

Vztah Alzheimerovy nemoci a parametrů optické koherenční tomografie – systematický přehled

Adam Ernest¹, Ludmila Brunerová²

¹Oční klinika 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

²Interní klinika 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Úvod: Alzheimerova nemoc (AN), nejčastější příčina demence, postihuje podle odhadů 3–40 % populace hlavně vyššího věku a její incidence narůstá. Představuje velkou zátěž pro zdravotnický systém. Standardní diagnostická neurokognitivní vyšetření jsou náročná jak časově, tak finančně, proto je snaha o nalezení vhodné screeningové metody rizikových pacientů. Sítnice oka je embryologicky prodloužením mozku a lze předpokládat úzkou souvislost mezi stavem sítnice, detekovaným pomocí optické koherenční tomografie (OCT), a kognitivními funkcemi. Cílem práce bylo provést systematický přehled studií, které se zabývaly vztahem mezi tloušťkou nervových vláken sítnice (RNFL – retinal nerve fibre layer), a kognitivními funkcemi u pacientů Alzheimerovou nemocí.

Metody: Z databází PubMed a Google Scholar byly na základě zvolených klíčových slov: Optical coherence tomography, dementia, retinal nerve fibre layer, cognitive function vybrány relevantní studie, které sledovaly změny tloušťky nervových vláken sítnice pomocí OCT a jejich vztah s výskytem Alzheimerovy nemoci.

Výsledky: Do analýzy bylo zařazeno 16 studií. Většina prací konzistentně prokázala vztah mezi tloušťkou nervových vláken při OCT a výskytem Alzheimerovy nemoci. V naprosté většině studií bylo pozorováno snížení tloušťky pRNFL (papilární tloušťka nervových vláken) v horních a dolních kvadrantech, zatímco v nasálních a temporálních kvadrantech tento pokles nebyl zaznamenán. Snížení tloušťky pRNFL bylo detekováno i u pacientů s mírným kognitivním deficitem.

Závěr: Snížení tloušťky nervových vláken pomocí neinvazivního vyšetření OCT koreluje s výskytem Alzheimerovy nemoci. OCT by tak mohlo perspektivně představovat nový screeningový nástroj demence. K definitivnímu ověření však budou nezbytné rozsáhlejší studie s použitím nejmodernějších vyšetřovacích metod a softwaru.

Klíčová slova: optická koherenční tomografie, demence, kognitivní funkce, tloušťka nervových vláken.

Association of Alzheimer disease and optical coherence tomography parameters – systematic review

Abstract: Alzheimer disease (AD) as the most common cause of dementia, is affecting approximately 3–40 % of the elderly population and its incidence grows. It is a great burden for healthcare system. Standard diagnostic neurocognitive examination is time consuming and quite expensive. Therefore there is need for fast and accurate screening test. The retina of the eye is embryologically extension of the brain so it is assumed that there is correlation between status of the retina detected by optical coherence tomography and cognitive function. The aim of this study is to create a systematic review of studies which analysed correlation between retinal nerve fiber layer thickness (RNFL) and cognitive functions in patients with Alzheimer disease.

Methods: Relevant studies from PubMed and Google scholar were searched using key words: Optical coherence tomography, dementia, retinal nerve fibre layer, cognitive function. Only results of studies where RNFL was measured with OCT scan and their association with Alzheimer disease were then analysed.

Results: There were 16 studies eligible for the analysis. Most studies consistently proved association between RNFL thickness at the OCT and the presence of Alzheimer disease. In nearly every available study there is thinning of RNFL in superior and

inferior quadrants, while in nasal and temporal quadrants there was no significant thinning present.

Conclusion: So far as the results are being reviewed, there is an evidence that patients with Alzheimer disease have their retinal nerve fibre layer thickness decreased. This finding could lead to faster diagnosis of this disease and better therapeutical approach in this group of patients. There is sought for other studies with larger cohort and with modern imaging devices and software.

Key words: Optical coherence tomography, dementia, cognitive function, retinal nerve fiber layer thickness.

Úvod

Alzheimerova nemoc je chronické progresivní neurodegenerativní onemocnění vedoucí ke zhoršení kognitivních funkcí s odhadnutou prevalencí v Evropě ve věku do 70 let kolem 3 % a ve věku nad 85 let dokonce ve 25–40 %. Jedná se o nejčastější příčinu demence, jejíž výskyt roste s věkem (1). Komplexně ovlivňuje kognitivní funkce – paměť, řeč, dále funkce zrakově prostorové, poznávací (gnostické) a exekutivní. Nejvýznamnějším rizikovým faktorem je vysoký věk, ale také genetická predispozice, diabetes mellitus, hypertenze, nikotinismus, depresivní stavy, obezita a omezená fyzická aktivita (2). Vzhledem ke stárnoucí populaci představuje demence významný medicínský, společenský a ekonomický problém, který souvisí nejen s často pozdním záchytem nemoci, ale také s absencí jednoznačně účinné léčby, schopné poškození kognitivních funkcí zvrátit.

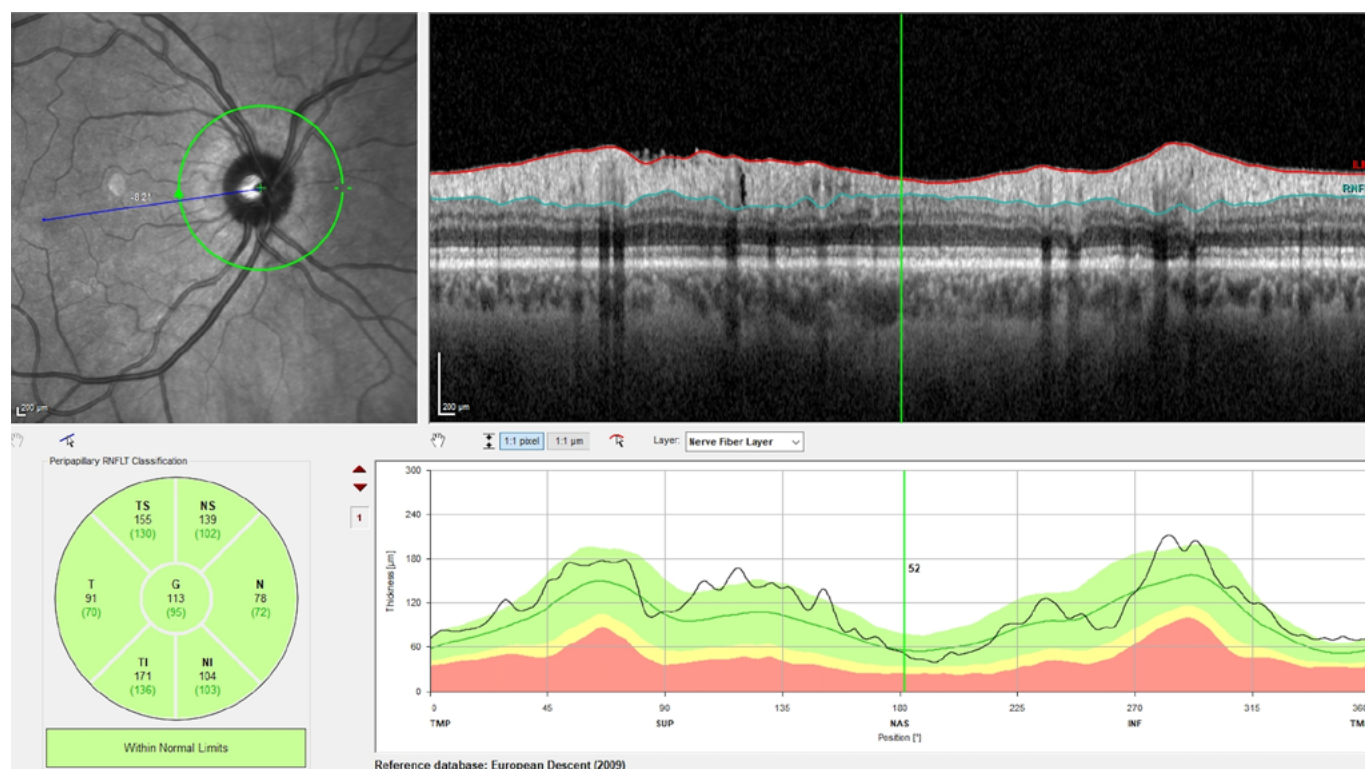
Diagnóza je stanovena na základě škály kognitivních testů a zobrazovacích vyšetření, laboratorních odběrů, případně vyšetření biomarkerů. Zejména testování kognitivních funkcí v rámci komplexního psychologického vyšetření je časově náročné. Nutné je také vzít v potaz cenu a časovou náročnost těchto vyšetření, která vyžadují zapojení dalšího zdravotnického personálu (psychologů) (3). Tato skutečnost vede k hledání nových možností jednoduchých a efektivních scree-

ningových vyšetření, která by proces diagnostiky poruchy kognitivních funkcí usnadnila a urychlila, ideálně již ve stádiích preklinických nebo počínajících změn (MCI = mild cognitive impairment).

Sítnice je anatomicky prodloužením mozku a sdílí embryologický základ s oblastmi mozku zodpovědnými za kognitivní funkce (4). Její vyšetření pomocí moderních zobrazovacích technik je velmi efektivní, neinvazivní, dostupné a relativně nenákladné. Takovou metodu představuje optická koherenční tomografie (OCT – optical coherence tomography, Obr. 1.) Jedná se o techniku neinvazivního a bezkontaktního zobrazení sítnice prakticky na mikroskopické úrovni pomocí infračerveného světla. Tato technika umožní velmi detailní zobrazení jednotlivých vrstev sítnice, včetně tloušťky nervových vláken (RNFL = retinal nerve fibre layer) a kvantifikaci jejich tloušťky. RNFL se skládá z nemyelinizovaných axonů gangliových buněk a dohromady tvoří zrakový nerv (5).

Jak vyplývá z celé řady studií, existuje vztah mezi stavem nervových vláken sítnice a úrovní kognitivních funkcí při počínající či pokročilé poruše kognitivních funkcí. U pacientů s AN dochází k atrofii gangliových buněk a tím k poklesu tloušťky RNFL. Tloušťky jednotlivých vrstev sítnice však mohou být ovlivněny nejen demencí, ale celou řadou jiných patologií sítnice (věkem podmíněná makulární degene-

Obr. 1. Měření tloušťky nervových vláken pomocí optické koherenční tomografie



race, glaukom, diabetes), proto je nezbytné vyloučit pacienty s těmito očními patologiemi.

Cílem naší práce bylo provést systematický přehled studií o vztahu mezi tloušťkou nervových vláken sítnice a stavem kognitivních funkcí.

Design studie a metodika

Parametry tohoto článku respektují pravidla pro systematické přehledy a metaanalýzy (PRISMA – The preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis) (6). Relevantní studie, publikované do května 2023, byly vyhledány v databázích PubMed a Google Scholar za použití klíčových slov: Optical coherence tomography, Alzheimer disease, retinal nerve fibre layer, cognitive function. Nalezené studie byly kriticky zhodnoceny dvěma nezávislými hodnotiteli (AE, LB). Vstupní kritéria pro zařazení do přehledu zahrnuje: 1. diagnózu Alzheimerovy nemoci na základě kritérií pro hodnocení přítomnosti AN-NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke-Alzheimer Disease and Related Disorders association) a DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition), 2. porovnání tloušťky RNFL mezi pacienty s AN a kontrolní skupinou pacientů bez neurologického a očního onemocnění, které odpovídají vyšetřované skupině pacientů věkem a pohlavím. Vylučujícími kritérii byly: 1) studie u nichž nebylo provedeno kompletní oční vyšetření včetně biomikroskopie, zhodnocení stavu makuly a papily zrakového nervu a nitroočního tlaku, 2) práce, v nichž nebyl specifikován typ nemoci a 3) studie, v nichž byl použit nejstarší typ OCT, jehož rozlišovací schopnost je velmi nízká ve srovnání s moderními přístroji a 4) studie zkoumající neoddělené i jiné typy demence než demenci u AN.

Dále proběhla analýza referencí jednotlivých prací.

Výsledky

Celkem bylo při zadání klíčových slov a analýzou referencí nalezeno 41 článků na PubMed a 73 na Google Scholar. Po zhodnocení jednotlivých studií a po odstranění duplicitních prací bylo do analýzy zařazeno 16 původních vědeckých článků (Tab. 1).

V těchto studiích bylo zkoumáno 539 pacientů s Alzheimerovou demencí, u některých byl zároveň sledován i MCI ($n = 129$) (7–11). V 1 práci byla navíc porovnávána tloušťka nervových vláken u Parkinsonovy nemoci s demencí ($n = 10$) a u demence s Lewyho tělisky ($n = 10$) (12). Skupiny pacientů podle typu demence však byly sledovány odděleně.

Ve všech studiích byl pozorován statisticky významný pokles tloušťky RNFL, konkrétně v peripapilární oblasti (pRNFL). Pouze Salobar-Garcia et al zaznamenali ve své práci s pacienty s počínající AN statisticky významné zúžení RNFL v makulární oblasti (mRNFL), naopak pRNFL bylo statisticky významně tlustší ($p < 0,05$) (13). Na pokles v makulární oblasti poukazuje i Iseri et al., ale v jejich souboru byl patrný pokles i pRNFL (14).

Výsledky jednotlivých prací se však mírně lišily zejména v lokalizaci kvadrantů s prokázanou nižší tloušťkou RNFL. Zatímco některé práce zaznamenaly celkový pokles RNFL ve všech kvadrantech (7, 9, 10, 12, 14–18), někteří autoři prokazují izolovaný pokles v horních (11, 19–22) nebo dolních kvadrantech (8). Všichni autoři se však shodují na tom, že v nasálních a temporálních kvadrantech je pokles nejméně výrazný nebo vůbec není patrný. Mei et al. ve svém souboru uvádí kromě poklesu

RNFL také významný pokles hustoty cévní pleteně (VD = vascular density) ($p < 0,05$) (18). Podobně také Garcia-Martin et al. pozorují kromě snížení tloušťky pRNFL také pokles mRNFL, vrstvy gangliových buněk (GCL = ganglion cell layer) i buněk vnitřní plexiformní vrstvy sítnice (IPL = inner plexiform layer) ($p < 0,05$) (16).

Snížení tloušťky RNFL bylo patrné i ve skupinách pacientů s MCI (7–11) a pouze u dvou studií byl patrný rozdíl mezi skupinou pacientů s MCI a pacientů s demencí u AN. Liu et al zaznamenali, že u pacientů s MCI je pokles RNFL v horních kvadrantech, zatímco u pacientů s demencí u AN je patrný signifikantní pokles RNFL i v dolních kvadrantech ($p < 0,05$) (11). Opačné změny pozorovali Kesler et al., v jejichž souboru byl pokles RNFL v dolních kvadrantech u pacientů s demencí u MCI a pokles v horních i dolních kvadrantech u pacientů s demencí u AN ($p < 0,05$) (8).

Další významný rozdíl mezi jednotlivými studiemi byl v metodice zařazení pacientů. Část autorů do analýzy zahrnuje obě oči pacientů (7, 8, 10–12, 20, 22), někteří autoři zařadili jen 1 oko každého pacienta (13–14, 16–19, 21). 2 autoři neuvádějí, kolik očí bylo do analýzy zahrnuto (9, 15). Žádná z prací však nezjistila klinicky významný rozdíl mezi očima po vyřazení pacientů s přítomnou patologií sítnice či zrakového nervu.

Diskuze

Vztah poklesu tloušťky nervových vláken a úrovně kognitivních funkcí je nesporný. Z přehledu uvedených studií je však patrné, že existuje výrazná variabilita v provedení výzkumu mezi jednotlivými studiemi (v typu OCT, sledovaných parametrech i způsobu analýzy výsledků). Není tedy možné provést spolehlivou metaanalýzu těchto prací.

- Výběr pacientů a kontrol. Osoby z kontrolních skupin odpovídaly věkem a pohlavím pacientům s neurologickým deficitem, přesto však nepodstoupily komplexní neurologické vyšetření včetně případného využití zobrazovacích metod, i když spadají do rizikové skupiny (23). Toto může ovlivnit výsledky měření, pokud nebyl zachycen pacient s již probíhajícím kognitivním deficitem.
- Zařazení do souboru byly pouze ty studie, které sledovaly vrstvu pRNFL, která přímo souvisí se zrakovým nervem. Někteří autoři také navíc sledovali mRNFL a pozorovali také pokles tloušťky této vrstvy ($p < 0,05$) (13–14). Ostatní autoři makulární tloušťku nesledovali.
- Rozdílná lokalizace (dle kvadrantů) pozorované snížené tloušťky vláken. Zatímco někteří autoři prokazují snížení tloušťky RNFL ve všech kvadrantech (7, 8, 10, 14, 20, 21), jiní pozorují pokles v izolovaných částech RNFL (8, 11, 19–22). Salobar-Garcia et al ve své skupině pacientů zaznamenali naopak nárůst tloušťky pRNFL. Příčina pozorovaných rozdílů v lokalizaci změn není jasná. Roli může hrát pokročilost postižení kognitivních funkcí. Zvažuje se také možný podíl zánětlivých změn, které v úvodní fázi AN vedou ke ztlustění nervových vláken a následně k jejich atrofii a tím snížení tloušťky nervových vláken (13). Potvrzení této hypotézy však vyžaduje delší sledovací období. Většina autorů nepozorovala rozdíl mezi skupinami pacientů s mírným a závažným kognitivním deficitem. Pouze u 2 autorů byl patrný rozdíl mezi pacienty s MCI a AN. Liu et al pozorovali u pacientů s MCI pokles jen v horních kvadrantech, zatímco u pacientů s

Tab. 1. Seznam studií zabývajících se poklesem RNFL při výskytu kognitivního deficitu

Autor	Rok	Neurologické vyšetření	AD/MCI	Sledované hodnoty na OCT vyšetření	Typ OCT	Počet pacientů /očí	Výsledky	Poznámky
Iseri et al.	2006	MMSE	AD	pRNFL, mRNFL	Stratus, Carl Zeiss, TD	14 /1	Pokles RNFL ve všech kvadrantech	Pokles v makulární i peripapilární oblasti
Berisha et al.	2007	MMSE	AD	pRNFL	Stratus, Carl Zeiss, TD	9 /1	Pokles RNFL v horních kvadrantech	Také patrný pokles CST a korespondující pokles RNFL a výsledek MMSE
Paquet et al.	2007	MMSE	AD, MCI	pRNFL	Stratus, Carl Zeiss, TD	AD 24, MCI 23 /2	Pokles RNFL ve všech kvadrantech	
Kesler et al.	2011	MMSE	AD, MCI	pRNFL	Stratus, Carl Zeiss, TD	AD 30, MCI 24, /2	Pokles RNFL v dolních kvadrantech	Pokles v horních kvadrantech jen u AD
Moreno-Ramos	2013	MMSE, MDRS	AD, LB, PD	pRNFL	Topcon 3D OCT 1000, Topcon, SD	AD 10, LB 10, PD 10 /2	Pokles RNFL ve všech kvadrantech	Čím závažnější demence, tím větší pokles RNFL
Marziani et al.	2013	MMSE	AD	mRNFL, mRNFL a GCL	Optovue, Spectralis, SD	21/ Neuvádí	Pokles RNFL ve všech kvadrantech	Manuální měření tloušťky vrstev sítnice
Kirbas et al.	2013	MMSE	AD	pRNFL	Spectral domain OCT	40 /2	Pokles RNFL v horních kvadrantech	Pacienti s počínající AD
Garcia-Martin et al.	2016	MMSE	AD	pRNFL, mRNFL, GCL, IPL, INL, OPL, ONL, RPE	Spectralis, Heidelberg engineering, SD	150 /1	Pokles pRNFL, GCL a IPL	Větší množství sledovaných parametrů
Polo V et al.	2017	MMSE	AD	pRNFL	Cirrus, Carl Zeiss, SD	24 /1	Pokles RNFL v horním kvadrantu	Mírná a středně závažná AD
Salobrar-Garcia et al.	2015	MMSE	AD	pRNFL, mRNFL	Topcon 3D OCT 1000, Topcon, SD	23 /1	Pokles mRNFL,	Ztluštění pRNFL u počínajících forem
Cunha et al.	2017	MMSE	AD	pRNFL	Spectralis, Heidelberg engineering, SD	50 /1	Pokles RNFL v horních kvadrantech i celkově	Pacienti s mírnou formou AD
Mei et al.	2021	MMSE, MOCA	AD	pRNFL, GCL, VD	Cirrus Angioplex, Carl Zeiss, AD	19 /1	Pokles RNFL ve všech kvadrantech	Také pokles GCL a VD
Oktem et al.	2014	MMSE, MOCA	AD, MCI	pRNFL	Cirrus, Carl Zeiss, SD	AD 35, MCI 35/ Neuvádí	Pokles RNFL ve všech kvadrantech	
Ascaso et al.	2014	MMSE	AD, MCI	pRNFL	Stratus, Carl Zeiss, SD	AD 18, MCI 21 /2	Pokles RNFL ve všech kvadrantech	U MCI nebyl patrný pokles RNFL pouze v temporálním kvadrantu
Jindahra et al.	2020	MOCA	AD	pRNFL, GCL-IPL	Cirrus, Carl Zeiss, SD	29 /2	Pokles RNFL v horních kvadrantech	
Liu et al.	2015	MMSE	AD, MCI	pRNFL	Stratus, Carl Zeiss, TD	AD 43, MCI 26 /2	Pokles RNFL v H kvadrantech	U pokročilé AD pokles i dolních kvadrantech

MMSE = Mini-Mental State Exam, ADAS = Alzheimer disease assessment scale, IVM = Immediate visual-spatial memory – (In Parisi et al), MDRS = Mattis dementia rating scale (In Moreno-Ramos et al), WMSR = Wechsler Memory Scale Revised logical memory I/II subtest, AD = Alzheimerova demence, MCI = Mírný kognitivní deficit (Mild cognitive impairment), pRNFL = peripapilární tloušťka nervových vláken (Retinal nerve fibre layer), mRNFL = makulární tloušťka nervových vláken, GCL-IPL = tloušťka gangliových buněk – vnitřní plexiformní vrstvy (Ganglion Cell Layer – Inner Plexiform Layer), VD = hustota cévní sítě (Vessel Density)
 OCT = Optická koherenční tomografie (Optical Coherence Tomography), SD = Spectral domain OCT, TD = Time domain OCT,

demencí u AN byl patrný pokles i v dolních kvadrantech (11). Kesler et. al prokázali ve svém souboru opačný fenomén, kde u pacientů s MCI byl pokles jen v dolních kvadrantech a u pacientů s demencí u AN i v horních kvadrantech (8). Přestože se kvadrantová lokalizace snížení tloušťky RNFL v jednotlivých pracích lišila, všichni autoři se shodují na tom, že v nasálních a temporálních kvadrantech je pokles nejméně vyjádřený nebo vůbec není patrný. V horních a dolních kvadrantech je totiž větší koncentrace axonálních svazků, které jsou náchylnější k poškození a atrofii (24).

- Vyšetření jednoho versus obou očí. Dosud nepanuje shoda, zda analyzovat (po vyloučení oční patologie) obě oči či pouze jedno

oko. Část prací zařadila do analýzy obě oči (7, 8, 10, 11, 12, 20, 22), část pouze jedno oko (13, 14, 16–19, 21). Ve studiích, které hodnotily obě oči pacientů však nebyl zjištěn významný rozdíl v tloušťce vrstev mezi očima.

- OCT a tíže kognitivního deficitu. Moreno-Ramos et al. zjistili korelaci mezi závažností kognitivního deficitu a mírou snížení tloušťky RNFL (12). Další autoři však tento fenomén nepozorují. Ve třech studiích byl také patrný významný vztah mezi výsledkem testu MMSE a mírou poklesu RNFL (9, 10, 18).
- Heterogenita panuje mezi tíží kognitivního deficitu pacientů zařazených do studií s OCT. Někteří autoři sledovali pouze mírnou formu AN. Cunha et al. měli ve svém souboru pacienty s MMSE

21–26 (17). Salobar-Garcia hodnotil pacienty s mírným kognitivním deficitem podle škály klinického posouzení demence (CDR = clinical dementia rating) (13). Berisha rozdělil pacienty do 2 skupin: Pacienti s AN s průměrnou hodnotou testu MMSE 24 bodů. Kontrolní skupina pacientů měla průměrný výsledek testu 29 bodů (19). Jiní autoři rozdělili pacienty do 3 skupin: MCI, mírná AN a středně pokročilá AN. V žádné práci však není uvedena přesná definice jednotlivých skupin (7–11, 21). Zbývající autoři neuvádějí tíži poškození kognitivních funkcí vůbec (12, 14, 15, 16, 18, 20, 22).

■ OCT vstupní kritéria: Vzhledem k významným rozdílům v kvalitě získaných výsledků mezi jednotlivými OCT přístroji jsme jako vyklučující kritérium zvolili nedefinovaný nebo starší typ OCT, který pracuje na principu interferometrie a má významně nižší úroveň rozlišení, neumožňující kvalitní kvantitativní analýzu jednotlivých vrstev sítnice (25). V analýze jsme ponechali pouze studie s moderním softwarem (Time Domain nebo Spectral Domain zobrazením), jejichž výsledky jsou mezi sebou srovnatelné (26).

Mezi největší limitace hodnocených studií patří 1) malá velikost souboru; k definitivnímu potvrzení vztahu mezi tloušťkou nervových vláken a úrovní kognitivního deficitu bude třeba použít rozsáhlejší soubory, 2) omezený počet prací, sledujících vztah mezi tloušťkou nervových vláken a závažnosti kognitivního deficitu.

V současné době probíhá zejména analýza tloušťky RNFL u pacientů s AN, nicméně je k dispozici málo článků zaměřených na sledo-

vání tloušťky nervových vláken u jiného typu demence – demence u Parkinsonovy choroby (12) či vaskulární demence, například u diabetu (27, 28). Není zaznamenán rozdíl mezi jednotlivými diagnózami v úrovni poškození tloušťky nervových vláken.

Závěr

Měření tloušťky nervových vláken a dalších parametrů pomocí optické koherenční tomografie představuje potenciálně perspektivní screeningový nástroj na detekci počínající či rozvinuté demence. Z uvedených výsledků je patrný vztah mezi změnami kognitivních funkcí a nálezem na OCT. Výhoda OCT oproti běžným metodám screeningu kognitivních funkcí je jednoduchost a rychlost jeho provedení, nevyžadující zdravotnický personál. Analýza probíhá pomocí softwaru a rozvoj umělé inteligence by mohl tuto analýzu ještě zjednodušit. V současné době disponuje OCT zařízením každá větší oční klinika či oddělení a i velká část ambulantních oftalmologů. Jedná se o rutinně používané zařízení k analýze sítnicových i jiných změn, které indikuje oftalmolog. Časný záchyt demence by mohl díky včasnému zahájení léčby redukovat socioekonomickou zátěž této závažné diagnózy. OCT se tedy jeví jako slibná screeningová metoda kognitivních dysfunkcí, nicméně jeho postavení ve screeningu bude nutné objasnit na základě rozsáhlejších studií.

Práce byla podpořena Cooperatio 37 a MH CZ – DRO („Kralovské Vinohrady University Hospital – FNKV, 00064173“).

LITERATURA

- Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(11):1106-1125. doi: 10.2174/1570159X18666200528142429. PMID: 32484110; PMCID: PMC7709159.
- Brejijeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020 Dec 8;25(24):5789. doi: 10.3390/molecules25245789
- Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease. *BMJ*. 2009 Feb 5;338:b158. doi: 10.1136/bmj.b158. Erratum in: *BMJ*. 2009 Apr 1. doi: 10.1136/bmj.b1349.
- Patton N, Aslam T, Macgillivray T, et al. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat*. 2005 Apr;206(4):319-48. doi: 10.1111/j.1469-7580.2005.00395.x.
- Galetta KM, Calabresi PA, Frohman EM, et al. Optical coherence tomography (OCT): imaging the visual pathway as a model for neurodegeneration. *Neurotherapeutics*. 2011 Jan;8(1):117-32. doi: 10.1007/s13311-010-0005-1
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
- Paquet C, Boissonnot M, Roger F et al. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2007 Jun 13;420(2):97-9. doi: 10.1016/j.neulet.2007.02.09
- Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD, et al. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011 Sep;113(7):523-6. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.02.014
- Oktem EO, Derle E, Kibaroglu S, et al. The relationship between the degree of cognitive impairment and retinal nerve fiber layer thickness. *Neurol Sci*. 2015 Jul;36(7):1141-6. doi: 10.1007/s10072-014-2055-3
- Ascaso FJ, Cruz N, Modrego PJ, et al. Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an optical coherence tomography study. *J Neurol*. 2014 Aug;261(8):1522-30. doi: 10.1007/s00415-014-7374-z. Epub 2014 May 21
- Liu D, Zhang L, Li Z, et al. Thinner changes of the retinal nerve fiber layer in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *BMC Neurol*. 2015 Feb 21;15:14. doi: 10.1186/s12883-015-0268-6
- Moreno-Ramos T, Benito-León J, Villarejo A, et al. Retinal nerve fiber layer thinning in dementia associated with Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2013;34(3):659-64. doi: 10.3233/JAD-121975
- Salobar-Garcia E, Hoyas I, Leal M, et al. Analysis of Retinal Peripapillary Segmentation in Early Alzheimer's Disease Patients. *Biomed Res Int*. 2015;2015:636548. doi: 10.1155/2015/636548. Epub 2015 Oct 18
- Iseri PK, Altınas O, Tokay T, et al. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol*. 2006 Mar;26(1):18-24. doi: 10.1097/01.wno.0000204645.56873.26
- Marziani E, Pomati S, Ramolfo P, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer thickness in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Sep 5;54(9):5953-8. doi: 10.1167/iov.13-12046
- Garcia-Martin E, Bambo MP, Marques ML, et al. Ganglion cell layer measurements correlate with disease severity in patients with Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol*. 2016 Sep;94(6):e454-9. doi: 10.1111/aos.12977
- Cunha JP, Proença R, Dias-Santos A et al. OCT in Alzheimer's disease: thinning of the RNFL and superior hemiretina. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Sep;255(9):1827-1835. doi: 10.1007/s00417-017-3715-9
- Mei X, Qiu C, Zhou Q, et al. Changes in retinal multilayer thickness and vascular network of patients with Alzheimer's disease. *Biomed Eng Online*. 2021 Oct 3;20(1):97. doi: 10.1186/s12938-021-00931-2
- Berisha F, Fekete GT, Trempe CL et al. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 May;48(5):2285-9. doi: 10.1167/iov.06-1029
- Kirbas S, Turkiylmaz K, Anlar O et al. Retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol*. 2013 Mar;33(1):58-61. doi: 10.1097/WNO.0b013e318267fd5f
- Polo V, Rodrigo MJ, Garcia-Martin E, et al. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Alzheimer's disease. *Eye (Lond)*. 2017 Jul;31(7):1034-1041. doi: 10.1038/eye.2017.23
- Jindahra P, Hengsirir N, Witoonpanich P, et al. Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Layer Thickness in Alzheimer's Disease Using Optical Coherence Tomography. *Clin Ophthalmol*. 2020 Oct 2;14:2995-3000. doi: 10.2147/OPTH.S276625
- Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011 Sep;10(9):819-28. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70072-2
- Alber J, Goldfarb D, Thompson LI, et al. Developing retinal biomarkers for the earliest stages of Alzheimer's disease: What we know, what we don't, and how to move forward. *Alzheimers Dement*. 2020 Jan;16(1):229-243. doi: 10.1002/alz.12006.

25. Jones AL, Sheen NJ, North RV, et al. The Humphrey optical coherence tomography scanner: quantitative analysis and reproducibility study of the normal human retinal nerve fibre layer. *Br J Ophthalmol*. 2001 Jun;85(6):673-7. doi: 10.1136/bjo.85. 6. 673
26. Choe S, Jang M, Kim YK, et al. Clinical usefulness of layer-by-layer deviation maps of Spectralis OCT: comparison with Cirrus OCT. *Br J Ophthalmol*. 2022 Aug 24;bjophthalmol-2022-321054. doi: 10.1136/bjo-2022-321054
27. Fickweiler W, Wolfson EA, Paniagua SM, et al Association of Cognitive Function and Retinal Neural and Vascular Structure in Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Mar 25;106(4):1139-1149. doi: 10.1210/clinem/dgaa921
28. Brunerová L, Raudenská J, Sotorník R, et al. Letter to the Editor from Brunerová et al: „Association of Cognitive Function and Retinal Neural and Vascular Structure in Type 1 Diabetes“. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jul 13;106(8):e3281-e3282. doi: 10.1210/clinem/dgab350.