

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ,  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
КАТЕДРА ПО ОФТАЛМОЛОГИЯ

---

Д-р Алина Йосифова Леви

ОСТ ПРИ НЕВРОДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ.

**АВТОРЕФЕРАТ**

на 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” 2025г.

Дисертационния труд е написан на 114 страници, онагледен с 14 фигури, 4 таблици и 5 приложения. Библиографията съдържа 309 заглавия, от които 22 на кирилица. Във връзка с дисертационния труд са реализирани 3 публикации и 4 участия в научни форуми.

Дисертационната работа е обсъдена на заседание на Катедрения съвет към Катедра по Офталмология, МУ - София и е насочена за публична защита пред научно жури, в състав:

1. Проф. д-р Христина Николаева Видинова, дмн – външен член за МУ–София, Военномедицинска академия – София.
2. Доц. д-р Атанас Димитров Калайджиев, дм – външен член за МУ – София, Военномедицинска Академия – София.
3. Доц. д-р Марин Ангелов Атанасов, дм – външен член за МУ – София, Медицински Университет – Пловдив.
4. Доц. д-р Станислава Костова Иванова, дм - вътрешен член за МУ – София, Катедра по офталмология, УМБАЛ „Александровска“.
5. Доц. д-р Галина Георгиева Димитрова, дм - вътрешен член за МУ – София, Катедра по офталмология, УМБАЛ „Александровска“.

Резервни членове:

1. Доц. д-р Яни Тодоров Здравков, дм – вътрешен член за МУ – София, Катедра по офталмология, УМБАЛ „Александровска“.
2. Проф. д-р Лъчезар Георгиев Войнов, дм – външен член за МУ – София, Военномедицинска Академия - София.

Публичната защита ще се проведе в гр. София, бул. Пенчо Славейков №34, Аудитория “Янко Добрев” на Втори хирургичен блок, УМБАЛ “Александровска” на 20.03.2025г, в 12:00 ч.

## СЪДЪРЖАНИЕ

<b>ВЪВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....</b>	<b>8</b>
<b>МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....</b>	<b>9</b>
1. Дизайн на изследването.....	9
2. Контингент.....	10
2.1. Включващи критерии.....	10
2.2. Изключващи критерии.....	11
3. Методи.....	11
3.1. Статистически анализ.....	12
3.2. Пълен офталмологичен преглед.....	13
3.3. Оптична кохерентна томография.....	13
1. Демографска характеристика.....	15
2. Оценка на ретиналните промени.....	16
3. Оценка на продължителността на заболяването.....	27
4. Въздействие на когнитивния спад.....	34
5. Проучване на лекарствените ефекти.....	41
<b>ИЗВОДИ.....</b>	<b>53</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>54</b>
<b>ПРИНОСИ.....</b>	<b>56</b>
<b>НАУЧНА АКТИВНОСТ.....</b>	<b>58</b>
<b>РЕЗЮМЕ.....</b>	<b>59</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

ЦНС - Централна нервна система

ШЗ - шизофрения

$\alpha$ суп - алфа-синуклеин

ААР - амилоиден прекурсорен протеин

AD - Alzheimer's disease

АНС - Alzheimer's healthy controls (здравни 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

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

## **ВЪВЕДЕНИЕ**

Невродегенеративните заболявания (НДЗ) представляват едно от най-сериозните предизвикателства пред съвременната медицина и общественото здравеопазване. Сред тях се открояват болестта на Алцхаймер (БА), болестта на Паркинсон (БП) и шизофренията (ШЗ), които засягат милиони хора по целия свят. Тези заболявания не само водят до сериозно влошаване на здравето и качеството на живот на пациентите, но също така оказват значителен социален и икономически ефект върху техните семейства и здравната система като цяло. Въпреки значителния напредък в разкриването на механизмите, стоящи в основата на НДЗ, разработването на ефективни методи за ранна диагностика и лечение все още остава предизвикателство. Тези обстоятелства подчертават необходимостта от въвеждането на иновативни подходи за по-добро разбиране, диагностициране и контролиране на тези заболявания.

Една от най-иновативните технологии, която привлича все по-голямо внимание, е оптичната кохерентна томография (ОСТ). ОСТ е неинвазивен метод за високорезолуционна визуализация на ретината и зрителния нерв, който се използва предимно в офталмологията. Първоначално разработена за диагностика на очни заболявания като глаукома и макулна дегенерация, тази технология постепенно разширява своето приложение в различни медицински дисциплини. През последното десетилетие множество изследвания установяват корелации между измененията в ретиналните структури и прогресията на заболяванията на централната нервна система (ЦНС), като предлагат хипотезата, че ретината може да отразява патологичните процеси, които се случват в мозъка. Това откритие отваря нови перспективи за използването на ОСТ като потенциален инструмент за диагностика и мониторинг на НДЗ.

Макар изследванията в тази насока да показват обещаващи резултати, редица нерешени въпроси възпрепятстват интегрирането на ОСТ в рутинната клинична практика при НДЗ. Основните предизвикателства включват стандартизацията

на методите за анализ на данните, получени чрез OCT, както и надеждната им клинична интерпретация. В допълнение, необходимостта от по-задълбочени изследвания, които да потвърдят клиничната стойност на технологията, остава значителна. Независимо от това, перспективата за използването на OCT като средство за ранно откриване на невродегенеративни промени, преди проявата на клинични симптоми, е изключително обещаваща.

Настоящата дисертация има за цел да изследва в дълбочина потенциала на OCT като метод за диагностика и мониторинг на невродегенеративните заболявания. Специфичен акцент е поставен върху анализирането на ретиналните изменения, които настъпват в резултат на патологичните процеси, свързани с тези заболявания. Основен фокус на изследването е оценката на възможностите ретината да служи като източник на биомаркери за прогресията на НДЗ, както и изследването на връзката между тези изменения и ключови клинични фактори, като продължителността на заболяването, степента на когнитивен спад и ефекта на различни терапевтични подходи.

Този научен труд представлява първото цялостно изследване в България, фокусирано върху приложението на OCT за диагностика и мониторинг на НДЗ. Основната цел на изследването е да допринесе към съществуващата научна база чрез предоставяне на нови доказателства и задълбочен анализ на потенциала на тази технология. Макар настоящото изследване да не претендира да даде окончателни отговори на всички въпроси, свързани с използването на OCT при НДЗ, то предлага важни научни прозрения и практически насоки, които биха могли да подпомогнат бъдещи разработки в тази област.

Чрез детайлното разглеждане на всички тези аспекти, настоящата дисертация цели не само да покаже значимостта на OCT като диагностичен метод, но и да стимулира по-нататъшни изследвания, които биха могли да доведат до по-широкото използване на технологията в клиничната практика. В дългосрочен план успешното развитие и приложение на този подход има потенциала

значительно да подобри прогноза, лечението и качеството на живот на пациентите, страдащи от НДЗ.

## **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 пополово 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.

### 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 Спийърман (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 ОКТ, 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 ОКТ 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.

## 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. 1. обобщава демографските и клинични характеристики на изследваната кохорта.

Демографски и клинични характеристики		Алцхаймер	Кореспондиращи здрави контроли	Паркинсон	Кореспондиращи 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

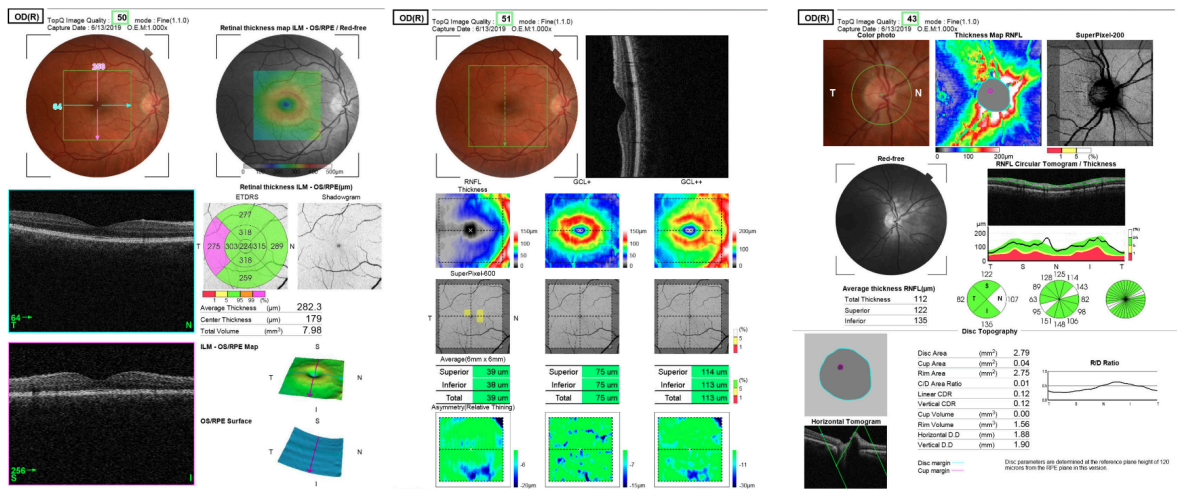
Табл. 1 Характеристика на изследваната кохорта

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 болест на Паркинсон, при които се регистрира и най-висока средна възраст 73г. Най-голяма продължителност на заболяването се наблюдава сред пациентите с шизофрения, което е отличителна характеристика на самото заболяване, обикновено дебютиращо в ранна възраст, при тях съответно се регистрира и най-ниската средна възраст 46г.

## 2. 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).

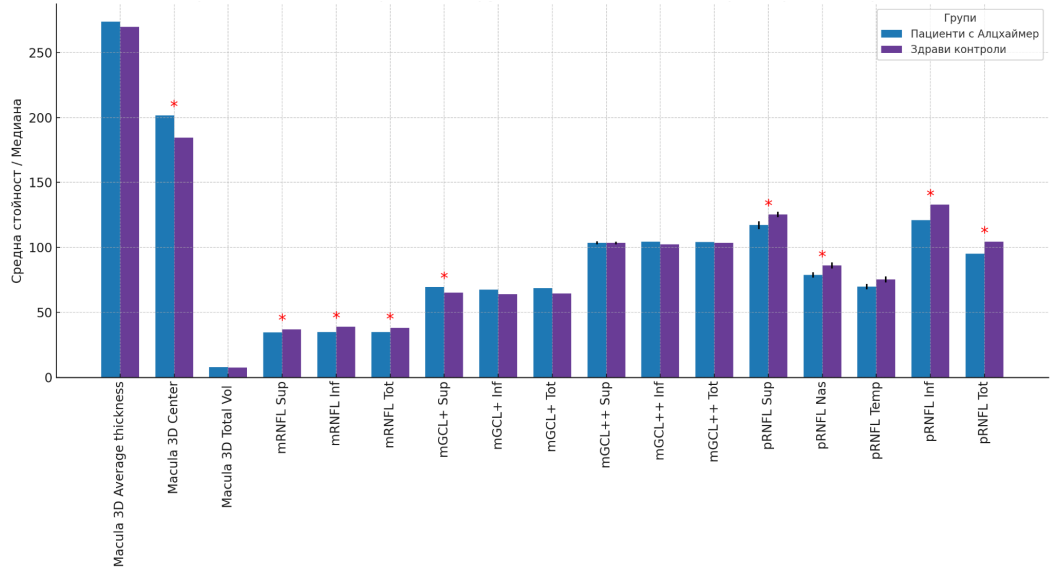


Фиг. 1 Протоколи от OCT изследване

Всеки от параметрите е обработен статистически по отношение на разпределение на данните и съответната централна тенденция е дефинирана за всяка от изследваните групи.

2.1. Сравнение с контролна група

При сравнението между групите на пациенти с болест на Алцхаймер (AD) и кореспондираща контролна група от здрави лица (ANC) са наблюдавани статистически значими разлики в няколко параметъра. (Фиг.2)



\* - Статистически значима разлика (p < 0.05)

*Фиг. 2 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 ( $p < 0,05$ ).*

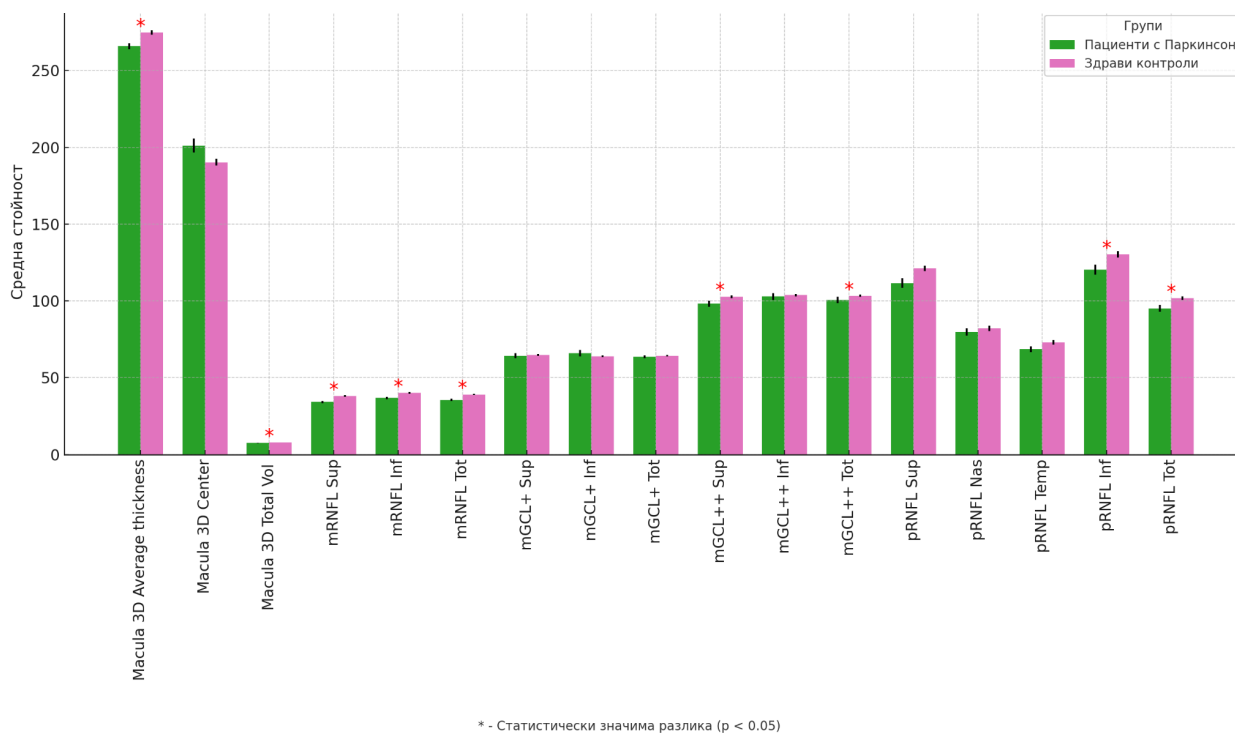
Следните параметри са сигнификантно променени при сравнението между пациентите с болест на Алцхаймер (БА) и здравите контроли (ЗК):

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 показват по-високи стойности за здравите контроли в сравнение с пациентите с болест на Алцхаймер.

При сравнението между групите на пациенти с болест на Паркинсон (БП) и кореспондираща контролна група от здрави лица (ЗК) също са идентифицирани няколко статистически значими разлики. (Фиг.3)



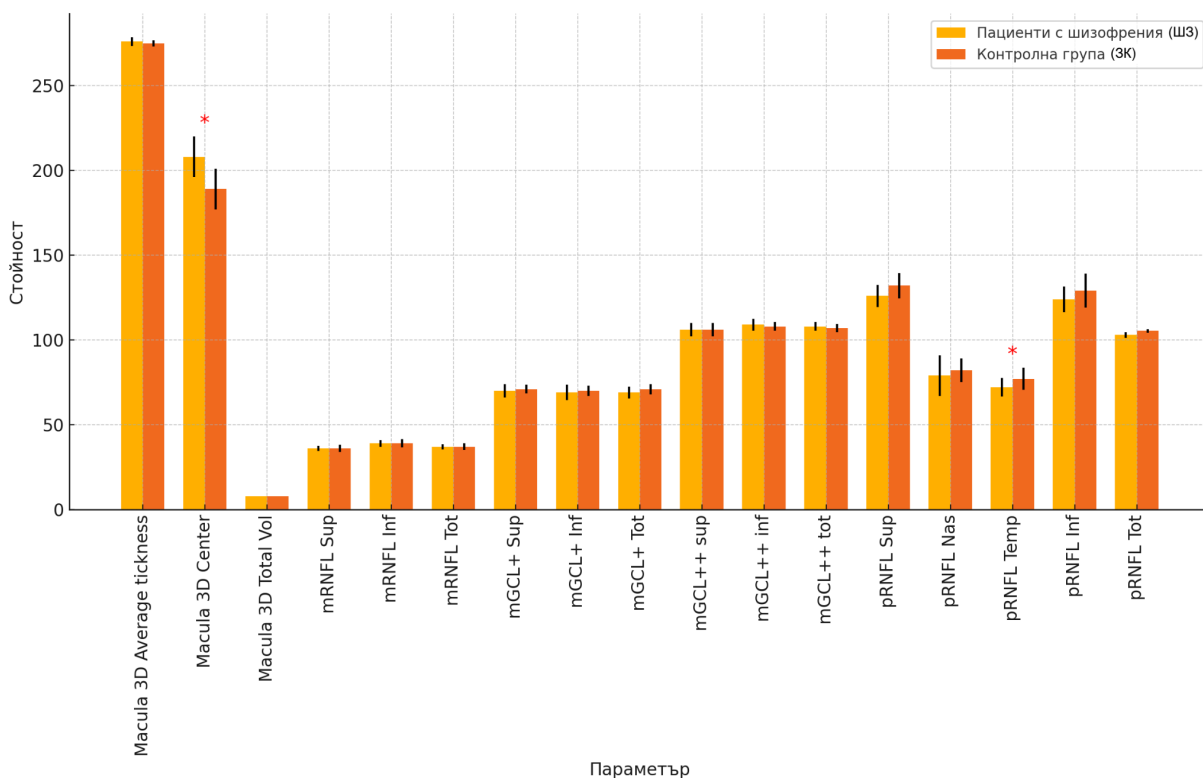
Фиг. 3 Визуализацията илюстрира средната стойност на набора от данни (ретиналните показатели) за различните групи (пациентите с болест на Паркинсон и здравите контроли) като линиите на грешката представляват стандартното отклонение, демонстрирайки степента на вариабилност. Със звезда са маркирани статистически значимите разлики (p < 0,05).

Следните параметри са сигнификантно променени: Макулната средна дебелина (Macula 3D Average thickness) се различава значително (БП: 265,9µm, диапазон 245–276µm; ЗК: 270,5µm, диапазон 260–296µm; p=0,0002, Mann-Whitney U). Макулният общ обем (Macula 3D Total Vol) показва значима разлика (БП: 7,51µm, диапазон 6,50–8,47µm; ЗК: 7,64µm, диапазон 6,97–8,55µm; 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: 34,0µm, диапазон 25–46µm; ЗК: 37,0µm, диапазон 29–48µm; 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: 98,6 $\mu$ m, диапазон 85–110 $\mu$ m; ЗК: 102,2 $\mu$ m, диапазон 92–116 $\mu$ m;  $p=0,017$ , t-тест). Перипапиларния RNFL демонстрира значителни разлики за долния квадрант и общата дебелина: (pRNFL Inf) (БП: 68,5 $\mu$ m, SEM 1,5; ЗК: 72,3 $\mu$ m, SEM 4,2;  $p=0,036$ , t-тест) и (pRNFL Tot) (БП: 122,7 $\mu$ m, диапазон 100–130 $\mu$ m; ЗК: 130,2 $\mu$ m, диапазон 115–140 $\mu$ m;  $p=0,024$ , 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 ШЗ и кореспондираща контролна група от здрави лица (ЗК) разкриха следните статистически значими разлики. (Фиг.4)



*Фиг. 4 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 рRNFL Temp показват, че при групата пациенти с ШЗ медианата е 72 (с диапазон от 60 до 102), 25-ти перцентил – 65, и 75-ти перцентил – 76. За контролната група (здрави индивиди) медианата е 77 (с диапазон от 67 до 96), 25-ти перцентил – 69, и 75-ти перцентил – 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 здравите контроли (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 намаление в дебелината на макулния център при пациенти с БА (201,5  $\mu\text{m}$  срещу 184,5  $\mu\text{m}$ ,  $p=0,00007$ ). Горният (mRNFL Sup) и долният (mRNFL Inf) квадрант на макулния RNFL също 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 [Chan VTT et al. 2019],[Cheung CY et al. 2015]. Според Chan, вътрешните слоеве на ретината, особено GCL+ и RNFL, могат да отразяват невродегенеративните процеси, които засягат мозъчните неврони при БА [Cheung CY et al. 2015].

## **Ганглийни клетки (GCL+)**

Слоеве 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 [Chan VTT et al. 2019],[Cheung CY et al. 2015]. 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 [Mutlu U et al. 2018]. 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 [Cheung CY et al. 2015]. 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. [Jurte den Haan et al. 2018]

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 здрави контроли (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 [Altıntaş Ö et. al.2007]. 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 със здравите контроли ( $p<0,001$  и  $p<0,001$ ). Тези резултати корелират с проучванията на Hajee et al. и други, които установяват, че вътрешните слоеве на ретината, включително RNFL и GCL, са най-силно засегнати при БП [Hajee ME et. al. 2009]. Резултатите също така съответстват на мета-анализите на Chrysou [Chrysou A et al. 2019] и Huang [Huang J et al. 2020], 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 [Chhablani PP. et al. 2019],[Ortuño-Lizarán I. et al. 2020],[Di Pippo M. et al. 2023].

### **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 [Inzelberg R et al. 2004]. 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 [Silverstein SM. et al. 2020]. Наблюдаването изтъняване на RNFL при ШЗ, особено в темпоралния сектор, е добре документирано в литературата. Celik et al. [Celik M. et al. 2016] и Schonfeldt-Lecuona et al. [Kregel T, Schonfeldt-Lecuona et al 2019] 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. Bannai, D. et al. 2020].

### **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 [Topcu-Yilmaz, P. et al. 2019],[Ascaso FJ. et al. 2015],[Kaufhold, F. et al. 2013]. 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 [Samani NN et al. 2018].

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.

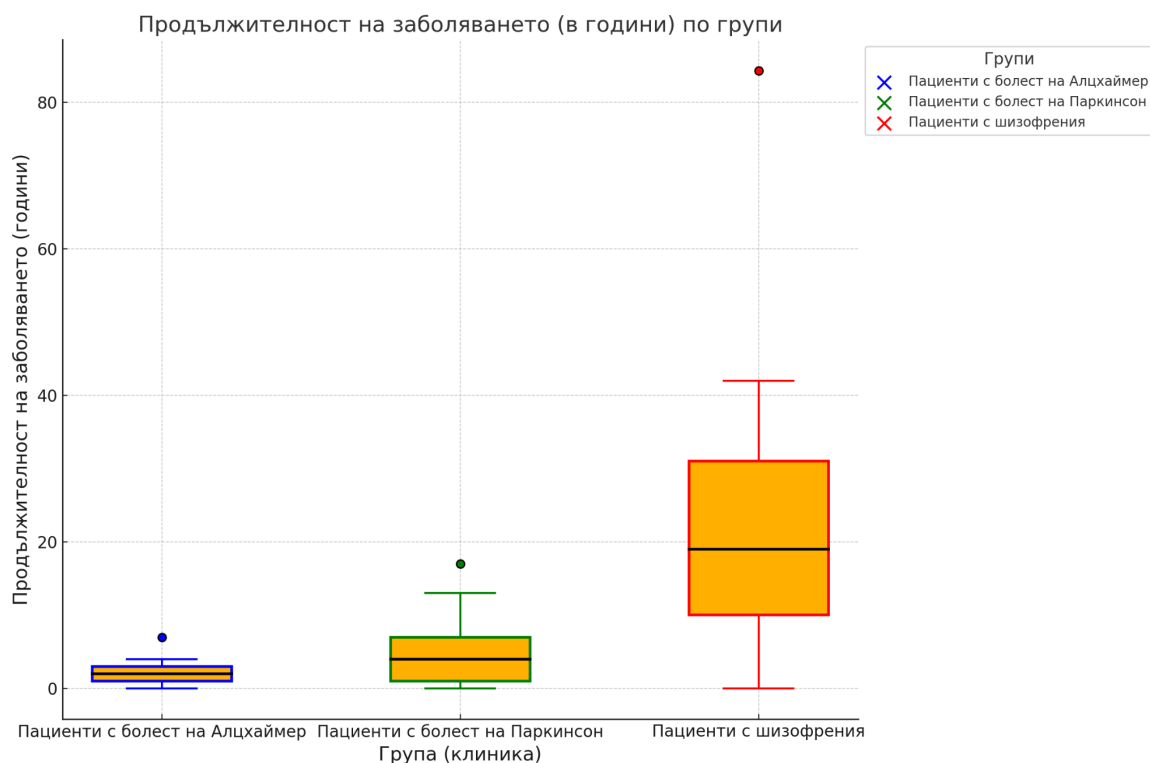
Тези резултати подчертават потенциала на pRNFL Temp и Macula 3D Center като биомаркери за ШЗ. Изтъняването на RNFL може да служи като индикатор за прогресията на заболяването, докато вариациите в макулния център предполагат комплексна връзка между възпаление, хроничност и структурни изменения. Въпреки 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. 5 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. 5 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. Междуквartilният 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

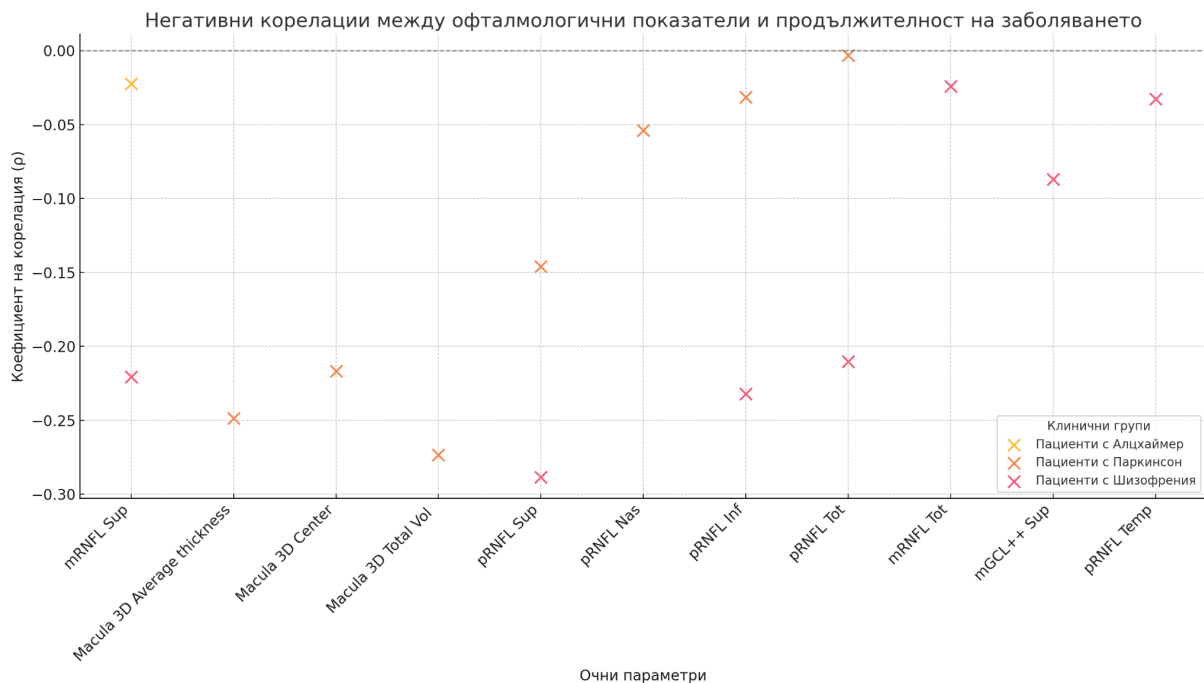
стандартно отклонение от 176.82 месеца (14.74 години), което отразява значителна вариабилност сред пациентите. Средните 50% от пациентите в тази група имат продължителност на заболяването между 120 и 372 месеца (10 до 31 години), като максималната регистрирана продължителност е 552.0 месеца (46 години), 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. 6 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. 7 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 [Garcia-Martin E et al. 2016]. 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 [Trebbastoni et al. 2016]. 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 [Satue M. et al. 2014]. Те установяват, че пациентите с по-дълга продължителност на заболяването показват по-изразено изтъняване, особено в макулната област [Satue M. et al. 2014]. Hajee 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 [Hajee ME. et al 2009]. 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 [Silverstein et al. 2018]. 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 [Yilmaz et al. 2016]. 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.

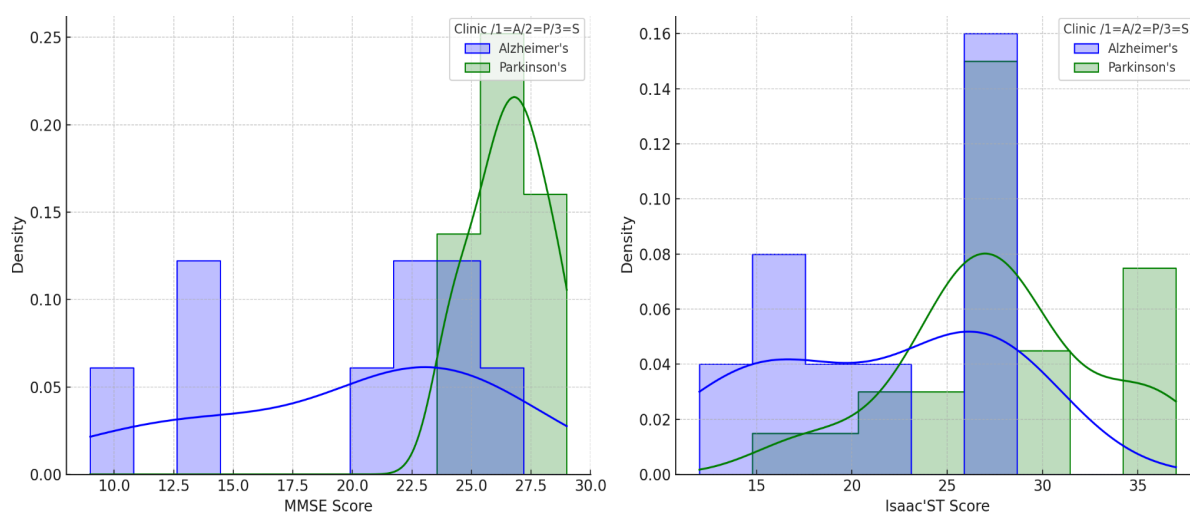
#### 4. Въздействие на когнитивния спад

##### 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. MoCA 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. 8) 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.8 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 БА (лилаво) и БП (зелено), по отношение на MMSE (вляво) и Isaac'ST (вдясно). Резултатите от MMSE за групата с БА 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 БП 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 БА, 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 БП 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 БА 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 БП 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.2 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. 2 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  $p$ -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  $p$ -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.

Научни приложения: 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.

Клинични приложения: 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.

Ограничения: 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 ретиналните 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

- Ретинални промени и когнитивен спад:

Множество изследвания показват, че изтъняването на ретината, особено в макулата и слоевете на ганглийните клетки, е свързано с когнитивен спад [Shi Z. et al. 2019]. 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 [Cheung CY. et al. 2015]. 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 [Jurre den Haan et al. 2019]. 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.

- Ретинална визуализация като биомаркер:

Напредъкът на OCT технологията позволява детайлно изобразяване на ретиналните 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 Isaacs' 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 [Trebbastoni A. et al. 2016]. 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.

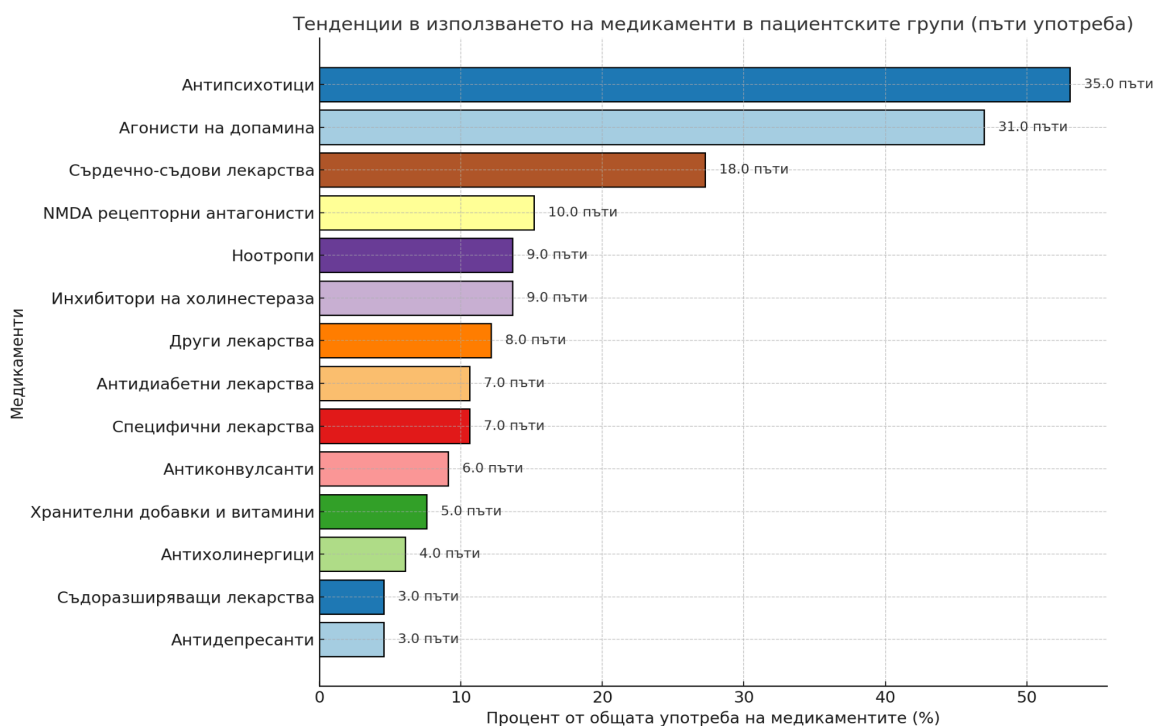
## 5. Проучване на лекарствените ефекти

## 5.1. Дескриптивен анализ

За нуждите на анализа приеманите лекарства бяха разпределение и обобщени в групи, чието разпределение в общата кохорта (Фиг. 9) и при отделните групи пациенти (Фиг. 10) 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; имуносупресори
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)

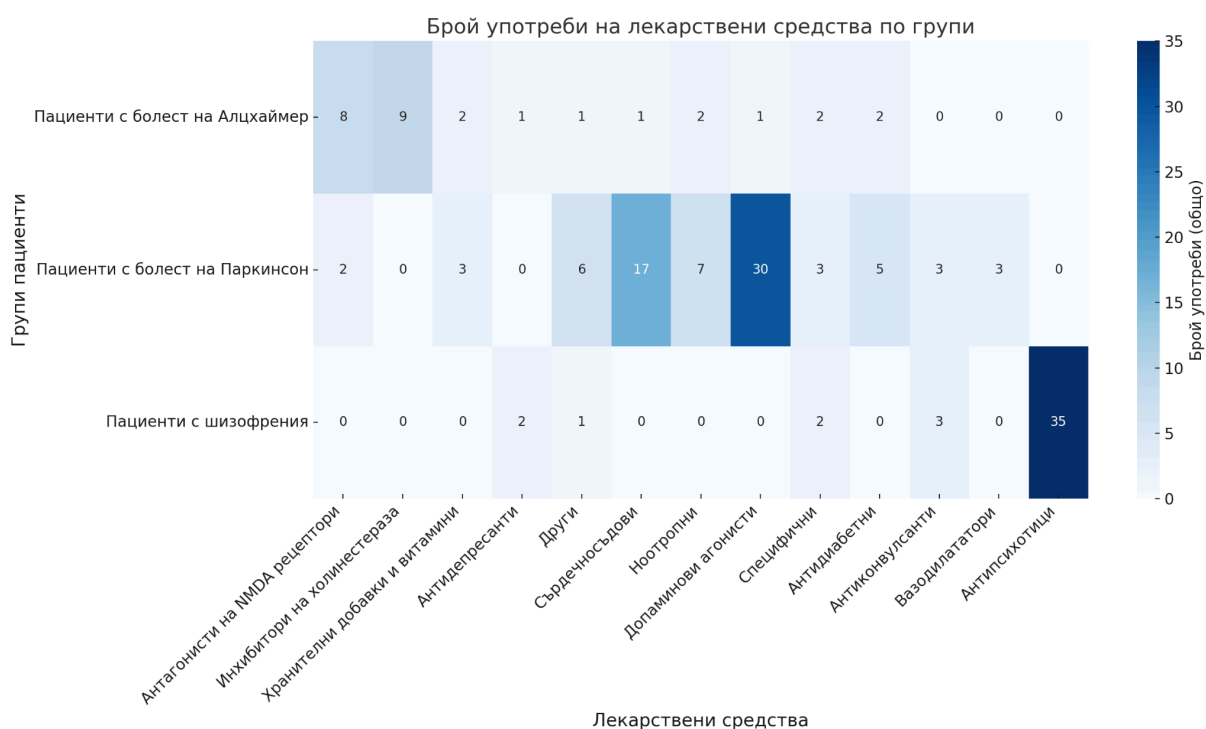


Фиг.9 Разпределение на употребяваните, в изследваната кохорта лекарствени средства.

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 важността 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. 10)



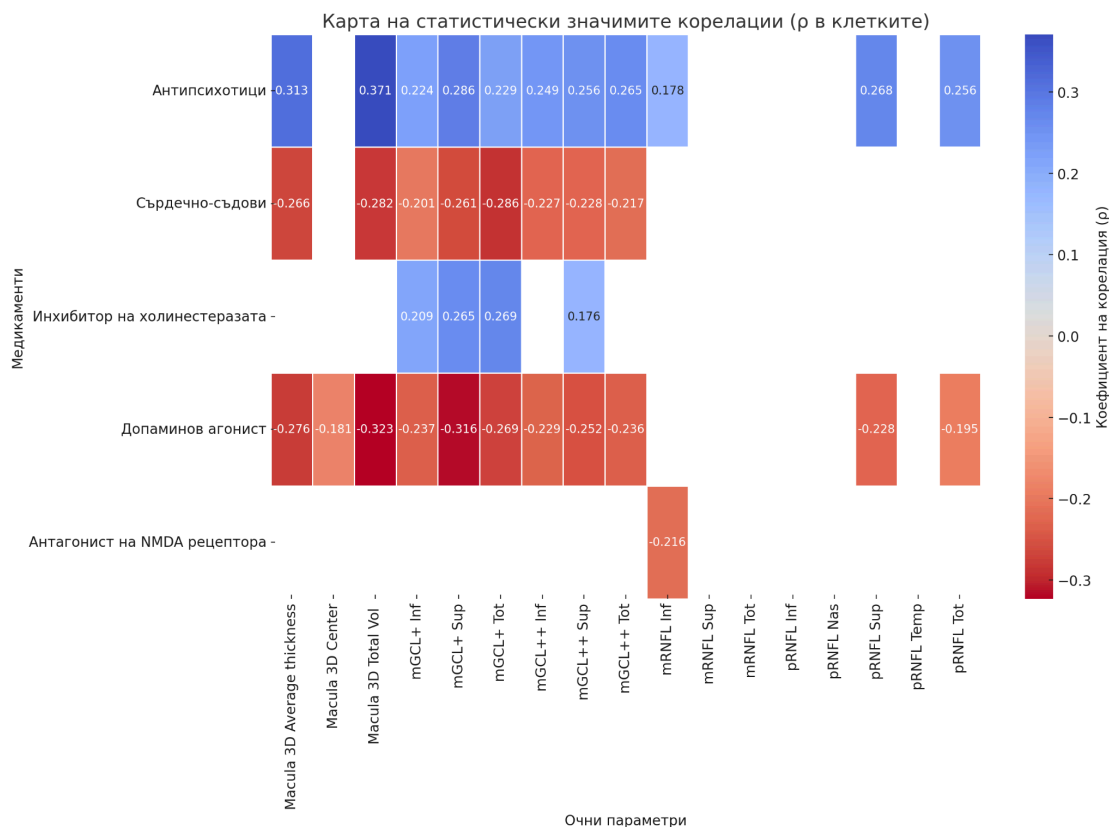
Фиг. 10 Разпределение на употребяваните, в изследваната кохорта лекарствени средства, спрямо групите от пациенти със съответното невродегенеративно заболяване.

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.11) са демонстрирани само статистически значимите корелации.



Фиг. 11 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 допамините 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 [Bai, N. et al. 2013],[Dvoriantchikova, G.. et al. 2023]. 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 [Ahmed A.M. et al. 2015]. 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 [Neil K. et al. 2009]. Има доказателства, които предполагат, че допаминергичните лекарства могат да повлияят на ретината, предвид наличието на допаминови рецептори в клетките на ретината [Popova, E. 2014]. 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 [Yasuno Y. et al. 2007],[Muddapu VR. et al. 2022].

- 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 [Harris A. et al. 2013]. Проучванията също предполагат, че тези лекарства могат да променят очния кръвен поток, което може да допринесе за структурни промени в ретината [Vital P Costa et al.2003] 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 [Memarzadeh E. et al. 2022] 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 [Han JY. et al. 2024].

- 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 [Mordant DJ et al. 2011] 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 [Spund B. et al. 2013], [Lund-Karlsen, R. et al. 1976]. Има проучвания, съобщаващи за защитни ефекти срещу неоваскуларизация [Liu QP. et al. 2020] 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.

## ИЗВОДИ

### **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.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Настоящото изследване подчертава значението на ретиналните изменения като потенциални биомаркери за диагностика и мониторинг на НДЗ, включително БП, БА и ШЗ. 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 подчертава 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.

## **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 (ОСТ).
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 ОСТ 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.

## НАУЧНА АКТИВНОСТ

Списък с публикациите, свързани с дисертационния труд:

1. **А. Леви**. Оптична кохерентна томография при невродегенеративни заболявания – болест на Алцхаймер, болест на Паркинсон и шизофрения. Българско списание за психиатрия, 2024; 9(3):30-37
2. **А. Леви**, С. Черникова, В. Миланова, А. Оскар. Ретинални промени при шизофрения: предварителни резултати от оптична кохерентна томография. Българско списание за психиатрия, 2025; - под печат
3. **Levi, A. Y.**, Cherninkova, S., Milanova, V., Haykin, V. M., & Oscar, A. H. (2024). Application of optical coherence tomography in neurodegenerative diseases: a focus on Parkinson's, Alzheimer's, and Schizophrenia in Bulgarian patients. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 38(1). <https://doi.org/10.1080/13102818.2024.2419440> **IF - 1,50**

Списък на участия и конгреси, свързани с дисертационния труд:

1. **А. Леви**, С. Черникова, В. Хайкин, А. Оскар. OCT при невродегенеративни заболявания. XX Годишна среща на съюза на очните лекари в България 12 - 14.04.2019
2. А. Оскар, **А. Леви**, С. Костова, В. Миланова, С. Черникова. OCT при невродегенеративни заболявания - предварителни резултати. XIII Национален конгрес на българското дружество по офталмология 24 - 27.10.2019г.
3. **A. Levi**, S. Cherninkova, V. Milanova, G. Dimitrov, S. Slavchev, N. Sergeeva, N. Andonova, Y. Kaneva, E. Persenska, A. Oscar. OCT in neurodegenerative diseases of the central nervous system. European Society of Ophthalmology Congress 2023, Prague, Czech Republic, 15.06.2023 - 17.06.2023 г.
4. **А. Леви** - OCT в невроофтальмологията. XV-ти Национален конгрес на българското дружество по офталмология 27.09 - 01.10.2023 г.

## РЕЗЮМЕ

Невродегенеративните заболявания представляват сериозен здравословен и социален проблем, засягащ милиони хора по света. Болестта на Алцхаймер (БА) засяга над 55 милиона души и е водеща причина за деменция, докато болестта на Паркинсон (БП) обхваща повече от 10 милиона пациенти и е свързана с тежки моторни и когнитивни нарушения. Шизофренията (ШЗ), макар и различна по етиология, засяга около 24 милиона души и също се характеризира със значителни неврологични и когнитивни промени. Уточняването на невродегенеративната компонента в нейната етиология е спорен въпрос подложен на изследване от десетки години. Необходимостта от бързи, неинвазивни и ефективни диагностични методи е особено належаща, тъй като ранното откриване на тези заболявания може значително да подобри прогнозата и качеството на живот на пациентите.

Целта на настоящото проучване е да се изследва наличието и степента на ретинални промени при пациенти с невродегенеративни заболявания БА, БП и шизофрения ШЗ, като се оцени връзката между тези промени и прогресията на заболяванията. Изследването цели също да установи потенциалната роля на ретиналните параметри като биомаркери за ранна диагностика, когнитивен спад и влиянието на медикаментозните терапии.

За постигането на тази цел изследването се фокусира върху идентифицирането и количественото измерване на ретиналните промени чрез оптична кохерентна томография (ОСТ), сравнението на ретиналните показатели на пациентите с контролна група, анализа на връзката между ретиналните изменения и продължителността на заболяванията, проучването на корелацията между когнитивния спад и ретиналните параметри, както и оценката на влиянието на медикаментозните терапии върху ретината.

Изследването включва общо 132 участника (264 очи), разделени в три групи пациенти с потвърдени диагнози БА, БП и ШЗ, както и контролни групи,

съответстваща по брой, възраст и пол. Участниците отговарят на стриктно дефинирани включващи и изключващи критерии, които гарантират, че наблюдаваните промени са свързани с изследваните заболявания, а не с други очни или системни патологии.

Използван е срезов наблюдателен дизайн с комбиниран методологичен подход, включващ пълни офталмологични прегледи, детайлен OCT анализ и статистически обработени данни. OCT анализът е извършен с апарат Topcon 3D OCT-1 Maestro 2 за измерване на дебелината на слоя на нервните влакна (RNFL), дебелината на ганглийните клетки (GCC) и макулния обем. Статистическите анализи включват дескриптивни методи, корелационни анализи (Пиърсън и Спийрман) и тестове за хипотези (t-тест, Mann-Whitney), като за значими се приемат резултати с  $p < 0.05$ .

Изследването демонстрира значимостта на ретиналните параметри като потенциални биомаркери за невродегенеративни заболявания и подчертава важността на OCT в рутинната клинична практика. Получените данни разкриват потенциал за по-добра диагностика и мониторинг, но изискват допълнителни изследвания за стандартизация и валидиране.