

KLAUDIA OŁOWNIA  orcid.org/ 0000-0002-1006-0061

Wydział Psychologii, Uniwersytet Kazimierza Wielkiego, Bydgoszcz
Department of Psychology, Kazimierz Wielki University, Bydgoszcz
e-mail: olownia.klaudia@gmail.com

MONIKA WIŁKOŚĆ-DEBCZYŃSKA  orcid.org/ 0000-0002-0094-7793

Wydział Psychologii, Uniwersytet Kazimierza Wielkiego, Bydgoszcz
Department of Psychology, Kazimierz Wielki University, Bydgoszcz

PRZEMYSŁAW ZABEL  orcid.org/ 0000-0002-5219-9811

Katedra Badania Narządów Zmysłów, CM, UMK, Bydgoszcz
Department of Sensory Organ Studies, Nicolaus Copernicus University,
Collegium Medicum, Bydgoszcz, Poland

DARIA KUKUŁA  orcid.org/ 0000-0002-9933-3929

Wydział Psychologii, Uniwersytet Kazimierza Wielkiego, Bydgoszcz
Department of Psychology, Kazimierz Wielki University, Bydgoszcz

KATARZYNA ZABEL  orcid.org/ 0000-0003-2701-4309

Katedra Badania Narządów Zmysłów, CM, UMK, Bydgoszcz
Department of Sensory Organ Studies, Nicolaus Copernicus University,
Collegium Medicum, Bydgoszcz, Poland

JAKUB J. KAŁUŻNY  orcid.org/ 0000-0003-1908-2141

Katedra Badania Narządów Zmysłów, CM, UMK, Bydgoszcz
Department of Sensory Organ Studies, Nicolaus Copernicus University,
Collegium Medicum, Bydgoszcz, Poland

Funkcjonowanie poznawcze, zmiany gałkoruchowe i oczne w przebiegu prawidłowego starzenia się i procesu otępiennego typu alzheimerowskiego – przegląd badań

Cognitive Functioning, Eyesight and Eye Movement Changes in the
Course of Normal Aging and the Alzheimer's Dementia Process –
a Review of Research

Abstract. Polish society is aging. Currently, people over 65 constitute 16.5% of the population. Along with changes in the population structure, the number of patients with dementia disorders increases. Every year, worldwide, there are nearly 4.6 million new patients diagnosed with

dementia, including the Alzheimer's disease (AD). The purpose of this article is to review research studies that analyze visual-spatial deficits, eyesight and eye movement changes in normally aging people and in patients with AD. With age, various cognitive deficits appear, including visual-spatial deficits of perception of complex stimuli, copying figures and visual construction, coordination and visual-spatial processing. So far, a number of studies have been conducted which show that people with AD have a thinner retinal nerve fiber layer. Macular volume and thickness reduction is also observed, which correlates with the severity of cognitive impairment. Research also points to the association of AD with eye movement disorders. Patients in this group make a greater number of errors in anti-saccade tasks as compared to healthy people. Typical for AD are delayed saccades and slow vertical saccade movement, lower accuracy and longer latency time, as well as lower saccadic inhibition as compared to normally ageing people. Identification of eye movement disorders can not only provide information on the severity of the disease but also make it possible to track its progression, and thus, probably, evaluate the effectiveness of the treatment. Further studies will verify the diagnostic value of the retinal changes as an AD marker and the eye movement disorders in determining the severity of the disease, monitoring its course and assessing the effectiveness of the treatment.

Keywords: cognitive functioning, eyesight changes, eye movements

Słowa kluczowe: funkcjonowanie poznawcze, zmiany oczne, ruchy oka

WPROWADZENIE

Obecnie w psychologii obserwuje się wzrost zainteresowania ogólnym funkcjonowaniem osób starszych, co wiąże się z perspektywą psychologii rozwoju w cyklu życia, tzw. *life-span*. Sprawność poznawcza, podobnie jak warunki życiowe czy stan zdrowia oraz wsparcie, jest ważnym czynnikiem, który decyduje o jakości życia w okresie późnej dorosłości. Przyczyniło się to do wzrostu liczby badań, w których naukowcy poddają analizie m.in. funkcjonowanie poznawcze człowieka dorosłego (Marcinek, 2007).

W 2005 roku na różnego typu otępienia chorowało 24,3 miliona ludzi na świecie. Co roku pojawia się blisko 4,6 miliona nowych pacjentów z rozpoznaniem otępienia (Ferri, Prince i in., 2005). W naszym kraju problem dotyka ok. 500 tysięcy osób, a do 2050 roku liczba przypadków może powiększyć się aż czterokrotnie (Wojtera, Sobów, 2014). Pomimo rozwoju nauk medycznych nadal istnieją trudności w diagnozie otępienia, zwłaszcza we wczesnym jego stadium, ponieważ trudno rozróżnić początek choroby otępiennej od łagodnych zaburzeń poznawczych, które są związane z wiekiem (Kiejna i in., 2008).

Starzenie się to powolny proces zmian występujących pod wpływem upływającego czasu, podczas którego dochodzi do pogorszenia w funkcjonowaniu tkanek i narządów. Można wyróżnić starzenie się organizmu bez obecności chorób, czyli takie, w którym obserwowane zmiany wynikają tylko z upływu czasu, i jest ono nazywane starzeniem się zwyczajnym. W jego przebiegu dochodzi do spowolnienia i pogorszenia funkcji układu nerwowego, które pojawiają się stopniowo. Zakłada ono występowanie zmian, a nawet chorób charakterystycznych dla okresu starości, które przebiegają łagodnie i bez nasilonych patologii pogarszających znacząco jakość życia. Zwyczajny proces starzenia się można uznać za punkt odniesienia do starzenia się pomyślnego i patologicznego. Ten ostatni przebiega szybciej, a dodatkowo występują w jego przebiegu zmiany związane z procesami chorobowymi (Wieczorkowska-Tobis, 2016). Są one zwykle nieodwracalne i objawiają się zaburzeniami strukturalnymi: wymieraniem neuronów, a także powstawaniem patologicznych tworów w tkance mózgowej, które prowadzą do utraty zdolności poznawczych oraz intelektualnych (Niewiadomska, 1999). Przeciwnieństwem patologicznego procesu starzenia się jest starzenie się pomyślnie, które przebiega

tak jak zwyczajne, ale dodatkowo z obecnością pozytywnych zjawisk, które decydują o jego pomyślnym charakterze (Zajac-Lamparska, 2012). Są to: długie życie, wysoki poziom funkcjonowania poznawczego, kompetencje społeczne, kontrola własnego życia i satysfakcja z niego, a także zdrowie fizyczne i psychiczne (Baltes, Baltes, 1993). Warto jednak zaznaczyć, że trudno jest wydzielić jasne granice między tymi trzema rodzajami starzenia się (Zajac-Lamparska, 2012).

Zmiany zachodzące w wyniku starzenia się zarówno w aktywności mózgu, jak i aktywności poznawczej można obserwować m.in. dzięki ocenie zmian gałkoruchowych. Jednym z podstawowych celów ruchu gałek ocznych jest uzyskanie ostrego, stabilnego i pojedynczego widzenia. Zadanie to realizują ruchy oka przemieszczające oraz utrzymujące spojrzenie (Jadanowski, Budrewicz i in., 2010). W badaniach z użyciem eyetrackera w tym zakresie ocenia się sakkady oraz wolne ruchy śledzenia, które przemieszczają spojrzenie. Natomiast dla ruchów utrzymujących spojrzenie jako kluczowe wymienia się i bada fiksacje oraz mikroruchy (Borys, 2015).

Sakkady to szybkie ruchy gałek ocznych, które przemieszczają obraz bodźca wizualnego do centrum siatkówki z jej obwodowej części. W czasie trwania sakkady nie jest możliwa jej zmiana. Ruch ten charakteryzuje krótki czas trwania i duża amplituda, związana z prędkością ruchu. Sakkady mogą być wykonywane w sposób dowolny lub odruchowy. Można wyróżnić trzy rodzaje sakkad: mikrosakkady będące korektą obrazu na siatkówce poprzez drobne ruchy oka, mirodryft, który zapobiega zanikaniu nieruchomego obrazu na siatkówce oka, oraz mikrodrżenie, które jest stałą aktywnością oka podczas fiksacji. Kolejne z nich to wolne ruchy śledzenia. Są to płynne ruchy gałek ocznych zapobiegające rozmazaniu na siatkówce oka obrazu, który wolno porusza się na tle otoczenia. Nie mogą one być generowane bez bodźca (Jadanowski, Budrewicz i in., 2010). Fiksacja jest to utrzymywanie się obrazu wybranego obiektu w dołku środkowym siatkówki. Podczas jej trwania dochodzi do pobierania i przetwarzania informacji wzrokowej z otoczenia. Oczy wy-

konują wtedy serię niedostrzegalnych ruchów, które mają na celu poszerzanie pola precyzyjnego widzenia (Borys, 2015).

Zmiany, które powstają w wyniku procesu starzenia się, dotyczą również dysfunkcji małych naczyń mózgu, które są zaangażowane w powstanie i rozwój łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI) oraz choroby Alzheimera. Dzięki temu, że naczynia krwionośne mózgu i siatkówki wykazują podobieństwo pod względem cech anatomicznych oraz właściwości fizjologicznych, badanie drobnych naczyń siatkówki może być kluczowe w dostarczaniu nowych informacji na temat AD.

Celem niniejszej pracy jest przegląd badań, które poddają analizie zaburzenia wzrokowo-przestrzenne, zmiany gałkoruchowe oraz zmiany oczne u osób starzejących się fizjologicznie oraz w przebiegu AD. Jednocześnie warto podkreślić, że dotychczas brak jest doniesień naukowych, które łączyłyby ze sobą ocenę neuropsychologiczną w zakresie funkcji wzrokowo-przestrzennych z badaniem okulistycznym oraz okulograficznym. Podjęta tematyka wydaje się istotna ze względu na trwające badania mające na celu weryfikację wartości diagnostycznej zarówno nieprawidłowości w obrębie siatkówki oka jako markera AD, jak i zaburzeń ruchu oczu dla oceny stopnia zaawansowania choroby, jej przebiegu oraz monitorowania skuteczności leczenia.

CHARAKTERYSTYKA ZABURZEŃ OTĘPIENNYCH W CHOROBIE ALZHEIMERA

W procesie starzenia się OUN pojawiają się zmiany neurodegeneracyjne, które przyczyniają się do obniżania sprawności poznawczych związanych z wiekiem, bądź takie, które mogą skutkować szybką, nieadekwatną do wieku i często nieodwracalną utratą zdolności poznawczych, a także kompetencji społecznych. Są one określane mianem procesu otępiennego (Szepietowska, 2009). W 1986 roku zostało wprowadzone pojęcie skojarzonego z wiekiem osłabienia pamięci (AAMI), które jest zjawiskiem występującym u zdrowych, dorosłych

osób, polegającym na spadku sprawności pamięci. Spadek ten jednak pozostaje długo na stałym poziomie. Pogorszenia można się tutaj spodziewać w perspektywie długiego czasu, nie miesięcy czy lat, dlatego też AAMI stanowi ekwiwalent skutków fizjologicznego starzenia się (Jodzio, 2011).

Kolejnym ważnym terminem kojarzonym z okresem starości są łagodne zaburzenia poznawcze (ŁZP, MCI – Mild Cognitive Impairment). Określa on stan kliniczny, dla którego charakterystyczne jest osłabienie funkcji poznawczych, zazwyczaj pamięci, o nasileniu lżejszym niż w otępieniu. Osoby z MCI mimo pogorszenia pamięci i/lub innych funkcji poznawczych nadal funkcjonują samodzielnie. Ich codzienna aktywność życiowa jest zachowana, jedynie sporadycznie dochodzi do niewielkich zaburzeń w tym obszarze. Przeprowadzone dotąd badania wykazały, że u osób z MCI występuje podwyższone ryzyko wystąpienia otępienia klinicznego. Łagodne zaburzenia poznawcze zazwyczaj określają przejściowy stan między normalnym funkcjonowaniem poznawczym i kliniczną fazą AD. Obecnie MCI są również rozpoznawane jako samodzielna jednostka z wieloma obrazami klinicznymi, w tym o stabilnym przebiegu i postaci odwracalnej. Dla wariantu amnestycznego MCI (aMCI) charakterystyczne są izolowane zaburzenia – pamięci, dla uogólnionych MCI są to nieznaczne zaburzenia wielu funkcji poznawczych, natomiast wybiórcze MCI charakteryzują się zaburzeniami jednej funkcji poznawczej innej niż pamięć (Gabryelewicz, 2011).

Otępienie jest zespołem objawów spowodowanym chorobą mózgu, zazwyczaj o przewlekłym lub postępującym przebiegu, który charakteryzuje występowanie zaburzeń funkcji poznawczych, ze zwykle towarzyszącymi zaburzeniami kontroli emocji, zachowania oraz motywacji. Zaburzenie funkcji poznawczych musi być na tyle duże, że powoduje obniżenie poziomu dotychczasowego funkcjonowania chorego oraz wpływa na codzienne aktywności, z czasem całkowicie uniemożliwiając mu samodzielność (Borzym, Michalak, 2018).

Najczęstszą przyczyną otępienia po ukończeniu 65. roku życia są: choroba Alzheimer,

która odpowiada za około 50% przypadków, oraz choroby naczyniowe, które odpowiadają za ok. 15% otępień (Borzym, Michalak, 2018). Choroba Alzheimer jest chorobą neurodegeneracyjną mózgu, która prowadzi do upośledzenia i stopniowego zaniku pamięci oraz innych funkcji poznawczych. Cechą charakterystyczną obrazu choroby jest spadek liczby neuronów, gromadzenie się płytek starczych w przestrzeni pozakomórkowej mózgu i opon oraz splotów neurofibrilarnych w przestrzeni wewnątrzkomórkowej (Zabłocka, 2006). W etiopatogenezie choroby Alzheimer kluczem rolę odgrywa gromadzenie się w mózgu nieprawidłowych białek, głównie beta amyloidu (A β), który odpowiada za powstawanie blaszek starczych, oraz ufosforylowanego białka tau, które jest przyczyną zwyrodnienia neurofibrilarnego. Nagromadzenie tych białek wywołuje apoptozę, a także jest przyczyną toksycznej martwicy tkanki nerwowej (Barcikowska, 2014).

W procesie obumierania neuronów wymienia się również zaburzenia funkcji mitochondriów, aktywację cytokin i innych czynników prozapalnych, nieprawidłową reakcję na stres oksydacyjny czy zaburzenia w układach neurotrofin i ich receptorów (Rowland, Sammartino i in., 2016). Zjawiska te prowadzą do śmierci neuronów oraz do zmniejszenia liczby połączeń neuronalnych, a także spadku stężenia neuroprzekazników, głównie acetylocholin (Przytycka, Friedman, 2017) odpowiedzialnej m.in. za pamięć i koncentrację, a także serotoniny, dopaminy i noradrenaliny (Barcikowska, 2012). Rozpoznanie choroby Alzheimer we wczesnym okresie nadal stanowi duże wyzwanie, głównie dlatego, że bezobjawowy okres choroby jest bardzo długi (Barcikowska, 2008). Podstawą do rozpoznania choroby Alzheimer wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 są: spełnienie kryterium zespołu otępiennego, podstępny początek i stopniowe nasilanie się objawów i pogarszanie stanu chorego oraz brak klinicznego potwierdzenia możliwości wystąpienia otępienia jako rezultatu innych chorób układowych lub chorób mózgu, brak nagłego początku (np. jak w udarze) oraz brak objawów ogniskowych uszkodzeń OUN (Barcikowska, 2012).

AD cechuje zwykle trudno zauważalny początek i powolny przebieg. W początkowym okresie choroby stwierdza się zanik neuronów w układzie limbicznym, głównie w hipokampie, oraz korze skroniowej i czołowej. Wraz z rozwojem AD zaniki dotyczą całego mózgu. Typowo pierwszymi objawami w obrazie choroby są zaburzenia pamięci. Później pojawiają się kolejne: zaburzenia funkcji wykonawczych, afazja, agnozja i apraksja. Do tego dochodzą zmiany zachowania i osobowości. Czas trwania choroby jest bardzo zróżnicowany i zazwyczaj wynosi od 4 do 20 lat od chwili postawienia diagnozy. Im choroba wcześniej się pojawi, tym szybszy jest jej przebieg i krótsze przeżycie danej jednostki (Jarema, 2018).

Obraz kliniczny w dużej mierze zależy od fazy zaawansowania choroby. Wyróżnia się trzy stadia choroby Alzheimera. Pierwsze, trwa od 2 do 5 lat, a dominującym objawem są zaburzenia pamięci. Osoba zapomina o tym, co miało miejsce przed chwilą, a dobrze pamięta wydarzenia z wczesnej młodości. Trudność sprawia jej nauczenie się czegoś nowego. Chory aktywnie uczestniczy w rozmowach, ale brak mu gotowości słowa, persewkuje te same opowieści. Stadium drugie trwa zwykle od 2 do 12 lat. Pamięć jest istotnie zaburzona, pojawiają się luki w pamięci z dawnych wydarzeń. Osoba często nie pamięta imion bliskich, przestaje czytać i oglądać telewizję czy słuchać radia. Chory nie jest w stanie zaplanować żadnych wydarzeń. U części osób występują zaburzenia zachowania, nietrzymanie afektu oraz objawy psychotyczne i zaburzenia rytmu snu i czuwania. W tej fazie znacząco ubożeje mowa. W ostatnim, trzecim stadium trwającym od 1 do 3 lat chory wypowiada tylko pojedyncze słowa, kontakt staje się znacząco utrudniony, ograniczony głównie do wykonywania prostych poleceń. Nie poznaje osób z najbliższego otoczenia. U części chorych mogą pojawić się krzyki nocne albo wydawane całymi dniami monotonne dźwięki (Barcikowska, 2017).

Podczas analizy klinicznej choroby Alzheimera pamiętać należy o wyróżnieniu jej wariantów: typowego amnestycznego opisanego powyżej oraz nietypowych: czołowego, logo-

penicznego (PPA), z ciałkami Lewy'ego (LPA) oraz tylnego wzrokowego (PCA).

Wariant logopeniczny jest nazywany inaczej pierwotnie postępującą afazją. W obrazie klinicznym dominującym objawem są deficyty językowe o trudno zauważalnym początku. Widoczne są zaburzenia w wyszukiwaniu słów w mowie spontanicznej, próbach nazywania i powtarzania słów lub zdań. Dodatkowo muszą występować błędy fonologiczne, zachowane rozumienie pojedynczych słów, zachowana mowa w aspekcie motorycznym i brak wyraźnego zarysowanego agramatyzmu. Wraz z upływem czasu następuje pogorszenie pozostałych procesów poznawczych, ale zaburzenia językowe nadal dominują w obrazie klinicznym. W wariantcie czołowym pierwszymi objawami są zaburzenia funkcji wykonawczych, które często naśladują zaburzenia behawioralne w otępieniu czołowo-skroniowym (Martyniuk-Gęca, Papuć i in., 2016).

Wariant wzrokowy spotykany jest również pod nazwą postępująca apraktognozja, zanik korowy tylny, wariant prawopółkulowy AD lub zespół Bensaona. W obrazie klinicznym na plan pierwszy wysuwają się zaburzenia wzrokowo-przestrzenne, bez stwierdzonej patologii ze strony okulistyki (Martyniuk-Gęca, Papuć i in., 2016). W późniejszym okresie dochodzą objawy psychotyczne oraz głębokie deficyty poznawcze. Osoby z PCA z pierwszymi objawami zgłaszają się zazwyczaj do okulistów – mają trudności z czytaniem i pisanem. Do tego dochodzą problemy z rozpoznawaniem twarzy i orientacją w terenie. Zgłaszane trudności początkowo zazwyczaj dotyczą przestrzeni albo wzrokowego rozpoznawania obiektów (Winkel, Lewczuk i in., 2014). Później może pojawić się niezdolność do jednoczesnego spostrzegania więcej niż jednego obiektu albo pojedynczego elementu danego obiektu. Objawami towarzyszącymi mogą być agnozja palców, apraksja czy zaburzenia orientacji stron prawa-lewa. Obserwuje się również ataksję wzrokową – trudności w zakresie sięgania po przedmiot oraz z wykonywaniem czynności, które są pod kontrolą wzroku (Martyniuk-Gęca, Papuć i in., 2016).

Wariant wzrokowy choroby Alzheimera dzieli się na dwa podtypy. Pierwszy z nich

wynika z uszkodzeń włókien potyliczno-skroniowych. W jego obrazie dominują agnozja wzrokowa, aleksja bez agrafii, prozopagnozja i somatotopagnozja. Dla drugiego podtypu, częściej spotykanego, charakterystyczne są zmiany w okolicach ciemieniowo-potylicznych, a w obrazie dominują zaburzenia wzrokowo-przestrzenne, apraksja i agrafia (Winkel, Lewczuk i in., 2014).

FUNKCJONOWANIE WZROKOWO-PRZESTRZENNE U OSÓB STARZEJĄCYCH SIĘ POMYŚLNIE I CHORYCH NA AD

Funkcje wzrokowo-przestrzenne są składową percepcji wzrokowej, która umożliwia przetwarzanie orientacji wzrokowej lub lokalizacji obiektów w przestrzeni. W jej skład wchodzi dwa elementy: system wzrokowo-przestrzenny, tzw. gdzie, oraz system wizualno-koncepcyjny, tzw. co. Różnią się one od siebie funkcjonalnie i neuroanatomicznie. Informacje wizualno-przestrzenne przetwarzane są przez strumień grzbietowy ciemieniowo-potyliczny, natomiast informacje wzrokowo-operacyjne przetwarza strumień brzuszny skroniowo-potyliczny (Quental, Brucki i in., 2009; Quental, Brucki i in., 2013). System wzrokowo-operacyjny otrzymuje dane wejściowe z komórek zwojowych siatkówki typu M, które wchodzi do warstw brzusznych bocznego jądra kolankowatego, a następnie w górne obszary płatów potylicznych i ciemieniowych. Deficyty w zakresie zdolności wzrokowo-przestrzennych mogą powodować deficyty oceny wzrokowo-przestrzennej, zaniedbania wzrokowe, dezorientację topograficzną, a także zespół Balinta (Irani, 2011). Badacze wskazują (np. Strauss, Sherman, 2006; Thiyagesh, Farrow i in., 2009), że podczas wykonywania zadań wzrokowo-przestrzennych dochodzi do aktywacji różnych obszarów kory, takich jak płat ciemieniowy górny (obszar V5 wg Broadmana), połączenie ciemieniowo-potyliczne oraz obszary przedrukowe.

W literaturze polskiej i światowej istnieje szereg badań dotyczących funkcjonowania poznawczego, w tym wzrokowo-przestrzennego

osób z AD oraz starzejących się pomyślnie. Joanna Pniewska ze współpracownikami (2012) przebadła baterią testów neuropsychologicznych 50 osób starzejących się pomyślnie po 65. roku życia. Zaobserwowały one, że wraz z wiekiem pogorszeniu ulegają funkcje poznawcze w zakresie pamięci wzrokowo-przestrzennej, podzielności uwagi oraz zdolności przedstawienia procesów myślowych na nowe kryterium. Dowodził temu znacznie dłuższy czas wykonywania Testu Stroopa oraz TMT A i B. Badani mieli również problem, aby skupić uwagę oraz pominąć bodźce nieistotne.

Kolejnymi badaczami na gruncie polskim podejmującymi tematykę funkcjonowania poznawczego osób w późnej dorosłości są Natalia Treder i Krzysztof Jodzio (2013). Przebadali oni 79 osób zdrowych, wśród których grupę badaną stanowiły 44 osoby po ukończeniu 65. roku życia, a grupę porównawczą 35 osób w wieku 40–55 lat. Badania miały na celu określenie specyfiki funkcjonowania poznawczego osób w późnej dorosłości, które rozpatrywane było pod kątem różnic inter- i intraindywidualnych. Dodatkowo założeniem było uzyskanie profilu możliwych dysfunkcji w wieku podeszłym wśród osób badanych. Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że wraz z wiekiem pojawiają się deficyty wzrokowo-przestrzenne w zakresie percepcji złożonych bodźców oraz kopiowania figur i konstruowania wzrokowego, trudności z koordynacją i dokonywaniem syntezy wzrokowo-przestrzennej. Istotnie zaburzona zostaje również uwaga wzrokowa. Badani istotnie gorzej wykonywali zadania wymagające podzielności uwagi, szybkiego reorganizowania materiału oraz płynnego przełączania się między różnymi aspektami rozwiązywanego zadania. Wraz z wiekiem dochodzi do obniżania świadomej kontroli procesu elastycznego przełączania uwagi w aspekcie wzrokowo-przestrzennym. Ponadto stwierdzono dysfunkcje wykonawcze, tj. upośledzony mechanizm kontroli oraz problemy z planowaniem i tłumieniem skojarzeń niepożądanych.

Wioletta Radziwiłłowicz (2001) przeprowadziła badania dotyczące procesów poznawczych w otępieniu, depresji i u osób starzejących się pomyślnie. Przebadła 96 osób – po 32 osoby

z depresją, otępieniem oraz z grupy kontrolnej. W grupie badanych z rozpoznaniem zespołu otępiennego charakterystyczne były zaburzenia zdolności syntezy wzrokowo-przestrzennej oraz myślenia pojęciowego na poziomie abstrakcyjnym. Dodatkowo u osób tych szybkość konstruowania i realizowana planu (jako suma czasu potrzebnego do wykonania wieloetapowego ciągu operacji spostrzeniowo-ruchowych) okazała się powiązana z pojemnością pamięci bezpośredniej oraz uwagi. Większy zakres tych dwóch funkcji wiązał się z szybszym realizowaniem planu oraz sprzyjał efektywniejszemu uczeniu się materiału wzrokowo-przestrzennego. Radziwiłłowicz wskazuje również, że u osób starzejących się pomyślnie prawidłowo przebiegająca synteza wzrokowo-przestrzenna wpłynęła na skrócenie czasu realizowania planu operacji spostrzeniowo-ruchowych. Zdolność jednoczesnych syntez wzrokowo-przestrzennych wiązała się ze zdolnością wydobywania informacji z pamięci wzrokowo-przestrzennej. Z kolei efektywność uczenia się wzrokowo-przestrzennego oraz myślenie pojęciowe na poziomie abstrakcyjnym okazały się wzajemnie powiązane, podobnie jak u osób z otępieniem. Przeprowadzona analiza regresji wykazała również, że u osób z depresją zdolność wydobywania informacji z pamięci wzrokowo-przestrzennej modyfikowała poziom zdolności jednoczesnych syntez wzrokowo-przestrzennych.

W kolejnym artykule Radziwiłłowicz (2001) wraz z zespołem zaprezentowała wyniki badań 13 osób z otępieniem pierwotnie zwyrodnieniowym, 10 z naczyniowym, 6 z toksycznym oraz 3 z urazowym. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań stwierdzono, że wśród osób z otępieniem występują zaburzenia zdolności wzrokowo-przestrzennych. Był to tzw. defekt podstawowy, który zakłócał wszystkie układy funkcjonalne zawierające element wzrokowo-przestrzenny. Zaobserwowano obniżenie orientacji przestrzennej i zakłócenia procesu organizacji jednoczesnych schematów przestrzennych, przestrzennej organizacji ruchów aktywnie uczestniczących w planowaniu operacji spostrzeniowo-ruchowych, a także pamięci obrazów wzrokowych, która wiąże się z efektywnością uczenia się wzrokowo-prze-

strzennego. Dodatkowo okazało się, że stopień zaawansowania otępienia powiązany jest z obniżeniem zdolności jednoczesnych syntez wzrokowo-przestrzennych. Im bardziej nasilone cechy otępienia, tym większe zaburzenia zdolności wzrokowo-przestrzennych prezentowali badani. Dodatkowo u osób starzejących się pomyślnie wraz z wiekiem obniża się zdolność jednoczesnej syntezy wzrokowo-przestrzennej, natomiast u osób z otępieniem zaburzenia syntezy wzrokowo-przestrzennej powiązane są z zaburzeniem procesów orientacji (Radziwiłłowicz, 2001). Wskazuje się również na zmniejszoną zdolność do przeszukiwania wzrokowego informacji u osób starzejących się fizjologicznie. Starsi ludzie mają mniejszą zdolność rozpoznawania przedmiotów w polu widzenia, a szczególnie trudność sprawia im ignorowanie wzrokowych bodźców nieistotnych (Grady, 2000).

Ravikesh Tripathi i współpracownicy (2016) poddali badaniom 99 osób po ukończeniu 55. roku życia, w tym 39 z AD, w celu walidacji baterii do oceny funkcjonowania neuropsychologicznego NIMHANS Neuropsychological Battery for Elderly (NNB-E). Badacze jednoznacznie wskazują na gorsze wyniki chorych z AD w zakresie pamięci werbalnej i wzrokowo-przestrzennej, funkcji wykonawczych, pamięci roboczej oraz funkcji językowych w porównaniu z osobami starzejącymi się pomyślnie. Z uwagi na możliwość progresji MCI w kierunku choroby Alzheimera Yanjia Deng i współpracownicy (2016) analizowali badania fMRI 52 osób we wczesnej i 35 w późnej fazie MCI, 30 osób z AD oraz 44 osób zdrowych, a także wykonane przez nich testy neuropsychologiczne. Wskazali, że wyższe funkcje wzrokowe (HLV), takie jak: lokalizacja przestrzenna, rozpoznawanie obiektu, twarzy i sceny oraz percepcja ruchu, ulegają znacznemu pogorszeniu w progresji choroby. Badacze wskazują, że deficyty w zakresie HLV, które pojawiają się w przebiegu AD, mogą odgrywać rolę w spadku poziomu funkcjonowania poznawczego.

Ponadto wskazuje się, że obniżenie sprawności funkcji wzrokowo-przestrzennych może przyczynić się do pogorszenia ogólnego funkcjonowania intelektualnego w AD. Przyjmując, że w AD charakterystyczne są zaburzenia

wizualnych funkcji sensorycznych, w tym przestrzenna wrażliwość na kontrast, kolor, stereopsję i ruch, oraz deficyty uwagi wzrokowej i funkcji angażujących procesy wzrokowe, takich jak czytanie czy rozpoznawanie obiektów, Matthew Rizzo (2000) z zespołem przebadali 43 osoby z otępieniem lekkim w AD oraz 22 osoby starzejące się pomyślnie testami, w których oceniane były statyczne i dynamiczne funkcje wizualne, takie jak: ostrość widzenia, przestrzenna wrażliwość na kontrast, stereopsja oraz kolor. Kolejnym punktem było przeprowadzenie testów z komponentą ruchową, ponadto wykorzystano testy mierzące uwagę wzrokową i szybkość przetwarzania oraz ogólny poziom zdolności poznawczych. Analiza wyników nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie ostrości wzroku i widzenia stereoskopowego. Wśród osób z AD istotna okazała się korelacja między deficytami w zakresie funkcji wzrokowych a globalnym poziomem funkcji poznawczych. Osoby z AD osiągnęły istotnie słabsze wyniki w testach uwagi wzrokowej, konstrukcji wizualno-przestrzennej i pamięci wzrokowej. Słabiej wykonywały również zadania, w których rolę odgrywały kontrast przestrzenny, ruch oraz kolor. Stwierdzone w badaniu zaburzenia przetwarzania i identyfikacji kolorów i wzorów prawdopodobnie wynikają ze zmian, jakie zachodzą w obszarze struktur brzusznych płata potylicznego i przyległych płatów skroniowych wśród osób z AD.

Dla AD charakterystyczne jest gorsze wykonanie zadań, w których istotną rolę odgrywa kolor. Odkrycie to, w połączeniu z rosnącą liczbą splotów neurofibrylarnych obecnych w korze wzrokowej, szczególnie w płatach skroniowych i ciemieniowych, może wyjaśniać różnice między chorymi na AD a osobami starzejącymi się pomyślnie w wykonywaniu zadań związanych z takimi cechami, jak postrzeganie kolorów, organizacja percepcyjna, wrażliwość kontrastu, rozumowanie i widzenie przestrzenne czy też rozpoznawanie twarzy i przedmiotu (Freitas-Pereira i in., 2014). Nie ma jednak dowodów, które świadczyłyby o tym, że występuje jakiś specyficzny wzór upośledzenia widzenia barwnego w otępieniu, zwłaszcza łagodnym i umiarkowanym, spowodowanym AD (Czajor, 2009).

Pacjentów z AD cechują trudności w wykonywaniu zadań angażujących, poza funkcjami językowymi i pamięciowymi, także procesy wzrokowo-przestrzenne, takie jak: czytanie, funkcje wzrokowo-przestrzenne oraz identyfikacja i nazywanie obiektów. Osoby z AD wykazują również deficyty koordynacji wzrokowo-ruchowej, trudności ze znalezieniem przedmiotów, gdy znajdują się one pośród innych bodźców, oraz w znajdowaniu znanych obiektów w nieznanym środowisku. Deficyty te często są przypisywane powolniejszemu przetwarzaniu informacji u osób chorych. W niektórych przypadkach, jeszcze przed pierwszymi objawami deficytów pamięci, osobom towarzyszą cechy zespołu Balinta, do których należą m.in.: bezwład okoruchowy, niemożność fiksacji wzroku i ataksja wzrokowa (Armstrong, 2009).

ZMIANY NA DNIE OKA U PACJENTÓW Z AD

Starzenie się pociąga za sobą nie tylko zmiany funkcji wzrokowych, ale również zmiany oczne i szereg chorób z nimi związanych. Wraz z wiekiem dochodzi do nasilenia zmian widzenia o charakterze patologicznym, które dotyczą 8% osób w wieku od 65. do 74. roku życia oraz 24% osób po ukończeniu 75 lat. Dane statystyczne z Polski wskazują na występowanie uszkodzeń i chorób narządu wzroku u 13,7% osób w przedziale wiekowym 50–60 lat, 16,5% dla osób w grupie wiekowej 60–69 oraz 20,2% i 37,3% odpowiednio dla osób w wieku 70–79 oraz osób powyżej 80. roku życia. Do najczęściej wymienianych przyczyn pogorszenia jakości wzroku w okresie starości należą: zaćma, jaskra, zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem oraz retinopatia cukrzycowa. Choroby te niekiedy ze sobą współistnieją. Ich cechą charakterystyczną jest stopniowa i postępująca utrata wzroku, która czasem prowadzi do całkowitej utraty wzroku (Kilian, 2012).

Siatkówka oraz nerw wzrokowy (n. II) w fazie embriogenezy rozwijają się jako bezpośrednie przedłużenie międzymózgowia, a nieprawidłowości zachodzące w OUN u pacjentów z AD możemy również obserwować na dnie

oka (London, Benhar, Schwartz, 2013). N. II uważany jest za bezpośrednie przedłużenie mózgu, w skład którego wchodzi aksony komórek zwojowych siatkówki (RGC) tworzące warstwę włókien nerwowych siatkówki (RNFL) (Byerly, Blackshaw, 2009).

Hinton wraz z zespołem (1986) przeprowadzili badania *post mortem* u pacjentów z AD, a wyniki porównali z grupą osób zdrowych. Stwierdzili, że zmiany neurodegeneracyjne zachodzące w mózgu pacjentów z AD dotyczą również siatkówki i n. II w postaci uszkodzenia RGC, co skutkuje obniżeniem grubości RNFL. U osób z AD za pomocą zdjęć dna oka wykazano nieprawidłowości w warstwie RNFL (obrazy z zastosowaniem zielonego filtra), a także zmiany w wyglądzie tarczy n. II. Stwierdzono, że u pacjentów z AD dochodzi do zwiększenia objętości zagłębienia tarczy n. II, powiększenia stosunku zagłębienie/tarcza (C/D) oraz zmniejszenia powierzchni obręczy nerwowo-siatkówkowej, co może korelować z czasem trwania choroby (Hedges, Galves i in., 1996).

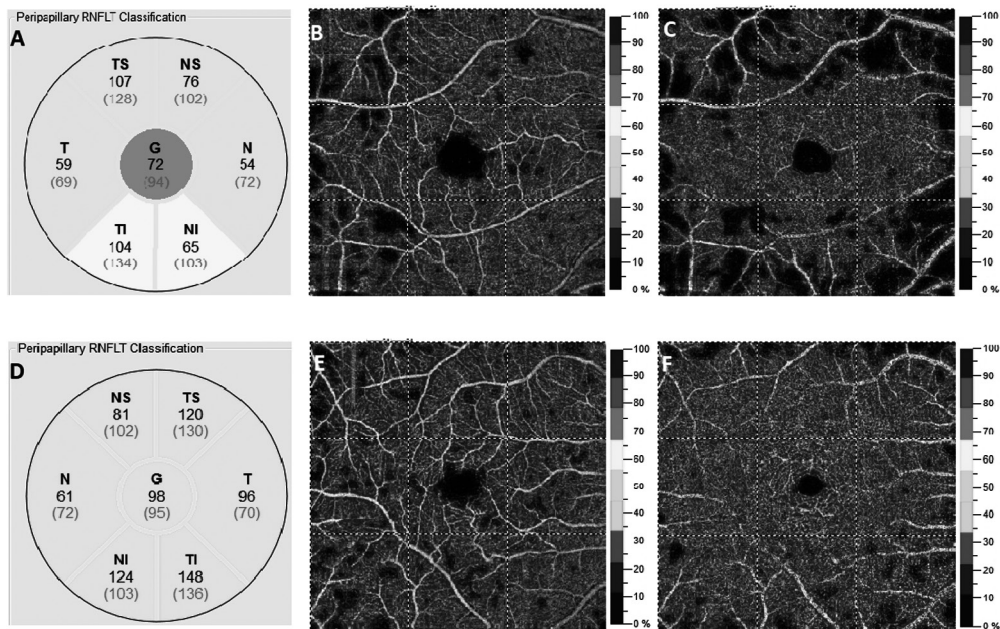
W ostatnich latach, wykorzystując nowoczesne techniki obrazowania siatkówki *in vivo* za pomocą optycznej koherentnej tomografii (OCT), potwierdzono znaczny spadek grubości RNFL, a także zaobserwowano zmiany w grubości i objętości siatkówki w plamce u pacjentów z AD. OCT to nieinwazyjna technika obrazowania o wysokiej rozdzielczości w oparciu o zasadę interferometrii o niskiej koherencji, która jest powszechnie stosowana do oceny zmian morfologicznych siatkówki w okolicy plamki oraz tarczy n. II.

W 2001 roku Vincenzo Parisi i współpracownicy przy użyciu OCT przebadali osoby z rozpoznaną AD, stwierdzając istotne obniżenie grubości okołotarczowej RNFL w każdym z 4 ocenianych kwadrantów. Inne analizy wskazywały, że istotne statystycznie zmiany zachodzą wyłącznie w kwadrantach górnych (Shen, Shi i in., 2013) lub górnych i dolnych (Kesler, Vakhapova i in., 2011). Sugerowano, że prawdopodobną przyczyną zróżnicowania wyników powyższych badań może być stopień zaawansowania choroby oceniany na podstawie MMSE.

Fatmire Berisha i współpracownicy (2007) również dowiedli, że zaburzenia widzenia u pacjentów z AD spowodowane są nie tylko patologicznymi zmianami w OUN, lecz także w siatkówce i n. II. Stwierdzili oni, że pacjenci z AD w porównaniu z osobami zdrowymi z grupy kontrolnej mieli istotnie obniżoną okołotarczową grubość RNFL wyłącznie w górnym kwadrancie, postulując, że jest to miejsce najwcześniejszego uszkodzenia aksonów RGC. W badaniu naczyń żylnych siatkówki za pomocą laserowego Dopplera wykazali, że pacjenci z AD mieli również węższe żyły siatkówki i mniejszy przepływ krwi żyłnej w porównaniu z osobami zdrowymi. Zidentyfikowano potencjalny związek z odkładaniem się nieprawidłowego β -amyloidu (A β) w ścianach naczyń a zaburzeniem przepływu krwi oraz średnicą naczyń w siatkówce oraz mózgu u pacjentów z rozpoznaną AD (Cheung, Ong i in., 2014). Badanie przeprowadzone w Rotterdamie sugeruje, że zmniejszenie perfuzji mózgu może poprzedzać wystąpienie otępienia klinicznego.

Pomimo że dysfunkcja małych naczyń mózgu jest zaangażowana w powstanie i rozwój MCI oraz AD, to mikrokążenie w OUN pozostaje trudne do zbadania *in vivo*. Dzięki temu, że naczynia krwionośne mózgu i siatkówki wykazują podobieństwo pod względem cech anatomicznych oraz właściwości fizjologicznych, badanie drobnych naczyń siatkówki może być cenne w dostarczaniu nowych informacji na temat AD (Patton, Aslam i in., 2005).

Wprowadzenie nowoczesnej i nieinwazyjnej techniki obrazowania mikrokążenia za pomocą angio-OCT umożliwia badanie jakościowe i pomiary ilościowe naczyń na różnych głębokościach siatkówki. Angio-OCT to nowa, bezkontaktowa technika, która do obrazowania wykorzystuje kontrast ruchu, generując z wysoką rozdzielczością angiograficzne obrazy w ciągu kilku sekund (Spaide, Klancnik i in., 2014). Badania, w których wykorzystano angio-OCT do oceny mikrokążenia u pacjentów z demencją, wykazały, że gęstość naczyń siatkówki w AD jest istotnie obniżona w porównaniu z osobami zdrowymi z grupy kontrolnej (rys. 1) (badania własne; Bulut, Kurtulus i in., 2018).



Rys. 1. Porównanie grubości okołotarczowej warstwy włókien nerwowych siatkówki i mikronaczyń siatkówki w plotech powierzchniowym oraz głębokim u pacjenta z chorobą Alzheimerera (A, B, C) oraz w grupie kontrolnej (D, E, F)

Zmniejszenie grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki u pacjenta z chorobą Alzheimerera do wartości granicznej w sektorach dolnych w stosunku do normatywnej bazy danych (A). Porównanie angiogramów ($6 \times 6 \text{ mm}^2$) w splocie powierzchniowym wykazuje nieznaczne zmniejszenie gęstości naczyń u pacjenta z chorobą Alzheimerera w stosunku do osoby zdrowej (E). Splot głęboki u pacjenta z chorobą Alzheimerera odróżnia się znacznymi obszarami hipoperfuzji (C) w porównaniu z osobą zdrową (F). Źródło: badania własne.

Pomimo kolejnych doniesień na temat nowych, ocznych biomarkerów AD należy pamiętać, że niektóre zmiany strukturalne stwierdzone na dnie oka u pacjentów z AD obserwowane za pomocą obrazów OCT lub angio-OCT mogą być niespecyficzne i wspólne dla innych chorób neurodegeneracyjnych, jak np. zmniejszenie okołotarczowej grubości RNFL w jaskrze. Wymagane są dalsze badania, aby metody te mogły stać się czułe i swoiste na tyle, by móc je wykorzystać w codziennej praktyce.

Ogólne przejawy procesu starzenia się łątwo można dostrzec, kiedy są obserwowane przez dłuższy czas, natomiast trudno je ocenić w krótkich okresach. Sprawność funkcji poznawczych oceniana jest przy użyciu testów neuropsychologicznych, które nie pozwalają

na częste powtarzanie badań (Ober, Dylak i in., 2009). W kontrolowaniu dysfunkcji związanych ze starzeniem się OUN pomocny wydaje się *eyetracking*, który pozwala na częste powtarzanie badania, eliminując jednocześnie efekt uczenia się.

ZMIANY GAŁKORUCHOWE W PROCESIE STARZENIA SIĘ I W CHOROBY ALZHEIMERA

Starzenie się OUN powoduje spowolnienie przetwarzania informacji, co prowadzi do stopniowego ograniczenia funkcji poznawczych. Zaburzenia gałkoruchowe są często pierwszym objawem chorób neurologicznych (Jadanowski

i in., 2010). Monitorowanie ruchów gałek ocznych jest nieinwazyjnym i czułym sposobem oceny subtelnych zmian zachodzących w procesach poznawczych w populacjach klinicznych z deficytami w tej sferze (Kahana-Levy i in., 2017). Ruchy gałek ocznych pozwalają na badanie zmienionych wzorców zachowań okołogałkowych.

U osób starzejących się fizjologicznie dochodzi do spowolnienia prędkości maksymalnej sakkad. Wydłużeniu ulega czas trwania ruchu sakkadowego, a po ukończeniu 20. roku życia również latencja – o około jeden milimetr na rok (Ober, Dylak i in., 2009). Są to istotne parametry starzejącego się mózgu. Znając takie zależności i równocześnie prowadząc regularną ocenę czasu latencji, a także czasu trwania ruchu sakkadowego, można określić, czy zmiany w OUN są procesem związanym z fizjologicznym starzeniem się, czy przebiegają patologicznie (Ober, Dylak i in., 2009).

Istnieje szereg badań, w których wskazuje się na powiązania AD z zaburzeniami gałkoruchowymi. Zmiany w charakterystyce ruchów oczu mogą odzwierciedlać nieprawidłowości w percepcji wzrokowej, która jest niezbędnym elementem pamięci wzrokowo-przestrzennej istotnie zaburzonej u pacjentów z AD (Bundesen, 1990).

Aleksander Rösler wraz z zespołem (2000) przeprowadził badania, w których porównał osoby z AD oraz osoby zdrowe podczas próby wykonywania zadania polegającego na wyszukiwaniu na ekranie komputera liczby znajdującej się wśród szeregu liter. Wyniki badania wskazały, że pacjentów z AD charakteryzuje większa liczba fiksjacji, a także dłuższe czasy fiksjacji niż osoby zdrowe. Różnice w przeszukiwaniu pola wzrokowo-przestrzennego traktowano jako deficyty w zakresie uwagi wzrokowo-przestrzennej oraz efektywnego planowania strategii. Inne badania wykazały, że u osób z MCI w porównaniu ze zdrowymi osobami młodymi oraz grupą kontrolną dopasowaną wiekiem do grupy z MCI zaobserwowano upośledzoną preferencję nowości, co wiąże się ze zmniejszoną ilością czasu poświęcaną na oglądanie nowych pozycji w odniesieniu do obiektów znanych czy powtarzających się (Yeung, Ryan i in., 2013).

W 2005 roku przeprowadzono badania na grupie 22 pacjentów z AD, 20 pacjentów z otępieniem w przebiegu choroby Parkinsona (PD), 20 pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego oraz po 24 osoby z chorobą Parkinsona (PD) bez klinicznie stwierdzonego otępienia i grupy kontrolnej. Do badań wykorzystano baterię testów neuropsychologicznych Cambridge Cognitive Examination, The Bristol Activities of Daily Living Scale, the Neuropsychiatric Inventory oraz the One Day Fluctuation Assessment Scale. Przeprowadzono również badanie neurologiczno-okulistyczne oraz pomiar ruchu gałek ocznych. Uczestnicy mieli do wykonania sześć zadań. W pierwszym zadaniu, tzw. *gap task*, badany musiał spojrzeć na wyświetlane bodźce koloru zielonego tak precyzyjnie i szybko, jak to możliwe. W drugim zadaniu – *overlap task*, zadaniem badanych było również patrzeć na wyświetlany zielony bodziec, ale przy jednoczesnym stale wyświetlanym punkcie fiksjacji na ekranie komputera. Trzecie z zadań – *prediction task*, polegało na przewidzeniu przez uczestników, w której części monitora pojawi się nowy bodziec. W kolejnym zadaniu – *decision task*, badani mieli przedstawiane dwa zielone bodźce wokół centralnego punktu fiksjacji. Uczestnicy zostali poinstruowani, aby patrzeć na cel leżący najbliżej centralnego punktu fiksjacji, a w momencie wyświetlenia bodźca o kolorze czerwonym wrócić wzrokiem do punktu fiksjacji. Ostatnim zadaniem był test antysakkad. Badani mieli za zadanie patrzeć w kierunku przeciwnym do pojawiającego się czerwonego bodźca i jednocześnie śledzić wzrokiem bodźce koloru zielonego. Osoby z AD popełniały więcej błędów w teście antysakkad w porównaniu z pozostałymi grupami. Zarejestrowano również zaburzenia tłumienia ruchu sakkadowego. Dodatkowo zarejestrowano zdecydowanie słabsze wyniki podczas zadań oceniających przewidywanie celu oraz podejmowanie decyzji przestrzennych (Mossiman, Müri i in., 2005).

Trzy lata później Siobhan Garbutt wraz ze współpracownikami (2008) podjęła się badań dotyczących funkcjonowania okoruchowego w chorobach neurodegeneracyjnych, m.in. w zwyrodnieniu czołowo-skroniowym i AD.

W tym celu przebadano 28 pacjentów z AD, 25 osób z innymi zaburzeniami neurologicznymi oraz 25 osób z grupy kontrolnej. Wszystkich poddano badaniu neurologicznemu, testom neuropsychologicznym i badaniu MRI mózgu w ciągu trzech miesięcy od oceny ruchów gałek ocznych i zaklasyfikowano ich jako: osoby z AD, innymi zaburzeniami neurologicznymi oraz grupę kontrolną. Analiza ruchu gałek ocznych polegała na obserwowaniu białych plam przedstawianych na dużym, analogowym oscyloskopie, które pojawiały się u góry lub u dołu, z lewej lub prawej strony centralnego punktu fiksacji. Dla chorych z AD charakterystyczne były: brak samokontroli w zakresie kontroli antysakkad, co prowadziło do upośledzenia ruchu antysakkad, opóźnienie latencji oraz opóźnienie pionowych ruchów sakkadowych. Wysunięto na tej podstawie wnioski, że prawdopodobnie zaburzenia okoruchowe odzwierciedlają anatomiczne wzorce uszkodzenia mózgu związanego z zespołami neurodegeneracyjnymi. W badaniach neuroobrazowych stwierdzono utratę objętości płatów ciemieniowych i potylicznych. Opóźnienie latencji sakkad korelowało z utratą objętości płata ciemieniowego i było większe w grupie pacjentów z chorobą Alzheimera.

W pracy Lagun i współpracowników (2011) zastosowano tzw. algorytmy klasyfikacji, które odróżniają osoby zdrowe od pacjentów z MCI i AD. Autorzy zaobserwowali, że poprzez analizę ruchu gałek ocznych można odróżnić osoby zdrowe od osób z MCI z 87% dokładnością, 97% czułością i 77% swoistością na podstawie śledzenia ruchu sakkadowego, antysakkad oraz czasu trwania fiksacji (Freitas-Pereira i in., 2014; Lagun, Manzanares i in., 2011). W zadaniach dotyczących odczytu zegara przystosowanego do ekranu komputera, który przystosowano do pomiaru ruchu gałek ocznych, wykazano, że pacjentów z AD charakteryzuje mniejsza liczba ruchów sakkadowych, mniejsza liczba fiksacji w obszarze zainteresowania oraz znaczne opóźnienie pierwszej fiksacji. Wzorec ruchu oczu charakteryzował się również dłuższą fiksacją i mniejszą częstotliwością amplitudy sakkady. Dla AD typowa była także zmieniona strategia przeszukiwania wzrokowego oraz deficyt płynnych ruchów oka i uwagi wzrokowej oraz

zwiększona częstotliwość mrugnięć okiem. Osoby z AD cechuje także mniejsza dokładność i dłuższe czasy latencji, gdy skupiają wzrok na celu pojawiającym się losowo po prawej lub lewej stronie centralnego punktu fiksacji w zadaniu. Pacjenci z AD mają zmienioną inhibicję sakkadyczną w porównaniu z osobami zdrowymi starzejącymi się fizjologicznie (Freitas-Pereira i in., 2014).

W AD dwiema najbardziej dotkniętymi zmianami strukturami mózgu są hipokamp i przyśrodkowy płat skroniowy, które odpowiadają nie tylko za funkcjonowanie pamięci, ale także biorą udział w procesach wizualnych. Ponadto zmianom ulegają również płaty skroniowe i ciemieniowe, które są związane z organizacją percepcyjną, przerzutnością uwagi i zdolnościami przestrzennymi. Prawdopodobnie dlatego w AD charakterystyczne są deficyty w zakresie pamięci, uwagi oraz zmiany okoruchowe. Ubytki w obszarze hipokampa i kory śródwęchowej mogą być wczesnym objawem AD. Stwierdza się również, że osoby z MCI z predyspozycją do zachorowania na AD wykazują spadek podzielności uwagi w porównaniu z grupą zdrową, ocenianą na podstawie ruchów gałek ocznych (Okonkwo, Wadley i in., 2008). Niektóre zadania poznawcze wykorzystywane w analizie ruchu gałek ocznych polegają na wiązaniu różnych cech przedmiotów zarówno znanych, jak i nieznanymi osobom badanym, np. koloru czy kształtu i jego lokalizacji. Osoby z AD często popełniają błędy w tego typu zadaniach, co sugeruje zaburzenia w wiązaniu informacji przechowywanych w pamięci (Freitas-Pereira i in., 2014).

W 2014 roku przeprowadzono badania u 15 pacjentów z aMCI, 18 z AD oraz 21 osób starzejących się pomyślnie, dobranych pod względem wieku. Uczestnicy oceniani byli w skali Aktywności Życia Codziennego (ADL) oraz za pomocą MMSE. Dodatkowo wszyscy pacjenci przeszli proces przesiewowy, który obejmował przegląd ich historii medycznej, badania fizykalne i neurologiczne, a także testy laboratoryjne i analizę MRI. Bódcze wzrokowe przedstawiono na ekranie komputera. Eksperymenty rozpoczęto od pięciopunktowej sekwencji kalibracji, a następnie przedstawiono mały krzyż

na środku ekranu. Krzyż pozostawał na ekranie przez 20 sekund, a badani musieli patrzeć na niego tak dokładnie, jak to możliwe. Następnie powtórzono to czterokrotnie. Podczas analizy wyników wykazano, że kierunek mikrosakkad różnił się istotnie u pacjentów z aMCI i AD w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Sakkady ukośne występowały istotnie częściej u pacjentów w obu grupach niż u osób starzejących się pomyślnie, natomiast nie stwierdzono różnic między kierunkami mikrosakkady w AD i aMCI. Autorzy badań wskazują, że mikrosakkady mogą dostarczyć informacji na temat stanu funkcjonowania mózgu i powiązanych obwodów okoruchowych, a także zasobów poznawczych i uwagi. Deficyt uwagi w AD ujawnia się w jej podzielności i selektywności, a także funkcjonowaniu uwagi wzrokowej. W badaniach nie znaleziono nieprawidłowości w dynamice mikrosakkadowej, które byłyby związane z funkcją generatora sakkady pnia mózgu, tj. czasem trwania i prędkością szczytową. Jest to zgodne z brakiem deficytu funkcji okoruchowej pnia mózgu u osób z aMCI lub AD o lekkim i umiarkowanym nasileniu (Kapoula, Yang, Otero-Millan i in., 2014).

W badaniach Timothy'ego J. Shakespeare'a i współpracowników (2015) przebadano natomiast 20 pacjentów z PCA, 17 z typowym wariantem AD i 22 osoby zdrowe. Uczestnicy mieli za zadanie koncentrować wzrok na czerwonym krzyżu wyświetlanym na ekranie komputera, a następnie spojrzeć na pojawiającą się nową kropkę tak szybko i dokładnie, jak to jest możliwe. Dodatkowo w dalszej części eksperymentu pojawiał się warunek, w którym bodziec wykonywał niewielki, drżący ruch. Uczestnicy, którzy ukończyli zadanie, zostali poddani badaniu MRI. Po analizie szczegółowej wyników wykazano, że pacjentów z PCA charakteryzowały istotnie bardziej znaczące deficyty niż osoby z typowym wariantem AD oraz osoby zdrowe. Deficyty przejawiały się głównie w wydłużeniu czasu fiksacji sakkady, opóźnieniu pierwszej sakkady, a także w znaczącym zmniejszeniu częstości amplitudy sakkady. Dodatkowo dla pacjentów z PCA charakterystyczne były deficyty w stabilności fiksacji, tj. częstsze duże intruzywne sakkady i krótszy

czas fiksacji. W grupie osób z typowym AD charakterystyczna była natomiast zwiększona prędkość sakkadyczna oraz deficyty w zakresie czasu trwania fiksacji w stosunku do osób z grupy kontrolnej.

W 2019 roku zespół Thomasa D.W. Wilcocksona (2019) przebadał 68 osób z AD, 42 z aMCI oraz 47 z rozpoznaniem nieamnestycznego MCI (naMCI). Grupę kontrolną stanowiły 92 osoby starzejące się fizjologicznie. Kryterium włączenia do badań był wiek od 55 do 90 lat. Poziom funkcjonowania poznawczego oceniano głównie na podstawie Montrealskiej Skali Oceny Funkcji Poznawczych (MoCA). W próbach mierzących ruch gałek ocznych badani mieli za zadanie spojrzeć w kierunku centralnego punktu fiksacji, którym był biały bodziec wyświetlany na czarnym tle. Następnie na ekranie jako bodziec zakłócający pojawiał się bodziec koloru czerwonego. W tym etapie uczestnicy musieli ponownie skupić wzrok na białym bodźcu, a następnie skierować wzrok w stronę przeciwną do bodźca rozpraszającego. Wyniki badań wskazują na większą liczbę błędów w teście antysakkad u osób z AD w porównaniu z pozostałymi grupami. W grupie osób z AD charakterystyczna jest utrata kontroli uwagi oraz deficyt zarówno kontroli hamowania, jak i korekcji błędów ruchu oczu. Dodatkowo występuje wzrost błędów w teście antysakkad wraz ze spadkiem częstości poprawiania tych błędów. Tego rodzaju deficytu nie stwierdzono w innych schorzeniach neuropsychiatrycznych (Wilcockson, Mardanbegi, Xia i in., 2019).

PODSUMOWANIE

Szacuje się, że na świecie żyje około miliarda ludzi w wieku późnej starości, a zgodnie z przewidywaniami demograficznymi dla naszego kraju – do 2030 roku może nastąpić wzrost długości życia nawet o około 7 lat. Wraz ze zmianami demograficznymi rośnie liczba osób z zespołami otępiennymi. Pomimo ciągłego rozwoju nauk medycznych nadal istnieją trudności w diagnozie otępienia, zwłaszcza wczesnego stadium, ponieważ trudno rozróżnić początek choroby otępiennej od osłabienia funkcji

poznawczych związanych z fizjologicznym procesem starzenia się. W AD dochodzi do pogorszenia funkcji wzrokowych, co jest wynikiem zmian neurozwyrodnieniowych w korze mózgowej. We wczesnej fazie AD powszechne są deficyty wzrokowo-przestrzenne, które pojawiają się w zadaniach obejmujących różnicowanie wzrokowe, ocenę i analizę przestrzenną, a także organizację percepcyjną. Nieprawidłowości w obrębie siatkówki oka mogą okazać się ważnym markerem choroby Alzheimer'a, co może przyspieszać i ułatwiać proces diagnostyczny. Dzięki identyfikacji zaburzeń ruchu oczu można dostarczyć informacji na temat stopnia zaawansowania choroby, a być może jednocześnie śledzić jej postęp oraz prawdo-

podobnie oceniać skuteczność podjętego leczenia. Koszty diagnozy neurofizjologicznej są niższe niż wielu innych badań, jednak jej dostępność jest niewielka ze względu na brak aparatury i specjalistów w wielu ośrodkach medycznych. Obecnie nie dysponujemy wystarczającą wiedzą pozwalającą jednoznacznie określić wartość diagnostyczną zmian okoruchowych i na dnie oka w ocenie przebiegu AD. Wydaje się to jednak obiecującym kierunkiem badań. Współpraca między lekarzem okulistą oraz specjalistami w dziedzinie neurofizjologii i neuropsychologii wydaje się rozwojowym kierunkiem w diagnostyce choroby Alzheimer'a oraz fizjologicznego procesu starzenia się.

BIBLIOGRAFIA

- Armstrong R.A. (2009), Alzheimer's Disease and the Eye. *Journal of Optometry*, 2(3), 103–111.
- Baltes P.B., Lindenberger U. (1997), Emergence of a powerful connection between sensory and cognitive functions across the adult life span: A new window to the study of cognitive aging?. *Psychology and Aging*, 12(1), 12–21.
- Barcikowska M. (2008), Naukowe kryteria rozpoznawania choroby Alzheimer'a. Rewizja kryteriów. NINCDS-ADRDA. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 4, (supl. A), 93–94.
- Barcikowska M. (2012), Choroba Alzheimer'a – rozpoznawanie. W: *Diagnostyka i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego*, 58–78. Otwock: Wydawnictwo MediSfera.
- Barcikowska M. (2014), Choroba Alzheimer'a. W: A. Stępień (red.), *Neurologia*, 596–603. Warszawa: Wydawnictwo Medical Tribune Polska.
- Barcikowska M. (2017), Choroba Alzheimer'a jako najczęstsza postać otępienia. W: M. Cybulski, N. Waszkiewicz, E. Krajewska-Kułak, K. Kędziora-Kornatowska (red.), *Psychogeriatrya*, 45–61. Warszawa: Wydawnictwo PZWL.
- Berisha F., Fekke G.T., Trempe C.L., McMeel J.W., Schepens Ch.L. (2007), Retinal Abnormalities in Early Alzheimer's Disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(5), 2285–2289.
- Borys M. (2015), Zastosowania analizy ruchu oczu w diagnostyce chorób neurodegeneracyjnych. *Informatyka, Automatyka, Pomiary w Gospodarce i Ochronie Środowiska*, 2, 55–63.
- Borzym A., Michalak G. (2018), Otępienia. W: M. Jarema (red.), *Otępienia i organiczne zaburzenia psychiczne w praktyce lekarza POZ*, 17–43. Warszawa: Wydawnictwo PZWL.
- Bulut M., Kurtulus F., Gözkaya O., Erol M.K., Cengiz A., Akıdan M., Yaman A. (2018), Evaluation of optical coherence tomography angiographic findings in Alzheimer's type dementia. *The British Journal of Ophthalmology*, 102(2), 233–237.
- Bundesden C. (1990), A theory of visual attention. *Psychological Review*, 97(4), 523–547.
- Byerly M.S., Blackshaw S. (2009), Vertebrateretina and hypothalamus development. *Wiley Interdisciplinary Review. Systems biology and medicine*, 1(3), 380–389.
- Cheung C.Y., Ong Y.T., Ikram M.K., Ong S.Y., Li X., Hilal S., Catindig J.A., Venketasubramanian N., Yap P., Seow D., Chen C.P., Wong T.Y. (2014), Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 10(2), 135–142.

- Czajor K. (2009), Objawy okulistyczne w chorobie Alzheimerera. *Przegląd Okulistyczny*, 6(32), 1–2. Dostępne na: https://www.przegladowokulistyczny.pl/objawy_okulistyczne_w_chorobie_alzheimerera (pobrano: 30.12.2021).
- Deng Y., Shi L., Lei Y. (2016), Altered topological organization of high-level visual networks in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment patients. *Neuroscience Letters*, 630, 147–153.
- Ferri C.P., Prince M., Brayne C., Brodaty H., Fratiglioni M., Ganguli M., Hall K., Hasegawa K., Hendrie H., Huang Y., Jorm A., Mathers C., Menezes P.R., Rimmer E., Scazufca M. (2005), Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366(9503), 2112–2117.
- Freitas-Pereira M., von Zuben A Camargo M., Aprahamian I., Forlenza O.V. (2014), Eye movement analysis and cognitive processing: detecting indicators of conversion to Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 10, 1273–1285.
- Gabryelewicz T. (2011), Łagodne zaburzenia poznawcze. *Postępy Nauk Medycznych*, 24(8), 688–691.
- Garbutt S., Matlin A., Hellmuth J., Schenk, A.K., Johnson J.K., Rosen H., Dean D., Kramer J., Neuhaus J., Miller B.L., Lisberger S.G., Boxer A.L. (2008), Oculomotor function in frontotemporal lobar degeneration, related disorders and Alzheimer's disease. *Brain*, 131, 1268–1281.
- Grady Ch.L. (2000), Functional brain imaging and age related changes in cognition. *Biological Psychology*, 54, 259–281.
- Hedges T.R. 3rd, Galves R.P., Speigelman D., Barbas N.R., Peli E., Yardley C.J. (1996), Retinal nerve fiber layer abnormalities in Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 74(3), 271–305.
- 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.
- Irani F. (2011), Visual-Spatial Ability. W: J.S. Kreutzer, J. DeLuca, B. Caplan, *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Dostępne na: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-0-387-79948-3_1418 (pobrano: 25.08.2020).
- Jarema M. (red.) (2018), *Otępienia i organiczne zaburzenia psychiczne w praktyce lekarza POZ*. Warszawa: Wydawnictwo PZWL.
- Jadanowski K., Budrewicz S., Koziorowska-Gawron E. (2010), Zaburzenia gałkoruchowe w chorobach ośrodkowego układu nerwowego. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 6(4), 202–211.
- Jodzio K. (2011), *Diagnostyka neuropsychologiczna w praktyce klinicznej*. Warszawa, Wydawnictwo: Difin.
- Kahana-Levy N., Lavidor M., Vakil E. (2017), Prosaccade and Antisaccade Paradigms in Persons with Alzheimer's Disease: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology Review*, 28(1), 16–31.
- Kapoula Z., Yang Q., Otero-Millan J., Xiao S., Macknik S.L., Lang A., Verny M., Martinez-Conde S. (2014), Distinctive features of microsaccades in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. *Age*, 36(2), 535–543.
- Kesler A., Vakhapova V., Korczyn A.D., Naftaliev E., Neudorfer M. (2011), Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 113, 523–536.
- Kiejna A., Pacan P., Trypka E., Sobów T., Parnowski T., Kłoszewska I., Bidzan L., Borzym A., Antoniuk D., Cieślak U., Paszkowska E., Jarema M. (2008), Standardy leczenia otępień. *Psychogeriatrya Polska*, 5(2), 59–94.
- Kilian M. (2012), Naturalne i patologiczne zmiany oczne w starszym wieku i ich subiektywne objawy. *Niepelnosprawność i Rehabilitacja*, 2, 91–105.
- Lagun D., Manzanares C., Zola S.M., Buffalo E.A., Agichtein E. (2011), Detecting cognitive impairment by eye movement analysis using automatic classification algorithms. *Journal of Neuroscience Methods*, 201(1), 196–203.
- 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.
- Marcinek P. (2007), Funkcjonowanie intelektualne w okresie starości. *Gerontologia Polska*, 15(3), 69–75.
- Martyniuk-Gęca A., Papuć E., Tynecka-Turowska M., Rejda K. (2016), Choroba Alzheimerera i jej rzadkie warianty oraz implikacje dla jakości życia. W: J. Tatarczuk, M. Markowska (red.), *Dobrostan a stan zdrowia*, 127–137. Lublin: Wydawnictwo Neuro Centrum.
- Mossiman U.P., Müri R.M., Burn D.J., Felblinger J., O'Brien J.T., McKeith I.G. (2005), Saccadic eye movement changes in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Brain*, 128, 1267–1276.

- Niewiadomska G. (1999), Starzejący się mózg – zmiany strukturalne i czynnościowe. *Kosmos. Problemy Nauk Biologicznych*, 48(2), 201–213.
- Ober J., Dylak J., Gryniewicz W., Przedpelska-Ober, E. (2009), Sakkadometria – nowe możliwości oceny stanu czynnościowego ośrodkowego układu nerwowego. *Nauka*, 4, 109–135.
- Okonkwo O.C., Wadley V.G., Ball K., Vance D.E., Crowe M. (2008), Dissociations in Visual Attention Deficits among Persons with Mild Cognitive Impairment. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 15(4), 492–505.
- Parisi V., Restuccia R., Fattapposta F., Mina C., Bucci M.G., Pierelli F. (2001), Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 112(10), 1860–1867.
- Patton N., Aslam T., MacGillivray T., Pattie A., Deary J.J., Dhillon B. (2005), Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *Journal of Anatomy*, 206(4), 319–348.
- Pniewska J., Jaracz K., Górna K., Czajkowska A., Liczbińska G., Łojko D., Pałyś W., Suwalska A. (2012), Styl życia a funkcjonowanie poznawcze osób starszych. Doniesienia wstępne. *Nowiny Lekarskie*, 81(1), 10–15.
- Przytycka J., Friedman A. (2017), Zastosowanie głębokiej stymulacji sklepienia mózgu w leczeniu choroby Alzheimera. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 13(1), 10–16.
- Quental N.B.M., Brucki S.N.D., Bueno O.F.A. (2009), Visuospatial function in early Alzheimer's disease: Preliminary study. *Dementia & Neuropsychologia*, 3(3), 234–340.
- Quental N.B.M., Brucki S.N.D., Bueno O.F.A. (2013), Visuospatial Function in Early Alzheimer's Disease – The Use of the Visual Object and Space Perception (VOSP) Battery. *Plos One*, 8(7). Dostępne na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23874610/> <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0068398> (pobrano: 25.08.2020).
- Radziwiłłowicz W. (2001), Organizacja funkcjonalna procesów poznawczych w otępieniu, depresji i starzeniu się. *Czasopismo Psychologiczne*, 7(2), 185–200.
- Radziwiłłowicz P., Radziwiłłowicz W. (2001), Orientacja i wzrokowo-przestrzenne syntezy jednoczesne w otępieniu i depresji. *Psychiatria Polska*, 1, 119–130.
- Rizzo M., Anderson S.W., Dawson J., Nawrot M. (2000), Vision and cognition in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 38, 1157–1169.
- Rowland N.C., Sammartino F., Tomaszczyk J.C., Lozano A.M. (2016), Deep brain stimulation of the fornix: engaging therapeutic circuits and networks in Alzheimer disease. *Neurosurgery*, 63(Suppl 1), 1–5.
- Rösler A., Mapstone M.E., Hays A.K. (2000), Alterations of visual search strategy in Alzheimer's disease and aging. *Neuropsychology*, 14(3), 398–408.
- Shakespeare T.J., Kaski D., Young K.X.X., Paterson R.W., Slattery C.F., Ryan N.S., Schott J.M., Crutch S.J. (2015), Abnormalities of Fixation, Saccade and Pursuit in Posterior Cortical Atrophy. *Brain*, 138(7), 1976–1991.
- Shen Y., Shi Z., Jia R., Zhu Y., Cheng Y., Feng W., Li C. (2013), The attenuation of retinal nerve fiber layer thickness and cognitive deterioration. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7(142). Online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3777215/pdf/fncel-07-00142.pdf>.
- Spaide R.F., Klancnik J.M., Cooney M.J. (2014), Retinal Vascular Layers Imaged by Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography. *JAMA Ophthalmology*, 133(1), 45–50.
- Strauss E., Sherman E.M.S., Spreen O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*. Nowy Jork: Oxford University Press.
- Szepietowska E.M. (2009), Czy mniej znaczy gorzej? Starzenie się z perspektywy neurobiologicznej. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska Lublin. Sectio J*, 22, 9–22.
- Thiyageshm S.N., Farrow, T.F.D., Parks R.W.P., Accosta-Mesa H., Young C., Wilkinson I.D., Hunter M.D., Woodruff W.R. (2009). The neural basis of visuospatial perception in Alzheimer's disease and healthy elderly comparison subjects: an fMRI study. *Psychiatry Research*, 172(2), 109–116.
- Treder N., Jodzio K. (2013), Heterogeniczność funkcjonowania poznawczego i jego zaburzeń u osób starszych. *Psychiatria i Psychoterapia*, 9(1), 3–13.
- Tripathi R., Kumar K.K., Bharaty S., Marimuthu P., Varghesse M. (2016), Clinical validity of NIMHANS neuropsychological battery for elderly: A preliminary report. *Indian Journal of Psychiatry*, 55(3), 279–282.

- Wieczorkowska-Tobis K. (2016), Starzenie się jest częścią życia. W: AM. Borowicz, K. Forycka, K. Wieczorkowska-Tobis, *Rehabilitacja osób z zaburzeniami funkcji poznawczych*, 11–17. Warszawa: Wydawnictwo PZWL.
- Wilcockson T.D.W., Mardanbegi D., Xia B., Taylor S., Sawyer P., Gellersen H.W., Killick R., Crawford T.J. (2019), Abnormalities of saccadic eye movements in dementia due to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Impact Journal on Aging*, 11(15), 5389–5398.
- Winkel I., Lewczuk P., Zboch M., Żelweto A. (2014), Wzrokowy nietypowy wariant choroby Alzheimera. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 10(2), 83–87.
- Wojtera M., Sobów T. (2014), Farmakoterapia choroby Alzheimera i innych otępień w praktyce: który lek, kiedy i dla kogo? *Aktualności Neurologiczne*, 14(4), 218–227.
- Yeung L.K., Ryan J.D., Cowell R.A., Barense M.D. (2013), Recognition memory impairments caused by false recognition of novel objects. *Journal of Experimental Psychology: General*, 142(4), 1384–1397.
- Zabłocka A. (2006), Choroba Alzheimera jako przykład schorzenia neurodegeneracyjnego. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 60, 209–216.
- Zajęc-Lamparska L. (2012), Psychologiczne koncepcje pomyślnego starzenia się człowieka. *Rocznik Andragogiczny* 2012, 89–105.