

Využitie OCT-angiografie (OCT-A) pri sclerosis multiplex

MUDr. Miriama Skirková, PhD.¹, MUDr. Monika Moravská¹, MUDr. Marek Horňák¹, MUDr. Jozef Szilasi¹,
doc. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.²

¹Očná klinika UPJŠ LF a UNLP Košice

²Neurologická klinika UPJŠ LF a UNLP Košice

OCT-angiografia (Optical coherence tomography angiography, OCT-A) je nová, neinvazívna, rýchla, reprodukovateľná 3D zobrazovacia metóda ciev sietnice, cievovky a zrkovného nervu. OCT-A má potenciál stať sa novým biomarkerom chorobných zmien sietnice pri početných očných (napr. glaukóm, diabetická retinopatia, vekom podmienená degenerácia makuly) a neurologických chorobách. Retinálna cirkulácia zodpovedá cirkulácii drobných ciev mozgu, preto metóda OCT-A predstavuje akési „okno“, v ktorom možno sledovať zmeny mikrocirkulácie pri primárnych (Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba) i sekundárnych neurodegeneratívnych ochoreniach mozgu, ako je sclerosis multiplex. V tomto prehľade uvádzame výsledky štúdií zameraných na OCT-A ako nový perspektívny biomarker v skorej diagnostike i monitorovaní sclerosis multiplex.

Kľúčové slová: sclerosis multiplex, OCT-A, denzita ciev, vrstva gangliových buniek, vrstva nervových vlákien sietnice.

Value of OCT-A in patients with multiple sclerosis

Optical coherence tomography angiography (OCT-A) is a novel, non-invasive, fast, repeatable, 3D imaging method for retinal, choroidal, and optic nerve vessels. OCT-A has the potential to become a new biomarker of various ophthalmological (e.g. glaucoma, diabetic retinopathy, age-related macular degeneration) and neurological disorders. Retinal microcirculation share similar features with cerebral small blood vessels, thus OCT-A may be considered a „window“ for the detection of microvascular changes which are associated with neurodegenerative disorders, such as multiple sclerosis. In this review, we summarize recent findings regarding the utility of OCT-A as a novel, prospective biomarker for early diagnosis and monitoring of multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, OCT-A, vessel density, ganglion cell layer, retinal nerve fiber layer.

Úvod

Sclerosis multiplex (SM) je imunitne podmienené zápalové ochorenie mozgu a miechy, so sekundárnou neurodegeneráciou prítomnou už vo včasnej fáze choroby. Zároveň je jednou z najčastejších neurologických príčin invalidizácie mladých dospelých (Vachová, 2012). Uvádza sa, že pacienti s SM majú zníženú cerebrálnu perfúziu a vyššie riziko ischémie (D'haeseleer et al., 2015). Prítomnosť vaskulárneho rizikového faktora

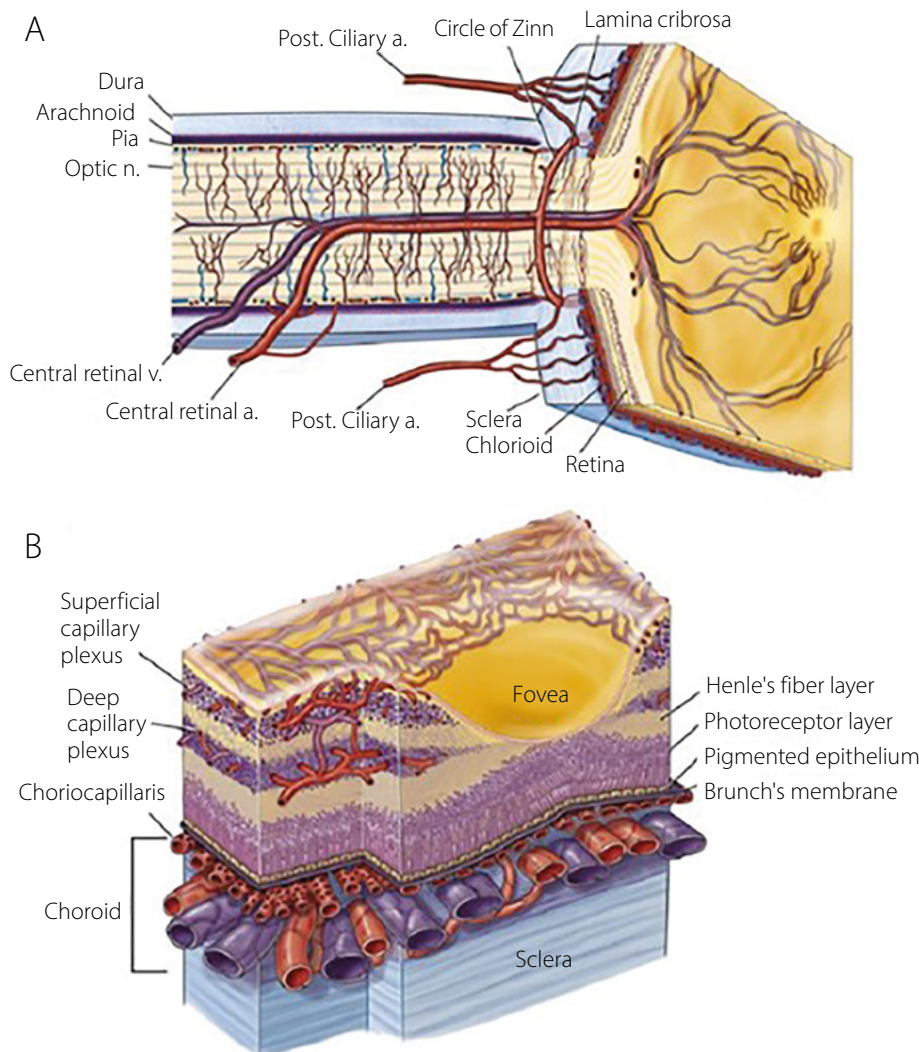
vedie k rýchlejšej progresii neurodegenerácie a invalidity pri SM (Kleerekooper et al., 2020 1b).

OCT-A bola prvýkrát komerčne prístupná v roku 2014. Táto metodika umožňuje vyšetrenie cievneho systému sietnice, cievovky a terča zrkovného nervu (TZN) bez použitia kontrastnej látky, ktorá je nevyhnutná pri fluoresceínovej angiografii (FAG) alebo angiografii s indocyanínovou zelenou (ICG). Princípom OCT-A je detekcia pohybu erytro-

cytov v cievnom systéme sietnice, ktorý slúži ako „kontrastná látka“. Na to je nutné realizovať niekoľko OCT B-skenov tej istej lokality a porovnať rozdiely, eventuálne dekoloráciu v signáli krvného prietoku. Z opakovaných B-skenov možno následne generovať volumetrické OCT-A dáta (Spaide et al., 2018).

Mikrocirkulácia sietnice má rovnaké charakteristiky ako mozgové cievy malého kalibru (small vessels), a preto sa OCT-A javí ako potenciálny nástroj detekcie

Obr. 1. Anatomia cievneho zásobenia zrakového nervu a očnej guľe (prevzaté z: Besharse et Bok, 2011)



mikrovaskulárnych zmien pri rôznych neurodegeneratívnych chorobách vrátane sclerosis multiplex (Pellegrini et al., 2020). Čoraz viac prác naznačuje, že dôležitým patogenetickým faktorom pri SM môže byť energetické zlyhanie neurónov v dôsledku hypoxie a hypoperfúzie. Veľa štúdií demonštrovalo klinicky, rádiologicky aj histologicky prítomnosť hypoxie a hypoperfúzie v CNS u pacientov s SM (Martinez Sosa et al., 2017; Kleerekooper et al., 2020 1 b). Otázne je, či hypoperfúzia a hypoxia pri SM je primárna alebo sekundárna ako následok nižších metabolických nárokov už atrofovaného tkaniva (Martinez Sosa et al., 2017). V tejto práci prinášame prehľad o súčasných poznatkoch využitia OCT-A pri SM, asociáciách nálezov OCT-A s charakteristikami sclerosis multiplex a ich možný prínos v diagnostike a monitorovaní aktivity SM.

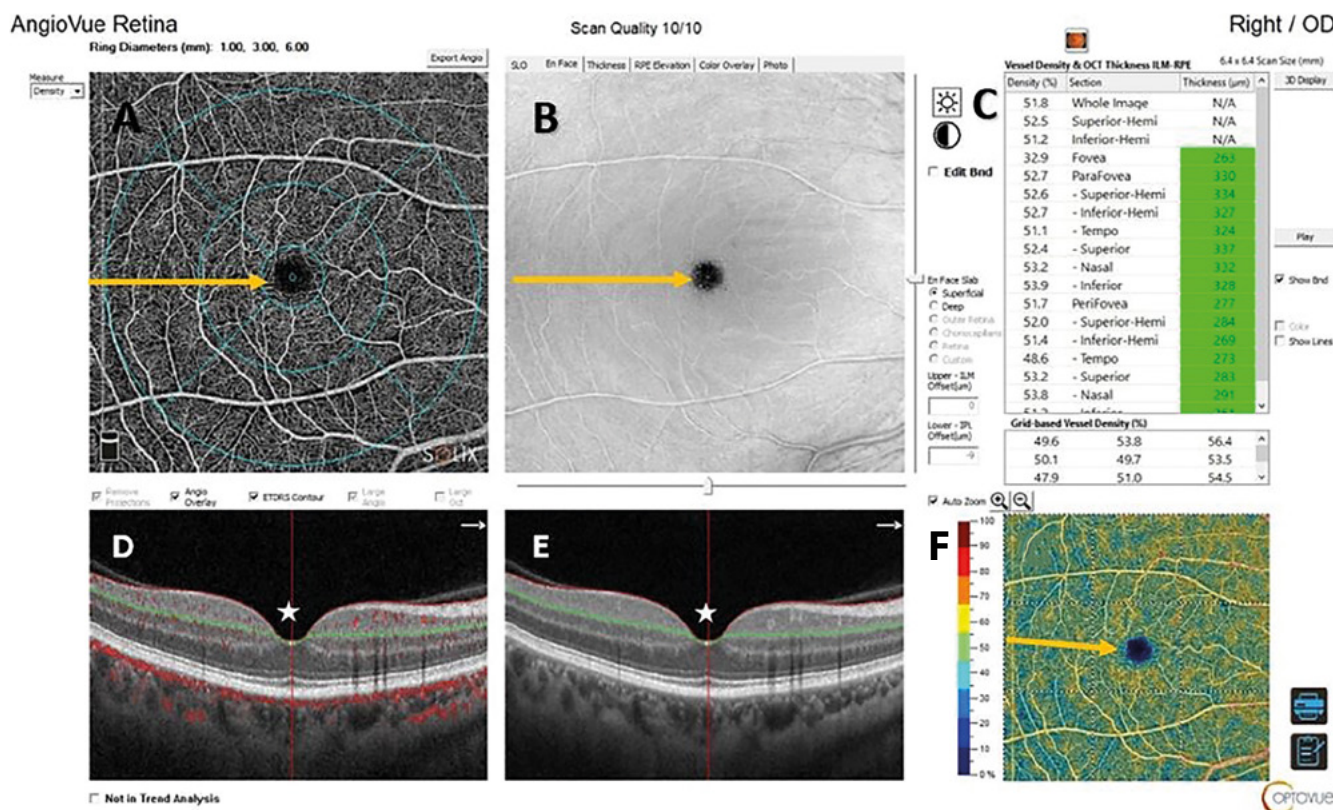
OCT-A a cievne zásobenie sietnice, cievovky a zrakového nervu

Nakoľko je sietnica súčasťou CNS, mikrocirkulácia sietnice vykazuje rovnaké črty ako mikrocirkulácia malých ciev mozgu, preto by OCT-A mohla byť nástrojom na detekciu mikrovaskulárnych zmien pri neurodegeneratívnych ochoreniach CNS vrátane SM (Pellegrini et al., 2020). Na cievnom zásobení sietnice, cievovky a zrakového nervu sa podieľajú arteria centralis retinae a arteriae ciliares posteriores breves. Tie sú vetvami arteria ophthalmica, ktorá je prvou vetvou arteria carotis interna. Arteria centralis retinae vstupuje do zrakového nervu cez jeho pošvu cca 1 cm za očnou guľou a vyúsťuje v oblasti terča (papily) zrakového nervu na sietnici, kde je zdrojom cievneho zásobenia vnútorných vrstiev sietnice (Obr. 1). Vo vnútornej vrstve sietnice sa nachádzajú 3 kapilárne plexy. Artériový a venózy systém sietnice je prepo-

jený prostredníctvom vény centralis retinae (Kleerekooper et al., 2020 1a). Kapiláry sietnice sú dôležitou súčasťou hematoretinálnej bariéry a pozostávajú z vrstvy endotelových buniek, pericytov (v pomere 1 : 1) a bazálnej membrány. Ich pevné spojenia tvoria hranicu medzi intravaskulárnym a extravaskulárnym prostredím sietnice (Martin a kol., 2000), je to veľmi podobné ako v prípade hematoencefalickej bariéry (HEB) (Kaur et al., 2008). Od úrovne lamina cribrosa sa neuplatňuje autonómna regulácia prietoku ciev a autoregulácia krvného prietoku je závislá od pericytov. Termín „neurovascular coupling“ znamená efektívnu odpoveď pericytov na potreby tkaniva v závislosti od neurálnej aktivity a zmien krvného prietoku (Frank et al., 1990). Najčastejším anatomickým variantom sú dve arteriae ciliares posteriores breves, ktoré prechádzajú cez pošvy zrakového nervu v jeho orbitálnom priebehu. Arteriae ciliares posteriores breves vytvárajú cievovkový (choroideálny) vaskulárny plexus, ktorý tvorí 65–85 % krvného očného prietoku. Cievovka je zodpovedná za krvné zásobenie vonkajších vrstiev sietnice, obzvlášť fotoreceptorov a retinálneho pigmentového epitelu (RPE). Arteriae ciliares posteriores breves sú prostredníctvom intrasklerálne uloženého elipsoidného prstenca (circulus arteriosus Zinnii et Halleri) zdrojom krvného zásobenia pre zrakový nerv (Campbell et al., 2017).

Campbell et al. navrhli v roku 2017 jednotný nozologický (nomenklatúrny) systém cievneho zásobenia sietnice v súlade s poznatkami o anatómii sietnice z histologických štúdií. Podľa Campbell et al. pozostáva sietnica zdravého človeka z povrchového vaskulárneho komplexu (superficial vascular complex, SVC) a hlbokého vaskulárneho komplexu (deep vascular complex, DVC). SVC je tvorený radiálnym peripapilárnym kapilárnym plexom (RPCP) a povrchovým vaskulárnym plexom (superficial vascular plexus, SVP) (Campbell et al., 2017). RPCP sa nachádza v peripapilárnej časti sietnice a je charakterizovaný dlhými kapilárnymi segmentami paralelnými k vrstve nervových vlákien sietnice (RNFL). Má dôležitú úlohu v prípade krvného zásobenia zhustenej RNFL vrstvy (Hormel et al., 2021). SVP tvorí vnútorných 80 % buniek gangliového komplexu (GCC), ktorý obsahuje RNFL, vrstvu gangliových buniek

Obr. 2. Výstupný protokol OCT-A sietnice pravého oka u zdravej 55-ročnej ženy. Hore zľava: A) OCT-A superficiálneho segmentu, žltá šípka označuje FAZ (foveolárna avaskulárna zóna), B) SLO (scanning laser ophthalmoscopy) náhľadový obraz snímaného fundu, žltá šípka označuje FAZ, C) tabuľka s hodnotami denzity ciev a hrúbky sietnice, D) lineárny horizontálny transfoveolárny B-sken s cievnou registráciou (červená) a vyznačením hraníc povrchového segmentu (zelená a červená línia), biela hviezda označuje foveu, E) lineárny horizontálny transfoveolárny B-sken bez cievnej registrácie s vyznačením hraníc povrchového segmentu (zelená a červená línia), biela hviezda označuje foveu, F) farebná mapa denzity makulárnej perfúzie, žltá šípka označuje FAZ (archív Očnej kliniky UPJŠ LF a UNLP Košice)



sietnice (GCL) a vnútornú plexiformnú vrstvu (IPL). Jeho súčasťou je povrchový kapilárny plexus (superficial capillary plexus, SPC) zahŕňajúci len kapiláry v tejto oblasti. DVC pozostáva z intermediárneho a hlbokého kapilárneho plexu (deep capillary plexus, DCP). Intermediárny kapilárny plexus (intermediate capillary plexus, ICP) zahŕňa vonkajších 20 % GCC a 50 % vnútornej nukleárnej vrstvy (inner nuclear layer, INL). DCP zahŕňa 50 % INL a vonkajšiu plexiformnú vrstvu (outer plexiform layer, OPL) vrátane Henleho vrstvy (Campbell et al., 2017). V roku 2022 navrhol Sampson et al. pre OCT-A minimálne štandardy pre zobrazovacie protokoly, metódy pre analýzy údajov, metriky a vyhotovenie správ o nálezoch OCT-A pre klinickú prax (Sampson et al., 2022).

Vaskulárna patológia a SM, neurodegenerácia a mikrovaskulárna dysfunkcia

Neurodegeneratívne choroby patria celosvetovo medzi najčastejšie príčiny disabi-

lity a ich prevalencia s vekom rapídne stúpa (Feigin et al., 2017). Proces starnutia je spojený s anatomickými a funkčnými zmenami cerebrálnych ciev, ktoré ovplyvňujú funkciu neurónov a zvyšujú riziko neurodegenerácie (Li et al., 2018). U pacientov s AD a PD ukázala OCT-A prítomnosť zmien denzity ciev sietnice a cievok v porovnaní so zdravými kontrolami (Bulut et al., 2018; Kwapong et al., 2018). Pribúdajú dôkazy o tom, že na axonálnej degenerácii pri SM sa podieľa mitochondriálne energetické vyčerpanie. Zobrazovacie štúdie ukázali, že hladiny N-acetylaspartátu (NAA), ktorý je markerom mitochondriálneho energetického vyčerpania axónov, a taktiež cerebrálny prietok krvi (CBF) sú pri SM znížené aj v normálne vyzerajúcej bielej hmote mozgu (NAWM). Hypoperfúzia je pravdepodobne spôsobená vazokonstrikčným pôsobením produktov reaktívnych astrocytov aktivovaných lokálnymi prozápalovými cytokínmi (D'Haeseleer et al., 2015). Nie je objasnené, či je hypoperfúzia a hypoxia pri SM primárna, vyplývajúca z poškodenia

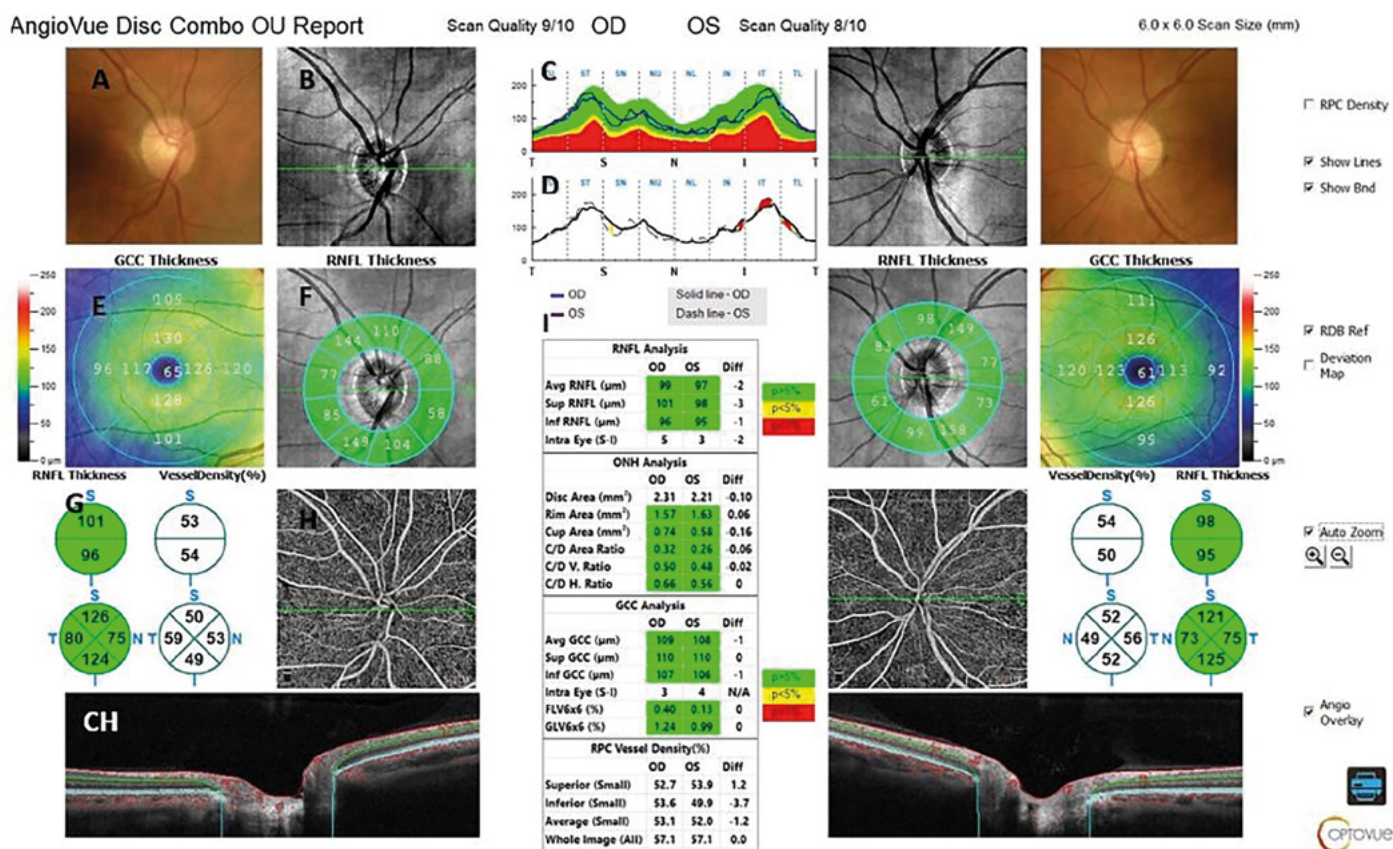
oligodendrocytov a myelínu, alebo sekundárna ako následok poklesu metabolických nárokov už atrofovaného tkaniva (Martinez Sosa et al., 2017).

OCT-A prináša nové možnosti na preskúmanie patofyziologických vaskulárnych procesov a atrofie jednotlivých vrstiev sietnice pri SM.

Sclerosis multiplex, optická neuritída a OCT-A

Sietnica spolu so zrakovým nervom patria medzi metabolicky najaktívnejšie štruktúry v ľudskom tele a pri SM sú vždy do určitej miery postihnuté (Kleerekooper et al., 2020 1b). Jiang et al. ako prví v roku 2016 ukázali zníženie rýchlosti a objemu prietoku krvi v makule u 17 pacientov s SM bez anamnézy prekonanej optickej neuritídy v porovnaní so zdravými kontrolami (Jiang et al., 2016). Hoci OCT-A je nová zobrazovacia metóda, boli už publikované výsledky viacerých menších súborov pacientov s SM, ktoré poukazujú na prítomnosť signifikantnej redukcie denzity ciev (vessel

Obr. 3. Výstupný protokol OCT-A zrkovného nervu oboch očí u zdravej 55-ročnej ženy; obraz RNFL, ONH, GCC s metrickou analýzou a cievnou denzitometriou. Hore zľava: A) farebná fotografia zrkovného nervu, B) farebná mapa hrúbky RNFL v peripapilárnej oblasti, C) lineárny graf hrúbky RNFL v meranej oblasti, D) lineárny graf porovnávajúci stranový rozdiel hrúbky RNFL z oboch očí, E) farebná mapa hrúbky buniek gangliového komplexu (GCC), F) peripapilárna hrúbka RNFL, G) kruhový segmentovaný graf hrúbky RNFL a denzity ciev, H) OCT-A RPC, CH) lineárny transpapilárny B-sken s vyznačenou cievnou registráciou (červená), I) tabuľka s parametrami z analýzy RNFL, ONH, GCC, RPC denzity ciev (archív Očnej kliniky UPJŠ LF a UNLP Košice)



density, VD) sietnice v makulárnej oblasti, peripapilárne alebo v oboch súčasne v porovnaní so zdravými kontrolami. Zistili korelácie medzi VD a hrúbkou jednotlivých vrstiev sietnice (GCL, RNFL, IPL) (Murphy et al., 2020; Lanzillo et al., 2018). V štúdiách s menším počtom pacientov a v pokročilej fáze SM sa pomocou OCT-A zistila redukcia denzity ciev okolo terča zrkovného nervu, a to v porovnaní medzi MS-NON a MS-ON, MS-NON a zdravými kontrolami. Nález redukcie denzity ciev v okolí TZN sa nazýva „capillary dropout“ (kapilárny výpadok) (Higashiyama et al., 2017). V prípadoch očí s anamnézou prekonanej ON (MS-ON) boli zistené nižšie hodnoty VD v SVP v porovnaní s MS-NON a zdravými kontrolami. Signifikantný rozdiel bol v denzite SVP MS-NON a medzi zdravými kontrolami (Murphy et al., 2020; Feucht et al., 2018).

Relatívne málo prác je v súčasnosti o OCT-A pri AON (akútna optická neuritída) pri SM. Jedna štúdia so 7 pacientmi s MS-ON a dobrou reštitúciou zrkovných

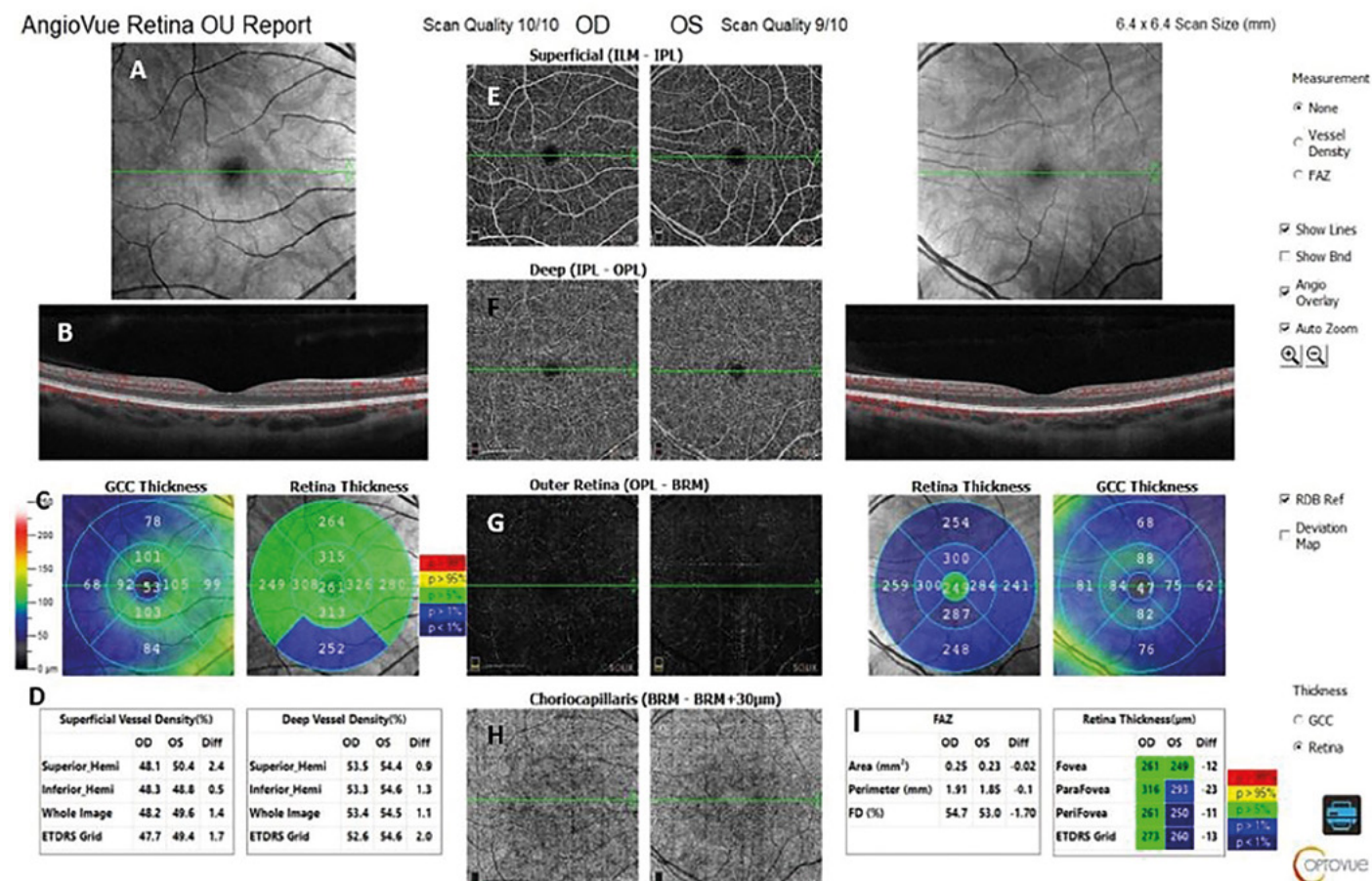
funkcií našla signifikantnú redukciu VD v SVP a v okolí TZN v porovnaní s nepostihnutým druhým okom po 2–8 mesiacoch (Higiyama et al., 2017). Aly et al. v roku 2022 v prospektívnej štúdii 20 pacientov s AON zistili nižšie hodnoty denzity ciev v SVC včasne po epizóde ON, spolu so stenčením vrstvy GCIP a s fázou platô v rozmedzí 90–180 dní po ON. Po 180 dňoch u pacientov zaznamenali nárast FAZ (foveolar avascular zone). Obe SVC a FAZ korelovali s nižšou zrkovou ostrosťou (Aly et al., 2022).

Medzi nálezmi OCT-A a VEP sa zistila u pacientov s SM negatívna korelácia medzi latenciou vlny P100 vo VEP a denzitou ciev v SVP a DVP (Yilmaz et al., 2020).

Jiang et al. (2020) našli pozitívnu koreláciu medzi hodnotami denzity ciev, disabilitou (EDSS skóre) a trvaním SM (Jiang et al., 2020). Odlišné nálezy v tom istom roku publikovali Murphy et al., ktorí zistili nižšie hodnoty denzity ciev v SVP v asociácii s vyšším stupňom disability a nižšou zrkovou ostrosťou (Murphy et al., 2020).

V prípade hodnotenia aktivity SM zistili Feucht et al., že väčšie hodnoty denzity ciev (VD) cievrovky boli u pacientov s aktivitou ochorenia (Feucht et al., 2018). Výsledky OCT-A z menších longitudinálnych štúdií pacientov s SM ukázali, že po ročnom vyšetrení 50 pacientov s SM (s priemerným EDSS 3,5 a priemerným trvaním ochorenia 11 rokov), ktorí mali stav NEDA a boli liečení DMT, hodnoty denzity ciev po roku mierne vzrástli, kým hodnoty hrúbky RNFL a GCC ostali bez zmeny (Lanzillo et al., 2019). Ako vysvetlenie sa uvádzajú hypotézy o možnej regenerácii ciev, resp. došlo ku kompenzačnému zväčšeniu hrúbky lúmenu ciev pozorovanému pri chronických ochoreniach. Montorio et al. zistili v roku 2021 v štúdii s 2-ročným sledovaním 15 pacientov vo včasnej fáze SM redukciu denzity ciev (VD) v SCP, DCP a RPCP v porovnaní so zdravými kontrolami. Hodnoty GCC a RNFL ostali nezmenené. Nezaznamenali žiadnu asociáciu medzi VD a zmenou v EDSS skóre, prítomnosťou relapsu alebo aktivitou v obraze MR (Montorio et al., 2021).

Obr. 4. Výstupný protokol OCT-A makuly u 40-ročnej pacientky vpravo s MS-NON a vľavo MS-ON. Hore zľava: A) SLO náhľadový obraz snímaného fundu, B) lineárny transfoveolárny B-sken s cievnuou registráciou (červená), C) farebná mapa hrúbky GCC a sietnice, D) tabuľky s parametrami cievnej denzity v povrchovom a hlbokom segmente, E) OCT-A povrchový segment, F) OCT-A hlboký segment, G) OCT-A vonkajšia sietnica (čierna – avaskulárna zóna), H) OCT-A segment choriokapilaris, I) tabuľka s parametrami FAZ a hrúbky sietnice (archív Očnej kliniky UPJŠ LF a UNLP Košice)



Dáta OCT-A z porovnávajúcich štúdií pacientov s SM a NMOSD ukázali signifikantne nižšie hodnoty VD v SVP a RPCP u pacientov s NMOSD v porovnaní s SM (Lee et al., 2021). Rogaczewska et al. (2021) zistili nižšie hodnoty RPCP v skupine pacientov po prekonaní ON (ON-MS, ON-NMOSD) v porovnaní s pacientmi bez anamnézy prekonanej ON (nonON-MS, nonON-NMOSD). Súčasne zistili nižšie hodnoty v skupine ON-MS, nonON-MS, ON-NMOSD a nonON-NMOSD v porovnaní so zdravými kontrolami (Rogaczewska et al., 2021).

Doteraz publikované výsledky OCT-A sú prevažne z malých súborov pacientov, ktoré sú nehomogénne, v niektorých prípadoch s rozporuplnými a nejednoznačnými závermi. Využitie OCT-A v budúcnosti si vyžaduje analýzy dát z rozsiahlejších, prospektívnych, longitudinálnych štúdií homogénnych kohort pacientov v akútnom, ako aj neskoršom štádiu choroby. Výsledky by mohli prispieť k objasneniu vzniku a dynamiky vaskulárnych i ďalších tkanivových štrukturálnych zmien sietnice a zrakového ner-

vu. Tie by mohli následne presnejšie určiť postavenie OCT-A ako nástroja v sledovaní aktivity sclerosis multiplex a napomôcť zefektívneniu liečby pacienta.

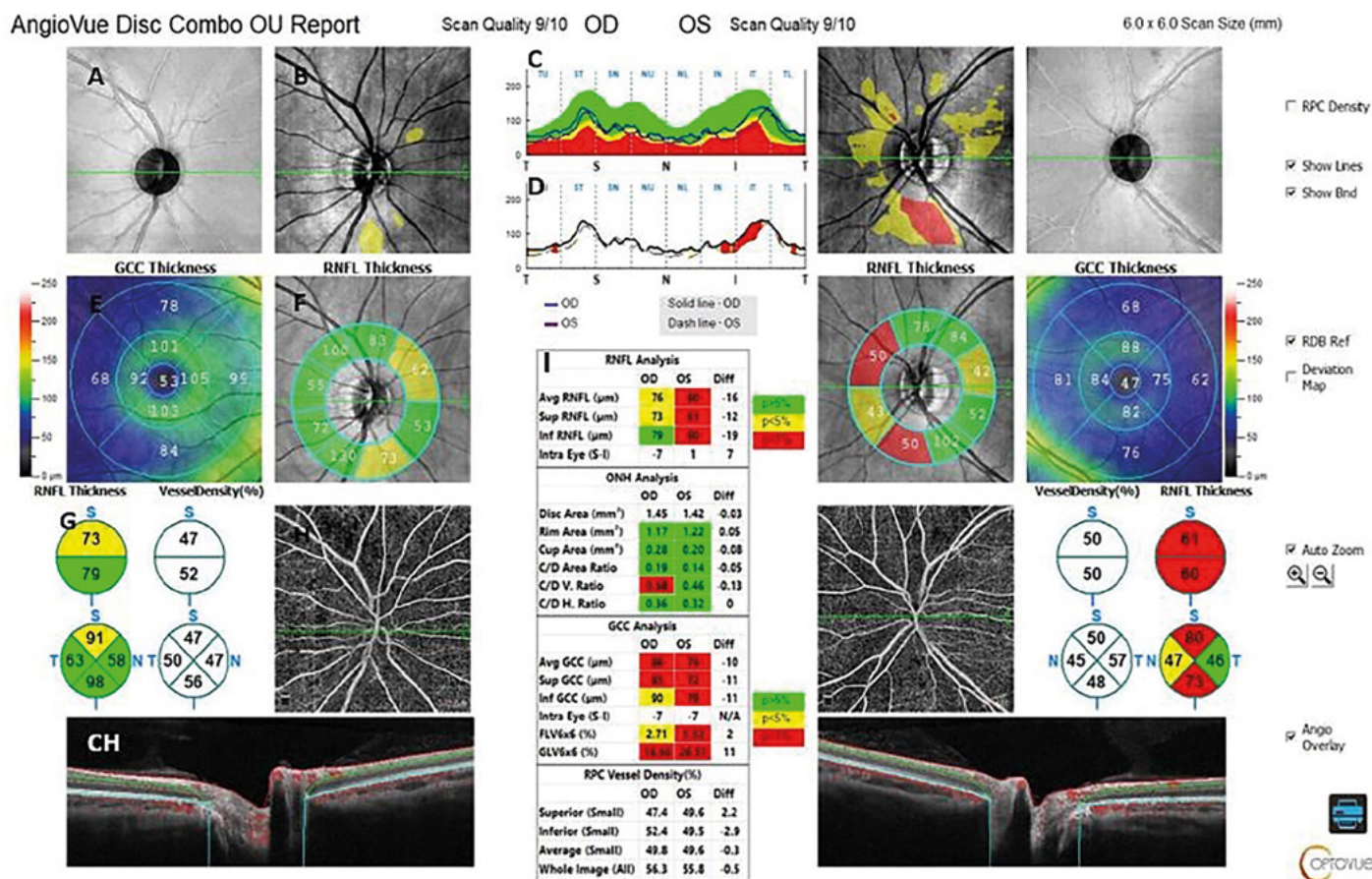
Limity OCT-A pri SM

Na rozdiel od OCT prístroje OCT-A nám zatiaľ neposkytujú normatívne hodnoty pre absenciu širšej normatívnej databázy. Doteraz neboli publikované dáta veľkých súborov zdravých jedincov a tiež dáta osôb s cievnyimi chorobami sietnice (Onishi et al., 2019). Prvá publikácia normatívnej databázy hodnôt OCT-A je z roku 2016 a zahŕňa údaje zo 135 očí 70 zdravých subjektov (Coscas et al., 2016). Širšie používanie OCT-A v budúcnosti si vyžaduje vytvorenie komplexných veľkých databáz, ktoré sú nevyhnutné nielen na diagnostiku ochorení sietnice, cievovky a zrakového nervu, ale i na monitorovanie aktivity choroby, prípadne responzivity na liečbu v populácii pacientov so sclerosis multiplex.

Záver

OCT-angiografia umožňuje neinvazívne vyšetrenie cievneho systému sietnice, cievovky a zrakového nervu, ktoré reprezentujú najprístupnejšiu časť centrálného nervového systému. Výsledky doterajších štúdií ukázali asociácie medzi retinálnym a cerebrálnym mikrovaskulárnym cievnyim systémom. V prípade sclerosis multiplex, ale i iných neurodegeneratívnych ochorení CNS dochádza k anatomickým a funkčným zmenám v cerebrálnych cievach, v cievnej mikrocirkulácii sietnice, cievovky a zrakového nervu. Patologické mechanizmy týchto zmien nie sú jednoznačne objasnené a vzťah medzi cievnyim a štrukturálnym poškodením je predmetom štúdií. Súčasný výskum sa zameriava na identifikáciu spoľahlivých, citlivých a ľahko dostupných biomarkerov sclerosis multiplex. Vyšetrenie mikrovaskulatury sietnice a zrakového nervu pomocou OCT-A sa javí ako nový marker nielen očných, ale i neurodegeneratívnych ochorení vrátane SM.

Obr. 5. Výstupný protokol OCT-A zrkovového nervu u 40-ročnej pacientky vpravo s MS-NON a vľavo MS-ON. Hore zľava: A) SLO obraz papily a okolia, B) farebná mapa hrúbky RNFL v peripapilárnej oblasti, C) lineárny graf hrúbky RNFL v meranej oblasti, D) lineárny graf porovnávajúci stranový rozdiel hrúbky RNFL z oboch očí, E) farebná mapa hrúbky buniek gangliového komplexu (GCC), F) peripapilárna hrúbka RNFL, G) kruhový segmentovaný graf hrúbky RNFL a denzity ciev, H) OCT-A RPC, CH) lineárny transpapilárny B-sken s vyznačenou cievnu registráciou (červená), I) tabuľka s parametrami z analýzy RNFL, ONH, GCC, RPC denzity ciev (archív Očnej kliniky UPJŠ LF a UNLP Košice)



LITERATÚRA

- Aly L, Noll Ch, Wicklein R, et al. Dynamics of Retinal Vessel Loss After Acute Optic Neuritis in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2022;9:3. doi: 10.1212/NXI.0000000000001159.
- Besharse J, Bok D. *The retina and its disorders*. Boston: Academic Press. c2011. ISBN 9780123821980.
- Bulut M, Kurtulus F, Goyozkaya O, et al. Evaluation of optical coherence tomography angiographic findings in Alzheimer's type dementia. *British Journal of Ophthalmology*. 2018;102(2):233-237. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310476.
- Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, et al. Detailed vascular anatomy of the human retina by projection-resolved optical coherence tomography angiography. *Sci Rep*. 2017;7:42201. doi.org/10.1038/srep42201.
- Coscas F, Sellam A, Glacet-Bernard A, et al. Normative data for vascular density in superficial and deep capillary plexuses of healthy adults assessed by optical coherence tomography angiography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2016;57(9):OCT211-OCT223. doi: 10.1167/iov.15-18793.
- D'haeseleer M, Hostenbach S, Peeters I, et al. Cerebral hypoperfusion: a new pathophysiologic concept in multiple sclerosis? *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2015;35(9):1406-1410. doi: 10.1038/jcbfm.2015.131.
- Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology*. 2017;16(11):877-897. doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30299-5.
- Feucht N, Maier M, Lepenietter G, et al. Optical coherence tomography angiography indicates associations of the retinal vascular network and disease activity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019;25(2):224-234. doi.org/10.1177/1352458517750009.
- Frank RN, Turczyn T, Das A. Pericyte coverage of retinal and cerebral capillaries. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1990;31(6):999-1007.
- Hormel T, Hwang TS, Bailey ST, et al. Artificial intelligence in OCT angiography. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2021;85:100965. doi.org/10.1016/j.preteyeres.2021.100965.
- Higashiyama T, Nishida Y, Ohji M. Optical coherence tomography angiography in eyes with good visual acuity recovery after treatment for optic neuritis. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172168. doi.org/10.1371/journal.pone.0172168.
- Jiang H, Delgado S, Tan J, et al. Impaired retinal microcirculation in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2016;22(14):1812-1820. doi.org/10.1177/1352458516631035.
- Jiang H, Gameiro GR, Liu Y, et al. Visual function and disability are associated with increased retinal volumetric vessel density in patients with multiple sclerosis. *American journal of ophthalmology*. 2020;213:34-45. doi.org/10.1016/j.ajo.2019.12.021.
- Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. *Progress in retinal and eye research*. 2008;27(6):622-647. doi.org/10.1016/j.preteyeres.2008.09.003.
- Kleerekooper I, Houston S, Dubis AM, et al. Optical coherence tomography angiography (OCTA) in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:604049. doi.org/10.3389/fneur.2020.604049.1a
- Kleerekooper I, Peltzold A, Trip SA. Anterior visual system imaging to investigate energy failure in multiple sclerosis. *Brain*. 2020;143(7):1999-2008. doi.org/10.1093/brain/awaa049.1b
- Kwopong WR, Ye H, Peng C, et al. Retinal microvascular impairment in the early stages of Parkinson's disease. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2018;59(10):4115-4122. doi.org/10.1167/iov.17-23230.
- Lanzillo R, Moccia M, Criscuolo C, et al. Optical coherence tomography angiography detects retinal vascular alterations in different phases of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019;25(2):300-301. doi.org/10.1177/1352458518768060.
- Lee GI, Park KA, Oh SY, et al. Differential patterns of parafoveal and peripapillary vessel density in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;49:102780. doi.org/10.1016/j.msard.2021.102780.
- Li Y, Choi WJ, Wei W, et al. Aging-associated changes in cerebral vasculature and blood flow as determined by quantitative optical coherence tomography angiography. *Neurobiology of aging*. 2018;70:148-159. doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.06.017.
- Martin AR, Bailie JR, Robson T, et al. Retinal pericytes control expression of nitric oxide synthase and endothelin-1 in microvascular endothelial cells. *Microvascular research*. 2000;59(1):131-139. doi.org/10.1006/mvre.1999.2208.

INZERCE

22. Martinez Sosa S, Smith KJ. Understanding a role for hypoxia in lesion formation and location in the deep and periventricular white matter in small vessel disease and multiple sclerosis. *Clinical Science*. 2017;131(20):2503-2524. doi.org/10.1042/CS20170981.
23. Montorio D, Lanzillo R, Carotenuto A, et al. Retinal and Choriocapillary Vascular Changes in Early Stages of Multiple Sclerosis: A Prospective Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(24):5756. doi.org/10.3390/jcm10245756.
24. Murphy OC, Kwakyi O, Iftikhar M, et al. Alterations in the retinal vasculature occur in multiple sclerosis and exhibit novel correlations with disability and visual function measures. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(7):815-828. doi.org/10.1177/1352458519845116.
25. Onishi A, Fawzi A. An overview of optical coherence tomography angiography and the posterior pole. *Therapeutic advances in ophthalmology*. 2019;11:2515841419840249. doi.org/10.1177/2515841419840249.
26. Pellegrini M, Vagge A, Ferro Desideri L, et al. Optical coherence tomography angiography in neurodegenerative disorders. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(6):1706. doi.org/10.3390/jcm9061706.
27. Rogaczewska M, Michalak S, Stopa M. Optical coherence tomography angiography of peripapillary vessel density in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a comparative study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(4):609. doi.org/10.3390/jcm10040609.
28. Sampson DM, Dubis AM, Chen FK, et al. Towards standardizing retinal optical coherence tomography angiography: a review. *Light: Science & Applications*. 2022;11(1):1-22. doi.org/10.1038/s41377-022-00740-9.
29. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, et al. Optical coherence tomography angiography. *Progress in retinal and eye research*. 2018;64:1-55. doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.11.003.
30. Vachová M. Epidemie roztroušené sklerózy ve světě. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2012;75(6):701-706.
31. Yilmaz H, Ersoy A, Icel E. Assessments of vessel density and foveal avascular zone metrics in multiple sclerosis: an optical coherence tomography angiography study. *Eye*. 2020;34(4):771-778. doi.org/10.1038/s41433-019-0746-y.