clínica y académica. Ha ejercido como oftalmóloga en entidades colaboradoras del INSALUD y en el Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo (IIORC-UCM), donde continúa su labor asistencial y científica

desde 1992. Profesora Titular de Universidad en la Facultad de Óptica y Optometría de la UCM desde 2009, su vinculación docente con la universidad se remonta a 1994. Ha desempeñado una intensa actividad académica en los grados de Medicina y Óptica-Optometría, así como en programas de posgrado, incluyendo el Máster y el Programa de Doctorado Interuniversitario en Ciencias de la Visión. Ha sido responsable de la organización docente del área de Oftalmología en los estudios de Óptica y Optometría, y ha contribuido activamente al desarrollo de nuevas asignaturas y metodologías docentes. También ha ejercido como secretaria del IIORC en dos periodos (2011-2015 y desde 2019).

En el ámbito investigador, es directora del Grupo de Investigación Básica en Ciencias de la Visión del IIORC (UCM-GR17-920105), galardonado con el Premio Alcon-SEG a la Excelencia Investigadora en Glaucoma. Ha sido miembro de la red RETICs OFTALRED del Instituto de Sa-

lud Carlos III y es miembro fundador de SIREV. Su investigación se ha centrado en patologías visuales de base isquémica e inflamatoria (glaucoma, DMAE, retinopatía diabética, neuropatía óptica), así como en enfermedades neurodegenerativas, desarrollando modelos experimentales y colaborando con centros internacionales como el iCBR de Coimbra. En los últimos años, ha impulsado líneas de investigación sobre biomarcadores visuales en enfermedades como el Alzheimer y la ELA, utilizando técnicas como la OCT y test visuales para el diagnóstico precoz.

Ha recibido numerosos premios a la excelencia investigadora, a publicaciones científicas y a comunicaciones en congresos nacionales e internacionales entre los que destacan: Premio Extraordinario de Tesis Doctorales (UCM, 1995) y 2º Premio Nacional Chibret a Tesis Doctorales en Oftalmología, Premio MSD-SEG a las mejores publicaciones en Glaucoma (2011 y 2019), Primer Premio Sociedad Española de Glaucoma-*THEA* a la mejor publicación en Glaucoma (2014), Premios Best Poster en el congreso EVER 2020 y en el JERMOV (2001 y 2002), y Premio Santiago Grisolia a tesis doctorales en Ciencias de la Visión (2019-2020 y 2021-2022). Además, es revisora de revistas científicas indexadas, evaluadora del ANEP, y miembro activo de seis sociedades científicas.

9

ABREVIATURAS

Siglas	Significado
ALSFRS-R	Clasificación funcional revisada de la Esclerosis Lateral Amiotrófica
AOCT	Angiografía de coherencia óptica
APP	Proteína precursora de amiloide
AV	Agudeza visual
AVMC	Agudeza visual mejor corregida
BHE	Barrera hematoencefálica
BHNO	Barrera hemato-nervio óptico
BHR	Barrera hemato-retiniana
CCG	Capa de células ganglionares
CFNO	Capa de fibras del nervio óptico
CFNR	Capa de fibras nerviosas de la retina
CFNRp	Capa de fibras nerviosas retinianas peripapilar
CGR/CGRs	Células ganglionares de la retina
CGRif	Células ganglionares de la retina intrínsecamente fotosensibles
CGRs	Células ganglionares de la retina
CNE	Capa nuclear externa
CNI	Capa nuclear interna
CNO	Cabeza del nervio óptico
CPE	Capa plexiforme externa
cpg	Ciclos por grado
CPI	capa plexiforme interna
cpRNFL	Capa de fibras nerviosas de la retina circumpapilares
CSE	Capa de segmentos externos
CV	Campo visual

CVS	Capa vascular superficial
DCL	Deterioro cognitivo leve
DCS	Deterioro cognitivo subjetivo
DD	Drusas duras
DF	Dimensión fractal
DMAE	Degeneración macular asociada a la edad
DMN	Default Mode Network
EA	Enfermedad de Alzheimer
EEG	Electroencefalograma
ELA	Esclerosis lateral amiotrófica
EPR	Epitelio pigmentario de la retina
ETDRS	retinopatía diabética de Tratamiento Temprano)
FRDA	Ataxia de Friedreich
FXN	Gen de la frataxina
GAA	Trinucleótido guanina-adenina-adenina
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GDX	Barrido con compensación corneal variable
GFAP	Proteína gliofibrilar ácida
HCL	Hipercolesterolemia
HF+	Historia familiar positiva
HTA	Hipertensión arterial
LCR	Líquido cefalo raquídeo
LTM	Lóbulo temporal medial
MEG	Magneto encefalograma
MMSE	Mini Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assesment
NFT	Neurofilamentos de Tau
NGL	Núcleo geniculado lateral
NMI	Neuronas motoras superiores
NMS	Neuronas motoras superiores
NO	Nervio óptico
NPY	Neuropéptido Y
OCT	Tomografía de coherencia óptica
OD	Ojo derecho
OI	Ojo izquierdo
OMS	Organización Mundial de la Salud
ON	Óxido nítrico
OTS	Síndrome del tracto óptico

PCI	Plexo capilar intermedio
PCP	Plexo capilar profundo
PET	Tomografías por emisión de positrones
PEV	Potenciales evocados visuales
PSEN1	Presenilina 1
PSEN2	Presenilina 2
RMf	Resonancia magnética funcional
RMN	Resonancia magnética nuclear
SARA	Escala para la Evaluación y Calificación de la Ataxia
SC	Sensibilidad al contraste
SD-OCT	OCT de dominio espectral
SI/SE	Segmentos interno y externo de los fotorreceptores
SNC	Sistema nervioso central
TPD	Test de percepción digital
VE / VEs	Vesículas extracelulares
ZAF	Zonas avasculares de la fóvea (ZAF)

MONOGRAFÍAS DE LA REAL ACADEMIA DE DOCTORES DE ESPAÑA

DIRECTORA

Mónica De la Fuente del Rey

ASESOR

José Antonio Rodríguez Montes

COMITÉ DE PUBLICACIONES

Juan Antonio Martínez Camino (Teología) – Víctor Santiuste Bermejo (Humanidades) – Jorge Rodríguez-Zapata Pérez (Derecho) – José Antonio Rodríguez Montes (Medicina) – Rosario Lunar Hernández (Ciencias Experimentales) – Eva Delpón Mosquera (Farmacia) – Pedro Rivero Torre (Ciencias Políticas y de la Economía) – Saturnino de la Plaza Pérez (Ingeniería) – Elna Matamoros Ocaña (Arquitectura y Bellas Artes) – Fidel San Román Ascaso (Veterinaria).

CONSEJO DE REDACCIÓN INTERNACIONAL

Mary Beard (Cambridge, Reino Unido), Cleber Dario Pinto Kruehl (Porto Alegre, Brasil), Roberto Medina Santillán (México DF, México), Luis F. Ladaría (Roma, Italia), Emile Van Schaftingen (Bruselas, Bélgica), Kieth Tornheim (Boston, Mass. USA), Manuela Mendonça (Lisboa, Portugal).

Real Academia de Doctores de España
San Bernardo, 49. 28015 Madrid publicaciones@rade.es 915319522
Contacto: Angela García Cascales

