

El ojo una ventana al cerebro

The eye a window to the brain

J. M. Ramírez Sebastián

Académico Correspondiente de la Sección de Medicina de la Real Academia de Doctores de España. Catedrático de Oftalmología. Director del Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo. ramirezs@med.ucm.es

An. Real. Acad. Doct. Vol 2, Nº 3, (2017) pp. 357-381.

RESUMEN	ABSTRACT
<p>A través de los años, los científicos han indagado sobre el concepto de que <i>"los ojos son el espejo del alma"</i>, en busca de evidencias científicas que determinen si la investigación ocular podría ser útil para la investigación del cerebro y el diagnóstico de sus enfermedades.</p> <p>La enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Párkinson (EP) y el glaucoma son enfermedades neurodegenerativas que tienen varias características biológicas comunes, su mayor incidencia en la edad avanzada, la pérdida de poblaciones neuronales específicas y depósitos de agregados de proteínas. Además, comparten mecanismos patogénicos como: el estrés oxidativo, el daño mitocondrial, la excitotoxicidad por glutamato, procesos de agregación proteica y la activación glial, todos ellos van a conducir a la muerte celular por apoptosis.</p> <p>Las primeras anomalías en el sistema visual en la EA fueron observadas en la década de los 70, e inicialmente fueron consideradas estrictamente como una disfunción a nivel cortical. Los estudios, a lo largo de los últimos 30 años, han revelado que todas las partes del sistema visual podrían estar afectadas, incluyendo el nervio óptico y la retina. La EP se asocia principalmente con disfunción motora, pero también pueden incluir déficits visuales y neurodegeneración retiniana. El glaucoma es una enfermedad neurodegenerativa multifactorial, caracterizada por la pérdida progresiva de los axones de las células ganglionares de la retina, conduciendo a un aumento de la excavación y un adelgazamiento del anillo neurorretiniano, provocando la</p>	<p>Over the years, scientists have inquired about the concept that "eyes are the mirror of the soul"; looking for scientific evidence to determine whether eye research could be useful for brain research and diagnosis of their diseases.</p> <p>Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), and glaucoma are neurodegenerative diseases that have several common biological characteristics: their increased incidence in elderly, loss of specific neuronal populations, and protein aggregation. In addition, they share pathogenic mechanisms such as oxidative stress, mitochondrial damage, glutamate excitotoxicity, protein aggregation and glial activation; all of which will lead to cell death by apoptosis.</p> <p>The first abnormalities in the visual system in AD were observed in the 1970s, and were initially considered strictly as a cortical dysfunction. Studies over the past 30 years have revealed that all parts of the visual system may be affected, including the optic nerve and the retina. PD is mainly associated with motor dysfunction, but may also include visual deficits and retinal neurodegeneration. Glaucoma is a multifactorial neurodegenerative disease, characterized by the progressive loss of the axons of the retinal ganglion cells, leading to an increase optic disc excavation and a thinning of the neuroretinal ring, causing irreversible vision loss.</p> <p>In conclusion, neurodegenerative diseases present alterations in the retina as well as in the visual pathway and that, therefore, the eye can be used as an early neurodegeneration</p>

<p>pérdida irreversible de la visión. Como conclusión podemos decir que las enfermedades neurodegenerativas presentan alteraciones en la retina, así como en la vía visual y que por tanto el ojo puede ser usado como un biomarcador precoz de la neurodegeneración.</p>	<p>biomarker.</p>
<p>Palabras clave: Alzheimer, Parkinson, glaucoma, neurodegeneración, ojo, retina, biomarcador, vía visual.</p>	<p>Keywords: Alzheimer, Parkinson, glaucoma, neurodegeneration, eye, retina, biomarker, visual pathway.</p>

La enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de párkinson (EP) y el glaucoma son enfermedades neurodegenerativas que tienen varias características biológicas comunes, su mayor incidencia en la edad avanzada, la pérdida de poblaciones neuronales específicas y depósitos de agregados de proteínas. Además, actualmente se está viendo que comparten mecanismos patogénicos como: el estrés oxidativo, el daño mitocondrial, la excitotoxicidad por glutamato, procesos de agregación proteica y la activación glial, todos ellos van a conducir a la muerte celular por apoptosis.

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la pérdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y de sus terminales nerviosas en el caudado-putamen, que son su principal área de proyección. Acompañando a la pérdida de neuronas existe una acumulación de cuerpos de Lewy, que son agregados de proteínas citoplasmáticas intraneuronales compuestas por α -sinucleína, parkina, neurofilamentos fosforilados y componentes de la vía proteosómica-ubiquitina. Las principales causas propuestas para el inicio de la EP son las toxinas ambientales (herbicidas, insecticidas, metales etc.) y los factores genéticos (mutaciones de la α -sinucleína o mutaciones mitocondriales) que podrían conducir a la neurodegeneración.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo relacionado con la edad. Se produce debido a la pérdida neuronal y de las sinapsis en la corteza cerebral. Está caracterizada por la acumulación de β -amiloide formando las placas seniles, y los ovillos neurofibrilares intracelulares compuestos principalmente por la proteína tau anormal e hiperfosforilada. Además de la edad, otro factor de riesgo son las alteraciones genéticas, como las mutaciones en el gen que codifica la proteína precursora del péptido β -amiloide (PPA), o la presencia del alelo 4 de la apolipoproteína E (apo E) pueden favorecer la aparición de esta patología

El glaucoma se define como una enfermedad neurodegenerativa del nervio óptico, multifactorial, caracterizada por la pérdida progresiva de los axones de las células ganglionares de la retina (CGR). Que conduce a un aumento de la excavación y un adelgazamiento del anillo neuroretiniano. Esta patología puede comenzar por el incremento de la presión intraocular (PIO) o por una disregulación vascular, que provocarán una serie de cambios incipientes como son: la obstrucción del flujo axoplásmico de las CGRs y, alteraciones microvasculares, gliales, del tejido conectivo (a nivel de la lámina cribosa) y del sistema inmune. Los cuales conducirán a la muerte por apoptosis de las CGRs.

Los radicales libres (RL) son moléculas altamente reactivas que pueden reaccionar con macromoléculas orgánicas conduciendo al daño celular y tisular. Dentro de los RL nos encontramos con las especies reactivas del oxígeno (EROs)

que son el radical hidroxilo, el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y con las especies reactivas del nitrógeno (ERN) entre las que destaca el óxido nítrico (ON). Los EROS pueden interactuar con el ON formando peroxinitritos con alto poder oxidante. La formación de RL es un proceso normal e inevitable ya que son producto de infinidad de reacciones químicas imprescindibles para la célula. Estos pueden ser originados de forma endógena o exógena. Algunos radicales libres endógenos surgen como reacciones secundarias no deseadas entre biomoléculas, como la formación de anión superóxido en la cadena transportadora de electrones mitocondrial, o como los originados por la microglía activada. El organismo está expuesto también a RL procedentes de fuentes externas: compuestos pro-oxidantes ingeridos con la dieta, metales, contaminación, ozono, tabaco.

El organismo tiene mecanismos de defensa contra el exceso de RL, entre estos destacan: los atrapadores de RL, antioxidantes como el glutatión reducido (GSH), el ascorbato, el β-caroteno y enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa y la glutatión peroxidasa. Sin embargo cuando la producción de EROS y ERN sobrepasa a los mecanismos de eliminación se genera un estrés oxidativo (EO), que causa daño tanto en el ADN como en las proteínas, lípidos y promueve la apertura del poro de transición mitocondrial, lo cual a su vez estimula la producción de más EROS.

El calcio intracelular también desempeña un papel crítico en la formación de EROS. Los aminoácidos excitadores pueden inducir la entrada de calcio en la célula mediante su unión a receptores de tipo N-metil-D-aspartato (NMDA).

Todo esto provoca la alteración estructural y funcional de las macromoléculas orgánicas desencadenando la disfunción y la muerte por necrosis o apoptosis.

El estrés oxidativo (EO) desempeña un papel importante en la patología de las enfermedades neurodegenerativas. El sistema nervioso central (SNC) tiene un alto contenido en lípidos y hierro, esto acoplado a su alta actividad metabólica lo hace particularmente vulnerable al daño oxidativo. Además en el SNC hay una gran cantidad de aminoácidos excitadores y neurotransmisores, cuyo metabolismo es una fuente de EROs.

Los EROs atacan a las células gliales y a las neuronas, estas últimas más sensibles al ataque de los RL, pudiendo morir por apoptosis.

El EO es un rasgo importante en el envejecimiento. Con el envejecimiento se produce un aumento de los RL asociado a daños oxidativos en las proteínas, lípidos y ADN nuclear y mitocondrial (ADNmit) así como en los genes. Además el EO promueve el desarrollo de los productos finales de la glicación avanzada (AGEs)

que pueden formar agregados proteicos que interfieren en el funcionamiento normal de la célula y que generan más EROs, contribuyendo al estado de EO.

En la EA, EP, y en el glaucoma se han observado altos niveles de EROS y una disminución de los mecanismos antioxidantes.

En la EP existen varias fuentes de EROs: i) Los tóxicos ambientales inducen la producción de RL inestables que interactúan con los lípidos poliinsaturados de las membranas y conducen a la muerte de las neuronas de la sustancia negra; ii) las deficiencias en el complejo I de la cadena de transporte de electrones mitocondrial, que van a provocar un aumento importante en la formación del anión superóxido y del peróxido de hidrógeno; iii) El metabolismo y la autooxidación espontánea de la dopamina (DA) va a generar EROs, iv) Aumento de hierro en la sustancia negra, este interactúa con el H₂O₂ y la neuromelanina provocando radicales hidroxilo.

En la EP el aumento de EO provoca la oxidación del ADN, nitración e incremento en grupos carbonilos en las proteínas, además del aumento del plegamiento y de la capacidad agregatoria de la α -sinucleína de la sustancia negra.

En la EA las fuentes de EROS van a ser: i) el aumento de hierro y otros metales en la amígdala, corteza e hipocampo que se une al peróxido de hidrógeno generado durante el plegamiento del β -amiloide, generándose radical hidroxilo. ii) la activación de la glía que genera ON y puede dar lugar a peroxinitritos. iii) la alteración de los vasos cerebrales por acumulación de β -amiloide, que produce disfunción endotelial, aumentando la producción de iNOS, nNOS y formándose ON que puede generar peroxinitritos.

En la EA el aumento de EROs provocará: i) daños del ADN, ARN y peroxidación lipídica que puede provocar daños en la transmisión sináptica; ii) nitración del β -amiloide que provoca más agregación y formación de depósitos; iii) fosforilación de tau; iv) glicosilación de los ovillos neurofibrilares, v) nitrosilación de los neurofilamentos

En el glaucoma las fuentes principales generadoras de EROS serán: i) disregulación vascular; ii) isquemia; iii) alteración de la cadena transportadora de electrones; IV) activación de la glía.

En el glaucoma los daños producidos por los EROs serán: i) Oxidación de las proteínas, con aumento de proteínas dañadas; ii) Aumento MMP9, ET1; iii) Aumento de ON en las células endoteliales con la inducción de formación de peroxinitritos; iv) Aumento de iNOS por los astrocitos, formándose ON y peroxinitritos.

La mitocondria juega un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis celular ya que: i) regula las vías de señalización de muerte celular; ii) obtiene ATP por el metabolismo energético oxidativo; iii) interviene en la señalización del calcio; iv) interviene en la excitabilidad neuronal.

Si se altera la cadena de transporte de electrones mitocondrial se va a producir: i) disminución de ATP, que va a alterar los procesos de reparación después de un daño y además va a desencadenar daños en las neuronas y en las células gliales, alterando la neurotransmisión; ii) aumento de producción de EROs con el consiguiente daño oxidativo.

Los mecanismos que pueden inducir alteración mitocondrial son: i) el aumento del EROs que producen alteraciones en la cadena transportadora de electrones, esto a su vez provoca más formación de EROs que conducen a más alteración mitocondrial. Así mismo los EROs pueden alterar el potencial de membrana mitocondrial interno alterando la homeostasis del calcio, lo que provoca la liberación de factores proapoptóticos que conducen a la muerte neuronal por apoptosis. ii) el envejecimiento aumenta el riesgo de mutaciones y errores en la replicación del ADNmit debido a la disminución en el proceso de autofagia.

Se han encontrado alteraciones mitocondriales en: i) la EA, en el complejo IV de la cadena transportadora de electrones; ii) la EP en el complejo I; iii) el glaucoma se ha alteraciones en el complejo I y mutaciones del ADNmit.

El estrés oxidativo, las mutaciones hereditarias y los polimorfismos que alteran la secuencia de un polipéptido, pueden afectar al plegamiento proteico y a su estabilidad. Esto provocará cambios conformacionales (agregación y acumulación de proteínas citoplasmáticas oxidadas) que inducen a la pérdida de su estructura o función. En diversas patologías neurodegenerativas (EP, EA, glaucoma) se produce una acumulación de proteínas alteradas.

En la EA se localizan placas seniles constituidas por el péptido β -amiloide y ovillos neurofibrilares compuestos principalmente por la proteína tau anormal e hiperfosforilada.

En la EP se encuentran agregados de proteínas citoplasmáticas intraneuronales, los denominados cuerpos de Lewy compuestos por α -sinucleína, parkina, neurofilamentosfosforilados y componentes de la vía proteosómica de ubiquitina.

En el glaucoma se han visto acúmulos de proteínas modificadas en las CGRs, estos estarían formados por neurofilamentos fosforilados, o por depósitos de β amiloide.

En las células existen mecanismos para la eliminación de proteínas alteradas: i) El sistema ubiquitina–proteasoma es un sistema de chequeo para detectar las proteínas plegadas de forma incorrecta. Las chaperonas detectarían las proteínas dañadas e intentarían repararlas, si no lo consiguen las proteínas son etiquetadas con un pequeño polipéptido de ubiquitina y el complejo se une al proteasoma para su degradación. ii) La autofagia es otro sistema implicado en la degradación de proteínas y organelas mediante la vía lisosomal (la autofagia está categorizada en macroautofagia, microautofagia y autofagia mediada por chaperonas). Los autofagosomas se fusionan con lisosomas para formar autolisosomas y los componentes endo-autofagosomales son degradados por hidrolasas lisosomales. Se ha visto que la disminución de la autofagia provoca la agregación proteica.

Tanto el sistema UPP como la actividad autofágica se encuentran disminuidos con el envejecimiento.

Los agregados proteicos y las proteínas mal plegadas podrían producir neurotoxicidad a través de: i) un daño directo, quizás por la deformación de la célula o por interferir en el tráfico intracelular en las neuronas. ii) Las inclusiones proteicas podrían secuestrar proteínas que son esenciales para la supervivencia neuronal.

La excitotoxicidad se define como la capacidad del glutamato y sus agonistas de mediar en la muerte neuronal. El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del SNC que en exceso en la sinapsis puede tener actividad neurotóxica. El exceso de glutamato es captado por los astrocitos, vía glutamina sintetasa.

En las células postsinápticas existen receptores de glutamato (GluRs) Los receptores más relacionados con la excitotoxicidad son los de tipo ionotrópicos (AMPA, NMDA y Kainato) Son canales iónicos selectivos y permeables a iones de sodio, potasio y calcio La sobre estimulación de estos puede provocar un daño osmótico debido a la entrada excesiva de iones y agua. Los receptores NMDA conducen iones calcio (el aumento de la concentración de calcio es importante en la apoptosis). El aumento de calcio intracelular: i) genera EROs ii) activa varias cascadas enzimáticas como: PKC, NOS, y la fosfolipasa esta última produce ácido araquidónico que inhibe la reabsorción de glutamato por los astrocitos, lo que provoca más concentración de glutamato, y una activación sostenida de los GluRs, generándose una gran cantidad de radicales libres. iii) produce la apertura del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial, que provoca: el hinchamiento mitocondrial y la liberación de proteínas apoptóticas, la disminución en la producción de ATP y la liberación de calcio por la mitocondria. .

En la EP la neurodegeneración por excitotoxicidad puede deberse a: i) las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra tienen abundantes receptores para el glutamato y reciben una abundante inervación glutamatergica desde la corteza y del núcleo subtalámico (NST). Las lesiones dopaminérgicas desinhiben el núcleo NST aumentando la tasa de disparo de las neuronas excitadoras, que liberan más glutamato, provocando un mayor daño excitotóxico ii) la disfunción mitocondrial. Esta provoca una reducción del metabolismo energético que induce una pérdida de los receptores NMDA dependientes de ATP. Todo esto conlleva a un aumento del glutamato extracelular que induce la entrada de calcio dentro de la célula.

En la EA la excitotoxicidad puede deberse: i) El β -amiloide puede inducir una disminución de la actividad de los transportadores astrocitarios del glutamato. ii) El β -amiloide se une y activa receptores de tipo NMDA lo que provoca la entrada de calcio. iii) La proteína tau fosforilada puede moverse desde el axón a las espinas dendríticas alterando el tráfico del receptor de glutamato. iv) Disminución de producción de ATP con el envejecimiento que altera el funcionamiento de los transportadores de glutamato dependientes de ATP.

En el glaucoma se produce un aumento de la concentración de glutamato extracelular por: i) la liberación del mismo por las CGRs que mueren; ii) fallo en el mecanismo de recaptación del glutamato por parte de los astrocitos. El aumento de glutamato produce una sobreestimulación de los receptores de tipo NMDA, provocando la entrada masiva de calcio dentro de las neuronas que conducirá a la CGRs por apoptosis.

En el SNC la neuroinflamación es un proceso esencial para la protección del tejido. Un punto clave en la neuroinflamación es la activación de la glía (astrocitos y microglía), la cual va a provocar la liberación de mediadores inflamatorios: citoquinas, EROs, ON y TNF- α . Si la inflamación se mantiene en el tiempo, los factores liberados pueden tener efectos neurotóxicos.

En la EA la activación glial es provocada por los depósitos de β -amiloide La activación de estas células (astrocitos y microglía) provoca la liberación de mediadores inflamatorios que conduce a un estado de inflamación crónica en el tejido. Esta inflamación es capaz de generar más β -amiloide y disminuir el mecanismo encargado para su eliminación.

La activación glial puede ser en un inicio protectora. Los astrocitos reactivos participan en la eliminación del β -amiloide bien de forma directa o induciendo a la microglía para la fagocitosis del β -amiloide.

Las moléculas inflamatorias producidas por la glía van a desencadenar alteraciones funcionales: i) la alteración de la plasticidad sináptica, crítica para la formación y consolidación de la memoria; ii) la disminución en la liberación de

factores neurotróficos por parte de la glía, lo que va a provocar una disminución de la supervivencia neuronal; iii) la destrucción de los axones, dendritas y sinapsis en las últimas etapas de la enfermedad; iv) la liberación de ON por el aumento de la actividad de la iNOS de los astrocitos Este ON puede provocar la alteración en la cadena transportadora mitocondrial, o también inducir de forma directa la muerte celular por apoptosis. El ON puede unirse al EROs y formar peroxinitritos, provocando daños por nitración a las proteínas.

En la EP también se ha visto una respuesta glial, aunque un poco atípica ya que prácticamente hay una ausencia de astrogliosis mientras que la microglía se encuentra muy activada. La baja respuesta astrogliosa podría deberse a la degeneración asociada al incremento de α -sinucleína en el astrocito lo que va a producir menor liberación de moléculas antioxidantes y un mayor estrés oxidativo en el tejido.

En la EP la microglía muestra muchos signos de activación: i) la expresión de MHCII; ii) expresión de citoquinas inflamatorias: TNF α , Interferón γ , interleuquina 1 β , etc; iii) un aumento en la expresión de iNOS, ciclooxigenasa 2 y receptor 3 del complemento; iv) incremento en la ferritina

El aumento del ON producido por la microglía puede dar lugar a la producción de peroxinitritos que producen la nitrosilación de las proteínas en las neuronas dopaminérgicas haciéndolas más vulnerables, a la muerte neuronal por apoptosis

En el glaucoma se ha visto una activación tanto de la macroglía (astrocitos y glía de Müller) como de la microglía. La activación moderada y transitoria de las células gliales puede tener una función protectora limitando la lesión e intentando reparar el tejido. Esto se realiza gracias a: i) el suministro de ciertos metabolitos y factores de crecimiento (ej. BDNF, factor neurotrófico ciliar (CNTF)); ii) la expresión de proteínas antiapoptóticas (ej. BCL-2) y otras sustancias anti-inflamatorias; iii) la eliminación de sustancias neurotóxicas del medio extracelular y restos celulares mediante la fagocitosis Todos estos eventos intentarían limitar la lesión y promover la reparación del tejido en los ojos glaucomatosos.

Sin embargo, la activación crónica de la glía en los ojos humanos glaucomatosos va a conducir a la progresión de la degeneración de las CGRs y a su muerte por apoptosis debido a: i) la expresión de varias MMP y sus inhibidores, que van remodelar la matriz extracelular causando alteraciones en la cabeza del nervio óptico; ii) aumento de producción de citoquinas inflamatorias: IL-1 β , TNF- α ; iii) aumento producción de EROs; iv) aumento expresión de iNOS, que provoca una mayor producción ON y la formación de peroxinitritos; v) disminución de la biosíntesis de los receptores de glutamato

(GLAST)de los astrocitos, acumulándose el glutamato y provocando excitotoxicidad que conduce a la apoptosis de las CGRs. vi) Expresión de MHCII en la macroglía y la microglía, pudiendo funcionar como células presentadoras de antígenos, contribuyendo a la respuesta inmune que podría provocar la destrucción de las CGR.

A través de los años, los científicos han indagado sobre el concepto de que *"los ojos son el espejo del alma"*, en busca de evidencias científicas que determinen si la investigación ocular podría ser útil para la investigación del cerebro y el diagnóstico de sus enfermedades. La retina está compuesta por capas de neuronas especializadas que están interconectadas a través de las sinapsis. La luz que entra en el ojo es capturada por las células fotorreceptoras en la capa más externa de la retina, lo que inicia una cascada de señales neuronales que finalmente llegan a las CGR, cuyos axones forman el nervio óptico (NO). Estos axones se extienden hasta el núcleo geniculado lateral (NGL) del tálamo y al colículo superior (CS) en el cerebro medio, cuya información se transmite hacia centros de procesamiento visual más especializados que nos permiten percibir una imagen de nuestro mundo.

A pesar de la diversidad de su morfología, las CGR presentan las propiedades típicas de las neuronas del SNC, y generalmente tienen un cuerpo celular, dendritas y un axón. La mayor parte de los axones de las CGR se unen para formar el NO. Después de atravesar la lámina cribosa en su salida del globo ocular, el NO, de la misma forma que el resto de nervios del SNC, está cubierto de una vaina de mielina producida por los oligodendrocitos, estando rodeado por las tres capas meníngeas. Igual que ocurre en el SNC, una agresión en el NO puede dar como resultado una degeneración retrógrada y anterógrada de los axones dañados, la formación de cicatrices, una destrucción de la mielina, y la creación de un entorno neurotóxico que implique estrés oxidativo, privación de factores neurotróficos, niveles de neurotransmisores excitotóxicos, y la agregación anormal de proteínas y desechos. Tal entorno hostil a menudo provoca la muerte de las neuronas vecinas, que previamente se salvaron en del daño inicial, fenómeno que es denominado degeneración secundaria.

La información visual recogida por los fotorreceptores (bastones, sensibles al contraste, y conos, sensibles al color) pasa a través de la capa nuclear interna de la retina (células bipolares, horizontales y amacrinas) hacia la capa de CGR (células enanas, parasol, y biestratificadas). La disposición de estos tres tipos distintos de CGR forma diferentes campos receptores, que ayudan en la segregación y la codificación de la información visual. Estas CGR a continuación se proyectan a través de distintas vías (Parvocelular, Magnocelular, y Koniocelular) hacia la región sub-cortical del NGL y también sobre el área cortical V1. La vía P recibe la información del color y de la forma desde las células enanas, la vía K recibe información de color oponente azul-on/amarillo-off desde las células biestratificadas y la vía M lleva la información de luminancia y de movimiento a

partir de las células parasol. La información visual que ha sido por lo tanto segregada en V1, se proyecta hacia la región de procesamiento V2. El color, la orientación y la información de frecuencia espacial siguen ventralmente a través de V2 y V4. Esta vía continúa a la corteza temporal inferior, donde progresivamente, se llevan a cabo aspectos más complejos del procesamiento visual de objetos, tales como la percepción de caras. Un proceso ascendente de información del movimiento y de la localización sigue una vía dorsal a través de V2 y V3. El área dorsal de V3 parece estar especializada en la detección del movimiento global. V5 está especializada en el movimiento local. La vía dorsal continúa hacia la corteza parietal posterior, donde se llevan a cabo los aspectos complejos de la percepción del espacio, como la percepción de los detalles de una escena como una percepción integrada.

Debido a que el ojo es una extensión del cerebro, buscar manifestaciones oculares en patologías cerebrales parece razonable. De hecho, se han detectado varios cambios oculares, que se han caracterizado a través de evaluaciones oftalmológicas en pacientes con trastornos del SNC tales como EA, ictus, esclerosis múltiple (EM) y EP. Aunque algunas manifestaciones oculares no son específicas de una enfermedad en particular y su existencia hace hincapié en el fuerte vínculo entre la retina y el cerebro. Además, en muchos de estos trastornos, las manifestaciones oculares preceden a menudo a los síntomas cerebrales, lo que parece indicar que las exploraciones oculares podrían ofrecer un medio de diagnóstico precoz.

La EP es un trastorno neurodegenerativo crónico que se asocia principalmente con disfunción motora, pero también implica síntomas no motores que pueden incluir déficits visuales. Tales deficiencias pueden manifestarse como disminución de la SC, alteración en la visión del color (primeramente, se ve alterado el eje tritán), y respuestas anormales en las pruebas electrofisiológicas. Las retinas de los pacientes con EP presentan alteración de los fotorreceptores y CGR, así como un deterioro morfológico del plexo dopaminérgico perifoveal con adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR). De acuerdo con la hipótesis de que la enfermedad es consecuencia de un desequilibrio de la dopamina, parece que los déficits visuales en la EP también serían causados por un déficit dopaminérgico, dando como resultado una reducción de expresión de la tirosina hidroxilasa, enzima que limita la velocidad en la síntesis de dopamina. De hecho, algunos de los déficits visuales que presentan los pacientes con EP pueden mejorar mediante el tratamiento con levodopa.

Las primeras anomalías en el sistema visual en la EA fueron observadas en la década de los 70, e inicialmente fueron consideradas estrictamente como una disfunción a nivel cortical. Los estudios, a lo largo de los últimos 30 años, han revelado que todas las partes del sistema visual podrían estar

afectadas, incluyendo el NO y la retina. Algunos aspectos de esta implicación todavía no se entienden bien y están siendo sujeto de investigaciones recientes. En esta patología se han observado cambios anatómicos a lo largo de toda la vía visual y sus correspondientes cambios funcionales, que se han analizado mediante procedimientos psicofísicos. La EA puede afectar a diferentes aspectos del procesamiento visual, en consonancia con el impacto de la enfermedad en las regiones dorsales y ventrales. Los pacientes que tienen dañada la región dorsal tienen afectadas funciones como la discriminación angular y la percepción del movimiento, y si lo que está dañado es la región ventral, se produce un deterioro en la discriminación de caras, colores y formas.

Los primeros intentos fallidos de observar placas de amiloide, anillos neurofibrilares o angiopatía vascular en la retina fueron realizados en 1989 por Blanks et al., sin embargo a pesar de no encontrar estos signos típicos de la EA, reveló en sus hallazgos varios niveles de degeneración en las CGR correlacionados con el grado de afectación del paciente.

En los últimos años se ha observado, en un modelo de EA en ratones transgénicos dobles, que existen depósitos de β -amiloide y acúmulo de tau hiperfosforilada en las retinas ancianas de estos animales. Estas placas de β -amiloide se han identificado, dispuestas mayoritariamente desde la capa de células ganglionares a la plexiforme interna, localizándose algunas en la capa nuclear externa, en la capa de los segmentos externos de los fotorreceptores y en el NO. Con técnicas inmunohistoquímicas se ha observado que estos depósitos están acompañados por un aumento de la inmunorreactividad MCP-1 (+) y F4/80 (+) en la CGR, por lo que estos resultados sugieren que los depósitos de β -amiloide causan una neurodegeneración en la retina de estos ratones, que además están apoyados por la presencia del TUNEL+, por lo que hay evidencia histológica de apoptosis en la capa de CGR. En 2009 se probó una vacuna de β -amiloide en estos animales de experimentación observándose una reducción de los depósitos, sin embargo a pesar de este hallazgo se producía un marcado aumento de los depósitos de β -amiloide microvasculares, así como una neuroinflamación local manifestándose ésta por una infiltración microglial y una astrogliosis relacionada con la disrupción de la organización de la retina. Un estudio realizado post-mortem en retinas humanas, confirmó la presencia de placas de β -amiloide en pacientes con EA. Los autores de este estudio enfatizan que eliminar el vítreo y la autofluorescencia, así como usar imágenes ópticas de alta resolución, son fundamentales para permitir una detección de las placas de β -amiloide en la retina. Posteriormente otros autores han confirmado la presencia de estos depósitos de diferente tamaño y de forma redondeada que se encontraban con más prevalencia en las áreas perimacular y perivascular tanto en pacientes con EA como en aquellos que tenían un deterioro cognitivo leve (DCL). Campbell et al. consiguieron

detectar las placas de β -amiloide en la retina observando sus propiedades de polarización, postulándolo como un nuevo método diagnóstico.

Estudios realizados mediante RM han observado que existe una disminución en el volumen del NO estadísticamente significativa en pacientes con EA que sin embargo no tiene correlación con el volumen cerebral.

También se han encontrado anillos de proteínas tau en el NO, aunque esto puede no ser específico para la EA. Recientemente, Cuzzo et al. encontró una disminución de la expresión de la proteína receptora de lipoproteína de baja densidad en los nervios ópticos de 11 pacientes con EA en comparación con 10 controles, lo que apoyaría la hipótesis de que esta proteína podría jugar un papel en la fisiopatología de la neuropatía óptica en la EA. Además, el mismo grupo de investigación confirmó los hallazgos previos de Hinton et al. observando, con anticuerpos contra los neurofilamentos, degeneración axonal en los NO de los pacientes con EA. Además en muestras del NO de pacientes con EA ha sido observada en la microvascularización próxima a los astrocitos, un incremento en la expresión del receptor de productos finales de glicación avanzada.

Diversos estudios también han señalado diferencias en la apariencia de la cabeza del NO tanto con fotografías anéritras como con oftalmoscopia láser de barrido. Sin embargo en otros trabajos usando esta última técnica, no se han encontrado diferencias entre los pacientes con EA y el grupo control.

En pacientes con EA, Scholtz et al. observó una pérdida de mielina y una disminución del volumen nucleolar en el NGL. También se identificó la presencia de placas de β -amiloide más abundantes en las capas parvocelulares que en las magnocelulares; así como la presencia de anillos neurofibrilares. Un estudio reciente reveló que la patología tau era escasa en el NGL y no presentaba diferencias significativas con pacientes controles pareados por edad.

La corteza visual se encuentra en el lóbulo occipital. Consta de la corteza estriada o V1 (corteza visual primaria) y áreas corticales visuales extraestriadas como V2, V3, V4, V5, etc. (corteza visual secundaria). En conjunto, las cortezas visuales primaria y secundaria consisten en un mosaico de varias docenas de áreas visuales que ocupa una gran parte de la corteza cerebral, aproximadamente el 20% - 25% en los humanos. Existe un consenso actual de que, probablemente, en la EA, la corteza visual primaria se afecte más tarde, después de la afectación de otras regiones corticales, excepto en una variante que se manifiesta con síntomas visuales tempranos. Sin embargo, la acumulación de placas, ovillos neurofibrilares, la disminución del número de neuronas y de densidad de capilares así como cierta disminución del nivel de enzimas en V1 están bien documentadas. Asimismo en la corteza visual primaria junto con las placas y ovillos, fue encontrada también gliosis astrocitaria en la corteza visual primaria. También se ha observado posible

patología dendrítica asociada como: dendritas distróficas, pérdida de ramas dendríticas y alteración patológica de las espinas dendríticas.

El análisis de la agudeza visual (AV) en pacientes con EA ha sido una de las pruebas que más controversia ha suscitado. Aunque varios estudios relatan que la AV en pacientes con este tipo de neurodegeneración no se ve alterada; otros investigadores no solo encuentran una disminución de AV sino que esta disminución incluso se asocia con alucinaciones visuales cuando la AV está bastante deteriorada. Ha sido descrita una correlación del empeoramiento de la AV con el avance de la EA así como una disminución de la AV en condiciones de baja luminosidad en otros pacientes.

La realización de la prueba de color en la práctica clínica en pacientes con EA es muy controvertida, debido a que estos pacientes presentan un déficit de denominación y por lo tanto puede que tengan problemas para verbalizar los colores que están viendo o nominen de forma incorrecta números o formas. A pesar de esto existen pruebas de visión del color que no requieren verbalización, aunque como ya se ha mencionado, requieren concentración y memorización de la tarea a realizar.

Algunos estudios publicados utilizando el test de Farnsworth y el test de Ishihara no encontraron diferencias en la percepción del color entre los pacientes con EA y el grupo control. Sin embargo, otros autores encontraron defectos en el eje del tritán, presentando una correlación con el grado de demencia, estos datos son concordantes con los resultados de otros autores. En contraste, Pache et al., en su análisis mediante el test de Ishihara y el PV-16, encontró una alteración en la visión del color con errores inespecíficos, más prevalente en los pacientes con EA respecto a los controles, que no estaba relacionada con la severidad de la enfermedad. Esta discordancia de resultados puede ser debida a que en cada estudio se usó un método diferente de estudio de la visión del color, por lo que las comparaciones de los resultados son difíciles de interpretar. Salamone et al. postuló que el problema de discriminación del color en pacientes con EA no es puramente cognitivo, sino que parece estar relacionado con el daño de las estructuras responsables de la percepción de los estímulos de color.

Al igual que otras medidas psicofísicas, la realización del campo visual puede ser difícil, especialmente en casos avanzados de EA, debido a las pérdidas de atención y de concentración propios de esta patología. Ejemplo de ello es el estudio de Trick et al., donde los autores fueron solo capaces de realizar la prueba con la perimetría automatizada sólo al 55% (34 de 61) de los pacientes con EA que estudiaron. Las primeras publicaciones sobre el campo visual en pacientes con EA, describen los informes de casos aislados o pequeñas series analizadas, ya sea con el campo visual de confrontación o, más a menudo, con la perimetría de Goldmann. En estos trabajos fueron observados varios cambios en algunos pacientes con EA,

incluyendo el estrechamiento del campo visual o la hemianopsia homónima. Por ejemplo, en el estudio de Cronin-Golomb et al. 7 de los 21 pacientes que pudieron realizar la perimetría de Goldmann, mostraron resultados normales, y el resto presentó un estrechamiento inespecífico generalizado del campo visual. Estos hallazgos fueron confirmados posteriormente por estudios que incluían mayor número de pacientes examinados mediante perimetría estática automatizada. En estos estudios la sensibilidad se veía reducida en todo el campo visual, siendo el déficit mucho más pronunciado en la zona inferior, más comúnmente como defectos arqueados. Los pacientes con demencia más severa mostraron mayores reducciones en la sensibilidad visual.

Según Armstrong et al. se podían esperar los defectos en el campo visual inferior, debido a que la densidad de las placas seniles y los ovillos neurofibrilares en la corteza visual parece ser significativamente mayor en el giro cuneal en comparación con el lingual, lo que implica el procesamiento del campo visual más afectado en la zona inferior. Además, algunos estudios han encontrado disminuciones significativas en el grosor CFNR en el cuadrante superior de la región papilar, lo que correspondería con un déficit más pronunciado en el campo inferior.

Los test de sensibilidad al contraste (SC) evalúan la capacidad del sistema visual para discriminar un objeto del fondo en el que se encuentra situado. Esto permite valorar la integración de la información de las CGR y su procesamiento cortical. La SC se mide mediante una curva umbral en la que se representan las diferentes frecuencias espaciales examinadas. Las frecuencias espaciales altas examinan la función de las células parvocelulares, mientras que, las frecuencias espaciales bajas representan el funcionamiento de las células magnocelulares.

La mayoría de los estudios publicados encuentran que la función de SC está afectada en los pacientes con EA. Únicamente en dos estudios no encontraron ningún cambio en las frecuencias espaciales entre los pacientes con EA y el grupo control pareado por edad. La mayoría de los estudios encontraron que los pacientes con EA tienen reducida la SC en todas las frecuencias espaciales analizadas, aunque algunos han encontrado mayor descenso en las frecuencias espaciales altas, y otros, por el contrario, en las frecuencias espaciales bajas. Las posibles razones de estas discrepancias pueden residir en las diferencias entre las muestras y los test de evaluación de la SC utilizados, así como a las diferencias de AV entre los grupos. En un estudio publicado en 2003, se reportó que el test de Regan de letras de bajo contraste y el Vistech VCTS 6500 estaban influenciados por el valor de la AV de los pacientes, haciendo disminuir los valores de SC; mientras que el test de Pelli-Robson y el Freiburg eran independientes de la AV de los pacientes. En un trabajo reciente comparando 35 pacientes con EA y 35 controles se mostró que las deficiencias en la SC en pacientes con EA son las responsables en

gran parte de las diferencias en el rendimiento de los test clásicos de screening de esta enfermedad, como por ejemplo en la identificación de letras, la lectura de palabras, la denominación de dibujos, y la discriminación de caras. El papel de la SC se subestima a menudo, siendo una función visual muy importante, incluso hay estudios que demuestran que la pérdida de SC es el mejor predictor de la capacidad de los ancianos para realizar actividades de la vida cotidiana, así como que puede predecir el riesgo de caída de éstos. Debido a que en pacientes con EA la frecuencia de las caídas es elevada, es importante examinar esta función visual y ajustar el entorno de los pacientes con el fin de evitar caídas y por lo tanto mejorar su calidad de vida.

Los movimientos oculares están controlados por un sistema de control oculomotor complejo que implica la retina, el procesamiento en diferentes partes del cerebro, la transmisión de señales desde el cerebro a los músculos extraoculares y la acción sincronizada de los músculos extraoculares. Estudios post-mortem han demostrado que los núcleos oculomotores del cerebro se ven afectados por los procesos patológicos asociados con la EA.

Las anomalías de los movimientos oculares sacádicos en la EA incluyen: aumento de la latencia, menor precisión y menor velocidad. En la tarea antisacádica, donde los participantes son instruidos para que, después de la presentación de un objeto periférico, muevan los ojos hacia la posición espejo, numerosos estudios detectaron una elevada tasa de errores en los movimientos antisacádicos en pacientes con EA en comparación con controles pareados por edad. Del mismo modo, la inestabilidad de fijación visual y diversos déficits de fijación se observan a menudo en la EA.

El Pattern electreretinograma (PERG) muestra la respuesta bioeléctrica a partir de la presentación de un estímulo estructurado de tal manera que la iluminación promedio general en la retina sigue siendo la misma, pero los cambios locales de iluminación se originan a partir de las respuestas sumadas de las CGR. Algunos de los primeros estudios no demostraron ninguna diferencia entre PERGs registrados en pacientes con EA y un grupo control emparejados por edad. Sin embargo, otros, entre ellos algunos más recientes, informaron de cambios significativos entre los dos grupos. En un principio, los resultados se limitan sólo a la reducción de la amplitud P50, mientras que los estudios más recientes han demostrado tanto la reducción de la amplitud como un retraso de la onda P50.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de imagen que funciona de forma similar a la ecografía, solo que utiliza las ondas de luz de baja coherencia en lugar de ondas de sonido. Un sistema de OCT puede reconstruir un perfil de profundidad de la estructura de la muestra. La técnica ya se ha establecido como una modalidad de imagen estándar para exámenes oftalmológicos de retina, así como de segmento anterior. Actualmente, la CFNR, las

CGR y las capas internas de retina son todas consideradas biomarcadores indirectos del SNC y se pueden asociar directamente con la imagen que nos proporciona la OCT, permitiendo predecir hallazgos cerebrales patológicos en los pacientes que sufren diferentes enfermedades neurológicas.

Desde el desarrollo de la OCT, este instrumento se ha utilizado para medir el espesor de la CFNR en diferentes patologías neurodegenerativas. A pesar de que el desarrollo de la OCT se llevó a cabo en 1991 y su distribución comercial se llevó a cabo en 1995, no fue hasta 2001 la primera vez que se publica un estudio de la medida del espesor de la CFNR en pacientes con demencia del tipo Alzheimer.

En los primeros años, aparecieron numerosos estudios centrándose en la medida del espesor de la CFNR a nivel peripapilar en pacientes con EA. En todos los estudios se objetivó una reducción significativa del espesor de la CFNR peripapilar en los pacientes con EA comparados con los controles pareados por edad. Estos análisis se realizaron segmentando por áreas (superior, inferior, nasal y temporal) la medida del espesor peripapilar. Varios estudios indicaron que la reducción del espesor de la CFNR peripapilar ocurría a nivel generalizado en todas las regiones, otros autores objetivaron que el descenso del espesor se daba a nivel de las regiones superior e inferior, mientras que en otros estudios solo se observó una disminución significativa en el área superior peripapilar. Algunos estudios han observado que existe un adelgazamiento de la CFNR asociado con el avance del deterioro cognitivo e incluso hay autores que sugieren que el cuadrante inferior peripapilar podría ser el área con mayor especificidad y sensibilidad para detectar el deterioro cognitivo en los estadios iniciales de la EA. Por otro lado el estudio de Salobrar-Garcia et al. analizando pacientes con EA leve observó que no había una diferencia significativa de espesores en la región peripapilar de estos pacientes respecto a los controles, aunque se observaba que en unas regiones existía un adelgazamiento mientras que en otras el grosor de la papila aumentaba. Esta variabilidad de resultados puede ser debida al grado de afectación de los pacientes con EA incluidos en los estudios, ya que aquellos en los que está afectada una porción mayor de región peripapilar son aquellos pacientes en los que la enfermedad se encuentra más avanzada. En los últimos años ha habido algunos estudios que se han lanzado a analizar a los pacientes con un DCL encontrando al analizar la región peripapilar que había un descenso de espesor también entre estos pacientes, más concretamente según el estudio de Cheung et al. la reducción se sitúa en la capa plexiforme interna de la retina. Curiosamente, al analizar el espesor de la mácula en estos pacientes con DCL comparando con los controles se observó que el volumen macular no solo no estaba disminuido, sino que se encontraba engrosado en comparación con los controles y con los pacientes con EA. Estos hallazgos junto con los encontrados en el estudio de Salobrar-Garcia et al. podrían ser explicados como un incremento de volumen causado por una posible inflamación y gliosis previa a la muerte de las neuronas.

Más recientemente, los estudios no solo han analizado la medida del espesor de la CFNR a nivel peripapilar, sino que se ha analizado el espesor de la CFNR en la región macular. Los estudios han demostrado que existe disminución significativa del espesor de la CFNR en la región macular en los pacientes con EA comparados con los controles pareados por edad. Un estudio realizado con la última tecnología OCT, la cual permite analizar las diferentes capas de retina por separado, observó que la reducción de espesor se encuentra a nivel de las capas más internas de la retina (complejo CFNR + CGR) mientras que las capas externas no se veían alteradas. Como conclusión podemos decir que el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la agregación proteica, la excitotoxicidad y la activación glial son mecanismos patogénicos comunes a la EA, EP y el glaucoma pudiendo ayudar a su progresión, que en general las enfermedades neurodegenerativas presentan alteraciones en la retina así como en la vía visual y que por tanto el ojo puede ser usado como un biomarcador precoz de la neurodegeneración.

BIBLIOGRAFÍA

Ascaso, F. J., Cruz, N., Modrego, P. J., López-Antón, R., Santabárbara, J., Pascual, L. F., Cristóbal, J. A. (2014). Retinal alterations in mild cognitive impairment and alzheimer's disease: An optical coherence tomography study. *Journal of Neurology*, 1-9.

Blanks, J. C., Hinton, D. R., Sadun, A. A., & Miller, C. A. (1989). Retinal ganglion cell degeneration in alzheimer's disease. *Brain Research*, 501(2), 364-372.

Brown, G. C., & Vilalta, A. (2015). How microglia kill neurons. *Brain Research*, 1628(Pt B), 288-297. doi:10.1016/j.brainres.2015.08.031

Calabrese, V., Scapagnini, G., Giuffrida Stella, A. M., Bates, T. E., & Clark, J. B. (2001). Mitochondrial involvement in brain function and dysfunction: Relevance to aging, neurodegenerative disorders and longevity. *Neurochemical Research*, 26(6), 739-764.

Campbell, F. W., & Robson, J. G. (1968). Application of fourier analysis to the visibility of gratings. *The Journal of Physiology*, 197(3), 551-566.

Chang, L. Y., Lowe, J., Ardiles, A., Lim, J., Grey, A. C., Robertson, K. Acosta, M. L. (2014). Alzheimer's disease in the human eye. Clinical tests that identify ocular and visual information processing deficit as biomarkers. *Alzheimer's & Dementia*, 10(2), 251-261.

Cheung, N., Mosley, T., Islam, A., Kawasaki, R., Sharrett, A. R., Klein, R., Catellier, D. (2010). Retinal microvascular abnormalities and subclinical magnetic resonance imaging brain infarct: A prospective study. *Brain*, 133(7), 1987-1993.

- Chiu, K., Chan, T., Wu, A., Leung, I. Y., So, K., & Chang, R. C. (2012). Neurodegeneration of the retina in mouse models of alzheimer's disease: What can we learn from the retina? *Age*, 34(3), 633-649.
- Cohen, J., Cronin-Golomb, A., Growdon, J., & Corkin, S. (1988). Color vision deficits in alzheimer's disease. *14*, 219.
- Cronin-Golomb, A. (1995). Vision in alzheimer's disease. *The Gerontologist*, 35(3), 370-376.
- Cronin-Golomb, A., Sugiura, R., Corkin, S., & Growdon, J. H. (1993). Incomplete achromatopsia in alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 14(5), 471-477.
- Cronin-Golomb, A., Corkin, S., & Growdon, J. H. (1987). Contrast sensitivity in alzheimer's disease. *J. Opt. Soc. Am. A*, Vol.4, Page P7, 4, 7.
- Curcio, C. A., & Drucker, D. N. (2004). Retinal ganglion cells in alzheimer's disease and aging. *Annals of Neurology*, 33(3), 248-257.
- Danesh-Meyer, H., Birch, H., Ku, J. Y. F., Carroll, S., & Gamble, G. (2006). Reduction of optic nerve fibers in patients with alzheimer disease identified by laser imaging. *Neurology*, 67(10), 1852-1854.
- Dauer, W., & Przedborski, S. (2003). Parkinson's disease: Mechanisms and models. *Neuron*, 39(6), 889-909. doi:S0896627303005683
- Dehabadi, M. H., Davis, B. M., Wong, T. K., & Cordeiro, M. F. (2014). Retinal manifestations of alzheimer's disease. *Neurodegenerative Disease Management*, 4(3), 241-252.
- Fouilloux, C., Contreras, F., Rivera, M., Terán, A., Velasco, M., Bioquímica, E., & Fisiopatología, E. (2004). Receptores de glutamato: Implicaciones terapéuticas. *Archivos Venezolanos De Farmacología Y Terapéutica*, 23(2), 99-108.
- Frost, S., Kanagasingam, Y., Sohrabi, H., Vignarajan, J., Bourgeat, P., Salvado, O., Szoeki, C. (2013). Retinal vascular biomarkers for early detection and monitoring of alzheimer's disease. *Translational Psychiatry*, 3(2), e233.
- Frost, S., Martins, R. N., & Kanagasingam, Y. (2010). Ocular biomarkers for early detection of alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 22(1), 1-16.
- Garcia-Martin, E. S., Rojas, B., Ramirez, A. I., de Hoz, R., Salazar, J. J., Yubero, R., Ramirez, J. M. (2014). Macular thickness as a potential biomarker of mild alzheimer's disease. *Ophthalmology*, 121(5), 1149-1151. doi:10.1016/j.ophtha.2013.12.023; 10.1016/j.ophtha.2013.12.023
- Gasparini, L., Anthony Crowther, R., Martin, K. R., Berg, N., Coleman, M., Goedert, M., & Spillantini, M. G. (2011). Tau inclusions in retinal ganglion cells of human P301S tau transgenic mice: Effects on axonal viability. *Neurobiology of Aging*, 32(3), 419-433.

Gazullaa, J., & Cavero-Nagoreb, M. (2006). Glutamato y enfermedad de alzheimer. *Rev Neurol*, 42(7), 427-432.

Ghiso, J. A., Doudevski, I., Ritch, R., & Rostagno, A. A. (2013). Alzheimer's disease and glaucoma: Mechanistic similarities and differences. *Journal of Glaucoma*, 22 Suppl 5, S36-8. doi:10.1097/IJG.0b013e3182934af6 [doi]

Gilmore, G. C., & Whitehouse, P. J. (1995). Contrast sensitivity in alzheimer's disease: A 1-year longitudinal analysis. *Optometry & Vision Science*, 72(2), 83-91.

Gilmore, G. C., & Levy, J. A. (1991). Spatial contrast sensitivity in alzheimer's disease: A comparison of two methods. *Optometry & Vision Science*, 68(10), 790-794.

Guimarãesa, J., Freirea, M., Limab, R., Souza-Rodriguesb, R., Costab, A., dos Santosb, C., Gomes-Lealb, W. (2009). Mecanismos de degeneración secundaria en el sistema nervioso central durante los trastornos neuronales agudos y el daño en la sustancia blanca. *Rev Neurol*, 48(6), 304-310.

Guo, L., Duggan, J., & Cordeiro, M. (2010). Alzheimers disease and retinal neurodegeneration. *Current Alzheimer Research*, 7(1), 3-14.

Hart, N. J., Koronyo, Y., Black, K. L., & Koronyo-Hamaoui, M. (2016). Ocular indicators of alzheimer's: Exploring disease in the retina. *ActaNeuropathologica*, doi:10.1007/s00401-016-1613-6 [doi]

Hernández-Montiel, H. L. (2006). Aspectos moleculares y prospectos de terapias en la enfermedad de parkinson. *Bioquimia*, 31(4), 146-158.

Hinton, D. R., Sadun, A. A., Blanks, J. C., & Miller, C. A. (1986). Optic-nerve degeneration in alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 315(8), 485-487. doi:10.1056/NEJM198608213150804

Hunt, L. A., Sadun, A. A., & Bassi, C. J. (1995). Review of the visual system in parkinson's disease. *Optometry and Vision Science: Official Publication of the American Academy of Optometry*, 72(2), 92-99.

Hutton, J. T., Morris, J. L., Elias, J. W., & Poston, J. N. (1993). Contrast sensitivity dysfunction in alzheimer's disease. *Neurology*, 43(11), 2328-2328.

Ikram, M. K., Cheung, C. Y., Wong, T. Y., & Chen, C. P. (2012). Retinal pathology as biomarker for cognitive impairment and alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(9), 917-922.

Inzelberg, R., Ramirez, J. A., Nisipeanu, P., & Ophir, A. (2004). Retinal nerve fiber layer thinning in parkinson disease. *Vision Research*, 44(24), 2793-2797.

Iseri, P. K., Altinas, Ö, Tokay, T., & Yüksel, N. (2006). Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in alzheimer disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 26(1), 18.

Jindal, V. (2014). Interconnection between brain and retinal neurodegenerations. *Molecular Neurobiology*, 51(3), 1-8.

Kaarniranta, K., Salminen, A., Haapasalo, A., Soininen, H., & Hiltunen, M. (2011). Age-related macular degeneration (AMD): Alzheimer's disease in the eye? *Journal of Alzheimer's Disease*, 24(4), 615-631.

Kaas, J. H., & Lyon, D. C. (2007). Pulvinar contributions to the dorsal and ventral streams of visual processing in primates. *Brain Research Reviews*, 55(2), 285-296.

Katz, B., Rimmer, S., Iragui, V., & Katzman, R. (1989). Abnormal pattern electroretinogram in alzheimer's disease: Evidence for retinal ganglion cell degeneration? *Annals of Neurology*, 26(2), 221-225.

Kayabasi, U., Sergott, R., & Rispoli, M. (2014). Retinal examination for the diagnosis of alzheimer's disease. *Int J OphthalmolClin Res*, 3(4) doi:doi:10.4172/2324-8599.1000145

Kergoat, H., Kergoat, M., Justino, L., Chertkow, H., Robillard, A., & Bergman, H. (2001). An evaluation of the retinal nerve fiber layer thickness by scanning laser polarimetry in individuals with dementia of the alzheimer type. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 79(2), 187-191.

Koronyo, Y., Salumbides, B. C., Black, K. L., & Koronyo-Hamaoui, M. (2012). Alzheimer's disease in the retina: Imaging retinal a β plaques for early diagnosis and therapy assessment. *Neurodegenerative Diseases*, 10(1-4), 285-293.

Koronyo-Hamaoui, M., Koronyo, Y., Ljubimov, A. V., Miller, C. A., Ko, M. K., Black, K. L., Farkas, D. L. (2011). Identification of amyloid plaques in retinas from alzheimer's patients and noninvasive in vivo optical imaging of retinal plaques in a mouse model. *NeuroImage*, 54, S204-S217.

La Morgia, C., Ross-Cisneros, F. N., Koronyo, Y., Hannibal, J., Gallassi, R., Cantalupo, G., Carelli, V. (2016). Melanopsin retinal ganglion cell loss in alzheimer disease. *Annals of Neurology*, 79(1), 90-109. doi:10.1002/ana.24548 [doi]

Lakshminarayanan, V., Lagrave, J., Kean, M. L., Dick, M., & Shankle, R. (1996). Vision in dementia: Contrast effects. *Neurological Research*, 18(1), 9-15.

Lascaratos, G., Garway-Heath, D. F., Willoughby, C. E., Chau, K. Y., & Schapira, A. H. (2012). Mitochondrial dysfunction in glaucoma: Understanding genetic influences. *Mitochondrion*, 12(2), 202-212. doi:10.1016/j.mito.2011.11.004

Lee, S., Van Bergen, N. J., Kong, G. Y., Chrysostomou, V., Waugh, H. S., O'Neill, E. C., Trounce, I. A. (2011). Mitochondrial dysfunction in glaucoma and emerging bioenergetic therapies. *Experimental Eye Research*, 93(2), 204-212. doi:10.1016/j.exer.2010.07.015 [doi]

Leibowitz, U., & Alter, M. (1968). Optic nerve involvement and diplopia as initial manifestations of multiple sclerosis. *ActaNeurologicaScandinavica*, 44(1), 70-80.

- Liu, B., Rasool, S., Yang, Z., Glabe, C. G., Schreiber, S. S., Ge, J., & Tan, Z. (2009). Amyloid-peptide vaccinations reduce β -amyloid plaques but exacerbate vascular deposition and inflammation in the retina of alzheimer's transgenic mice. *The American Journal of Pathology*, 175(5), 2099-2110.
- London, A., Benhar, I., & Schwartz, M. (2013). The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nature Reviews Neurology*, 9(1), 44-53. doi:10.1038/nrneurol.2012.227; 10.1038/nrneurol.2012.227
- Moschos, M., Markopoulos, I., Chatziralli, I., Rouvas, A., G Papageorgiou, S., Ladas, I., & Vassilopoulos, D. (2012). Structural and functional impairment of the retina and optic nerve in alzheimers disease. *Current Alzheimer Research*, 9(7), 782-788.
- Madeira, M. H., Boia, R., Santos, P. F., Ambrosio, A. F., & Santiago, A. R. (2015). Contribution of microglia-mediated neuroinflammation to retinal degenerative diseases. *Mediators of Inflammation*, 2015, 673090. doi:10.1155/2015/673090
- Mandal, P. K., Joshi, J., & Saharan, S. (2012). Visuospatial perception: An emerging biomarker for alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 31, 117-135.
- Martinelli, V., Locatelli, T., Comi, G., Lia, C., Alberoni, M., Bressi, S., Canal, N. (1996). Pattern visual evoked potential mapping in alzheimers disease correlations with visuospatial impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 7(2), 63-68.
- Martínez-Lazcano, J. C., Boll-Woehrlen, M. C., Hernández-Melesio, M., Rubio-Osornio, M., Sánchez-Mendoza, M., & Ríos, C. (2010). Radicales libres y estrés oxidativo en las enfermedades neurodegenerativas. *Mensaje Bioquímico*, 34, 43-59.
- Mattson, M. P. (2000). Apoptosis in neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 1(2), 120-130.
- Mendez, M. F., Tomsak, R. L., & Remler, B. (1990). Disorders of the visual system in alzheimer's disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 10(1), 62-69.
- Moschos, M. M., Tagaris, G., Markopoulos, I., Margetis, I., Tsapakis, S., Kanakis, M., & Koutsandrea, C. (2011). Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with parkinson disease without visual loss. *European Journal of Ophthalmology*, 21(1), 24.
- Neargarder, S. A., Stone, E. R., Cronin-Golomb, A., & Oross, S. (2003). The impact of acuity on performance of four clinical measures of contrast sensitivity in alzheimer's disease. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 58(1), P54-P62.
- Nickells, R. W. (1999). Apoptosis of retinal ganglion cells in glaucoma: An update of the molecular pathways involved in cell death. *Survey of Ophthalmology*, 43 Suppl 1, S151-61.
- Olanow, C., & Tatton, W. (1999). Etiology and pathogenesis of parkinson's disease. *Annual Review of Neuroscience*, 22(1), 123-144.

- Orr, C. F., Rowe, D. B., & Halliday, G. M. (2002). An inflammatory review of parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*, 68(5), 325-340. doi:S0301008202001272
- Pache, M., Smeets, C. H., Gasio, P. F., Savaskan, E., Flammer, J., Wirz-Justice, A., & Kaiser, H. J. (2003). Colour vision deficiencies in alzheimer's disease. *Age and Ageing*, 32(4), 422-426.
- Pappolla, M., Omar, R., & Saran, B. (1989). The " normal" brain." abnormal" ubiquitinated deposits highlight an age-related protein change. *The American Journal of Pathology*, 135(4), 585.
- Paquet, C., Boissonnot, M., Roger, F., Dighiero, P., Gil, R., & Hugon, J. (2007). Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 420(2), 97-99.
- Park, S., & Ou, Y. Neurodegeneration in glaucoma and alzheimer's disease. *Recent Advances In Ophthalmology Research*, 59.
- Pérez, M. A., & Arancibia, S. R. (2007). Estrés oxidativo y neurodegeneración: ¿Causa o consecuencia? *Arch Neurocién (Mex)*, 12(1), 45-54.
- Portt, L., Norman, G., Clapp, C., Greenwood, M., & Greenwood, M. T. (2011). Anti-apoptosis and cell survival: A review. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1813(1), 238-259. doi:10.1016/j.bbamcr.2010.10.010
- Possin, K. L. (2010). Visual spatial cognition in neurodegenerative disease. *Neurocase*, 16(6), 466-487.
- Prvulovic, D., Hubl, D., Sack, A., Melillo, L., Maurer, K., Frölich, L., Linden, D. (2002). Functional imaging of visuospatial processing in alzheimer's disease. *NeuroImage*, 17(3), 1403-1414.
- Ramírez, A. I., Salazar, J. J., de Hoz, R., Rojas, B., Gallego, B. I., Salobar-García, E., Ramirez, J. M. (2015). Macro-and microglial responses in the fellow eyes contralateral to glaucomatous eyes. *Progress in Brain Research*, 220, 155-172.
- Ramírez, J. M., Ramírez, A. I., Salazar, J. J., de Hoz, R., & Triviño, A. (2001). Changes of astrocytes in retinal ageing and age-related macular degeneration. *Experimental Eye Research*, 73(5), 601-615.
- Ridolfi, E., Barone, C., Scarpini, E., & Galimberti, D. (2013). The role of the innate immune system in alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: An eye on microglia. *Clinical & Developmental Immunology*, 2013, 939786. doi:10.1155/2013/939786
- Rizzo III, J. F., Cronin-Golomb, A., Growdon, J. H., Corkin, S., Rosen, T. J., Sandberg, M. A., Lessell, S. (1992). Retinocalcarine function in alzheimer's disease: A clinical and electrophysiological study. *Archives of Neurology*, 49(1), 93-101.

- Rojas Lozano, M., Salobar-García, E., Salazar, J., Ramírez, A., Urcelay Segura, J., Muñoz Blanco, J., & Ramírez, J. (2016). Optical coherence tomography in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Ophthalmologica*, 94(S256)
- Sadun, A., & Bassi, C. (1990). Optic nerve damage in alzheimer's disease. *Ophthalmology*, 97(1), 9-17.
- Salamone, G., Di Lorenzo, C., Mosti, S., Lupo, F., Cravello, L., Palmer, K., Caltagirone, C. (2009). Color discrimination performance in patients with alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27(6), 501-507.
- Salobar-Garcia, E., Leal, M., Hoyas, I., Salazar, J., Ramirez, A., de Hoz, R., Triviño, A. (2016). Early changes in mild alzheimer's disease in the neuroretinal rim segmentation. *Acta Ophthalmologica*, 94(S256)
- Salobar-García, E., Ramírez, A. I., de Hoz, R., Rojas, P., Salazar, J. J., Rojas, B., Ramírez, J. M. (2016). The impact of the eye in dementia: The eye and its role in diagnosis and follow-up.
- Salobar-Garcia, E., Hoyas, I., Leal, M., de Hoz, R., Rojas, B., Ramirez, A. I., Ramirez, J. M. (2015). Analysis of retinal peripapillary segmentation in early alzheimer's disease patients. *BioMed Research International*, 2015, 636548. doi:10.1155/2015/636548
- Sartucci, F., Borghetti, D., Bocci, T., Murri, L., Orsini, P., Porciatti, V., Domenici, L. (2010). Dysfunction of the magnocellular stream in alzheimer's disease evaluated by pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Brain Research Bulletin*, 82(3), 169-176.
- Schlotterer, G., Moscovitch, M., & Crapper-McLachlan, D. (1984). Visual processing deficits as assessed by spatial frequency contrast sensitivity and backward masking in normal ageing and alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 107(1), 309-325.
- Sivak, J. M. (2013). The aging eye: Common degenerative mechanisms between the alzheimer's brain and retinal disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 54(1), 871-880.
- Sørensen, T., Frederiksen, J., Brønnum-Hansen, H., & Petersen, H. (1999). Optic neuritis as onset manifestation of multiple sclerosis. A nationwide, long-term survey. *Neurology*, 53(3), 473-473.
- Streit, W. J., Xue, Q. S., Tischer, J., & Bechmann, I. (2014). Microglial pathology. *ActaNeuropathologica Communications*, 2, 142-014-0142-6. doi:10.1186/s40478-014-0142-6
- Syed, A. B., Armstrong, R. A., & Smith, C. (2005). A quantitative analysis of optic nerve axons in elderly control subjects and patients with alzheimer's disease. *Folia Neuropathol*, 43(1), 1-6.

Tátrai, E., Simó, M., Iljicsov, A., Németh, J., DeBuc, D. C., & Somfai, G. M. (2012). In vivo evaluation of retinal neurodegeneration in patients with multiple sclerosis. *PloS One*, 7(1), e30922.

Trick, G. L., Barris, M. C., & Bickler-Bluth, M. (1989). Abnormal pattern electroretinograms in patients with senile dementia of the alzheimer type. *Annals of Neurology*, 26(2), 226-231.

Tsai, Y., Lu, B., Ljubimov, A. V., Girman, S., Ross-Cisneros, F. N., Sadun, A. A., Wang, S. (2014). Ocular changes in TgF344-AD rat model of alzheimer's disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 55(1), 523-534. doi:10.1167/iovs.13-12888

Tzekov, R. T., & Mullan, M. (2013). Vision function abnormalities in alzheimer's disease. *Survey of Ophthalmology*, 59(4), 414-433.

Uttara, B., Singh, A. V., Zamboni, P., & Mahajan, R. (2009). Oxidative stress and neurodegenerative diseases: A review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Current Neuropharmacology*, 7(1), 65-74.