

АНГИО-ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Фурсова А.Ж.*^{1,2}, Зубкова М.Ю.^{1,2}, Гамза Ю.А.¹

DOI: 10.25881/20728255_2023_18_1_139

¹ ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск

Резюме. Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) — расстройства, характеризующиеся прогрессирующей потерей избирательно уязвимых популяций нейронов, сопровождающиеся разрывом связей между отделами нервной системы, дисбалансом синтеза и доставки соответствующих нейромедиаторов, приводящие к нарушению памяти, двигательным расстройствам и когнитивным нарушениям. Патогенетические механизмы связаны с накоплением патологических белков (внеклеточного амилоидного β -белка, белка α -синуклеина и других), а также с аутоиммунным воспалением. Признаки этих изменений в сетчатке могут рассматриваться как маркеры нейродегенеративного процесса. Точная этиология НДЗ до сих пор до конца не изучена, но доказана роль нарушения церебральной геодинамики, определяющей развитие и усугубляющей прогрессирование нейродегенерации. Строение и микроциркуляция сетчатки имеет сходные черты с церебральными кровеносными сосудами, морфологические изменения в сетчатке и головном мозге носят идентичный характер. Поскольку НДЗ чаще диагностируются в уже продвинутых стадиях, необходимо выявление ранних биомаркеров, которые можно использовать для диагностики и мониторинга начальных степеней нейрональной дегенерации. При НДЗ отмечается снижение плотности ретинальных сосудов поверхностного и глубокого капиллярного сплетения, а также расширение фовеолярной аваскулярной зоны, выраженность которых варьирует от стадии заболевания. Использование оптической когерентной томографии в режиме ангиографии как неинвазивного, быстрого, информативного и доступного метода исследования, основанного на современных возможностях мультимодальной визуализации, представляется наиболее актуальным и востребованным в клинической практике.

Ключевые слова: ОКТ-ангиография, нейродегенеративные заболевания, Болезнь Альцгеймера, Болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, глаукома.

Введение

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) — расстройства, характеризующиеся прогрессирующей потерей избирательно уязвимых популяций нейронов, сопровождающиеся разрывом связей между отделами нервной системы, дисбалансом синтеза и доставки соответствующих нейромедиаторов, приводящие к нарушению памяти, двигательным расстройствам и когнитивным нарушениям. НДЗ являются ведущей причиной инвалидности во всем мире, их распространенность резко увеличивается с возрастом. С ростом продолжительности жизни населения прогнозируется увеличение медико-социального бремени этих расстройств [1].

Старение связано с анатомическими и функциональными изменениями сосудов головного мозга, которые могут нарушать функцию нейронов и повышать риск нейродегенерации [2]. Хотя точная этиология НДЗ до сих пор до конца не изучена, накопленные данные свидетельствуют о том, что церебральная гипоперфузия

OCT-ANGIOGRAPHY IN NEURODEGENERATIVE DISEASES EXAMINATION

Fursova A.Z.*^{1,2}, Zubkova M.Yu.^{1,2}, Gamza Yu.A.¹

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

² Novosibirsk State Region Hospital, Novosibirsk

Abstract. Neurodegenerative diseases (NDD) are disorders characterized by a progressive loss of selectively vulnerable populations of neurons, accompanied by a break in connections between parts of the nervous system, imbalance of genes and the delivery of appropriate neurotransmitters, leading to memory impairment, movement disorders and cognitive impairment. Pathogenetic mechanisms are associated with accumulation of abnormal proteins (extracellular amyloid β -protein, α -synuclein protein etc) as well as with autoimmune inflammation. The signs of these changes in retina can be considered as markers of neurodegenerative process. The exact etiology of NDD has not been fully understood yet, but the role of impaired cerebral geodynamics, which determines the development and aggravates the progression of neurodegeneration, has been proven. The structure and microcirculation of retina have similar features with cerebral blood vessels and morphological changes of retina and brain are identical. Since NDD are more often diagnosed at advanced stages, it is necessary to identify useful biomarkers that can be used for early diagnosis and monitoring of the degree of neuronal degeneration. In cases of NDD, there is a decreasing of density of retinal vessels of superficial and deep capillary plexus, as well as expansion of the foveolar avascular zone, the severity of this changes varies with the stage of the disease. The using of optical coherence tomography in the angiography mode as a non-invasive, fast, informative and affordable research method based on modern capabilities of multimodal imaging, seems to be the most relevant and in demand in clinical practice.

Keywords: Optical coherence tomography, neurodegenerative diseases, Alzheimer disease, Parkinson disease, multiple sclerosis, glaucoma.

может играть определенную роль в возникновении и прогрессировании нейродегенеративного процесса [3]. В частности, при болезни Альцгеймера (БА) гипоксия головного мозга и снижение поступления глюкозы нарушают гематоэнцефалический барьер, вызывая окислительный стресс, воспаление и нарушение регуляции оксида азота. Эти события порождают порочный круг, в котором перфузия еще больше снижается, клиренс амилоида нарушается, а нейродегенерация ускоряется [4]. При рассеянном склерозе (РС) микрососудистые нарушения и гипоксия могут играть отягощающую роль в повреждении олигодендроцитов и миелина, приводя к демиелинизирующим поражениям [5]. Показано нарушение мозгового кровотока в белом веществе пациентов с РС, независимо от клинического подтипа [6].

Наиболее распространенными нейродегенеративными нарушениями являются тауопатии и α -синуклеинопатии, которые представляют собой накопление

* e-mail: anzhellafursova@yandex.ru

патологического белка в нейронах (тау-белок в нейрофибриллярных клубках, α -синуклеин в тельцах Леви), приводящее в конечном итоге апоптозу нервных клеток. Самыми распространенными представителями этих патологий являются БА и болезнь Паркинсона (БП) [7]. При аутоиммунном поражении, таком как РС, воспаление приводит к поражению аксонов нервных клеток, приводя к их демиелинизации и появлению клинических симптомов [8]. Проявления нейродегенерации выявляются при различных офтальмологических состояниях. Среди них ведущую роль играет глаукома — прогрессирующая оптическая нейропатия, характеризующаяся потерей ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), сужением поля зрения и снижением зрения [9]. Помимо повышенного внутриглазного давления (ВГД) при глаукоме работают дополнительные механизмы, участвующие в нейродегенерации [10]. Предполагается, что снижение перфузии зрительного нерва (ЗН) и дисрегуляция сосудов являются решающими факторами в развитии и прогрессировании глаукомы, особенно у пациентов с нормальным ВГД [11].

Ранняя диагностика НДЗ является серьезной проблемой, в большинстве случаев они диагностируются на продвинутых стадиях, когда лечение представляет значительные трудности и не приносит ожидаемого результата в связи с выраженностью необратимых функциональных и органических нарушений. Причиной является поздняя манифестация клинических симптомов, в то время как лежащие в их основе патологические изменения, такие как накопление амилоида и дисфункция микрососудов, могут развиваться субклинически за годы и даже десятилетия до начала заболевания [12; 13].

Структурные и функциональные изменения сетчатки все чаще признаются потенциальными биомаркерами ранней диагностики, прогноза и прогрессирования нейродегенеративных заболеваний. Строение и микроциркуляция сетчатки имеет сходные черты с церебральными кровеносными сосудами, кроме того морфологические изменения вследствие нейродегенеративного процесса в сетчатке и головном мозге носят идентичный характер.

Использование оптической когерентной томографии (ОКТ) для объективной оценки морфологии сетчатки и ЗН, а также визуализация и измерение показателей микроциркуляции при использовании ОКТ в режиме ангиографии (ОКТА), высокая чувствительность для обнаружения патологических изменений, скорость сбора данных и относительно низкая стоимость использования технологии делают ее чрезвычайно ценным диагностическим методом исследования. Сетчатка — единственная ткань центральной нервной системы (ЦНС), доступная для неинвазивного обследования и может рассматриваться как показатель состояния головного мозга, а изменения, обнаруживаемые при ОКТ, могут играть роль биомаркеров — «окна» визуализации, нейрональных и микрососудистых повреждений.

Сетчатка как биомаркер НДЗ

В процессе эмбриогенеза сетчатка образуется из эмбрионального промежуточного мозга и является частью ЦНС. Клеточная архитектура сетчатки очень похожа на кору головного мозга с тремя слоями клеток (вместо шести), соединенными по вертикали фоторецепторами, биполярными клетками и ГКС, а по горизонтали — посредством модулирующих интернейронов (горизонтальные, амакриновые клетки). Визуальная информация подвергается интенсивной обработке и структуризации первыми нейронами сетчатки (фоторецепторы), затем сигнал передается в биполярные клетки (второй нейрон), после чего проводится по аксонам ГКС (3 нейрон), формирующим ЗН. Изменения сетчатки при НДЗ были широко изучены при помощи ОКТ. Исследование состояния диска зрительного нерва (ДЗН) и сетчатки при глаукоме, мониторинг прогрессии этих заболеваний стали стандартом при наблюдении пациентов с глаукомой. Первоначально слой нервных волокон сетчатки (СНВС) перипапиллярной области поражается преимущественно в нижнем и верхнем квадрантах, тогда как дефекты внутреннего плексиформного слоя (ВПС) предпочтительно локализируются в нижне-височном и верхне-височном секторах макулы [14]. При БА истончение СНВС более выражено также в верхнем и нижнем перипапиллярных квадрантах [15], но аксональная потеря при болезни БП обнаруживается преимущественно в височном квадранте ДЗН, где расположен папилломакулярный пучок [16]. Эта модель повреждения, вероятно, напоминает некоторые митохондриальные оптические невропатии, такие как наследственная оптическая невропатия Лебера.

С точки зрения микроциркуляции, ретинальные и церебральные кровеносные сосуды имеют много общих черт. Как церебральная, так и ретинальная микроциркуляция являются системами высокой концентрации кислорода, поток которого зависит от локальной нейрональной активности. Кроме того, они обладают механизмами ауторегуляции для поддержания относительно постоянного кровотока в условиях разного уровня перфузионного давления. Церебральная и ретинальная нервные среды защищены от переносимых кровью соединений и патогенов специальными барьерами: гематоретинальным и гематоэнцефалическим.

Последние достижения в области исследования сетчатки позволили улучшить визуализацию сосудистой системы сетчатки. ОКТА является перспективным неинвазивным методом, обеспечивающим получение объемной информации с глубинным разрешением о микроциркуляции хориоидеи и сетчатки.

Учитывая анатомическую и физиологическую схожесть между головным мозгом и сетчаткой, внимание исследователей привлечено к поиску изменений сетчатки характерных для НДЗ.

Болезнь Альцгеймера

БА является наиболее распространенной формой и составляет 60–80% всех случаев деменции, затрагивая примерно 24 млн. человек во всем мире [17]. Распространенность БА заметно возрастает с возрастом, она более чем в 15 раз увеличивается в возрасте от 65 до 85 лет, достигая 22–50% у людей старше 85 лет [18]. Уровень заболеваемости БА удваивается каждые 5 лет [19].

Классические патофизиологические механизмы БА связаны с накоплением внеклеточного амилоидного β -белка ($A\beta$) в виде неправильно свернутых эндогенных белков и внутриклеточных нейрофибриллярных клубков, которые возникают в результате агрегации гиперфосфорилированного тау-белка. Изменения сетчатки при БА включают в себя снижение плотности ретинальных сосудов. Это может быть объяснено как накоплением отложений $A\beta$ в эндотелии сосудов, приводящее к сосудистому стенозу, так и его связыванием с фактором роста эндотелия сосудов, что препятствует реализации действия последнего и способствует угнетению нормального ангиогенеза.

Эти изменения были подтверждены многочисленными исследованиями выявившими снижение плотности сосудов поверхностного капиллярного сплетения (ПКС) на 39,77–40,67% [20–23]. Кроме того, показано снижение плотности сосудов глубокого капиллярного сплетения (ГЛКС) на 48,04–49,51,0% [22; 23], возникающих как их вторичное поражение, так как они берут свое начало из анастомозов ПКС. Снижение плотности ПКС, которое отвечает за метаболические потребности парафовеального слоя ГКС, подтверждается истончением ГКС, диагностируемом у пациентов с БА.

В качестве другого важного критерия нарушения микроциркуляции при БА рассматривается увеличение фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ), связанного с отложением $A\beta$ в церебральных и ретинальных капиллярах и приводящее к клеточному апоптозу и последующему выпадению сосудов. Кроме того, накопление $A\beta$ в самой сетчатке может дополнительно усугублять эти процессы, что подтверждено рядом исследований, показавших увеличение площади ФАЗ [20; 21; 24; 25].

Показана зависимость изменений микроциркуляции от стадии заболевания. Например, в доклинических стадиях БА, когда только начинается накопление $A\beta$, воспалительная реакция, сопровождаемая гипоксией, наоборот, приводит к повышению ретинального кровотока с увеличением числа микрососудов и плотности сосудов. Van de Kreeke JA и соавт. при исследовании пациентов в доклинической стадии БА, когда выявление накоплений $A\beta$ было возможно только при позитронно-эмиссионной томографии, показали увеличение плотности как ПКС с ГЛКС, так и перипапиллярных сосудов, при отсутствии изменений в площади ФАЗ [26].

Исследование состояния гемодинамики перипапиллярной сосудистой сети с помощью ОКТА [23; 25; 27] в большинстве работ не показали значимых изменений.

Например, Lahme L и соавт. сообщают о снижении плотности перипапиллярных сосудов у пациентов БА [27]. Напротив, Zabel P и соавт. не обнаружили значительных различий между пациентами с БА и контрольной группой. В соответствии с этим Zhang YS и соавт. сообщили о нормальной перипапиллярной васкуляризации у пациентов с БА [25]. Следовательно, в связи с отсутствием убедительных доказательств изменения перипапиллярного кровотока при БА, необходимо дальнейшее изучение этого вопроса.

Болезнь Паркинсона

БП является вторым по распространенности нейродегенеративным расстройством после БА. Уровень заболеваемости БП составляет 8–18 человек на 100 000 человеко-лет [28]. У мужчин распространенность и заболеваемость в 1,5–2 раза выше, чем у женщин [29], а возраст начала заболевания у женщин на 2,1 года позже, чем у мужчин, или 53,4 года против 51,3 года [30].

БП характеризуется наличием патологических отложений неправильно свернутого и фосфорилированного белка α -синуклеина, приводящих к массивной и необратимой потере дофаминергических нейронов. В последнее время сосудистые нарушения рассматриваются как возможный ключевой фактор возникновения и прогрессирования заболевания. При БП, как и при БА, обнаруживается уменьшение плотности ретинальных сосудов, причем причины могут иметь сходный характер. При изучении морфологии сосудов церебральной ткани у пациентов с БА Guan J и соавт. описали повреждение капиллярной сети, меньшее ее разветвление, образование «кластеров» эндотелиальных клеток, связанное с фрагментацией капилляров [31]. Показано уменьшение количества капилляров, их укорочение и расширение диаметра. Кроме того, Price DL и соавт. при исследовании животных моделей с БП обнаружили отложения α -синуклеина вдоль стенки кровеносных сосудов, преимущественно артерий, расположенных в ПКС [32].

Исследование Kwarong WR и соавт. при изучении состоянии ретинальной микроциркуляции на ранних стадиях БП продемонстрировало значительное снижение плотности капилляров ПКС независимо от секторов по сравнению со здоровыми контрольными субъектами того же пола и возраста [33]. Ряд исследований [33; 34] подтвердили значительное снижение плотности ПКС и, в меньшей мере, снижение плотности ГЛКС, являющегося в данной ситуации вторичным. Хотя Kwarong WR и соавт. не выявили никакой связи продолжительности или тяжести заболевания с плотностью микрососудов сетчатки, Shi S и соавт. обнаружили, что сложность ПКС отрицательно коррелирует с толщиной ГКС и ВПС, а сложность ГЛКС не связана с длительностью заболевания [34]. Это позволяет предположить, что поражение капилляров сетчатки происходит на ранней стадии каскада БП до появления клинически очевидных двигательных нарушений, под-

тверждая гипотезу о том, что повреждение микрососудов первично может вносить вклад в нейродегенеративный процесс.

Рассеянный склероз

РС — наиболее распространенное хроническое воспалительное заболевание ЦНС, поражающее более 2 миллионов человек во всем мире, отличительной особенностью и дебютом клинических проявлений является офтальмологическая симптоматика. Примерно у 25% пациентов оптический неврит (ОН) представляет собой первое проявление заболевания, а в 50% в основе патогенеза РС лежит аутоиммунное демиелинизирующее воспаление, приводящее к нейроаксональной дегенерации. При РС описывается также сосудистая дисфункция, а именно эндотелиальная, вероятно вторичная по отношению к воспалению и хроническому состоянию нарушенного венозного оттока ЦНС. Нейрональная и аксональная дегенерация приводит к снижению метаболической активности во внутренних слоях сетчатки с последующим уменьшением потребности в кислороде и кровоснабжении, что проявляется регрессом ретинальной микроциркуляции, выражающейся при ОКТА в снижении плотности ПКС и ГЛКС.

В зависимости от типа течения заболевания, может выявляться не только снижение, но и наоборот увеличение плотности ретинальной микроциркуляции. Так, при рецидивирующе-ремиттирующем течении выявляется увеличение активности и плотности ретинальных сосудов, что объясняется наличием диффузного хронического воспаления и последующего неангиогенеза, вызванного гипоксией. Это было подтверждено Jiang H и соавт., которые выявили у пациентов с ремиттирующим РС значительное увеличение объемной плотности сосудов ПКС. Кроме того, объемная плотность сосудов положительно коррелировала с продолжительностью заболевания и отрицательно с зрительными функциями [27]. Наличие ОН свидетельствует о воспалительном процессе непосредственно в области зрительного анализатора, что объясняет результаты исследования Feucht N и соавт., которые обнаружили снижение ПКС и ГЛКП только в глазах перенесших ОН [35]. Wang X и соавт. продемонстрировали, что индекс кровотока в ДЗН, представляющий собой скорость кровотока в ДЗН, измеренную с помощью ОКТА, был значительно снижен у пациентов с РС, особенно с ОН в анамнезе [36]. Но ряд последних исследований, обнаруживая снижение ПКС и ГЛКС, не выявляет достоверной связи с наличием ОН [37–39]. Учитывая вышеизложенное, вопрос о поиске ОКТА биомаркеров РС требует изучения и дальнейших исследований.

Глаукома

Глаукома — нейродегенеративное хроническое заболевание и одна из главных причин необратимой слепоты в мире, является второй по распространенности после

возрастной макулярной дегенерации [40]. Распространенность глаукомы в Европе среди лиц в возрасте от 40 до 80 лет составляет 2,93% [37]. Это группа заболеваний, характеризующаяся прогрессирующей дегенерацией ЗН с потерей ГКС и истончением СНВС. Прежде всего, из-за непосредственного воздействия ВГД, при глаукоме выявляется уменьшение плотности перипапиллярной микроциркуляции, причем более значительные капиллярные выпадения наблюдаются в областях, соответствующих перипапиллярным дефектам СНВС [42]. Toshev AP и соавт. показали более низкую перипапиллярную плотность сосудов при глаукоме по сравнению с глазами здоровых пациентов и пациентов с офтальмогипертензией, также они выявили наличие выраженной корреляции между интенсивностью кровоснабжения ДЗН и структурой СНВС [43]. Исследования Yip VC и соавт. констатировали снижение плотности сосудов как в перипапиллярной, так и в макулярной зонах, ассоциацию параметров ОКТА с частотой снижения толщины СНВС у пациентов с ПОУГ от легкой до умеренной степени тяжести, наблюдаемых по мере прогрессии заболевания [44]. Penteado RS и соавт. показали выражено более низкие значения плотности сосудов макулы у пациентов с развитыми стадиями глаукомы по сравнению с ранней глаукомой, при этом общий индекс кровотока статистически различался между стадиями глаукомы, прогрессия заболевания сопровождалась дальнейшим снижением этого параметра [45]. Так как ГКС получают свое питание из ПКС и треть их количества находится в макулярной зоне, глаукоматозные изменения выявляются и в сосудах макулярной области. Основным признаком глаукомной оптической нейропатии является снижение плотности ПКС. Следовательно изменение ПКС при сохранении нормального ГЛКС является самым ранним признаком глаукомы. Снижение плотности ПКС сигнализирует о сниженной скорости метаболизма в дисфункции ГКС до того, как они подвергнутся апоптозу.

Эти изменения были подтверждены Takusagawa и соавт., которые выявили, что макулярная область с низкой перфузией в ПКС соответствовала по форме, размеру и расположению областям обнаруживаемого истончения ГКС [46]. Spaide F и соавт. при проведении ретроспективного исследования структурных и ангиографических параметров ОКТ макулярной области при сравнении пациентов с сахарным диабетом, глаукомой и контрольной группой установили, что средний объем ГКС был значимо ниже в обеих группах исследования (0,97 и 0,87 мм³) по сравнению с контролем (1,26 мм³) и принципиально не отличался между пациентами с ПОУГ и сахарным диабетом [47]. Развитие выраженных структурных нарушений при снижении плотности сосудов в макуле или вокруг ДЗН может быть объяснено несколькими факторами: снижением перфузии ДЗН и сетчатки, которые сопровождаются более быстрым апоптозом ГКС, и тем фактом, что ОКТА позволяет получить информацию о существовании ГКС с более низкими метаболическими потребностями

и самыми начальными изменениями кровоснабжения на уровне капилляров [48]. Yamoohamadi A и соавт., которые оценивали плотность сосудов макулы и перипапиллярной области в глаукомных глазах, обнаружили ослабление кровотока как в пораженной, так и в предполагаемой интактной гемиретине. Снижение плотности сосудов было связано с показателями светочувствительности и авторы предположили, что нарушение кровотока может служить потенциальным ранним биомаркером для будущих глаукомных повреждений [49].

Заключение

Таким образом, получившая в последние годы развитие революционная идея, предполагающая репрезентацию патологии головного мозга в ткани сетчатки, основанная на таких патофизиологических механизмах развития заболеваний как отложение патологических белков, аутоиммунное воспаление и последующая гибель нейрональных клеток сетчатки привлекла внимание многих исследователей и была подтверждена полученными результатами.

При помощи неинвазивного способа ОКТА стала возможна оценка наличия и степени выраженности нарушений гемодинамики сетчатки и ЗН, лежащих в основе нейродегенеративного повреждения. Основными изменениями, диагностируемыми этим современным методом при НДЗ являются снижение перфузионной плотности капилляров ПКС и ГЛКС, снижение перипапиллярной перфузии и увеличение площади ФАЗ. Индуцированные сосудистыми изменениями патологические механизмы все еще требуют полного выяснения, и необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить связь между микрососудистым нарушением и повреждением нейронов. Выявление и идентификация точных биомаркеров необходимы для ранней диагностики и мониторинга степени нейрональной дегенерации с целью установления диагноза и своевременного начала терапии. ОКТА представляет собой быстрый, недорогой и неинвазивный метод, чувствительность и специфичность которого может быть расширена и улучшена путем интеграции его с другими методами мультимодальной визуализации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Larson EB, Langa KM. The rising tide of dementia worldwide. *Lancet*. 2008; 372: 430-432. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61003-X.
- Farkas E, Luiten PGM. Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Prog. Neurobiol.* 2001; 64: 575-611. doi: 10.1016/S0304-0082(00)00068-X.
- De La Torre JC. Critically attained threshold of cerebral hypoperfusion: Can it cause Alzheimer's disease? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000; 903: 424-436. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06394.x.
- Di Marco LY, Venneri A, Farkas E, et al. Vascular dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease — A review of endothelium-mediated mechanisms and ensuing vicious circles. *Neurobiol. Dis.* 2015; 82: 593-606. doi: 10.1016/j.nbd.2015.08.014.
- Juurink BHJ. The Evidence for Hypoperfusion as a Factor in Multiple Sclerosis Lesion Development. *Mult. Scler. Int.* 2013; 2013: 598093. doi: 10.1155/2013/598093.
- Varga AW, Johnson G, Babb JS, et al. White matter hemodynamic abnormalities precede sub-cortical gray matter changes in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2009; 282: 28-33. doi: 10.1016/j.jns.2008.12.036.
- Prusiner SB. Biology and genetics of prions causing neurodegeneration. *Annu Rev Genet.* 2013; 47: 601-623. doi: 10.1146/annurev-genet-1107-11-155524.
- Kamińska J, Koper OM, Piechal K, et al. Multiple sclerosis — etiology and diagnostic potential. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017; 71(0): 551-563. doi: 10.5604/01.3001.0010.3836.
- Riva I, Legramandi L, Rulli E, et al. Vision-related quality of life and symptom perception change over time in newly-diagnosed primary open angle glaucoma patients. *Sci. Rep.* 2019; 9: 1-11. doi: 10.1038/s41598-019-43203-9.
- Mozaffarieh M, Flammer J. New insights in the pathogenesis and treatment of normal tension glaucoma. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2013; 13: 43-49. doi: 10.1016/j.coph.2012.10.001.
- Flammer J, Orgül S, Costa VP, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog. Retin. Eye Res.* 2002; 21: 359-393. doi: 10.1016/S1350-9462(02)00008-3.
- Cheung CY, Ikram MK, Chen C, et al. Imaging retina to study dementia and stroke. *Prog. Retin. Eye Res.* 2017; 57: 89-107. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.01.001.
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, et al. Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study. *Lancet*. 2005; 366: 2112-2117. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67889-0.
- Hood DC, Raza AS, de Moraes CGV, et al. Glaucomatous damage of the macula. *Prog. Retin. Eye Res.* 2013; 32: 1-21. doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.08.003.
- den Haan J, Verbraak FD, Visser PJ, et al. Retinal thickness in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Dement. Diagnosis Assess. Dis. Monit.* 2017; 6: 162-170.
- Yu JG, Feng YF, Xiang Y, et al. Retinal nerve fiber layer thickness changes in Parkinson disease: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014; 9: e85718. doi: 10.1371/journal.pone.0085718.
- Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 7: 2011. 137-152.
- Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology*. 2000. 54: S4-S9.
- Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health*. 1998. 88: 1337-1342.
- Bulut M, Kurtuluş F, Gözkaya O, et al. Evaluation of optical coherence tomography angiographic findings in Alzheimer's type dementia. *Br. J. Ophthalmol.* 2018; 102: 233-237. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310476.
- Grewal DS, Polascik BW, Hoffmeyer G.C, et al. Assessment of differences in retinal microvasculature using OCT angiography in Alzheimer's disease: A twin discordance report. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retin.* 2018; 49: 440-444. doi: 10.3928/23258160-20180601-09.
- Zhang YS, Zhou N, Knoll BM, et al. Parafoveal vessel loss and correlation between peripapillary vessel density and cognitive performance in amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's Disease on optical coherence tomography angiography. *PLoS ONE*. 2019; 14: e0214685. doi: 10.1371/journal.pone.0214685.
- Yoon SP, Thompson AC, Polascik BW, et al. Correlation of OctA and volumetric MRI in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retin.* 2019; 50: 709-718. doi: 10.3928/23258160-20191031-06.
- O'Bryhim BE, Apte RS, Kung N, et al. Association of Preclinical Alzheimer Disease with Optical Coherence Tomographic Angiography Findings. *JAMA Ophthalmol.* 2018; 136: 1242-1248. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.3556.
- Zabel P, Kaluzny JJ, Wilkosc-Debczynska M, et al. Comparison of retinal microvasculature in patients with Alzheimer's disease and primary open-angle glaucoma by optical coherence tomography angiography. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019; 60: 3447-3455. doi: 10.1167/iov.19-27028.

26. Van De Kreeke JA, Nguyen HT, Konijnenberg E, et al. Optical coherence tomography angiography in preclinical Alzheimer's disease. *Br. J. Ophthalmol.* 2019; 104: 157-161. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314127.
27. Jiang H, Wei Y, Shi Y, et al. Altered macular microvasculature in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *J. Neuro Ophthalmol.* 2018; 38: 292-298. doi: 10.1097/WNO.0000000000000580.
28. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006. 5: 525-535.
29. Moisan F, Kab S, Mohamed F, et al. Parkinson disease male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016. 87: 952-957.
30. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, et al. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007. 78: 819-824.
31. Guan J, Pavlovic D, Dalkie N, et al. Vascular degeneration in parkinsons disease. *Brain Pathol.* 2013; 23: 154-164. doi: 10.1111/j.1750-3639.2012.00628.x.
32. Price DL, Rockenstein E, Mante M, et al. Longitudinal live imaging of retinal alpha-synuclein::GFP deposits in a transgenic mouse model of Parkinson's disease/dementia with Lewy bodies. *Sci Rep.* 2016; 6: 29523.
33. Kwapong WR, Ye H, Peng C, et al. Retinal microvascular impairment in the early stages of Parkinson's disease. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018; 59: 4115-4122. doi: 10.1167/iops.17-23230.
34. Shi C, Chen Y, Kwapong WR, et al. Characterization By Fractal Dimension Analysis of the Retinal Capillary Network in Parkinson Disease. *Retina.* 2019 doi: 10.1097/IAE.0000000000002641.
35. Feucht N, Maier M, Lepennetier G, et al. Optical coherence tomography angiography indicates associations of the retinal vascular network and disease activity in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 2019; 25: 224-234. doi: 10.1177/1352458517750009.
36. Wang X, Jia Y, Spain R, et al. Optical coherence tomography angiography of optic nerve head and parafovea in multiple sclerosis. *Br. J. Ophthalmol.* 2014; 98: 1368-1373. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304547.
37. Lanzillo R, Cennamo G, Crisculo C, et al. Optical coherence tomography angiography retinal vascular network assessment in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 2018; 24: 1706-1714. doi: 10.1177/1352458517729463.
38. Ulusoy M.O, Horasanlı B, Işık-Ulusoy S. Optical coherence tomography angiography findings of multiple sclerosis with or without optic neuritis. *Neurol. Res.* 2020; 42: 319-326. doi: 10.1080/01616412.2020.1726585.
39. Yilmaz H, Ersoy A, Icel E. Assessments of vessel density and foveal avascular zone metrics in multiple sclerosis: An optical coherence tomography angiography study. *Eye.* 2020; 34: 771-778. doi: 10.1038/s41433-019-0746-y.
40. Bourne RRA, Jonas JB, Bron AM, et al. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. *Br J Ophthalmol.* 2018 May; 102(5): 575-585
41. Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014; 121(11): 2081-90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
42. Triolo G, Rabiolo A, Shemonski N.D, et al. Optical coherence tomography angiography macular and peripapillary vessel perfusion density in healthy subjects, glaucoma suspects, and glaucoma patients. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017; 58: 5713-5722. doi: 10.1167/iops.17-22865.
43. Toshev AP, Schuster AK, Hassan SN, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of Optic Disc in Eyes With Primary Open-angle Glaucoma and Normal-tension Glaucoma. *J Glaucoma.* 2019; 28(3): 243-251. doi: 10.1097/IJG.0000000000001184.
44. Yip VCH, Wong HT, Yong VKY, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of Optic Disc and Macula Vessel Density in Glaucoma and Healthy Eyes. *J Glaucoma.* 2019; 28(1): 80-87. doi: 10.1097/IJG.00000000000010125.
45. Penteado RC, Zangwill LM, Daga FB, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Macular Vascular Density Measurements and the Central 10-2 Visual Field in Glaucoma. *J Glaucoma.* 2018; 27(6): 481-489. doi:10.1097/IJG.0000000000000964.
46. Takusagawa HL, Liu L, Ma KN, et al. Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography of Macular Retinal Circulation in Glaucoma. *Ophtalmology.* 2017; 124: 1589-1599. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.06.002.
47. Spaide RF. Measurable Aspects of the Retinal Neurovascular Unit in Diabetes, Glaucoma, and Controls. *Am J Ophthalmol.* 2019; 207: 395-409. doi: 10.1016/j.ajo.2019.04.035.
48. Richter GM, Madi I, Chu Z, et al. Structural and Functional Associations of Macular Microcirculation in the Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer in Glaucoma Using Optical Coherence Tomography Angiography *J Glaucoma.* 2018; 27(3): 281-290. doi: 10.1097/IJG.0000000000000888.
49. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Manalastas PIC, et al. Peripapillary and Macular Vessel Density in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma and Unilateral Visual Field Loss. *Ophthalmology.* 2018; 125(4): 578-587. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.10.029.