

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

## НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕТЧАТКИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Федотова Е.Ю., Полькина Н.В., Михайлова Е.Н., Иллариошкин С.Н.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

### Резюме

При болезни Паркинсона (БП) показаны определенные структурные изменения сетчатки, визуализируемые с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ). Среди них основное внимание привлекают атрофические изменения слоя нервных волокон сетчатки (СНВС). При этом диагностическая значимость метода ОКТ при БП до сих пор остается спорной.

**Цель исследования:** исследовать толщину СНВС при БП с последующим определением значимости метода ОКТ для диагностики заболевания.

**Материал и методы.** У пациентов с БП ( $n = 24$ ) и в контрольной группе ( $n = 20$ ) с помощью ОКТ была исследована толщина СНВС — средняя, в квадрантах и в 10 секторах.

**Результаты.** У пациентов с БП выявлено истончение СНВС в нижнем квадранте по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,009$ ). Чувствительность и специфичность метода составили соответственно 56% и 82%. Толщина СНВС не была связана со стороной паркинсонической симптоматики, длительностью или тяжестью заболевания. В контрольной группе и у пациентов с БП отмечена связь толщины СНВС с возрастом.

**Заключение.** БП характеризуется атрофическими изменениями сетчатки в виде истончения СНВС в нижнем квадранте, что подтверждает системность нейродегенеративной патологии при данном заболевании, выходящей за пределы черной субстанции и вещества головного мозга. При этом толщина СНВС показала ограниченную диагностическую значимость для выявления случаев данного заболевания.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; оптическая когерентная томография; слой нервных волокон сетчатки; нейродегенерация

**Для цитирования:** Федотова Е.Ю., Полькина Н.В., Михайлова Е.Н., Иллариошкин С.Н. Нейродегенеративные изменения сетчатки при болезни Паркинсона. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(6):29–34. DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-6-29-34

**Для корреспонденции:** Федотова Е.Ю. — e-mail: ekfedotova@gmail.com

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ № 19-15-00320

### Информация об авторах

Федотова Е.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>, e-mail: ekfedotova@gmail.com

Полькина Н.В., e-mail: polkina@neurology.ru

Михайлова Е.Н., e-mail: katymich55@gmail.com

Иллариошкин С.Н., <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>, e-mail: snillario@gmail.com

## NEURODEGENERATIVE CHANGES OF RETINA IN PARKINSON DISEASE

Fedotova E. Yu., Polkina N. V., Mikhailova E. N., Illarioshkin S. N.

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

### Abstract

In Parkinson's disease (PD), some structural changes in the retina have been shown using optical coherence tomography (OCT). Among them most attractive are atrophic changes in retinal nerve fiber layer (RNFL). However, diagnostic significance of the OCT method in PD remains debatable.

**Objective:** to investigate a thickness of RNFL in Parkinson's disease patients and to determine the significance of the OCT method in the PD diagnostics.

**Materials and methods.** In PD patients ( $n = 24$ ) and in a control group ( $n = 20$ ) OCT was used to study the thickness of RNFL — average, in quadrants and in 10 sectors.

**Results.** In patients with PD thinning of RNFL in the inferior quadrant was revealed ( $p = 0.009$ ). The sensitivity and specificity of the method were 56% and 82%, respectively. The thickness of RNFL was not associated with parkinsonian symptoms asymmetry, duration and severity of the disease. In the control group and in PD patients, there was a relationship between the RNFL thickness and age.

**Conclusion.** PD is characterized by atrophic changes in the retina in the form of thinning of RNFL in the inferior quadrant, which confirms the systemic nature of neurodegenerative pathology in this disease going beyond the substantia nigra and brain tissue. At the same time, the thickness of RNFL showed limited diagnostic value for detecting PD cases.

**Key words:** Parkinson disease; optical coherent tomography; retinal nerve fiber layer; neurodegeneration

**For citation:** Fedotova E. Yu., Polkina N. V., Mikhailova E. N., Illarioshkin S. N. Neurodegenerative changes of retina in Parkinson disease. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2021;26(6):29–34. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-6-29-34

**For correspondence:** Fedotova Ekaterina Yu. — Dr. of Medical Sciences, Head of the 5th Neurologic Department, Research Center of Neurology, e-mail: ekfedotova@gmail.com

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgements.** The work was carried out with the financial support of the RGNF grant No. 19-15-00320

**Information about authors**

Fedotova E.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>, e-mail: [ekfedotova@gmail.com](mailto:ekfedotova@gmail.com)

Polkina N.V., e-mail: [polkina@neurology.ru](mailto:polkina@neurology.ru)

Mikhailova E.N., e-mail: [katymich55@gmail.com](mailto:katymich55@gmail.com)

Illarionov S.N., <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>, e-mail: [snillario@gmail.com](mailto:snillario@gmail.com)

Received 24.01.2021

Accepted 11.04.2021

**Сокращения:** БП — болезнь Паркинсона; ВрхК — верхний квадрант; ВсчК — височный квадрант; НжК — нижний квадрант; НзК — назальный квадрант; ОКТ — оптическая когерентная томография; СНВС — слой нервных волокон сетчатки.

**Введение.** Зрительная дисфункция при болезни Паркинсона (БП) — известное явление. Нечеткость зрения, уменьшение контрастной чувствительности, ослабление цветового восприятия связывают с нейродегенеративными изменениями и уменьшением уровня дофамина в различных отделах зрительной системы, в том числе в амакриновых клетках сетчатки, участвующих в организации рецептивных полей. Патоморфологические исследования показывают сниженный уровень дофамина и отложения альфа-синуклеина в сетчатке при БП [1, 2]. Помимо общего альфа-синуклеина, в сетчатке выявлен специфичный маркер заболевания — синуклеин, фосфорилированный по 129-й аминокислоте [3]. Описаны также изменения в сетчатке у больных деменцией с тельцами Леви, которые свидетельствуют о развитии специфической ретинопатии при заболеваниях спектра синуклеинопатий [4].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) является достаточно точным методом прижизненной визуализации сетчатки и ее структурных слоев. С помощью ОКТ при БП показаны различные структурные изменения сетчатки, прежде всего, истончение слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), который состоит из аксонов ганглиозных клеток, собирающихся вместе в зрительный нерв [5, 6]. Подобные изменения впервые были описаны в 2004 г., однако до сих пор ведутся споры о диагностической значимости метода ОКТ при БП [7]. Кроме истончения СНВС при БП наблюдаются уменьшение толщины слоя ганглиозных клеток в области желтого пятна [8], уменьшение общего объема и общей толщины сетчатки [9], изменения в геометрии центральной ямки [10]. С усовершенствованием разрешающей способности оборудования и разработкой новых протоколов обследования стала возможной автоматическая сегментация на различные слои в области макулы и фовеальной области [11]. Так, например, было показано, что для БП характерно истончение слоя фоторецепторов в области желтого пятна [12]. Тем не менее диагностическая

роль данного метода при БП остается не до конца ясной.

**Цель исследования:** исследовать толщину СНВС при БП с последующим определением значимости метода ОКТ для диагностики заболевания.

**Материал и методы.** В исследование вошли 24 пациента, страдающих БП. Диагноз ставился согласно критериям Parkinson's Disease Society Brain Bank [13]. При этом в расчетах учитывались 45 томограмм глаз (а не 48), поскольку у троих больных оценивался только один глаз из-за неудовлетворительного качества полученных томограмм другого глаза. Средний возраст на момент обследования в группе БП составил  $56,9 \pm 9,9$  года. Соотношение мужчин и женщин — 14/10. Средняя длительность заболевания —  $6,6 \pm 5,9$  года. Тяжесть заболевания по стадиям шкалы Hoehn–Yahr составила  $2,2 \pm 1,0$ . Каждый обследуемый прошел предварительный осмотр окулиста для исключения значимой офтальмологической патологии (глаукома, возрастная дегенерация сетчатки и др.), способной исказить получаемые результаты.

Контрольную группу составили 20 обследованных, у каждого из них учитывались обе томограммы — для правого и левого глаза. Группа контроля была сопоставима по возрасту и полу с группой БП. Средний возраст в контрольной группе составил  $50,4 \pm 12,2$  года ( $p > 0,05$ ). Соотношение мужчин и женщин — 8/12.

ОКТ проводилась на аппарате SOCT Copernicus HR (ОСТОПОЛ Technology) с использованием протокола для оценки СНВС в перипапиллярной области. Диаметр кольца, равноудаленного от диска зрительного нерва, составил 2,4 мм, ширина кольца — 0,4 мм. Толщина СНВС оценивалась в микрометрах в четырех квадрантах: височном, верхнем, назальном и нижнем, а также в 10 секторах: темпоральном, среднем и назальном секторах верхнего квадранта, верхнем и нижнем секторах назального квадранта, назальном, среднем и темпоральном секторах нижнего квадранта, нижнем и верхнем секторах височного квадранта. При обследовании проводились реконструкция глазного дна, построение карты толщины СНВС, расчет параметров диска зрительного нерва, построение графика толщины СНВС вокруг диска с наложением на нормальные значения, расчет общей средней толщины СНВС,

Таблица 1

Толщина слоя нервных волокон сетчатки в квадрантах в группе больных с болезнью Паркинсона и в контрольной группе

Квадрант	Контрольная группа	Группа БП	<i>p</i> (U)
Верхний квадрант (ВрхК), мкм	115,0 ± 17,5	118,8 ± 20,8	0,441
Назальный квадрант (НзК), мкм	75,3 ± 10,1	77,0 ± 13,1	0,350
Нижний квадрант (НжК), мкм	<b>128,4 ± 13,8</b>	<b>120,7 ± 13,2</b>	<b>0,009*</b>
Височный квадрант (ВсчК), мкм	61,9 ± 8,6	66,6 ± 18,3	0,657

Примечание: \* — статистически значимое различие между группами (при уровне значимости с поправкой Бонферрони  $p < 0,0125$ ).

Table 1

The thickness of the retinal nerve fiber layer in quadrants in the group of patients with Parkinson's disease and in the control group.

Quadrant	Control group	PD group	<i>p</i> (U)
Superior quadrant (SQ), $\mu\text{m}$	115.0 ± 17.5	118.8 ± 20.8	0.441
Nasal quadrant (NQ), $\mu\text{m}$	75.3 ± 10.1	77.0 ± 13.1	0.350
Inferior quadrant (IQ), $\mu\text{m}$	<b>128.4 ± 13.8</b>	<b>120.7 ± 13.2</b>	<b>0.009*</b>
Temporal quadrant (TQ), $\mu\text{m}$	61.9 ± 8.6	66.6 ± 18.3	0.657

Note: \* — statistically significant difference between groups (at the level of significance with the Bonferroni correction  $p < 0.0125$ ).

Таблица 2

Толщина слоя нервных волокон сетчатки в секторах в группе больных с болезнью Паркинсона и в контрольной группе.

Сектор	Контрольная группа	Группа БП	<i>p</i> (U)
1 — Средний сектор ВрхК, мкм	123,9 ± 25,3	125,3 ± 23,1	0,563
2 — Назальный сектор ВрхК, мкм	118,4 ± 21,9	119,6 ± 18,8	0,850
3 — Верхний сектор НзК, мкм	78,1 ± 13,4	82,3 ± 14,9	0,229
4 — Нижний сектор НзК, мкм	70,9 ± 11,0	74,4 ± 12,9	0,269
5 — Назальный сектор НжК, мкм	120,3 ± 17,9	110,5 ± 20,4	0,015
6 — Средний сектор НжК, мкм	158,6 ± 28,0	144,9 ± 22,6	0,011
7 — Височный сектор НжК, мкм	99,1 ± 19,1	96,8 ± 16,9	0,458
8 — Нижний сектор ВсчК, мкм	55,3 ± 8,7	56,0 ± 8,9	0,981
9 — Верхний сектор ВсчК, мкм	67,7 ± 10,1	68,6 ± 13,1	0,956
10 — Височный сектор ВрхК, мкм	102,8 ± 20,2	104,2 ± 21,6	0,617

Примечание: уровень значимости с поправкой Бонферрони  $p < 0,005$ .

Table 2

The thickness of the retinal nerve fiber layer in sectors in the group of patients with Parkinson's disease and in the control group.

Sector	Control group	PD group	<i>p</i> (U)
1 — Central sector of SQ, $\mu\text{m}$	123.9 ± 25.3	125.3 ± 23.1	0.563
2 — Nasal sector of SQ, $\mu\text{m}$	118.4 ± 21.9	119.6 ± 18.8	0.850
3 — Superior sector of NQ, $\mu\text{m}$	78.1 ± 13.4	82.3 ± 14.9	0.229
4 — Inferior sector of NQ, $\mu\text{m}$	70.9 ± 11.0	74.4 ± 12.9	0.269
5 — Nasal sector of IQ, $\mu\text{m}$	120.3 ± 17.9	110.5 ± 20.4	0.015
6 — Central sector of IQ, $\mu\text{m}$	158.6 ± 28.0	144.9 ± 22.6	0.011
7 — Temporal sector of IQ, $\mu\text{m}$	99.1 ± 19.1	96.8 ± 16.9	0.458
8 — Inferior sector of TQ, $\mu\text{m}$	55.3 ± 8.7	56.0 ± 8.9	0.981
9 — Superior sector of TQ, $\mu\text{m}$	67.7 ± 10.1	68.6 ± 13.1	0.956
10 — Temporal sector of SQ, $\mu\text{m}$	102.8 ± 20.2	104.2 ± 21.6	0.617

Note: the level of significance with the Bonferroni correction  $p < 0.005$ .

а также толщины СНВС для каждого квадранта и сектора. На рис. 1 приведен пример полученной томограммы.

Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 13.3. В работе использовались критерии Манна–Уитни, Фишера, коэффициент корреляции Спирмена, ROC-анализ. Уровень значимости принимался равным 0,05. При множественных сравнениях использовалась поправка Бонферрони.

**Результаты.** Средняя толщина СНВС в контрольной группе составила 102,2 ± 9,8 мкм, у больных с БП — 102,0 ± 10,0 мкм, группы статистически

значимо не различались по данному показателю ( $p$  (U) = 0,76).

В табл. 1 представлены средние значения толщины СНВС по квадрантам, в табл. 2 — по секторам. Группы отличались статистически значимо только по толщине СНВС в нижнем квадранте — в группе БП она была значимо меньше (см. табл. 1).

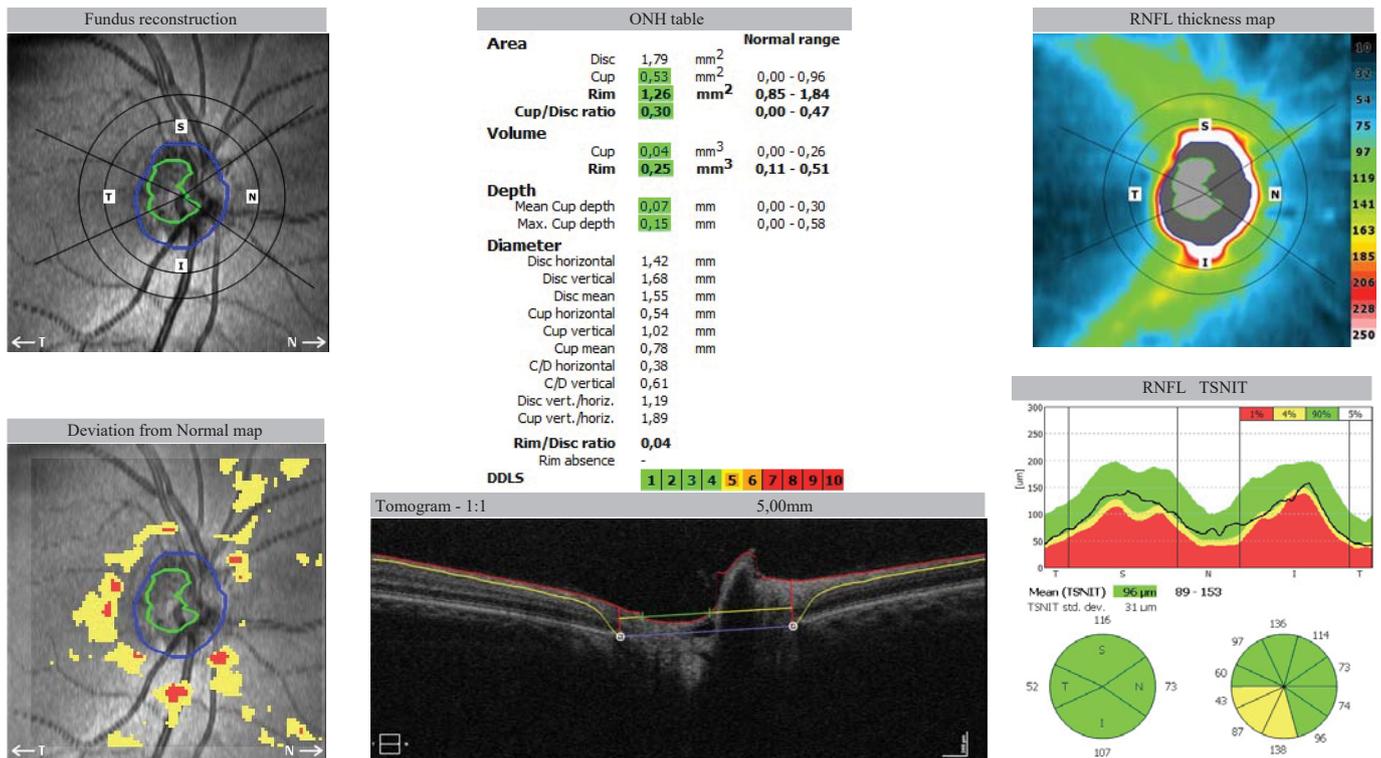
Для ROC-анализа был взят нижний квадрант сетчатки. Площадь под кривой составила 0,671, патологическими значениями признаны значения толщины СНВС в данном квадранте ≤ 116 мкм, при этом чувствительность и специфичность метода составили соответственно 56% и 82%. При указанном

разграничительном значении встречаемость патологического истончения СНВС в нижнем квадранте в контрольной группе составила 30% (6/20), а в группе БП — 70,8% (17/24).

Исследована взаимосвязь сторонности клинической картины БП со сторонностью атрофических изменений сетчатки по данным ОКТ. Среди томограмм были выбраны только те, на которых по межкожурной асимметрии разница между правым и левым глазом составила более 3 мкм по толщине СНВС, и максимальное из этих значений соответствовало критерию патологического истончения, то есть

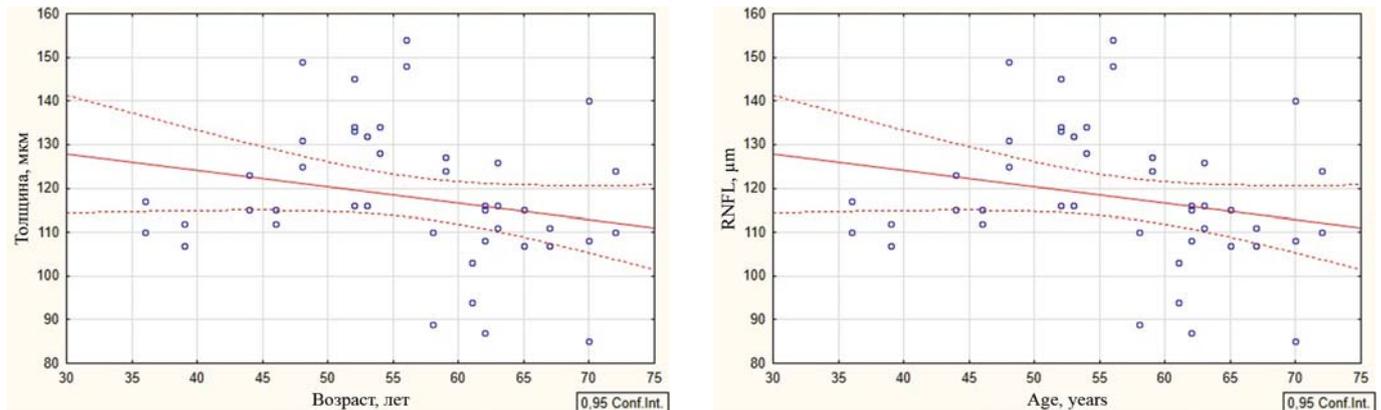
толщина СНВС была 116 мкм и менее. При проведении анализа взаимосвязи между сопоставляемыми показателями не выявлено ( $p(F) = 0,597$ ).

При исследовании корреляционных связей возраста с параметрами ОКТ в контрольной группе выявлена обратная связь между возрастом и толщиной СНВС в нижнем квадранте ( $r = -0,443, p < 0,05$ ), в среднем ( $r = -0,420, p < 0,05$ ) и височном ( $r = -0,449, p < 0,05$ ) секторах нижнего квадранта, а также в среднем ( $r = -0,340, p < 0,05$ ) и височном ( $r = -0,334, p < 0,05$ ) секторах верхнего квадранта. В группе БП также выявлена обратная связь между



**Рис. 1.** Пример томограммы, полученной с помощью ОКТ, у пациентки с БП. В левой части — реконструкция глазного дна с картой отклонений от нормальных значений. В центральной части — томограмма с индивидуальными значениями измеряемых показателей. В правой части — карта толщины СНВС с сопоставлением с нормальными значениями и расчетом толщины СНВС в каждом квадранте и секторе

**Fig. 1.** An example of a tomogram obtained using OCT in a patient with PD. On the left — fundus reconstruction with a map of deviations from normal values. In the middle part — a tomogram with individual values of measured parameters. On the right side — map of RNFL thickness with reference to normal values and calculation of RNFL thickness in each quadrant and sector



**Рис. 2.** Взаимосвязь толщины СНВС в нижнем квадранте с возрастом в группе БП

**Fig. 2.** Association between RNFL thickness in inferior quadrant and age in PD group

возрастом и толщиной СНВС в нижнем квадранте ( $r = -0,327, p < 0,05$ ) (рис. 2). Корреляций между длительностью заболевания в группе БП и тяжестью состояния по шкале Hoehn–Yahr с параметрами ОКТ выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

**Обсуждение.** В настоящей работе при сравнении БП с контрольной группой из всех параметров, полученных по ОКТ (средняя толщина СНВС в перипапиллярной области, толщина по квадрантам и секторам), выявлено истончение СНВС только в нижнем квадранте. Эти данные соответствуют результатам, полученным в метаанализе 13 исследований, который подтвердил уменьшение средней толщины СНВС при БП, а также выявил истончение преимущественно в области нижнего квадранта, в меньшей степени — височного и верхнего и еще в меньшей степени — назального [14]. Подобные результаты с указанием на истончение СНВС в нижнем квадранте при БП были продемонстрированы в других последующих метаанализах [15, 16].

С другой стороны, в ряде проведенных исследований существенных изменений толщины СНВС при БП обнаружено не было [17–20]. В нашей работе, несмотря на статистически значимое различие между группой БП и контрольной группой, проведенный ROC-анализ свидетельствует о посредственной диагностической значимости данной методики (площадь под ROC-кривой невелика, при этом показана низкая чувствительность при относительно хорошей специфичности).

В нашем исследовании не выявлено связи стороны истончения СНВС с асимметрией клинической картины БП. В других исследованиях была показана связь истончения височных областей сетчатки с контралатеральными проявлениями БП, а также истончение СНВС в верхнем квадранте сетчатки глаза на стороне, ипсилатеральной паркинсонической симптоматике [21, 22].

Согласно полученным нами данным, с возрастом в контрольной группе происходит истончение СНВС в верхнем и нижнем квадранте, а в группе БП — в нижнем квадранте. Истончение СНВС с возрастом обычно связывают, помимо инволютивных изменений сетчатки, с увеличением распространенности у пожилых лиц глаукомы, различных заболеваний сетчатки и, возможно, с сопутствующей артериальной гипертензией. Также на СНВС влияет аксиальная длина глаза [22, 23]. В нашем исследовании группа контроля и группа БП были сопоставимы по возрасту, и все пациенты проходили тщательный офтальмологический осмотр для исключения других причин, искажающих результаты ОКТ.

Согласно ряду исследований, истончение перипапиллярного СНВС коррелирует с тяжестью БП и длительностью заболевания [24, 25]. Показано, что толщина СНВС при БП прогрессивно уменьшается с течением времени (при длительности периода наблюдения 2,5 года) [26]. Истончение СНВС может наблюдаться уже на продромальной стадии БП: у пациентов с нарушениями поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз, предположительно

находящимися на продромальной стадии БП, выявлено истончение СНВС, но в меньшей степени, чем у пациентов на моторной стадии БП [27]. Однако в нашем исследовании связи параметров ОКТ с длительностью и тяжестью заболевания выявлено не было, что, по-видимому, требует продолжения этой работы на более репрезентативной группе больных и в течение более продолжительного периода наблюдения.

**Заключение.** Структурные атрофические изменения сетчатки при БП подтверждают системность нейродегенеративной альфа-синуклеиновой патологии при данном заболевании, выходящей за пределы черной субстанции и вещества головного мозга. Несмотря на статистически значимое истончение СНВС при БП, методика ОКТ имеет ограниченную диагностическую значимость.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-15-00320.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nguyen-Legros J. Functional neuroarchitecture of the retina: hypothesis on the dysfunction of retinal dopaminergic circuitry in Parkinson's disease. *Surg Radiol Anat.* 1988;10(2):137–144. <https://doi.org/10.1007/BF02307822>
2. Bodis-Wollner I., Kozlowski P.B., Glazman S., Miri S.  $\alpha$ -synuclein in the inner retina in parkinson disease. *Ann Neurol.* 2014;75(6):964–966. <https://doi.org/10.1002/ana.24182>
3. Beach T.G., Carew J., Serrano G., Adler C.H., Shill H.A., Sue L.I., Sabbagh M.N., Akiyama H., Cuenca N. Arizona Parkinson's Disease Consortium. Phosphorylated  $\alpha$ -synuclein-immunoreactive retinal neuronal elements in Parkinson's disease subjects. *Neurosci Lett.* 2014;571:34–38. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.04.027>
4. Devos D., Tir M., Maurage C.A., Waucquier N., Defebvre L., Defoort-Dhellemmes S., Destée A. ERG and anatomical abnormalities suggesting retinopathy in dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2005;65(7):1107–1110. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000178896.44905.33>
5. Литвиненко И.В., Бойко Э.В., Куликов А.Н., Дынин П.С., Труфанов А.Г., Мальцев Д.С., Юрин А.А. Взаимосвязь зрительно-пространственных нарушений при болезни Паркинсона с толщиной сетчатки глаза и коры головного мозга. *Ann. клин. эксперим. неврологии.* 2016;10(2):11–16. [Litvinenko I.V., Boyko E.V., Kulikov A.N., Dynin P.S., Trufanov A.G., Maltsev D.S., Yurin A.A. The relationship between visuospatial disorders in Parkinson's disease and thickness of retina and cortex. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2016;10(2):11–16. (Russian)]. <https://doi.org/10.17816/psaic66>
6. Doustar J., Torbati T., Black K.L., Koronyo Y., Koronyo-Hamaoui M. Optical Coherence Tomography in Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *Front Neurol.* 2017;8:701. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00701>
7. Inzelberg R., Ramirez J.A., Nisipeanu P., Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res.* 2004;44(24):2793–2797. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2004.06.009>
8. Polo V., Satue M., Rodrigo M.J., Otin S., Alarcia R., Bambo M.P., Fuertes M.I., Larrosa J.M., Pablo L.E., Garcia-Martin E. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Parkinson's disease: an observational cross-sectional study. *BMJ Open.* 2016;6(5):e009658. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009658>

9. Miri S., Glazman S., Mylin L., Bodis-Wollner I. A combination of retinal morphology and visual electrophysiology testing increases diagnostic yield in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;S1:S134 — 137. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.015>
10. Slotnick S., Ding Y., Glazman S., Durbin M., Miri S., Selensnick I., Sherman J., Bodis-Wollner I. A novel retinal biomarker for Parkinson's disease: Quantifying the foveal pit with optical coherence tomography. *Mov Disord.* 2015;30(12):1692–1695. <https://doi.org/10.1002/mds.26411>
11. Schneider M., Müller H.P., Lauda F., Tumani H., Ludolph A.C., Kassubek J., Pinkhardt E.H. Retinal single-layer analysis in Parkinsonian syndromes: an optical coherence tomography study. *J Neural Transm (Vienna).* 2014;121(1):41–47. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1072-3>
12. Roth N.M., Saidha S., Zimmermann H., Brandt AU., Isensee J., Benkhellouf-Rutkowska A., Dornauer M., Kühn A.A., Müller T., Calabresi P.A., Paul F. Photoreceptor layer thinning in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(9):1163–1170. <https://doi.org/10.1002/mds.25896>
13. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55(3):181–184. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>
14. Yu J.G., Feng Y.F., Xiang Y., Huang J.H., Savini G., Parisi V., Yang W.J., Fu X.A. Retinal nerve fiber layer thickness changes in Parkinson disease: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(1):e85718. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085718>
15. Chrysou A., Jansonius N.M., van Laar T. Retinal layers in Parkinson's disease: A meta-analysis of spectral-domain optical coherence tomography studies. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;64:40–49. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.04.023>
16. Huang L., Wang C., Wang W., Wang Y., Zhang R. The specific pattern of retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2021;268(11):4023–4032. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10094-0>
17. Archibald N.K., Clarke M.P., Mosimann U.P., Burn D.J. Retinal thickness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(6):431–436. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.03.004>
18. Cubo E., López Peña M.J., Diez-Feijo Varela E., Pérez Gil O., García Gutiérrez P., Araus González E., Prieto Tedejo R., Mariscal Pérez N., Armesto D. Lack of association of morphologic and functional retinal changes with motor and non-motor symptoms severity in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2014;121(2):139–145. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1093-y>
19. Mailankody P., Battu R., Khanna A., Lenka A., Yadav R., Pal P.K. Optical coherence tomography as a tool to evaluate retinal changes in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(10):1164–1169. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.08.002>
20. Nowacka B., Lubiński W., Honczarenko K., Potemkowski A., Safranow K. Bioelectrical function and structural assessment of the retina in patients with early stages of Parkinson's disease (PD). *Doc Ophthalmol.* 2015;131(2):95–104. <https://doi.org/10.1007/s10633-015-9503-0>
21. La Morgia C., Barboni P., Rizzo G., Carbonelli M., Savini G., Scaglione C., Capellari S., Bonazza S., Giannoccaro M.P., Calandra-Buonaura G., Liguori R., Cortelli P., Martinelli P., Baruzzi A., Carelli V. Loss of temporal retinal nerve fibers in Parkinson disease: a mitochondrial pattern? *Eur J Neurol.* 2013;20(1):198–201. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03701.x>
22. Matlach J., Wagner M., Malzahn U., Schmidtmann I., Steigerwald F., Musacchio T., Volkman J., Grehn F., Göbel W., Klebe S. Retinal changes in Parkinson's disease and glaucoma. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;56:41–46. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.06.016>
23. Ferro Desideri L., Barra F., Ferrero S. Systemic and intraocular factors related to retinal thickness variations in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;61:234–235. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.11.004>
24. Jiménez B., Ascaso F.J., Cristóbal J.A., López del Val J. Development of a prediction formula of Parkinson disease severity by optical coherence tomography. *Mov Disord.* 2014;29(1):68–74. <https://doi.org/10.1002/mds.25747>
25. Garcia-Martin E., Rodriguez-Mena D., Satue M., Almarcegui C., Dolz I., Alarcia R., Seral M., Polo V., Larrosa J.M., Pablo L.E. Electrophysiology and optical coherence tomography to evaluate Parkinson disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(2):696–705. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13062>
26. Ma L.J., Xu L.L., Mao C.J., Fu Y.T., Ji X.Y., Shen Y., Chen J., Yang Y.P., Liu C.F. Progressive Changes in the Retinal Structure of Patients with Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(1):85–92. <https://doi.org/10.3233/JPD-171184>
27. Rascunà C., Cicero C.E., Chisari C.G., Russo A., Giuliano L., Castellino N., Terravecchia C., Grillo M., Longo A., Avitabile T., Zappia M., Reibaldi M., Nicoletti A. Retinal thickness and microvascular pathway in Idiopathic Rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021;88:40–45. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.05.031>