

基于眼部影像的神经退行性疾病分析研究进展

邱奥望¹, 徐秋卓², 顾晨烽¹, 张泽天², 王钥萱², 柯晓燕³, 陈 强², 张薇玮¹

引用: 邱奥望, 徐秋卓, 顾晨烽, 等. 基于眼部影像的神经退行性疾病分析研究进展. 国际眼科杂志 2022;22(6):941-945

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 61671242, 81771478)

作者单位:¹(210029) 中国江苏省南京市, 南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院;²(210094) 中国江苏省南京市, 南京理工大学计算机科学与工程学院;³(210029) 中国江苏省南京市, 南京医科大学附属脑科医院儿童心理卫生研究中心

作者简介: 邱奥望, 博士, 主治医师, 讲师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 张薇玮, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. ww_zhang_nj@yeah.net; 陈强, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 医学图像处理. chen2qiang@njust.edu.cn

收稿日期: 2021-08-24 修回日期: 2022-04-28

摘要

由于视网膜与视神经的发展起源于大脑, 因此具有类似大脑的结构和功能特性。研究中枢视神经系统疾病在视网膜上的表现有利于探索脑眼的互动机制。作为中枢神经系统的延伸, 视网膜包含神经节细胞, 其轴突形成视神经并进入中枢神经系统。因此, 视网膜在结构性、功能性上可作为神经退行性疾病的观察镜像。随着成像技术的发展, 光学相干断层(血流)成像技术以其易操作、低成本的特性成为眼科临床诊断的主流工具。近年来, 探寻神经退行性疾病, 尤其是阿尔兹海默症、帕金森病和多发性硬化等疾病, 在眼部光学相干断层图像中生物标记逐渐成为一个新兴研究方向。本文归纳总结了近十年来基于视网膜影像的神经退行性疾病分析研究进展, 并进行了展望, 为后续研究提供铺垫和启发。

关键词: 神经退行性疾病; 光学相干断层成像; 光学相干断层血流成像; 神经眼科学; 生物标记

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.6.11

Ocular images for neurodegenerative disease analysis

Ao-Wang Qiu¹, Qiu-Zhuo Xu², Chen-Feng Gu¹, Ze-Tian Zhang², Yue-Xuan Wang², Xiao-Yan Ke³, Qiang Chen², Wei-Wei Zhang¹

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 61671242, 81771478)

¹The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University; Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China;

²School of Computer Science and Engineering, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094, Jiangsu Province, China; ³Children's Mental Health Research Center, the Affiliated Brain Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Wei-Wei Zhang. The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University; Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. ww_zhang_nj@yeah.net; Qiang Chen. School of Computer Science and Engineering, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094, Jiangsu Province, China. chen2qiang@njust.edu.cn

Received: 2021-08-24 Accepted: 2022-04-28

Abstract

• Retina and optic nerve both originate in brain, therefore they have the similar structure and functional characteristics of the brain. Exploring the performance of the central optic nervous disorder on the retina will be beneficial to uncovering the interaction mechanism between brain and eye. As an extension of the central nervous system, the retina contains ganglion cell, a special neuron, whose axon form the optic nerve and has access into the central nervous system. Therefore, the retina can be used as a mirror reflecting neurodegenerative diseases structurally and functionally. With the development of imaging technology, optical coherence tomography (angiography) has become the mainstream tool for ophthalmological clinical diagnosis due to its easy operation and low cost. In recent years, discovering biomarkers of neurodegenerative diseases, especially Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis and so on, in the retinal optical coherence tomography images has gradually become an emerging research direction. In this review, we summarized the research progress of neurodegenerative diseases analysis based on the retinal images in the past decade, and provide a prospect to inspire further research as far as possible.

• KEYWORDS: neurodegenerative diseases; optical coherence tomography; optical coherence tomography angiography; neuro-ophthalmology; biomarkers

Citation: Qiu AW, Xu QZ, Gu CF, et al. Ocular images for neurodegenerative disease analysis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(6):941-945

0 引言

神经退行性疾病是由大脑或脊髓神经元或其髓鞘的丧失所致, 随着时间的推移而恶化, 最终出现功能障碍。典型的神经退行性疾病包括阿尔兹海默症 (Alzheimer disease, AD)、帕金森病 (Parkinson disease, PD)、亨廷顿病 (Huntington disease, HD)、肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 和多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 等。神经退行性疾病发病所伴随的病理变化是不可逆的, 治疗只能减缓疾病的发展, 不能从根本上逆转神经

网络的损伤。因此,对于神经退行性疾病应尽量做到早诊断、早治疗,防止疾病进一步发展。

在胚胎发育时期,视网膜和视神经自中脑延伸,因此两者都是中枢神经系统的一部分。光线进入眼睛,被视网膜最外层的光感受器细胞捕捉,从而触发神经信号级联,信号最终到达视网膜神经节细胞,其轴突形成视神经纤维,汇聚于视神经。视神经由三层脑膜(硬脑膜、蛛网膜、软脑膜)延续而来的鞘膜包裹,传导视觉冲动至丘脑的外侧膝状体核和中脑的上丘,并进一步传递信息到更高层次的视觉处理中心,使人类能够通过视觉感知世界^[1]。因此,作为中枢神经系统的延伸,视网膜可呈现与大脑和脊髓相关的结构性、功能性病理反应。

目前,光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)技术发展迅速,其低成本、易操作的特性为研究眼部影像指标提供了便利。OCT成像是一种利用光的干涉现象观察生物组织的断层成像技术,该技术利用弱相干光干涉的基本原理,检测生物组织不同深度层面对入射弱相干光的后向反射或后向散射能力,由此产生明暗灰阶变化的OCT图像^[2]。然而,传统结构OCT无法直接提供血流信息,为此,光学相干断层血流成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)通过测量连续横断面扫描中反射OCT信号幅度的变化而生成血流信息^[3]。结构OCT和OCTA数据可被同时获取,并叠加可视化显示,有助于医生观察视网膜异常和病变纵深方向的详细信息。

已有研究表明:神经退行性疾病患者的视网膜OCT和OCTA图像存在变化,而且这些变化通常先于脑部症状出现,因此眼科检查或可成为神经退行性疾病早期诊断的重要工具^[4]。本文主要介绍近十年探寻神经退行性疾病视网膜生物标记取得的研究进展,主要包括结构性指标和功能性指标,同时指出现有研究存在的局限性,并对脑眼联合分析未来发展方向给出建议。

1 眼底结构性指标与神经退行性疾病的相关性研究

视网膜内的神经细胞轴突没有髓鞘,因此视网膜组织结构不受髓鞘干扰,使得视网膜成为观测神经退行、保护甚至自我修复的理想结构^[5]。OCT技术近年来快速发展,其中频域OCT(spectral-domain OCT, SD-OCT)作为一种可三维成像、非侵入式、速度快、高分辨率的成像模式,已被广泛应用于辅助诊断眼底病的临床工作中。该模式能够提供丰富的视网膜横断面层结构信息,有助于临床医生观察视网膜、脉络膜的结构变化。目前,视网膜的结构指标以层厚度为主,层结构因包含神经元而成为重要研究对象。除此之外,中心凹形态等指标也可用于衡量结构特征。接下来,我们分别从视网膜、脉络膜层厚度和中心凹形态指标分析神经退行性疾病。

1.1 视网膜和脉络膜层厚度与神经退行性疾病的相关性研究

1.1.1 MS MS是一种因炎症导致中枢神经系统不同区域髓鞘脱失的慢性神经退行性疾病。高达50%的MS患者存在视力丧失的症状,且大多数情况下,视力损伤是伴随病程发展的:随着时间的推移,视神经轴突由于脱髓鞘作用发生退行性变性,在OCT视网膜图像上反映为视乳头旁神经纤维层、神经节细胞-内丛状层(ganglion cell and inner plexiform, GCIP)变薄^[6-7]。此外,在相当大比例的

MS患者中,内核层较正常人有增厚现象($P=0.003$),这一现象或许表明炎症过程先于神经变性^[8]。Saidha等^[5]为探究MS(分为进展型MS和复发缓解型MS)视网膜层结构与脑结构萎缩的对应关系进行了长达4a的纵向研究。研究表明:和正常人比,MS患者的GCIP萎缩与全脑尤其是灰质的阶段性变化趋势一致,在进展型MS患者中尤其显著($P<0.001$)。OCT不仅可用于临床跟踪患者视网膜变化,还可作为研究神经保护与修复疗法的观察工具。

1.1.2 AD AD是一种可引发认知障碍的神经退行性疾病,是老年痴呆症的主要原因。在眼部亦可观察到 β 淀粉样蛋白(A β)异常沉积这一AD典型表现^[9]。在AD发病前,患者通常经历轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI),在此期间认知功能下降,但患者仍有生活自理能力。事实上,MCI患者存在视神经和视网膜神经纤维层的退化现象^[10]。AD患者内层视网膜变薄,在长病程患者中更加显著($P<0.05$)。由于视网膜神经节细胞凋亡和轴突退化,视神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)和神经节细胞层厚度与AD病程及严重程度呈负相关关系($r=-0.435, P=0.022; r=-0.389, P=0.043$)^[11],或可作为AD严重程度的度量指标。

1.1.3 前部缺血性视神经病变 前部缺血性视神经病变(anterior ischaemic optic neuropathy, AION)可分为动脉炎性(arteritic AION, A-AION)和非动脉炎性(non-arteritic AION, NA-AION)。A-AION是由动脉管腔内的炎症引起的;NA-AION与炎症无关,通常发生在高血压、糖尿病、高胆固醇血症等心血管疾病患者之间。Akbari等^[12]对单侧NA-AION患者进行前瞻性比较研究,在患病后1mo检测到GCIP变薄(平均内外GCIP层厚度分别为 62.8 ± 14.6 和 $53.9\pm 7.2\mu\text{m}$),并持续3mo,且GCIP先于RNFL变薄。

1.1.4 PD PD是一种影响中枢神经系统基底神经节的疾病,其中多巴胺作为神经递质起核心作用。在视网膜中,多巴胺也是调节各种视觉过程的关键物质,因此许多研究尝试探究RNFL厚度变化与PD严重程度之间的关系。综合评估不同数据集的合理性后得出PD患者RNFL厚度较正常人变薄($P=0.0005$)的结论^[13]。此外,针对内层视网膜各层厚度以及脉络膜厚度的研究结论有争议性或尚需验证^[14-17]。进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)和多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)是PD的变种。PSP研究^[15]揭示了黄斑区体积整体减小、旁中心凹区RNFL厚度变薄(减少4.1%)等现象。Schneider等^[16]发现PSP患者的外丛状层(outer plexiform layer, OPL)和外核层(outer nuclear layer, ONL)同时变薄,且OPL/ONL体积比在区分PSP和MSA方面高度敏感(敏感性88%,特异性91%)。MSA的综合分析^[18]指出RNFL在上下侧以及鼻侧较正常人显著变薄($P<0.0001$),该发现可作为区分PD和MSA的依据。

1.1.5 ALS ALS是一种影响上下运动神经元的罕见神经退行性疾病。Rojas等^[19]对早期ALS患者进行前瞻性研究,评估了患者在初始时间节点和6mo后随访时的OCT视网膜图像表现。结果表明,ALS患者黄斑区内层视网膜颞侧和下侧厚度增加,6mo后随访的RNFL厚度变薄,并且与病变严重程度呈弱相关关系。

1.1.6 HD HD是由于人类4号染色体上的Huntington基

因发生变异而导致的遗传性神经退行性疾病,其症状主要表现为人格变化、痴呆症和舞蹈症。研究结果表明 HD 患者颞侧和上侧 RNFL 变薄、黄斑区厚度减小^[20-22]。

1.2 中心凹形态与 PD 的相关性研究 中心凹形态一般由凹坑的宽度和深度描述。Spund 等^[23]通过重建中心凹三维拓扑结构,测量分析了 PD 患者的视网膜中心凹形态,结果表明:PD 患者中心凹厚度变薄,通过观察总体平均中心凹三维拓扑结构,可见中心凹坑部变宽,该发现也许可作为 PD 的生物标志。Miri 等^[24]以内层视网膜旁中心凹与中心凹厚度比量化凹坑深度,比值越接近 1 表示凹坑越浅,PD 患者的中心凹深度显著浅于正常对照组,且内层视网膜旁中心凹与中心凹厚度比与帕金森评级和病程强相关($r = -0.564, P = 0.0001$)。

综上所述,基于眼底结构性指标的神经退行性疾病分析主要利用视网膜层厚度和中心凹形态进行相关性分析,脉络膜层的厚度分析还较少,且结论尚需进一步验证;后续可以考虑利用更多更全面的眼底结构性指标进行神经退行性疾病分析,包括增加对视网膜视盘区的结构性指标的分析,如杯盘比等。

2 眼底功能性指标与神经退行性疾病的相关性研究

大脑和视网膜血管在解剖学上是相互关联的,因此具有相关的功能特征^[25-26]。分频幅去相关血流成像可对血流信息进行量化,通常 OCTA 的 en face 图像有助于医生识别血管形态和血管网异常。En face 血流成像是通过投射剖面在特定深度范围内的血流信息产生的,通常采用最大或者平均去相关值。这个投射过程就是将三维的血流成像转变为更易直观理解的二维图像。血流密度在最大去相关血流图上确定,在选定区域以血管和微血管系统所占面积的百分比计算。另外,中心凹无血管区(foveal avascular zone, FAZ)面积、血管分形维数(fractal dimension, FD)等指标也被用于量化血流指标。接下来,我们分别从血流密度、FAZ 面积和 FD 指标分析神经退行性疾病。

2.1 血流密度与神经退行性疾病的相关性研究

2.1.1 MS MS 的 OCTA 表现为旁中心凹与视神经乳头区域血流密度较正常人显著降低($P = 0.004$)^[27-28]。Lanzillo 等^[29]进一步研究了 OCTA 参数与扩展残疾状态量表和多发性硬化症严重程度评分的关系,发现血流密度与扩展残疾状态量表负相关($r = -0.268, P = 0.007$)。目前尚未明确视网膜和视神经血流密度降低的原因,但存在病理机制假设称神经节细胞轴突死亡和随之而来的视网膜萎缩导致代谢需求减少,从而视网膜和视神经的血液供应也相应减少^[27]。另一假设称炎症脱髓鞘过程直接影响视神经和视网膜血管内皮的完整性,导致血流量减少。但这些假设还未被验证^[30]。

2.1.2 AD AD 患者大脑和眼部能观察到相似的 $A\beta$ 异常沉积现象^[9],同时两个部位具有相似的血管网结构,因此有研究提出假设:视网膜血管网的变化可作为 AD 病情的指标^[11]。 $A\beta$ 斑块沉积对视网膜层和血管施压,导致血流减少、缺氧、葡萄糖等营养物质缺乏。缺氧状态下视网膜通过产生血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factors, VEGF),试图促进血管生成并重新建立其血液供应通道。然而 VEGF 受到斑块形成的屏障阻碍,无法到达邻近的健康视网膜,缺血状态并不能得到改善。因此,脉

络膜层血管丛的血流密度较之正常对照组显著降低($P < 0.001$)^[31]。 $A\beta$ 斑块在各处聚集对视网膜血管网产生了压力约束,使得中心凹无血管区较正常人显著扩大($P = 0.001$)^[31]。血流减少最终导致视网膜细胞凋亡,层结构变薄。研究发现,神经疾病与视网膜血管的改变相关^[32]。有研究提出假设:由于浅层大血管较多,对沉积的 $A\beta$ 斑块的敏感程度小于深层血管网^[33]。

2.1.3 遗忘性轻度认知障碍 遗忘性轻度认知障碍(amnesic mild cognitive impairment, aMCI)患者中,单域 aMCI 组较之正常对照组无显著差异,多域组较之对照组血流密度较低($P < 0.001$);MD 组与 SD 组浅层血管丛血流密度较低($P < 0.001$)^[34]。

2.1.4 AION AION 的两个子类 A-AION 和 NA-AION 的 OCTA 无差别地表现为视盘区域血流密度下降($P < 0.01$)^[35]。在 NA-AION 患者中,血流减少的程度与外周视野缺失和视力下降程度紧密相关($P < 0.05$)^[36]。

2.1.5 视盘水肿 颅高压导致的视盘水肿不仅会损害患者的视力,更会威胁患者的生命。然而通过检眼镜检查法区分真假性视盘水肿有相当大的挑战性,Fard 等^[37]论证了较之假性视盘水肿(pseudo-papilloedema),真性水肿具有较大的 OCTA 整体成像密度以及鼻侧环视乳头密度,在视盘水肿等级为一、二的阶段尤其明显。在等级三、四阶段时,该特征不再具有区分度。该观察说明眼部血流参数在区分早期真假性视盘水肿这一诊断难题上具有重要价值。

2.1.6 PD PD 目前在视网膜血流密度方面的研究较少,在 Kwapong 等^[38]进行的小型前瞻性研究中,视网膜大部分区域血流密度降低,且浅层血管丛的血流密度降低与 IPL、神经节细胞层变薄具有强相关性($r = 0.062, P = 0.032$)。目前尚未有关于 PD 变种 PSP 和 MSA 的视网膜血流密度研究。

2.1.7 糖尿病视网膜病变 糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)曾经只被视作糖尿病的微血管并发症,但是最近的研究给出了一种假设:DR 是一种更加复杂的病症,神经退行性变化在其中(尤其是在 DR 初期)有着关键作用^[39-46]。视网膜血管网不受自主神经系统支配,因此它高度依赖于神经血管单元的内部稳态机制控制视网膜中的血流^[47-48]。在 DR 初期,神经血管单元的维稳作用被损害:血视网膜屏障(blood retinal barrier, BRB)分解、血管收缩和微血管血流动力学反应改变(神经血管耦合受损)是早期微血管异常的主要特征^[39-46]。神经元的丧失和神经胶质功能障碍参与了 BRB 的破坏,血管收缩和神经血管耦合受损;谷氨酸的积累和神经保护因子的缺失会触发 VEGF 的激活,这在 BRB 的破坏中起到关键作用^[3,43,49]。另外,有一项值得关注的 DR 研究^[50-51]表明,2 型糖尿病和阿尔兹海默症的视网膜神经退行病理机制具有相似性,但该假说仍需要更大规模的实验验证。

2.1.8 伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病 伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)是一种单基因遗传性脑小血管病,是由位于人类 19 号染色体短臂上的 Notch-3 基因突变所致。由于视网膜和脑血管网的形态相似性,研究主要集中于 CADASIL 患者视网膜与脑血流变化方面的关联。CADASIL 患者黄斑区深层

血管丛的血流量减少,但视觉神经头、脉络膜毛细血管丛以及浅层血管丛未受影响^[52]。

2.1.9 沃尔弗拉姆综合征 沃尔弗拉姆综合征(Wolfram Syndrome)是一种临床表现为尿崩症、糖尿病、听力损失等的罕见神经退行性疾病^[53]。病例报告称视乳头周围的毛细血管丛和浅层毛细血管丛血流密度降低,并与对应的RNFL变薄具有相关性^[53-54]。

综上所述,基于视网膜功能性指标的神经退行性疾病分析主要利用视网膜黄斑区和视神经头区域的血流密度和FAZ面积等进行相关性分析,但未区分动静脉的血流密度,也没有考虑FAZ的体积等参数。后续研究可以对视网膜血流密度进行更细致更全面的分析。

2.2 FAZ面积和FD与神经退行性疾病的相关性研究

FAZ由黄斑中央相互连接的毛细血管环绕而成,对缺血高度敏感,因此其面积可作为一些病理过程的指示物^[55]。例如,AD患者的FAZ较正常人明显扩张($P=0.002$)^[31,56],与血流密度显著降低有对照关系。此外,aMCI患者FAZ也有扩张变化^[34]。

血管的分形维度(fractal dimensions,FD)衡量了血管网分支结构的复杂程度。具体计算方式为:将骨架化之后的二值血管图分为若干小盒,若小盒中包含血管骨架,则计入含血管小盒。此后以不同的小盒尺寸重复该过程,最后,绘制含血管小盒总数关于小盒尺寸的线性回归直线,其斜率即为FD。Miri等^[24]利用图像处理工具ImageJ的标准盒计数法测量了帕金森患者的黄斑区血管FD,统计结果表明FD与正常对照组无差异。Ma等^[57]利用深度学习对AD患者的OCTA数据进行血管丛分割,并在二值分割结果上计算FD。实验结果表明,AD组的浅层、深层和黄斑整体血管丛FD较之正常对照组显著降低($P<0.05$)。

3 总结与展望

视网膜以神经元和轴突的形式与大脑在生理结构与功能上的具有联系。通过研究神经系统疾病在视网膜眼睛中的表现,可以了解神经退行性疾病发生的机制和过程,并协助诊断中枢神经系统疾病。脑眼联合研究尚在起步阶段,对于临床数据的获取、处理和分析存在一定的局限性。(1)在数据获取层面,“质”和“量”都有待改善。“质”是指数据的成像质量。考虑到神经系统疾病患者的认知能力退化,在成像时患者难以配合医师,因此成像质量较低,不利于后续处理。“量”是指数据体量。目前脑眼联合研究的数据量偏少,得出的结论常常出现争议。Bulut等^[31]在分析其研究局限性时指出,OCTA成像较SD-OCT成像花费时间较长,从而产生较多伪影,限制了成像数据的后续使用,这也是研究数据量较少的原因之一。(2)在数据处理层面,定量参数的多样性有待扩充。目前临床研究的参数指标来源大多为成像设备内置处理软件,参数的广度和深度受到软件限制:广度上,内置软件目前大多提供的结构参数为层厚度,功能参数为血流密度,这也是目前相关文献中占主导地位的两类参数。目前有些研究尝试运用图像处理技术探索更多样的定量参数,例如中心凹宽度,视网膜血管分形维度等。通过学科交叉,未来还可以挖掘和利用更宽广可拓展的参数指标。深度上,参数指标本身的抽象性和综合性有待加强。已有文献通常将层厚度或血流密度与病程或疾病严重程度等指标做线性回归,分析其相关性。参数指标之间往往存在一

定程度的关联,同时神经退化过程往往是复杂且多因素的,利用这种关联可以生成“合成式”指标,该指标更为抽象、综合,或可作为敏感程度更高的参数指标。(3)在数据分析层面,统计结论需要更大规模的前瞻性比较研究支持与验证。目前研究多为回顾性横断研究,结论受群体差异影响较大;少有大规模数据的纵向研究,对于疾病的进程变化研究较少。大规模前瞻性研究需要对大量患者定期随访,该过程耗时耗力,且需要多方配合,具有巨大的挑战性。

脑眼联合研究方兴未艾。考虑到神经退行性疾病的病理生理复杂性,通过脑眼多模态联合分析能够获得更加有效的影像指标,从而促进神经退行性疾病的早期筛查。通过多器官多模态联合、多领域多学科交叉,眼科影像指标可与中枢神经系统临床检查标准相结合,成为更综合有效的临床诊疗手段,从而造福人类健康。

参考文献

- 1 DeBuc DC, Somfai GM, Szatmáry G, *et al*. Seeing the brain through the eye: what is next for neuroimaging and neurology applications. *OCT and Imaging in Central Nervous System Diseases*. Switzerland: Springer International Publishing 2020;55-82
- 2 Huang D, Swanson EA, Lin CP, *et al*. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254(5035):1178-1181
- 3 Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, *et al*. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res* 2018;64:1-55
- 4 Rasmussen R, Matsumoto A, Dahlstrup Sietam M, *et al*. A segregated cortical stream for retinal direction selectivity. *Nat Commun* 2020;11(1):831
- 5 Saidha S, Al-Louzi O, Ratchford JN, *et al*. Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: a four-year study. *Ann Neurol* 2015;78(5):801-813
- 6 Ratchford JN, Saidha S, Sotirchos ES, *et al*. Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning. *Neurology* 2013;80(1):47-54
- 7 Talman LS, Bisker ER, Sackel DJ, *et al*. Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;67(6):749-760
- 8 Saidha S, Sotirchos ES, Ibrahim MA, *et al*. Microcystic macular oedema, thickness of the inner nuclear layer of the retina, and disease characteristics in multiple sclerosis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2012;11(11):963-972
- 9 Snyder PJ, Johnson LN, Lim YY, *et al*. Nonvascular retinal imaging markers of preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)* 2016;4:169-178
- 10 Kesler A, Vakhpova V, Korczyn AD, *et al*. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113(7):523-526
- 11 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;94(6):e454-e459
- 12 Akbari M, Abdi P, Fard MA, *et al*. Retinal ganglion cell loss precedes retinal nerve fiber thinning in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2016;36(2):141-146
- 13 Yu JG, Feng YF, Xiang Y, *et al*. Retinal nerve fiber layer thickness changes in Parkinson disease: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(1):e85718
- 14 Balk LJ, Petzold A, Oberwahrenbrock T, *et al*. Distribution of retinal layer atrophy in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. *Am J Ophthalmol* 2014;158(4):845
- 15 Chrysou A, Jansonius NM, van Laar T. Retinal layers in Parkinson's disease: a meta-analysis of spectral-domain optical coherence

- tomography studies. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;64:40–49
- 16 Schneider M, Müller HP, Lauda F, et al. Retinal single-layer analysis in Parkinsonian syndromes: an optical coherence tomography study. *J Neural Transm (Vienna)* 2014;121(1):41–47
- 17 Satue M, Obis J, Alarcia R, et al. Retinal and choroidal changes in patients with Parkinson's disease detected by swept-source optical coherence tomography. *Curr Eye Res* 2018;43(1):109–115
- 18 Mendoza-Santesteban CE, Gabilondo I, Palma JA, et al. The retina in multiple system atrophy: systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2017;8:206
- 19 Rojas P, de Hoz R, Ramírez A, et al. Changes in retinal OCT and their correlations with neurological disability in early ALS patients, a follow-up study. *Brain Sci* 2019;9(12):337
- 20 Kersten HM, Danesh-Meyer HV, Kilfoyle DH, et al. Optical coherence tomography findings in Huntington's disease: a potential biomarker of disease progression. *J Neurol* 2015;262(11):2457–2465
- 21 Andrade C, Beato J, Monteiro A, et al. Spectral-domain optical coherence tomography as a potential biomarker in Huntington's disease. *Mov Disord* 2016;31(3):377–383
- 22 Gatto E, Parisi V, Persi G, et al. Optical coherence tomography (OCT) study in Argentinean Huntington's disease patients. *Int J Neurosci* 2018;128(12):1157–1162
- 23 Spund B, Ding Y, Liu T, et al. Remodeling of the fovea in parkinson disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2013;120(5):745–753
- 24 Miri S, Shrier EM, Glazman S, et al. The avascular zone and neuronal remodeling of the fovea in Parkinson disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2(2):196–201
- 25 Appaji A, Nagendra B, Chako DM, et al. Retinal vascular abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder: a window to the brain. *Bipolar Disord* 2019;21(7):634–641
- 26 London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol* 2013;9(1):44–53
- 27 Wang XG, Jia YL, Spain R, et al. Optical coherence tomography angiography of optic nerve head and parafovea in multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol* 2014;98(10):1368–1373
- 28 Spain RI, Liu L, Zhang XB, et al. Optical coherence tomography angiography enhances the detection of optic nerve damage in multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol* 2018;102(4):520–524
- 29 Lanzillo R, Cennamo G, Crisuolo C, et al. Optical coherence tomography angiography retinal vascular network assessment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24(13):1706–1714
- 30 Scalise AA, Kakogiannos N, Zanardi F, et al. The blood-brain and gut-vascular barriers: from the perspective of claudins. *Tissue Barriers* 2021;9(3):1926190
- 31 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(2):233–237
- 32 Wang L, Murphy O, Caldito NG, et al. Emerging applications of optical coherence tomography angiography (OCTA) in neurological research. *Eye Vis (Lond)* 2018;5:11
- 33 Jiang H, Wei YT, Shi YY, et al. Altered macular microvasculature in mild cognitive impairment and alzheimer disease. *J Neuroophthalmol* 2018;38(3):292–298
- 34 Crisuolo C, Cennamo G, Montorio D, et al. Assessment of retinal vascular network in amnesic mild cognitive impairment by optical coherence tomography angiography. *PLoS One* 2020;15(6):e0233975
- 35 Ling JW, Yin X, Lu QY, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Int J Ophthalmol* 2017;10(9):1402–1406
- 36 Song Y, Min JY, Mao L, et al. Microvasculature dropout detected by the optical coherence tomography angiography in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Lasers Surg Med* 2018;50(3):194–201
- 37 Fard MA, Sahraian A, Jalili J, et al. Optical coherence tomography angiography in papilledema compared with pseudopapilledema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(1):168–175
- 38 Kwapong WR, Ye H, Peng CL, et al. Retinal microvascular impairment in the early stages of Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(10):4115–4122
- 39 Mrugacz M, Bryl A, Zorena K. Retinal vascular endothelial cell dysfunction and neuroretinal degeneration in diabetic patients. *J Clin Med* 2021;10(3):458
- 40 Simó R, Hernández C, European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25(1):23–33
- 41 Simó R, Hernández C. Novel approaches for treating diabetic retinopathy based on recent pathogenic evidence. *Prog Retin Eye Res* 2015;48:160–180
- 42 Stitt AW, Curtis TM, Chen M, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2016; 51:156–186
- 43 Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia* 2018;61(9):1902–1912
- 44 Liebner S, Dijkhuizen RM, Reiss Y, et al. Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease. *Acta Neuropathol* 2018;135(3):311–336
- 45 Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2012;366(13):1227–1239
- 46 Gardner TW, Davila JR. The neurovascular unit and the pathophysiologic basis of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(1):1–6
- 47 Newman EA. Functional hyperemia and mechanisms of neurovascular coupling in the retinal vasculature. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33(11):1685–1695
- 48 Metea MR, Newman EA. Signalling within the neurovascular unit in themammalian Retina. *Exp Physiol* 2007;92(4):635–640
- 49 Hasegawa N, Nozaki M, Takase N, et al. New insights into microaneurysms in the deep capillary plexus detected by optical coherence tomography angiography in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(9):348–355
- 50 Simó R, Ciudin A, Simó-Servat O, et al. Cognitive impairment and dementia: a new emerging complication of type 2 diabetes – The diabetologist's perspective. *Acta Diabetol* 2017;54(5):417–424
- 51 Sundstrom JM, Hernández C, Weber SR, et al. Proteomic analysis of early diabetic retinopathy reveals mediators of neurodegenerative brain diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(6):2264–2274
- 52 Nelis P, Kleffner I, Burg MC, et al. OCT-Angiography reveals reduced vessel density in the deep retinal plexus of CADASIL patients. *Sci Rep* 2018;8(1):8148
- 53 Wylegala A. Principles of OCTA and applications in clinical neurology. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018;18(12):96
- 54 Asanad S, Wu J, Nassisi M, et al. Optical coherence tomography-angiography in wolfram syndrome: a mitochondrial etiology in disease pathophysiology. *Can J Ophthalmol* 2019;54(1):e27–e30
- 55 Samara WA, Say EA, Khoo CT, et al. Correlation of foveal avascular zone size with foveal morphology in normal eyes using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35(11):2188–2195
- 56 O'Bryhim BE, Apte RS, Kung N, et al. Association of preclinical alzheimer disease with optical coherence tomographic angiography findings. *JAMA Ophthalmol* 2018;136(11):1242–1248
- 57 Ma YH, Hao HY, Xie JY, et al. ROSE: a retinal OCT-angiography vessel segmentation dataset and new model. *IEEE Trans Med Imaging* 2021;40(3):928–939