

**РОЛЬ ВИЗУАЛИЗАЦИИ СЕТЧАТКИ ПРИ
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. ЧАСТЬ 1.
БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

Колесникова Е.Т.¹, Тульцева С.Н.²

¹*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 426034,
Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281*

²*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации. Россия, 197022, г. Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д. 6-8*

Резюме

Обзор литературы посвящен болезни Альцгеймера, одному из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний. Известно, что диагностика и лечение в раннюю стадию болезни Альцгеймера потенциально могут улучшить прогноз заболевания, предотвратив или замедлив процессы нейродегенерации. Особенно важным является поиск новых неинвазивных и доступных биомаркеров для ранней диагностики и оценки прогрессирования данного заболевания.

Сетчатка и головной мозг имеют общее эмбриональное происхождение и схожи по анатомической структуре. Можно полагать, что именно сетчатка, которая хорошо доступна для визуализации, может являться объектом скрининга болезни Альцгеймера. Этим объясняется внимание, которое в последние годы уделяют оптической когерентной томографии, активно применяемой в офтальмологии. Данная методика является доступной, бесконтактной и неинвазивной, а значит может быть использована для фиксации самых ранних

изменений нервной ткани. Прижизненные исследования нервных волокон сетчатки и зрительного нерва представляются наиболее перспективными.

В статье представлен обзор имеющихся на сегодняшний день мировых данных о применении оптической когерентной томографии и оптической когерентной томографии в режиме ангиографии для поиска и оценки характерных для болезни Альцгеймера паттернов изменений глазного дна.

С помощью оптической когерентной томографии были выявлены и описаны первичные интравитреальные отложения амилоида, которые преимущественно локализовались в периферических отделах верхних квадрантов сетчатки, а также перивасально. Методы прижизненного обнаружения амилоидных бляшек у пациентов с болезнью Альцгеймера представляются весьма интересными и многообещающими, но требуют дальнейшего изучения.

Проводилась оценка толщины слоя нервных волокон сетчатки в перипапиллярном и макулярном отделах, а также в отдельных квадрантах сетчатки. Дополнительно оценивались толщина слоя макулярных ганглиозных клеток и толщина комплекса ганглионарных клеток. В большинстве исследований было обнаружено значимое снижение параметров слоя нервных волокон и комплекса ганглиозных клеток у пациентов болезнью Альцгеймера, в том числе на ранних стадиях заболевания. Требуется продолжение исследований и стандартизация получаемых данных для скрининга и ранней диагностики, а также оценки динамики течения болезни Альцгеймера.

Ключевые слова:

Болезнь Альцгеймера; нейродегенерация, оптическая когерентная томография

**THE ROLE OF RETINAL IMAGING IN NEURODEGENERATIVE
DISEASES. PART 1.**

ALZHEIMER'S DISEASE

Kolesnikova E.T.¹, Tultseva S.N.²

¹ *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
«Izhevsk State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of Russian
Federation. Russia, Udmurt Republic, Izhevsk, Kommunarov street, 281*

² *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
“Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the
Ministry of Healthcare of Russian Federation. Russia, 197022,
Saint-Petersburg, Lva Tolstogo street, 6-8*

Resume

The literature review is devoted to Alzheimer's disease, one of the most common neurodegenerative diseases. It is known that diagnosis and treatment in the early stage of Alzheimer's disease can potentially improve the prognosis of the disease by preventing or slowing down the processes of neurodegeneration. It is especially important to search for new non-invasive and affordable biomarkers for early diagnosis and assessment of the progression of this disease.

The retina and the brain share a common embryonic origin and are similar in anatomical structure. It can be assumed that it is the retina, which is well accessible for visualization, that can be the object of screening for Alzheimer's disease. This explains the attention that has been paid in recent years to optical coherence tomography, which is actively used in ophthalmology. This technique is accessible, non-contact and non-invasive, which means it can be used to fix the earliest changes in nervous tissue. Lifetime studies of the nerve fibers of the retina and optic nerve seem to be the most promising.

The article provides an overview of the currently available global data on the use of optical coherence tomography and optical coherence tomography with

angiography to search for and evaluate patterns of fundus changes typical for Alzheimer's disease.

Using optical coherence tomography, were discovered and described primary intraretinal amyloid deposits. These deposits were mainly found in the peripheral parts of the upper quadrants of the retina as well as in the perivasal area. Methods of lifetime detection of amyloid plaques in patients with Alzheimer's disease are very interesting and promising, but require further study.

The main measurements assess the thickness of the retinal nerve fiber layer in the peripapillary and macular regions, as well as in individual retinal quadrants. Additionally, the thickness of the macular ganglion cell layer and the thickness of the ganglion cell complex were evaluated. In most studies, a significant decrease in the parameters of the nerve fiber layer and ganglion cell complex was found in patients with Alzheimer's disease, including early stages of the disease. Further research and standardization of the data obtained are required for screening and early diagnosis, as well as assessment of the dynamics of the course of Alzheimer's disease.

Keywords:

Alzheimer's disease; neurodegeneration, optical coherence tomography

Болезнь Альцгеймера (БА) относится к одному из медленно прогрессирующих возрастзависимых нейродегенеративных заболеваний, от которого в мире страдают более 50 миллионов человек [1,2]. Считается, что в связи с увеличением продолжительности жизни, к 2050 году число заболевших может увеличиться в 4 раза, а расходы на лечение и реабилитацию этих больных будут расти в геометрической прогрессии [3].

За последние два десятилетия стратегия исследований БА была переориентирована на вторичную профилактику. В настоящее время большое внимание уделяется созданию исследовательских диагностических критериев доклинической стадии БА, «тихого» периода, в течение которого А β (бета-амилоид) накапливается в коре головного мозга, но пациенты остаются клинически бессимптомными [4].

Характерные симптомы БА, проявляющиеся снижением когнитивных функций, дезориентацией, кратковременной потерей памяти, спутанностью сознания и социально-поведенческими нарушениями, впервые были описаны еще в 1907 году [5]. Помимо психокогнитивных дисфункций, у пациентов с БА часто наблюдаются зрительные расстройства в виде изменений цветового зрения и контрастной чувствительности, сужения поля зрения, аномальных гипометрических саккад, нарушений стереопсиса и фиксации взора, отсутствия зрительно-моторной координации, трудности в идентификации объектов, а также изменений циркадных ритмов, приводящих к бессоннице. Примечательно, что нарушение зрения и сна беспокоят пациентов еще в доклиническую стадию БА при отсутствии или минимальных проявлениях когнитивных расстройств [6–8].

В последние десятилетия в связи с появлением высокоинформативных методов диагностики отмечается значимый прорыв в изучении патогенеза БА. Рассматриваются генетическая, воспалительная, сосудистая и другие теории.

Согласно континууму, определенному Национальным институтом старения и Ассоциации болезни Альцгеймера, диагноз БА устанавливается при

обнаружении у пациента следующих молекулярных биомаркеров: накопление в веществе головного мозга бета-амилоида (A β), отложение агрегатов гиперфосфорилированных тау-протеинов (p-Tau) в составе нейрофибриллярных клубков и нейродегенерация (система A/T/N – амилоид/тау/нейродегенерация).

Специфическим биомаркером БА признан именно A β . Считается что накопление A β и тау-протеинов способствует потере синапсов и нейронов, развитию выраженного глиоза, что в конечном итоге приводит к БА-деменции [9–14].

Процесс развития БА занимает достаточно длительный период времени, в среднем от 10 до 20 лет [15]. В зависимости от наличия когнитивных нарушений наряду с одним или несколькими биомаркерами выделяют три клинические стадии БА: ранняя или доклиническая (незначимые изменения в мозге, но клинических симптомов нет), промежуточная или продромальная (есть легкие когнитивные нарушения) и поздняя (появляются заметные проблемы с памятью/мышлением и признаки деменции) [16].

Считается, что диагностика и лечение в раннюю стадию БА потенциально могут улучшить прогноз заболевания, предотвратив или замедлив процессы нейродегенерации.

В настоящее время при подозрении на БА перечень диагностических процедур включает выяснение семейного анамнеза, психометрическое исследование с использованием различных когнитивных шкал (The Mini-Cog test, The mini-mental state examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (The MoCA Test)), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) головного мозга, а также оценку концентрации бета-амилоида и уровня тау-протеинов в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [17–26].

При бесспорной информативности всех перечисленных методик, на ранних доклинических стадиях БА особую роль играет выявление специфических изменений уровня A β и тау-протеинов в ЦСЖ [27]. Поиск

дополнительных, информативных, но при этом неинвазивных и доступных для скринингового обследования пациента методов раннего выявления БА продолжается.

Общность эмбриогенеза сетчатки и головного мозга позволяют думать, что именно сетчатая оболочка глаза, хорошо доступная для визуализации, может являться объектом скрининга при БА [28].

Как и головной мозг, сетчатка содержит нейроны, астроглию, микроглию, микрососудистую сеть со схожими морфологическими и физиологическими свойствами, а также гематобарьер [29]. Аксоны зрительного нерва напрямую соединяют сетчатку и мозг и могут обеспечить транспорт белка-предшественника амилоида (APP), синтезируемого в RGCs [30]. Кроме того, нейроны сетчатки и глия экспрессируют белки, которые участвуют в амилоидном каскаде (например, BACE1, γ -секретаза, APOE) [31].

Связь морфометрических изменений сетчатки с наличием и тяжестью течения уже подтверждена при спорадической форме БА, болезни Хантингтона, Паркинсона, рассеянном склерозе, лобно-височной деменции. Это стало возможным благодаря появлению оптической когерентной томографии сетчатки и зрительного нерва. В отличие от МРТ и ПЭТ головного мозга этот метод не связан с облучением, не требует специальной подготовки пациента, не имеет противопоказаний. Разрешающая способность ОКТ и ОКТ-ангио, позволяет выявить и локализовать структурные изменения размерами в несколько микрон, а одномоментная возможность оценки состояния микрососудистого русла, делает этот метод самыми высокочувствительными способами нейровизуализации, выполняемыми в условиях *in vivo* [32].

Вовлеченность сетчатки в патологический процесс, связанный с развитием БА доказана. Наибольший интерес вызывают экспериментальные и клинические исследования, связанные с оценкой молекулярных и клеточных изменений на ранней стадии БА.

Морфологическое исследование трансгенных мышей с БА выявило отложение бета-амилоида в сетчатке, причем 30% амилоидных бляшек располагалось в ее внутреннем ядерном слое, вызывая апоптоз клеток.

Так же отмечено, что еще до регистрации первых когнитивных расстройств, в ганглионарном слое сетчатки, дендритах и интраретинальных аксонах наблюдается накопление аномально фосфорилированного тау-белка. Фосфорилирование и накопление тау в сетчатке мышей сопровождается значимым нарушением антероградного аксонального транспорта и приводит к развитию нейродегенерации ганглиоцитов [33].

Важно отметить, что процесс накопления бета-амилоида и процесс формирования амилоидных бляшек в эксперименте предшествовали аналогичным изменениям головного мозга [34,35].

Посмертное патоморфологическое исследование сетчатки пациентов с БА показало, что болезнь сопровождается утолщением внутренних и наружных слоев сетчатки, а количество бета-амилоидных агрегатов превышает норму в 2,1 раза [36]. В отличие от размеров Аβ-бляшек головного мозга, составляющих от 50 до 100 мкм, диаметр Аβ-агрегатов в сетчатке составляет от 3 до 10 мкм [37], при этом морфология этих изменений является идентичной.

Группы Аβ-агрегатов в сетчатке пациентов с БА чаще выявлялись на средней и крайней периферии верхних квадрантов, в этих же сегментах наблюдалась потеря ганглионаров и истончение СНВС. Возможно, гибель ганглиозных клеток сетчатки, экспрессирующих меланопсин, который участвует в формировании циркадных ритмов, объясняет нарушение сна. Также это может объяснять снижение контрастной чувствительности и сужение границ поля зрения пациентов в раннюю стадию БА [38,39].

Причина накопления Аβ-агрегатов при БА именно в верхних квадрантах сетчатки не ясна. Kogonuo Y. с соавт. (2017) [36] предположили, что это связано с уникальными свойствами и структурными параметрами этой области сетчатки, которые делают ее наиболее восприимчивой.

Иммуногистохимический анализ сетчатки также показал, что при БА уровень Аβ значительно выше в средней периферии сетчатки (~ 10 мм от ДЗН) по сравнению с контролем. Многие факторы могли способствовать отложению Аβ в этих зонах, например повышенная проницаемость сосудистой стенки и тканей, световая стимуляция [36]. Также было показано, что среднепериферическая часть сетчатки имеет больше промежуточных твердых друз в глазах с БА по сравнению с контрольной группой, что согласуется с теорией о том, что физиологические различия между топографическими областями могут обеспечивать благоприятную среду для аномальных отложений в этой зоне [36,40].

Предполагается, что интравитреальное отложение Аβ-агрегатов по аналогии с церебральной амилоидной ангиопатией, возникающей за счет нарушения функции гематоэнцефалического барьера, может быть связано с изменениями внутреннего гемато-ретиального барьера [41]. Выявления раннего микроглиоза и отложение β-протеинов в сосудах сетчатки у пациентов с БА подтверждает эту теорию [42–48].

Связь между этими процессами косвенно подтверждает и биохимическое исследование, выявившее у пациентов с БА сильные коррелятивные связи между уровнями высокомолекулярных Аβ40 и Аβ42 в сетчатке и соответствующими уровнями в гиппокампе и нейрофибрилярными клубками головного мозга [49].

Особую роль в ранних изменениях сетчатки при БА играет отложения р-тау. Агрегаты гиперфосфорилированных тау-протеинов были обнаружены во внутреннем и внешнем плексиформных слоях, выраженность изменений коррелировала с возрастом и тяжестью течения БА [50,51]. В связи с этим открытием был введен термин «первичная тау-патия сетчатки» (PReT), подчеркивающий, что обнаруженные изменения являются первичным изменением сетчатки в доклиническую стадию БА [51].

В литературе есть отдельные описания и прижизненной визуализации БА-ассоциированных изменений сетчатки. Так с помощью приема куркумина,

накапливающегося и дающего гиперфлуоресценцию амилоида, сначала в эксперименте, а потом и в клинике амилоидные бляшки были выявлены, зарегистрированы и исследованы с помощью метода ОКТ. Они в большей степени локализовались в периферических отделах верхних квадрантов, в основном перивазально. В этой области пигментный эпителий сетчатки (ПЭС) и мембрана Бруха были не изменены, бляшки располагались над ПЭС в самых внутренних слоях сетчатки (GCL, IPL и INL) [36]. Разработанные методы прижизненного обнаружения амилоидных бляшек (NeuroVision LLC, США) у пациентов с БА представляются весьма интересными, многообещающими, но требуют дальнейшего усовершенствования и стандартизации.

Исследование структуры сетчатки у пациентов с подтвержденным диагнозом БА методом ОКТ представляется наиболее перспективным [32]. Об интересе к этому методу диагностики в качестве скрининга БА свидетельствуют многочисленные исследования. Однако их результаты, по ряду причин, достаточно противоречивы. Во-первых, большинство исследователей не указывают стадию БА, во-вторых - используют разные модели томографов и разные протоколы исследования, в-третьих, – исследования чаще всего носят поперечный характер, то есть охватывают один временной промежуток без какого-либо периода наблюдения за больным. Попытка стандартизации была предпринята Gizem Ashraf с соав., опубликовавших в 2023 году метаанализ, посвященный изучению этой темы [52]. Анализу подверглись 38 исследований (2404 человека), в которых пациентам, с подтвержденным с помощью МРТ головного мозга диагнозом БА (наличие амилоидных бляшек) выполнялись ОКТ и ОКТА сетчатки. Группы наблюдения и контроля были однородны по возрасту и полу.

Основные измерения касались оценки толщины СНВС в перипапиллярном (pRNFL), макулярном (mRNF) отделах, а также в отдельных квадрантах сетчатки. Дополнительно измерялась толщина слоя макулярных ганглиозных клеток (GCL) и толщина комплекса ганглионарных клеток и

внутреннего плексиформного слоя (GC-IPL). При этом одни авторы приводили средние значения показателей, а другие – показатели каждого подполя карты ETDRS.

Выяснилось, что в большинстве исследований было обнаружено значимое снижение параметров CHBC у пациентов с БА, в сравнении с контрольной группой. В частности, истончение pRNFL и mRNF было более выраженным в верхнем квадранте. Так как аксоны RGC из верхней части сетчатки, в итоге, проецируются в клиновидную извилину головного мозга, где при БА больше всего выявляется амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков, это представляется вполне логичным [53–55].

Результаты по измерению толщины GCL в макулярной зоне у исследователей сильно разнятся. Из 7 работ, в которых проводилась эта оценка, в 4 – толщина GCL увеличивалась, а в 3 – уменьшалась. Эти различия не были статистически значимыми, поэтому их трудно интерпретировать. При этом данные о снижении толщины GCL в макулярной зоне более согласуются с результатами гистологии, свидетельствующими о значимом снижении толщины как mRGC, так и GCL [34].

Измерения GC-IPL и RNFL предоставляют информацию о целостности структуры RGC. В то время как RNFL в основном состоит из аксонов RGC, GC-IPL состоит из тел и дендритов RGC. Поскольку было высказано предположение, что атрофия дендритов RGC происходит до потери RGC, измерения GC-IPL могут служить более чувствительным индикатором патологии, связанной с БА.

Средняя толщина GC-IPL изучалась только в двух исследованиях, выявивших тенденцию к истончению показателей при БА, в сравнении с контролем. Средняя толщина mRNFL значимо не различалась, за исключением нижнего субполя карты ETDRS. Предполагается, что при БА именно макула может быть первой областью сетчатки, подвергающейся нейродегенерации.

В настоящее время обсуждается два основных пути, приводящих к нейродегенеративным изменениям сетчатки при БА. Первичный, связанный с

прямым действием накопленного в определенных зонах сетчатки бета-амилоида и вторичный – нисходящий. Определение корреляций между количеством и локализаций бета-амилоида и агрегатов гиперфосфорилированных тау-протеинов в головном мозге с изменением толщины в разных частях сетчатки, а также оценка изменений в динамике, позволит более точно ответить на этот вопрос.

Изучение связи ОКТ-маркеров со степенью выраженности когнитивных нарушений, оцениваемых тестом MMSE, также важна. На сегодняшний день эти данные весьма противоречивы, но некоторая тенденция связи толщины СНВС в макулярной зоне с количеством баллов по тесту MMSE выявлена [56–59].

Поиск ОКТ-маркеров БА находится еще в самом начале пути. Продолжение исследований с использованием современных когерентных томографов, стандартизация получения и последующей обработки изображений, обмен данными между исследовательскими центрами по диагностике БА позволят выявить отдельные маркеры или определенные паттерны, помогающие диагностировать БА.

В конечном счете визуализация сетчатки может стать доступным инструментом скрининга для выявления лиц с высоким риском БА на доклинических стадиях заболевания и, подобно другим маркерам, будет встроена в диагностический алгоритм.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Reitz C., Brayne C., Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* 2011; 7: 137–52. doi:10.1038/nrneurol.2011.2
2. Brookmeyer R., Abdalla N., Kawas C.H., et al. Forecasting the prevalence of preclinical and clinical Alzheimer's disease in the United States. *Alzheimers Dement.* 2018; 14: 121–9. doi:10.1016/j.jalz.2017.10.009
3. Holtzman D.M., Morris J.C., Goate A.M. Alzheimer's Disease: The Challenge of the Second Century. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3. doi:10.1126/scitranslmed.3002369

4. Sperling R.A., Rentz D.M., Johnson K.A., et al. The A4 Study: Stopping AD Before Symptoms Begin? *Sci. Transl. Med.* 2014; 6. doi:10.1126/scitranslmed.3007941
5. Stelzmann R.A., Norman Schnitzlein H., Reed Murtagh F. An english translation of alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige erkankung der hirnrinde." *Clin. Anat.* 1995; 8: 429–31. doi:10.1002/ca.980080612
6. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., et al. Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome. *Arch. Neurol.* 1999; 56: 303. doi:10.1001/archneur.56.3.303
7. Wang C., Holtzman D.M. Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors. *Neuropsychopharmacology.* 2020; 45: 104–20. doi:10.1038/s41386-019-0478-5
8. Perrin R.J., Fagan A.M., Holtzman D.M. Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. *Nature.* 2009; 461: 916–22. doi:10.1038/nature08538
9. Rudrabhatla P., Jaffe H., Pant H.C. Direct evidence of phosphorylated neuronal intermediate filament proteins in neurofibrillary tangles (NFTs): phosphoproteomics of Alzheimer's NFTs. *FASEB J.* 2011; 25: 3896–905. doi:10.1096/fj.11-181297
10. Swerdlow R.H. Pathogenesis of Alzheimer's disease. *Clin. Interv. Aging.* 2007; 2: 347–59.
11. Choi S.H., Kim Y.H., Hebisch M., et al. A three-dimensional human neural cell culture model of Alzheimer's disease. *Nature.* 2014; 515: 274–8. doi:10.1038/nature13800
12. Ontiveros-Torres M.Á., Labra-Barrios M.L., Díaz-Cintra S., et al. Fibrillar Amyloid- β Accumulation Triggers an Inflammatory Mechanism Leading to Hyperphosphorylation of the Carboxyl-Terminal End of Tau Polypeptide in the Hippocampal Formation of the 3 $\times$ Tg-AD Transgenic Mouse. *J. Alzheimers Dis.* 2016; 52: 243–69. doi:10.3233/JAD-150837

13. Jack C.R., Bennett D.A., Blennow K., et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018; 14: 535–62. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018
14. Gauthier S., Rosa-Neto P. Alzheimer's Disease Biomarkers. *Pract. Neurol.* 2019; : 60–2.
15. Klunk W.E., Engler H., Nordberg A., et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B: Imaging Amyloid in AD with PIB. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 306–19. doi:10.1002/ana.20009
16. Hyman B.T., Phelps C.H., Beach T.G., et al. National Institute on Aging–Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2012; 8: 1–13. doi:10.1016/j.jalz.2011.10.007
17. Klafki H.W., Staufenbiel M., Kornhuber J., et al. Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Brain.* 2006; 129: 2840–55. doi:10.1093/brain/awl280
18. Kueper J.K., Speechley M., Montero-Odasso M. The Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale (ADAS-Cog): Modifications and Responsiveness in Pre-Dementia Populations. A Narrative Review. *J. Alzheimers Dis.* 2018; 63: 423–44. doi:10.3233/JAD-170991
19. Graham D.P., Cully J.A., Snow A.L., et al. The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale: normative data for older adult controls. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2004; 18: 236–40.
20. Borson S., Scanlan J., Brush M., et al. The Mini-Cog: a cognitive “vital signs” measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2000; 15: 1021–7. doi:10.1002/1099-1166(200011)15:11<1021::AID-GPS234>3.0.CO;2-6
21. Chen Y.J., Deutsch G., Satya R., et al. A semi-quantitative method for correlating brain disease groups with normal controls using SPECT: Alzheimer's disease versus vascular dementia. *Comput. Med. Imaging Graph.* 2013; 37: 40–7. doi:10.1016/j.compmedimag.2012.11.001

22. Chandra A., Dervenoulas G., Politis M. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J. Neurol.* 2019; 266: 1293–302. doi:10.1007/s00415-018-9016-3
23. Duara R., Grady C., Haxby J., et al. Positron emission tomography in Alzheimer's disease. *Neurology.* 1986; 36: 879–879. doi:10.1212/WNL.36.7.879
24. Guzman-Martinez L., Maccioni R.B., Farías G.A., et al. Biomarkers for Alzheimer's Disease. *Curr. Alzheimer Res.* 2019; 16: 518–28. doi:10.2174/1567205016666190517121140
25. Porsteinsson A.P., Isaacson R.S., Knox S., et al. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2021; 1–16. doi:10.14283/jpad.2021.23
26. Blennow K., Zetterberg H. The Past and the Future of Alzheimer's Disease Fluid Biomarkers. *J. Alzheimers Dis.* 2018; 62: 1125–40. doi:10.3233/JAD-170773
27. McGrowder D.A., Miller F., Vaz K., et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *Brain Sci.* 2021; 11: 215. doi:10.3390/brainsci11020215
28. Лобзин В.Ю., Мальцев Д.С., Струментова Е.С., Бурнашева М.А., Черемисин С.С. Офтальмологические маркеры болезни Альцгеймера. *Медицинский алфавит.* 2022; (1): 47–53. doi: 10.33667/2078-5631-2022-1-47-53
29. Patton N., Aslam T., MacGillivray T., et al. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J. Anat.* 2005; 206: 319–48. doi:10.1111/j.1469-7580.2005.00395.x
30. Morin P.J., Abraham C.R., Amaratunga A., et al. Amyloid Precursor Protein Is Synthesized by Retinal Ganglion Cells, Rapidly Transported to the Optic Nerve Plasma Membrane and Nerve Terminals, and Metabolized. *J. Neurochem.* 1993; 61: 464–73. doi:10.1111/j.1471-4159.1993.tb02147.x

31. Li L., Luo J., Chen D., et al. BACE1 in the retina: a sensitive biomarker for monitoring early pathological changes in Alzheimer's disease. *Neural Regen. Res.* 2016; 11: 447. doi:10.4103/1673-5374.179057
32. Aumann S., Donner S., Fischer J., et al. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. In: Bille JF, editor. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology*. Cham: Springer International Publishing; 2019. page 59–85. doi:10.1007/978-3-030-16638-0_3
33. Chiasseu M., Alarcon-Martinez L., Belforte N., et al. Tau accumulation in the retina promotes early neuronal dysfunction and precedes brain pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.* 2017; 12: 58. doi:10.1186/s13024-017-0199-3
34. Blanks J.C., Torigoe Y., Hinton D.R., et al. Retinal pathology in Alzheimer's disease. I. Ganglion cell loss in foveal/parafoveal retina. *Neurobiol. Aging.* 1996; 17: 377–84. doi:10.1016/0197-4580(96)00010-3
35. Gupta V.K., Chitranshi N., Gupta V.B., et al. Amyloid β accumulation and inner retinal degenerative changes in Alzheimer's disease transgenic mouse. *Neurosci. Lett.* 2016; 623: 52–6. doi:10.1016/j.neulet.2016.04.059
36. Koronyo Y., Biggs D., Barron E., et al. Retinal amyloid pathology and proof-of-concept imaging trial in Alzheimer's disease. *JCI Insight.* 2017; 2: e93621. doi:10.1172/jci.insight.93621
37. Duyckaerts C., Delatour B., Potier M.C. Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol. (Berl.).* 2009; 118: 5–36. doi:10.1007/s00401-009-0532-1
38. Gilmore G.C., Wenk H.E., Naylor L.A., et al. Motion Perception and Alzheimer's Disease. *J. Gerontol.* 1994; 49: P52–7. doi:10.1093/geronj/49.2.P52
39. Risacher S.L., WuDunn D., Pepin S.M., et al. Visual contrast sensitivity in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and older adults with cognitive complaints. *Neurobiol. Aging.* 2013; 34: 1133–44. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.08.007

40. Ukalovic K., Cao S., Lee S., et al. Drusen in the Peripheral Retina of the Alzheimer's Eye. *Curr. Alzheimer Res.* 2018; 15: 743–50. doi:10.2174/1567205015666180123122637
41. Bell R.D., Zlokovic B.V. Neurovascular mechanisms and blood–brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol. (Berl.)*. 2009; 118: 103–13. doi:10.1007/s00401-009-0522-3
42. Blanks J.C., Schmidt S.Y., Torigoe Y., et al. Retinal pathology in Alzheimer's disease. II. Regional neuron loss and glial changes in GCL. *Neurobiol. Aging*. 1996; 17: 385–95. doi:10.1016/0197-4580(96)00009-7
43. Boyle P.A., Yu L., Nag S., et al. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive outcomes in community-based older persons. *Neurology*. 2015; 85: 1930–6. doi:10.1212/WNL.00000000000002175
44. Cunha-Vaz J., Bernardes R., Lobo C. Blood-Retinal Barrier. *Eur. J. Ophthalmol.* 2011; 21: 3–9. doi:10.5301/EJO.2010.6049
45. Den Haan J., Morrema T.H.J., Verbraak F.D., et al. Amyloid-beta and phosphorylated tau in post-mortem Alzheimer's disease retinas. *Acta Neuropathol. Commun.* 2018; 6: 147. doi:10.1186/s40478-018-0650-x
46. Koronyo Y., Rentsendorj A., Mirzaei N., et al. Retinal pathological features and proteome signatures of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol. (Berl.)*. 2023; 145: 409–38. doi:10.1007/s00401-023-02548-2
47. Shi H., Koronyo Y., Rentsendorj A., et al. Identification of early pericyte loss and vascular amyloidosis in Alzheimer's disease retina. *Acta Neuropathol. (Berl.)*. 2020; 139: 813–36. doi:10.1007/s00401-020-02134-w
48. Alexandrov P.N., Pogue A., Bhattacharjee S., et al. Retinal amyloid peptides and complement factor H in transgenic models of Alzheimer's disease. *NeuroReport*. 2011; 22: 623–7. doi:10.1097/WNR.0b013e3283497334
49. More S.S., Beach J.M., McClelland C., et al. In Vivo Assessment of Retinal Biomarkers by Hyperspectral Imaging: Early Detection of Alzheimer's

Disease. ACS Chem. Neurosci. 2019; 10: 4492–501. doi:10.1021/acschemneuro.9b00331

50. Harrison I.F., Whitaker R., Bertelli P.M., et al. Optic nerve thinning and neurosensory retinal degeneration in the rTg4510 mouse model of frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol. Commun.* 2019; 7: 4. doi:10.1186/s40478-018-0654-6

51. Walkiewicz G., Ronisz A., Van Ginderdeuren R., et al. Primary retinal tauopathy: A tauopathy with a distinct molecular pattern. *Alzheimers Dement.* 2024; 20: 330–40. doi:10.1002/alz.13424

52. Ashraf G., McGuinness M., Khan M.A., et al. Retinal imaging biomarkers of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of studies using brain amyloid beta status for case definition. *Alzheimers Dement. Diagn. Assess. Dis. Monit.* 2023; 15: e12421. doi:10.1002/dad2.12421

53. Berisha F., Feke G.T., Trempe C.L., et al. Retinal Abnormalities in Early Alzheimer's Disease. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* 2007; 48: 2285. doi:10.1167/iovs.06-1029

54. Armstrong R.A. Visual Field Defects in Alzheimer's Disease Patients May Reflect Differential Pathology in the Primary Visual Cortex. *Optom. Vis. Sci.* 1996; 73: 677–82. doi:10.1097/00006324-199611000-00001

55. Гулиева Р.Н. Изменения сетчатки при болезни Альцгеймера. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(3):74-78. doi: 10.17116/oftalma202013603174

56. Bayhan H.A., Aslan Bayhan S., Celikbilek A., et al. Evaluation of the chorioretinal thickness changes in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2015; 43: 145–51. doi:10.1111/ceo.12386

57. Ascaso F.J., Cruz N., Modrego P.J., et al. Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an optical coherence tomography study. *J. Neurol.* 2014; 261: 1522–30. doi:10.1007/s00415-014-7374-z

58. Gao L., Liu Y., Li X., et al. Abnormal retinal nerve fiber layer thickness and macula lutea in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2015; 60: 162–7. doi:10.1016/j.archger.2014.10.011

59. Polo V., Garcia-Martin E., Bambo M.P., et al. Reliability and validity of Cirrus and Spectralis optical coherence tomography for detecting retinal atrophy in Alzheimer's disease. *Eye.* 2014; 28: 680–90. doi:10.1038/eye.2014.51

REFERENCES

1. Reitz C., Brayne C., Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* 2011; 7: 137–52. doi:10.1038/nrneurol.2011.2

2. Brookmeyer R., Abdalla N., Kawas C.H., et al. Forecasting the prevalence of preclinical and clinical Alzheimer's disease in the United States. *Alzheimers Dement.* 2018; 14: 121–9. doi:10.1016/j.jalz.2017.10.009

3. Holtzman D.M., Morris J.C., Goate A.M. Alzheimer's Disease: The Challenge of the Second Century. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3. doi:10.1126/scitranslmed.3002369

4. Sperling R.A., Rentz D.M., Johnson K.A., et al. The A4 Study: Stopping AD Before Symptoms Begin? *Sci. Transl. Med.* 2014; 6. doi:10.1126/scitranslmed.3007941

5. Stelzmann R.A., Norman Schnitzlein H., Reed Murtagh F. An english translation of alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige erkankung der hirnrinde." *Clin. Anat.* 1995; 8: 429–31. doi:10.1002/ca.980080612

6. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., et al. Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome. *Arch. Neurol.* 1999; 56: 303. doi:10.1001/archneur.56.3.303

7. Wang C., Holtzman D.M. Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors. *Neuropsychopharmacology.* 2020; 45: 104–20. doi:10.1038/s41386-019-0478-5

8. Perrin R.J., Fagan A.M., Holtzman D.M. Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. *Nature*. 2009; 461: 916–22. doi:10.1038/nature08538
9. Rudrabhatla P., Jaffe H., Pant H.C. Direct evidence of phosphorylated neuronal intermediate filament proteins in neurofibrillary tangles (NFTs): phosphoproteomics of Alzheimer's NFTs. *FASEB J*. 2011; 25: 3896–905. doi:10.1096/fj.11-181297
10. Swerdlow R.H. Pathogenesis of Alzheimer's disease. *Clin. Interv. Aging*. 2007; 2: 347–59.
11. Choi S.H., Kim Y.H., Hebisch M., et al. A three-dimensional human neural cell culture model of Alzheimer's disease. *Nature*. 2014; 515: 274–8. doi:10.1038/nature13800
12. Ontiveros-Torres M.Á., Labra-Barrios M.L., Díaz-Cintra S., et al. Fibrillar Amyloid- β Accumulation Triggers an Inflammatory Mechanism Leading to Hyperphosphorylation of the Carboxyl-Terminal End of Tau Polypeptide in the Hippocampal Formation of the 3 $\times$ Tg-AD Transgenic Mouse. *J. Alzheimers Dis*. 2016; 52: 243–69. doi:10.3233/JAD-150837
13. Jack C.R., Bennett D.A., Blennow K., et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018; 14: 535–62. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018
14. Gauthier S., Rosa-Neto P. Alzheimer's Disease Biomarkers. *Pract. Neurol*. 2019; : 60–2.
15. Klunk W.E., Engler H., Nordberg A., et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B: Imaging Amyloid in AD with PIB. *Ann. Neurol*. 2004; 55: 306–19. doi:10.1002/ana.20009
16. Hyman B.T., Phelps C.H., Beach T.G., et al. National Institute on Aging–Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012; 8: 1–13. doi:10.1016/j.jalz.2011.10.007

17. Klafki H.W., Staufenbiel M., Kornhuber J., et al. Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Brain*. 2006; 129: 2840–55. doi:10.1093/brain/awl280
18. Kueper J.K., Speechley M., Montero-Odasso M. The Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale (ADAS-Cog): Modifications and Responsiveness in Pre-Dementia Populations. A Narrative Review. *J. Alzheimers Dis.* 2018; 63: 423–44. doi:10.3233/JAD-170991
19. Graham D.P., Cully J.A., Snow A.L., et al. The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale: normative data for older adult controls. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2004; 18: 236–40.
20. Borson S., Scanlan J., Brush M., et al. The Mini-Cog: a cognitive “vital signs” measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2000; 15: 1021–7. doi:10.1002/1099-1166(200011)15:11<1021::AID-GPS234>3.0.CO;2-6
21. Chen Y.J., Deutsch G., Satya R., et al. A semi-quantitative method for correlating brain disease groups with normal controls using SPECT: Alzheimer's disease versus vascular dementia. *Comput. Med. Imaging Graph.* 2013; 37: 40–7. doi:10.1016/j.compmedimag.2012.11.001
22. Chandra A., Dervenoulas G., Politis M. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J. Neurol.* 2019; 266: 1293–302. doi:10.1007/s00415-018-9016-3
23. Duara R., Grady C., Haxby J., et al. Positron emission tomography in Alzheimer's disease. *Neurology.* 1986; 36: 879–879. doi:10.1212/WNL.36.7.879
24. Guzman-Martinez L., Maccioni R.B., Farías G.A., et al. Biomarkers for Alzheimer's Disease. *Curr. Alzheimer Res.* 2019; 16: 518–28. doi:10.2174/1567205016666190517121140
25. Porsteinsson A.P., Isaacson R.S., Knox S., et al. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2021; 1–16. doi:10.14283/jpad.2021.23

26. Blennow K., Zetterberg H. The Past and the Future of Alzheimer's Disease Fluid Biomarkers. *J. Alzheimers Dis.* 2018; 62: 1125–40. doi:10.3233/JAD-170773
27. McGrowder D.A., Miller F., Vaz K., et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *Brain Sci.* 2021; 11: 215. doi:10.3390/brainsci11020215
28. Lobzin V.Yu., Maltsev D.S., Strumentova E.S., et al. Ophthalmological markers of Alzheimer's disease. *Med. Alph.* 2022; : 47–53. doi:10.33667/2078-5631-2022-1-47-53
29. Patton N., Aslam T., MacGillivray T., et al. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J. Anat.* 2005; 206: 319–48. doi:10.1111/j.1469-7580.2005.00395.x
30. Morin P.J., Abraham C.R., Amaratunga A., et al. Amyloid Precursor Protein Is Synthesized by Retinal Ganglion Cells, Rapidly Transported to the Optic Nerve Plasma Membrane and Nerve Terminals, and Metabolized. *J. Neurochem.* 1993; 61: 464–73. doi:10.1111/j.1471-4159.1993.tb02147.x
31. Li L., Luo J., Chen D., et al. BACE1 in the retina: a sensitive biomarker for monitoring early pathological changes in Alzheimer's disease. *Neural Regen. Res.* 2016; 11: 447. doi:10.4103/1673-5374.179057
32. Aumann S., Donner S., Fischer J., et al. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. In: Bille JF, editor. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology*. Cham: Springer International Publishing; 2019. page 59–85. doi:10.1007/978-3-030-16638-0_3
33. Chiasseu M., Alarcon-Martinez L., Belforte N., et al. Tau accumulation in the retina promotes early neuronal dysfunction and precedes brain pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.* 2017; 12: 58. doi:10.1186/s13024-017-0199-3

34. Blanks J.C., Torigoe Y., Hinton D.R., et al. Retinal pathology in Alzheimer's disease. I. Ganglion cell loss in foveal/parafoveal retina. *Neurobiol. Aging*. 1996; 17: 377–84. doi:10.1016/0197-4580(96)00010-3
35. Gupta V.K., Chitranshi N., Gupta V.B., et al. Amyloid β accumulation and inner retinal degenerative changes in Alzheimer's disease transgenic mouse. *Neurosci. Lett*. 2016; 623: 52–6. doi:10.1016/j.neulet.2016.04.059
36. Koronyo Y., Biggs D., Barron E., et al. Retinal amyloid pathology and proof-of-concept imaging trial in Alzheimer's disease. *JCI Insight*. 2017; 2: e93621. doi:10.1172/jci.insight.93621
37. Duyckaerts C., Delatour B., Potier M.C. Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol. (Berl.)*. 2009; 118: 5–36. doi:10.1007/s00401-009-0532-1
38. Gilmore G.C., Wenk H.E., Naylor L.A., et al. Motion Perception and Alzheimer's Disease. *J. Gerontol*. 1994; 49: P52–7. doi:10.1093/geronj/49.2.P52
39. Risacher S.L., WuDunn D., Pepin S.M., et al. Visual contrast sensitivity in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and older adults with cognitive complaints. *Neurobiol. Aging*. 2013; 34: 1133–44. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.08.007
40. Ukalovic K., Cao S., Lee S., et al. Drusen in the Peripheral Retina of the Alzheimer's Eye. *Curr. Alzheimer Res*. 2018; 15: 743–50. doi:10.2174/1567205015666180123122637
41. Bell R.D., Zlokovic B.V. Neurovascular mechanisms and blood–brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol. (Berl.)*. 2009; 118: 103–13. doi:10.1007/s00401-009-0522-3
42. Blanks J.C., Schmidt S.Y., Torigoe Y., et al. Retinal pathology in Alzheimer's disease. II. Regional neuron loss and glial changes in GCL. *Neurobiol. Aging*. 1996; 17: 385–95. doi:10.1016/0197-4580(96)00009-7

43. Boyle P.A., Yu L., Nag S., et al. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive outcomes in community-based older persons. *Neurology*. 2015; 85: 1930–6. doi:10.1212/WNL.0000000000002175
44. Cunha-Vaz J., Bernardes R., Lobo C. Blood-Retinal Barrier. *Eur. J. Ophthalmol.* 2011; 21: 3–9. doi:10.5301/EJO.2010.6049
45. Den Haan J., Morrema T.H.J., Verbraak F.D., et al. Amyloid-beta and phosphorylated tau in post-mortem Alzheimer's disease retinas. *Acta Neuropathol. Commun.* 2018; 6: 147. doi:10.1186/s40478-018-0650-x
46. Koronyo Y., Rentsendorj A., Mirzaei N., et al. Retinal pathological features and proteome signatures of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol. (Berl.)*. 2023; 145: 409–38. doi:10.1007/s00401-023-02548-2
47. Shi H., Koronyo Y., Rentsendorj A., et al. Identification of early pericyte loss and vascular amyloidosis in Alzheimer's disease retina. *Acta Neuropathol. (Berl.)*. 2020; 139: 813–36. doi:10.1007/s00401-020-02134-w
48. Alexandrov P.N., Pogue A., Bhattacharjee S., et al. Retinal amyloid peptides and complement factor H in transgenic models of Alzheimer's disease. *NeuroReport*. 2011; 22: 623–7. doi:10.1097/WNR.0b013e3283497334
49. More S.S., Beach J.M., McClelland C., et al. In Vivo Assessment of Retinal Biomarkers by Hyperspectral Imaging: Early Detection of Alzheimer's Disease. *ACS Chem. Neurosci.* 2019; 10: 4492–501. doi:10.1021/acscchemneuro.9b00331
50. Harrison I.F., Whitaker R., Bertelli P.M., et al. Optic nerve thinning and neurosensory retinal degeneration in the rTg4510 mouse model of frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol. Commun.* 2019; 7: 4. doi:10.1186/s40478-018-0654-6
51. Walkiewicz G., Ronisz A., Van Ginderdeuren R., et al. Primary retinal tauopathy: A tauopathy with a distinct molecular pattern. *Alzheimers Dement.* 2024; 20: 330–40. doi:10.1002/alz.13424
52. Ashraf G., McGuinness M., Khan M.A., et al. Retinal imaging biomarkers of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of studies using brain

amyloid beta status for case definition. *Alzheimers Dement. Diagn. Assess. Dis. Monit.* 2023; 15: e12421. doi:10.1002/dad2.12421

53. Berisha F., Feke G.T., Trempe C.L., et al. Retinal Abnormalities in Early Alzheimer's Disease. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* 2007; 48: 2285. doi:10.1167/iovs.06-1029

54. Armstrong R.A. Visual Field Defects in Alzheimer's Disease Patients May Reflect Differential Pathology in the Primary Visual Cortex. *Optom. Vis. Sci.* 1996; 73: 677–82. doi:10.1097/00006324-199611000-00001

55. Guliyeva R.N. Assessment of changes in the retina of patients with Alzheimer's disease. *Vestn. Oftalmol.* 2020; 136: 74. doi:10.17116/oftalma202013603174

56. Bayhan H.A., Aslan Bayhan S., Celikbilek A., et al. Evaluation of the chorioretinal thickness changes in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2015; 43: 145–51. doi:10.1111/ceo.12386

57. Ascaso F.J., Cruz N., Modrego P.J., et al. Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an optical coherence tomography study. *J. Neurol.* 2014; 261: 1522–30. doi:10.1007/s00415-014-7374-z

58. Gao L., Liu Y., Li X., et al. Abnormal retinal nerve fiber layer thickness and macula lutea in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2015; 60: 162–7. doi:10.1016/j.archger.2014.10.011

59. Polo V., Garcia-Martin E., Bambo M.P., et al. Reliability and validity of Cirrus and Spectralis optical coherence tomography for detecting retinal atrophy in Alzheimer's disease. *Eye.* 2014; 28: 680–90. doi:10.1038/eye.2014.51