

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ,

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ОФТАЛМОЛОГИЯ

---

Д-р Алина Йосифова Леви

ОСТ ПРИ НЕВРОДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ.

**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР” по научна  
специалност “ОФТАЛМОЛОГИЯ”, шифър 03.01.36

Научен ръководител: Проф. Д-р Александър Оскар, дм

Научен консултант: Проф. Д-р Силвия Чернинкова, дмн

ДОКТОРСКА ПРОГРАМА „ОФТАЛМОЛОГИЯ” 2025

## Съдържание

<b>I. ВЪВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....</b>	<b>9</b>
1. Оптична кохерентна томография.....	9
1.1. Основни принципи и устройство.....	10
1.2. Технология.....	13
2. Невродегенеративни заболявания.....	17
2.1. Обосновка за изобразяване на ретината при пациенти с невродегенеративно заболяване.....	19
2.2. Болест на Паркинсон.....	24
2.3. Болест на Алцхаймер.....	30
2.4. Шизофрения.....	35
3. Бъдещи насоки.....	43
<b>III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....</b>	<b>47</b>
<b>IV. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....</b>	<b>48</b>
1. Дизайн на изследването.....	48
2. Контингент.....	49
2.1. Включващи критерии.....	49
2.2. Изключващи критерии.....	50
3.1. Статистически анализ.....	51
3.2. Пълен офталмологичен преглед.....	52
3.3. Оптична кохерентна томография.....	52
<b>V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....</b>	<b>54</b>
1. Демографска характеристика.....	54
5. Оценка на ретиналните промени.....	55
3. Оценка на продължителността на заболяването.....	66
1. Въздействие на когнитивния спад.....	72
2. Проучване на лекарствените ефекти.....	78
6. Обобщение.....	87
<b>VI. ИЗВОДИ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>89</b>
<b>VII. ПРИНОСИ.....</b>	<b>92</b>
<b>IX. БИБЛИОГРАФИЯ.....</b>	<b>94</b>
<b>X. ПРИЛОЖЕНИЯ.....</b>	<b>108</b>

## Често използвани съкращения

БА - болест на Алцхаймер

БП - болест на Паркинсон

г.в. - годишна възраст

ДЗН - диск на зрителния нерв

ДО - дясно око

ЕРГ - електроретинография

ЛО - ляво око

МС - Множествена склероза

НДЗ - Невродегенеративни заболявания

САЩ - Съединени американски щати

ЦНС - Централна нервна система

ШЗ - шизофрения

$\alpha$ syn - алфа-синуклеин

ААР - амилоиден прекурсорен протеин

AD - Alzheimer's disease

AHC - Alzheimer's healthy controls (зdravi контроли съответстващи на групата с Алцхаймер),

AI - artificial intelligence

A $\beta$  - бета-амилоид

C/D ratio - съотношение чашка към диск по отношение на зрителния нерв/ cup-to-disk ratio

ETDRS - Проучването за ранно лечение на диабетна ретинопатия/ Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study

FAZ - фовеоларната аваскуларна зона/ Foveolar avascular zone

FD-OCT - Fourier domain optical coherence tomography

GCC - Ganglion cells complex - ганглийно-клетъчен комплекс

GMV - обема на сивото вещество

INL - inner nuclear layer - вътрешен ядрен слой

IPL - inner plexiform layer - вътрешен плексиформен слой

LGN - латералното геникулатно ядро

MCI - Minimal cognitive impairment - леко когнитивно увреждане

MIBG - миокардна сцинтиграфия с йод

MMSE - Mini-mental status exam - Скала за когнитивна оценка с общ сбор от 30 точки; резултат 30 е нормален; обикновено използваната граница е 24 ( $\pm 2$ ).

mRGCs - меланопсин-експресиращи ганглийните клетки на ретината

NFTs - Neurofibrillary tangles - Невро-фибрилерни възли

NMDA - N-метил-D-аспартат

NSS - неврологични меки признаци/ neurological soft signs

OCT - Optic coherent tomography

ONL - outer nuclear layer - външен ядрен слой

OPL - outer plexiform layer - външен плексиформен слой

p/m RNFL - peripapillary / macular Retinal nerve fiber layer - перипапиларен / макулен Ретинален неврофибрилерен слой

PD - Parkinson's disease

PET - позитронно-емисионна томография

PHC, - Parkinson's healthy controls (зdravi контроли съответстващи на групата с Паркинсон);

RGC - Retinal ganglion cells - Ретинални ганглийни клетки

RPE - retinal pigment epithelium - ретинален пигментен епител

SD-OCT - Spectral domain optical coherence tomography

SHC - schizophrenia healthy controls (зdravi контроли съответстващи на групата със Шизофрения)

SPECT - еднофотонна емисионна компютърна томография

SZ - Schizophrenia

TAZ - общата пръстеновидна зона / Total annular zone

TD-OCT - Time domain optical coherence tomography

Vis-OCT - Visible light optical coherence tomography

## I. ВЪВЕДЕНИЕ

Невродегенеративните заболявания (НДЗ) представляват едно от най-сериозните и комплексни предизвикателства пред съвременната медицина и общественото здравеопазване, като обхващат редица разстройства, сред които болестите на Алцхаймер (БА) и Паркинсон (БП), както и шизофренията (ШЗ). Тези заболявания засягат милиони хора по целия свят, нанасяйки дълбоки поражения върху индивидуалното здраве и качеството на живот на пациентите, като същевременно водят до значителни социални и икономически последици както за семействата на засегнатите, така и за обществото като цяло. Въпреки значителния напредък в разбирането на патофизиологичните механизми, лежащи в основата на тези заболявания, ефективната диагностика и лечение остават значително предизвикателство. Това прави изследването на нови и иновативни методи за ранна диагностика и мониторинг на тези заболявания от изключителна важност за подобряване на прогнозата и качеството на живот на пациентите, както и за намаляване на тежестта върху здравната система и социалната инфраструктура.

Сред най-иновативните технологии, привличащи вниманието на изследователите и клиницистите, е оптичната кохерентна томография (ОСТ). Тази авангардна технология предоставя неинвазивен метод за визуализация на ретината и зрителния нерв с изключителна резолюция и точност, което позволява детайлен анализ на очните структури. Въведена първоначално за диагностика на очни заболявания като глаукома и макулна дегенерация, ОСТ бързо разкрива своя потенциал за приложение в широк спектър от медицински дисциплини. През последното десетилетие множество изследвания започват да откриват връзки между измененията в ретината и прогресията на заболяванията на централната нервна система (ЦНС), което води до хипотези за възможността ретината да служи като "огледало" на невродегенеративните процеси, протичащи в мозъка. Макар тези изследвания да показват обещаващи резултати, редица въпроси остават нерешени, особено по отношение на точността, надеждността и клиничната интерпретация на данните, получени чрез ОСТ. Въпреки впечатляващия потенциал, има необходимост от

допълнителни изследвания, които да затвърдят и разширят знанията за приложението на тази технология в контекста на невродегенеративните заболявания.

Историята на OCT е сравнително кратка, но изпълнена със значителни постижения. Технологията се появява в началото на 90-те години на XX век, когато за първи път е предложена като метод за неинвазивно изследване на очите. Още в първите години след разработването на OCT, технологията бързо се утвърждава като основен диагностичен инструмент в офталмологията. С помощта на OCT, клиницистите получават възможност да визуализират различните слоеве на ретината с микроскопична точност, което значително подобрява диагностиката на глаукома, макулна дегенерация и други очни заболявания. Развитието на технологията през следващите години довежда до създаването на по-усъвършенствани OCT устройства, които предлагат по-добра разделителна способност и по-бързо сканиране.

В началото на 21-ви век започват първите проучвания, насочени към използването на OCT за диагностика и мониторинг на НДЗ. Тези изследвания пораждаат значителен интерес към възможността за ранно откриване на признаци на болести като БА и БП чрез анализ на ретиналните слоеве. Въпреки постигнатия напредък в тази област, много въпроси и предизвикателства остават, особено по отношение на интегрирането на OCT в клиничната практика като стандартен инструмент за диагностика на невродегенеративни заболявания. Един от ключовите въпроси е необходимостта от стандартизиране на методите за анализ и интерпретация на данните, получени чрез OCT, което би улеснило по-надеждното и широко използване на тази технология в рутинната клинична практика.

Освен при БА и БП, OCT намира приложение и при други неврологични заболявания, като множествена склероза (МС). В случая на МС, технологията демонстрира значителна предиктивна стойност, тъй като измененията в ретината често корелират с активността и прогресията на болестта. Измерването на дебелината на ретиналния нервен влакнест слой (RNFL) и вътрешния ганглионарен слой (GCL) в областта на макулата предоставя ценна информация за невродегенеративните процеси, които протичат в ЦНС на

пациентите с МС. Различни изследвания показват, че изтъняването на тези слоеве може да бъде свързано с клинични прояви на болестта, като зрителни смущения и когнитивен спад, което прави OCT ценен инструмент за мониторинг на прогресията на МС и за оценка на ефективността на лечението. Възможността за ранно откриване на ретинални изменения може да позволи на лекарите да предприемат навременни мерки за смекчаване на симптомите и за забавяне на прогресията на заболяването.

Настоящата дисертация се фокусира върху задълбоченото изследване на потенциала на OCT като метод за ранна диагностика и мониторинг на НДЗ. Специфично внимание се отделя на анализа на промените в ретината, настъпващи вследствие на невродегенеративните процеси, и на оценката на възможността тези промени да бъдат използвани като ранни биомаркери за прогресията на заболяванията. Важен акцент е поставен върху въпросите, свързани със стандартизацията на методите за анализ и интерпретация на данните от OCT, тъй като те са от решаващо значение за ефективното интегриране на технологията в клиничната практика за диагностика на невродегенеративни заболявания. Освен това, изследването разглежда връзката между ретиналните изменения и други ключови фактори като продължителността на заболяването, степента на когнитивен спад и влиянието на различните медикаментозни лечения. Тези аспекти са от критично значение за разширяването на нашето разбиране за патофизиологията на невродегенеративните заболявания и за разработването на нови диагностични и терапевтични подходи, които биха могли значително да подобрят прогнозата и качеството на живот на пациентите.

Този научен труд е първият по рода си изследователски опит в България, фокусиран върху приложението на OCT при диагностика и мониторинг на НДЗ. Макар изследването да не претендира да разреши всички съществуващи проблеми в тази област, то има за цел да допринесе значително към съществуващата научна база и да разшири познанията ни за потенциала на OCT като диагностичен инструмент. Разрешаването на въпросите, свързани с приложението на OCT при тези заболявания, може да доведе до значителен принос както в научноизследователската, така и в клиничната практика.

Установяването на надеждни ретинални биомаркери за НДЗ би могло да подобри значително ранната диагностика и мониторинг на пациентите, което от своя страна би довело до по-ранно и по-ефективно лечение. Въпреки че настоящото изследване не се стреми да даде окончателни отговори на всички въпроси, свързани с използването на ОСТ при НДЗ, неговата основна цел е да предостави нови доказателства и да обогати научната база, като предложи нови перспективи за диагностика и терапия.

Чрез задълбоченото разглеждане на всички тези аспекти, настоящата работа цели да подчертае важността на ОСТ като диагностичен метод и да постави основите за бъдещи изследвания, които да продължат развитието на този подход и да го превърнат в неизменна част от клиничната практика при диагностика и лечение на НДЗ. В дългосрочен план, успехът на подобни изследвания може да доведе до значително подобрение в лечението и грижите за пациентите, страдащи от тези тежки заболявания, като същевременно предостави нови насоки за бъдещи научни изследвания в областта на неврологията и офталмологията.

## II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

### 1. Оптична кохерентна томография

ОСТ е неинвазивен диагностичен метод, който използва светлина за създаване на изображения на вътрешността на тялото. Технологията е разработена за първи път в края на 80-те г. на XX век от James Fujimoto et al. от Технологичния институт в Масачузетс, САЩ [132]. Първият комерсиален оптичен кохерентен томограф става достъпен за клинична употреба през 1996 г., но е ограничен поради бавната скорост на сканиране. Клиничната употреба започва едва с появата на Stratus OCT (Carl Zeiss, 2002), който има по-висока скорост на сканиране и подобрена разделителна способност.

Технологията е подобна на ултразвуковото В-сканиране, но вместо механична енергия използва светлина. Най-често използва кохерентни инфрачервени лъчи с дължина на вълната от 840nm и 1050nm (близкия инфрачервен спектър), генерирани от широколъчен лазер или суперлуминисцентен диод - ниско кохерентна интерферометрия [100]. Първоначалното приложение в офталмологията е свързано с измерване на аксиалната дължина на окото [92]. Скоро след това се използва за получаване на *in vivo* изображения на напречно сечение на предния сегмент [144] и патологии на ретината. Оттогава техниката се развива значително с подобрения както в методите за получаване на изображения, така и в анализа на получената информация. Еволюцията на ОСТ започва с техниката на времевата област (TD - ОСТ), последвана от системите със спектрална област (SD - ОСТ) и по-късно, по-нови поколения с по-високи скорости на сканиране [236],[298] и подобрена аксиална разделителна способност [162]. В настоящето представлява водещ метод за диагностика и изобразяване, както в клиничната, така и в изследователската практика, поради възможността за осъществяване на безконтактни, *in vivo*, изображения на микро тъканни структури, с висока разделителна способност и в микронен мащаб.

## 1.1. Основни принципи и устройство

Съществуват няколко основни елемента и последователни етапи, които опосредстват изобразяването: (Фиг. 1)

1. Източник на светлина: използва източник с ниска кохерентност, обикновено инфрачервен лазер, който излъчва светлина в много тясна честотна лента (светлинен интерферометър на Michelson)

2. Разделител на лъча: Лазерната светлина се разделя на два лъча: референтен лъч и пробен лъч.

3. Взаимодействие на пробата: Пробният лъч е насочен към биологичната тъкан, която се изобразява. Когато този лъч взаимодейства с тъканта, част от светлината се разсейва и се отразява обратно към системата.

4. Референтен лъч: Референтният лъч е насочен към огледало. Разстоянието между огледалото и разделителя на лъча се контролира прецизно, за да се създаде известна референтна дължина на пътя.

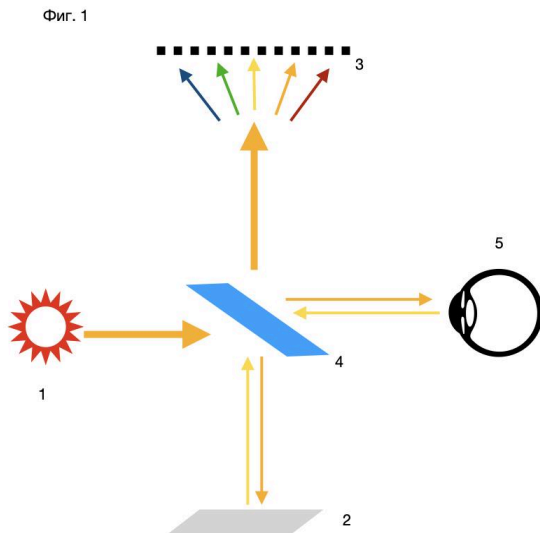
5. Интерферометрия: обратно разсеяната светлина от пробата и референтната светлина от огледалото се рекомбинират в разделителя на лъча. Тези два светлинни лъча се намесват един в друг, създавайки интерферентен модел.

6. Детекция: Моделът на смущение се улавя от фотодетектор, който измерва интензитета на комбинираната светлина.

7. Профилиране на дълбочината: Чрез анализиране на модела на смущение, може да се определи забавянето във времето или фазовото изместване между референтния и пробния лъч. Тази информация се използва за изчисляване на дълбочината, на която светлината се отразява в тъканта.

8. Сканиране: За да създаде дву- или триизмерно изображение, системата сканира лъча на пробата през тъканта и записва информация за дълбочината на различни места.

9. Реконструкция на изображението: Събраната информация за дълбочината се обработва, за да се създаде изображение на напречно сечение на тъканта. Множество изображения в напречно сечение могат да се комбинират, за да се създадат 3D изображения. [226]



Фиг.1. Принципът на ниско кохерентна интерферометрия в основата на ОСТ: (1) източник на светлина, (2) референтно огледало, (3) фотодетектор, (4) разделител на лъчите, (5) изследваният обект - окото на пациента. Адаптация [130]

ОСТ осигурява напречно сечение и обемни изображения на зоните на интерес чрез придобиване или на времето закъснение на “ехото”, или на информация за честотата на обратно отразената светлина. Разликите в оптичните свойства на биологичните тъкани позволяват разпознаването на слоести структури. Скоростта на светлината прави невъзможно директното анализиране на придобитата информация, тъй като тя би била от порядъка на фемтосекунди, поради което системите използват оптичната техника, известна като интерферометрия. Интерферометрията с ниска кохерентност дава възможност за анализиране на тази информация и съставяне на профил на отражение с разделителна способност в дълбочина на сканираната тъкан чрез съпоставяне на светлинните профили от сканиращите и референтните рамена (А-сканиране). Изображение на напречно сечение, известно още като В-сканиране, се създава чрез събиране на множество А-сканирания от различни напречни позиции.

Използването на светлина осигурява на технологията способността да получава изображения по безконтактен начин и да постига разделителна способност от

1–15  $\mu\text{m}$ , която е с 1–2 порядъка по-фина от други конвенционални технологии за клинично изобразяване, като ултразвук, компютърна томография или магнитен резонанс. Светлината е силно абсорбирана или разпръсната в повечето биологични тъкани, поради което използването на тази технология е ограничено само до места, които са оптически достъпни или които могат да бъдат изобразени с помощта на устройства като ендоскопи или катетри. Окоето е органът, който е най-лесно достъпен, оптически, тъй като предният и задният сегмент могат да бъдат визуализирани и изобразени [184].

Ключовите параметри, които обикновено се използват за характеризиране на OCT, са дължина на вълната на източника на светлина, аксиална и напречна разделителна способност, скорост на сканиране и дълбочина на изображението.

Аксиалната разделителна способност определя колко добре могат да се различават две точки, които са разположени една до друга в дълбочина. Тя е обратно пропорционална на ширината на лъча от източника на светлина. Широко използваните устройства постигат аксиална резолюция до 4  $\mu\text{m}$ , а изследователските системи могат да постигнат до  $\sim 1 \mu\text{m}$  [174]. Дълбочината на проникване (в аксиална посока) е приблизително 2 mm при различните генерации с изключение на технологията с видима светлина (Vis - OCT), при която няма проникване отвъд слоя на ретиналния пигментен епител (RPE).

Напречната разделителна способност е минималното разстояние, при което две точки, разположени една до друга в ширина, могат да бъдат разграничени. Тя се определя от размера на проектираното петно и е ограничена от оптичните свойства на окоето. Напречната разделителна способност варира между 15–20  $\mu\text{m}$  сред различните поколения на технологията. Подобряването и изисква корекция на оптичните аберации на окоето с помощта на технологии като адаптивна оптика.

Скоростта на сканиране се определя от механични ограничения и чувствителността на детектора към обратно отразената светлина. Механичните ограничения на скоростта на сканиране произтичат от физическите ограничения

на компонентите на системата, като например източника на светлина, разделителя на лъча, детектора и механичната система за сканиране. Чувствителността на детектора се определя от неговата конструкция и технология. Мощността на проектираната светлина е ограничена, за да бъде в границите на безопасност за пациента. По-бързите сканирания изискват по-чувствителен детектор, който може да работи с по-ниско ниво на светлина.

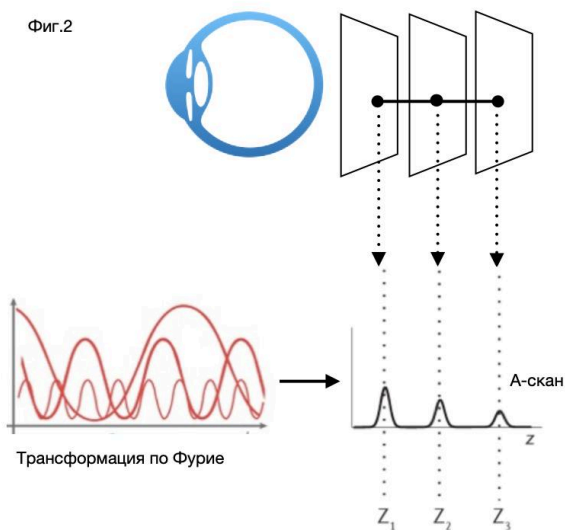
Достижимата дълбочина на изображението е свързана със средната дължина на вълната на светлинния източник, като по-големите дължини на вълната осигуряват увеличена дълбочина на изображението [283],[301]. Те, обаче, са ограничени от повишената оптична абсорбция [117].

## 1.2. Технология

Основният принцип - принципът на оптичната рефлектометрия, включва измерване на обратното разсейване на светлината през прозрачни или полупрозрачни среди като биологични тъкани. Съществуват два основни начина, по които обратно разсеяната светлина може да бъде регистрирана: Откриване във времева област (TD) и Откриване на домейн на Фурие (FD) – който допълнително се разделя на технологията на Спектрална област (SD) и на Честотен източник (SS) [145]. Те са основа на различните поколения: SD - OCT, SS - OCT и видима светлина - Vis - OCT. Най-ранното поколение на технологията - TD, вече не се произвежда за офталмологична употреба.

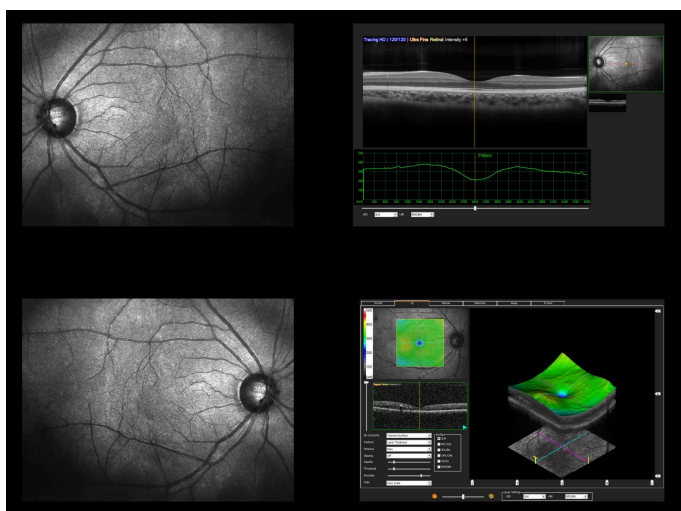
### 1.2.1. SD - OCT

При тази технология моделът на спектрална интерференция между референтния лъч и лъча на пробата се разпръсква от спектрометър и се събира едновременно с масивен детектор. Това едновременно събиране позволява много по-високи скорости на сканиране в сравнение с традиционните устройства във времева област, където механично движещ се интерферометър събира данните във времето. Информацията за светлинната честота се анализира чрез трансформация на Фурие (Фиг. 2). Този процес позволява да се кодират разстояния в тъканната микроструктура [91].



Фиг. 2 Генериране на А-сканиране с помощта на обратна трансформация на Фурие върху едновременно събраните данни. Адаптация [130] и [50]

Технологията SD използва метода на спектралната област, за да получи информация от всички точки в аксиалната посока, едновременно. Това позволява да се постигне висока скорост на сканиране от  $\sim 25\,000 - 100\,000$  А-сканирования/s [27],[159] и до 20 милиона А-сканирования/ s в изследователски устройства [298]. В - сканирането е метод за създаване на изображения на напречно сечение на тъканта. Това се постига чрез бързо сканиране в аксиалната посока и събиране на множество А - сканирования от различни напречни позиции. Комбинирането на бързо получени последователни напречни сканирования позволява създаването на триизмерни (3D) набори от данни, което опосредства усъвършенстван анализ за последваща обработка. (Фиг.3)



Фиг. 3 Вляво филтрирана фундус фотография на заден полюс на двете очи - горе ляво - ДО, долу-ляво - ЛО; горе-дясно В-scan на макулната област на дясното око със изобразен сиво-черен послоен образ на ретината; долу - дясно 3D реконструкция с т. нар. макулна карта. Източник: [131]

По-високите скорости на сканиране в SD - OCT, намаляват вероятността от движения на очите по време на изследването, особено при пациенти с лоша фиксация. Както хардуерните, така и софтуерните подобрения позволяват прецизна регистрация на изображения, което осигурява по-надеждно сравнение между посещенията. По-високите скорости означават по-висока плътност на отделните сканове, свеждайки до минимум шансовете за пропускане на патология. (виж Табл.1) Широката честотна лента на източника на светлина при SD - OCT улеснява аксиална разделителна способност от 3–6  $\mu\text{m}$  в наличните, в търговската мрежа системи, и до 1  $\mu\text{m}$  в изследователските системи [84],[190], което позволява по-добро визуализиране на анатомията на ретината. Предлаганите в търговската мрежа SD - OCT устройства включват: Cirrus OCT, произведен от Carl Zeiss Meditech, Spectralis OCT, произведен от Heidelberg Engineering, 3D-OCT 1000 (Topcon), Biotigen SD - OCT (Biotigen) и RTVue (Optovue).

#### 1.2.2. SS-OCT

При SS - OCT (или област на оптична честота), източникът на светлина се променя бързо по дължина на вълната и моделът на спектрална интерференция се открива на един или малък брой приемници като функция на времето. Получените спектралните интерференционни модели, преминават през обратна трансформация на Фурие, за да се генерира A - сканирано изображение. Технологията използва регулируем лазерен източник на светлина, който преминава през различни честоти в бърза последователност, за да покрие целия широк спектър. Отражението на светлината от сканираната област се улавя от фотодетектор, който позволява значително по-висока скорост (до 400 000 A - сканирания/s) в сравнение със SD - OCT [236],[135]. Друго предимство е, че SS - OCT е по-добра от SD - OCT по отношение баланса сигнал - шум и намаляване на зависимостта от дълбочината отпадане на сигнала. Това прави технологията по-чувствителна към патологични промени и позволява да се получава по-точна информация от дълбоките слоеве на тъканта. Повечето SS - OCT устройства работят със светлинни източници, с дължина на вълната около

1050nm (в сравнение с 840nm в наличните в търговската мрежа SD - OCT устройства), което намалява аксиалната разделителна способност до приблизително 8  $\mu\text{m}$ , но позволява по-добро проникване в тъканта. (виж Табл.1) Тази комбинация от подобро проникване в тъканите и намалено затихване на сигнала позволява детайлно сканиране на структури като хориоидеята и ламина криброза в рамките на ДЗН. Понастоящем SS - OCT не е широко достъпен в търговската мрежа, като DRI - OCT 1 (Topcon) е единственото търговско достъпно устройство.

### 1.2.3. Vis-OCT

За разлика от други поколения, които използват източници на близка инфрачервена светлина ( $\sim 800$  и  $1000\text{nm}$ ), Vis - OCT използва източник на светлина с по-къса средна дължина на вълната от  $\sim 550\text{nm}$ , което води до подобрена аксиална разделителна способност от  $<1 \mu\text{m}$ , но и намалена постижима дълбочина на изображението [261],[303]. (виж Табл.1) Ретиналната оксиметрия е едно от първите му приложения, предоставящо обективна, функционална информация за съдовете на ретината. Vis - OCT изображенията позволяват да се определи количествено концентрацията на хромофора, чрез спектроскопски анализ [261]. Светлината се абсорбира по различен начин от наситения и деоксигенирания хемоглобин. И двата вида хемоглобин имат абсорбционни пикове в спектъра на Vis - OCT. Тези пикове могат да се използват за измерване на потреблението на кислород от тъканите [269]. Консумацията на кислород се определя чрез измерване на разликата между нивото на венозна деоксигенация и нивото на артериалното насищане с кислород. Тази информация може да се използва за локализиране на области с нарушено кръвоснабдяване или с повишена активност. Оксиметрията с Vis - OCT позволява едновременното получаване на изображения на структурата и функцията на тъканите. Това отваря нови възможности за диагностика и лечение на редица заболявания.

Технология	Светлинен източник	Основни предимства	Основни недостатъци
SD - OCT	Близък инфрачервен източник; широка бленда	Висока скорост на сканиране (до 100 000 А-сканира/сек в търговски офталмологични системи); аксиална разделителна способност 4–7 $\mu\text{m}$	Отпадане на сигнала, с увеличаване на дълбочината
SS - OCT	Близък IR - източник; тясна бленда; високоскоростно преместване в голям диапазон	Много високи скорости на сканиране (до 400 000 А - сканирания /s в офталмологични системи); минимален спад на сигнала с дълбочина; подобро проникване в структури	Повечето офталмологични системи работят на по-дълги дължини на вълните (~1000 nm); с по-ниска аксиална разделителна способност от SD-OCT (7–8 $\mu\text{m}$ )
Vis - OCT	Средна дължина на вълната ~ 550 nm от некохерентни светлинни източници, пространствено кохерентни или широколентови	Най- висока аксиална разделителна способност (<1 $\mu\text{m}$ )	Ограничено проникване в дълбоките тъкани; по-бавна скорост на сканиране (до 30 000 А-сканирания/s)

Табл.1 Сравнение между трите вида FD - OCT технология, техните предимства и ограничения. Адаптация [169].

## 2. Невродегенеративни заболявания

НДЗ са хетерогенна група от комплексни заболявания, характеризиращи се със загуба на неврони и прогресивна дегенерация на различни области на нервната система [26],[62]. Те представляват значителен социален проблем в световен

мащаб, с нарастващ процент на заболяемост. БА и БП са най-честите НДЗ при човека [173],[76]. Заедно те засягат около 50 милиона души по света, като по-голямата част от случаите са спорадични. Тяхната честота се увеличава с възрастта [247].

ШЗ е биологично и поведенческо разстройство, което се проявява в неврокогнитивна дисфункция. Въпросът дали тази ключова характеристика на разстройството е свързана с това, че ШЗ е дегенеративно нарушение, се обсъжда повече от 100 години. Невропсихологичните данни показват, че неврокогнитивните функции са относително стабилни във времето след началото на заболяването, но прогресивни спадове в отсъствието на стандартни биомаркери за невродегенерация могат да се наблюдават при неговото развитие. От друга страна морфологичните данни показват дегенеративен процес. [272]. Определянето дали ШЗ е невродегенеративно заболяване с прогресивни структурни промени в мозъка след дебюта на заболяването или разстройство на неврологичното развитие, започващо в ранна възраст, е от голямо значение за разбирането на патофизиологията на заболяването и възможностите за терапия [245].

Предполага се, че в основата на НДЗ стои сложно взаимодействие между генетични, епигенетични и фактори на околната среда, въпреки че точната патогенеза остава неясна. НДЗ се характеризират със селективна невроанатомична уязвимост и натрупване на аберантно образувани протеини. Наличието на протеинови агрегати е отличителен белег на много НДЗ, включително БП и БА. Неправилно нагънатите протеини, свързани с невродегенеративното заболяване, могат да предизвикат нерегулирано “сглобяване” на инфламазоми [267]. Инфламазомите са вродени имунни сигнални платформи, за които класически е доказано, че медиират остри реакции към патогенна инфекция или локално тъканно увреждане. Тези открития подчертават сложността на протеиновата агрегация при невродегенерация и предполагат потенциални взаимодействия и общи механизми, лежащи в основата на различни заболявания [210]. По-задълбоченото разбиране на този сложен сценарий може, в крайна сметка,

да доведе до идентифициране на по-добро изясняване на патогенетичните механизми на тези опустошителни състояния и до нови терапевтични стратегии, [105] тъй като, към днешна дата не са разработени ефективни терапевтични средства за забавяне, спиране или предотвратяване на каквито и да е НДЗ [25].

## 2.1. Обосновка за изобразяване на ретината при пациенти с невродегенеративно заболяване

### 2.1.1. Анатомично и функционално сходство

Ретината и зрителния нерв произхождат от невроектодермата, около 23-ия ден от бременността, като тяхното развитие започва с инвагинация в областта на диенцефалона. Следователно ретината има общ клетъчен произход с мозъчната тъкан и се счита за част от ЦНС. Невроните на ретината имат много структурни и функционални сходства с други неврони в мозъка. RGC имат аксони, които се простират до латералното геникулатно ядро (LGN) чрез тракта на нервните влакна. Аксоните на RGC са покрити с миелинова обвивка, която ги изолира и ускорява предаването на сигналите. Невроните на ретината са възбудими и осъществяват синаптични връзки, медиирани от невротрансмитери, включително ацетилхолин, допамин, глутамат, глицин и габа-аминомаслена киселина. [111]. Подобно на други аксонални пътища, увреждане на зрителния нерв причинява ретроградна и антероградна дегенерация на аксони, свързани клетъчни тела и таргетни тъкани. Например атрофия на ретината е обратно пропорционална на теглото на мозъка при пациенти с МС [110]. Широка гама от биофизични, патологични, клинични и епидемиологичните проучвания показват, че кръвоносните съдове на ретината споделят много прилики с церебралните съдове и претърпяват подобни патологични промени [242],[176],[136],[229],[98],[239],[279]. Ретината и мозъчните кръвоносни съдове имат значително сходство по отношение на капилярите разклонения и организация, медираните функции на кръвно-ретиналната и кръвно-мозъчна бариера [276], структурни характеристики на капиляри и плътни връзки [279] и съотношение перicyти към

ендотелни клетки [98]. Освен описаните функционални сходства, съществуват и множество такива, по отношение на патологичните процеси.

### 2.1.2. Патологични механизми на дегенерация

Ретината споделя ембриологични, хистологични, биохимични, микроваскуларни и невротрансмитерни сходства с мозъчната кора, което я прави уникален, обещаващ биомаркер за НДЗ [29]. НДЗ могат да се проявят в ретината по два основни начина. От една страна съществува възможност подлежащият невродегенеративен процес да се проявява едновременно както в ретината, така и в мозъка. Отлагане на аномални вътреклетъчни и извънклетъчни протеини като тау, алфа - синуклеин ( $\alpha\text{syn}$ ) и бета - амилоид ( $A\beta$ ), присъства в няколко НДЗ и нарушения, като се открива и в стареещата ретина [195],[189]. Има доказателства, че  $A\beta$ , тау и  $\alpha\text{syn}$  се натрупват в ретината на пациенти с БА [168] и БП [48], съответно, и следователно медиират същата невротоксичност в RGC, както в други части на ЦНС. Според La Morgia и съавт. атрофията на специфични класове RGC е свързана с нарушение на цикъла сън-бодърстване при лица с БА [179].

Вторият патологичен механизъм е свързан с невродегенеративните промени в ЦНС, които причиняват някаква форма на ретроградна дегенерация на аксоните на ганглийните клетки и свързаните клетъчни тела, разположени в ретината [230]. Хистопатологичен анализ на зрителната система при примати с тилни лезии също разкрива доказателства за транс синаптична дегенерация на RGC [73]. Локализираните дефекти в слоя на RNFL се асоциират с остър и хроничен инсулт, независимо от системните съдови рискови фактори като хипертония и захарен диабет [296]. Съществува корелация между дефектите на RNFL с инфаркти и лезии на бялото мозъчно вещество, регистрирани чрез ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) в големи популационни проучвания [160],[203]. При пациенти с БП латералността на находките в ретината вероятно корелират с по-засегнатото полукълбо, което предполага невро анатомична връзка [233]. Вероятно е комбинация от едновременна и последователна дегенерация да е застъпена в различна степен, в зависимост от специфичния

патологичен процес и неговата продължителност. Тези два механизма не се изключват взаимно.

### 2.1.3. Потенциалът на ретината като биомаркер за НД заболявания на ЦНС

Поради въздействието на НДЗ върху обществото, изследователите оценяват методите за скрининг на високорискови лица. За да бъде той ефективен, тестването на потенциалния биомаркер трябва да бъде евтино, лесно достъпно, бързо, възпроизводимо и добре понасяно от пациента. Скрининг тестът трябва да има висока чувствителност и специфичност за въпросното заболяване, особено при най-ранните му прояви. При нито едно НДЗ няма прости, евтини биомаркери за окончателно диагностициране на пациент. Тестовете за биомаркери в подкрепа на диагнозата включват:

- тестове за нуклеарни изображения, като еднофотонна емисионна компютърна томография (SPECT) и позитронно-емисионна томография (PET)
- тестове, които измерват нервната функция на кръвоносните съдове на сърцето (миокардна сцинтиграфия с йод - MIBG)
- изследвания на съня, които изследват активността на мозъчните вълни

Някои от тези тестове са бавни, скъпи и не се предлагат извън високо квалифицирани центрове. Така, ако в ретината се установи точната връзка между клетъчна структура и функция, окото може да служи като модел за патобиологични изследвания при НДЗ. Потенциалът на специфичен ретинален биомаркер, е неговата ниска цена, простота, широка наличност и възможността за получаване на биологично значима информация. Прецизните биомаркери на ретината дават шанс за идентифициране на отделни лица и за придобиване нови патобиологични знания. Чрез таргетиране на специфични неврони, диагностиката на ретината има силата не само да опосредства статистическа групова диагностика, но и индивидуална такава, и би могла допринася за проследяване на резултати от нови невроимунологични терапии. Редица изследвания при БА, БП и ШЗ, набелязват различни участъци от ретината, които имат потенциал да служат като биомаркери (Табл.2)

Характеристиките на изобразяването могат да служат като показатели на заболявания при използване на техники за изобразяване, които са чувствителни към промените в организма. [307]. OCT се утвърждава като бърз, неинвазивен и достъпен метод за изобразяване и оценка на ретината и зрителния нерв, поради което е изключително подходящ метод за изследване и документиране на очните промени при невровъзпалителни и невродегенеративни заболявания [112]. OCT може неинвазивно да документира промени в дебелината и структурата на единичен слой на ретината, дължащи се на модификации на невронни и RGC, при системни и локални възпалителни и невродегенеративни заболявания. Те могат да включват оценка на RNFL и комплекса от RGC, хиперрефлексивни петна на ретината (признак на активирани микроглиални клетки в ретината), субфовеално невроретинално отлепване, дезорганизация на вътрешните слоеве на ретината, дебелина и цялост на външните слоеве на ретината и дебелината на хориоидеята [290].

SD - OCT може да бъде полезен при оценка на RGC, които претърпяват модификации по време на локален и системен възпалителен процес. Слойът на RGC включва микроглиалните клетки (основните резидентни имунокомпетентни клетки в ЦНС, които споделят фенотипните маркери на моноцитите и макрофагите) [291], клетките на Мюлер (основният комуникатор между невроните и съдовете) и астроцитите. Невроните и астроцитите претърпяват апоптоза, която води до смърт на ганглийни клетки с изтъняване на вътрешната ретина [289].

В контекста на неврокогнитивните заболявания, изследванията при БА, БП и ШЗ оценяват изтъняването на перипапиларния RNFL или макулния ганглийно-клетъчен комплекс (GCC), макулното фовеално изтъняване и намаления обем на макулата като потенциални OCT биомаркери при диагностика и скрининг [307]. Някои проучвания се опитват да установят клиничното значение на и проучват връзките между находките от OCT на ретината и зрителната функция [85], когнитивното, двигателното и неврологичното увреждане [285],[122]. ШЗ е хронично и прогресивно неврокогнитивно разстройство, характеризиращо се с намаляване на обема на

мозъка. ОСТ изображенията на пациенти с ШЗ показват значително перипапиларно изтъняване на RNFL, изтъняване на макулата и намаляване на обема на макулата в сравнение със здрави контроли [49].

Заболяване	Биомаркер	Проучване
БА	Намаление: INL дебелина; NFL дебелина GCL-GCIPL дебелина, макулен обем, хориоидна дебелина	Iseri et al. 2006 [140] Marziani et al. 2013 [202] Larrosa et al. 2014 [183] Ascaso et al. 2014 [34] Cheung et al. 2015 [65] Garcia-Martin et al. 2016 [102] Trebastoni et al. 2016 [277] Liu et al. 2016 [192] La Morgia et al. 2016 [179] Cunha et al. 2017 [77] Ferrari et al. 2017 [93] Kwon et al. 2017 [178] Golzan et al. 2017 [107]
БП	Намаление: pRNFL дебелина особено в долен квадрант, с отн. назално съхранение; GCL-GCIPL дебелина; хориоидна дебелина	Moreno-Ramos et al. 2013 [216] Garcia- Martin et al. 2014 [103] Garcia- Martin et al. 2014 [104] Satue et al. 2014 [251] Lee et al. 2013 [185] Roth et al. 2014 [243] Jiménez et al. 2014 [148] Sen et al. 2014 [256] Eraslan et al. 2016 [88] Quagliato et al. 2014 [238] Mailankody et al. 2015 [198] Slotnick et al. 2015 [268] Eraslan et al. 2016 [89] Satue et al. 2018 [250] Moschos and Chatziralli 2018 [217] Unlu et al. 2018 [282] Aydin et al. 2018 [37] Gulmez Sevim et al. 2018 [113] Sengupta et al. 2018 [257] Kwapong et al. 2018 [177]
ШЗ	Намаление: pRNFL дебелина, изтъняване в макулата; макулен обем	Jindahra P, 2010 [149] Ascaso FJ, 2010 [35] Yilmaz U, 2016 [304] Chu EM, 2012 [69]

		Celik M, 2016 [57] Silverstein SM, 2018 [262] Lee WW, 2013 [188] Ascaso FJ, 2015 [36] Joe P, 2018 [150]
--	--	---

Табл. 2 Биомаркери в ретината според съответните проучвания относно БА, БП и ШЗ. Адаптация [291]

## 2.2. Болест на Паркинсон

БП е второто най-разпространено невродегенеративно разстройство след БА. Засяга около 1% от населението на възраст над 60 години [281], като общият брой на пациентите в световен мащаб надхвърля 6,1 милиона. Заболеваемостта в България към 2010 г. е 11,65/100 000, като е два пъти по-висока при мъжете, което е сходно с това в други европейски страни [129]. Със своята изключително разнообразна и сложна патология, БП е представена от множество двигателни симптоми като тремор, мускулна ригидност, брадикинезия и постурална нестабилност. Немоторните симптоми, включително когнитивни и поведенчески увреждания, нарушения на съня, сензорна и автономна дисфункция, също са чести при БП [33]. Ключовата хистопатологична характеристика, свързана с това състояние, е фокалната дегенерация на допаминергичните неврони, която се появява в substantia nigra - pars compacta на средния мозък, както и в locus ceruleus и други области на мозъка. Загубата на допаминергични неврони, които проектират от substantia nigra към стриатума, причинява първичните двигателни симптоми на БП. С напредването на заболяването невродегенерацията засяга други области на мозъка, като по този начин причинява немоторните симптоми на заболяването. Загубата на неврони се случва съвместно с образуването на телца на Lewy: цитозолни включвания на слепени протеини, които са основни цитологични характеристики на БП [96]. Има няколко аспекта на етиологията и патогенезата на БП, които остават ненапълно изяснени. Предполага се, че възрастта, генетичното предразположение и факторите на околната среда могат да играят значителна роля в появата и развитието на това сложно разстройство. Разнообразие от клетъчни и молекулярни характеристики на БП са многократно

описвани в проби от човешки тъкани, клетъчни линии, 3D-органоида на човешки мозък и животински модели. Те включват аномално нагъване и агрегация на  $\alpha$ -Syn, митохондриална дисфункция, нарушено разграждане на протеини (както по убиквитин-зависим, така и по автофагични механизми), невровъзпаление и оксидативен стрес [170].

### 2.2.1. Очни и зрителни нарушения при БП

Очните промени, описани в БП, включват зрителна дисфункция (зрителна острота, динамична контрастна чувствителност и цветова дискриминация), аномалии на зеницата, непрозрачност на лещата, нарушено възприятие на движение, понижена скорост на обработка на зрителната информация, проблеми с разпознаването на лица, хронични зрителни халюцинации, загуба на неврони на ретината и ретинална дисфункция [118],[305],[197]. Смята се, че тези зрителни нарушения са свързани с отлагане на  $\alpha$ -синуклеин и дефицит на допамин в ретината, като по този начин отразяват дефиниращите патологични характеристики на БП в мозъка [199].

### 2.2.2. Засягане на ретината и ЗН

Участието на ретината и реорганизацията на рецептивното поле на ганглийните клетки при БП са описани преди десетилетия [46]. Ретината е многопластова нервна тъкан съставена от разнообразни неврони с различни функции, кореспондиращи чрез многообразие от невротрансмитери. Външният ядрен слой (ONL) съдържа клетъчни тела на конуси и пръчици фоторецептори; вътрешният ядрен слой (INL) включва клетъчни тела на биполярни, хоризонтални и амакринни клетки, а GCL съдържа ганглийни клетки и амакринни клетки [166]. Фовеята е високоспециализирана област на ретината, разположена от темпоралната страна на ЗН. Фовеалният център съдържа най-високата концентрация на конусчеви фоторецептори, отговорни за най-прецизната зрителна острота. Тъй като плътността на конусчетата намалява с разстоянието от центъра на фовеята, други неврони на ретината последователно се появяват по ръба на фовеалната "ямка". Наричателното ямка, произхожда от факта, че в тази област няма вътрешни слоеве, които да

покриват централните фоторецептори, следователно дебелината на ретината е намалена в сравнение с други области. Невронните слоеве и отделните неврони са свързани чрез латерални, предни и feedback пътища. Взаимодействието между рецепторите и тяхната организация в структура на рецепторно поле на ганглийни клетки е отговорно за високата контрастна чувствителност [47]. Зоната на макулата, включително фовеалната област, представлява най-плътният участък на ретината, поради повишената концентрация на фоторецептори (конусчета) и ганглийни клетки, в сравнение с периферната ретина. Наличието на изобилие от синаптични взаимодействия в централната ретина, води до образуването на дебел IPL [166]. IPL съдържа аксони и дендрити на амакринни клетки, включително допаминергични. Допаминергичните амакринни клетки при човека са сравнително големи и не са разположени в непосредствена близост една до друга. Въпреки това, техните дендритни и аксонални полета могат да обхващат до 2° от размера на зрителното поле и да установят безпроблемно свързана мрежа. Тяхната активност е от решаващо значение за структурата на фовеалните ганглийни клетки при хората [47]. RNFL функционира като продължение на ретината, произхождащо от GCL. Нервните влакна са аксоните на GCL, които образуват ЗН и проектират към LGN и след това към първичната зрителна кора [44]. По-нататъшната обработка на зрителната информация се осъществява в различни кортикални зони [47].

След първото описание на засягане на ретината при PD, много проучвания представят функционални доказателства, че фовеалното зрение на тези пациенти е нарушено. Фовеалните зрителни дефицити се проявяват чрез намалена контрастна чувствителност [126] и аномалии на цветното зрение [223]. Допаминергичният дефицит в ретината е свързан с нарушена обработка на зрителните сигнали при пациенти с PD. Това заключение се основава на резултатите от няколко изследвания. Elanwar et al., използват електроретинография, за да измерят биоелектричната активност на ретината при пациенти с БП. Резултатите показват, значителен спад, при пациентите, в сравнение със здрави контроли [87]. Lee et al., използват мултимодално изображение на мозъка и ретината, за да проучат допаминергичната

дегенерация при БП [186]. Въпреки че допаминергичният дефицит в ретината е свързан с нарушена обработка на зрителните сигнали при пациенти с PD, той не е единствената причина за това нарушение.

Ретиналната клетъчна патология при пациентите с БП се характеризира с вътреклетъчни агрегации на  $\alpha$ syn, на границата на INL, на типичната за допаминергичните амакринни клетки, позиция, както и в IPL и GCL [201]. Съвременното проучване показва, че асоциираната с фосфорилираната фракция на  $\alpha$ syn - патологията корелира със стадия на мозъчната патология при БП, предполагайки механизъм за предаване на патологичния субстрат от една област на мозъка в друга [124].

Като невродегенерацията, така и съдовото увреждане е идентифицирано като свързан фактор при БП. Kwong и съавтори. демонстрират, че има намалена микроваскуларна плътност на ретината, проявена при пациенти с БП [177]. Намалването на плътността в повърхностния капилярен плексус на ретината е по-значимо от това, наблюдавано в дълбокия плексус. В повърхностния капилярен плексус на ретината Kwong открива намаление във всичките четири квадранта както поотделно, така и в общата пръстеновидна зона (Total annular zone - TAZ). При пациенти с БП има положителна корелация между средната дебелина на GCL и IPL (GCIP) и микроваскуларната плътност на повърхностния капилярен плексус на 2,5 mm TAZ около фовеоларната аваскуларна зона (Foveolar avascular zone - FAZ). Не е открита връзка между продължителността или тежестта на заболяването с микроваскуларната плътност на ретината или дебелината на интратретиналния слой. Техните резултати показват, че плътността на капилярите на ретината е значително намалена в ранните стадии на БП в сравнение със здрави контроли, което предполага, че увреждането на капилярите на ретината възниква рано в БП преди проявата на клинично очевидни двигателни нарушения.

Подобреното дълбочинно изобразяване при SD-OCT демонстрира намаляване на дебелината на хориоидеята при БП [217]. Регистрира се изтъняване на хориоидеята във вътрешните и външните квадранти, както и субфовеално (подобна характеристика на БА).

### 2.2.3. OCT при PD

През 2004 г. Inzelberg et al. са първите, които доказват изтъняване на RNFL чрез OCT при десет пациенти с БП [138]. Altıntaş et al. публикуват първото проучване относно OCT на макулата при PD, като резултатите показват намаление на дебелината на горните квадранти във вътрешните слоеве на ретината, както и темпорално, назално и долно изтъняване на външните слоеве [31]. Najee et al. също доказват изтъняване във вътрешните слоеве [116]. Фовеална ретина, както и формата на фовеалната ямка са променени при пациенти с БП [270]. Разработен е софтуер за автоматизирано сегментиране, с цел оценка по отношение участието на специфичните слоеве на ретината, в патологичния процес при БП в сравнение със здрави контроли и други паркинсонови синдроми [254]. Ding et al. разработват математическо уравнение относно фовеалната ямка, базирано на прецизни данни от обемни анализи на перифовеоларната дебелина, за описване на фовеята при паркинсонци и в здрави очи. Употребата на този модел, базиран на апарата RTVue 100, води до над 70% разграничимост на БП [83]. OCT предоставя директни доказателства за ретинални структурни нарушения и ретинопатия при БП [280]. RNFL, както и макулната дебелина са промени при пациенти с БП [23]. Една субпопулация от амакринни клетки представляват допамин-освобождаващи неврони [235]. При БП се регистрират намалени нива на ретинален допамин [227]. Загубата на амакринни клетки води до изтъняване на ретиналните GC [66]. При пациенти с БП се идентифицира  $\alpha$ syn, във вътрешните ретинални слоеве [81]. Резултатите от тези проучвания обаче са трудни за сравнение поради прилагането на различни алгоритми и използването на различни устройства.

Наличието на хетерогенност по отношение на резултатите от проучванията проведени чрез OCT при БП, налага изследване на мета-анализи. Мета-анализ за TD - OCT и SD - OCT показва, че средният pRNFL е по-тънък в очите на пациенти с БП в сравнение с контролните очи. Мета-анализите на Chrysou [68] и Huang [133] коментират SD - OCT проучвания. Заключениеята са, че пациентите с БП имат значително по-тънка ретина в сравнение с контролите, като вътрешните слоеве на ретината са предимно засегнати. Както GC - IPL,

така и NFL са изтънени при БП . Няма сигнификантна разлика по отношение на дебелината на INL, OPL и ONL между очите на пациентите с БП и контролните групи [133].

При БП има изразена загуба на неврони в долния квадрант на диска на ЗН с относително запазване на назалния сектор. Направени са сравнения между относителното запазване на назалния сектор на pNFL при БП и невроналните промени, наблюдавани при пациенти с първична откритоъгълна глаукома (ПОЪГ) [68]. Има повишена честота на БП при пациенти с ПОЪГ с коефициент на риск от 1,28 (95% CI; 1,05 до 1,46) в сравнение със здрави контроли. Съответно и по-висока честота на глаукома (16,3% срещу 6,6% при здрави контроли), докладвана при пациенти с БП. [41]

Тези открития на мета-анализа на Chrysou се различават от предишни проучвания, които предполагат преференциално участие на темпоралния квадрант на оптичния диск [180].

Скалата на Hoehn и Yahr (H-Y) е първата скала за оценка, използвана за описване на прогресията на БП. Състои се от пет етапа. Няма видима промяна в дебелината на централната макула, докато не се достигне етап H-Y III [133]. При изследване на обема на макулата има статистическа разлика между H-Y II и H-Y III, което предполага, че това може да е по-чувствителен параметър за откриване на прогресията на заболяването.

Някои пациенти с БП, които имат E46K мутация в  $\alpha$ syn ген (E46K-SNCA). Този вариант включва агресивни форми на идиопатична болест на Паркинсон и деменция с телца на Lewy. Парафовеалното изтъняване на GC-IPL е чувствителен и клинично значим образен биомаркер за болест с телцата на Lewy, по-специално за БП [219].

Съвременната диагноза на БП се основава почти изцяло на оценката на клиничните прояви на заболяването. По този начин използването на биомаркери, които точно показват стадия и тежестта на заболяването, може да подобри диагнозата, да улесни терапевтичните интервенции и да даде ход за проучване на нови терапевтични подходи [208],[273],[105]

### 2.3. Болест на Алцхаймер

БА е най-честата причина за деменция с честота, която нараства експоненциално с възрастта. Според Световната здравна организация разпространението на БА в световен мащаб се увеличава всяка година и получава все по-голямо внимание, защото засяга качеството на живот, а също и защото има значително икономическо въздействие, като основен проблем за общественото здраве [260]. Най-новите данни показват, че до 2050 г. разпространението на деменцията ще се удвои в Европа и ще се утрои в световен мащаб и тази оценка е 3 пъти по-висока, когато се основава на биологична (а не клинична) дефиниция на БА [252].

БА е дегенеративно разстройство на ЦНС, при което наследственото предразположение и факторите на околната среда вероятно са взаимосвързани [42]. Клиничната еволюция на БА е бавно прогресираща и епизодична загуба на памет като преобладаващ симптом, с различни придружаващи признаци, включително афазия, апраксия и агнозия, и обща когнитивна симптоматика, като нарушена преценка, вземане на решения и ориентация [252]. В рамките на континуума на БА има три продължителни фази: предклинична БА, леко когнитивно увреждане (MCI) и деменция. Предклиничната фаза на БА е коварен процес, който може да продължи до 20 години [141]. Настоящите биомаркери - златен стандарт за откриване на предклинична БА включват А $\beta$  - PET, ЯМР анализ и анализи на цереброспиналната течност [58]. При MCI, има известен дефицит на паметта, запазване на общи когнитивни и функционални способности и липса на диагностицирана деменция като основни характеристики [97]. Амнестичният тип MCI (aMCI) показва най-високия годишен процент на конверсия на заболяемостта в БА [59]. Въпреки това пациент с MCI може да бъде коморбиден по отношение и на други неврологични заболявания, като недементна форма на БП, което е свързано с повишен риск от прогресивен когнитивен спад и деменция [106]. Въпреки големия напредък в разбирането на патофизиологията на БА през последните няколко години, точната патогенеза на БА и неговия прекурсор MCI все още не е напълно разбрана.

На хистопатологично ниво, А $\beta$  плаки, неврофибриларни възли (NFTs), съставени от хиперфосфорилиран тау протеини [58], невритни плаки, и грануло-вакуолна дегенерация характеризират мозъка при БА [158]. Тези лезии са наблюдавани в хипокампуса и други лимбични структури, както и в зрителните асоциативни области, първичния зрителен кортекс и в субкортикалните структури, включително латералните геникуларни ядра и горните коликули, както и в ретината [120]. Те инициират възпаление, предизвикват синаптична и невронална загуба, процеси, които в крайна сметка водят до церебрална атрофия и цялостен системен спад.

### 2.3.1. Очни и зрителни нарушения при БА

Пациентите с БА могат да бъдат засегнати от различни зрителни смущения, като дефицит в контрастната чувствителност, възприемане на движение и цвятова дискриминация [30]. Исторически, тези зрителни дисфункции при БА се приписват на увреждане в първичната зрителна кора и на дегенеративни процеси в първичните и асоциативни зрителни кортикални области, но кортикалната дисфункция сама по себе си не може да обясни модела на наблюдаваните дефекти. Множество доказателства сочат към участието на ганглийните клетки на ретината и техните аксони в зрителния нерв като основа на зрителната дисфункция при БА [56]. Това периферно участие в БА и MCI може да бъде независимо от централното [192].

Отлагането на А $\beta$  се наблюдава при пациенти с БА и други заболявания. Точната роля на А $\beta$  в окото все още не е напълно изяснена, въпреки че се предполага, че А $\beta$  има антимикробен ефект в мозъка, което може да се отнася и за ролята му в ретината [134]. А $\beta$  е протеинов пептид от 39–43 аминокиселини, който произхожда от амилоидогенния път с разцепване на трансмембранен гликопротеин, амилоиден прекурсорен протеин (APP), от  $\beta$ - и  $\gamma$ -секретаза [221]. APP се експресира в различни тъкани и изглежда поддържа синаптогенезата и развитието и оцеляването на невроните [221]. Отлагането на А $\beta$  се наблюдава в ретината на пациенти, засегнати от AD, като плаките са с по-малък размер от тези, открити интрацеребрално и обикновено са разпределени в горния и долния квадрант на ретината [167]. Доказано е, че отлагането на амилоид в

ретината предшества образуването на амилоидни плаки в мозъка при трансгенни мишки с БА [168]. Използвайки имунохистохимични техники, Löffler и колеги изследват експресията на протеини, свързани с амилоид, които са открити в проби от мозъчна тъкан на пациенти с БА, в човешката ретина, събрана от трупни очи на различни възрасти [195]. Те не откриват абнормни отлагания или промени в имунореактивността във външната ретина, но демонстрират наличието на тау протеини и APP във вътрешните слоеве, включително RGC и RNFL, при възрастни хора. Малки количества A $\beta$  са открити в пространството на RPE [195]. В последствие множество *post mortem* проучвания показват отлагания на A $\beta$  в различните интра-ретинални слоеве. Наличието им над RPE и във вътрешните слоеве на ретината, е свързано със загуба на неврони, особено в GCL, INL и IPL, подобно на данните от изследвания на БА трансгенни мишки [167],[74],[231]. Тези констатации са в съответствие с A $\beta$  - свързаната вътрешна дегенерация на ретината и особено дисфункцията на RGC, както се открива чрез намалени отговори на електроретинограмата и положителни амплитуди на реакция на скотопичен праг, открити при трансгенни мишки с БА, което може да обясни зрителните смущения, наблюдавани при пациенти с БА [209],[74]. Освен това се предполага, че повишената A $\beta$  - индуцирана токсичност е свързана с повишени нива на протеазомни протеини. Тази връзка може да обясни защо изследванията *in vivo* при хора и животни показват изтъняване на вътрешния слой на ретината, особено в GCL, и загуба на обем и плътност по отношение на ЗН [80],[58]. Вътреклетъчните и извънклетъчните A $\beta$  натрупвания са най-силно концентрирани в RGC на GCL слоя [167],[187]. Тези отлагания са идентифицирани вътре и около меланопсин-експресиращи ганглийните клетки на ретината (mRGC), което може да е причина за тяхната загуба и абнормна морфология, констатирана в ретината при БА, *post mortem*. mRGCs са присъщо фоточувствителни и са от съществено значение за циркадния ритъм [179]. При глаукома е установено, че дегенерацията на mRGC индуцира дисфункция на циркадния ритъм, което е свързано с нарушения на съня [90]. При пациентите с лека до умерена БА се констатира намалена ефективност на съня и циркадна дисфункция, което може да бъде отчасти свързано с наблюдаваното натрупване

на А $\beta$  в mRGC [179]. Ще бъдат необходими допълнителни изследвания, за да се определи дали А $\beta$ -индуцираната mRGC дегенерация може директно да повлияе на ефективността на съня при пациенти с БА или са включени и други основни механизми.

По подобен начин, при post mortem изследвания на ретини както при MCI, така и при БА, А $\beta$  натрупвания са открити в и около перицитите [258], в ендотелните стени на капиллярите. Перицитите регулират кръвния поток и поддържат кръвно-ретиналната и кръвно-мозъчната бариера [51]. Установено е, че тези натрупвания са свързани със загуба на перицити и вероятно допринасят за съдовите промени в ретината, които са наблюдавани при пациенти с БА [258] [286].

На ниво ретина са идентифицирани повече натрупвания на А $\beta$  в далечната и средната периферия на горния темпорален квадрант, отколкото в централната част [179],[167],[187],[80]. Отлаганията на А $\beta$  в горния квадрант са свързани с церебрални отлагания на А $\beta$ , особено в първичната зрителна кора (V1) [167]. Докато механизмът зад по-концентрирано натрупване в момента е неизвестен, това явление може да обясни изтъняването, което се наблюдава в горния квадрант на RNFL, GCL и IPL, който се състои от клетъчни тела и аксоните на ганглийните клетки [43]. Интересно е, че пациенти с ранна форма на БА имат загуба на зрително поле, предимно в долните квадранти, което съответства на засягането на горния квадрант на ретината [43]. Освен това, периферната загуба на RGC със загуба на зрително поле има подобен модел като това, което се наблюдава при глаукома [179].

### 2.3.2. OCT при БА

NFL включва аксоните на ганглийните клетки на ретината, които директно се проектират към латералното геникулатно ядро. През 1986 г. Hinton et al. демонстрират намаляване на броя на NFL и GC в зрителните нерви при БА [125]. Тези констатации са потвърдени от много изследвания, използващи OCT изображения. Мета-анализът на Chan демонстрира, че SD-OCT измерванията на вътрешната ретина са сигнификантно по-тънки при пациенти с БА в

сравнение със здрави контроли [58]. Най-силните асоциации се наблюдават при измерване на дебелината на GC-IPL, дебелината на GCC и дебелината на pRNFL. Chan et al. предполагат, че оценката на дебелината на GC-IPL, а не тази на NFL, може да бъде по-чувствителен индикатор. Те предполагат, че ганглийните клетки на ретината се засягат, по начин подобен на засягането на мозъчните неврони [58]. Cheung отбеляза, че индивидите с БА не само показват намаляване на GC-IPL, но и на цялостния обем на макулата [63]. Alber заключава, че mRNFL не е полезен биомаркер при пациенти с MCI или БА, тъй като не само е тънък, но също така се влияе от патология на витреоретиналния интерфейс [29].

Изтъняване на pRNFL възниква при пациенти с MCI и/или БА [80]. Cheung et Ong откриват, че долно-темпоралният сектор е най-засегнатият регион при пациенти с MCI, но при пациенти с БА това е така, в по-малка степен [63]. Прогностичният признак на тънък RNFL в развитието на когнитивен спад и БА е изследван от два големи популационни анализа [63],[58]. Проучването на Biobank в Обединеното кралство заключава, че по-тънкият RNFL не е свързан само с по-ниски резултати от когнитивните тестове, но пациентите с по-ниски стойности на измервания са по-склонни да покажат намалена когнитивна функция три години по-късно [255]. Проучване проведено в Нидерландия посочва, че по-тънкият RNFL е свързан с повишен риск от развитие на деменция, подчертавайки потенциалната му роля като биомаркер за ранна деменция [220].

Доказано е, че хориоидеята на пациенти с БА изтънява по-бързо, отколкото при съответстващи контроли [278]. Vulut et al. също доказват значително намалена хориоидална дебелина при пациенти с MCI или БА [53]. Rifa'i и съавт. правят систематичен преглед на приложението на OCT ангиография при AD. Те заключават, че въпреки че OCT-A показателите могат да имат потенциала да служат като биомаркери за AD, те препоръчват използването на мрежата заедно със стандартизираща терминология, базирана на сегментиране между различните OCT - устройства, на Проучването за ранно лечение на диабетна ретинопатия (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study - ETDRS) [241]. Важно е да се отбележи, че много пациенти могат да бъдат погрешно класифицирани

като БА, докато имат смесена деменция със значителен съдов компонент. Това би повлияло отрицателно върху точността на изясняване на биомаркерите на БА. Необходими са също лонгитудинални изследвания, при които пациентът се проследява по време на хода на заболяването със серийни изображения [291].

Диагнозата БА често се основава на психометрични оценки от мултидисциплинарен екип (невролози, психиатри и психолози) и неврологичен преглед. Поради интер- и интра- индивидуалната вариабилност, неврофизиологичните и невроизобразителните тестове все още не са били разглеждани като критерии, на които да се основава диагнозата. Всъщност неврофизиологичните, както и други параклинични тестове се препоръчват само при съмнение за вторични причини за деменция като част от диференциалната диагноза на БА. Диагнозата БА се потвърждава само с хистопатологичен анализ *post mortem*. Въпреки това през последните няколко десетилетия се наблюдава използването на структурни и функционални техники като потенциални биомаркери, които също могат да идентифицират фактори, предразполагащи към развитие на БА. Техниката на OCT за измерване на перипапиларната RNFL, дебелината и обема на макулата е доказана като полезна за демонстриране на значителни промени в ретината при пациенти, които грубо корелират с тежестта на заболяването.

#### 2.4. Шизофрения

ШЗ е хронично и рецидивиращо разстройство, характеризиращо се с комбинация от когнитивни, положителни и отрицателни симптоми, засягащо почти целия спектър от психични функции – перцепция, мислене, емоции, воля, внимание, памет и поведение [300]. Поради необратимото увреждане и доживотно клинично протичане, заболяването е основна причина за трайно намалена работоспособност в световен мащаб [300]. Пациентите са изправени пред социална стигма, семейна дезадаптация, инвалидизация и невъзможност за включване в трудова дейност [5],[10]. Проучването на етиологията на ШЗ продължава, въпреки че перспективите са се променили. Различни фактори, вариращи от психодинамични през автоимунни до генетични и фактори на околната среда са включени в патофизиологията на шизофренията, която се

счита за комплексно разстройство на неврологичното развитие [294]. Последните данни от няколко независими проучвания показват повтаряеми асоциации на единични нуклеотидни полиморфизми в гените на основния комплекс за тъканна съвместимост [295],[274],[139],[12]. Нарушенията на когнитивните функции и мозъчната активност, както и загубата на сиво и бяло мозъчно вещество при ШЗ също са добре документирани [75],[109] Тези доказателства подкрепят разбирането, че ШЗ е основно мозъчно разстройство, характеризиращо се с нарушение на неврологично развитие, при което вероятно, съществуват и невродегенеративни характеристики [154].

ШЗ е сложно и уникално заболяване, което, вероятно не може да се обясни с един процес на нарушено развитие или дегенерация. Ако ШЗ е чисто разстройство на развитието, фокусът ще бъде ограничен до разбиране на етиологията и усъвършенстване на превантивни стратегии. Ако е налице невродегенеративен елемент, тогава ще се съсредоточим върху превенцията, ранната интервенция и стратегиите за лечение. Етикетът за разстройство на развитието също така носи усещане за терапевтичен nihilism, което може да бъде пагубно. Наличието на аномалии в неврологичното развитие не изключва невродегенерацията като значим механизъм при ШЗ и обратно. Съществува значителна хетерогенност в клиничните находки; може да има различни подгрупи с различен принос на различни процеси към проявата на болестта. Поради това разглеждането на ШЗ, като комбинация от компоненти на нарушено развитие и дегенерация е терапевтично по-оптимистично [115].

#### 2.4.1. Очни и зрителни нарушения при ШЗ

Офталмологични и зрителни аномалии, при наличие на нормално зрение, са документирани при ШЗ от средата на 20-ти век от Cohen, 1949, Venables и Tizard, 1956. Тъй като са засегнати толкова много структури по хода на зрителният път, се предполага, че аномалиите в развитието биха могли да обяснят тези дисфункции. Честотата на нарушаване на зрителното възприятие при пациентите със ШЗ е висока, варираща между 40 и 62%, и е описана в продромалния стадий на заболяването [232]. Настоящите възгледи приписват нарушената ефективност/функционалност при обработката на визуалното

възприятие главно на допаминергичната модулация на входящия сигнал. Тази модулация е свързана с контрола на усилването и последващото му интегриране във визуална обработка [264].

Промените в зрителното възприятие при пациенти с ШЗ са изследвани на нивото на окуломоторния отговор към визуални стимули, под формата на нарушения в плавните проследяващи движения, сакадите и активната фиксация [78]. Тези смущения се проявяват също като аномалии в организацията на възприятието [228] контрастната чувствителност [54], неточно възприемане на движение [61], цветовете, яркост, изкривяване на формите и нарушаване на възприемането на човешки фигури и техните емоционални изрази [163]. Тези промени в зрителното възприятие са очевидни не само по време на епизоди на остра шизофрения, но и при пациенти в ремисия [67], а някои могат да бъдат открити и при техните роднини [123]. Лонгитудинални проучвания показват възможността за селективно предсказване на развитието на разстройства от ШЗ - спектър при млади възрастни въз основа на измервания на степента на дисфункция при задачи за визуално възприятие, изпълнявани от високорискова детска популация [253]. Следователно аномалиите на зрителното възприятие могат да се считат за ендо фенотипове на ШЗ.

При пациенти със ШЗ могат да бъдат открити аномалии в електрофизиологичните реакции на ретината към стимулация от светлина [79], морфологична промяна в нейната структура и промени в метаболитните процеси [266]. Въпреки че зрителното възприятие е една от най-интензивно изучаваните и добре разбрани области на неврологията, докладите по темата за структурата и функцията на ретината обхващат само 2% от всички изследвания на зрителното възприятие при ШЗ [266]. Промените в ретината най-често водят до по-ниска контрастна чувствителност и до високи пространствени честоти на визуалните стимули [165], нарушено цветоусещане, проблеми с четенето [164] и някои видове зрителни изкривяване и халюцинации [212]. Въпреки това, зрителните халюцинации, по-специално, са сравнително рядък симптоми само понякога се появяват самостоятелно; по-често са придружени от халюцинации от други модалности [70]. Този факт може да

предполага общ патофизиологичен механизъм, лежащ в основата на халюцинациите на зрителните и други перцептивни области. В сравнение само с унимодалните халюцинации, комбинацията от зрителни и слухови халюцинации е свързана с повишена тежест на намаляване на обема на сивото вещество (GMV). Намаляването на GMV при пациенти с първи епизод с комбинирани зрителни и слухови халюцинации е особено забележимо в тилната кора и фронто париетални области [308],[309]. Интересно е, че тежестта на намаляването на GMV в определени области е придружена от повишена функционална характеристика и е свързана с тежестта както на зрителните, така и на слуховите халюцинации. Механизмите, свързващи халюцинациите и намаляването на GMV, все още не са открити [308],[309]. Съответно, изразяването само на слухови халюцинации също е свързано с по-тежки увреждания, които вече са налични в ретината [309]. Заедно проучванията, фокусирани върху взаимовръзката между зрителните патологични феномени (като зрителни халюцинации и илюзии) и връзката им с аномалии в други възприемащи модалности, могат да помогнат да се разкрие основният механизъм, свързан с развитието на ШЗ като цяло [24].

Всички тези доказателства са довели до фокусиране върху ретината, както като аналог на мозъчните промени, така и като възможен фактор за аномалии на зрителното възприятие [264].

#### 2.4.2. Засягане на ретината

Оценката на ретината показва наличието на невронална загуба при невродегенеративни разстройства, но нейната роля при ШЗ остава неясна. Изследванията върху ретината при ШЗ се увеличават значително през последните петнадесет години. Статии върху употребата на електроретинограма (ЕРГ) или ОСТ и множество прегледи, са публикувани през последните пет години [194],[152]. Последните проучвания на ЕРГ и ОСТ продължават да подкрепят хипотезата за структурни и функционални аномалии на ретината при ШЗ и предполагат, че те са от значение за разбирането на по-широките аспекти на патофизиологията, невро развитието и невродегенерацията при това заболяване [266]. Доказателствата, генерирани с

помощта на всяка техника, предполагат, че ШЗ е свързана както с изтъняване на ретината, така и с функционалното и увреждане. Констатациите обаче варират в зависимост от изследването и тази променливост може да бъде свързана с аспекти на хетерогенността на заболяването, както и с въпроси като клинично състояние и продължителността му [157].

Има все повече доказателства за непропорционално изтъняване на ретината при ШЗ, но все още има съмнения относно значението му в контекста на невробиологията на заболяването. По данни от проучване, анализиращо линейните корелации между променливите, включващо 56 пациенти с шизофрения и 60 контроли, потвърдените аномалии са в значителна корелация с неврологичните меки признаци (NSS), които са тясно свързани с риска от ШЗ. В допълнение, аномалиите на ретината и NSS са значително свързани с продължителността на заболяването. [172] Тези констатации предоставят допълнителни доказателства за връзката между неврологични и невродегенеративни аспекти на ШЗ.

Проучвания *in vivo*, използващи OCT, потвърждават промени в структурата на ретината. По-голямата част от проучванията са фокусирани върху атрофията RNFL, представляваща намаляване на аксоните на ганглийните клетки и цялостното изтъняване на макулата [193]. Съобщава се също за изтъняване на IPL и INL при ШЗ [292]. Интерес представлява находката, че тежестта на отрицателните симптоми е обратно пропорционална на дебелината на фовеалния фоторецепторен комплекс, ONL и IPL, както и корелацията със селективен дефицит на контрастна чувствителност [249]. В допълнение, загубата на ганглийни клетки в темпоралната парафовеална област на ретината се свързва със загуба на магноцелуларни ганглийни клетки по време на прогресията на заболяването [249].

Понастоящем отворен въпрос е дали възникват структурни и функционални промени в ретината поради транс синаптична ретроградна дегенерация, произхождаща от регионалната патология на по-високите стъпала на зрителния път или обратното.

Последните проучвания показват, че в ранните стадии на ШЗ настъпва загуба на GMV в таламуса [213]. С напредването на ШЗ загубата на GMV се разширява до фронталните лобове и след това до темпоралните лобове, тилната кора и малкия мозък [297]. По този начин тези проучвания предполагат ретрограден характер на процеса на загуба на обем на RGC. Когато обемът на таламуса намалее, това причинява загуба на свързаност за RGC аксоните и по този начин тяхното последващо възпаление. OCT проучвания показват, че атрофията на аксоните на ганглийните клетки и изтъняването на макулата се проявяват най-вече по време на хроничните и дълготрайните хронични фази на ШЗ [128], което също би показало, че ретроградният произход на дегенерацията на ретиналните клетки е по-вероятен от anterogradния произход. Без допълнителни проучвания обаче, не може да се изключи anterogradна природа на процеса, който може да бъде стартиран чрез дисрегулация на допамин и глутаматно предаване [52]. В патологични случаи и двата трансмитера са способни да причинят атрофия на ретината и загуба на аксони в специфични слоеве на ретината. Смята се, че тази загуба се дължи на свръхстимулация на N-метил-D-аспартатния рецептор (NMDAr). Това води до повишаване на вътреклетъчната концентрация на  $Ca^{2+}$  в RGC, което води до ексцитотоксично увреждане, подобно на други отдели на ЦНС [108]. Съответно, активирането на GABA интерневроните от азотен оксид е предложено като превантивен механизъм на ексцитотоксична дегенерация и мутация на синтетазата на азотен оксид е идентифицирана като един от генетичните рискови фактори на ШЗ [240].

В сравнение със здрави контроли, пациентите със ШЗ - психотични заболявания имат изтъняване на ретината, особено по отношение на суб-фовеалната хориоидална дебелина [155]. Изтъняването на слоевете на ретината може да бъде свързано и с аномалии в кръвоснабдяването. Скорошни проучвания, използващи OCT ангиография, демонстрират промени в микро васкулатурата на ретината по отношение както на намалената перфузия, така и на плътността на съдовете. Тези аномалии са свързани главно с изтъняване на RNFL [263]. Предходни проучвания също наблюдават промени във венули на ретината, които се разширяват главно поради хронична хипоксия на ретината

[205]. Въпреки това, подобен ефект върху разширяването на малките вени също се наблюдава в резултат на повишена концентрация на ретинален допамин. Ако ретроградния или антероградния произход на началото на морфологичните промени бъде изяснен, би било възможно да насочи терапията конкретно към тези места, като по този начин се забави или спре разграждането на отделните клетъчни популации на ретината, LGN и ЗН.

#### 2.4.3. OCT при ШЗ

Проучвания върху структурата на ретината при ШЗ, използващи OCT, са публикувани от 2010 г. насам. Тази литература е прегледана най-скоро от Silverstein et al. (2020 г.) [266]. Всички публикувани проучвания с изключение на две [69],[262] са открили изтъняване на RNFL и/или на макулата. Отчита се тенденция за изтъняване на макулата и значително увеличение на екскавацията на ЗН (C/D ratio) [262]. Последните доказателства се доближават до заключението, че индексите на макулата може да са най-чувствителните за разграничаване на хора със ШЗ от здрави контроли. В допълнение към откритията по отношение на RNFL и макулата, скорошни проучвания са изследвали и други структури. Например, Celik et al. [57] съобщават за изтъняване на слоя GCL-IPL при SZ, както и за намалена хороидална дебелина при пациенти, които не са се повлияли от лечението. GCL-IPL промени също са докладвани от Jerotic et al. [146]. Промените в хориоидеята обаче не са демонстрирани в друго проучване, което открива доказателства за изтъняване в други слоеве [275]. Samani et al. [249] демонстрират изтъняване на ONL и IPL в множество региони и това е свързано с тежестта на симптомите. Изтъняване на ONL също се съобщава от Bannai et al. [40], но в контекста на нормалните стойности на RNFL и GCL-IPL и удебеляване на OPL (и стойностите на дебелината в някои квадранти на ONL и OPL са обратно корелирани в това проучване). Изтъняването на ONL се свързва с по-лошо когнитивно функциониране и по-малки общи стойности на обема на мозъка и бялото вещество. Трябва да се отбележи, че пробата в Bannai et al. се състои от хора с психотични разстройства или характеристики и така включва хора с шизоафективно и биполарно разстройства. Schonfeldt-Lecuona et al. [171]

съобщават за изтъняване на INL и също така установяват, че степента на изтъняване на RNFL е обратно пропорционална на продължителността на заболяването. Допълнително доказателство, че изтъняването на ретината е свързано с прогресията на заболяването, идва от интегрирането на открития, че по-възрастните пациенти демонстрират по-сериозно изтъняване от по-младите [188], а връзката между измерванията на ретината и продължителността на заболяването става незначима след контролиране на възрастта [36], като повече хронично болни пациенти демонстрират изтъняване на макулата (което не варира значително в резултат на възрастта), докато пациентите с първи епизод на шизофрения не се характеризират с изтъняване на ретината [181]. Потенциално объркване с този подход е, че острите психотични епизоди могат да бъдат свързани с невровъзпаление и, следователно, оток на ретината, което може да маскира доказателства за загуба на тъкан [275],[36],[156]. За разрешаването на този въпрос, са необходими проучвания, сравняващи хронично и остро болни пациенти, съпоставени за времето след последния психотичен епизод. Наскоро беше докладвано откритие, което предполага, че поне някои аспекти на изтъняването на ретината може да са свързани в поколението (ендофенотип) [175]. В това проучване дебелината на IPL (но не и RNFL, макула или GCL) е намалена при пациенти с шизофрения и роднини от първа степен. Интересното е, че величината на разликите между групите става по-силна след контролиране на редица потенциални променливи, като възраст, пол, статут на тютюнопушене, наличие на съпътстващо медицинско заболяване и индекс на телесна маса.

Допълнителен въпрос без отговор в тази област е степента, до която структурните аномалии на ретината при ШЗ са свързани с многото нарушения на зрителната обработка, свързани с това състояние, включително при ниско ниво на зрение [262]. Само едно проучване разглежда този въпрос и открива доказателства за връзка с намалена контрастна чувствителност за ниски пространствени честоти [249]. Изтъняването на ретината (особено на макулата) възниква при шизофрения, което може да бъде аспект на прогресията на заболяването и да е по-изразено при по-тежко болни пациенти (които изпитват персистиране на симптомите за дълги периоди от време) [45]. В същото време

съществуват предварителни доказателства, че структурата на ретината може да бъде засегната при хора с генетичен риск от заболяването. Основен неразрешен проблем е причината за вариациите в проучванията, при които слоевете на ретината или участъци от структури (напр. квадранти на RNFL) се характеризират с изтъняване. По-нататъшните подобрения в разделителната способност на изображенията и напредъкът в контраста ще позволят по-ефективно разграничаване на структурната загуба на ретината спрямо отока.

### 3. Бъдещи насоки

Благодарение на точността и дифузията на OCT, все повече и повече информация за очните тъкани, както по отношение на анатомията, така и по отношение на патологията става достъпна. В бъдеще ще стане ясно коя част от информацията ще бъде полезна и коя - не. OCT технологията ще търси най-добрата дефиниция и резолюция, за да бъде по-подобна на хистологията и да подобри надеждността и дефиницията на патологичните изображения. Днес много компании се насочват към технологията Swept Source и се развиват нови техники като хиперспектрално изобразяване, фотоакустична офталмоскопия и молекулярно изобразяване [214],[306],[147]. Освен това лекарите често изискват от машината диагностична роля. Това може да се постигне, ако нормативната база данни на всеки инструмент бъде подобрена чрез увеличаване на контролната група и нейното стратифициране според всеки променлив фактор, или ако се разработи анализ на протокола, незасегнат от анатомичната променливост.

В бъдеще OCT ще може да получи данни и за очната функция. OCT ангиографията може да визуализира съдовете на ретината. Данните за съдовото снабдяване могат да бъдат много полезни при изучаване на неврологични патологии и могат да бъдат свързани с анатомията на ретината (например ганглийни клетки и дебелина на слоевете на нервните влакна на ретината) [127] - комбинация от структурна и функционална диагностика. В момента се разработват поне три нови техники в тази област. Методологията за флавопротеинова флуоресценция (Ocuscience, Inc, Ann Arbor, MI) е вид автофлуоресценция, която използва много специфична дължина на вълната, за

да възбуди естествените флуорофори на ретината. Тази технология може потенциално да открие увреждане на митохондриите чрез измерване на окислени флавопротеини в ретината [94],[95]. По този начин отокът на влакната на ретината и атрофията на ганглийните клетки поради митохондриално структурно увреждане могат потенциално да се комбинират с функционална информация.

Друг подход за оптично изображение с висока разделителна способност е разработен за откриване на бета-амилоидни плаки в ретината. Системата се основава на специфичен маркер (флуоресцентен куркумин) като образен агент за откриване на свързани с БА плаки в ретината. Техниката, разработена в Cedars-Sinai Medical Centers, е инструмент за ранна диагностика на болестта на Алцхаймер, както и за оценка на терапията [168].

Технологията DARC (откриване на апоптозиращи клетки на ретината) използва конфокална лазерно сканираща офталмоскопия за визуализиране на апоптозата на отделни нервни клетки *in vivo*. Тази флуоресцентна техника е ефективна при идентифицирането на протеиновия анексин 5, който представлява ранна характеристика в апоптотичния процес. Този метод е в състояние да изобрази промените, настъпващи в апоптозата на нервните клетки с течение на времето, и може да предостави възможност за подробно изследване на механизмите на фундаменталните невродегенеративни заболявания и оценка на интервенции с потенциални клинични приложения [114], [225].

От експериментална гледна точка OCT може да даде важна информация, която да се сподели с генетици, биохимици и клиницисти, дефинирайки по-добре връзката фенотип/генотип. От клинична гледна точка информацията, получена чрез тази технология, ще подобри неврологичната диагноза и ще предостави полезни параметри за терапевтични изпитвания. Освен това, разработването на ръчни или мобилни и рентабилни OCT инструменти може да подобри систематичните скрининги за неврологични заболявания и при пациенти, засегнати от неврологични увреждания [151],[60].

Промените в структурата на ретината са характерни за няколко невропсихиатрични разстройства, а в случай на деменции те също предсказват развитието на когнитивен спад и по-късно диагностициране на заболяването [211]. По подобен начин промените във функцията на ретината са свързани с множество невропсихиатрични разстройства и в някои случаи изглежда отразяват генетичен риск за дадено състояние [101]. По този начин ретиналните маркери могат да бъдат полезни както за скрининг за потенциални промени в ЦНС, така и за риск от по-нататъшен спад, включително при иначе здрави хора [161]. Диагностичната специфичност на който и да е единичен признак на ретината не е известна и докато има значително припокриване между диагнозите в литературата като цяло. Въпреки това, дори ако/където диагностичната специфичност се окаже ниска, прогностичната валидност на находките на ретината в невропсихиатрията все още е вероятно да бъде висока, тъй като те вероятно ще показват едновременното присъствие на когнитивен спад и поява или прогресия на заболяването. Те могат също така да бъдат полезни за количествено определяне на ефектите от лечението (както е при ШЗ и МС) и следователно потенциално за скрининг за вероятен отговор на лечението. По този начин маркерите на ретината могат да играят важна роля в разработването на персонализирани медицински подходи, особено за синдроми и разстройства, които са хетерогенни. Друго предимство на включването на метрики на ретината в изследователски проучвания и клинична практика е, че те могат да бъдат неинвазивни (напр. ЕРГ с помощта на кожни електроди, ОСТ) и са бързи и сравнително евтини, особено в сравнение с процедури като ПЕТ и ЯМР. Следователно те могат да се окажат полезни като инструмент за скрининг от първа линия или като допълнителна процедура за оценка, когато се използва образна диагностика на мозъка. Измерванията на ретината могат също да предупредят клиницистите за потенциала за настоящи или предстоящи зрителни промени, които могат да имат клинично и функционално значение. Ето защо ОСТ и ЕРГ, в допълнение към процедури като ОСТ ангиография и наскоро разработени методи за изобразяване на активността в ретината, все по-често трябва да бъдат включени в проучвания на риска от заболяване, хетерогенност, прогресия и отговор на лечението в невропсихиатрията.

За да се постигне още по-голям напредък от досегашния, може да е полезно да се разчита все повече на методи като машинно обучение и други форми на изкуствен интелект (AI). В допълнение, методите на AI могат да интегрират данни за структурата и функцията на ретината, невропсихологичното функциониране, симптомите, развитието, хода на заболяването, генетиката и други биомаркери (напр. Кръв, CSF, PET, ЯМР находки), за да идентифицират нови рискови фактори и най-много стабилни предсказващи (единични или набори от) биомаркери в ретината, които се свързват със специфични невропсихиатрични заболявания и техните подвидове. Невропсихиатричните разстройства могат да бъдат водещи кандидати за този тип анализ, като се има предвид хетерогенността на няколко от тези състояния, променливостта в предишните констатации, които вероятно отразяват това, и многото неизвестни, които остават относно етиологията, патофизиологията, развитието и прогресията на тези условия. И накрая, прилагането на методите на AI дава възможност за нови открития по отношение на обхвата на болестните характеристики, които променливите на ретината могат да предвидят. Скорошен пример за това показва, че моделите на дълбоко обучение, обучени върху голям набор от данни (N = 284 335) и валидирани на два независими набора от данни, прогнозира редица сърдечно-съдови рискови фактори, за които преди това не е известно, че могат да бъдат количествено измерими в изображения на ретината [234]. Друго проучване демонстрира, че невронни мрежи могат успешно да характеризират състоянието на тютюнопушене от изображения на ретината [284]. Констатации като тези предполагат възможностите индексите на ретината и нововъзникващото поле на окуломиката като цяло да доведат до все още невъобразими открития по отношение на невропсихиатричните разстройства и че те биха могли да помогнат за анализа на пропорциите на вариация в данните за ретината поради първично заболяване спрямо коморбидни заболявания и други свързани характеристики [293]. Накратко, продължаващите изследвания върху промените на ретината в невропсихиатрията и прилагането на нови методи за анализ към тези данни могат да се комбинират, за да повишат стойността на включването

на променливи на ретината в разработването на биомаркери и предсказуемите аналитични усилия и да ускорят клиничните и научни открития [265].

### III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Основната цел на изследването е да се проучи наличието и степента на ретинални промени при пациенти с диагноза БА, БП и ШЗ. Изследването цели да установи дали тези невродегенеративни заболявания, които основно засягат ЦНС, са свързани и с измерими промени в структурата на ретината.

За постигане на основната цел, изследването е насочено към изпълнението на следните конкретни задачи:

#### 1. **Оценка на ретиналните структури:**

Идентифициране и количествено измерване на измененията в ретиналните структури, включително дебелината на слоя на ретиналните нервни влакна RNFL и GCC, чрез OCT.

#### 2. **Сравнение с контролна група:**

Сравняване на измерванията на ретиналните структури на пациентските групи с тези на възрастово и полови съответстваща контролна група, за да се установят отклонения, специфични за невродегенеративните заболявания.

#### 3. **Оценка на продължителността на заболяването:**

Анализиране на връзката между продължителността на всяко от трите невродегенеративни заболявания и степента на наблюдаваните ретинални изменения.

#### 4. **Изследване на когнитивния спад:**

Проучване на корелацията между когнитивното увреждане и ретиналните промени, като се оценява дали тежестта на

когнитивния спад е свързана с по-значителни ретинални изменения.

## **5. Проучване на ефектите на фармакологичните интервенции:**

Оценка на влиянието на използваните медикаменти върху ретиналните структури, като се анализира дали фармакологичните агенти имат защитен или потенциално увреждащ ефект върху ретината.

## **IV. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

### **1. Дизайн на изследването**

Изследването използва срезов наблюдателен дизайн, при който кохорта от пациенти от всяка група заболявания е анализирана в един момент от времето.

Изследването и докладването на резултатите от двете очи на пациентите е обосновано от няколко ключови научни и клинични съображения. Включването на данни от двете очи увеличава количеството налична информация за всеки пациент, което допринася за по-прецизно изчисляване на средни стойности и вариации в изследваните показатели. Това води до по-голяма статистическа мощност на анализа и повишава вероятността за идентифициране на значими разлики между групите. Докладването на данни от двете очи заедно осигурява по-добра представителност на общото състояние на пациента, ограничавайки риска от изкривяване на резултатите, което би могло да се случи при използване на данни само от едното око. Освен това, този подход съответства на международните научни стандарти и препоръки, които насърчават обединяването на данни от двете очи за по-висока надеждност и възпроизводимост на резултатите. Включването на данни от двете очи в анализа увеличава приложимостта на нашите изводи към реални клинични случаи, в които лекарите преглеждат пациента посредством интегративен подход. Този подход гарантира, че нашето проучване е максимално репрезентативно, научно обосновано и клинично значимо, като той е предвиден

при статистическата обработка на данните, която не показва статистически значима разлика между изследваните показатели между двете очи във всички групи изследвани лица.

## 2. Контингент

Популацията, участваща в изследването, включва пациенти с диагноза БА, БП и ШЗ, както и контролна група, съответстваща по възраст и пол, изследвана за периода декември 2019 г. - март 2024 г. В изследването участваха общо 132 човека (264 очи).

### 2.1. Включващи критерии

1. Диагностицирано невродегенеративно заболяване: Участниците трябва да имат потвърдена диагноза БА, БП или ШЗ, определена от невролог или психиатър на базата на установени клинични критерии.
2. Възрастов диапазон: Участниците трябва да бъдат над 18 г.в.
3. Стабилен медикаментозен режим: Участниците трябва да бъдат на стабилен медикаментозен режим поне шест месеца преди включването в изследването. Тази стабилност помага да се оцени въздействието на медикаментите върху ретиналните промени, без объркващите ефекти на скорошни медикаментозни корекции.
4. Зрителна острота: Участниците трябва да имат най-добре коригирана зрителна острота (BCVA) от 20/40 (0,5) или по-добра поне на едното око, което осигурява възможност за точно ретинално изобразяване и гарантира, че резултатите от изследването отразяват ретинални промени, свързани с невродегенеративното заболяване, а не със слаба зрителна острота.
5. Рефракционна грешка: Участниците трябва да имат рефракционна грешка в диапазона от -6.00 до +6.00 диоптъра (сферичен еквивалент), за да се минимизира влиянието на екстремните рефракционни грешки върху ретиналните измервания.

## 2.2. Изключващи критерии

1. Очни заболявания: Участниците с други очни заболявания, като свързана с възрастта макулна дегенерация, диабетна ретинопатия, глаукома, отлепване на ретината или сигнификантна катаракта. Тези състояния биха могли самостоятелно да повлияят на ретиналната структура и да объркат резултатите от изследването.
2. История на очна хирургия: Участниците, които са преминали значителни очни операции, като екстракция на катаракта, LASIK или ретинална хирургия, през последната година.
3. Очна травма: Лица с история на значителна очна травма, която може да е довела до увреждане на ретината.
4. Системни заболявания, засягащи окото: Участниците със системни заболявания, за които е известно, че засягат ретината, като неконтролиран диабет, хипертония или множествена склероза. Тежко когнитивно увреждане: Лица с тежко когнитивно увреждане, които не могат да дадат информирано съгласие или да следват процедурите на изследването, ще бъдат изключени, за да се гарантира, че изследването може да се проведе етично и че могат да се получат точни данни.

Чрез прилагането на критерии, изследването има за цел да включи участници с "иначе здрави очи", гарантирайки, с по-голяма вероятност, че наблюдаваните промени са свързани с невродегенеративното заболяване а не с друго очно или системно заболяване.

## 3. Методи

Методологичният подход на изследването е комплексен, включващ както пълни офталмологични прегледи, така и статистически анализи, за да се гарантират надеждни и значими резултати.

### 3.1. Статистически анализ

Статистическият анализ на суровите данни беше извършен чрез софтуерния пакет за статистически анализ (SPSS®), IBM 2009, версия 29 (2022), и Excel (v. 2021). Части от този ръкопис, включително визуализацията на данни и езиковата редакция, бяха разработени с помощта на ChatGPT (v4) от OpenAI (2024).

Използвани са следните статистически методи:

**Дескриптивен анализ** – Методите на дескриптивната статистика за описание на демографската и клиничната характеристика на пациентите, както и за представяне на данните от изследваните параметри с показателите на централната тенденция (средна стойност,  $\pm$  стандартно отклонение или стандартна грешка на средната; медиана, минимална и максимална стойност).

**Тестове за определяне нормалността на разпределението** (Kolmogorov-Smirnoff, Shapiro-Wilk) - Тестовете за определяне на вида разпределение бяха използвани за проверка дали данните за определен параметър са с правилно разпределение. Видът разпределение определя и преценката дали ще бъдат използвани параметрични или непараметрични тестове за сравнение на извадки.

**Параметрични тестове** за свързани извадки (Student's t-test) и несвързани извадки (unpaired Student's t-test) – при променливи с нормално разпределение.

**Непараметрични тестове** за несвързани извадки (Mann-Whitney) и свързани извадки (Wilcoxon) - при променливи с разпределение, различно от нормалното.

**Корелации** – Корелациите бяха оценени чрез коефициента на Пиърсън (Pearson correlation coefficient,  $r$ ) при проверка на съществуването на статистически значима зависимост между две количествени променливи с нормално разпределение или чрез коефициента на Спийрман (Spearman rho correlation coefficient,  $r$ ) – при проверка на съществуването на статистически значима зависимост между две количествени променливи, когато

разпределението не е нормално. Приетото ниво на значимост в настоящия дисертационен труд е  $p = 0.05$ . Нулевата хипотеза се отхвърля, когато  $p$ -стойността е по-малка.

### 3.2. Пълен офталмологичен преглед

Всеки участник премина през задълбочен офталмологичен преглед, за да се оцени зрителната острота, вътреочното налягане и общото състояние на очите. Този преглед беше от съществено значение за идентифициране на всякакви очни заболявания, несвързани с фокуса на изследването, които биха могли потенциално да изкривят резултатите. Прегледът гарантира, че наблюдаваните ретинални промени са действително свързани с изследваните невродегенеративни заболявания, а не с други очни патологии.

### 3.3. Оптична кохерентна томография

Технологията, използвана в изследването, Topcon 3D OCT-1 Maestro 2, осигури детайлно изобразяване и анализ на ретината и главата на зрителния нерв, които са от съществено значение за разбирането на различни очни състояния. Системата използва spectral domain OCT, като предлага скорост на сканиране от 100 000 A-scans в секунда и аксиална резолюция от 5 микрона, което позволява прецизно изобразяване на ретиналните структури.

В хода на изследването беше използван 3D Disk Scan за визуализация на главата на зрителния нерв, със специален фокус върху зоната, релевантна за оценка на глаукома. Сканираната площ обхваща 6x6 мм, включваща зрителния диск и заобикалящия го слой на ретиналните нервни влакна. Това сканиране създава триизмерен модел на диска на зрителния нерв, което позволява задълбочен анализ на анатомията на зрителния нерв. Прецизното измерване на дебелината на RNFL и параметрите на диска предостави съществена информация за оценка на промени, които биха могли да се асоциират с оптичната невропатия.

За анализ на централната ретина беше използван 3D Macula Scan. Сканираната площ на макулата обхваща от 7x7 мм до 12x12 мм, в зависимост от специфичните изисквания на изследването. Това сканиране заснема цялостни напречни сечения на макулата, включително всички ретинални слоеве. Високата резолюция на изображенията позволява откриването на фини промени в дебелината и обема на макулата, които бяха критични за изследването. Възможността за триизмерно изображение, осигурена от това сканиране, е от съществено значение за разбирането на прогресията в рамките на изследването.

Glaucoma Analysis Report - Macula се фокусира специфично върху макуларния регион за оценка на участието му в невродегенеративните увреждания. Площта на сканиране за този анализ покрива централните 6x6 мм от макулата, съсредоточавайки се върху GCC, който включва ретиналните ганглионни клетки и техните аксони. Този доклад предоставя подробни измервания на дебелината на GCC, като предлага ценна информация за степента на увреждане. Данните, генерирани от този анализ, бяха от решаващо значение за целта на изследването - да се оцени въздействието на невродегенерацията върху макуларния регион, особено в контекста на ранното откриване и мониториране на прогресията на заболяването.

За да се гарантира надеждността на резултатите от OCT, бяха предприети няколко важни стъпки. Първо, бяха установени стандартизирани протоколи за изобразяване, за да се поддържа консистентност при всички сканирания. Това включваше използването на едно и също OCT устройство и настройки за всеки пациент, за да се минимизират различията в измерванията, причинени от вариации в оборудването. Всички изследвания са извършени от един и същи изследовател, което премахва ефекта от вариации, произхождащи от такова естество. Възприе се ниво за качество на изображението над 35.

## V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

### 1. Демографска характеристика

Популацията, участваща в изследването, включва пациенти с диагноза БА, БП и ШЗ, както и кореспондираща контролна група, съответстваща по възраст и пол, изследвани за периода декември 2019 г. - март 2024 г. В изследването участваха общо 132 човека, от които 74 мъже и 58 жени, на средна възраст 65 години, най-младият - на 21 г.в, а най-възрастният - на 86 г.в.(стандартно отклонение за показателя 14,3). Табл. 3. обобщава демографските и клинични характеристики на изследваната кохорта.

Демографски и клинични характеристики		Алцхаймер	Кореспондиращи здрави контроли	Паркинсон	Кореспондиращ и здрави контроли	Шизофрения	Кореспондиращи здрави контроли
		n = 17	n = 17	n = 32	n = 32	n = 17	n = 17
Възраст	Средно (SD)	68 (7.2)	68 (6.9)	73 (7.4)	73 (7.5)	46 (13.3)	46 (10.2)
	< 56	0	0	1 (3%)	1 (3%)	13 (76%)	12 (71%)
	57 - 76	16 (94%)	16 (94%)	19 (59%)	19 (59%)	4 (24%)	5 (29%)
	> 77	1 (6%)	1 (6%)	12 (38%)	12 (38%)	0	0
Пол	Жени	8 (47%)	9 (53%)	11 (34%)	16 (50%)	7 (41%)	7 (41%)
	Мъже	9 (53%)	8 (47%)	21 (66%)	16 (50%)	10 (59%)	10 (59%)
Продължителност на заболяването в месеци Медиана (IQR)		24 (24)	N/A	48 (72)	N/A	228 (252)	N/A

Разпределенията на променливите се отчитат като n (%), освен ако не е посочено друго

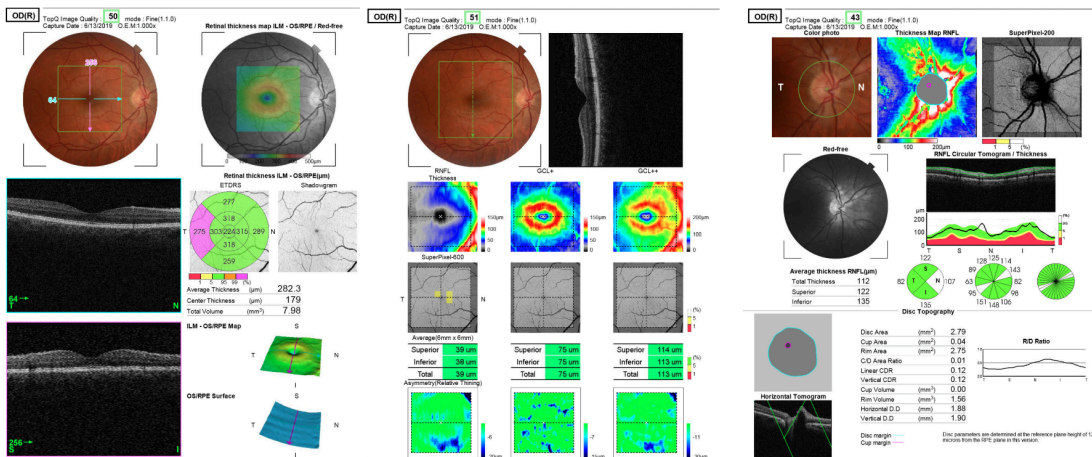
Табл. 3 Характеристика на изследваната кохорта

От разпределението на изследваните лица и съответните здрави контроли прави впечатление пълното съвпадение по пол и възраст, което е взето специално под внимание, поради влиянието на тези фактори върху изследваните параметри по отношение дебелината на ретиналните слоеве. Най-много са пациентите с БП, при които се регистрира и най-висока средна възраст 73г. Най-голяма продължителност на заболяването се наблюдава сред пациентите с ШЗ, което е отличителна характеристика на самото заболяване, обикновено дебютиращо в ранна възраст, при тях съответно се регистрира и

най-ниската средна възраст 46г.

#### 5. Оценка на ретиналните промени

За изследване на ретиналните промени са избрани три от протоколите, които Topcon 3D OCT-1 Maestro 2 анализира. Така изследваните параметри на ретината са общо 17, разпределени в три категории: макулен обем, послоен анализ в областта на макулата и перипапиларен RNFL, онагледени на (фиг.4). Те включват: средна дебелина на макулата в 3D (Macula 3D Average thickness), център на макулата в 3D (Macula 3D Center), общ обем на макулата в 3D (Macula 3D Total Vol), макулен RNFL в горна зона (mRNFL Sup), макулен RNFL в долна зона (mRNFL Inf), макулен RNFL общо (mRNFL Tot), макулен GCL в горна зона (mGCL+ Sup), макулен GCL в долна зона (mGCL+ Inf), макулен GCL общо (mGCL+ Tot), разширен макулен GCL в горна зона (mGCL++ Sup), разширен макулен GCL в долна зона (mGCL++ Inf), разширен макулен GCL общо (mGCL++ Tot), периапиларен RNFL в горна зона (pRNFL Sup), периапиларен RNFL в назален квадрант (pRNFL Nas), периапиларен RNFL в темпорален квадрант (pRNFL Temp), периапиларен RNFL в долен квадрант (pRNFL Inf) и периапиларен RNFL общо (pRNFL Tot). GCL+ се измерва между границата на RNFL/GCL и границата на вътрешния плексиформен слой/вътрешния ядрен слой. GCL++ е ефективно добавените заедно слоеве RNFL и GCL+ (границата между вътрешна ограничаваща мембрана към вътрешен плексиформен слой/вътрешен ядрен слой).

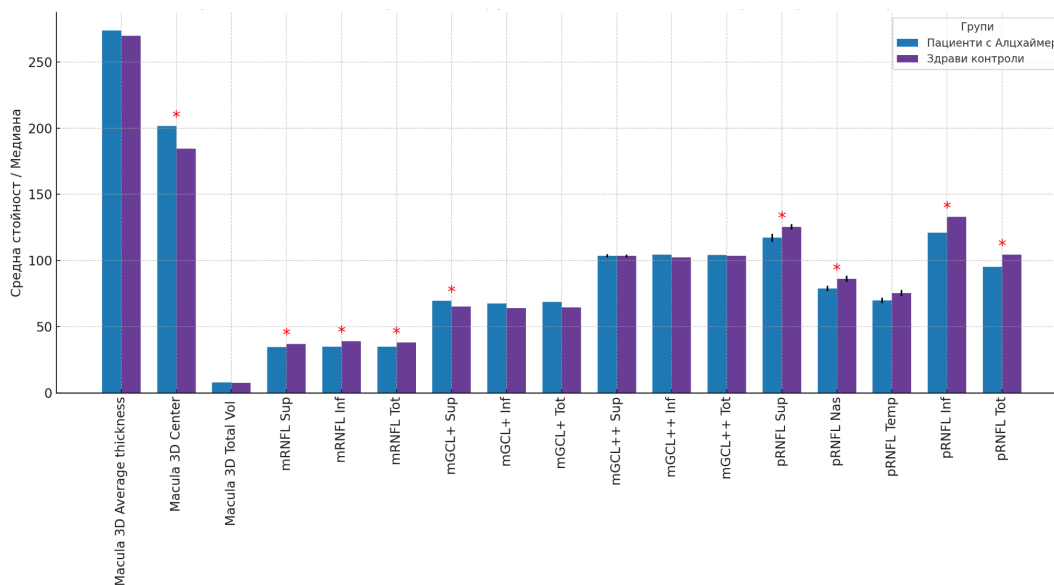


Фиг. 4 Протоколи от OCT изследване

Всеки от параметрите е обработен статистически по отношение на разпределение на данните и съответната централна тенденция е дефинирана за всяка от изследваните групи. (Прил. 1,2 и 3)

## 2.1. Сравнение с контролна група

При сравнението между групите на пациенти с БА и кореспондираща контролна група от здрави лица ЗК са наблюдавани статистически значими разлики в няколко параметъра. (Фиг.5) и (Прил.1)



\* - Статистически значима разлика (p < 0.05)

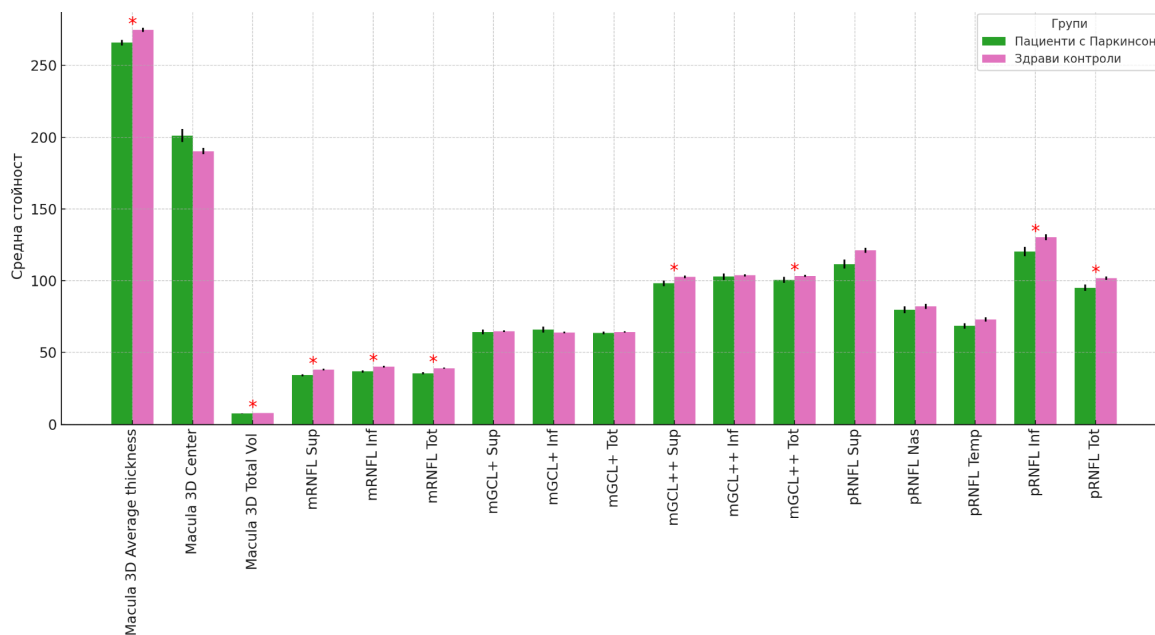
Фиг. 5 Визуализацията на графиката тип "error bar" илюстрира средната стойност на набора от данни (ретиналните показатели) за различните групи (пациентите с болест на Алцхаймер и здравите контроли) като линиите на грешката представляват стандартното отклонение, демонстрирайки степента на вариабилност. Със звезда са маркирани статистически значимите разлики ( $p < 0,05$ ).

Следните параметри са сигнификантно променени при сравнението между пациентите с БА и ЗД: Макулният център (Macula 3D Center) се различава значително (БА: 201,5 $\mu$ m, диапазон 163 - 223 $\mu$ m; ЗК: 184,5 $\mu$ m, диапазон 175 - 322 $\mu$ m;  $p=0,00007$ , Mann-Whitney U). Освен това, значими разлики се наблюдават и в показател за слоя на ганглийните клетки: (mGCL+ Sup) (БА: 69,5 $\mu$ m, диапазон 94 - 121; ЗК: 65 $\mu$ m, диапазон 86 - 119;  $p=0,02$ , Mann-Whitney U). Тези показатели са с по-високи стойности при пациентите.

Значими разлики са наблюдавани и в горния и долния квадрант на макулния RNFL, както и в общата дебелина: (mRNFL Sup) (БА: 34,5 $\mu$ m, диапазон 57–78 $\mu$ m; ЗК: 37,0 $\mu$ m, диапазон 44–91 $\mu$ m;  $p=0,009$ , Mann-Whitney U); (mRNFL Inf) (БА: 35,0 $\mu$ m, диапазон 41–79 $\mu$ m; ЗК: 39,0 $\mu$ m, диапазон 59–78 $\mu$ m;  $p=0,005$ , Mann-Whitney U); (mRNFL Tot) (БА: 35,0 $\mu$ m, диапазон 59–78 $\mu$ m; ЗК: 38,0 $\mu$ m, диапазон 51–84 $\mu$ m;  $p=0,001$ , Mann-Whitney U).

В перипапиларния RNFL се наблюдават значителни разлики в горния, долния, назалния квадрант и в общата дебелина: (pRNFL Sup) (БА: 117,1 $\mu$ m, SEM 17,6; ЗК: 125,3 $\mu$ m, SEM 11,7;  $p=0,03$ , t-тест); (pRNFL Nas) (БА: 78,8 $\mu$ m, SEM 11,6; ЗК: 86 $\mu$ m, SEM 13,3;  $p=0,02$ , t-тест); (pRNFL Inf) (БА: 121 $\mu$ m, диапазон 53–102 $\mu$ m; ЗК: 133 $\mu$ m, диапазон 49–105 $\mu$ m;  $p=0,0009$ , Mann-Whitney U) и (pRNFL Tot) (БА: 95 $\mu$ m, диапазон 90–131 $\mu$ m; ЗК: 104,5 $\mu$ m, диапазон 63–111 $\mu$ m;  $p=0,001$ , Mann-Whitney U). Тези показатели демонстрират по-високи стойности за здравите контроли в сравнение с пациентите с БА.

При сравнението между групите на пациенти с болест на БА и кореспондираща контролна група от ЗК също са идентифицирани няколко статистически значими разлики. (Фиг.6) и (Прил.2)



\* - Статистически значима разлика ( $p < 0.05$ )

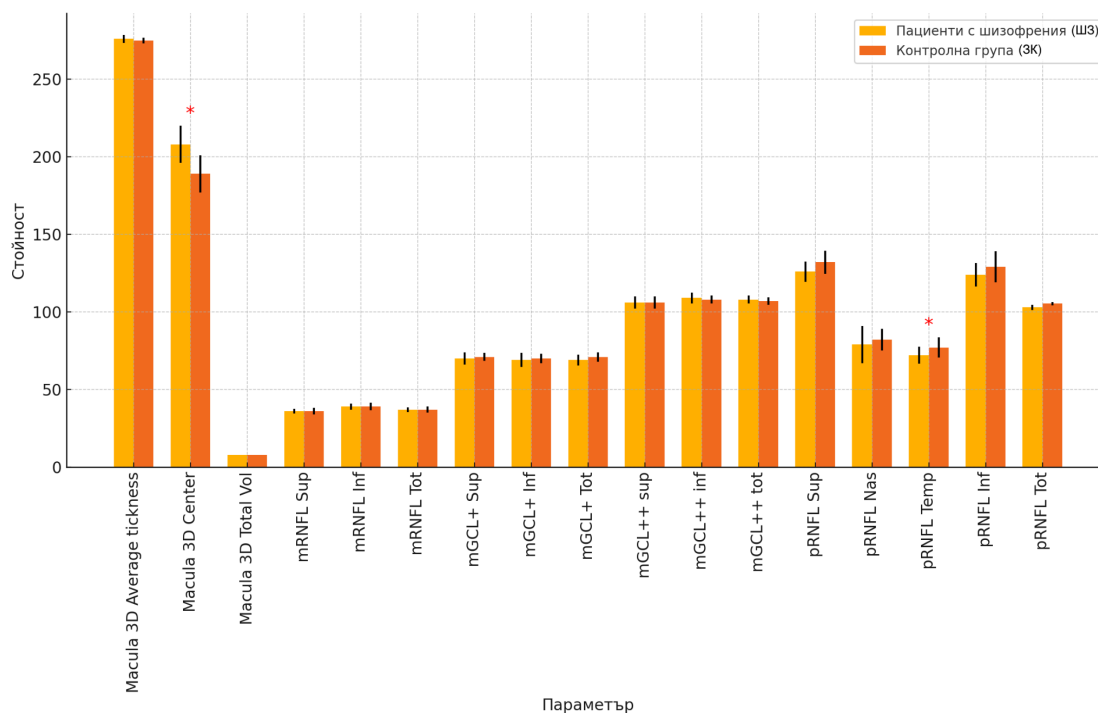
Фиг. 6 Визуализацията илюстрира средната стойност на набора от данни (ретиналните показатели) за различните групи (пациентите с болест на Паркинсон и здравите контроли) като линиите на грешката представляват стандартното отклонение, демонстрирайки степента на вариабилност. Със звезда са маркирани статистически значимите разлики ( $p < 0,05$ ).

Следните параметри са сигнификантно променени: Макулната средна дебелина (Macula 3D Average thickness) се различава значително (БП: 265,9 $\mu$ m, диапазон 245–276 $\mu$ m; ЗК: 270,5 $\mu$ m, диапазон 260–296 $\mu$ m;  $p=0,0002$ , Mann-Whitney U). Макулният общ обем (Macula 3D Total Vol) показва значима разлика (БП: 7,51 $\mu$ m, диапазон 6,50–8,47 $\mu$ m; ЗК: 7,64 $\mu$ m, диапазон 6,97–8,55 $\mu$ m;  $p=0,00008$ , Mann-Whitney U). Значими разлики са наблюдавани в горния и долния квадрант, както и в общата дебелина на макулния RNFL съответно: (mRNFL Sup) (БП: 34,0 $\mu$ m, диапазон 25–46 $\mu$ m; ЗК: 37,0 $\mu$ m, диапазон 29–48 $\mu$ m;  $p=0,00008$ , Mann-Whitney U); (mRNFL Inf) (БП: 36,8 $\mu$ m, SEM 0,97; ЗК: 40,2 $\mu$ m, SEM 4,39;  $p=0,0006$ , t-тест); (mRNFL Tot) (БП: 35,4 $\mu$ m, SEM 0,9; ЗК: 38,6 $\mu$ m, SEM 3,5;  $p=0,001$ , t-тест).

Значими са и разликите по отношение на макулните показатели (mGCL++ Sup) (БП: 96,3 $\mu$ m, SEM 0,7; ЗК: 99,8 $\mu$ m, SEM 2,9;  $p=0,005$ , Mann-Whitney U); (mGCL++

Tot) (БП: 98,6µm, диапазон 85–110µm; ЗК: 102,2µm, диапазон 92–116µm;  $p=0,017$ , t-тест). Перипапиларния RNFL демонстрира значителни разлики за долния квадрант и общата дебелина: (pRNFL Inf) (БП: 68,5µm, SEM 1,5; ЗК: 72,3µm, SEM 4,2;  $p=0,036$ , t-тест) и (pRNFL Tot) (БП: 122,7µm, диапазон 100–130µm; ЗК: 130,2µm, диапазон 115–140µm;  $p=0,024$ , Mann-Whitney U). Тези показатели показват по-високи стойности, съответно по-голяма дебелина на ретината, за ЗК в сравнение с БП.

Сравнението между групите на пациенти с шизофрения (ШЗ) и кореспондираща контролна група от здрави лица (ЗК) разкриха следните статистически значими разлики. (Фиг.7) и (Прил.3)



Фиг. 7 Сравнение между групите на пациенти с шизофрения (ШЗ) и кореспондираща контролна група от здрави лица (ЗК) по отношение на изследваните ретинални параметри. Със (\*) са отбелязани статистически значимите разлики.

Резултатите от анализа на параметъра pRNFL Temp показват, че при групата пациенти с ШЗ медианата е 72 (с диапазон от 60 до 102), 25-ти персентил – 65, и 75-ти персентил – 76. За контролната група (здравни индивиди) медианата е 77 (с диапазон от 67 до 96), 25-ти персентил – 69, и 75-ти персентил – 82. Тези

резултати сочат статистически значима разлика между двете групи, което беше потвърдено с Mann-Whitney U тест ( $p = 0.0075$ ).

Резултатите от анализа на параметъра Macula 3D Center показват, че при групата пациенти с ШЗ медианата е 208 (с диапазон от 176 до 280), 25-ти перцентил – 196, и 75-ти перцентил – 220. За контролната група (ЗК) медианата е 189 (с диапазон от 161 до 257), 25-ти перцентил – 181, и 75-ти перцентил – 205. Mann-Whitney U тестът потвърждава статистически значима разлика между двете групи ( $p = 0.0016$ ).

## 2.2. Обсъждане и корелация с наличните научни данни

Резултатите от нашия анализ на параметрите на OCT при различни неврологични и психиатрични състояния в сравнение със здрави доброволци, са в съответствие с настоящата научна литература, подчертавайки потенциала на ретиналното изобразяване като неинвазивен биомаркер за тези заболявания.

- **БА / здрави контроли**

Нашият анализ демонстрира значителни разлики в ретиналните параметри между пациентите с БА и ЗК. Най-значимите промени са наблюдавани в макулния център, макулния RNFL, слоевете на ганглийните клетки (GCL+), както и перипапиларния RNFL. Тези данни съответстват на предходни изследвания, които подчертават ролята на ретиналните изменения като потенциален биомаркер за БА.

- **Макулен център и RNFL**

Регистрира се значително увеличение в дебелината на макулния център при пациенти с БА (201,5  $\mu\text{m}$  срещу 184,5  $\mu\text{m}$ ,  $p=0,00007$ ). Задебеляване показва и показателят mGCL+ Sup. Тези открития не са в съответствие с повечето източници, които съобщават за значимо изтъняване в тези области. Salobrar-García et al. съобщават задебеляване в централната зона на ретината, по-специално в ONL [248]. Ранни възпалителни реакции, водещи до оток или

активиране на глиални клетки могат да доведат до компенсаторна хипертрофия в неврони или поддържащи клетки като реакция на първоначална невродегенерация, като по този начин може да се появи известно удебеляване в ранна или предклинична форма на БА, докато напредналите стадии обикновено се характеризират с изтъняване [200].

Горният (mRNFL Sup) и долният (mRNFL Inf) квадрант на макулния RNFL показват намалени стойности ( $p < 0,01$ ). Тези наблюдения са в съответствие с изследвания като тези на Cheung и Chan, които демонстрират изразено изтъняване на вътрешните ретинални слоеве при БА, включително RNFL [64]. Според Chan, вътрешните слоеве на ретината, особено GCL+ и RNFL, могат да отразяват невродегенеративните процеси, които засягат мозъчните неврони при БА [58].

#### **Ганглийни клетки (GCL+)**

Слоевите на ганглийните клетки (mGCL+ Sup, mGCL+ Inf и mGCL+ Tot) показват значими разлики между пациентите с БА и ЗК ( $p < 0,02$ ). Намалението в дебелината на GCL+ подсказва за увреждане на невроните в ретината, което корелира с когнитивния спад при БА. Това е потвърдено от мета-анализите на Chan и Cheung, които установяват, че измерванията на дебелината на GCL+ са по-чувствителен индикатор за когнитивния спад в сравнение с RNFL [64]. Намалението на GCL+ може да е следствие от загуба на неврони в мозъка, която се отразява директно върху ретиналните структури.

#### **Перипапиларен RNFL**

Перипапиларният RNFL (pRNFL Inf и pRNFL Tot) също демонстрира значително намаление при пациенти с БА ( $p < 0,02$ ). Изтъняването на pRNFL е отчетено в множество проучвания, включително популационно проучване, което заключава, че по-тънкият RNFL е свързан с по-ниски когнитивни резултати и повишен риск от развитие на деменция [220]. Според Cheung, долно-темпоралният сектор е най-засегнат при пациенти с MCI, докато при БА увреждането обхваща по-широки области, което съответства на нашите

резултати [65]. Изследванията показват, че пациентите с БА демонстрират значителни намаления в дебелината на RNFL в сравнение със здрави контроли. Това ретинално изтъняване може потенциално да служи като ранен биомаркер за БА, дори преди да се прояви значителен когнитивен спад. Например, изследванията на den Haan et al. (2018) показват, че изтъняването на RNFL е тясно свързано със степента на мозъчна атрофия при пациентите с БА, което предполага, че OCT може да бъде ценен инструмент за ранно откриване и проследяване на болестта. [153]

Откритите разлики в ретиналните показатели между БА и ЗК подчертават потенциала на OCT технологията за идентифициране на структурни промени, които корелират с когнитивното увреждане. Намалението на RNFL, GCL+ и макулните показатели отразява дегенеративните процеси в мозъка, свързани с БА. Въпреки това, за да се утвърдят тези показатели като надеждни биомаркери, са необходими лонгитудинални изследвания с по-големи кохорти, както и стандартизирани протоколи за измерване. Тези резултати предполагат, че включването на ретиналните изследвания в клиничната практика може да улесни ранната диагностика и мониторинга на прогресията на БА.

- **БП / здрави контроли**

Обобщавайки резултатите от нашия анализ и сравнявайки ги с научната литература, се наблюдават няколко ключови тенденции, които подчертават ретиналните промени при пациенти с БП. Резултатите от изследването са в унисон с множество предходни проучвания, включително мета-анализи, които установяват изразено изтъняване на вътрешните слоеве на ретината при БП. Промените в mRNFL, mGCL++ и pRNFL са силно показателни за невродегенеративния характер на заболяването и могат да се използват като индикатори за неговата прогресия.

### **Макулна средна дебелина и обем**

Резултатите от изследването показват значителни разлики в макулната средна дебелина и общия макулен обем между пациенти с БП и ЗК. Макулната средна

дебелина при БП е намалена (265,9  $\mu\text{m}$  срещу 270,5  $\mu\text{m}$ ,  $p=0,0002$ ), както и общият макулен обем (7,51  $\text{mm}^3$  срещу 7,64  $\text{mm}^3$ ,  $p=0,00008$ ). Тези данни са в съответствие с проучвания като това на Altıntaş et al., което подчертава намаление на макулните параметри при БП, особено в горните и долните квадранти на ретината [31]. Намалените стойности на макулните показатели предполагат прогресивно изтъняване, свързано с невродегенеративни промени в ганглийните клетки и други вътрешни ретинални слоеве.

### **Макулен RNFL**

mRNFL Sup (горен квадрант), mRNFL Inf (долен квадрант) и общата дебелина на mRNFL са значително по-ниски при пациенти с БП в сравнение ЗК ( $p<0,001$  и  $p<0,001$ ). Тези резултати корелират с проучването на Hajee et al. които установяват, че вътрешните слоеве на ретината, включително RNFL и GCL, са най-силно засегнати при БП [116]. Резултатите също така съответстват на мета-анализите на Chrysou [68] и Huang [133], които потвърждават изтъняването на mRNFL в пациентите с БП.

### **Макулен GCL++**

Макулните показатели, свързани с разширения слой на ганглийните клетки (mGCL++ Sup и mGCL++ Tot), също показват значителни разлики ( $p=0,005$  и  $p=0,017$ ). Загубата на ганглийни клетки и свързаното изтъняване на mGCL++ е в съответствие с хипотезата за дегенерация на амакринните клетки и понижен ретинален допамин, която е подкрепена от наблюдения на  $\alpha$ -синуклеин във вътрешните ретинални слоеве [66],[228],[81].

### **Перипапиларен RNFL**

Перипапиларният RNFL (pRNFL Inf и pRNFL Tot) също демонстрира значителни разлики между БП и ЗК ( $p<0,05$ ). Долните квадранти на pRNFL при БП са по-изтънени в сравнение със здрави очи, което е в съответствие с доклади за изразена загуба на неврони в този регион [138]. Въпреки това, назалният сектор

на pRNFL при БП често остава относително запазен, което отразява наблюденията за хетерогенност на ретиналните изменения при болестта.

Ретиналните промени, идентифицирани чрез OCT, показват потенциал за използване като биомаркер за диагностика и мониторинг на прогресията на БП. По-ниските стойности на mRNFL, mGCL++ и pRNFL при пациенти с БП в сравнение със здрави контроли отразяват увреждането на невроните и техните връзки, причинено от патологичния процес на заболяването. В бъдеще, OCT може да бъде интегрирано в рутинната клинична практика за по-обективна оценка на тежестта и прогресията на болестта.

- **ШЗ / здрави контроли**

Резултатите от нашето изследване върху ретиналните параметри при пациенти с ШЗ показват значителни разлики в сравнение със здрави контроли (ЗК). Наблюдаваните промени в pRNFL Temp и Macula 3D Center са статистически значими, което съответства на нарастващия консенсус в научната литература, че изтъняването на ретината, особено в макулата и RNFL, е отличителна черта на ШЗ.

#### **Перипапиларен RNFL (pRNFL Temp)**

При анализа на pRNFL Temp медианата в групата с ШЗ е значително по-ниска (72  $\mu\text{m}$ ) в сравнение със ЗК (77  $\mu\text{m}$ ),  $p=0,0075$ . Тези резултати са в унисон с предишни изследвания, които съобщават за изтъняване на RNFL при ШЗ. Прегледът на Silverstein et al. (2020) подчертава, че RNFL е един от най-чувствителните слоеве за откриване на структурни промени при ШЗ, като темпоралният сектор е сред най-често засегнатите региони. Това изтъняване може да отразява невропатологични процеси, свързани с прогресията на заболяването, както и с когнитивните нарушения, които често съпътстват ШЗ [265]. Наблюдаваното изтъняване на RNFL при ШЗ, особено в темпоралния сектор, е добре документирано в литературата. Celik et al. [57] и Schonfeldt-Lecuona et al. [171] съобщават за изтъняване на RNFL, свързано с тежестта и продължителността на заболяването. Това изтъняване може да е

свързано с дегенерацията на ганглийните клетки и нарушеното когнитивно функциониране, както е предложено от Bannai et al. [40].

### **Макулен център (Macula 3D Center)**

Макулният център също показва статистически значими разлики ( $p=0,0016$ ). Интересното е, че медианата в групата с ШЗ ( $208 \mu\text{m}$ ) е по-висока от тази на ЗК ( $189 \mu\text{m}$ ). Тази находка е в съответствие с наблюденията за вариабилността на макулните показатели при ШЗ - промените в макулата са по-нееднозначни. Докато повечето изследвания съобщават за изтъняване на макулата при хронично болни пациенти, има данни, че остри психотични епизоди могат да бъдат свързани с невровъзпаление и оток на ретината, което може временно да увеличи дебелината на макулния център [275],[31],[156]. По този начин острите епизоди могат да замаскират изтъняването, което обикновено се наблюдава при пациенти с по-дълга продължителност на заболяването. Резултатите от нашето изследване предполагат, че фактори като възпаление или остри епизоди могат временно да увеличат макулния обем. Това се съгласува със заключенията на Samani et al., че тежестта на симптомите и фазата на заболяването играят ключова роля в структурните промени на ретината [249].

Интересно е да се отбележи, че IPL (вътрешният плексиформен слой) се посочва като възможен ендотип за ШЗ, свързан с генетичен риск за заболяването. Нашето изследване не се фокусира върху този слой, но бъдещи проучвания могат да разгледат тази хипотеза в контекста на родственици на пациенти с ШЗ.

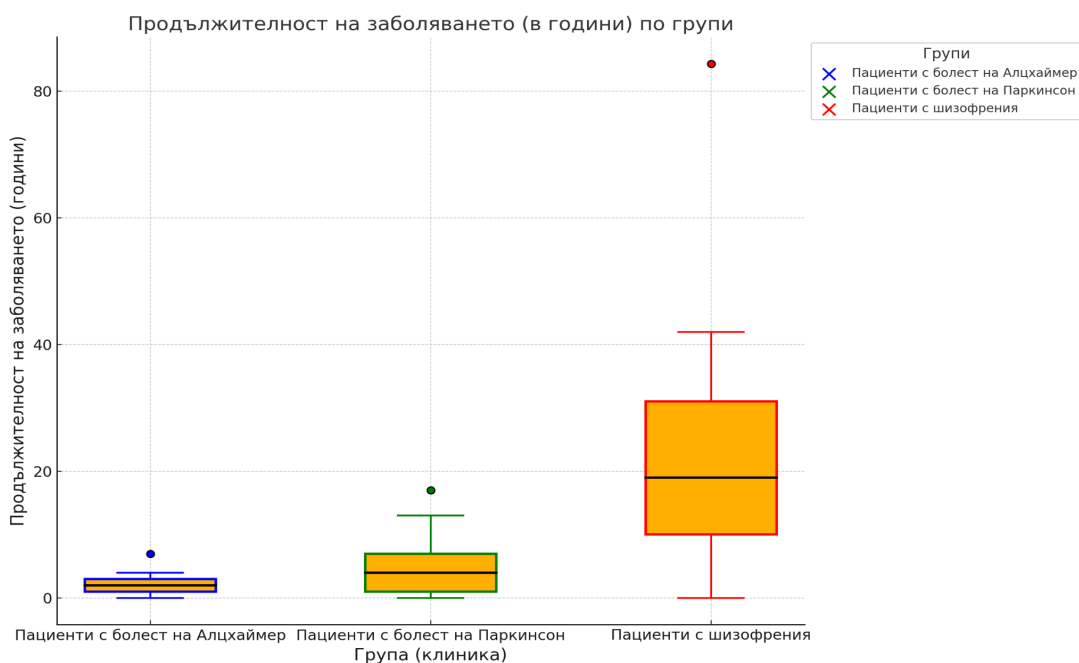
Тези резултати подчертават потенциала на pRNFL Temp и Macula 3D Center като биомаркери за ШЗ. Изтъняването на RNFL може да служи като индикатор за прогресията на заболяването, докато вариациите в макулния център предполагат комплексна връзка между възпаление, хроничност и структурни изменения. Въпреки това, интерпретацията на резултатите изисква внимание, като се отчитат фактори като възраст, фаза на заболяването и възможното влияние на острите епизоди.

Бъдещите изследвания трябва да се фокусират върху стандартизиране на методологията и проучване на различията между хронично и остро болни пациенти, за да се изяснят механизмите, стоящи зад ретиналните изменения при ШЗ.

### 3. Оценка на продължителността на заболяването

#### 3.1. Дескриптивен анализ

За анализа на продължителността на заболяването в групите БА, БП и ШЗ бяха използвани методите на описателната статистика, които разкриха няколко ключови находки. На Фиг. 8 е илюстрирана средната стойност на набора от данни (продължителността на заболяването) за различните групи (пациентите с БА, БП и ШЗ) като линиите на грешката представляват стандартното отклонение, демонстрирайки степента на вариабилност.



Фиг. 8 Разпределение на продължителността на заболяването по групи

В групата с БА средната продължителност на заболяването е приблизително 25.76 месеца (2.15 години), с умерена вариабилност, отразена в стандартно отклонение от 19.87 месеца (1.66 години). Повечето пациенти в тази

група имат продължителност на заболяването между 12 и 36 месеца (1 до 3 години), а максималната регистрирана продължителност е 84 месеца (7 години).

За разлика от това, пациентите в групата за БП демонстрират средна продължителност на заболяването от 52.16 месеца (4.35 години), което отразява по-широк диапазон. Стандартното отклонение е по-високо и достига 49.79 месеца (4.15 години), което предполага по-голяма вариабилност в тази група. Междуквартилният диапазон показва, че половината от пациентите имат продължителност на заболяването между 12 и 84 месеца (1 до 7 години), с максимална регистрирана стойност от 204 месеца (17 години).

Групата на ШЗ пациенти е с най-висока продължителност на заболяването, със средна стойност от 250.24 месеца (20.85 години) и стандартно отклонение от 176.82 месеца (14.74 години), което отразява значителна вариабилност сред пациентите. Средните 50% от пациентите в тази група имат продължителност на заболяването между 120 и 372 месеца (10 до 31 години), като максималната регистрирана продължителност е 552.0 месеца (46 години), най-високата сред трите клиники.

Общият анализ подчертава, че пациентите с ШЗ обикновено имат най-висока и най-променлива продължителност на заболяването в сравнение с пациентите с БА и БП. Медианните стойности на продължителността на заболяването показват, че типичните случаи в групата с БА са свързани с по-кратка продължителност на заболяването, докато пациентите с БП имат умерено по-висока продължителност. Екстремните стойности в данните, особено в клиниката за ШЗ, показват наличието на крайни случаи, които отразяват хроничния характер на това състояние.

### 3.2. Корелационен анализ

Изследването на разпределението на продължителността на основното заболяване спрямо възрастта на пациентите даде възможност за аргументирано обяснение на резултатите, получени при корелацията с тежестта на засягане на ретината. Фиг. 9 илюстрира разпределението на пациентите от трите групи по отношение на тяхната възраст (вертикала) и продължителност

на заболяването (хоризонтала). Всеки пациент е представен индивидуално, като съответния цвят представлява групата, към която принадлежи.



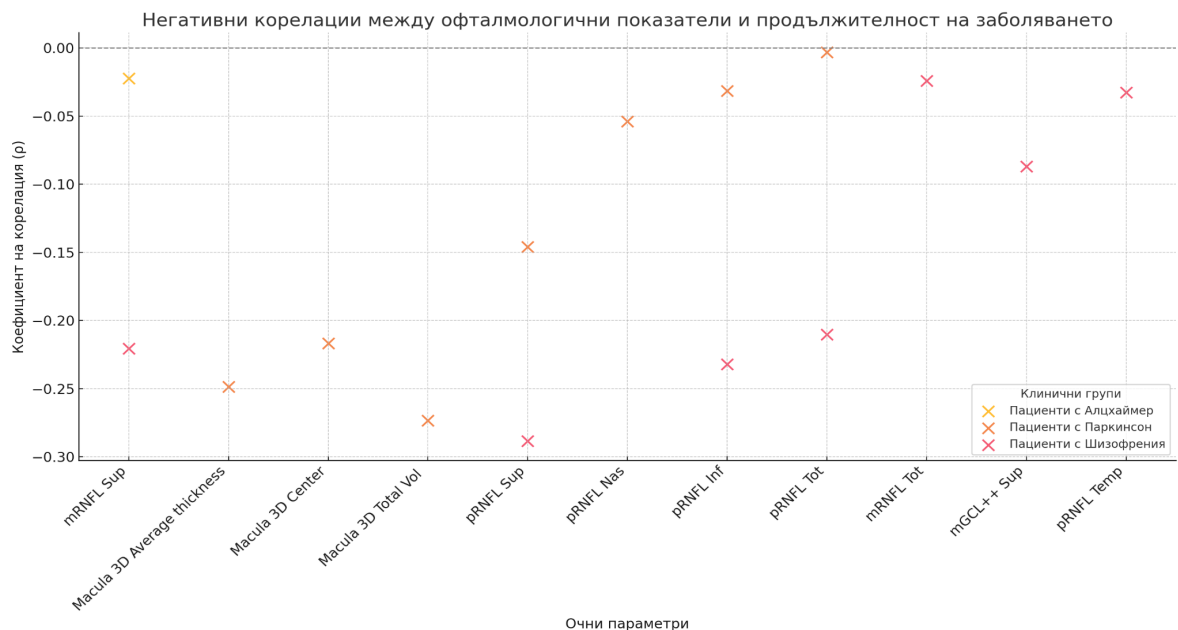
Фиг. 9 Разпределение на пациентите спрямо възраст и продължителност на заболяването

От този анализ става ясно, че по-голямата част от пациентите в изследваната кохорта (особено в групите на пациентите с БА и ПД) са във възрастовата група над 60г. и давност на заболяването под 10 години.

Анализът на негативните корелации между продължителността на заболяването и изследваните параметрите в трите клиники разкрива някои полезни наблюдения. (Прил. 4) На Фиг. 10 са означени всички параметри, които показват негативни корелации с продължителността на заболяването, в съответната група.

При разглеждане на получените резултати по тази задача трябва да се отбележи, че само две от негативните корелации в анализа са статистически значими - показателите Macula 3D Average thickness (коефициент на Пиърсън -0.24;  $p = 0.04$ ) и Macula 3D Total Volume (коефициент на Пиърсън -0.27;  $p = 0.02$ ), които се отнасят до групата пациент с БП. Това ограничава директното

практическо приложение, но дава възможност да се уточни полезна насока за допълнителни изследвания в тази област.



Фиг. 10 Негативни корелации между съответните параметри на ретината и продължителността на заболяването, за трите групи пациенти.

Общо 11 от 17-те изследвани офталмологични показатели демонстрират негативни корелации с продължителността на съответното невродегенеративно заболяване в изследваната кохорта. В групата БА горният квадрант на макулния RNFL (mRNFL Sup), показва слаба негативна корелация с продължителността на заболяването. Тези резултати предполагат, че с напредването на болестта може да се наблюдава изтъняване на mRNFL, особено в определени квадранти, което е в съответствие с невродегенеративния характер на болестта, при който изтъняването на ретината може да отразява по-широка загуба на неврони, но също така налага задълбочено изследване на предполагаемата връзка, поради липса на статистическа сигнификантност.

При пациентите с БП анализът разкрива слаби до умерени негативни корелации между продължителността на заболяването и параметри отнасящи се предимно до макулния обем и перипапиларния RNFL, включително общия макулен обем (Macula 3D Total Volume) и средната дебелина на макулата

(Macula 3D Average thickness), при които корелациите са статистически значими. Тези връзки предполагат, че подобно на БА, може да има известна степен на изтъняване на ретината с напредването на БП - индикатор за невродегенеративни процеси, които с времето засягат ганглийните клетки на ретината.

В групата ШЗ параметрите отнасящи се до перипапиларния (pRNFL Sup, pRNFL Inf, pRNFL Temp, pRNFL Tot) и макулния RNFL (mRNFL Sup, mRNFL Tot), показват слаби негативни корелации с продължителността на заболяването, заедно с горния сегмент на макулния GCL++ (mGCL++ Sup). Това предполага, че потенциалното влияние на болестта върху ретиналния нервен влакнест слой е най-застъпено. Тази находка трябва да се интерпретира много внимателно, поради липсата на статистическа значимост - тя трябва да служи за насока за насочено и детайлно изследване.

### 3.3. Обсъждане и корелация с научната литература

Изследваните негативните корелации предполагат възможна, макар и слаба тенденция на изтъняване на ретината с прогресията на заболяването, особено при БА и ШЗ. Въпреки това, клиничното значение на тези находки е ограничено. Нито една от негативните корелации в анализа при тези две групи не е статистически значима, тъй като всички р-стойности са над типичния праг от 0.05. Това предполага, че наблюдаваните негативни корелации могат да се дължат на случайност, а не на истинска подлежаща връзка.

Тези находки предоставят нюансиран поглед върху това как измерванията на ретината могат да отразяват прогресията на заболявания в различни неврологични състояния.

- БА и изтъняване на ретината

Няколко проучвания съобщават, че БА е свързана с изтъняване на RNFL. Това изтъняване се наблюдава в корелация с продължителността и тежестта на заболяването. Garcia-Martin et al. (2016) установяват, че изтъняването на RNFL

при пациенти с БА е значително свързано с продължителността на заболяването, като с напредването на болестта изтъняването на ретината става по-изразено [102]. Това изследване предполага, че RNFL, GCL и IPL са особено засегнати. Trebbastoni et al. (2016), съобщават подобни резултати, отбелязвайки, че изтъняването на RNFL е най-изразено в горния и долния квадрант и корелира с продължителността на БА [277]. Негативните корелации, наблюдавани между дебелината на RNFL и продължителността на заболяването в нашия набор от данни за БА, съответстват на тези проучвания, които последователно показват, че по-дългата продължителност на заболяването е свързана с по-голямо изтъняване на ретината.

- БП и изтъняване на ретината

При БП се наблюдава изтъняване на RNFL и други ретинални слоеве. Въпреки това, доказателствата са донякъде смесени, като някои проучвания съобщават за корелации с продължителността на заболяването, докато други не намират значителни асоциации. Satue et al. (2014) демонстрират, че изтъняването на RNFL, особено в инфериорния квадрант, корелира с продължителността на БП [251]. Те установяват, че пациентите с по-дълга продължителност на заболяването показват по-изразено изтъняване, особено в макулната област [251]. Najee et al. (2009) също отбелязват, че изтъняването на ретината при пациенти с Паркинсон е свързано с продължителността на заболяването, като значително изтъняване се наблюдава в pRNFL [116]. Умерените негативни корелации в нашия набор от данни за БП са в съответствие с докладваните в научната литература.

- ШЗ и изтъняване на ретината

Изследванията за изтъняването на ретината при ШЗ са по-малко обширни, а резултатите са смесени. Някои проучвания предполагат, че може да има изтъняване на ретината, особено при пациенти с по-дълга продължителност на заболяването, но доказателствата не са убедителни. Silverstein et al. (2018) съобщават, че пациенти със ШЗ, особено тези с дълга

продължителност на заболяването, показват известно изтъняване на ретината, но корелацията с продължителността на заболяването е слаба и не е последователна в различните изследвания [262]. Yilmaz et al. (2016) не намират значителна корелация между дебелината на RNFL и продължителността на ШЗ, което предполага, че ако има ретинални промени, те може да не са тясно свързани с продължителността на заболяването [304]. Слабите и умерени негативни корелации в нашия набор от данни за ШЗ съответстват на научната литература, която показва смесени доказателства и предполага, че евентуалното изтъняване на ретината не е силно свързано с продължителността на заболяването.

## 1. Въздействие на когнитивния спад

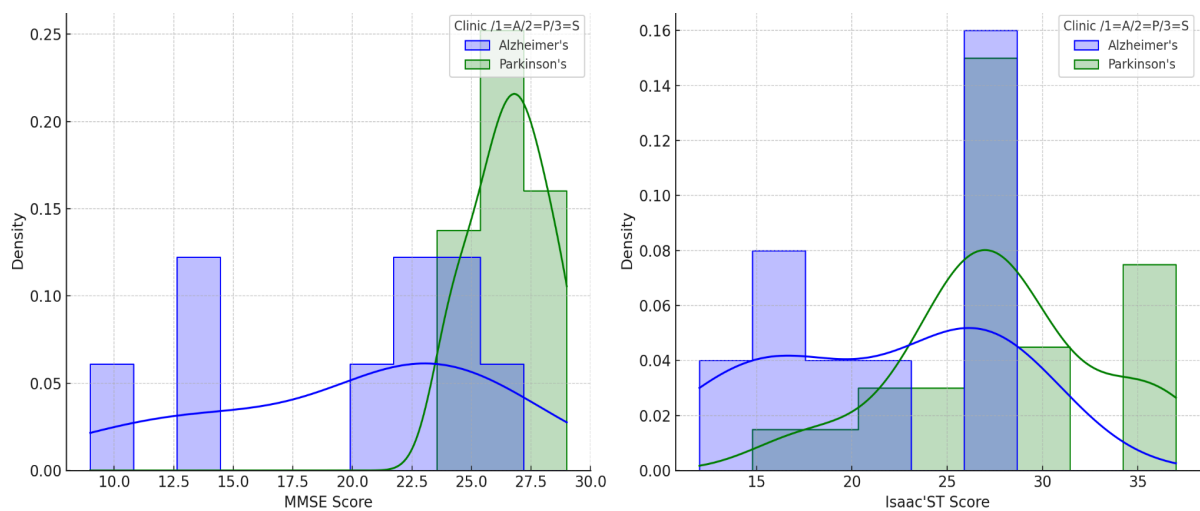
### 4.1. Дескриптивен анализ

Пациентите, при които са проведени тестове за оценка на когнитивната функция имат следната групова характеристика: Възрастовото разпределение показва средна възраст от 70.98 години, с диапазон от 51 до 86 години и стандартно отклонение от 7.70 години. Разпределението по пол е следното: 65.22% от пациентите са мъже, а 34.78% са жени. По отношение на клиничното разпределение, 63.04% от пациентите са от групата на пациенти с БП, докато 36.96% са от групата с БА. Общо 46 пациенти са имали налични данни за когнитивните тестове MMSE (Mini-Mental State Examination), MoCA (Montreal Cognitive Assessment) или тестът на Isaac'ST (Isaac's Set Test), което представлява 34.85% от общия набор от данни.

MMSE, MoCA и тестът на Isaac'ST се използват за оценка на различни аспекти на когнитивната функция. Всеки тест има своя специфична цел, целева популация и метод на оценка. MMSE е един от най-често използваните скринингови инструменти за когнитивна увреда и е предназначен да оцени когнитивната функция в различни области, често използван в клинични условия за скрининг на деменция или за проследяване на промени в когнитивния статус

във времето. Тестът обхваща ориентация, регистрация, внимание и изчисление, припомняне, език и визуално-пространствени умения, като се оценява с максимален резултат от 30 точки. МоСА е разработен, за да преодолее някои ограничения на MMSE, особено по отношение на чувствителността към откриване на MCI, като обхваща по-широк спектър от когнитивни области. Isaac'ST е по-малко използван, но е предназначен за оценка на вербална флуентност и изпълнителна функция, особено при по-възрастни хора.

Резултатите от тестовете MMSE и Isaac'ST (фиг. 11) показват, че пациентската група се намира главно в диапазона на лека до умерена когнитивна увреда. (Тълкуване на резултата: 24-30: Нормална когнитивна функция/ 18-23: Леко когнитивно увреждане /0-17: Тежко когнитивно увреждане).



Фиг.11 Разпределение на резултатите от когнитивните тестове MMSE (вляво) Isaac'ST (вдясно) за групите БА и БП.

Хистограмите предоставят на разпределенията на резултатите, докато Kernel Density Estimates - KDE наслагванията предлагат изгладена, по-интуитивна визуализация на същите данни. Заедно те спомагат за ясно илюстриране на разликите в когнитивното представяне между групите с болестта на Алцхаймер (лилаво) и Паркинсон (зелено), по отношение на MMSE (вляво) Isaac'ST (вдясно). Резултатите от MMSE за групата с болест на Алцхаймер имат средна стойност от 18.53 със стандартно отклонение от 7.18, което показва по-ниска средна когнитивна функция в сравнение с общия набор от данни. Резултатите

варират от 2 до 28, което показва голяма вариабилност в когнитивните нарушения. Медианата е 21, с 25-ти и 75-ти перцентил съответно на 14 и 24. За сравнение, групата с болест на Паркинсон показва по-висока средна стойност на MMSE от 26.24 със значително по-ниско стандартно отклонение от 2.42, което предполага по-добра и по-консистентна когнитивна функция. Резултатите в тази група варират от 18 до 30, с медиана от 27 и 25-ти и 75-ти перцентил съответно на 25 и 28. За групата с болест на Алцхаймер, средната стойност на Isaac'ST е 21.44 със стандартно отклонение от 6.25, което отразява по-ниска когнитивна функция по отношение на вербалната флуентност, с резултати, вариращи от 12 до 28. Медианата е 23, с 25-ти и 75-ти перцентил съответно на 16 и 27. Групата с болест на Паркинсон показва по-висока средна стойност от 27.83 със стандартно отклонение от 5.20, което индикира по-добра когнитивна функция в този аспект. Резултатите варират от 17 до 37, с медиана от 27 и 25-ти и 75-ти перцентил съответно на 25.75 и 30.

Групата с болест на Алцхаймер показва значително по-ниска когнитивна функция в двата теста, MMSE и Isaac'ST, с по-голяма вариабилност на резултатите, което предполага по-широк спектър на когнитивни нарушения. Групата с болест на Паркинсон демонстрира по-високи и по-консистентни резултати, което индикира по-добра когнитивна функция. Тези открития подчертават различните когнитивни профили, свързани с всяко състояние, като помагат за по-доброто разбиране на тяхното влияние върху когнитивното здраве.

#### 4.2. Анализ на корелацията:

Анализът на корелацията между когнитивните резултати (MMSE и Isaac'ST) и очните параметри разкрива няколко значими находки. На Табл.4 са представени получените резултати при сравнителния анализ и съответни статически методи, които са използвани за получаването им. Три от корелациите показват статическа значимост по отношение на влиянието на когнитивния спад върху изследваните посредством OCT, ретинални параметри.

Изследвани параметри	OCT	MMSE			Isaac'ST		
		Корелационен коефициент	p-стойност	метод	Корелационен коефициент	p-стойност	метод
Macula 3D Average thickness		-0.33	0.02	Spearman	-0.04	0.80	Pearson
Macula 3D Center		-0.25	0.09	Spearman	0.21	0.22	Spearman
Macula 3D Total Vol		-0.32	0.02	Spearman	-0.07	0.68	Pearson
mRNFL Sup		0.04	0.78	Spearman	0.09	0.61	Pearson
mRNFL Inf		0.14	0.34	Spearman	-0.12	0.48	Pearson
mRNFL Tot		0.10	0.48	Spearman	-0.03	0.84	Pearson
mGCL+ Sup		-0.35	0.01	Spearman	-0.17	0.33	Pearson
mGCL+ Inf		-0.19	0.18	Spearman	0.0656	0.73	Spearman
mGCL+ Tot		-0.24	0.09	Spearman	-0.00	0.97	Spearman
mGCL++ sup		-0.26	0.07	Spearman	-0.1	0.44	Spearman
mGCL++ inf		-0.07	0.60	Spearman	-0.01	0.93	Pearson
mGCL++ tot		-0.16	0.27	Spearman	-0.05	0.74	Pearson
pRNFL Sup		-0.03	0.82	Spearman	-0.01	0.91	Pearson
pRNFL Nas		0.15	0.30	Spearman	0.07	0.66	Pearson
pRNFL Temp		-0.02	0.85	Spearman	-0.08	0.63	Pearson
pRNFL Inf		-0.03	0.81	Spearman	0.09	0.59	Pearson
pRNFL Tot		-0.05	0.71	Spearman	0.03	0.85	Pearson

Табл.4 Корелационен анализ между резултатите от скалите за когнитивна оценка и изследваните ретинални параметри

Едно от основните наблюдения е умерената, статистически значима отрицателна корелация между резултатите от MMSE и средната дебелина на макулата (Macula 3D Average thickness), с коефициент на корелация - 0.33 и p-стойност 0.024. Това показва, че с намаляването на когнитивната функция, измерена чрез по-ниски MMSE резултати, дебелината на макулата също има тенденция да намалява. По аналогичен начин беше установена значима връзка между резултатите от MMSE и общия обем на макулата (Macula 3D Total Vol), където коефициентът на корелация е - 0.33, а p-стойността е 0.027. Тази последователна отрицателна корелация допълнително подсказва за връзка между намалената когнитивна функция и по-тънкия макуларен обем. Освен

това, има значима корелация между резултатите от MMSE и горната зона на макулния ганглийно клетъчен + слой (mGCL+ Sup), с коефициент на корелация -0.30 и р-стойност 0.041. Това откритие предполага, че с намаляването на MMSE резултатите се наблюдава съответно намаляване на дебелината на слоя ганглийни клетки, особено в супериорната област.

#### 4.3. Анализ на получените резултати

Колективно резултатите показват, че ретиналните параметри, включително дебелината на макулата, обемът на макулата и дебелината на слоя на ганглийните клетки, могат да отразяват когнитивния спад. Статистическата значимост на тези находки, с р-стойности под 0.05, подкрепя идеята, че тези връзки не са случайни. Това подчертава потенциала на ретиналната визуализация като неинвазивен биомаркер за когнитивна увреда, предлагайки на клиницистите допълнителен инструмент за ранно откриване и мониторинг на невродегенеративни заболявания.

Умерената, но статистически значима корелация между когнитивните резултати и OCT параметрите, особено дебелината на макулата, предполага, че ретиналната визуализация може потенциално да служи като биомаркер за когнитивен спад. Това е особено релевантно, тъй като корелациите, макар и не силни, показват последователна тенденция, при която когнитивният спад се свързва с ретинални промени.

Резултатите подчертават нуждата от по-задълбочено разглеждане на това как се оценява когнитивното здраве в съчетание с очното здраве. За пациенти, показващи както когнитивен спад, така и изтъняване на ретината, може да се наложи интегриран подход към грижите, който да адресира както невродегенеративните, така и очните състояния едновременно.

Въпреки че корелациите са статистически значими, те са умерени по сила. Това означава, че въпреки съществуването на връзка между когнитивната функция и ретиналните параметри, тя вероятно е повлияна от множество фактори, и

ретиалните измервания сами по себе си може да не са достатъчни за прогнозиране на когнитивен спад.

#### 4.4. Обсъждане и а корелация с наличните научни данни

- Ретиални промени и когнитивен спад:

Множество изследвания показват, че изтъняването на ретината, особено в макулата и слоевете на ганглийните клетки, е свързано с когнитивен спад [259]. Например, изследвания са показали, че хора с БА често имат изтъняване на RNFL и слоя на GCL, което корелира с по-ниски когнитивни резултати в тестове като MMSE [63]. Умерените, статистически значими отрицателни корелации, установени между MMSE резултатите и средната дебелина на макулата (-0.33) и mGCL+ OD Sup (-0.30), са в съответствие с тези изследвания. Резултатите подкрепя идеята, че изтъняването на ретината, отчетено от тези параметри, може да служи като биомаркер за когнитивна увреда.

- Обем на макулата и невродегенерация:

Нарастващи доказателства сочат, че намаленият обем на макулата е свързан с невродегенеративни процеси. Макулата, отговорна за централното зрение, е особено податлива на промени, които настъпват в ранните етапи на невродегенерация [153]. Значимата отрицателна корелация между резултатите от MMSE и общия обем на макулата (-0.33) съответства на научните данни. Това предполага, че с прогресирането на невродегенерацията, което води до когнитивен спад, обемът на макулата намалява, което още повече подчертава потенциалната роля на макулата като отражение на по-широки невродегенеративни процеси.

- Ретиална визуализация като биомаркер:

Напредъкът на OCT технологията позволява детайлно изобразяване на ретиалните слоеве, които изследователите все повече използват за изучаване

на невродегенеративни заболявания. Изследвания са установили, че ретиналните параметри, като дебелината на RNFL и обемът на макулата, корелират както с глобалната когнитивна функция, така и със специфични когнитивни области. Статистически значимите корелации, наблюдавани в анализа, подсказват, че ретиналната визуализация може действително да служи като полезен, неинвазивен биомаркер за когнитивен спад. Това съответства на научната литература, която подкрепя използването на OCT като потенциален инструмент за ранна диагностика и мониторинг на невродегенеративни заболявания.

- Когнитивни тестове и ретинално здраве:

Когнитивни тестове като MMSE и Isaac'ST са стандартни инструменти за оценка на когнитивната функция. Изследвания показват, че по-ниските резултати на тези тестове често са свързани с промени в мозъка, които също могат да бъдат отразени в ретината [277]. Корелациите, идентифицирани между тези когнитивни резултати и ретиналните параметри, затвърждават идеята, че здравето на ретината е свързано с когнитивната функция. Това още повече подкрепя потенциалната клинична полезност на ретиналната визуализация при когнитивни оценки.

## 2. Проучване на лекарствените ефекти

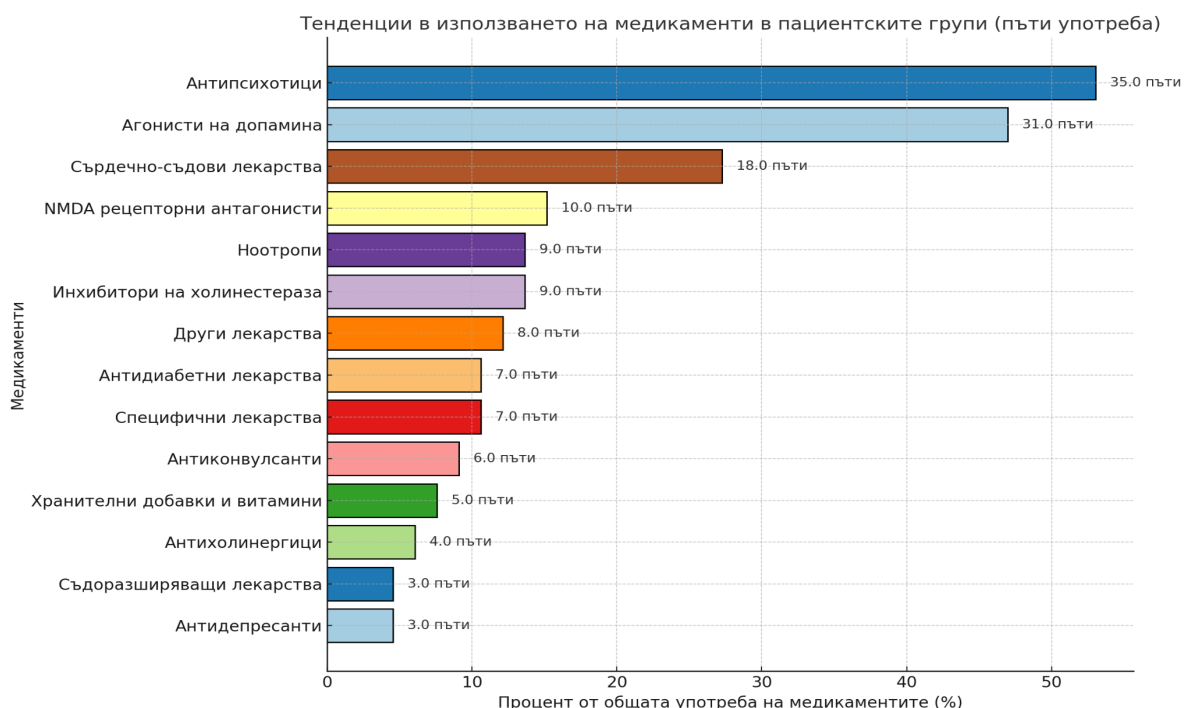
### 5.1. Дескриптивен анализ

За нуждите на анализа приеманите лекарства бяха разпределение и обобщени в групи, чието разпределение в общата кохорта (Фиг. 13 ) и при отделните групи пациенти (Фиг.14) беше изследвано чрез дескриптивен анализ, както следва:

1. Антипсихотици: атипични антипсихотици; типични антипсихотици
2. Допаминови агонисти: леводопа и бенсеразид
3. Хранителни добавки и витамини
4. NMDA рецепторни антагонисти

5. Сърдечносъдови: бета-блокери; антихипертензивни; ангиотензин II рецепторни блокери; статини; антитромбоцитни; диуретици; антикоагуланти; алфа-блокери
6. Антидиабетни
7. Антиконвулсанти
8. Антихолинергични
9. Други: НСПВС; инхибитори на протонната помпа; антивертиго; кортикостероиди; хормони; имunosупресори
10. Ноотропни
11. Вазодилататори
12. Специфични: ПК-Мерц, сомазина, акинетон, лостразин
13. Антидепресанти
14. Холинестеразни инхибитори

Разпределението на лекарствата сред пациентите отразява значителен акцент върху управлението на невродегенеративни и психиатрични състояния. (Фиг.12)



Фиг.12 Разпределение на употребяваните, в изследваната кохорта лекарствени средства.

Антипсихотиците са с най-голяма честота сред изследваните пациенти - 35 явления на прием (53% от общоприетите видове лекарства), подчертавайки не само тяхната основна роля в лечението на състояния като шизофрения, но и вероятната необходимост от по-голямо количество от тези медикаменти за осъществяване на добър контрол на заболяването. Допаминовите агонисти са втори по честота - 31 (47%), което е отражение на по-големия брой пациенти с болестта на Паркинсон сред изследваните лица. Сърдечно-съдовите лекарства, като бета-блокери и статини, са широко предписвани, което подчертава важноста на управлението на хипертонията и други сърдечни проблеми, които често съпътстват невродегенеративни заболявания като БА и БП. Холинестеразните инхибитори са с умерена употреба, основно за лечение на когнитивен спад при БА. NMDA рецепторните антагонисти, използвани за неврозащита при състояния като БА, са по-рядко предписвани сред изследваните пациенти, но все пак забележими. Други класове лекарства, включително ноотропи, антидепресанти и антиконвулсанти, са с по-ниска честота, отразявайки сложните и многостранни нужди от лечение на тези пациенти.

Разпределението на лекарствата сред трите групи пациенти показва специфични тенденции, съобразени с естеството на заболяванията, които се лекуват. (Фиг. 13)

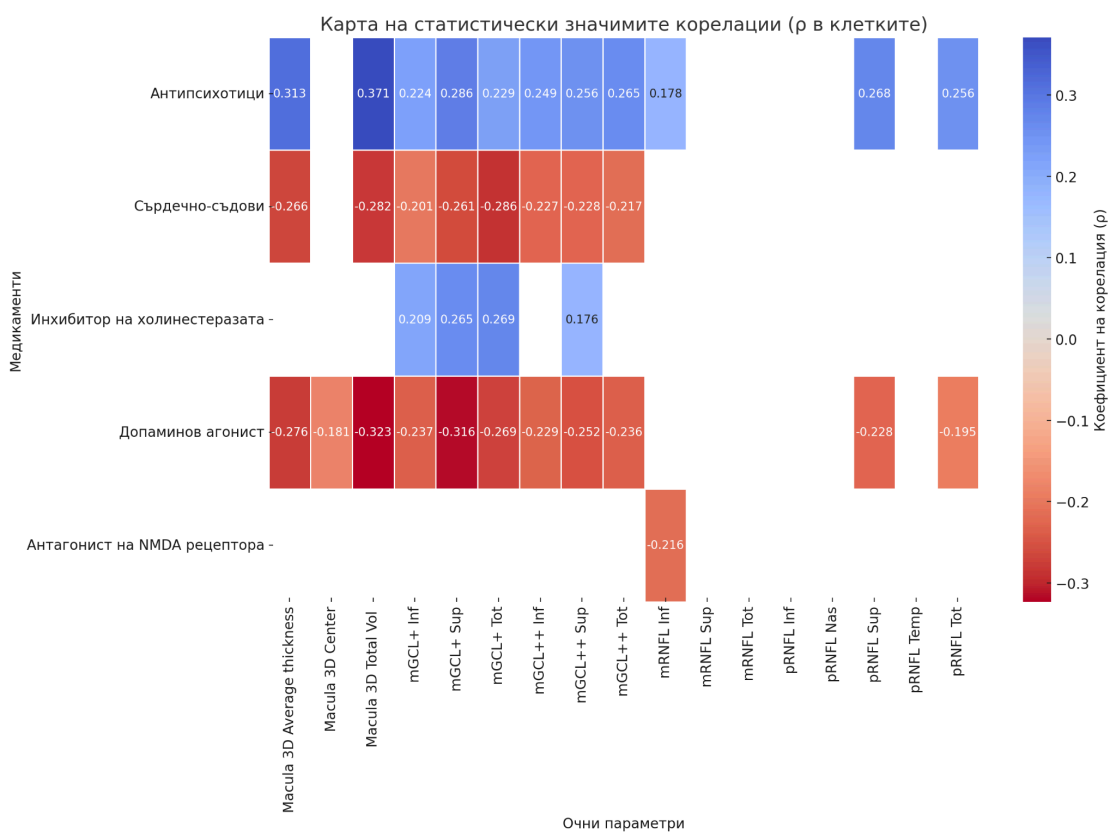


*Фиг. 13 Разпределение на употребяваните, в изследваната кохорта лекарствени средства, спрямо групите от пациенти със съответното невродегенеративно заболяване.*

При пациентите с БА най-често се предписват холинестеразни инхибитори и NMDA рецепторни антагонисти, които са насочени към забавяне на когнитивния спад и предоставяне на неврозащита. Тези лекарства са съществена част от терапията при деменция, като целят да подобрят или поддържат когнитивната функция. При пациентите с БП основният акцент е върху допаминовите агонисти, които играят ключова роля в управлението на моторните симптоми, характерни за това заболяване. Освен това, сърдечно-съдовите лекарства също често се предписват на тези пациенти, тъй като БП често се съпровожда от сърдечно-съдови проблеми, които изискват допълнително внимание. При пациентите с шизофрения антипсихотиците са най-често предписваните лекарства, като те са основният стълб в лечението на психотичните симптоми, характерни за това разстройство. Тези лекарства помагат за стабилизиране на настроението, намаляване на халюцинациите и подобряване на когнитивните способности.

## 5.2. Корелационен анализ

Бе проведен анализ на корелациите между 14-те групи лекарствени средства и 17-те офталмологични параметъра, като за целите на обективността, под внимание са взети само групите медикаменти с най-честа употреба във всяка от групите: Антипсихотиците, Сърдечно-съдовите, NMDA - рецепторните антагонисти, Допаминовите агонисти, Инхибиторите на холинестеразата. На (Фиг.14) са демонстрирани само статистически значимите корелации.



Фиг. 14 Топлинна карта - отражение на статистически значимите корелации ( $p < 0,05$ ) между OCT- параметри за десните очи (по хоризонтала) и групи лекарствени средства. Наситеността на цвета и числовата стойност отразяват коефициентът на корелация на Spearman/ Pearson, в зависимост от разпределението на съответните данни.

Корелационният анализ между различни медикаменти и параметри на ретината разкрива следните статистически значими зависимости. При NMDA рецепторните антагонисти е установена значима отрицателна корелация с дебелината на mRNFL Inf ( $r = -0.216$ ;  $p = 0.013$ ). При допаминовите агонисти са наблюдавани множество значими корелации, включително отрицателна корелация с Macula 3D Average Thickness ( $r = -0.276$ ;  $p = 0.001$ ), Macula 3D Center ( $r = -0.181$ ;  $p = 0.040$ ), Macula 3D Total Volume ( $r = -0.323$ ;  $p = 0.0002$ ), mGCL+ Sup ( $r = -0.316$ ;  $p = 0.0002$ ), mGCL+ Inf ( $r = -0.237$ ;  $p = 0.007$ ), mGCL+ Tot ( $r = -0.269$ ;  $p = 0.002$ ), както и с pRNFL Tot ( $r = -0.195$ ;  $p = 0.026$ ). При антипсихотиците се наблюдават положителни корелации с Macula 3D Average Thickness ( $r = 0.313$ ;  $p = 0.0003$ ), Macula 3D Total Volume ( $r = 0.371$ ;  $p = 0.00001$ ), mGCL+ Sup ( $r = 0.286$ ;  $p = 0.001$ ), mGCL+ Inf ( $r = 0.224$ ;  $p = 0.010$ ), mGCL+ Tot ( $r =$

0.229;  $p = 0.009$ ), mGCL++ Sup ( $r = 0.256$ ;  $p = 0.003$ ), както и с pRNFL Tot ( $r = 0.256$ ;  $p = 0.003$ ). При инхибиторите на холинестераза значимите корелации включват положителни връзки с mGCL+ Sup ( $r = 0.265$ ;  $p = 0.002$ ), mGCL+ Inf ( $r = 0.209$ ;  $p = 0.017$ ) и mGCL+ Tot ( $r = 0.269$ ;  $p = 0.002$ ). При сърдечно-съдовите медикаменти са установени отрицателни корелации с Macula 3D Average Thickness ( $r = -0.266$ ;  $p = 0.002$ ), Macula 3D Total Volume ( $r = -0.282$ ;  $p = 0.001$ ), mGCL+ Sup ( $r = -0.261$ ;  $p = 0.003$ ), mGCL+ Inf ( $r = -0.201$ ;  $p = 0.022$ ), mGCL+ Tot ( $r = -0.286$ ;  $p = 0.001$ ), както и с mGCL++ Sup ( $r = -0.228$ ;  $p = 0.009$ ).

### 5.3. Анализ на получените резултати

Анализът на статистически значимите корелации между различни медикаменти и параметри на ретината разкрива няколко ключови зависимости, които могат да предоставят нови прозрения за ефектите на фармакологичните интервенции върху ретиналните структури.

При NMDA рецепторните антагонисти единствената значима корелация е отрицателната връзка с дебелината на mRNFL Inf. Това може да индикира възможен увреждащ ефект върху този слой, който може да бъде свързан със специфични невродегенеративни процеси или странични ефекти от лечението. Въпреки че други корелации за тази група медикаменти не са статистически значими, посоката на корелациите предполага тенденции, които заслужават допълнително изследване.

Допаминовите агонисти показват широк спектър от отрицателни корелации, най-силните от които включват Macula 3D Average Thickness, Macula 3D Total Volume, mGCL+ Sup и mGCL+ Tot. Това подсказва, че употребата на допаминови агонисти може да бъде свързана с изтъняване на макулните и ганглийните слоеве, което от своя страна може да рефлектира върху невродегенеративните процеси, характерни за заболявания като болест на Паркинсон. До каква степен, обаче тази връзка се дължи на употребата на медикаментите и до каква на самото НДЗ е въпрос, който изисква допълнителен, задълбочен анализ.

За разлика от това, антипсихотиците се свързват с положителни корелации за редица параметри, включително Macula 3D Average Thickness и Macula 3D Total Volume. Положителни корелации се наблюдават и за ганглийните слоеве, като например mGCL+ Sup и mGCL+ Tot. Това предполага възможен протективен ефект върху ретината, което би могло да има терапевтично значение и да изисква по-задълбочено проучване на механизмите, чрез които тези медикаменти оказват своето влияние.

Инхибиторите на холинестераза показват сходна тенденция с положителни корелации за mGCL+ Sup и mGCL+ Tot. Това може да се свърже с възможен благоприятен ефект върху ганглийните клетъчни слоеве, което е важно за разбирането на тяхната роля в контекста на когнитивния спад и невродегенерацията.

Сърдечно-съдовите медикаменти показват значими отрицателни корелации, като например Macula 3D Total Volume и mGCL+ Tot. Тези резултати може да индикират потенциален риск за изтъняване на макулните и ганглийните слоеве, което би могло да бъде свързано с хемодинамични промени, предизвикани от тези медикаменти.

Обобщено, анализът подчертава сложните взаимодействия между различните фармакологични класове и ретиналните параметри. Тези наблюдения предлагат както потенциални рискове, така и възможни терапевтични ползи, които могат да послужат за насочване на бъдещи изследвания и клинични приложения. Изводите подчертават необходимостта от интеграция на ретиналните измервания в клиничната практика като инструмент за мониторинг на ефектите от фармакологичните интервенции върху централната нервна система.

Тези констатации могат да бъдат от решаващо значение за насочване на по-нататъшни изследвания и клинично наблюдение на пациенти, които приемат тези лекарства, особено по отношение на тяхното очно здраве. Умерената корелация предполага значима, но не силна връзка между променливите, което

е важно както в научните изследвания, така и в клиничната практика. Това подчертава области, в които са необходими допълнителни изследвания. Въпреки това, тези корелации трябва да се тълкуват предпазливо, тъй като не предполагат пряка причинно-следствена връзка. Умерените корелации могат да играят значителна роля при проектирането и разработването на клинични изпитвания, като помагат за генерирането на хипотези, информират дизайна на изследването и насочват развитието на интервенции. Докато умерените корелации не гарантират причинно-следствена връзка или клинична значимост, те предоставят ценна отправна точка за по-нататъшно изследване в контролирани условия. Резултатите от такива изпитвания могат или да потвърдят, или да опровергават клиничното значение на корелацията, като в крайна сметка повлияят на клиничната практика и бъдещите изследвания.

#### 5.4. Обсъждане и корелация с наличните научни данни

Корелациите, идентифицирани в набора от данни, могат да бъдат сравнени с открития в научната литература, за да се оцени тяхната последователност и потенциална клинична значимост.

- NMDA рецепторни антагонисти:

Проучена е ролята на NMDA в токсичността на ретината [38],[86]. NMDA рецепторните антагонисти, като мемантин, се използват при невродегенеративни състояния вкл. за лечение на БА. Някои проучвания предполагат, че NMDA антагонистите могат да имат невропротективни ефекти, като потенциално запазват ганглийните клетки на ретината и вътрешната ретина, което може да обясни наблюдаваното увеличение на дебелината на макулата [28]. Литературата обаче не е напълно убедителна и са необходими допълнителни изследвания, за да се затвърди тази връзка.

- Допаминови агонисти

Допаминовите агонисти, често използвани при БП, са свързани с промени в ретината в някои проучвания [222]. Има доказателства, които предполагат, че

допаминергичните лекарства могат да повлияят на ретината, предвид наличието на допаминови рецептори в клетките на ретината [235]. Въпреки това, специфичното откритие за намалена дебелина или обем на макулата може да бъде свързано с невродегенеративни процеси при БП, а не с директен ефект на лекарството. Някои проучвания съобщават за подобни открития, но данните са смесени, като други проучвания не откриват значително въздействие [302],[218].

- Сърдечно-съдови лекарства:

Сърдечно-съдовите лекарства, особено антихипертензивните средства и статините, са изследвани обстойно за тяхното въздействие върху здравето на очите. Например, изследванията показват, че антихипертензивните лекарства могат да повлияят на структурата на диска на ЗН, като потенциално повлияват състояния като глаукома, при които са желателни очни хипотензивни ефекти [121]. Проучванията също предполагат, че тези лекарства могат да променят очния кръвен поток, което може да допринесе за структурни промени в ретината [288]. Освен това, наблюдаваните корелации могат да съответстват на констатациите при състояния като свързана с възрастта макулна дегенерация (AMD), където е известно, че сърдечно-съдовото здраве играе значителна роля [206]. Тези констатации подчертават потенциалните връзки между здравето на ретината и сърдечно-съдовото здраве, което предполага, че сърдечно-съдовите лекарства могат да имат системни ефекти отвъд основните си цели [119].

- Инхибитори на холинестеразата:

Данните за въздействието на инхибиторите на холинестеразата върху ретината са оскъдни, но наблюдаваните в нашето изследване корелации предоставят ценна информация. Инхибиторите на холинестеразата, използвани при БА, се свързват с невропротективни ефекти в централната нервна система [215]. Въпреки това, тяхното въздействие върху ретината е по-малко проучено. Някои проучвания върху животни предполагат, че холинергичните системи влияят на функцията на ретината, но клиничните данни при хора са ограничени [271],[195].

Има проучвания, съобщаващи за защитни ефекти срещу неоваскуларизация [191] и понижаване на вътреочното налягане.

## 6. Обобщение

### Обобщение по задача 1. и 2. Оценка на ретиналните промени:

Резултатите от изследванията на ретиналните параметри при трите невродегенеративни заболявания – БП, БА и ШЗ – показват значими разлики в сравнение със ЗК.

При **БП** се наблюдава изтъняване на вътрешните ретинални слоеве, като значимо намаление е установено в макулния обем и дебелина, както и в перипапиларния RNFL. Тези промени отразяват невродегенеративните процеси, характерни за заболяването, и могат да се използват като индикатори за неговата прогресия.

За **БА** се установяват значими разлики в макулния RNFL, слоя на ганглийните клетки (GCL+) и перипапиларния RNFL. Тези промени могат да са свързани с когнитивния спад, като дебелината на GCL+ е по-чувствителен индикатор за увреждането на невроните. Намалението в тези параметри може да служи като биомаркер за ранна диагностика на БА.

При **ШЗ** изследването показва значимо изтъняване на pRNFL Temp и комплексна промяна в макулния център. Изтъняването на RNFL е индикатор за хроничност, докато вариациите в макулата отразяват влияние на възпалителни процеси при остри психотични епизоди. Това подчертава сложната връзка между структурните ретинални изменения и фазата на заболяването.

Тези резултати подчертават потенциала на OCT изследванията за диагностика и мониторинг на невродегенеративните заболявания, въпреки че са необходими стандартизирани подходи и допълнителни изследвания за потвърждение.

### Обобщение по задача 3 корелация с продължителността на НДЗ

Въпреки че откритите негативни корелации между офталмологичните показатели и продължителността на заболяванията са предимно слаби до

умерени, те дават основание да се предполага, че изтъняването на ретината може да е резултат от невродегенеративните процеси, които са характерни за тези заболявания. Това важи особено за групата на пациентите с БП, където статистически значимите корелации подкрепят идеята, че ретиналните изменения могат да бъдат свързани с прогресията на болестта.

Групите с БА и ШЗ не демонстрират статистически значими корелации. Това поставя под съмнение общата тенденция и подчертава необходимостта от по-детайлни и целенасочени изследвания, които да потвърдят или отхвърлят потенциалната връзка между тези невродегенеративни заболявания и ретиналните промени. Липсата на статистическа значимост може да се дължи на вариации в пробите, както и на ограниченото въздействие на заболяването върху определени параметри на ретината.

Получените резултати показват, че ретиналните промени имат потенциал да бъдат използвани като индикатори за прогресията на невродегенеративните заболявания. Въпреки това, слабите до умерени връзки и липсата на статистическа значимост в някои случаи подчертават необходимостта от мултимодален подход за диагностика и мониторинг.

#### Обобщение по задача 4: Оценка на корелациите с когнитивния спад

Настоящите резултати предоставят обещаващи прозрения за връзката между когнитивния спад и ретиналните параметри, особено дебелината на макулата. Въпреки че наблюдаваните корелации са умерени, те са статистически значими, което показва потенциална клинична значимост. Резултатите са в съответствие с наличните научни данни, които подчертават връзката между ретиналното здраве и когнитивната функция. Корелациите, наблюдавани между резултатите от MMSE и ретиналните параметри, като дебелината на макулата и дебелината на слоя на ганглийните клетки, са добре подкрепени от изследвания в областта на невродегенеративните заболявания. Това потвърждава идеята, че OCT може да бъде ценен инструмент за откриване и мониторинг на когнитивен спад, предлагайки неинвазивен начин за оценка на риска от заболявания като БА.

## Обобщение по задача 5: Оценка на медикаментозните ефекти

Резултатите от това изследване предоставят важна основа за разбиране на потенциалните взаимодействия между медикаментите и структурите на ретината. NMDA рецепторните антагонисти показват неясни, но потенциално невропротективни ефекти. Допаминовите агонисти корелират с изтъняване на ретиналните структури, което може да е както следствие на болестния процес, така и на самите медикаменти. Сърдечно-съдовите лекарства демонстрират връзки с промени в кръвния поток и структурите на ретината, докато инхибиторите на холинестеразата изискват допълнителни проучвания за по-добро разбиране на техните ефекти.

Въпреки че нашите констатации са в съответствие със съществуващите изследвания, важно е да се тълкуват предпазливо. Промените в ретината могат да се дължат и на основното заболяване, а не на самите лекарства. По-нататъшни клинични проучвания и контролирани проучвания ще бъдат необходими, за да се установи причинно-следствената връзка и да се разберат напълно последиците от тези корелации

## VI. ИЗВОДИ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### **1. Ретиналните промени като биомаркери за невродегенеративни заболявания**

Изследването установява значими ретинални изменения при пациенти с болест на Паркинсон (БП), болест на Алцхаймер (БА) и шизофрения (ШЗ) в сравнение със здрави контроли. Тези промени, като изтъняване на вътрешните ретинални слоеве и макулата, отразяват специфични невродегенеративни процеси, което подчертава потенциала на OCT за диагностика и мониторинг на заболяванията.

### **2. Прогресия на заболяванията и ретинални изменения**

Наблюдаваните негативни корелации между продължителността на заболяванията и ретиналните параметри при БП показват възможна връзка между ретиналните промени и прогресията на болестта. При БА и ШЗ обаче

липсата на статистически значими корелации подчертава необходимостта от допълнителни проучвания за потвърждаване на тези зависимости.

### **3. Връзка между когнитивния спад и ретиналните параметри**

Умерените, но статистически значими корелации между когнитивния спад и дебелината на макулата и слоя на ганглийните клетки потвърждават потенциала на ретиналните параметри като индикатори за когнитивно увреждане, особено при заболявания като БА. OCT се очертава като неинвазивен инструмент за ранно откриване и мониторинг на когнитивния спад.

### **4. Медикаментозни ефекти върху ретината**

Резултатите показват различни ефекти на медикаментите върху ретиналните структури. NMDA рецепторните антагонисти могат да имат потенциално невропротективен ефект, докато допаминовите агонисти се асоциират с изтъняване на ретиналните слоеве. Сърдечно-съдовите медикаменти и инхибиторите на холинестеразата изискват по-задълбочено проучване за установяване на ясна връзка между тяхното действие и структурните промени в ретината.

### **5. Необходимост от стандартизирани подходи**

Въпреки установените зависимости, липсата на ясни стандарти и ограничените данни подчертават необходимостта от допълнителни изследвания и разработване на стандартизирани протоколи за използване на OCT при диагностика и мониторинг на невродегенеративните заболявания.

### **6. OCT като клиничен инструмент**

Настоящите резултати потвърждават значимостта на OCT като ценен, неинвазивен инструмент за оценка на ретиналните изменения при невродегенеративни заболявания, което открива нови възможности за интеграцията му в рутинната клинична практика.

В заключение, настоящото изследване подчертава значението на ретиналните изменения като потенциални биомаркери за диагностика и мониторинг на невродегенеративни заболявания, включително болест на Паркинсон, болест на Алцхаймер и шизофрения. Резултатите демонстрират способността на OCT да открива структурни промени в ретината, които отразяват специфични патофизиологични процеси и прогресията на заболяванията. Наблюдаваните корелации между когнитивния спад и дебелината на макулата и слоя на ганглийните клетки потвърждават ролята на OCT като неинвазивен инструмент за ранно откриване на когнитивни нарушения.

Връзките между продължителността на заболяванията и ретиналните промени, макар и умерени, предполагат потенциала на тези изменения да служат като индикатори за прогресията на невродегенеративните процеси. Изследването също осветлява сложните взаимодействия между медикаментозната терапия и ретиналните структури. Докато някои медикаменти показват невропротективни ефекти, други се свързват с изтъняване на ретиналните слоеве, което изисква допълнителни проучвания за изясняване на тези взаимодействия.

Въпреки обещаващите резултати, изследването подчертава предизвикателства като необходимостта от стандартизирани OCT протоколи и по-големи извадки за по-надеждни изводи. Това показва значението на мултимодален подход за диагностика и мониторинг, който да включва ретинални и други биомаркери.

Настоящата дисертация представлява първото систематично изследване в България, което анализира приложението на OCT при невродегенеративни заболявания – болест на Алцхаймер, болест на Паркинсон и шизофрения. Тя предоставя нови данни за връзките между ретиналните изменения и патологичните процеси в централната нервна система, разширявайки разбирането за тези заболявания.

Работата има пряка приложимост в клиничната практика, като идентифицира потенциални биомаркери за ранна диагностика, които могат да подобрят прогнозата и качеството на живот на пациентите. Освен това изследването разширява възможностите за приложение на OCT в неврологията и

офталмологията, като предоставя ценна информация за разработване на обучителни програми за медицински специалисти, повишавайки тяхната квалификация и ефективност.

## VII. ПРИНОСИ

### **Приноси с научно-теоретичен характер**

1. Проведен е първи по рода си в България систематичен анализ на ретиналните изменения при пациенти с болест на Алцхаймер, болест на Паркинсон и шизофрения с помощта на оптична кохерентна томография .
2. Извършен е задълбочен литературен обзор, обхващащ съвременните познания за връзката между невродегенеративните заболявания и ретиналните изменения, което допринася за обогатяване на теоретичната база в тази област.
3. Анализирани са корелациите между когнитивния спад, продължителността на заболяванията и ретиналните параметри, с акцент върху тяхната значимост като потенциални биомаркери.

### **Приноси с научно-приложен характер**

1. Предложен е иновативен за България подход за използване на ретиналните параметри като неинвазивен метод за диагностика и мониторинг на невродегенеративни заболявания.
2. Оценени са възможностите на OCT за идентифициране на ретинални промени, свързани с невродегенеративни заболявания, и тяхното приложение в клиничната практика.
3. Проучено е въздействието на когнитивния спад и медикаментозната терапия върху ретиналните структури, което предлага нови насоки за бъдещи изследвания и клинични приложения.

## **Приноси с потвърдителен характер**

1. Потвърдени са описаните в литературата тенденции за изтъняване на ретиналните слоеве при пациенти с болест на Паркинсон и болест на Алцхаймер, като са добавени нови данни за влиянието на когнитивния спад и продължителността на заболяванията.
2. Потвърдена е връзката между когнитивния спад и дебелината на ретиналните слоеве (GCL+ и RNFL), което подкрепя използването на ретиналните параметри като биомаркери за ранно откриване на когнитивни нарушения.
3. Потвърдени са данните за потенциалните ретинални промени при шизофрения, като са добавени нови аспекти, свързани с влиянието на възпалителните процеси върху макулния център и темпоралния квадрант на перипапиларния RNFL.

## IX. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Акабалиева, К. Мозъчна латерализация - сравнение на някои характеристики между шизофренни пациенти и здрави контроли, 2015, Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "Доктор"
2. Арнаудова-Жекова, М. Психични и поведенчески разстройства при болестта на Алцхаймер, 2008, Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "Доктор"
3. Балканска, П. Медико-социални и психологични проблеми при възрастни и стари хора с дементен синдром - подходи за тяхното преодоляване, 1999, Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "Доктор"
4. Бележанска-Оджакова, Д. Невропсихологични, невроизобразяващи и ликворни биомаркери за болест на Алцхаймер и сродни заболявания, 2023, Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "Доктор"
5. Билюков, Р. Анализ на медико-социалните аспекти при болни с шизофрения. *General Medicine*. 2020, Vol. 22 Issue 1, p3-12. 10p.ISSN 1311-1817
6. Василева, И. Съдействие към антипсихотична терапия при извънболнични пациенти с шизофрения, 2013, Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "Доктор"
7. Владимирова, З. Оптик-кохерентна томография при множествена склероза, 2014г., София, Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "Доктор"
8. Джалев Л, Ферчева А, Миланова В. Нагласи към психичните заболявания: Сравнително изследване между професионалисти в областта на психичното здраве и роднини на хора с психични заболявания. *Gen Med*. 2016;18:36-46.
9. Джалев Л, Ферчева А, Миланова В. Фактори на интернализираната стигма сред хора с психични заболявания. *Gen Med*. 2016;18:46-55.
10. Димитрова, В. Мартинова, М. Кюркчиев, С., Зарков, З. Психично здраве и социални неравенства в България. *Bulgarian Journal of Public Health*; 2019, Vol. 11 Issue 3, p25-34, 10p ISSN 13136461
11. Здравков, Я. Изследване и анализ на хориоидеята чрез SD OCT, 2017г., София, Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "Доктор"
12. Иванова, Е., Генетични вариации в цитокиновите гени при пациенти с шизофрения. *Medical Review / Meditsinski Pregled*; 2018, Vol. 54 Issue 5, p19-24, 6p
13. Игнатова, Д. Разходи и ефективност при лечение на шизофрения и афективни разстройства, 2019, Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "Доктор"
14. Мехрабиан, Ш. Генотип-фенотип корелации при болестта на Алцхаймер, 2008, Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "Доктор"
15. Михайлова, Б. Изследване на неврофибриларния слой на ретината с оптичен кохерентен томограф при глаукома, 2017г., София, Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "Доктор"
16. Пенчев, М. Когнитивни нарушения и генетични маркери при пациенти с биполарно афективно разстройство, шизофрения и техните родственици, 2021, Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "Доктор"
17. Петрова, К., Оптична кохерентна томография при диагностика и проследяването на глаукомите, 2016г., София, Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "Доктор"
18. Скелина, С. Проучване на невропсихологичния профил при пациенти с Паркинсон плюс синдром, 2015, Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "Доктор"
19. Трайков, Л. Маркери за ранна диагноза при болестта на Алцхаймер и съдовата деменция, 2005, Дисертация за присъждане на научна степен "доктор на медицинските науки"
20. Харалнова, Е. Афективна и социално-когнитивна дисрегулация при шизофрения, 2016, Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "Доктор"
21. Чернинкова, С. Оптична кохерентна томография и невродегенерация при множествена склероза. *Optical coherence tomography and neurodegeneration in multiple sclerosis*. 2022, *Bulgarian Neurology*, 23(1), 13–18.
22. Янева И, Балабански В, Григоров Е. Болест на Алцхаймер: Рискови фактори, етиология, патогенеза, диагностика, клинични прояви. *Bulg J Public Health*. 2018;10:10.
23. Abd Hamid MR, Wan Hitam WH, Abd Halim S. Retinal Nerve Fiber Layer and Macular Thickness in Parkinson's Disease Patients. *Cureus*. 2021 Jul 7;13(7):e16224. doi: 10.7759/cureus.16224. PMID: 34367824; PMCID: PMC8343423.

24. Adámek, P., Langová, V. & Horáček, J. Early-stage visual perception impairment in schizophrenia, bottom-up and back again. *Schizophr* 8, 27 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41537-022-00237-9>
25. Agnello, L.; Ciaccio, M. Neurodegenerative Diseases: From Molecular Basis to Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 12854. <https://doi.org/10.3390/ijms232112854>
26. Agnello, L.; Gambino, C.M.; Sasso, B.L.; Bivona, G.; Milano, S.; Ciaccio, A.M.; Piccoli, T.; La Bella, V.; Ciaccio, M. Neurogranin as a Novel Biomarker in Alzheimer's Disease. *Lab. Med.* 2021, 52, 188–196.
27. Ahlers C, Schmidt-Erfurth U. Three-dimensional high resolution OCT imaging of macular pathology. *Opt Express.* 2009;17(5):4037–45.
28. Ahmed A.M. Abdel-Hamid, Alaa El-Din L. Firgany, Eyad M.T. Ali, Effect of memantine: A NMDA receptor blocker, on ethambutol-induced retinal injury, *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, Volume 204, 2016, Pages 86-92, ISSN 0940-9602, <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2015.11.006>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0940960215001491>)
29. Alber J, Goldfarb D, Thompson LI, Arthur E, Hernandez K, Cheng D, 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):229-43. <https://doi.org/10.1002/alz.12006>
30. Almario G, Piñero DP. Impact of Alzheimer's Disease in Ocular Motility and Visual Perception: A Narrative Review. *Semin Ophthalmol.* 2022 May 19;37(4):436-446. doi: 10.1080/08820538.2021.2002371. Epub 2021 Nov 14. PMID: 34779338.
31. Altıntaş Ö, Işeri P, Özkan B, Çağlar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease. *Doc Ophthalmol.* 2007;116:137–46.
32. Amir H. Kashani, Samuel Asanad, et al. Past, present and future role of retinal imaging in neurodegenerative disease, *Progress in Retinal and Eye Research*, Volume 83, 2021, 100938, ISSN 1350-9462, <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100938>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350946220301105>)
33. Armstrong, M.J.; Okun, M.S. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease. *JAMA* 2020, 323, 548–560.
34. Ascaso F, Cruz N, Modrego PJ, Lopez-Anton R, Santabárbara J, Pascual LF, Lobo A, Cristóbal JA. Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an optical coherence tomography study. *J Neurol.* 2014;261:1522–30.
35. Ascaso FJ, Cabezón L, Quintanilla MA, Gutiérrez-Galve L, López-Antón R, Cristóbal JA, Lobo A. Retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in patients with schizophrenia: a short report. *Eur J Psychiat.* 2010;24:227–35.
36. Ascaso FJ, Rodríguez-Jimenez R, Cabezón L, López-Antón R, Santabárbara J, De la Cámara C, Modrego PJ, Quintanilla MA, Bagny A, Gutierrez L, Cruz N, Cristóbal JA, Lobo A. Retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with schizophrenia: influence of recent illness episodes. *Psychiatry Res.* 2015;229:230–6.
37. Aydin TS, Umit D, Nur OM, Fatih U, Asena K, Nefise OY, et al. Optical coherence tomography findings in Parkinson's disease. *Kaohsiung J Med Sci.* 2018;34:166–71.
38. Bai, N., Aida, T., Yanagisawa, M. et al. NMDA receptor subunits have different roles in NMDA-induced neurotoxicity in the retina. *Mol Brain* 6, 34 (2013). <https://doi.org/10.1186/1756-6606-6-34>
39. Bales TR, Lopez MJ, Clark J. Embryology, Eye. [Updated 2023 Mar 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538480/>
40. Bannai, D., Lizano, P., Kasetty, M., Lutz, O., Zeng, V., Sarvode, S., ... & Keshavan, M. (2020). Retinal layer abnormalities and their association with clinical and brain measures in psychotic disorders: a preliminary study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 299, 111061.
41. Bayer AU, Keller ON, Ferrari F, Maag KP. Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Am J Ophthalmol.* 2002;133:135–7.
42. Beata BK, Wojciech J, Johannes K, Piotr L, Barbara M. Alzheimer's Disease-Biochemical and Psychological Background for Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 5;24(2):1059. doi: 10.3390/ijms24021059. PMID: 36674580; PMCID: PMC9866942.
43. Berisha F., Fekete G.T., Trempe C.L., McMeel J.W., Schepens C.L. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007;48:2285–2289. doi: 10.1167/iovs.06-1029.
44. Berson DM. Retinal ganglion cell types and their central projections. In: Basbaum AI, Kaneko A, Shepherd GM, Westheimer G, editors. *The senses: a comprehensive reference*. San Diego: Academic; 2008. p. 491–519.
45. Blose BA, Lai A, Crosta C, Thompson JL, Silverstein SM. Retinal neurodegeneration as a potential biomarker of accelerated aging in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Bull.* 2023;49(5):1316-1324. doi: 10.1093/schbul/sbad102.
46. Bodis-Wollner I, Yahr MD. Measurements of visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Brain.* 1978;101:661–71.
47. Bodis-Wollner I. Foveal vision is impaired in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19:1–14.

48. Bodis-Wollner, I., Kozlowski, P.B., Glazman, S., Miri, S., 2014.  $\alpha$ -synuclein in the inner retina in Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 75 (6), 964–966.
49. Boudriot E, Schworm B, Raabe FJ et al. Optical coherence tomography reveals retinal thinning in schizophrenia spectrum disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2023 Apr;273(3):575-588. doi: 10.1007/s00406-022-01455-z. Epub 2022 Aug 5. PMID: 35930031; PMCID: PMC10085905.
50. Bouma BE, de Boer J.F., Huang, D. et al. Optical coherence tomography. *Nat Rev Methods Primers* 2, 79 (2022). <https://doi.org/10.1038/s43586-022-00162-2>
51. Brown L.S., Foster C.G., Courtney J.M., King N.E., Howells D.W., Sutherland B.A. Pericytes and Neurovascular Function in the Healthy and Diseased Brain. *Front. Cell Neurosci.* 2019;13:282. doi: 10.3389/fncel.2019.00282.
52. Buck, S. A., Quincy Erickson-Oberg, M., Logan, R. W., & Freyberg, Z. Relevance of interactions between dopamine and glutamate neurotransmission in schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 2022; 27(9), 3583-3591.
53. Bulut M, Yaman A, Erol MK, Kurtuluş F, Toslak D, Doğan B, et al. Choroidal Thickness in Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Type Dementia. *J Ophthalmol.* 2016;2016:7291257.
54. Butler, P. D. et al. Early-stage visual processing and cortical amplification deficits in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 2005; 62, 495–504
55. Cabrera DeBuc D, Somfai GM, Koller A. Retinal microvascular network alterations: potential biomarkers of cerebrovascular and neural diseases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;312:H201–12. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00201.2016>.
56. Carelli V, La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Optic neuropathies: the tip of the neurodegeneration iceberg. *Hum Mol Genet.* 2017 Oct 1;26(R2):R139-R150. doi: 10.1093/hmg/ddx273. PMID: 28977448; PMCID: PMC5886475.
57. Celik M, Kalenderoglu A, Sevgi Karadag A, Bekir Egilmez O, Han-Almis B, Şimşek A. Decreases in ganglion cell layer and inner plexiform layer volumes correlate better with disease severity in schizophrenia patients than retinal nerve fiber layer thickness: Findings from spectral optical coherence tomography. *European Psychiatry.* 2016;32:9-15. doi:10.1016/j.eurpsy.2015.10.006
58. Chan VTT, Sun Z, Tang S, Chen LJ, Wong A, Tham CC, et al. Spectral-domain OCT measurements in alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2019;126:497–510.
59. Chang M, Brainerd CJ. Predicting conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease with multimodal latent factors. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2022 May;44(4):316-335. doi: 10.1080/13803395.2022.2115015. Epub 2022 Aug 29. PMID: 36036715.
60. Chen DL, Kraus M, Potsaid B. Handheld ultrahigh speed swept source optical coherence tomography instrument using a MEMS scanning mirror. *Biomed Opt Express.* 2014;5:293–311.
61. Chen, Y., Levy, D. L., Sheremata, S. & Holzman, P. S. Compromised late-stage motion processing in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 2004; 55, 834–841
62. Cheng, Y.-J.; Lin, C.-H.; Lane, H.-Y. From Menopause to Neurodegeneration—Molecular Basis and Potential Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 8654.
63. Cheung C, Ong Y, Hilal S, et al. Retinal ganglion cell analysis using high-definition optical coherence tomography in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;45:45–56.
64. Cheung CY, Chan VTT, Mok VC, Chen C, Wong TY. Potential retinal biomarkers for dementia: what is new? *Curr Opin Neurol.* 2019;32:82–91.
65. Cheung CY, Ong YT, Hilal S, Ikram MK, Low S, Ong YL, Venketasubramanian N, Yap P, Seow D, Chen CL, Wong TY. Retinal ganglion cell analysis using high-definition optical coherence tomography in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015; 45(1) 45-56. doi:10.3233/jad-141659. PMID: 25428254.
66. Chhablani PP, Ambiya V, Nair AG, Bondalapati S, Chhablani J. Retinal Findings on OCT in Systemic Conditions. *Semin Ophthalmol.* 2018;33:525–46
67. Chieffi, S. Dysfunction of magnocellular/dorsal processing stream in schizophrenia. *Curr. Psychiatry Res. Rev. Formerly: Curr. Psychiatry Rev.* 2019; 15, 26–36
68. 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;64:40–9.
69. Chu EM, Kolappan M, Barnes TR, Joyce EM, Ron MA. A window into the brain: an in vivo study of the retina in schizophrenia using optical coherence tomography. *Psychiatry Res.* 2012;203:89–94.
70. Clark, M., Waters, F., Vatskalis, T. & Jablensky, A. On the interconnectedness and prognostic value of visual and auditory hallucinations in first-episode psychosis. *Eur. Psychiatry* 2017; 41, 122–128
71. Costello, F. The afferent visual pathway: Designing a structural- functional paradigm of multiple sclerosis. *ISRN Neurol*, 2013, 134858.

72. Costello, F., Burton, J. Retinal imaging with optical coherence tomography: a biomarker in multiple sclerosis? *Eye Brain*, 10, 2018, 47-63.
73. Cowey, A., Alexander, I., Stoerig, P., 2011. Transneuronal retrograde degeneration of retinal ganglion cells and optic tract in hemianopic monkeys and humans. *Brain* 134 (Pt 7), 2149–2157
74. Criscuolo C., Cerri E., Fabiani C., Capsoni S., Cattaneo A., Domenici L. The retina as a window to early dysfunctions of Alzheimer's disease following studies with a 5xFAD mouse model. *Neurobiol. Aging*. 2018;67:181–188. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.03.017.
75. Cropley VL, Klauser P, Lenroot RK, Bruggemann J, Sundram S, Bousman C, Zalesky A. Accelerated gray and white matter deterioration with age in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2017;174(3):286-295. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16050610.
76. Cui L, Hou NN, Wu HM, Zuo X, Lian YZ, Zhang CN, Wang ZF, Zhang X, Zhu JH. Prevalence of Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease in China: An Updated Systematical Analysis. *Front Aging Neurosci*. 2020 Dec 21;12:603854. doi: 10.3389/fnagi.2020.603854. PMID: 33424580; PMCID: PMC7793643.
77. Cunha JP, Proença R, Dias-Santos A, Almeida R, Águas H, Alves M, Papoila AL, Louro C, Castanheira-Dinis A. OCT in Alzheimer's disease: thinning of the RNFL and superior hemiretina. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255:1827–35.
78. Damiou, A., Apostolakis, S., Thrapsanioti, E., Thelertitis, C. & Smyrnis, N. Shared and distinct oculomotor function deficits in schizophrenia and obsessive compulsive disorder. *Psychophysiology* 53, 796–805 (2016).
79. Demmin, D. L., Davis, Q., Roché, M., & Silverstein, S. M. (2018). Electroretinographic anomalies in schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, 127(4), 417.
80. den Haan J., Verbraak F.D., Visser P.J., Bouwman F.H. Retinal thickness in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Dement*. 2017;6:162–170.
81. Di Pippo M, Fragiotta S, Di Staso F, Scuderi L, Abdolrahimzadeh S. The Role of Alpha-Synuclein Deposits in Parkinson's Disease: A Focus on the Human Retina. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 23;24(5):4391. doi: 10.3390/ijms24054391. PMID: 36901822; PMCID: PMC10002434.
82. Dimitrov I, Tzourio C, Milanov I, Deleva N, Traykov L. Prevalence of dementia and mild cognitive impairment in a Bulgarian urban population. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2012 Mar;27(2):131-5. doi: 10.1177/1533317512442371. PMID: 22495341; PMCID: PMC10697338.
83. Ding Y, Spund B, Glazman S, Shrier EM, Miri S, Selesnick I, et al. Application of an OCT data-based mathematical model of the foveal pit in Parkinson disease. *J Neural Transm*. 2014;121:1367–76.
84. Drexler W, Morgner U, Kartner FX, Pitris C, Boppart SA, Li XD, et al. In vivo ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Opt Lett*. 1999;24(17):1221–3.
85. Dulz S, Atiskova Y, Wibbeler E, Wildner J, Wagenfeld L, Schwering C, et al. An ophthalmic rating scale to assess ocular involvement in juvenile CLN3 disease. *Am J Ophthalmol*. 2020;220:64–71.
86. Dvorientchikova, G., Fleishaker, M. & Ivanov, D. Molecular mechanisms of NMDA excitotoxicity in the retina. *Sci Rep* 13, 18471 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45855-0>
87. Elanwar R, Al Masry H, Ibrahim A, Hussein M, Ibrahim S, Masoud MM. Retinal functional and structural changes in patients with Parkinson's disease. *BMC Neurol*. 2023 Sep 18;23(1):330. doi: 10.1186/s12883-023-03373-6. PMID: 37723424; PMCID: PMC10506234.
88. Eraslan M, Balci SY, Cerman E, Temel A, Suer D, Elmaci NT. Comparison of optical coherence tomography findings in patients with primary open-angle glaucoma and Parkinson disease. *J Glaucoma*. 2016;25:e639–46.
89. Eraslan M, Cerman E, Yildiz Balci S, Celiker H, Sahin O, Temel A, et al. The choroid and lamina cribrosa is affected in patients with Parkinson's disease: enhanced depth imaging optical coherence tomography study. *Acta Ophthalmol*. 2016;94:e68–75.
90. Feigl B., Zele A.J. Melanopsin-expressing intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in retinal disease. *Optom. Vis. Sci*. 2014;91:894–903. doi: 10.1097/OPX.0000000000000284.
91. Fercher AF, Hitzenberger CK, Drexler W, Kamp G, Sattmann H. In vivo optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 1993;116(1):113–4.
92. Fercher AF, Mengedocht K, Werner W. Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light. *Opt Lett*. 1988;13(3):186–8.
93. Ferrari L, Huang S-C, Magnani G, Ambrosi A, Comi G, Leocani L. Optical coherence tomography reveals retinal neuroaxonal thinning in frontotemporal dementia as in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;56:1101–7.
94. Field MG, Elnor VM, Puro DG, Feuerman JM, Musch DC, Pop-Busui R, et al. Rapid, non-invasive detection of diabetes-induced retinal metabolic stress. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:934–8.
95. Field MG, Yang D, Bian ZM, Petty HR, Elnor VM. Retinal flavoprotein fluorescence correlates with mitochondrial stress, apoptosis, and chemokine expression. *Exp Eye Res*. 2011;93:548–55
96. Foffani, G.; Obeso, J.A. A Cortical Pathogenic Theory of Parkinson's Disease. *Neuron* 2018, 99, 1116–1128.

97. Fonte C, Smania N, Pedrinolla A, Munari D, Gandolfi M, Picelli A, Varalta V, Benetti MV, Brugnera A, Federico A, Muti E, Tamburin S, Schena F, Venturelli M. Comparison between physical and cognitive treatment in patients with MCI and Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)*. 2019 May 24;11(10):3138-3155. doi: 10.18632/aging.101970. PMID: 31127076; PMCID: PMC6555450.
98. Frank, R.N., Turczyn, T.J., Das, A., 1990. Pericyte coverage of retinal and cerebral capillaries. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 31 (6), 999–1007.
99. Fujimoto JG, Brezinski ME, Tearney GJ, Boppart SA, Bouma B, Hee MR, et al. Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. *Nat Med*. 1995;1(9):970–2.
100. Gabriele M, Wollstein G, Ishikawa H, Kagemann L, Xu J, Folio L. Optical coherence tomography: history, current status, and laboratory work. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(5): 2425-36.
101. Gagné, A. M., Moreau, I., St-Amour, I., Marquet, P., & Maziade, M. (2020). Retinal function anomalies in young offspring at genetic risk of schizophrenia and mood disorder: the meaning for the illness pathophysiology. *Schizophrenia research*, 219, 19-24.
102. Garcia-Martin E, Bambo MP, Marques ML, Satue M, Otin S, Larrosa JM, Polo V, Pablo LE. Ganglion cell layer measurements correlate with disease severity in patients with Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol*. 2016;94:e454–9.
103. Garcia-Martin E, Larrosa JM, Polo V, Satue M, Marques ML, Alarcia R, et al. Distribution of retinal layer atrophy in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:470–8.e2.
104. Garcia-Martin E, Rodriguez-Mena D, Satue M, Almarcegui C, Dolz I, Alarcia R, et al. Electrophysiology and optical coherence tomography to evaluate Parkinson disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:696–705.
105. Gevezova M, Kazakova M, Trenova A, Sarafian V. YKL-40 and the Cellular Metabolic Profile in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 14;24(22):16297. doi: 10.3390/ijms242216297. PMID: 38003487; PMCID: PMC10671493.
106. Goldman JG, Sieg E. Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson Disease. *Clin Geriatr Med*. 2020 May;36(2):365-377. doi: 10.1016/j.cger.2020.01.001. Epub 2020 Jan 23. PMID: 32222308.
107. Golzan SM, Goozee K, Georgevsky D, et al. Retinal vascular and structural changes are associated with amyloid burden in the elderly: ophthalmic biomarkers of preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9:13.
108. Gracitelli CP, Abe RY, Diniz-Filho A, Vaz-de-Lima FB, Paranhos A Jr, Medeiros FA. Ophthalmology issues in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*. 2015 May;17(5):28. doi: 10.1007/s11920-015-0569-x. PMID: 25773224; PMCID: PMC4523638.
109. Green MF, Horan WP, Lee J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: Current evidence and future directions. *World Psychiatry*. 2019;18(2):146-161. doi: 10.1002/wps.20624.
110. Green, A.J., McQuaid, S., Hauser, S.L., Allen, I.V., Lyness, R., 2010. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. *Brain* 133 (Pt 6), 1591–1601.
111. Gregg, R., McCall, M., Massey, S., 2013. *Function and Anatomy of the Mammalian Retina*. Elsevier, New York.
112. Grego L, Pignatto S, Busolini E, Rassu N, Samassa F, Prospero R, et al. Spectral-domain OCT changes in retina and optic nerve in children with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht von Graefes Arch fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2021;259:1343–55.
113. Gulmez Sevim D, Unlu M, Sonmez S, Gultekin M, Karaca C, Ozturk Oner A. Retinal vessel diameter obtained by optical coherence tomography is spared in Parkinson's disease. *Int Ophthalmol*. 2018; <https://doi.org/10.1007/s10792-018-0873-7>.
114. Guo L, Cordeiro MF. Assessment of neuroprotection in the retina with DARC. *Prog Brain Res*. 2008;173:437–50.
115. Gupta S, Kulhara P. What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. *Indian J Psychiatry*. 2010 Jan;52(1):21-7. doi: 10.4103/0019-5545.58891. PMID: 20174514; PMCID: PMC2824976.
116. Hajee ME, March WF, Lazzaro DR, Wolintz AH, Shrier EM, Glazman S, et al. Inner retinal layer thinning in Parkinson disease. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:737–41
117. Hale GM, Querry MR. Optical constants of water in the 200-nm to 200-microm wavelength region. *Appl Opt*. 1973;12(3):555–63.
118. Han G, Han J, Han K, Youn J, Chung TY, Lim DH. Visual Acuity and Development of Parkinson's Disease: A Nationwide Cohort Study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2020; 35: 1532–1541.

119. Han JY, Elze T, Wang M, et al. The Impact of Cardiovascular Medications on the Association Between Cardiovascular Diagnoses and Circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2024;65(9):PB00108
120. Hao X, Zhang W, Jiao B, Yang Q, Zhang X, Chen R, Wang X, Xiao X, Zhu Y, Liao W, Wang D, Shen L. Correlation between retinal structure and brain multimodal magnetic resonance imaging in patients with Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2023 Feb 22;15:1088829. doi: 10.3389/fnagi.2023.1088829. PMID: 36909943; PMCID: PMC9992546.
121. Harris A, Topouzis F, Wilson MR, et al. Association of the Optic Disc Structure With the Use of Antihypertensive Medications: The Thessaloniki Eye Study. *J Glaucoma.* 2013;22(7):526-531. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31824d1e12
122. Havla J, Moser M, Sztatecsny C, Lotz-Havla AS, Maier EM, Hizli B, et al. Retinal axonal degeneration in Niemann-Pick type C disease. *J Neurol.* 2020;267:2070–82.
123. Hébert, M. et al. Retinal response to light in young nonaffected offspring at high genetic risk of neuropsychiatric brain disorders. *Biol. Psychiatry* 67, 270–274 (2010)
124. Henderson MX, Trojanowski JQ, Lee VM.  $\alpha$ -Synuclein pathology in Parkinson's disease and related  $\alpha$ -synucleinopathies. *Neurosci Lett.* 2019 Sep 14;709:134316. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134316. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31170426; PMCID: PMC7014913.
125. Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, Miller CA. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *N. Engl J Med.* 1986;315:485–7.
126. Hong SB, Ahn J, Yoo D, Shin JY, Jeon B, Lee JY. Contrast sensitivity impairment in drug-naïve Parkinson's disease patients associates with early cognitive decline. *Neurol Sci.* 2020 Jul;41(7):1837-1842. doi: 10.1007/s10072-020-04289-6. Epub 2020 Feb 15. PMID: 32062736.
127. Hormel, T. T., Hwang, T. S., Bailey, S. T., Wilson, D. J., Huang, D., & Jia, Y. (2021). Artificial intelligence in OCT angiography. *Progress in Retinal and Eye Research*, 85, 100965.
128. Hosak, L., Sery, O., Sadykov, E. & Studnicka, J. Retinal abnormalities as a diagnostic or prognostic marker of schizophrenia. *Biomed. Pap. Med. Fac. Palacky Univ. Olomouc* 2018; 162, 159–164
129. Hristova D, Zachariev Z, Mateva N, Grozdev I. Incidence of Parkinson's disease in Bulgaria. *Neuroepidemiology.* 2010;34(2):76-82. doi: 10.1159/000264824. Epub 2009 Dec 11. PMID: 20016216.
130. <https://wasatchphotonics.com/oct-tutorial/>
131. <https://www.towerclockeyecenter.com/blog-2/oct-exam/>
132. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254:1178-81.
133. Huang J, Wang Q, Li K, Zhang Q, Xu G, Liu J, et al. Spectral domain OCT can differentiate the retinal morphological changes of patients with Parkinson's disease in clinical middle stages. *Neurol Sci* 2020;41:1909–12.
134. Huang Z. A Function of Amyloid- $\beta$  in Mediating Activity-Dependent Axon/Synapse Competition May Unify Its Roles in Brain Physiology and Pathology. *J Alzheimers Dis.* 2023;92(1):29-57. doi: 10.3233/JAD-221042. PMID: 36710681; PMCID: PMC10023438.
135. Huber R, Adler DC, Fujimoto JG. Buffered Fourier domain mode locking: unidirectional swept laser sources for optical coherence tomography imaging at 370,000 lines/s. *Opt Lett.* 2006;31(20):2975–7.
136. Ikram MK, De Jong FJ, Van Dijk EJ, Prins ND, Hofman A, Breteler MM, et al. Retinal vessel diameters and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Brain.* (2006) 129 (Pt 1):182–8. doi: 10.1093/brain/awh688
137. Institute of Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Health Data Exchange (GHDx). <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/27a7644e8ad28e739382d31e77589dd7>
138. Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res.* 2004 Nov;44(24):2793-7. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2004.06.009>
139. Irish Schizophrenia Genomics Consortium and the Wellcome Trust Case Control Consortium 2. Genome-wide association study implicates HLA-C\*01:02 as a risk factor at the major histocompatibility complex locus in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2012 Oct 15;72(8):620-8. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.05.035. Epub 2012 Aug 9. PMID: 22883433; PMCID: PMC3529467.
140. Iseri P, Altınış O, Tokay T, Yüksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol.* 2006;26:18–24.
141. Ishikawa, M., Cummings, J. Preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease. *Practical Neurology*, 2019 Jun 19(3), 192-199. <https://practicalneurology.com/articles/2019-june/preclinical-prodromal-and-dementia-stages-of-alzheimers-disease>

142. Ivanova-Genova, E. & Milanova, Vihra. (2016). Life events preceding hospitalization of patients with schizophrenia and bipolar disorder. 18. 15-18.
143. Ivanova, Elena & Bozhilova, Radosveta & Kaneva, Radka & Milanova, Vihra. (2018). The Dysregulation Of Micrnas And The Role Of Stress In The Pathogenesis Of Mental Disorders. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 19. 10.2174/1568026619666181130135253.
144. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, Lin CP, Huang D, Schuman JS, et al. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(12):1584–9.
145. Jay S. Duker, Nadia K. Waheed, Darin R. Goldman, *Handbook of Retinal OCT: Optical Coherence Tomography (Second Edition), Scanning principles*, ISBN 9780323757720, Elsevier,2022, Pages 2-3, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-75772-0.00001-8>.  
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323757720000018>)
146. Jerotic, S., Ristic, I., Pejovic, S., Mihaljevic, M., Pavlovic, Z., Britvic, D., ... & Maric, N. P. (2020). Retinal structural abnormalities in young adults with psychosis spectrum disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 98, 109825.
147. Jiao S, Jiang M, Hu J, et al. Photoacoustic ophthalmoscopy for in vivo retinal imaging. *OptExpress*. 2010;18:3967–72.
148. Jiménez B, Ascaso FJ, Cristóbal JA, López del Val J. Development of a prediction formula of Parkinson disease severity by optical coherence tomography. *Mov Disord*. 2014;29:68–74.
149. Jindahra P, Hedges TR, Mendoza-Santiesteban CE, Plant GT. Optical coherence tomography of the retina: applications in neurology. *Curr Opin Neurol*. 2010;23:16–23.
150. Joe P, Ahmad M, Riley G, Weissman J, Smith RT, Malaspina D. A pilot study assessing retinal pathology in psychosis using optical coherence tomography: choroidal and macular thickness. *Psychiatry Res*. 2018;263:158–61.
151. Jung W, Kim J, Jeon M, et al. Handheld optical coherence tomography scanner for primary care diagnostics. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2011;58:741–4.
152. Junru Pan, Yuanyuan Zhou, Yi Xiang, Jiguo Yu, Retinal nerve fiber layer thickness changes in Schizophrenia: A meta-analysis of case-control studies, *Psychiatry Research*, Volume 270, 2018, Pages 786-791, ISSN 0165-1781
153. Jurre den Haan, Janssen SF, van de Kreeke JA, Scheltens P, Verbraak FD, Bouwman FH. Retinal thickness correlates with parietal cortical atrophy in early-onset Alzheimer's disease and controls. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2018;10:49-55. doi:10.1016/j.dadm.2017.10.005. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352872917300593>.
154. Kahn RS, Keefe RS. Schizophrenia is a cognitive illness: Time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(10):1107-1112. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.155.
155. Kango A, Grover S, Gupta V, Sahoo S, Nehra R. A comparative study of retinal layer changes among patients with schizophrenia and healthy controls. *Acta Neuropsychiatr*. 2023 Jun;35(3):165-176. doi: 10.1017/neu.2022.35. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36476516.
156. Kaufhold, F., Zimmermann, H., Schneider, E., Ruprecht, K., Paul, F., Oberwahrenbrock, T., & Brandt, A. U. (2013). Optic neuritis is associated with inner nuclear layer thickening and microcystic macular edema independently of multiple sclerosis. *PloS one*, 8(8), e71145.
157. Kazakos CT, Karageorgiou V. Retinal Changes in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis Based on Individual Participant Data. *Schizophr Bull*. 2020 Jan 4;46(1):27-42. doi: 10.1093/schbul/sbz106. PMID: 31626695; PMCID: PMC7145676
158. 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.
159. Kim JS, Ishikawa H, Sung KR, Xu J, Wollstein G, Bilonick RA, et al. Retinal nerve fibre layer thickness measurement reproducibility improved with spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(8):1057–63.
160. Kim, M., Park, K.H., Kwon, J.W., Jeoung, J.W., Kim, T.W., Kim, D.M., 2011. Retinal nerve fiber layer defect and cerebral small vessel disease. *Invest. Ophthalmol. Vis.Sci*. 52 (9), 6882–6886.
161. Ko, F., Muthy, Z. A., Gallacher, J., Sudlow, C., Rees, G., Yang, Q. I., ... & Patel, P. J. (2018). Association of retinal nerve fiber layer thinning with current and future cognitive decline: a study using optical coherence tomography. *JAMA neurology*, 75(10), 1198-1205.
162. Kocaoglu OP, Cense B, Jonnal RS, Wang Q, Lee S, Gao W, et al. Imaging retinal nerve fiber bundles using optical coherence tomography with adaptive optics. *Vis Res*. 2011;51(16):1835–44.
163. Kogata, T. & Iidaka, T. A review of impaired visual processing and the daily visual world in patients with schizophrenia. *Nagoya J. Med. Sci.*80, 317 (2018)

164. Kogata, T.; Iidaka, T. Lateralization of Color Discrimination Performance and Lexical Effects in Patients With Chronic Schizophrenia. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2021, 15: 702086.
165. Koizumi, A. et al. Atypical spatial frequency dependence of visual metacognition among schizophrenia patients. *NeuroImage: Clin.* 2020; 27, 102296
166. Kolb H. Simple anatomy of the retina. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. *Webvision: the organization of the retina and visual system*. Salt Lake City: University of Utah Health Sciences Center; 2005
167. Koronyo Y, Biggs D, Barron E, Boyer DS, Pearlman JA, Au WJ, et al. Retinal amyloid pathology and proof-of-concept imaging trial in Alzheimer's disease. *JCI Insight*. 2017;2:e93621.
168. Koronyo-Hamaoui M, Koronyo Y, Ljubimov AV, Miller CA, Ko MK, Black KL, et al. Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer's patients and noninvasive in vivo optical imaging of retinal plaques in a mouse model. *Neuroimage* 2011;54:S204–S217.
169. Kostanyan, T., et al. OCT Technique: Past, Present and Future. In: Grzybowski, A., Barboni, P. (eds) *OCT and Imaging in Central Nervous System Diseases*. ISBN 978-3-030-26268-6. Springer, Cham. 2020 p 8 - 11. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-26269-3\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-26269-3_2)
170. Kouli, A.; Torsney, K.M.; Kuan, W.-L. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*, [Internet]; Stoker, T.B., Greenland, J.C., Eds.; Codon Publication: Brisbane, Australia, 2018; Chapter 1.
171. Kregel, T., Schönfeldt-Lecuona, C., Schmidt, A., Kassubek, J., Dreyhaupt, J., Freudenmann, R., ... & Pinkhardt, E. (2022). Retinal single-layer analysis with optical coherence tomography (OCT) in schizophrenia spectrum disorder. *European Psychiatry*, 65(S1), S76-S76.
172. Krukow P, Domagała A, Silverstein SM. Specific association between retinal neural layer thinning and neurological soft signs in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2024 Jan 20. doi: 10.1007/s00406-023-01742-3. Epub ahead of print. PMID: 38244078.
173. Kumar S, Goyal L, Singh S. Tremor and Rigidity in Patients with Parkinson's Disease: Emphasis on Epidemiology, Pathophysiology and Contributing Factors. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2022;21(7):596-609. doi: 10.2174/1871527320666211006142100. PMID: 34620070.
174. Kuroda HBM, Suzuki M, Yoneya S. A high-speed three-dimensional spectral domain optical coherence tomography with <2 mc axial resolution using wide bandwidth femtosecond mode-locked laser. *Appl Phys Lett*. 2013;102(25):251102.
175. Kurtulmus, A., Elbay, A., Parlakkaya, F. B., Kilicarslan, T., Ozdemir, M. H., & Kirpinar, I. (2020). An investigation of retinal layer thicknesses in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 218, 255-261
176. Kwa VIH, van der Sande JJ, Stam J, Tijmes N, Vrooland JL. Retinal arterial changes correlate with cerebral small-vessel disease. *Neurology*. (2002) 59:1536–40. doi: 10.1212/01.WNL.0000033093.16450.5C
177. Kwapong WR, Ye H, Peng C, Zhuang X, Wang J, Shen M, et al. Retinal microvascular impairment in the early stages of Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59:4115–22.
178. Kwon JY, Yang JH, Han JS, Kim DG. Analysis of the retinal nerve fiber layer thickness in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Korean J Ophthalmol*. 2017;31:548.
179. La M.C., Ross-Cisneros F.N., Koronyo Y, Hannibal J, Gallassi R., Cantalupo G., Sambati L., Pan B.X., Tozer K.R., Barboni P., et al. Melanopsin retinal ganglion cell loss in Alzheimer disease. *Ann. Neurol*. 2016;79:90–109.
180. La Morgia C, Barboni P, Rizzo G, Carbonelli M, Savini G, Scaglione C, et al. Loss of temporal retinal nerve fibers in Parkinson disease: a mitochondrial pattern? *Eur J Neurol*. 2013;20:198–201.
181. Lai, A., Crosta, C., Loftin, M., & Silverstein, S. M. (2020). Retinal structural alterations in chronic versus first episode schizophrenia spectrum disorders. *Biomarkers in Neuropsychiatry*, 2, 100013
182. Lambe, J., Saidha, S., Bermel, R. Optical coherence tomography and multiple sclerosis: Update on clinical application and role in clinical trials. *Mult Scler*, 26, 2020, 6, 624-639.
183. Larrosa J, Garcia-Martin E, Bambo MP, Pinilla J, Polo V, Otin S, Satue M, Herrero R, Pablo LE. Potential new diagnostic tool for Alzheimer's disease using a linear discriminant function for Fourier domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:3043–51.
184. Lavinsky F, Lavinsky D. Novel perspectives on swept-source optical coherence tomography. *Int J Retina Vitreous*. 2016;2:25.
185. Lee J-Y, Kim JM, Ahn J, Kim H-J, Jeon BS, Kim TW. Retinal nerve fiber layer thickness and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;29:61–7.
186. Lee JY, Martin-Bastida A, Murueta-Goyena A, Gabilondo I, Cuenca N, Piccini P, Jeon B. Multimodal brain and retinal imaging of dopaminergic degeneration in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2022 Apr;18(4):203-220. doi: 10.1038/s41582-022-00618-9. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35177849.

187. Lee S., Jiang K., McIlmoyle B., To E., Xu Q.A., Hirsch-Reinshagen V., Mackenzie I.R., Hsiung G.R., Eadie B.D., Sarunic M.V., et al. Amyloid Beta Immunoreactivity in the Retinal Ganglion Cell Layer of the Alzheimer's Eye. *Front. Neurosci.* 2020;14:758. doi: 10.3389/fnins.2020.00758.
188. Lee WW, Tajunisah I, Sharmilla K, Peyman M, Subrayan V. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in schizophrenia and its relationship to disease state: evidence from optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:7785–92.
189. Leger, F., Fernagut, P.O., Canron, M.H., L' eoni, S., Vital, C., Tison, F., Bezard, E., Vital, A., 2011. Protein aggregation in the aging retina. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 70 (1), 63–68.
190. Lim H, Jiang Y, Wang Y, Huang YC, Chen Z, Wise FW. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography with a fiber laser source at 1 microm. *Opt Lett.* 2005;30(10):1171–3.
191. Liu QP, Zhang X, Qin YZ, Yi JL, Li JM. Acetylcholinesterase inhibition ameliorates retinal neovascularization and glial activation in oxygen-induced retinopathy. *Int J Ophthalmol.* 2020 Sep 18;13(9):1361-1367. doi: 10.18240/ijo.2020.09.04. PMID: 32953572; PMCID: PMC7459235.
192. Liu S, Ong Y-T, Hilal S, Loke YM, Wong TY, Chen CL-H, Cheung CY, Zhou J. The association between retinal neuronal layer and brain structure is disrupted in patients with cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2016;54:585–95.
193. Liu Y, Huang L, Tong Y, Chen J, Gao D, Yang F. Association of retinal nerve fiber abnormalities with serum CNTF and cognitive functions in schizophrenia patients. *PeerJ.* 2020 Jun 2;8:e9279. doi: 10.7717/peerj.9279. PMID: 32676219; PMCID: PMC7335503.
194. Lizano, P., Bannai, D., Lutz, O., Kim, L. A., Miller, J., & Keshavan, M. (2020). A meta-analysis of retinal cytoarchitectural abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia bulletin*, 46(1), 43-53.
195. Löffler K, Edward DP, Tso MO. Immunoreactivity against tau, amyloid precursor protein, and beta-amyloid in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36:24–31.
196. Lund-Karlsen, R. and Fonnum, F. (1976), The Effect of Locally Applied Cholinesterase Inhibitors and Oximes on the Acetylcholinesterase Activity in Different Parts of the Guinea-Pig Eye. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 38: 299-307. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1976.tb03124.x>
197. Ma B, Zhang J, Cui Y, Gao H. The Anatomy and Clinical Significance of Sensory Disturbance in Parkinson's Disease. *J Integr Neurosci.* 2023 May 6;22(3):56. doi: 10.31083/j.jin2203056. PMID: 37258441.
198. Mailankody P, Battu R, Khanna A, Lenka A, Yadav R, Pal PK. Optical coherence tomography as a tool to evaluate retinal changes in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21:1164–9.
199. Marinus J, Zhu K, Marras C, Aarsland D, van Hilten JJ. Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology.* 2018; 17: 559–568.
200. Marquié M, Valero S, Castilla-Martí M, et al. Association between retinal thickness and  $\beta$ -amyloid brain accumulation in individuals with subjective cognitive decline: Fundació ACE Healthy Brain Initiative. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):37. doi: 10.1186/s13195-020-00602-9.
201. Marrocco E, Indrieri A, Esposito F, Tarallo V, Carboncino A, Alvino FG, De Falco S, Franco B, De Risi M, De Leonibus E.  $\alpha$ -synuclein overexpression in the retina leads to vision impairment and degeneration of dopaminergic amacrine cells. *Sci Rep.* 2020 Jun 15;10(1):9619. doi: 10.1038/s41598-020-66497-6. PMID: 32541823; PMCID: PMC7295803.
202. Marziani E, Pomati S, Ramolfo P, Cigada M, Giani A, Mariani C, Staurengi G. 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;54:5953–8.
203. Mauschitz, M.M., et al., 2018. Systemic and ocular determinants of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measurements in the European eye epidemiology (E3) population. *Ophthalmology* 125 (10), 1526–1536
204. Mehrabian S, Schwarzkopf L, Auer S, Holmerova I, Kramberger MG, Boban M, et al. Dementia care in the Danube region: A multinational expert survey. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:2503-2511. doi: 10.2147/NDT.S213108.
205. Meier MH, Shalev I, Moffitt TE, Kapur S, Keefe RS, Wong TY, Belsky DW, Harrington H, Hogan S, Houts R, Caspi A, Poulton R. Microvascular abnormality in schizophrenia as shown by retinal imaging. *Am J Psychiatry.* 2013 Dec;170(12):1451-9. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13020234. PMID: 24030514; PMCID: PMC3857729.
206. Memarzadeh E, Heidari-Soureshjani S. The Relationship between Statin and Risk of Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ophthalmol.* 2022;8564818. DOI: 10.1155/2022/8564818
207. Milanov I, Kmetski T, Lyons KE, Koller WC. Prevalence of Parkinson's disease in Bulgarian Gypsies. *Neuroepidemiology.* 2000;19(4):206-209. doi: 10.1159/000026257.

208. Minchev D, Kazakova M, Sarafian V. Neuroinflammation and Autophagy in Parkinson's Disease-Novel Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 30;23(23):14997. doi: 10.3390/ijms232314997. PMID: 36499325; PMCID: PMC9735607.
209. Mirzaei N., Shi H., Oviatt M., Doustar J., Rentsendorj A., Fuchs D.T., Sheyn J., Black K.L., Koronyo Y., Koronyo-Hamaoui M. Alzheimer's Retinopathy: Seeing Disease in the Eyes. *Front. Neurosci.* 2020;14:921. doi: 10.3389/fnins.2020.00921
210. Moda F, Ciullini A, Dellarole IL, Lombardo A, Campanella N, Bufano G, Cazzaniga FA, Giaccone G. Secondary Protein Aggregates in Neurodegenerative Diseases: Almost the Rule Rather than the Exception. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2023 Oct 20;28(10):255. doi: 10.31083/j.fbl2810255. PMID: 37919089.
211. Moinuddin, O., Khandwala, N. S., Young, K. Z., Sathrasala, S. K., Barmada, S. J., Albin, R. L., & Besirli, C. G. (2021). Role of optical coherence tomography in identifying retinal biomarkers in frontotemporal dementia: a review. *Neurology: Clinical Practice*, 11(4), e516-e523.
212. Mondino, M., Dondé, C., Lavallé, L., Haesebaert, F., & Brunelin, J. (2019). Reality-monitoring deficits and visual hallucinations in schizophrenia. *European Psychiatry*, 62, 10-14.
213. Moon, S. Y., Park, H., Lee, W., Lee, S., Lho, S. K., Kim, M., ... & Kwon, J. S. (2023). Magnetic resonance texture analysis reveals stagewise nonlinear alterations of the frontal gray matter in patients with early psychosis. *Molecular Psychiatry*, 1-10.
214. Mordant DJ, Al-Abboud I, Muyo G, et al. Spectral imaging of the retina. *Eye (Lond).* 2011;25:309–20.
215. Moreira NCDS, Lima JEBF, Marchiori MF, Carvalho I, Sakamoto-Hojo ET. Neuroprotective Effects of Cholinesterase Inhibitors: Current Scenario in Therapies for Alzheimer's Disease and Future Perspectives. *J Alzheimers Dis Rep.* 2022 Apr 18;6(1):177-193. doi: 10.3233/ADR-210061. PMID: 35591949; PMCID: PMC9108627
216. Moreno-Ramos T, Benito-León J, Villarejo A, Bermejo-Pareja F. Retinal nerve fiber layer thinning in dementia associated with Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2013;34:659–64.
217. Moschos MM, Chatziralli IP. Evaluation of choroidal and retinal thickness changes in Parkinson's disease using spectral domain optical coherence tomography. *Semin Ophthalmol.* 2018;33:494–7.
218. Muddapu VR, Vijayakumar K, Ramakrishnan K, Chakravarthy VS. A Multi-Scale Computational Model of Levodopa-Induced Toxicity in Parkinson's Disease. *Front Neurosci.* 2022 Apr 19;16:797127. doi: 10.3389/fnins.2022.797127. PMID: 35516806; PMCID: PMC9063169.
219. Murueta-Goyena A, Del Pino R, Reyero P, Galdós M, Arana B, Lucas-Jiménez O, et al. Parafoveal thinning of inner retina is associated with visual dysfunction in Lewy body diseases. *Mov Disord.* 2019;34:1315–24.
220. Mutlu U, Colijn JM, Ikram MA, Bonnemaier PWM, Licher S, Wolters FJ, Tiemeier H, Koudstaal PJ, Klaver CCW, Ikram MK. Association of Retinal Neurodegeneration on Optical Coherence Tomography With Dementia: A Population-Based Study. *JAMA Neurol.* 2018 Oct 1;75(10):1256-1263. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1563. PMID: 29946702; PMCID: PMC6233847.
221. Naaman E., Ya'ari S., Itzkovich C., Safuri S., Macsi F., Kellerman L., Mimouni M., Mann I., Gazit E., Adler-Abramovich L., et al. The retinal toxicity profile towards assemblies of Amyloid-beta indicate the predominant pathophysiological activity of oligomeric species. *Sci. Rep.* 2020;10:20954. doi: 10.1038/s41598-020-77712-9.
222. Neil K. Archibald, Michael P. Clarke, Urs P. Mosimann, David J. Burn, The retina in Parkinson's disease, *Brain*, Volume 132, Issue 5, May 2009, Pages 1128–1145, <https://doi.org/10.1093/brain/awp068>
223. Nieto-Escamez F, Obrero-Gaitán E, Cortés-Pérez I. Visual Dysfunction in Parkinson's Disease. *Brain Sci.* 2023 Aug 7;13(8):1173. doi: 10.3390/brainsci13081173. PMID: 37626529; PMCID: PMC10452537.
224. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia.* 2017 Oct;32(8):523-532. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2016.02.016. Epub 2016 Apr 26. PMID: 27130306.
225. Normando EM, Dehabadi MH, Guo L, Turner LA, Pollorsi G, Cordeiro MF. Real-time imaging of retinal cell apoptosis by confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Methods Mol Biol.* 2015;1254:227–37.
226. OpenAI. (2024). How does optic coherent tomography work? [Response generated by ChatGPT]. Retrieved [08/01/2024]
227. Ortuño-Lizarán I, Sánchez-Sáez X, Lax P, Serrano GE, Beach TG, Adler CH, Cuenca N. Dopaminergic Retinal Cell Loss and Visual Dysfunction in Parkinson Disease. *Ann Neurol.* 2020 Nov;88(5):893-906. doi: 10.1002/ana.25897. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32881029; PMCID: PMC10005860.
228. Paštrnák, M., Dorazilová, A. & Rodriguez, M. Vizuální Percepce a Její Narušení U Schizofrenního Onemocnění-Přehledová Studie. *Ceskoslovenska Psychologie* 61, 593–604 (2017).

229. Patton N, Aslam T, Macgillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillion B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anatomy*. (2005) 206:319–48. doi: 10.1111/j.1469-7580.2005.00395.x
230. Peng, C., Trojanowski, J.Q., Lee, V.M., 2020. Protein transmission in neurodegenerative disease. *Nat. Rev. Neurol.* 16 (4), 199–212.
231. Perez S.E., Lumayag S., Kovacs B., Mufson E.J., Xu S. Beta-amyloid deposition and functional impairment in the retina of the APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>DeltaE9</sup> transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009;50:793–800. doi: 10.1167/iovs.08-2384.
232. Phillipson, O. & Harris, J. Perceptual changes in schizophrenia: A questionnaire survey. *Psychol. Med.* 15, 859–866 (1985)
233. Pilat, A., McLean, R.J., Proudlock, F.A., Maconachie, G.D., Sheth, V., Rajabally, Y.A., Gottlob, I., 2016. In vivo morphology of the optic nerve and retina in patients with Parkinson's disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 57 (10), 4420–4427.
234. Poplin, R., Varadarajan, A. V., Blumer, K., Liu, Y., McConnell, M. V., Corrado, G. S., ... & Webster, D. R. (2018). Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning. *Nature biomedical engineering*, 2(3), 158-164.
235. Popova, E. Role of dopamine in distal retina. *J Comp Physiol A* 200, 333–358 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00359-014-0906-2>
236. Potsaid B, Baumann B, Huang D, Barry S, Cable AE, Schuman JS, et al. Ultrahigh-speed 1050nm swept source/Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second. *Opt Express*. 2010;18(19):20029–48.
237. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009;11(2):111-28. doi: 10.31887/DCNS.2009.11.2/cqiu. PMID: 19585947; PMCID: PMC3181909.
238. Quagliato LB, Domingues C, Quagliato EMAB, de Abreu EB, Kara-Junior N. Applications of visual evoked potentials and Fourier-domain optical coherence tomography in Parkinson's disease: a controlled study. *Arq Bras Oftalmol.* 2014;77:238–42.
239. Ravalico, G., Toffoli, G., Pastori, G., Croc`e, M., Calderini, S., 1996. Age-related ocular blood flow changes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 37 (13), 2645–2650.
240. Reif A, Scheckmann M, Eirich E, Jacob CP, Jarczok TA, Kittel-Schneider S, Lesch KP, Fallgatter AJ, Ehlis AC. A functional promoter polymorphism of neuronal nitric oxide synthase moderates prefrontal functioning in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011 Aug;14(7):887-97. doi: 10.1017/S1461145710001677. Epub 2011 Feb 1. PMID: 21281558.
241. Rifai OM, McGrory S, Robbins CB, Grewal DS, Liu A, Fekrat S, et al. The application of optical coherence tomography angiography in Alzheimer's disease: A systematic review. *Alzheimers Dement (Amst).* 2021;13:e12149.
242. Rim TH, Teo AWJ, Yang HHS, Cheung CY, Wong TY. Retinal Vascular Signs and Cerebrovascular Diseases. *J Neuroophthalmol.* 2020 Mar;40(1):44-59. doi: 10.1097/WNO.0000000000000888. PMID: 31977663.
243. Roth NM, Saidha S, Zimmermann H, Brandt AU, Isensee J, Benkhellouf-Rutkowska A, et al. Photoreceptor layer thinning in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29:1163–70.
244. Rothman, A., Murphy, O., Fitzgerald, K., Button, J., Gordon-Lipkin, E., Ratchford, J., Newsome, S., Mowry, E., Sotirchos, E., Syc-Mazurek, S., Nhuyen, J., Caldito, N., Balcer, L., Frohman, E., Frohman, T., Reich, D., Crainiceanu, C., Saidha, S., Calabresi, P. Retinal measurements predict 10-year disability in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 6, 2019, 2, 222-232.
245. Rund BR. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? *Nord J Psychiatry.* 2009;63(3):196-201. doi: 10.1080/08039480902767286. PMID: 19235629.
246. Sadun AA. The optic neuropathy of Alzheimer's disease. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* (1985). 1989;12(1-3):64-8. PMID: 2770524.
247. Salahuddin P, Fatima MT, Uversky VN, Khan RH, Islam Z, Furkan M. The role of amyloids in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Int J Biol Macromol.* 2021 Nov 1;190:44-55. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.08.197. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34480905.
248. Salobrar-Garcia E., Rodrigues-Neves A.C., Ramirez A.I., de Hoz R., Fernandez-Albarral J.A., Lopez-Cuenca I., Ramirez J.M., Ambrosio A.F., Salazar J.J. Microglial Activation in the Retina of a Triple-Transgenic Alzheimer's Disease Mouse Model (3xTg-AD) *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:816. doi: 10.3390/ijms21030816
249. Samani, N. N. et al. Retinal layer abnormalities as biomarkers of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 44, 876–885 (2018).

250. Satue M, Obis J, Alarcia R, Orduna E, Rodrigo MJ, Vilades E, et al. Retinal and choroidal changes in patients with Parkinson's disease detected by swept-source optical coherence tomography. *Curr Eye Res.* 2018;43:109–15.
251. Satue M, Seral M, Otin S, Alarcia R, Herrero R, Bambo MP, et al. Retinal thinning and correlation with functional disability in patients with Parkinson's disease. *Br J Ophthalmol.* 2014;98:350–5.
252. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, Cummings J, van der Flier WM. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2021 Apr 24;397(10284):1577-1590. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33667416; PMCID: PMC8354300.
253. Schiffman, J. et al. Premorbid childhood ocular alignment abnormalities and adult schizophrenia-spectrum disorder. *Schizophr. Res.* 2006; 81, 253–260
254. Schneider M, Müller H-P, Lauda F, Tumani H, Ludolph AC, Kassubek J, et al. Retinal single-layer analysis in Parkinsonian syndromes: an optical coherence tomography study. *J Neural Transm.* 2014;121:41–7.
255. Sekimitsu S, Shweikh Y, Shareef S, Zhao Y, Elze T, Segrè A, Wiggs J, Zebardast N. Association of retinal optical coherence tomography metrics and polygenic risk scores with cognitive function and future cognitive decline. *Br J Ophthalmol.* 2023 Mar 29;bjo-2022-322762. doi: 10.1136/bjo-2022-322762. Epub ahead of print. PMID: 36990674.
256. Sen A, Tugcu B, Coskun C, Ekinçi C, Nacaroglu SA. Effects of levodopa on retina in Parkinson disease. *Eur J Ophthalmol.* 2014;24:114–9.
257. Sengupta P, Dutta K, Ghosh S, Mukherjee A, Pal S, Basu D. Optical coherence tomography findings in patients of Parkinson's disease: an Indian perspective. *Ann Indian Acad Neurol.* 2018;21:150–5.
258. Shi H., Koronyo Y., Rentsendorj A., Regis G.C., Sheyn J., Fuchs D.T., Kramerov A.A., Ljubimov A.V., Dumitrascu O.M., Rodriguez A.R., et al. Identification of early pericyte loss and vascular amyloidosis in Alzheimer's disease retina. *Acta Neuropathol.* 2020;139:813–836. doi: 10.1007/s00401-020-02134-w.
259. Shi Z, Zheng H, Hu J, Jiang L, Cao X, Chen Y, Mei X, Li C, Shen Y. Retinal Nerve Fiber Layer Thinning Is Associated With Brain Atrophy: A Longitudinal Study in Nondemented Older Adults. *Front Aging Neurosci.* 2019 Apr 11;11:69. doi: 10.3389/fnagi.2019.00069. PMID: 31031615; PMCID: PMC6470389.
260. Shin JH. Dementia Epidemiology Fact Sheet 2022. *Ann Rehabil Med.* 2022 Apr;46(2):53-59. doi: 10.5535/arm.22027. Epub 2022 Apr 30. PMID: 35508924; PMCID: PMC9081392
261. Shu X, Beckmann L, Zhang H. Visible-light optical coherence tomography: a review. *J Biomed Opt.* 2017;22(12):1–14.
262. Silverstein SM, Paterno D, Cherneski L, Green S. Optical coherence tomography indices of structural retinal pathology in schizophrenia. *Psychol Med.* 2018;48:2023–33.
263. Silverstein SM, Lai A, Green KM, Crosta C, Fradkin SI, Ramchandran RS. Retinal Microvasculature in Schizophrenia. *Eye Brain.* 2021 Jul 24;13:205-217. doi: 10.2147/EB.S317186. PMID: 34335068; PMCID: PMC8318708.
264. Silverstein SM. Visual Perception Disturbances in Schizophrenia: A Unified Model. *Nebr Symp Motiv.* 2016;63:77-132. doi: 10.1007/978-3-319-30596-7\_4. PMID: 27627825.
265. Silverstein, S. M., Demmin, D. L., Schallek, J. B., & Fradkin, S. I. (2020). Measures of retinal structure and function as biomarkers in neurology and psychiatry. *Biomarkers in Neuropsychiatry*, 2, 100018.
266. Silverstein, S. M., Fradkin, S. I., & Demmin, D. L. (2020). Schizophrenia and the retina: towards a 2020 perspective. *Schizophrenia research*, 219, 84-94.
267. Singh J, Habean ML, Panicker N. Inflammasome assembly in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci.* 2023 Oct;46(10):814-831. doi: 10.1016/j.tins.2023.07.009. Epub 2023 Aug 24. PMID: 37633753; PMCID: PMC10530301
268. Slotnick S, Ding Y, Glazman S, Durbin M, Miri S, Selesnick I, et al. A novel retinal bio- marker for Parkinson's disease: quantifying the foveal pit with optical coherence tomogra- phy. *Mov Disord.* 2015;30:1692–5.
269. Song W, Shao W, Yi W, Liu R, Desai M, Ness S, Yi J. Visible light optical coherence tomography angiography (vis-OCTA) facilitates local microvascular oximetry in the human retina. *Biomed Opt Express.* 2020 Jun 30;11(7):4037-4051. doi: 10.1364/BOE.395843. PMID: 33014584; PMCID: PMC7510897.
270. Spund B, Ding Y, Liu T, Selesnick I, Glazman S, Shrier EM, et al. Remodeling of the fovea in Parkinson disease. *J Neural Transm.* 2013;120:745–53.
271. Stacy, R.C. and Oi Lun Wong, R. (2003), Developmental relationship between cholinergic amacrine cell processes and ganglion cell dendrites of the mouse retina. *J. Comp. Neurol.*, 456: 154-166. <https://doi.org/10.1002/cne.10509>
272. Stone WS, Phillips MR, Yang LH, Kegeles LS, Susser ES, Lieberman JA. Neurodegenerative model of schizophrenia: Growing evidence to support a revisit. *Schizophr Res.* 2022 May;243:154-162. doi: 10.1016/j.schres.2022.03.004. Epub 2022 Mar 25. PMID: 35344853; PMCID: PMC9189010.

273. Taneva SG, Todinova S, Andreeva T. Morphometric and Nanomechanical Screening of Peripheral Blood Cells with Atomic Force Microscopy for Label-Free Assessment of Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2023 Sep 19;24(18):14296. doi: 10.3390/ijms241814296. PMID: 37762599; PMCID: PMC10531602.
274. Tao B, Xiao Y, Hu N, Shah C, Liu L, Gao X, Liu J, Zhang W, Yao L, Xu H, Hua J, Lui S. Reduced cortical thickness related to single nucleotide polymorphisms in the major histocompatibility complex region in antipsychotic-naïve schizophrenia. *Brain Behav.* 2019 May;9(5):e01253. doi: 10.1002/brb3.1253. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30924326; PMCID: PMC6598395.
275. Topcu-Yilmaz, P., Aydin, M., & Cetin Ilhan, B. (2019). Evaluation of retinal nerve fiber layer, macular, and choroidal thickness in schizophrenia: spectral optic coherence tomography findings. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 29(1), 28-33.
276. Tornquist, P., Alm, A., 1986. Carrier-mediated transport of amino acids through the blood-retinal and the blood-brain barriers. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 224(1), 21–25.
277. Trebbastoni A, D'Antonio F, Bruscolini A, Marcelli M, Cecere M, Campanelli A, Imbriano L, de Lena C, Gharbiya M. Retinal nerve fibre layer thickness changes in Alzheimer's disease: results from a 12-month prospective case series. *Neurosci Lett.* 2016;629:165–70.
278. Trebbastoni A, Marcelli M, Mallone F, D'Antonio F, Imbriano L, Campanelli A, et al. Attenuation of Choroidal Thickness in Patients With Alzheimer Disease: Evidence From an Italian Prospective Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2017;31:128–34.
279. Trost, A., Lange, S., Schroedl, F., Bruckner, D., Motloch, K.A., Bogner, B., Kaser-Eichberger, A., Strohmaier, C., Runge, C., Aigner, L., Rivera, F.J., Reitsamer, H.A., 2016. Brain and retinal pericytes: origin, function and role. *Front. Cell. Neurosci.* 10, 20.
280. Tugcu B, Melikov A, Yildiz GB, Gökcal E, Ercan R, Uysal O, Ozdemir H. Evaluation of retinal alterations in Parkinson disease and tremor diseases. *Acta Neurol Belg.* 2020 Feb; 120(1):107-113. doi: 10.1007/s13760-019-01228-x. Epub 2019 Nov 2. PMID: 31679150.
281. Tysnes, O.-B.; Storstein, A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* 2017, 124, 901–905.
282. Unlu M, Sevim DG, Gultekin M, Karaca C. Correlations among multifocal electroretinography and optical coherence tomography findings in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2018;39:533–41.
283. Unterhuber A, Povazay B, Hermann B, Sattmann H, Chavez-Pirson A, Drexler W. In vivo retinal optical coherence tomography at 1040 nm - enhanced penetration into the choroid. *Opt Express.* 2005;13(9):3252–8.
284. Vaghefi, E., Yang, S., Hill, S., Humphrey, G., Walker, N., & Squirrell, D. (2019). Detection of smoking status from retinal images; a Convolutional Neural Network study. *Scientific reports*, 9(1), 7180.
285. van Ballegoij WJC, Huffnagel IC, van de Stadt SIW, Weinstein HC, Bennebroek CAM, Engelen M, et al. Optical coherence tomography to measure the progression of myelopathy in adrenoleukodystrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8:1064–72.
286. van de Kreeke J.A., Nguyen H.T., Konijnenberg E., Tomassen J., den Braber A., Ten K.M., Yaqub M., van Berckel B., Lammertsma A.A., Boomsma D.I., et al. Optical coherence tomography angiography in preclinical Alzheimer's disease. *Br. J. Ophthalmol.* 2020;104:157–161. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314127.
287. Vermersch, P., Gold, R., Bar-Or, A., Cree, B., Fox, R., Giovan-noni, G., Li, B., Maca, J., Piani-Meier, D., Carlsson, G., Kappos, L. Effect of Siponimod on retinal thickness, a potential marker of neurodegeneration, in patients with SPMS: Findings from the EXPAND OCT Substudy, 37th Congress of ECTRIMS, 2021,13-15 October, Vienna, Austria, Abstracts, Poster 545.
288. Vital P Costa, Alon Harris, Einar Stefánsson, et al. The effects of antiglaucoma and systemic medications on ocular blood flow. *Prog Retin Eye Res.* 2003;22(6):769-805. DOI: 10.1016/S1350-9462(03)00064-8
289. Volik PI, Kopeina GS, Zhivotovsky B, Zamaraev AV. Total recall: the role of PIDDosome components in neurodegeneration. *Trends Mol Med.* 2023 Dec;29(12):996-1013. doi: 10.1016/j.molmed.2023.08.008. Epub 2023 Sep 14. PMID: 37716905.
290. Vujosevic S, Parra MM, Hartnett ME, O'Toole L, Nuzzi A, Limoli C, Villani E, Nucci P. Optical coherence tomography as retinal imaging biomarker of neuroinflammation /neurodegeneration in systemic disorders in adults and children. *Eye (Lond).* 2023 Feb;37(2):203-219. doi: 10.1038/s41433-022-02056-9. Epub 2022 Apr 15. Erratum in: *Eye (Lond).* 2022 May 12;; PMID: 35428871; PMCID: PMC9012155.
291. Vujosevic S, Simó R. Local and systemic inflammatory biomarkers of diabetic retinopathy: an integrative approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:Bio68–bio75
292. Wagner, S. K., Cortina-Borja, M., Silverstein, S. M., Zhou, Y., Romero-Bascones, D., Struyven, R. R., ... & Keane, P. A. (2023). Association Between Retinal Features From Multimodal Imaging and Schizophrenia. *JAMA psychiatry*, 80(5), 478-487.

293. Wagner, S. K., Fu, D. J., Faes, L., Liu, X., Huemer, J., Khalid, H., ... & Keane, P. A. (2020). Insights into systemic disease through retinal imaging-based oculomics. *Translational vision science & technology*, 9(2), 6-6.
294. Wahbeh MH, Avramopoulos D. Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: A Literature Review. *Genes (Basel)*. 2021 Nov 23;12(12):1850. doi: 10.3390/genes12121850. PMID: 34946799; PMCID: PMC8702084.
295. Wang J, Li S, Li X, Liu J, Yang J, Li Y, Li W, Yang Y, Li J, Chen R, Li K, Huang D, Liu Y, Lv L, Li M, Xiao X, Luo XJ. Functional variant rs2270363 on 16p13.3 confers schizophrenia risk by regulating NMRAL1. *Brain*. 2022 Jul 29;145(7):2569-2585. doi: 10.1093/brain/awac020. PMID: 35094059; PMCID: PMC9612800.
296. Wang, D., Li, Y., Wang, C., Xu, L., You, Q.S., Wang, Y.X., Zhao, L., Wei, W.B., Zhao, X., Jonas, J.B., 2014. Localized retinal nerve fiber layer defects and stroke. *Stroke* 45 (6), 1651–1656.
297. Wannan, C. M. et al. Evidence for network-based cortical thickness reductions in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2019; 176, 552–563
298. Wieser W, Biedermann BR, Klein T, Eigenwillig CM, Huber R. Multi-megahertz OCT: high quality 3D imaging at 20 million A-scans and 4.5 GVoxels per second. *Opt Express*. 2010;18(14):14685–704.
299. World Health Organization. Neurological disorders: public health challenges. 2018. [https://www.who.int/mental\\_health/neurology/neurological\\_disorders\\_report\\_web.pdf](https://www.who.int/mental_health/neurology/neurological_disorders_report_web.pdf).
300. World mental health report: transforming mental health for all. World Health Organization 2022 ISBN 978-92-4-004933-8 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240049338>
301. Yasuno Y, Hong Y, Makita S, Yamanari M, Akiba M, Miura M, et al. In vivo high-contrast imaging of deep posterior eye by 1-microm swept source optical coherence tomography and scattering optical coherence angiography. *Opt Express*. 2007;15(10):6121–39.
302. Yavas GF, Yilmaz Ö, Küsbeci T, Öztürk F. The Effect of Levodopa and Dopamine Agonists on Optic Nerve Head in Parkinson Disease. *European Journal of Ophthalmology*. 2007;17(5):812-816. doi:10.1177/112067210701700520
303. Yi J, Wei Q, Liu W, Backman V, Zhang HF. Visible-light optical coherence tomography for retinal oximetry. *Opt Lett*. 2013;38(11):1796–8.
304. Yılmaz U, Küçük E, Ülgen A, Özköse A, Demircan S, Ulusoy DM, Zararsız G. Retinal nerve fiber layer and macular thickness measurement in patients with schizophrenia. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26:375–8.
305. Yuki N, Yoshioka A, Mizuhara R, Kimura T. Visual hallucinations and inferior longitudinal fasciculus in Parkinson's disease. *Brain and Behavior*. 2020; 10: e01883.
306. Zhang HF, Puliafi to CA, Jiao S. Photoacoustic ophthalmoscopy for in vivo retinal imaging: current status and prospects. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2011;42:S106–15.
307. Zhou WC, Tao JX, Li J. Optical coherence tomography measurements as potential imaging biomarkers for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021;28:763–74.
308. Zhuo, C. et al. Antipsychotic agents deteriorate brain and retinal function in schizophrenia patients with combined auditory and visual hallucinations: A pilot study and secondary follow-up study. *Brain Behav*. 10, e01611 (2020)
309. Zhuo, C. et al. Patients with first-episode untreated schizophrenia who experience concomitant visual disturbances and auditory hallucinations exhibit co-impairment of the brain and retinas—a pilot study. *Brain Imaging Behav*. 15, 1–9 (2020).

## Х. ПРИЛОЖЕНИЯ

### Съдържание на приложенията

Приложение 1 - Сравнение между пациентите с БА и ЗК.....	119
Приложение 2 - Сравнение между пациентите с БП и ЗК.....	120
Приложение 3 - Сравнение между пациентите с ШЗ и ЗК.....	121
Приложение 4 - Корелационен анализ с продължителността на заболяването.	121
Приложение 5 - Корелационен анализ с данните от най-често употребяваните лекарства.....	123

### Приложение 1 - Сравнение между пациентите с БА и ЗК

Изследване на статистически значимите различия по отношение на изследваните параметри на ретината, със съответните статистически методи и обобщени изчисления

	Mean/ Median Healthy Control	Mean/ Median Patients	SD HC	SD Patients	Range Healthy Control	Range Patients	Statistic	p-value	Test Used
<b>Macula 3D Average thickness</b>	269.8	273.9			249.2 - 291.7	256.7 - 294.2	564.5	0.87	Mann-Whitney U-test
<b>Macula 3D Center</b>	184.5	201.5			175 - 322	163 - 223	902.5	0.00007	Mann-Whitney U-test
<b>Macula 3D Total Vol</b>	7.63	7.765			7.05 - 8.25	7.26 - 8.32	587.0	0.9	Mann-Whitney U-test
<b>mRNFL Sup</b>	37.0	34.5			44 - 91	57 - 78	366.5	0.009	Mann-Whitney U-test
<b>mRNFL Inf</b>	39.0	35.0			41 - 79	59 - 78	348.5	0.005	Mann-Whitney U-test
<b>mRNFL Tot</b>	38.0	35.0			51 - 84	59 - 78	314.0	0.001	Mann-Whitney U-test
<b>mGCL+ Sup</b>	65.0	69.5			86 - 119	94 - 121	763.5	0.02	Mann-Whitney U-test
<b>mGCL+ Inf</b>	64.0	67.5			85 - 114	93 - 115	720.0	0.08	Mann-Whitney U-test
<b>mGCL+ Tot</b>	64.5	68.5			16 - 115	95 - 117	730.0	0.06	Mann-Whitney U-test
<b>mGCL++ Sup</b>	103.4	103.5	5.3	7.2	26 - 57	34 - 53	0.08	0.93	t-test
<b>mGCL++ Inf</b>	102.5	104.5			28 - 47	31 - 50	561.5	0.84	Mann-Whitney U-test
<b>mGCL++ Tot</b>	103.5	104.0			27 - 52	33 - 55	562.0	0.84	Mann-Whitney U-test
<b>pRNFL Sup</b>	125.3	117.1	11.7	17.6	55 - 146	111 - 150	-2.24	0.03	t-test

<b>pRNFL Nas</b>	86	78.8	13.3	11.6	52 - 101	61 - 113	-2.39	0.02	t-test
<b>pRNFL Temp</b>	75.4	69.8	13.8	12.3	63 - 143	100 - 152	-1.75	0.08	t-test
<b>pRNFL Inf</b>	133	121			49 - 105	53 - 102	308.5	0.0009	Mann-Whitney U-test
<b>pRNFL Tot</b>	104.5	95			63 - 111	90 - 131	323.5	0.001	Mann-Whitney U-test

## Приложение 2 - Сравнение между пациентите с БП и ЗК

Изследване на статистически значимите различия по отношение на изследваните параметри на ретината, със съответните статистически методи и обобщени изчисления

	Mean/ Median Healthy Control	Mean/ Median Patients	Standard Deviation Healthy Control	Standard Deviation Patients	Range Healthy Control	Range Patients	Statistic	p-value	Test Used
<b>Macula 3D Average thickness</b>	270.5	265.85			229.0 - 305.3	254.3 - 310.2	1271.0	0.0002	Mann-Whitney U-test
<b>Macula 3D Center</b>	191.5	192.0			100.0 - 322.0	161.0 - 252.0	2326.5	0.2	Mann-Whitney U-test
<b>Macula 3D Total Vol</b>	7.64	7.51			6.47 - 8.44	7.19 - 8.77	1222.5	0.000084	Mann-Whitney U-test
<b>mRNFL Sup</b>	37.0	34.0			22 - 45	31 - 54	1223.0	0.0000812	Mann-Whitney U-test
<b>mRNFL Inf</b>	40.156	36.84	4.4	06.05	21 - 48	31 - 53	-3.5	0.0005	t-test
<b>mRNFL Tot</b>	39.0	35.0			21 - 49	31 - 51	1245.5	0.0001	Mann-Whitney U-test
<b>mGCL+ Sup</b>	65.0	63.0			37 - 148	59 - 75	1711.5	0.1	Mann-Whitney U-test
<b>mGCL+ Inf</b>	63.0	63.0			42 - 184	57 - 75	2012.5	0.9	Mann-Whitney U-test
<b>mGCL+ Tot</b>	64.0	63.0			43 - 77	58 - 74	1821.0	0.3	Mann-Whitney U-test
<b>mGCL++ Sup</b>	101.5	98.5			58 - 176	92 - 125	1427.5	0.003	Mann-Whitney U-test
<b>mGCL++ Inf</b>	103.0	102.0			67 - 215	95 - 123	1866.0	0.4	Mann-Whitney U-test
<b>mGCL++ Tot</b>	102.0	99.5			54 - 196	94 - 124	1615.5	0.04	Mann-Whitney U-test
<b>pRNFL Sup</b>	120.0	115.5			43 - 157	95 - 164	1651.0	0.06	Mann-Whitney U-test
<b>pRNFL Nas</b>	82.1	79.8	13.40	18.9	36 - 140	59 - 113	-0.8	0.4	t-test
<b>pRNFL Temp</b>	70.5	70.0			38 - 111	55 - 108	1685.0	0.08	Mann-Whitney U-test
<b>pRNFL Inf</b>	129.5	120.0			59 - 224	102 - 187	1460.5	0.005	Mann-Whitney U-test

pRNFL Tot	101.5	96.0			52 - 149	83 - 130	1454.5	0.005	Mann-Whitney U-test
-----------	-------	------	--	--	----------	----------	--------	-------	---------------------

### Приложение 3 - Сравнение между пациентите с ШЗ и ЗК

Изследване на статистически значимите различия по отношение на изследваните параметри на ретината, със съответните статистически методи и обобщени изчисления

Parameter	Mean Healthy Control	Mean Schizophrenia	Standard Deviation Healthy Control	Standard Deviation Schizophrenia	Range Healthy Control	Range Schizophrenia	Statistic	p-value	Test Used
Macula 3D Average thickness	274.95	276.09	10.08	15.26	(255.4, 299.1)	(243.6, 303.2)	-0.36	0.71	T-test
Macula 3D Center	193.11	213.05	21.78	30.19	(161, 257)	(176, 280)	320.0	0.001	Mann-Whitney U
Macula 3D Total Vol	7.78	7.81	0.29	0.45	(7.22, 8.46)	(6.87, 8.57)	-0.38	0.705	T-test
mGCL+ Inf	69.76	75.47	04.06	27.87	(63, 77)	(62, 184)	614.0	0.662	Mann-Whitney U
mGCL+ Sup	70.58	74.17	4.26	19.24	(65, 78)	(63, 148)	610.0	0.698	Mann-Whitney U
mGCL+ Tot	70.23	68.82	04.02	4.32	(64, 77)	(62, 77)	686.0	0.184	Mann-Whitney U
mGCL++ Inf	108.41	113.47	4.99	26.42	(98, 116)	(91, 215)	586.0	0.926	Mann-Whitney U
mGCL++ Sup	106.35	109.29	5.53	17.86	(97, 116)	(92, 176)	604.0	0.753	Mann-Whitney U
mGCL++ Tot	107.41	111.23	4.76	22.08	(98, 116)	(92, 196)	612.0	0.680	Mann-Whitney U
mRNFL Inf	38.76	38.0	2.75	4.78	(35, 43)	(26, 45)	584.0	0.946	Mann-Whitney U
mRNFL Sup	35.76	35.05	2.47	3.54	(32, 40)	(27, 40)	596.0	0.829	Mann-Whitney U
mRNFL Tot	37.0	36.52	2.46	3.95	(33, 41)	(26, 42)	554.0	0.771	Mann-Whitney U
pRNFL Inf	130.64	128.47	11.28	20.53	(116, 150)	(93, 177)	654.0	0.354	Mann-Whitney U
pRNFL Nas	84.11	82.35	11.01	16.57	(68, 104)	(39, 109)	616.0	0.645	Mann-Whitney U
pRNFL Sup	130.11	126.82	10.12	12.0	(112, 146)	(94, 145)	646.0	0.407	Mann-Whitney U
pRNFL Temp	76.52	72.17	7.89	9.73	(67, 96)	(60, 102)	796.0	0.007	Mann-Whitney U
pRNFL Tot	105.35	102.94	6.61	9.35	(92, 117)	(82, 119)	1.22	0.22	T-test

### Приложение 4 - Корелационен анализ с продължителността на заболяването

Изследване на статистически значимите различия по отношение на изследваните параметри на ретината, със съответните статистически методи и обобщени изчисления

Eye Parameter	Method	Correlation	P-Value
Macula 3D Average thickness	pearson	0.49029901297438677	0.0032432763002903852
Macula 3D Center	spearman	0.04772818655266368	0.7886656040183968

Macula 3D Total Vol	pearson	0.4914390217776493	0.0031616042512045655
mRNFL Sup	pearson	-0.022147563399373297	0.9010571582984439
mRNFL Inf	spearman	0.014790912572354395	0.9338327983402163
mRNFL Tot	spearman	0.08709185156130549	0.624299623202693
mGCL+ Sup	spearman	0.6963946166159162	4.7841886123473534e-06
mGCL+ Inf	pearson	0.6603547894896488	2.1407481401846934e-05
mGCL+ Tot	pearson	0.7001297332084813	4.045735208282775e-06
mGCL++ Sup	pearson	0.6041509154599056	0.00015459585334860477
mGCL++ Inf	pearson	0.5967670634669333	0.00019507007036358048
mGCL++ Tot	spearman	0.7108148366197508	2.4690110615392214e-06
pRNFL Sup	pearson	0.28138786136916866	0.10692861709009711
pRNFL Nas	pearson	0.008848313572742877	0.9603892382865403
pRNFL Temp	pearson	0.1909681070340124	0.27931017164980104
pRNFL Inf	spearman	0.45887768583762234	0.006339406883530079
pRNFL Tot	spearman	0.47763676237868025	0.0042808311971204325
Паркинсон / продължителност			
<b>Eye Parameter</b>	<b>Method</b>	<b>Correlation</b>	<b>P-Value</b>
Macula 3D Average thickness	pearson	-0.24848658439869384	0.047716358706872755
Macula 3D Center	spearman	-0.21664035922703292	0.08553256563820269
Macula 3D Total Vol	pearson	-0.27341815278299103	0.02881014354519233
mRNFL Sup	pearson	0.09023636224193332	0.47825521399241006
mRNFL Inf	pearson	0.0986328328262649	0.4381007623439327
mRNFL Tot	pearson	0.09786436672537771	0.4416952230073593
mGCL+ Sup	spearman	0.18126767860605034	0.15172474586090282
mGCL+ Inf	spearman	0.19748899373851594	0.11776532357366785
mGCL+ Tot	spearman	0.2084567807339242	0.09833075187689208
mGCL++ Sup	spearman	0.22554816898671134	0.07313438714830603
mGCL++ Inf	spearman	0.26526038504223687	0.034143935081188216
mGCL++ Tot	spearman	0.26910372059732063	0.03153654424193078
pRNFL Sup	spearman	-0.14602647979910138	0.2495793497377044
pRNFL Nas	pearson	-0.053956262272869274	0.6719660082742365
pRNFL Temp	pearson	0.15256869075152232	0.22876180795776496
pRNFL Inf	spearman	-0.03143589427458681	0.8052244124359791
pRNFL Tot	spearman	-0.0030619698270718146	0.9808422286784715
Шизофрения / продължителност			
<b>Eye Parameter</b>	<b>Method</b>	<b>Correlation</b>	<b>P-Value</b>
Macula 3D Average thickness	pearson	0.012799014579637016	0.942727836376015
Macula 3D Center	spearman	0.28966789667896686	0.09657202564330601
Macula 3D Total Vol	pearson	0.16549703403815927	0.34959141319374004
mRNFL Sup	spearman	-0.220508546588569	0.21014191996279188

mRNFL Inf	spearman	0.055487221746929515	0.7552824990899779
mRNFL Tot	spearman	-0.02417933459386784	0.8920310809996546
mGCL+ Sup	spearman	0.12700408533186086	0.47413881033741645
mGCL+ Inf	spearman	0.02772647989876962	0.8763055375267998
mGCL+ Tot	pearson	0.027527284990673896	0.8771874528646058
mGCL++ Sup	spearman	-0.08676924719891226	0.6255889914862681
mGCL++ Inf	spearman	0.017879215896232842	0.9200575644002655
mGCL++ Tot	spearman	0.008014820919000928	0.9641179683261907
pRNFL Sup	spearman	-0.2884378843788438	0.098060200527641
pRNFL Nas	spearman	0.2220172201722017	0.2069597818060422
pRNFL Temp	spearman	-0.03259532595325954	0.8547971706973685
pRNFL Inf	spearman	-0.23214303318383211	0.1864625907558577
pRNFL Tot	pearson	-0.21032940918683585	0.23249370522205032

## Приложение 5 - Корелационен анализ с данните от най-често употребяваните лекарства

Изследване на статистически значимите различия по отношение на изследваните параметри на ретината, със съответните статистически методи и обобщени изчисления

Medication	Eye Parameter	Correlation Method	Correlation	P-Value
NMDA Receptor Antagonist	Macula 3D Average thickness	pearson	0.0755354281068595	0.39302768686849315
NMDA Receptor Antagonist	Macula 3D Center	spearman	0.1445600331185978	0.10080772599880618
NMDA Receptor Antagonist	Macula 3D Total Vol	pearson	0.08908858033580891	0.3134729347837009
NMDA Receptor Antagonist	mRNFL Sup	spearman	0.07703922186619616	0.38364803343551457
NMDA Receptor Antagonist	mRNFL Inf	pearson	-0.2164012654037572	0.013402175162748501
NMDA Receptor Antagonist	mRNFL Tot	spearman	-0.12824991902388963	0.14590099717253424
NMDA Receptor Antagonist	mGCL+ Sup	spearman	0.11341119009846153	0.19888070524431636
NMDA Receptor Antagonist	mGCL+ Inf	spearman	0.060454565474515484	0.4944450054875098
NMDA Receptor Antagonist	mGCL+ Tot	spearman	0.12083694938249799	0.17085229657880757
NMDA Receptor Antagonist	mGCL++ Sup	spearman	0.14249429364164934	0.10582275355289796
NMDA Receptor Antagonist	mGCL++ Inf	spearman	-0.06312498381631539	0.4755387424340337
NMDA Receptor Antagonist	mGCL++ Tot	spearman	0.062376776804788134	0.48079611024010926
NMDA Receptor Antagonist	pRNFL Sup	spearman	-0.12285406753922633	0.16376978795789346
NMDA Receptor Antagonist	pRNFL Nas	pearson	-0.10067619649207281	0.25441253032303107
NMDA Receptor Antagonist	pRNFL Temp	spearman	-0.01658171238504788	0.8514665879903708
NMDA Receptor Antagonist	pRNFL Inf	spearman	-0.06690123396449031	0.4494860832392057
NMDA Receptor Antagonist	pRNFL Tot	spearman	-0.10023496287270103	0.2565107878066713
Dopamine agonist	Macula 3D Average thickness	pearson	-0.2755895506594981	0.001505892170087724
Dopamine agonist	Macula 3D Center	spearman	-0.18055866032231782	0.03980851928145515
Dopamine agonist	Macula 3D Total Vol	pearson	-0.3230095603557272	0.00017804096009988831
Dopamine agonist	mRNFL Sup	spearman	0.006661777395049771	0.9400371400703058

Dopamine agonist	mRNFL Inf	pearson	-0.05166178398149407	0.5593979678864033
Dopamine agonist	mRNFL Tot	spearman	-0.023878147686968252	0.7874204861409362
Dopamine agonist	mGCL+ Sup	spearman	-0.3160669478137737	0.0002490053525151968
Dopamine agonist	mGCL+ Inf	spearman	-0.23716911391991058	0.006589565650460399
Dopamine agonist	mGCL+ Tot	spearman	-0.26897169981526237	0.001972366437437367
Dopamine agonist	mGCL++ Sup	spearman	-0.2518740887363022	0.00384228757743536
Dopamine agonist	mGCL++ Inf	spearman	-0.22904081066504395	0.008762455917228839
Dopamine agonist	mGCL++ Tot	spearman	-0.2356681388368896	0.006950492587324928
Dopamine agonist	pRNFL Sup	spearman	-0.22776735183356792	0.009154891450756184
Dopamine agonist	pRNFL Nas	pearson	-0.10001061499901817	0.2575822008861446
Dopamine agonist	pRNFL Temp	spearman	0.018926559809068023	0.8307568930701453
Dopamine agonist	pRNFL Inf	spearman	-0.15531801485458843	0.0776447095661185
Dopamine agonist	pRNFL Tot	spearman	-0.19529486436976476	0.025968360178689517
Antipsychotic	Macula 3D Average thickness	pearson	0.3133497702884462	0.00028331821066408715
Antipsychotic	Macula 3D Center	spearman	0.11962121799892834	0.17522906190684887
Antipsychotic	Macula 3D Total Vol	pearson	0.37126882627954205	1.3694420727663276e-05
Antipsychotic	mRNFL Sup	spearman	0.08332925826379146	0.3459039340282367
Antipsychotic	mRNFL Inf	pearson	0.17762483267061346	0.04319894633592454
Antipsychotic	mRNFL Tot	spearman	0.14695934007434014	0.09521990931490451
Antipsychotic	mGCL+ Sup	spearman	0.2857134060298988	0.000983732545351095
Antipsychotic	mGCL+ Inf	spearman	0.2244097402657633	0.010264850660295331
Antipsychotic	mGCL+ Tot	spearman	0.22872883974083005	0.008857195065035562
Antipsychotic	mGCL++ Sup	spearman	0.2557618542088497	0.0033142451035693735
Antipsychotic	mGCL++ Inf	spearman	0.24885698738845985	0.004302862332772759
Antipsychotic	mGCL++ Tot	spearman	0.2653158858588479	0.002282947530656399
Antipsychotic	pRNFL Sup	spearman	0.26816479101878365	0.002037417868796458
Antipsychotic	pRNFL Nas	pearson	0.1399520458972353	0.11226065371986625
Antipsychotic	pRNFL Temp	spearman	0.1044110560696518	0.2371240645728759
Antipsychotic	pRNFL Inf	spearman	0.12353370510263031	0.16143338318053158
Antipsychotic	pRNFL Tot	spearman	0.2556627698495813	0.003326847534278765
Cholinesterase inhibitor	Macula 3D Average thickness	pearson	0.11705120773965355	0.18475248225288982
Cholinesterase inhibitor	Macula 3D Center	spearman	0.052528103266621176	0.5528210959289954
Cholinesterase inhibitor	Macula 3D Total Vol	pearson	0.12859239307717468	0.14481873499693798
Cholinesterase inhibitor	mRNFL Sup	spearman	-0.08537371727869018	0.3341575766533065
Cholinesterase inhibitor	mRNFL Inf	pearson	-0.1654164281288828	0.059999102337277
Cholinesterase inhibitor	mRNFL Tot	spearman	-0.14799260248990675	0.0928903368379276
Cholinesterase inhibitor	mGCL+ Sup	spearman	0.264780562395562	0.0023319674118896143
Cholinesterase inhibitor	mGCL+ Inf	spearman	0.20873122129858981	0.017161472547080513
Cholinesterase inhibitor	mGCL+ Tot	spearman	0.2691618872148758	0.00195731090115837
Cholinesterase inhibitor	mGCL++ Sup	spearman	0.17630155091177604	0.04480528209691618
Cholinesterase inhibitor	mGCL++ Inf	spearman	0.04800351168231772	0.5875767968120245
Cholinesterase inhibitor	mGCL++ Tot	spearman	0.13147304722821584	0.13595477471522305
Cholinesterase inhibitor	pRNFL Sup	spearman	-0.035266176539847385	0.6903820046584074
Cholinesterase inhibitor	pRNFL Nas	pearson	0.028843099850678598	0.7446108513655334

Cholinesterase inhibitor	pRNFL Temp	spearman	-0.01946532317995094	0.8260143589419954
Cholinesterase inhibitor	pRNFL Inf	spearman	-0.014890287430908753	0.8664692155361337
Cholinesterase inhibitor	pRNFL Tot	spearman	0.005758750791693009	0.948153107076124
Cardio-vascular	Macula 3D Average thickness	pearson	-0.26629098936221784	0.002196047465627871
Cardio-vascular	Macula 3D Center	spearman	-0.12311175101567852	0.16288099756576643
Cardio-vascular	Macula 3D Total Vol	pearson	-0.2821736655607904	0.0011437053897095973
Cardio-vascular	mRNFL Sup	spearman	-0.08477490376940403	0.3375714110970418
Cardio-vascular	mRNFL Inf	pearson	-0.12463345899511587	0.15770556208330624
Cardio-vascular	mRNFL Tot	spearman	-0.11993004469744865	0.17410949764910064
Cardio-vascular	mGCL+ Sup	spearman	-0.260939379653694	0.0027125819255313962
Cardio-vascular	mGCL+ Inf	spearman	-0.20142194444334305	0.021562479462905022
Cardio-vascular	mGCL+ Tot	spearman	-0.286341193393669	0.0009575975602322347
Cardio-vascular	mGCL++ Sup	spearman	-0.2276686790100812	0.009185936336814055
Cardio-vascular	mGCL++ Inf	spearman	-0.22698762996594024	0.009402754702554013
Cardio-vascular	mGCL++ Tot	spearman	-0.21671107477803792	0.01326677647431716
Cardio-vascular	pRNFL Sup	spearman	-0.07355067956731298	0.40561526254849134
Cardio-vascular	pRNFL Nas	pearson	-0.02836649169898976	0.7486889837173724
Cardio-vascular	pRNFL Temp	spearman	-0.10006368778023975	0.25732846578958996
Cardio-vascular	pRNFL Inf	spearman	0.032395457313662175	0.7144443887837342
Cardio-vascular	pRNFL Tot	spearman	-0.06503603129880284	0.46225311840382155