

NOTE INTERDISCIPLINAIRE DE SYNTHÈSE

Structures rétinienne nerveuses et vasculaires : des biomarqueurs des structures cérébrales ?

Par Sara Cristina Lima Rebouças

Sous la direction de Catherine HELMER
et codirection de Cécile DELCOURT

ÉCOLE DOCTORALE SOCIÉTÉ, POLITIQUE, SANTÉ PUBLIQUE,
UNIVERSITÉ DE BORDEAUX,
INSERM, UMR1219, BORDEAUX POPULATION HEALTH

Thèse préparée dans le cadre du Réseau doctoral en Santé Publique animé par l'EHESP
et dans le cadre du programme *Digital Public Health*

Résumé

L'œil et le système nerveux central sont anatomiquement reliés, en raison de leur origine embryologique commune. La rétine et du cerveau partagent ainsi une concordance structurelle et fonctionnelle ; la rétine pourrait constituer une « fenêtre » pour visualiser le cerveau. Au niveau rétinien, deux types de structures peuvent être visualisées : les structures nerveuses, notamment les couches rétinienne, et la microvascularisation rétinienne.

Dans cette thèse, nous avons testé l'hypothèse que des changements au niveau rétinien pourraient refléter des changements au niveau cérébral ; ces atteintes cérébrales peuvent être évaluées grâce à l'imagerie cérébrale ou par les signes cliniques qu'elles entraînent comme la survenue d'une démence. Afin de tester notre hypothèse, nous avons dans un premier temps examiné les associations entre l'épaisseur des couches nerveuses rétinienne et les paramètres d'imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM) dans une population de jeunes adultes sans pathologie connue. Ensuite, chez des sujets âgés de la population générale, nous avons analysé les associations entre la survenue d'une démence et i) l'épaisseur des couches nerveuses rétinienne d'une part ; ii) et la microvascularisation rétinienne d'autre part.

De manière générale, nos résultats suggèrent que l'imagerie rétinienne pourrait fournir des informations pour l'étude du cerveau, que ce soit pour refléter les structures cérébrales observables en imagerie cérébrale ou en lien avec la démence. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires afin de mieux comprendre les relations entre les structures rétinienne et cérébrales, et afin de préciser dans quelle mesure les structures rétinienne pourraient représenter des biomarqueurs des structures cérébrales.

Mots clés : rétine, cerveau, biomarqueur, imagerie rétinienne, imagerie cérébrale, démence

Contexte

L'œil et le système nerveux central partagent de nombreuses similarités anatomiques, physiologiques et fonctionnelles en raison de leur origine embryologique commune ; la rétine pourrait ainsi être une « fenêtre » pour visualiser les structures cérébrales (1,2).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen de référence pour l'évaluation des structures cérébrales, car elle permet d'étudier les structures de manière anatomique et fonctionnelle. Cet examen a notamment l'avantage d'être non-invasif et d'avoir une haute résolution spatiale. Cependant, il nécessite de disposer d'un matériel performant dont l'inconvénient majeur, outre son encombrement avec nécessité d'une pièce spécifique adaptée, est le coût relativement élevé.

Au niveau rétinien, différents types de structures peuvent être visualisées : les structures nerveuses, notamment les couches rétinienne, et la microvascularisation rétinienne. L'examen de référence dans l'évaluation des couches rétinienne est la tomographie par cohérence optique (OCT), qui permet une analyse quantitative, non-invasive, et rapide des différentes couches (3–5). La microvascularisation rétinienne, quant à elle peut être analysée par plusieurs types d'imagerie. Des signes cliniques appelés des signes de rétinopathie peuvent être directement visualisables sur des photos du fond d'œil, un examen rapide, non invasif et peu coûteux. A partir de ces mêmes photos, des données quantitatives sur le calibre des vaisseaux et l'architecture du réseau rétinien (notamment la tortuosité des vaisseaux et la complexité ou arborescence du réseau rétinien nommée dimension fractale) peuvent être obtenues. Cependant, l'analyse de ces paramètres quantitatifs requiert l'utilisation de logiciels d'analyse semi-automatique ou, plus récemment, de méthodes d'intelligence artificielle permettant une analyse entièrement automatisée.

En raison des similitudes structurelles, de l'accessibilité facile des structures rétinienne comparées aux structures cérébrales et du faible coût de l'imagerie rétinienne par rapport à l'imagerie cérébrale, plusieurs travaux de recherche se sont intéressés aux liens rétine-cerveau, à

la fois dans le cadre de pathologies ou chez le sujet sain. Des études antérieures, notamment des revues systématiques ont montré des liens entre des altérations rétiniennes et des altérations à l'imagerie cérébrale ou la présence ou la survenue d'une démence (6-12). La plupart des recherches antérieures étaient menées chez le sujet âgé. Au-delà du vieillissement, la question se pose de savoir s'il existe des liens structurels entre les structures rétiniennes et cérébrales qui pourraient être repérés plus précocement.

Dans la plupart des études évaluant l'épaisseur des couches rétiniennes en relation avec le cerveau, un amincissement des couches était associé à une réduction des volumes cérébraux et à des altérations au niveau de la microstructure de la substance blanche (13-25). Ces travaux ont principalement étudié les couches nerveuses rétiniennes, formées par les corps cellulaires, les axones et les dendrites des cellules ganglionnaires, des neurones de la voie visuelle. Par ailleurs, de façon générale, un amincissement des couches rétiniennes en lien avec la démence ou la maladie d'Alzheimer (MA) a été rapporté (11,26-33).

En ce qui concerne l'analyse de la microvascularisation rétinienne en relation avec les structures cérébrale, des altérations vasculaires rétiniennes évaluées principalement par des photographies du fond d'œil ont été associées à des altérations des volumes cérébraux ou avec un ensemble de lésions cérébrales caractéristiques de la maladie des petits vaisseaux cérébraux (34-51). La maladie des petits vaisseaux cérébraux regroupe un ensemble des lésions affectant les petits vaisseaux cérébraux et est largement impliquée dans le déclin cognitif et la survenue d'une démence. Des études ont également exploré les liens entre les paramètres vasculaires rétiniens et la démence (43,52-58), cependant les associations sont loin d'être claires. Les paramètres rétiniens les plus analysés dans les études antérieures menées en population générale étaient les signes de rétinopathie et les calibres des vaisseaux rétiniens, avec peu d'analyse des paramètres quantitatifs tels que la tortuosité des vaisseaux ou la dimension fractale.

Plus récemment, de nouvelles technologies permettant une évaluation plus fine de la microstructure vasculaire rétinienne et de la paroi des vaisseaux rétiens ont été développées comme l'OCT-angiographie et l'optique adaptative. Très peu d'études ont évalué les liens entre des paramètres rétiens utilisant ces nouvelles technologies d'imagerie rétinienne et le cerveau. Dans quelques études, une réduction de la densité microvasculaire et/ou de la perfusion rétinienne évaluées avec l'OCT-angiographie a été associée à des altérations au niveau de la microstructure cérébrale et à la maladie des petits vaisseaux cérébraux (59-64). Cependant, ces études étaient transversales, la plupart avaient un petit échantillon (moins de 100 personnes), et aucune n'a été réalisée en population générale.

L'hypothèse soulevée par plusieurs études antérieures est que ces altérations vasculaires au niveau rétinien, notamment des paramètres quantitatifs vasculaires rétiens pourraient être le reflet des altérations au niveau cérébral, notamment des lésions caractéristiques de la maladie des petits vaisseaux cérébraux, et que ces altérations pourraient précéder le déclin cognitif (Figure 1).

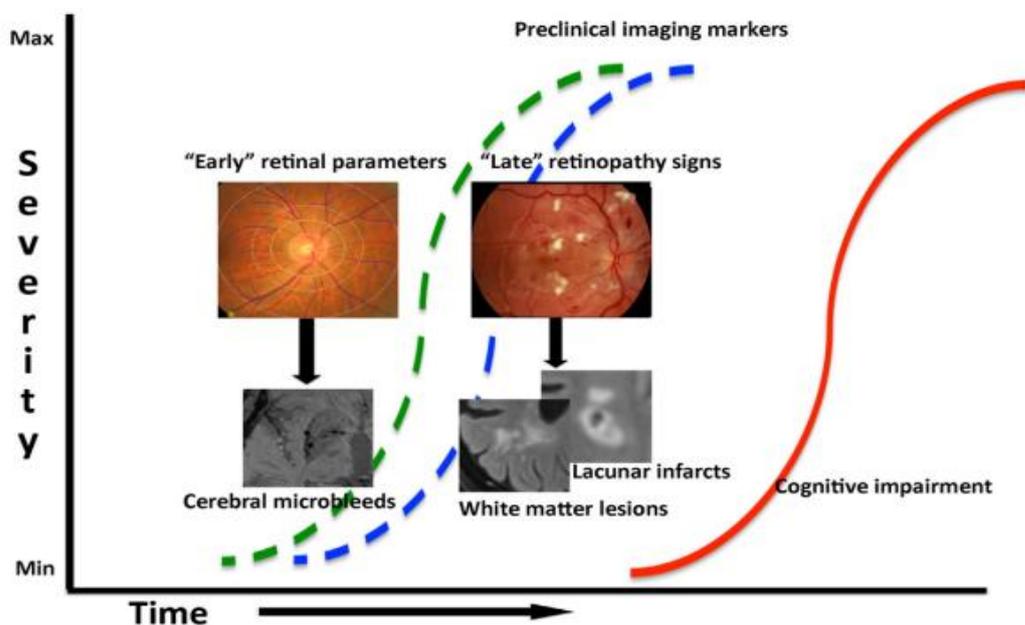


Figure 1 : Modèle utilisant les paramètres quantitatifs rétiens pour l'étude du cerveau (40)

Dans ce contexte, l'objectif de cette thèse consistait à accroître les connaissances sur les liens potentiels entre les structures rétiniennes et cérébrales, et à explorer si la rétine pourrait représenter un biomarqueur pour l'évaluation des structures cérébrales. Au niveau rétinien, deux catégories de marqueurs ont été étudiés : 1) les couches rétiniennes d'une part, et 2) les paramètres quantitatifs vasculaires rétiniens d'autre part. Quant à l'étude du cerveau, deux approches ont été utilisées : 1) l'étude des structures cérébrales via l'IRM cérébrale, et 2) la survenue d'une démence.

Les études présentées dans cette thèse ont été menées dans deux populations différentes :

- chez des sujets jeunes, sans pathologie connue, issus de la cohorte d'étudiants i-Share (*Internet-based Students Health and Research Enterprise*). En effet, à ce jour, les liens rétine-cerveau ont été étudiés majoritairement auprès de personnes présentant des pathologies spécifiques ou des personnes âgées et très rarement chez les sujets jeunes ;
- chez des sujets âgés de 65 ans et plus suivis depuis 1999-2000 dans la cohorte des Trois cités (3C) et son volet ophtalmologique, l'étude Aliénor (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et Maladies Oculaires). La cohorte 3C-Aliénor dispose d'un long suivi des participants, ce qui nous a permis d'avoir une approche longitudinale pour évaluer les liens avec la démence.

Résumé des principaux travaux de la thèse

Ces principaux travaux sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Deux travaux de recherche ont été menés sur les associations entre *l'épaisseur des couches rétiniennes*, mesurée via l'OCT, et le cerveau.

- Une première étude a porté sur l'analyse des liens entre les couches rétiniennes nerveuses et l'imagerie cérébrale dans la population de jeunes adultes de la cohorte i-Share (65).
- Une deuxième étude a porté sur l'analyse des trajectoires évolutives des couches rétiniennes au cours du temps en amont du diagnostic de démence dans la cohorte 3C-Aliénor (article en préparation).

En ce qui concerne l'analyse de la relation entre *les paramètres vasculaires rétiniens* et le cerveau, un travail a été mené et finalisé et deux autres ont été initiés pendant la thèse, mais sont encore en cours.

- Dans un premier travail, nous avons pu examiner les liens entre ces paramètres vasculaires, notamment des paramètres du réseau rétinien, et la survenue d'une démence dans la cohorte 3C-Aliénor, au cours d'un suivi de plus de 10 ans (66).
- Les deux autres travaux, encore en cours, ne sont pas présentés dans le tableau 1. Brièvement, il s'agissait : 1) d'une revue systématique et méta-analyse sur la relation entre les paramètres vasculaires rétiniens et des marqueurs IRM de la maladie des petits vaisseaux cérébraux, réalisée en collaboration avec une autre équipe de notre centre de recherche ; et 2) d'une analyse de paramètres rétiniens d'OCT-A obtenus dans un sous-échantillon de la cohorte Aliénor.

Tableau 1. Synthèse des principaux travaux de la thèse

Titre	Objectif	Méthodes	Résultats principaux
Association entre épaisseur des couches rétinienne et imagerie cérébrale : étude ancillaire de la cohorte i-Share (65)	Etudier l'association entre l'épaisseur des couches rétiniennes et les volumes cérébraux, les épaisseurs corticales et la microstructure cérébrale dans une population de jeunes adultes sans pathologie connue	<p>Design : Transversal</p> <p>Population : 857 étudiants participant à la cohorte i-Share sur la santé des étudiants en France et ayant bénéficié à la fois d'une IRM cérébrale et d'un examen OCT (Bordeaux)</p> <p>Variables d'intérêt :</p> <p><u>Au niveau rétinien</u></p> <p>Couches rétiniennes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>des fibres nerveuses rétiniennes</i> - <i>des cellules ganglionnaires</i> - <i>du complexe ganglionnaire maculaire</i> <p><u>Au niveau cérébral</u></p> <p>Paramètres IRM :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>volumes cérébraux</i> - <i>épaisseurs corticales</i> - <i>anisotropie fractionnelle</i> - <i>diffusivité moyenne</i> - <i>peak-width of skeletonized mean diffusivity</i> - <i>neurite density index</i> - <i>orientation dispersion index</i> <p>Analyses statistiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modèles de régression linéaire multiple - Analyses globales et dans des régions cérébrales 	<p>Analyses globales, sur l'ensemble du cerveau</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quelques associations significatives ont été retrouvées, entre une épaisseur augmentée de certaines couches rétiniennes et des paramètres indiquant une meilleure intégrité de la microstructure de la substance blanche • Nous n'avons pas observé d'associations significatives entre les couches rétiniennes et les volumes cérébraux globaux ou l'épaisseur corticale globale <p>Analyses dans les régions cérébrales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suite à l'application d'une correction pour tests multiples, des couches rétiniennes plus épaisses étaient associées à : <ul style="list-style-type: none"> ○ une augmentation des volumes cérébraux dans des régions liées au système visuel définies avec l'atlas <i>Desikan</i> (34 régions analysées) et dans des régions du cortex visuel définies selon la classification de <i>Brodman</i> (3 régions analysées) ○ une meilleure intégrité de la microstructure de la substance blanche (particulièrement une augmentation de l'anisotropie fractionnelle dans une région du cortex visuel et dans des régions contenant des faisceaux associatifs, qui relie différentes zones du cerveau)

Tableau 1. Synthèse des différents travaux de la thèse (*SUITE*)

Titre	Objectif	Méthodes	Résultats principaux
Trajectoire d'évolution de l'épaisseur des couches nerveuses rétiniennes jusqu'à 8,5 ans avant la survenue de démence dans la cohorte 3C-Aliénor	Décrire l'évolution des couches nerveuses rétiniennes en amont du diagnostic de démence, chez des futurs déments et des témoins appariés	<p>Design : Longitudinal</p> <p>Population : 127 cas de démence et 501 témoins issus de la cohorte 3C-Aliénor et ayant bénéficié d'un examen OCT</p> <p>Variables d'intérêt : <u>Au niveau rétinien</u> Couches rétiniennes : - des fibres nerveuses rétiniennes - des cellules ganglionnaires</p> <p><u>Au niveau cérébral</u> - diagnostic de démence</p> <p>Analyses statistiques : - Modèles linéaires mixtes</p>	<p>Le suivi rétrospectif médian était de - 2,9 ans</p> <p>Les résultats du modèle mixte suggèrent que :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Au moment du diagnostic, les cas déments avaient un amincissement de la couche des fibres nerveuses rétiniennes comparés aux témoins, mais la différence était peu importante. Cette différence n'était pas significative en amont du diagnostic • Les cas présentaient un déclin plus important de l'épaisseur de cette couche au cours du temps • Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes, que ce soit au moment du diagnostic ou pour l'évolution de l'épaisseur, n'a été retrouvée pour la trajectoire des cellules ganglionnaires
Association entre paramètres vasculaires rétiniens et démence : étude ancillaire de la cohorte 3C-Aliénor (66)	Analyser l'association entre les paramètres vasculaires rétiniens et la démence incidente dans une population de personnes âgées de la population générale	<p>Design : Longitudinal</p> <p>Population : 584 personnes âgées participant à l'étude 3C-Aliénor et ayant bénéficié d'une rétinophotographie</p>	<p>128 participants ont développé une démence au cours du suivi (suivi médian de 7,1 ans)</p> <p>Les résultats suggèrent que :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une augmentation de la tortuosité des artérioles était associée à un risque accru de démence

Tableau 1. Synthèse des différents travaux de la thèse (SUITE)

Titre	Objectif	Méthodes	Résultats principaux
		<p>Variables d'intérêt : <u>Au niveau rétinien</u> Paramètres vasculaires : - <i>calibres des vaisseaux</i> - <i>tortuosité des vaisseaux</i> - <i>dimension fractale</i></p> <p><u>Au niveau cérébral</u> - <i>diagnostic de démence</i></p> <p>Analyses statistiques : - Modèles de Cox à risques proportionnels</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Les associations avec les altérations au niveau vasculaire rétinien variaient selon l'étiologie de la démence. Une tortuosité augmentée des veinules ainsi que des calibres veinulaires augmentés et des calibres artériolaires diminués étaient associés à une augmentation des démences mixtes et vasculaires alors qu'aucune association n'a été mise en évidence pour la maladie d'Alzheimer • Aucune association n'a été retrouvée entre la dimension fractale (correspondant à l'arborisation du réseau rétinien) et la survenue d'une démence, que ce soit la dimension fractale artérielle ou veineuse

Discussion des résultats, contributions de la thèse et perspectives

Plusieurs travaux de recherche se sont intéressés aux liens rétine-cerveau, à travers l'analyse des structures nerveuses et vasculaires rétinienne, en relation avec l'imagerie cérébrale ou la démence, afin d'explorer la rétine comme un potentiel biomarqueur pour l'évaluation des structures cérébrales. De manière générale, nos travaux et les précédents indiquent que l'imagerie rétinienne pourrait fournir des informations sur le cerveau, que ce soit au niveau des structures cérébrales ou en lien avec la démence.

Dans cette recherche doctorale nous avons mis en évidence des associations entre les structures rétinienne et cérébrales dans différentes populations. Chez le sujet jeune, des associations ont été trouvées entre l'épaisseur des couches nerveuses rétinienne et des structures cérébrales particulièrement dans les voies visuelles et dans certaines aires d'association, suggérant l'existence de potentielles associations entre ces structures dès le début de l'âge adulte. Chez des sujets âgés, un léger amincissement de la couche des fibres nerveuses rétinienne a été mis en évidence chez les déments, peu de temps avant le diagnostic de démence, ce qui pourrait indiquer une altération plus tardive de l'épaisseur de cette couche en lien avec la démence. Par ailleurs, aucune association statistiquement significative n'a été trouvée pour la couche des cellules ganglionnaires. En ce qui concerne l'étude de la microvascularisation rétinienne en lien avec la démence, une tortuosité augmentée des vaisseaux notamment des artérioles, et pour certaines étiologies de démences seulement des changements au niveau des calibres des vaisseaux ont été associés à la survenue de démence ; ces associations ont surtout été retrouvées avec les démences vasculaires et mixtes. Ces travaux de thèse ont pu enrichir la littérature existante sur les liens entre la rétine et le cerveau, avec notamment l'étude : i) des liens entre structures rétinienne et cérébrales dès le début de l'âge adulte ; ii) de l'évolution de l'épaisseur des couches rétinienne en amont du diagnostic de démence et iii) des paramètres vasculaires rétinienne peu étudiés dans la littérature, avec un long suivi pour la survenue de démence.

Des défis méthodologiques importants ont été mis en évidence par nos travaux et les travaux antérieurs, notamment un besoin de : i) standardisation des données rétinienne ; ii) d'analyses longitudinales iii) de méthodes d'analyse des données quantitatives rétinienne et iv) d'évaluation des performances prédictives des paramètres rétinien pour la démence ou les altérations à l'IRM cérébrale. Ces études ont aussi montré des différences importantes dans les populations incluses, notamment une hétérogénéité dans l'identification des cas de démence, certains établis sur des dossiers médicaux (permettant d'identifier uniquement les cas diagnostiqués, entraînant ainsi un biais de sélection en raison du sous-diagnostic important de la démence dans la population), et certains sur une évaluation neuropsychologique avec dépistage systématique des cas de démence. En ce qui concerne la standardisation des données rétinienne, des efforts ont été faits avec la mise en place de consensus pour certains types d'imagerie rétinienne tels que l'OCT (67-69). Malgré cela, il existe encore des différences dans la segmentation des paramètres rétinien selon l'appareil ou l'algorithme utilisé. Il est donc important d'obtenir une standardisation de ces données quantitatives rétinienne afin d'améliorer la comparabilité entre les résultats. Par ailleurs, peu d'études ont appliqué des analyses longitudinales de ces marqueurs rétinien, ce qui pourrait permettre notamment de mieux préciser les mécanismes physiopathologiques entre les structures rétinienne et cérébrales et la temporalité de ces changements au niveau structurel. Finalement, un nombre limité d'études a pu analyser les paramètres vasculaires rétinien quantitatifs obtenus à partir d'une rétinophotographie ou via des techniques d'imagerie plus récentes telles que l'OCT-angiographie et l'optique adaptative, ce qui limite les conclusions sur l'utilité clinique de ces paramètres rétinien pour la détection des altérations au niveau cérébral.

D'un autre côté, plusieurs perspectives de recherche existent, telles que l'accès à des données longitudinales rétinienne (fond d'œil et OCT) sur des cohortes existantes telles que l'*UK Biobank* et la cohorte 3C-Aliénor, où de telles données pourront être analysables notamment grâce à des méthodes en intelligence artificielle. Depuis quelques années, on observe une augmentation d'études utilisant ces méthodes pour obtenir des données quantitatives vasculaires rétinienne issues de l'examen du fond d'œil. Cependant, peu de travaux de recherche ont utilisé une analyse

automatisée des photos en lien avec le déclin cognitif ou la MA (70-76), et à notre connaissance tous avaient un design transversal. Des études longitudinales permettront d'examiner les modifications structurelles rétinienne au cours du vieillissement et lors des processus pathologiques, notamment neurodégénératifs et de mieux préciser l'intérêt des marqueurs vasculaires rétiens en lien avec l'imagerie cérébrale ou la démence.

A ce jour, plusieurs études cliniques ont intégré l'imagerie rétinienne afin notamment d'évaluer les performances des paramètres rétiens dans la détection des altérations cérébrales à l'IRM, d'un déclin cognitif et de la MA, notamment le consortium américain MarkVCID (<https://markvcid.partners.org/>) et le projet SHIVA en France (<https://rhu-shiva.com/fr/>). Ces études cherchent entre autres à mettre en évidence et à évaluer les potentiels biomarqueurs rétiens récents obtenus grâce à des nouvelles techniques d'imagerie rétinienne peu étudiées dans des échantillons plus larges en lien avec des altérations cérébrales, comme l'OCT-angiographie.

La recherche des biomarqueurs d'altérations au niveau cérébral pouvant être utilisés à plus large échelle, notamment dans le cadre de la maladie des petits vaisseaux cérébraux et de la démence constitue un élément important de la recherche en Santé Publique. Cependant, la mise en place d'une stratégie de santé telle que l'utilisation des biomarqueurs repose sur une évaluation solide de leur intérêt clinique. Le développement des biomarqueurs utiles d'altérations cérébrales vasculaires et neurodégénératives pourrait notamment aider dans la détection précoce des sujets à risque dans la phase asymptomatique de la démence.

Une meilleure compréhension des mécanismes sous-tendant les relations entre les structures rétiennes et vasculaires pourrait permettre de préciser la temporalité entre les changements au niveau de ces structures et afin de savoir s'il existe des modifications rétiennes pouvant être repérées précocement. Plusieurs études sont en cours chez l'homme et chez l'animal et pourraient aider à mieux comprendre ces relations. Néanmoins, à l'heure actuelle, une meilleure évaluation des performances diagnostiques et un meilleur niveau de preuve de l'utilisation de ces marqueurs

réiniens dans l'évaluation cérébrale sont essentiels avant d'envisager de potentielles stratégies de prévention en Santé Publique utilisant ces marqueurs dans des conditions réelles.

Bibliographie

1. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain-from eye research to CNS disorders. *at Rev Neurol*. 2013 Jan;9(1):44–53.
2. Patton N, Aslam T, MacGillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anatomy*. 2005 Apr;206(4):319–48.
3. Korobelnik JF, Société française d'ophtalmologie, Agard É, Aharchi F, Aptel F. OCT en ophtalmologie: rapport 2019. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019.
4. Huang D, Swanson E, Lin C, Schuman J, Stinson W, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991 Nov 22;254(5035):1178–81.
5. Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol*. 2003 Nov;21(11):1361–7.
6. Cheung CY lui, Ikram MK, Chen C, Wong TY. Imaging retina to study dementia and stroke. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2017 Mar;57:89–107.
7. Dumitrascu OM, Demaerschalk BM, Valencia Sanchez C, Almader-Douglas D, O'Carroll CB, Aguilar MI, et al. Retinal Microvascular Abnormalities as Surrogate Markers of Cerebrovascular Ischemic Disease: A Meta-Analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018 Jul;27(7):1960–8.
8. Rifai OM, McGrory S, Robbins CB, Grewal DS, Liu A, Fekrat S, et al. The application of optical coherence tomography angiography in Alzheimer's disease: A systematic review. *Alzheimer's Dement*. 2021;13:e12149.
9. Heringa SM, Bouvy WH, van den Berg E, Moll AC, Kappelle LJ, Biessels GJ. Associations Between Retinal Microvascular Changes and Dementia, Cognitive Functioning, and Brain Imaging Abnormalities: A Systematic Review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013 Jul;33(7):983–95.
10. McGrory S, Cameron JR, Pellegrini E, Warren C, Doubal FN, Deary IJ, et al. The application of retinal fundus camera imaging in dementia: A systematic review. *Alzheimer's Dement*. 2017 Jan;6(1):91–107.
11. Thomson KL, Yeo JM, Waddell B, Cameron JR, Pal S. A systematic review and meta-analysis of retinal nerve fiber layer change in dementia, using optical coherence tomography. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2015 Jun;1(2):136–43.

12. Biffi E, Turple Z, Chung J, Biffi A. Retinal biomarkers of Cerebral Small Vessel Disease: A systematic review. Malik RA, editor. PLoS ONE. 2022 Apr 14;17(4):e0266974.
13. Van Der Heide FCT, Steens ILM, Limmen B, Mokhtar S, Van Boxtel MPJ, Schram MT, et al. Thinner inner retinal layers are associated with lower cognitive performance, lower brain volume, and altered white matter network structure-The Maastricht Study. *Alzheimer's & Dementia*. 2023 Aug 23;alz.13442.
14. Barrett-Young A, Abraham WC, Cheung CY, Gale J, Hogan S, Ireland D, et al. Associations Between Thinner Retinal Neuronal Layers and Suboptimal Brain Structural Integrity in a Middle-Aged Cohort. *EB*. 2023 Mar;15:25–35.
15. Mauschitz MM, Lohner V, Koch A, Stöcker T, Reuter M, Holz FG, et al. Retinal layer assessments as potential biomarkers for brain atrophy in the Rhineland Study. *Sci Rep*. 2022 Feb 17;12(1):2757.
16. Chua SYL, Lascaratos G, Atan D, Zhang B, Reisman C, Khaw PT, et al. Relationships between retinal layer thickness and brain volumes in the UK Biobank cohort. *Eur J Neurol*. 2021 May;28(5):1490–8.
17. Shi Z, Cao X, Hu J, Jiang L, Mei X, Zheng H, et al. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with hippocampus and lingual gyrus volumes in nondemented older adults. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2020 Apr;99:109824.
18. Shi Z, Zheng H, Hu J, Jiang L, Cao X, Chen Y, et al. Retinal Nerve Fiber Layer Thinning Is Associated With Brain Atrophy: A Longitudinal Study in Nondemented Older Adults. *Front Aging Neurosci*. 2019 Apr 11;11:69.
19. Méndez-Gómez JL, Pelletier A, Rougier MB, Korobelnik JF, Schweitzer C, Delyfer MN, et al. Association of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness With Brain Alterations in the Visual and Limbic Networks in Elderly Adults Without Dementia. *JAMA Netw Open*. 2018 Nov 9;1(7):e184406.
20. Mutlu U, Ikram MK, Roshchupkin GV, Bonnemaier PWM, Colijn JM, Vingerling JR, et al. Thinner retinal layers are associated with changes in the visual pathway: A population-based study. *Hum Brain Mapp*. 2018 Nov;39(11):4290–301.
21. Mutlu U, Bonnemaier PWM, Ikram MA, Colijn JM, Cremers LGM, Buitendijk GHS, et al. Retinal neurodegeneration and brain MRI markers: the Rotterdam Study. *Neurobiology of Aging*. 2017 Dec;60:183–91.
22. Casaletto KB, Ward ME, Baker NS, Bettcher BM, Gelfand JM, Li Y, et al. Retinal thinning is uniquely associated with medial temporal lobe atrophy in neurologically normal older adults. *Neurobiology of Aging*. 2017 Mar;51:141–7.
23. Ong YT, Hilal S, Cheung CY, Venketasubramanian N, Niessen WJ, Vrooman H, et al. Retinal neurodegeneration on optical coherence tomography and cerebral atrophy. *Neuroscience Letters*. 2015 Jan;584:12–6.

24. Jorge L, Canário N, Quental H, Bernardes R, Castelo-Branco M. Is the Retina a Mirror of the Aging Brain? Aging of Neural Retina Layers and Primary Visual Cortex Across the Lifespan. *Front Aging Neurosci.* 2020 Jan 8;11:360.
25. Mejia-Vergara AJ, Karanjia R, Sadun AA. OCT parameters of the optic nerve head and the retina as surrogate markers of brain volume in a normal population, a pilot study. *Journal of the Neurological Sciences.* 2021 Jan;420:117213.
26. Van Der Heide FCT, Khawaja A, Berendschot TTJM, Littlejohns TJ, Kuźma E, Luben R, et al. Associations of inner retinal layers with risk of incident dementia: An individual participant data analysis of four prospective cohort studies. *Alzheimer's & Dementia.* 2023 Aug 8;alz.13167.
27. Ueda E, Hirabayashi N, Ohara T, Hata J, Honda T, Fujiwara K, et al. Association of Inner Retinal Thickness with Prevalent Dementia and Brain Atrophy in a General Older Population. *Ophthalmology Science.* 2022 Jun;2(2):100157.
28. Jindahra P, Hengsiri N, Witoonpanich P, Poonyathalang A, Pulkes T, Tunlayadechanont S, et al. Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Layer Thickness in Alzheimer's Disease Using Optical Coherence Tomography. *OPHTH.* 2020 Oct;Volume 14:2995–3000.
29. Sánchez D, Castilla-Martí M, Marquíe M, Valero S, Moreno-Grau S, Rodríguez-Gómez O, et al. Evaluation of macular thickness and volume tested by optical coherence tomography as biomarkers for Alzheimer's disease in a memory clinic. *Sci Rep.* 2020 Jan 31;10(1):1580.
30. Mutlu U, Colijn JM, Ikram MA, Bonnemaier PWM, Licher S, Wolters FJ, et al. Association of Retinal Neurodegeneration on Optical Coherence Tomography With Dementia: A Population-Based Study. *JAMA Neurol.* 2018 Oct 1;75(10):1256.
31. Shao Y, Jiang H, Wei Y, Shi Y, Shi C, Wright CB, et al. Visualization of Focal Thinning of the Ganglion Cell–Inner Plexiform Layer in Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. Cheung CY lui, editor. *JAD.* 2018 Jul 24;64(4):1261–73.
32. Cheung CY lui, Ong YT, Hilal S, Ikram MK, Low S, Ong YL, et al. Retinal Ganglion Cell Analysis Using High-Definition Optical Coherence Tomography in Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *JAD.* 2015 Mar 3;45(1):45–56.
33. Gao L, Liu Y, Li X, Bai Q, Liu P. Abnormal retinal nerve fiber layer thickness and macula lutea in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Archives of Gerontology and Geriatrics.* 2015 Jan;60(1):162–7.
34. Ballerini L, McGrory S, Valdés Hernández MDC, Lovreglio R, Pellegrini E, MacGillivray T, et al. Quantitative measurements of enlarged perivascular spaces in the brain are associated with retinal microvascular parameters in older community-dwelling subjects. *Cerebral Circulation - Cognition and Behavior.* 2020;1:100002.

35. McGrory S, Ballerini L, Doubal FN, Staals J, Allerhand M, Valdes-Hernandez M del C, et al. Retinal microvasculature and cerebral small vessel disease in the Lothian Birth Cohort 1936 and Mild Stroke Study. *Sci Rep*. 2019 Apr 19;9(1):6320.
36. Qiu C, Ding J, Sigurdsson S, Fisher DE, Zhang Q, Eiriksdottir G, et al. Differential associations between retinal signs and CMBs by location: The AGES-Reykjavik Study. *Neurology*. 2018 Jan 9;90(2):e142–8.
37. Hughes AD, Falaschetti E, Witt N, Wijetunge S, Thom SAMcG, Tillin T, et al. Association of Retinopathy and Retinal Microvascular Abnormalities With Stroke and Cerebrovascular Disease. *Stroke*. 2016 Nov;47(11):2862–4.
38. Mutlu U, Cremers LGM, De Groot M, Hofman A, Niessen WJ, Van Der Lugt A, et al. Retinal microvasculature and white matter microstructure: The Rotterdam Study. *Neurology*. 2016 Sep 6;87(10):1003–10.
39. Mutlu U, Adams HHH, Hofman A, Lugt A van der, Klaver CCW, Vernooij MW, et al. Retinal Microvascular Calibers Are Associated With Enlarged Perivascular Spaces in the Brain. *Stroke*. 2016 May;47(5):1374–6.
40. Hilal S, Ong YT, Cheung CY, Tan CS, Venketasubramanian N, Niessen WJ, et al. Microvascular network alterations in retina of subjects with cerebral small vessel disease. *Neuroscience Letters*. 2014 Aug;577:95–100.
41. Hanff TC, Sharrett AR, Mosley TH, Shibata D, Knopman DS, Klein R, et al. Retinal Microvascular Abnormalities Predict Progression of Brain Microvascular Disease: An 182 Atherosclerosis Risk in Communities Magnetic Resonance Imaging Study. *Stroke*. 2014 Apr;45(4):1012–7.
42. Ikram MK, De Jong FJ, Vernooij MW, Hofman A, Niessen WJ, Van Der Lugt A, et al. Retinal Vascular Calibers Associate Differentially With Cerebral Gray Matter and White Matter Atrophy. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2013 Oct;27(4):351–5.
43. Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, Jonsson PV, Jonsdottir MK, Sveinbjrnsdottir S, et al. Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: The AGES-Reykjavik Study. *Neurology*. 2010 Dec 14;75(24):2221–8.
44. Kawasaki R, Cheung N, Mosley T, Islam AFM, Sharrett AR, Klein R, et al. Retinal Microvascular Signs and 10-Year Risk of Cerebral Atrophy: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 2010 Aug;41(8):1826–8.
45. Cheung N, Mosley T, Islam A, Kawasaki R, Sharrett AR, Klein R, et al. Retinal microvascular abnormalities and subclinical magnetic resonance imaging brain infarct: a prospective study. *Brain*. 2010 Jul;133(7):1987–93.
46. Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, Garcia M, Klein R, Jonasson F, et al. Retinal and Cerebral Microvascular Signs and Diabetes. *Diabetes*. 2008 Jun 1;57(6):1645–50.

47. Longstreth W, Larsen EKM, Klein R, Wong TY, Sharrett AR, Lefkowitz D, et al. Associations between Findings on Cranial Magnetic Resonance Imaging and Retinal Photography in the Elderly: The Cardiovascular Health Study. *American Journal of Epidemiology*. 2006 Oct 13;165(1):78–84.
48. Cooper LS, Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Bryan RN, Hubbard LD, et al. Retinal Microvascular Abnormalities and MRI-Defined Subclinical Cerebral Infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2006 Jan;37(1):82–6.
49. Ikram MK, De Jong FJ, Van Dijk EJ, Prins ND, Hofman A, Breteler MMB, et al. Retinal vessel diameters and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Brain*. 2006 Jan 1;129(1):182–8.
50. Wong TY, Mosley TH, Klein R, Klein BEK, Sharrett AR, Couper DJ, et al. Retinal microvascular changes and MRI signs of cerebral atrophy in healthy, middle-aged people. *Neurology*. 2003 Sep 23;61(6):806–11.
51. Wong TY. Cerebral White Matter Lesions, Retinopathy, and Incident Clinical Stroke. *JAMA*. 2002 Jul 3;288(1):67.
52. Deal JA, Sharrett AR, Albert M, Bandeen-Roche K, Burgard S, Thomas SD, et al. Retinal signs and risk of incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Alzheimer's & Dementia*. 2019 Mar;15(3):477–86.
53. Williams MA, McGowan AJ, Cardwell CR, Cheung CY, Craig D, Passmore P, et al. Retinal microvascular network attenuation in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2015 Jun;1(2):229–35.
54. Cheung CY, Ong YT, Ikram MK, Ong SY, Li X, Hilal S, et al. Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2014 Mar;10(2):135–42.
55. Frost S, Kanagasingam Y, Sohrabi H, Vignarajan J, Bourgeat P, Salvado O, et al. Retinal vascular biomarkers for early detection and monitoring of Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry*. 2013 Feb;3(2):e233.
56. Schrijvers EMC, Buitendijk GHS, Ikram MK, Koudstaal PJ, Hofman A, Vingerling JR, et al. Retinopathy and risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 2012 Jul 24;79(4):365–70.
57. de Jong FJ, Schrijvers EMC, Ikram MK, Koudstaal PJ, de Jong PTVM, Hofman A, et al. Retinal vascular caliber and risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 2011 Mar 1;76(9):816–21.
58. Baker ML, Marino Larsen EK, Kuller LH, Klein R, Klein BEK, Siscovick DS, et al. Retinal Microvascular Signs, Cognitive Function, and Dementia in Older Persons: The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2007 Jul;38(7):2041–7.

59. Wiseman SJ, Zhang JF, Gray C, Hamid C, Valdés Hernández MDC, Ballerini L, et al. Retinal capillary microvessel morphology changes are associated with vascular damage and dysfunction in cerebral small vessel disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2023 Feb;43(2):231–40.
60. Kwapong WR, Jiang S, Yan Y, Wan J, Wu B. Macular Microvasculature Is Associated With Total Cerebral Small Vessel Disease Burden in Recent Single Subcortical Infarction. *Front Aging Neurosci.* 2022 Jan 20;13:787775.
61. Lee JY, Kim JP, Jang H, Kim J, Kang SH, Kim JS, et al. Optical coherence tomography angiography as a potential screening tool for cerebral small vessel diseases. *Alz Res Therapy.* 2020 Dec;12(1):73.
62. Peng C, Kwapong WR, Xu S, Muse FM, Yan J, Qu M, et al. Structural and Microvascular Changes in the Macular Are Associated With Severity of White Matter Lesions. *Front Neurol.* 2020 Jun 30;11:521.
63. Wang X, Wei Q, Wu X, Cao S, Chen C, Zhang J, et al. The vessel density of the superficial retinal capillary plexus as a new biomarker in cerebral small vessel disease: an optical coherence tomography angiography study. *Neurol Sci.* 2021 Sep;42(9):3615– 24.
64. Ma L, Wang M, Chen H, Qu Y, Yang L, Wang Y. Association between retinal vessel density and neuroimaging features and cognitive impairment in cerebral small vessel disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2022 Oct;221:107407.
65. Lima Rebouças SC, Crivello F, Tsuchida A, Tzourio C, Schweitzer C, Korobelnik JF, Delcourt C, Helmer C. Association of retinal nerve layers thickness and brain imaging in healthy young subjects from the i-Share-Bordeaux study. *Hum Brain Mapp.* 2023 Sep;44(13):4722-4737.
66. Rebouças SCL, Cougnard-Gregoire A, Arnould L, Delyfer MN, Schweitzer C, Korobelnik JF, Foubert-Samier A, Cheung CY, Wong TY, Delcourt C, Helmer C. Retinal microvasculature and incident dementia over 10 years: the 3C-Alienor cohort. *Alzheimers Dement (Amst).* 2023;15:e12480.
67. Puech M. *Imagerie en ophtalmologie.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019. 21. Tewarie P, Balk L, Costello F, Green A, Martin R, Schippling S, et al. The OSCAR-IB consensus criteria for retinal OCT quality assessment. *PLoS ONE.* 2012 Apr 19;7(4):e34823.
68. Cruz-Herranz A, Balk LJ, Oberwahrenbrock T, Saidha S, Martinez-Lapiscina EH, Lagreze WA, et al. The APOSTEL recommendations for reporting quantitative optical coherence tomography studies. *Neurology.* 2016 Jun 14;86(24):2303–9.
69. Aytulun A, Cruz-Herranz A, Aktas O, Balcer LJ, Balk L, Barboni P, et al. APOSTEL 2.0 Recommendations for Reporting Quantitative Optical Coherence Tomography Studies. *Neurology.* 2021 Jul 13;97(2):68–79.

70. Cheung CY, Wong WLE, Hilal S, Kan CN, Gyanwali B, Tham YC, et al. Deep-learning retinal vessel calibre measurements and risk of cognitive decline and dementia. *Brain Communications*. 2022 Jul 4;4(4):fcac212.
71. Cheung CY, Ran AR, Wang S, Chan VTT, Sham K, Hilal S, et al. A deep learning model for detection of Alzheimer's disease based on retinal photographs: a retrospective, multicentre case-control study. *The Lancet Digital Health*. 2022 Nov;4(11):e806–15.
72. Gao H, Zhao S, Zheng G, Wang X, Zhao R, Pan Z, et al. Using a dual-stream attention neural network to characterize mild cognitive impairment based on retinal images. *Computers in Biology and Medicine*. 2023 Nov;166:107411.
73. Lau AY, Mok V, Lee J, Fan Y, Zeng J, Lam B, et al. Retinal image analytics detects white matter hyperintensities in healthy adults. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019 Jan;6(1):98–105.
74. Wisely CE, Wang D, Henao R, Grewal DS, Thompson AC, Robbins CB, et al. Convolutional neural network to identify symptomatic Alzheimer's disease using multimodal retinal imaging. *Br J Ophthalmol*. 2022 Mar;106(3):388–95.
75. Zee B, Wong Y, Lee J, Fan Y, Zeng J, Lam B, et al. Machine-learning method for localization of cerebral white matter hyperintensities in healthy adults based on retinal images. *Brain Communications*. 2021 Jul 1;3(3):fcab124.
76. Tian J, Smith G, Guo H, Liu B, Pan Z, Wang Z, et al. Modular machine learning for Alzheimer's disease classification from retinal vasculature. *Sci Rep*. 2021 Jan 8;11(1):238.