



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa – 2015/2016

# Indicadores de Doença Neurológica na Discriminação por OCT das Camadas da Retina

Tese de Mestrado – Artigo de Revisão

Autor: José Manuel Carvalho Marta – aluno nº 12851  
Orientador: Professor Doutor Carlos Marques Neves  
Clínica Universitária de Oftalmologia

## Resumo

A retina, responsável pela recepção da luz, é parte integral do Sistema Nervoso Central (SNC). Este trabalho apresenta-se como uma revisão bibliográfica, onde são apresentadas observações de literatura, que cujo objeto de estudo são as variações da espessura das várias camadas da retina, em doentes com patologia do SNC, com especial destaque para a Camada de Células Ganglionares e a Camada de Fibras Nervosas. A análise dos resultados reportados pretende expor a potencial aplicabilidade destas medidas, enquanto marcadores de doença, para efeitos de diagnóstico, seguimento e prognóstico. As várias patologias apresentadas compõem dois grupos de neuropatias: doenças Degenerativas e doenças Desmielinizantes. Esta tipo de estudos apenas é possível através da tecnologia de Tomografia de Coerência Ótica (OCT), método complementar de diagnóstico amplamente usado na especialidade de Oftalmologia, também alvo de revisão, sendo descrito o seu funcionamento e o processo de segmentação das camadas da retina.



## Abstract

The retina, responsible for the reception of light, is an integral part of the Central Nervous System (SNC). This work introduces itself as a literature review, whose focus of study are the variations of thickness of the many retinal layers, in patients with SCY's pathology, with an emphasis on the Ganglion Cell and the Nerve Fiber Layers. The analysis of the reported data intends to highlight the potential applicability and utility of these measurements, as disease markers for diagnosis, management and prognosis purposes. The several diseases make up two groups of neuropathies, Degenerative and Demyelinating diseases. This kind of studies were only made possible through the technology of Optical Coherence Tomography (OCT), diagnostic test widely used in Ophthalmology, also a target of review, it's functioning and segmentation process of the retinal layers being described.

## – Índice –

I. Introdução .....	3
Tomografia de Coerência Ótica .....	4
O Olho e o Sistema Nervoso Central .....	6
Técnica de Segmentação .....	9
Biomarcadores de Patologia do Sistema Nervoso Central .....	12
II. Doenças Degenerativas .....	14
Doença de Alzheimer .....	14
Doença de Parkinson.....	15
Esclerose Lateral Amiotrófica.....	16
Doença de Huntington.....	16
Esquizofrenia.....	17
III. Doenças Desmielinizantes .....	19
Esclerose Múltipla.....	19
Neurite Ótica .....	20
Neuromielite Ótica .....	21
IV. Conclusão.....	22
OCT aplicada às patologias do SNC: presente e futuro .....	22
V. Agradecimentos .....	25
VI. Bibliografia .....	26

– Índice de Siglas –

<b>SNC.</b> Sistema Nervoso Central	<b>CFR.</b> Camada Fotorecetora
<b>OCT.</b> Tomografia de Coerência Ótica	<b>MLE.</b> Membrana Limitante Externa
<b>DA.</b> Doença de Alzheimer	<b>CNE.</b> Camada Nuclear Externa
<b>DP.</b> Doença de Parkinson	<b>CPE.</b> Camada Plexiforme Externa
<b>DH.</b> Doença de Huntington	<b>CNI.</b> Camada Nuclear Interna
<b>ELA.</b> Esclerose Lateral Amiotrófica	<b>CPI.</b> Camada Plexiforme Interna
<b>EZ.</b> Esquizofrenia	<b>CCG.</b> Camada Celular Ganglionar
<b>EM.</b> Esclerose Múltipla	<b>CFN.</b> Camada de Fibras Nervosas
<b>NO.</b> Neurite Ótica	<b>MLI.</b> Membrana Limitante Interna
<b>NMO.</b> Neuromielite Ótica	<b>DLC.</b> Défice Cognitivo Ligeiro
<b>TD-OCT.</b> Time Domain OCT	<b>CIR.</b> Camadas Internas da Retina (CFN, CCG e CPI)
<b>SD-OCT.</b> Spectral Domain OCT	
<b>EPR.</b> Epitélio Pigmentado da Retina	

## I. Introdução

*The eye is the window into the brain and by measuring how healthy the eye is, we can determine how healthy the rest of the brain is”, (Calabresi, 2012).*

Na nossa sociedade, desde há muito que os olhos são contemplados e frequentemente descritos como as “janelas” do corpo humano, permitindo ver o interior do Homem e até a sua própria alma. Na Medicina contemporânea, esta metáfora toma outro significado quando, através da avaliação oftalmológica, podemos avaliar o curso de patologias multissistémicas com repercussões no sistema ocular, das quais são exemplos mais proeminentes a Hipertensão Arterial e a Diabetes Mellitus.

No olho, a retina é o tecido responsável pela receção da luz, a sua transdução e transmissão até ao Nervo Ótico, veiculando desta forma o estímulo ao Sistema Nervoso Central (SNC). É de notar que doenças que afetam o SNC poderão originar alterações da retina, uma vez que esta estrutura é também formada de tecido nervoso.

Este trabalho tem como objetivo identificar alterações em parâmetros transversais a dois grupos de patologias do SNC, que possam ser usados como marcadores de doença para efeitos de diagnóstico, seguimento da doença e prognóstico, tirando proveito da tecnologia de Tomografia de Coerência Ótica (OCT), um método complementar de diagnóstico amplamente usado na especialidade de Oftalmologia.

Doenças Degenerativas – Doença de Alzheimer (DA), Doença de Parkinson (DP), Doença de Huntington (DH) e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA); neste grupo será ainda feita uma breve discussão sobre Esquizofrenia (EZ), devido a novas evidências, que apontam a mesma como uma doença seguindo um modelo de progressão neurodegenerativo.

Doenças Desmielinizantes – Esclerose Múltipla (EM), Neurite Ótica (NO), Neuromielite Ótica (NMO).

A Tomografia de Coerência Ótica é um exame imagiológico não-invasivo, não-radioemissor, rápido, eficiente, seguro e capaz de fornecer informação histológica sobre determinado tecido biológico<sup>3</sup>. Usado pela primeira vez em 1993 *in vivo* no estudo da retina por Swanson et al.<sup>4</sup> e, desde então, em constante evolução. Embora semelhante a uma ecografia convencional, usa-se a luz em vez do som como emissão, uma vez que possui um comprimento de onda menor, que permite obter imagens de maior resolução, apesar de não penetrar tão profundamente nos tecidos.

Como componentes fundamentais, a OCT possui uma fonte de baixa coerência, um Díodo Superluminescente que produz um trem de fótons quase infravermelho, e um Interferômetro de Michaelson. O trem de fótons é dividido em dois braços ao passar por um “Splitter”: um que aponta para a amostra e outro para um espelho de referência, sendo este último movido pelo examinador. As reflexões dos dois braços são depois combinadas no acoplador e um sinal de interferência é produzido no Interferômetro de Michaelson. A distância percorrida pela luz no braço da amostra é calculada pela distância conhecida no espelho de referência e o sinal é captado por um fotodetector, quando as distâncias das reflexões da amostra e do braço de referência são idênticas (Figura 1).

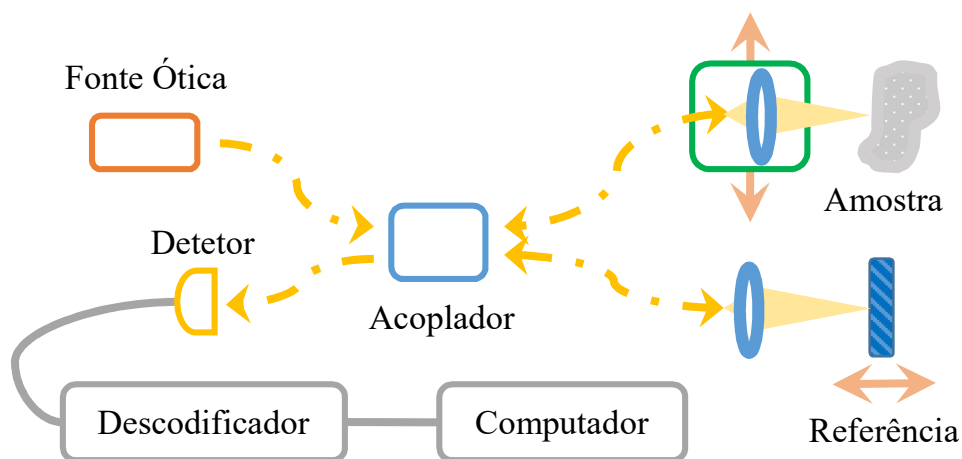


Figura 1: Esquema de um sistema de OCT - adaptado de Huang et al.<sup>3</sup>

Com as medições da amplitude das reflexões, numa escala em decibel e a função profundidade, em microns, forma-se um corte axial da retina (A-scan)<sup>5</sup>. Vários A-scans obtidos lateralmente ao primeiro formam uma imagem de duas dimensões (B-scan). O padrão de interferência é traduzido desta forma em imagens *in vivo* e em tempo real, que após processamento por análise automática de algoritmos, são usadas no diagnóstico e investigação de várias doenças, nomeadamente retinianas. Essa análise traduz-se na segmentação das imagens obtidas, ou seja, na delimitação automática de regiões coerentes presentes nas imagens<sup>6</sup>.

A OCT permite identificar e quantificar características morfológicas como a espessura individual das camadas da retina, a forma, a distribuição espacial e as propriedades óticas de outras estruturas como drusens, quistos, buracos maculares, e vasos sanguíneos, podendo estes achados traduzirem-se, após estudo extensivo e apropriado, como marcadores diagnósticos ou de investigação clínica<sup>7</sup>.

Dos vários modelos comerciais disponíveis para uso clínico, presentemente os mais utilizados são o Time-domain (TD) OCT e o Spectral-domain (SD) OCT. O TD-OCT, modelo anterior ao SD-OCT, ainda amplamente usado, captura imagens a uma velocidade de 400 A-scans/seg., sendo a velocidade limitada pela velocidade com que se pode mover o espelho de referência. Assim, o TD-OCT apenas permite captar imagens com uma resolução aproximada de  $10\mu m$ . O exame demora entre 5 a 10 minutos, durante os quais o doente deve manter-se sentado com a cabeça imóvel, e fixar um alvo de luz com o olhar. Um olho é testado de cada vez, preferencialmente após dilatação pupilar farmacológica. É imprescindível a colaboração do doente, de modo a evitar artefactos nas imagens, relacionados com o movimento ocular. O novo modelo comercial, o SD-OCT, para além de possuir um sistema de “tracking”, que permite seguir os movimentos do olho automaticamente, capta imagens a uma velocidade de 27,000 A-scans/seg, facilitando a execução do exame, quer por diminuir o tempo em que o mesmo é realizado, quer por evitar a formação de artefactos. Além de possuir uma maior

resolução de imagem, entre 3 a  $4\mu\text{m}^8$ , permite ainda obter visualizações em três dimensões da estrutura retiniana<sup>9</sup>.

### – O Olho e o Sistema Nervoso Central –

A retina é uma parte integral do Sistema Nervoso Central, que recobre uma grande porção do interior do olho. À semelhança de outras regiões do cérebro, deriva também do tubo neural e é responsável por transformar energia luminosa em sinais neuronais, de maneira a poderem ser interpretados pelo cérebro. Constituída por várias camadas, o processamento da luz inicia-se na camada mais profunda, nas células fotorreceptores (cones e bastonetes), onde o estímulo luminoso provoca uma hiperpolarização nos fotorreceptores e células bipolares, posteriormente é propagado como potencial de ação nas células ganglionares, sendo posteriormente transmitidos ao cérebro pelo nervo ótico. Tendo por base o seu aspeto ao microscópio ótico, a retina é considerada tradicionalmente como sendo constituída por dez camadas (*Figura 2*). Da mais profunda para a mais superficial:

- Epitélio Pigmentado da Retina (EPR) – uma linha de células pigmentadas hexagonais
- Camada Fotorreceptora (CFR) – constituída pelos cones e bastonetes
- Membrana Limitante Externa (MLE) – junções intercelulares entre as células fotorreceptoras e entre os fotorreceptores e as células de Muller
- Camada Nuclear Externa (CNE) – corpo dos bastonetes e cones
- Camada Plexiforme Externa (CPE) – sinapses entre as células fotorreceptoras e as células da Camada Nuclear Interna
- Camada Nuclear Interna (CNI) – corpo das células bipolares, células horizontais, amácrinas e neurónios interplexiformes, células de Mueller e células ganglionares mal localizadas



- Camada Plexiforme Interna (CPI) – sinapses entre os axónios das células bipolares e as dendrites das células ganglionares
- Camada de Células Ganglionares (CCG) – corpos das células ganglionares
- Camada de Fibras Nervosas (CFN) – axónios das células ganglionares
- Membrana Limitante Interna (MLI) – separa o humor vítreo da retina

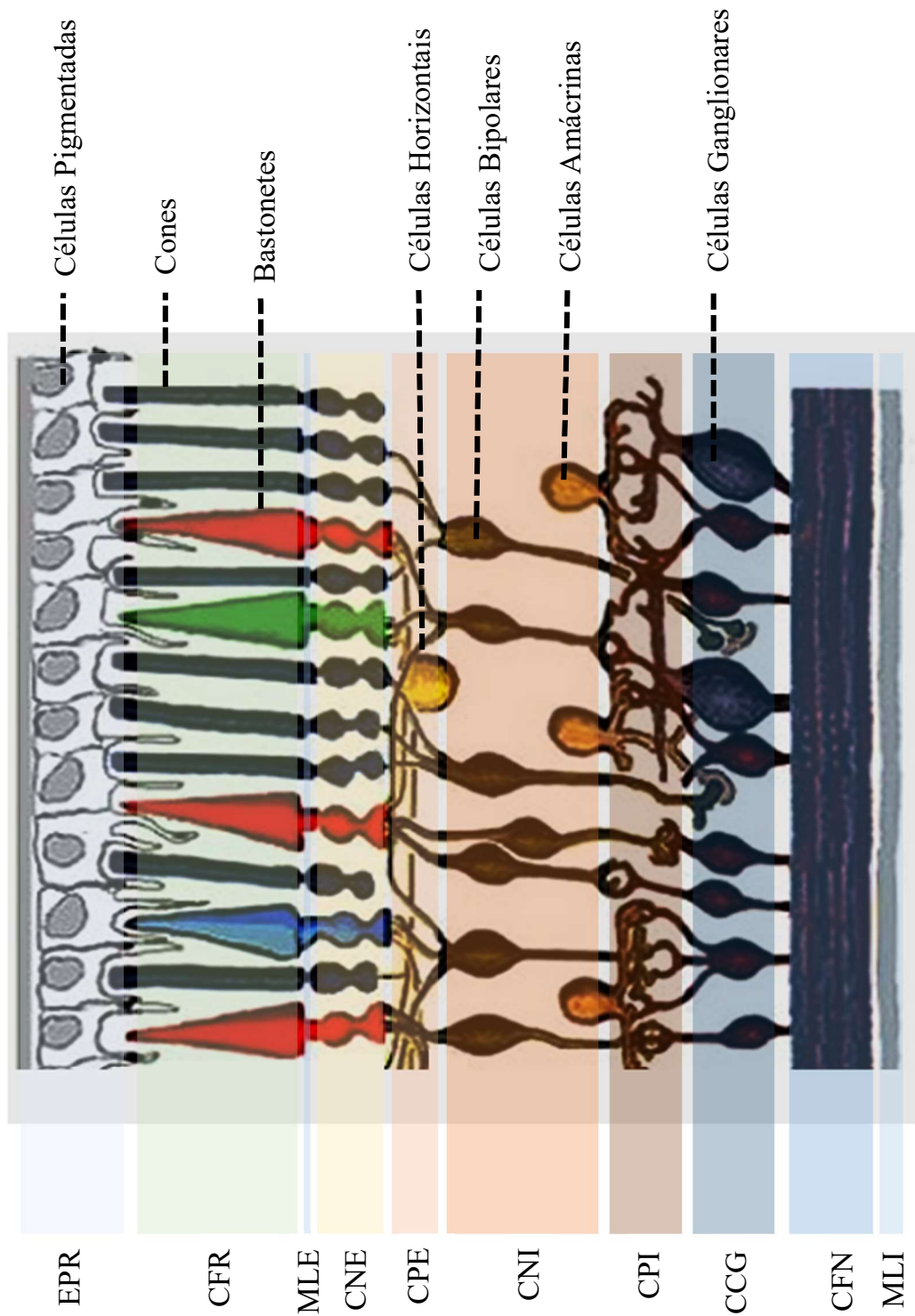


Figura 2: Camadas da Retina - adaptado de Kolb et al<sup>1</sup>.

As camadas da retina são visíveis na OCT, por possuírem diferentes perfis de refletividade. Observam-se as camadas nucleares como pretas (hiporefletivas) e as camadas axonais brancas (hiper-refletivas) [podemos classificar as camadas como axonais (CPE, CPI e CFN) ou nucleares (CCG, CNI e CNE)]. No entanto, a correspondência exata dos limites anatômicos entre as camadas visíveis através da OCT não é conhecida, sendo a delimitação corrente baseada em comparações entre imagens de alta resolução de OCT e cortes histológicos. Para este efeito, um painel internacional de especialistas em exame de imagem da retina (International Nomenclature for Optical Coherence Tomography [IN•OCT] Panel), foi responsável por desenvolver uma nomenclatura para a classificação das camadas e bandas visíveis da retina e da coróide no olho normal, em imagens SD-OCT (Figura 3)<sup>10</sup>.

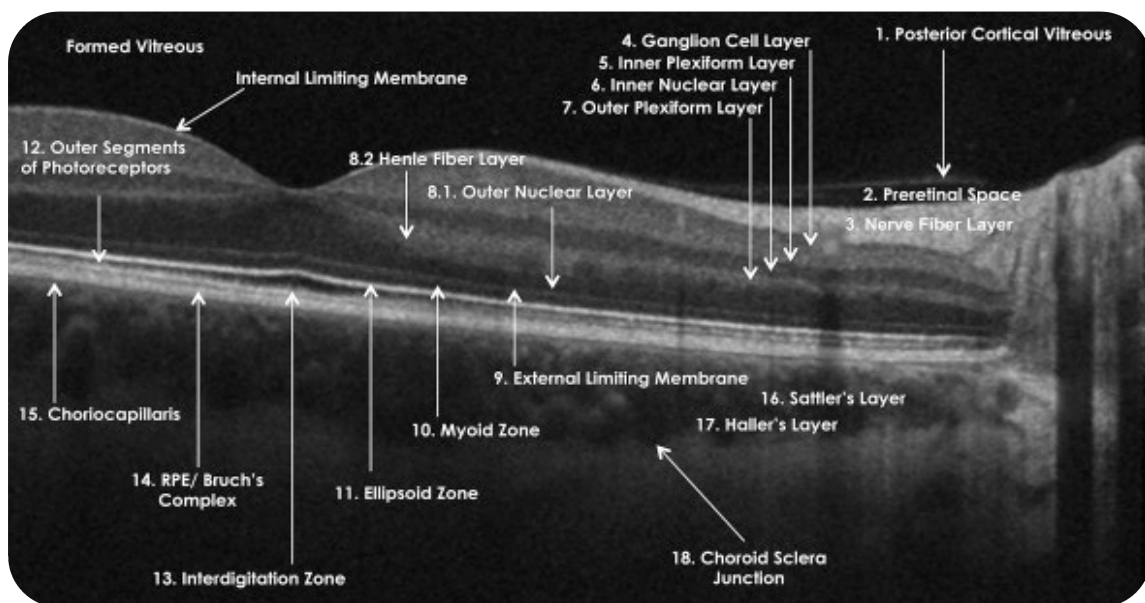


Figura 3: Nomenclatura proposta e adotada pela International Nomenclature for Optical Coherence Tomography Panel. Retina saudável usando Zeiss Cirrus. RPE = Epitélio Pigmentado da Retina

Alguns aspetos podem interferir com a análise da imagem, para além da variação luminosa, da existência de vasos sanguíneos, possíveis processos patológicos, entre outros, destacando-se o ruído de fundo, intrínseco às imagens obtidas por OCT. Por diminuir a qualidade e complicar a análise das imagens, um dos passos mais importantes é a fase de Pré-Processamento, onde se aplicam filtros para atenuação do ruído (Median Filter e Anisotropic Median Filter, os mais utilizados), com a agravante de reduzir a resolução de imagem, sendo que apesar de um passo necessário, não é livre de prejuízo sobre a qualidade do exame<sup>11</sup>.

Todos os sistemas OCT vêm equipados com software capaz de segmentar manualmente as camadas da retina (*Figura 4*). Apesar de ser eficaz, usar esta modalidade revela-se uma tarefa fastidiosa, para além de ser um processo subjetivo, podendo ser influenciado pelo controlador. Algoritmos automáticos, criados como técnicas de processamento de imagem digital, são capazes de analisar as imagens e comparar os parâmetros desejados, como os valores de espessura e limites de camadas retinianas, a valores de referência, presentes em bases de dados do sistema<sup>12</sup>.

De modo a facilitar a utilização destes equipamentos e colmatar as falhas presentes, o foco dos investigadores cerra-se agora sobre o desenvolvimento de novos algoritmos, procurando obter resultados o mais fidedignos possível. Atualmente, destacam-se os algoritmos de “Graph Search”, recorrendo à Teoria de Grafos, onde cada imagem, obtida por OCT, é representada num gráfico, correspondendo cada pixel a um vértice. Estes vértices estão ligados por arestas, que formam um trajeto ao longo do gráfico. A cada aresta é atribuído um peso individual, sendo formado um trajeto preferencial, correspondente ao trajeto com menor peso total. Este trajeto preferencial resulta num corte, que separa uma região de outra, sendo possível segmentar desta forma, as diferentes camadas da retina<sup>13</sup>.

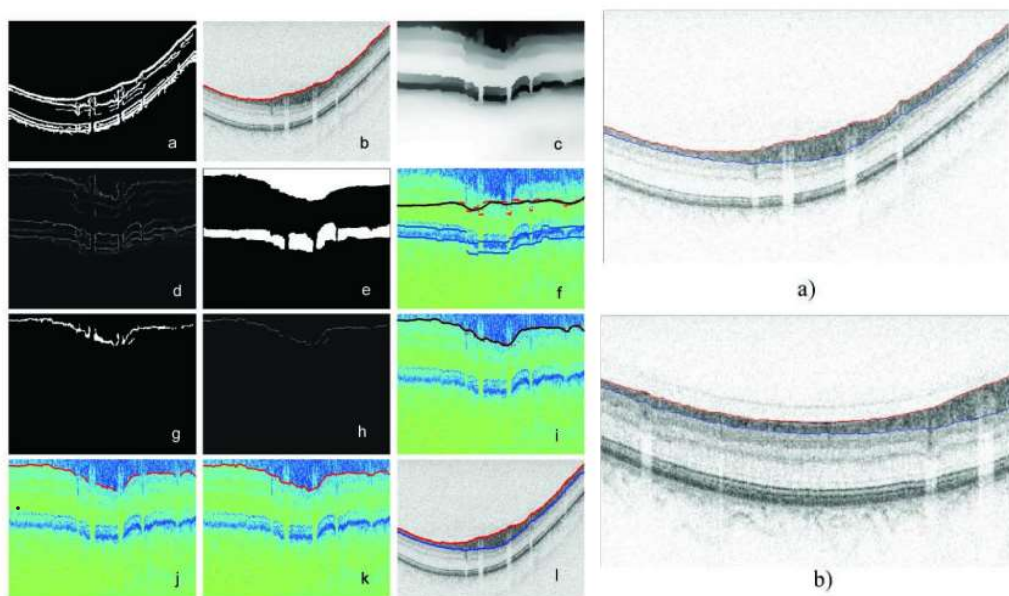


Figura 4: Passos para determinar espessura da CFN – de “a” a “l” passos necessários para determinar limite anterior “a)” e posterior “b)” da CFN – Mujat et al.<sup>2</sup>

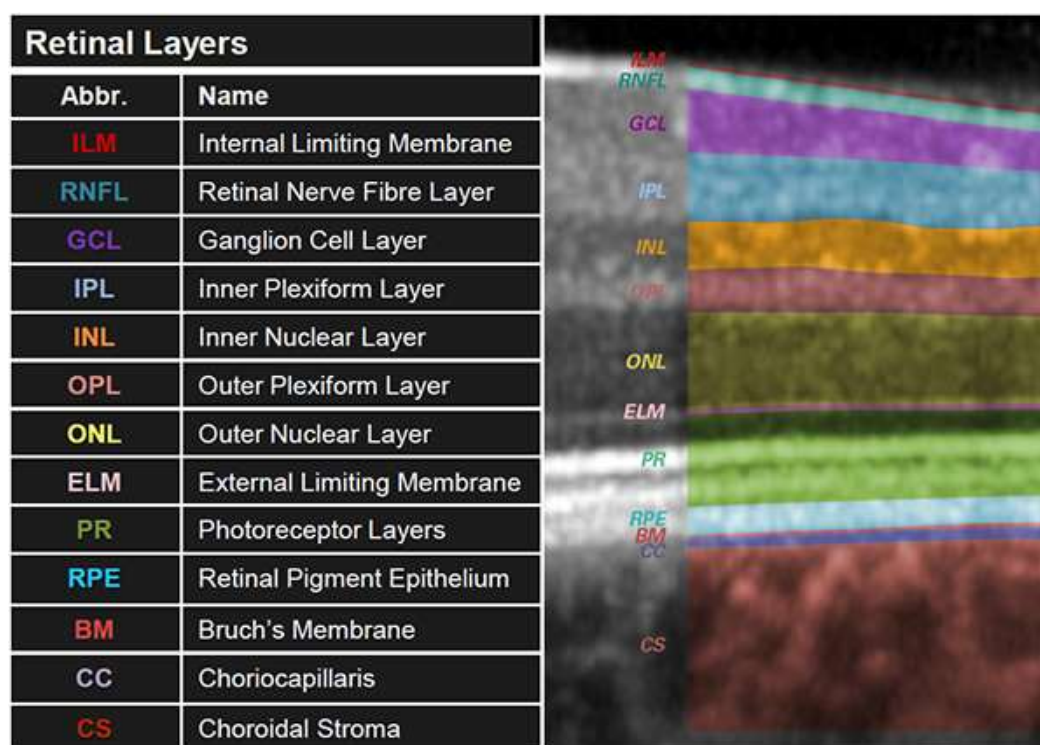


Figura 5: Exemplo de Segmentação completa das Estruturas Posteriores do Olho - Heidelberg Engineering, fabricante de equipamentos de OCT

Um marcador biológico, ou biomarcador, apresenta-se como uma variável objetivamente mensurável e avaliada como um indicador de um processo biológico normal, patológico ou de resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica. Na prática, constituem ferramentas e tecnologias que nos auxiliam na compreensão da prevenção, causa, diagnóstico, progressão, regressão ou tratamento da doença, podendo ser tão simples como uma análise laboratorial, ou complexas como um padrão de genes e proteínas<sup>14</sup>. Apesar de todos os recentes avanços no mundo da Neurologia, há sérias falhas na nossa compreensão dos vários processos patológicos, tal como na nossa capacidade de os diagnosticar e tratar.

Como principais obstáculos, apresentam-se: limitado acesso a amostras de tecido afetado; escassez de biomarcadores neurológicos presentes no sangue, urina e saliva; a principal fonte de biomarcadores do SNC, líquido cefalorraquidiano, torna necessária a realização de uma punção lombar; incerteza quanto ao diagnóstico clínico e extensão/progressão da doença, na altura da apresentação; complexidade do cérebro e heterogeneidade do tecido.

As características desejáveis variam de acordo com o tipo de doença a ser estudada. Na generalidade, um biomarcador ideal do SNC, revela-se uma técnica não invasiva (ou minimamente invasiva) em indivíduos vivos, capaz de produzir resultados reprodutíveis e os seus achados devem correlacionar-se positivamente com a causa ou progressão da doença<sup>15</sup>.

A OCT, permite a observação de alterações patológicas em detalhe anatómico na retina e no nervo ótico, de maneira não invasiva e reprodutível. A espessura da Camada de Fibra Nervosa da Retina, constituída pelos axónios das células ganglionares, pode ser utilizada para avaliar perda axonal. Antes da sua passagem pela lâmina crivosa, os axónios das células ganglionares provenientes do globo ocular, os quais formam a CFN, não possuem mielina. Logo, patologias que afetem apenas e/ou também a mielina, não interferem com a avaliação deste parâmetro. A

espessura da Camada de Células Ganglionares, constituída pelos corpos das células ganglionares, pode ser utilizada para avaliar perda neuronal, quantificando-a de maneira direta, podendo ser mais exato que o cálculo do Volume Macular Total, um outro parâmetro usado para o mesmo efeito (aproximadamente 34% do Volume Macular Total é composto por células ganglionares e os seus axónios)<sup>16</sup>.

Assim, recorrendo à OCT, é possível avaliar a integridade neuronal e axonal na via visual aferente, extensão do SNC, utilizando como biomarcador as medições de espessura a CFN e da CCG, focando-se os resultados apresentados ao longo do trabalho na correlação das suas alterações com o curso das diversas doenças em estudo.

## II. Doenças Degenerativas

### – Doença de Alzheimer –

A Doença de Alzheimer é uma patologia neurodegenerativa, conhecida como uma das principais causas de demência a nível mundial. Para além das alterações classicamente descritas no córtex cerebral e no hipocampo, provoca também alterações observáveis com a OCT na retina. Além de provocar a morte de células da Camada Ganglionar, a degeneração dos seus axónios e consequentes défices na visão, observamos ainda um aumento do escavado do disco ótico, tortuosidades e ectasias vasculares.<sup>17</sup> Nos doentes com DA, encontramos uma espessura diminuída da CFN e da espessura combinada da CFN com a CCG, quando comparados a indivíduos saudáveis<sup>18</sup>. Uma recente meta-análise baseada em 11 estudos entre doentes com DA e indivíduos saudáveis, caracterizou a diminuição da espessura da CFN, estando esta presente em todos os quadrantes, mais predominante nos quadrantes superiores e inferiores<sup>19</sup>. Mesmo na ausência de défices visuais, estas alterações são observadas, tal como uma diminuição da espessura da mácula e da sua atividade elétrica<sup>20</sup>. Apesar destas alterações, relativamente a uma correlação positiva entre a espessura da CFN e o grau de défice cognitivo/severidade da doença, não parece haver um consenso na literatura disponível, pelo que será necessária investigação adicional sobre o tema<sup>21</sup>.

A degeneração responsável pela DA, é um processo de progressão lenta, pensando-se que esta degeneração tenha início muitos anos antes da manifestação da doença. O Déficit Cognitivo Ligeiro é uma síndrome caracterizada por disfunção cerebral, marcada por défices cognitivos superiores aos esperados para um indivíduo saudável com a mesma idade e educação. Esta fase de transição é reconhecida como uma entidade clínica separada da DA e, quando a perda de memória é o sintoma predominante, classificamos o quadro como um DCL Amnésico, considerado um pródromo de DA<sup>22</sup>. A mesma meta-análise anteriormente citada, apesar de se basear em apenas 3 estudos, descreve alterações



precoces, nomeadamente uma diminuição estatisticamente significativa da espessura da CFN<sup>19</sup>. Poucos estudos comparam a espessura da CFN de doentes com DLC e DA com a de indivíduos saudáveis, mas as medições da CFN nos doentes com DLC apresentam uma diminuição da espessura da CFN inferior aos doentes com DA e superior aos indivíduos saudáveis<sup>23</sup>. Fica por esclarecer se os doentes com DLC com diminuições mais acentuadas da espessura da CFN possuem maiores níveis de incidência de conversão em DA, podendo o OCT tornar-se uma importante ferramenta com valor prognóstico na DA.

#### – Doença de Parkinson –

Nos indivíduos com Doença de Parkinson, podemos observar frequentemente sintomas visuais como alterações na acuidade visual, na sensibilidade ao contraste, na discriminação da cor, nos campos visuais, alucinações visuais e alterações na eletrorretinografia<sup>24</sup>. A OCT poderá ser útil no diagnóstico de doentes com DP em estádios iniciais ou que apresentem escassez ou predomínio de sintomas atípicos. A dopamina é libertada por células amácrinas na CPI e ativa vários recetores distribuídos pela retina, atuando como um mensageiro químico para adaptação da retina à luz, para além de múltiplas ações tróficas relacionadas com os ritmos circadianos, sobrevivência celular e crescimento ocular. Esta relação é recíproca, na medida em que a libertação de dopamina depende da estimulação dos neurónios dopaminérgicos por sinais criados como resposta ao estímulo luminoso<sup>25</sup>. Para além da diminuição de libertação de Dopamina a nível retiniano<sup>26</sup>, foi demonstrada a diminuição da espessura das camadas mais internas da retina (CIR - CFN, CCG e CPI)<sup>27</sup>. No caso da CFN é ainda observado uma diminuição mais prevalente nos quadrantes temporais<sup>28</sup>. A diminuição da espessura destas camadas é mais severa nos doentes de longa duração, estando a espessura da CCG inversamente correlacionada com

a duração e severidade da doença, bem como a sua redução ser preditiva de maior dano axonal<sup>29</sup>.

#### – Esclerose Lateral Amiotrófica –

A Esclerose Lateral Amiotrófica é uma doença neurodegenerativa, idiopática e fatal do sistema motor humano, com um tempo médio de sobrevivência de aproximadamente 3 anos<sup>30</sup>. Mais investigação será necessária para compreender as alterações subjacentes à patologia e determinar a sua relevância clínica. Para além do envolvimento do sistema motor humano, esta é uma doença com atingimento multissistêmica<sup>31</sup> que provoca alterações também no sistema visual, causando sintomas como diminuição da acuidade visual, anormalidade dos movimentos sacádicos e oculares<sup>32</sup>. Foi observada através da OCT uma subtil diminuição da CFN e, no caso da CNI, uma redução marcada da sua espessura<sup>33</sup>. Apesar de não ter sido descrita ainda uma correlação entre estes parâmetros e características clínicas de ELA<sup>34</sup>, a espessura da CFN parece correlacionar-se com o grau de anisotropia fracional, avaliada no trato corticoespinal dos doentes por Ressonâncias Magnética de Difusão<sup>35</sup>.

#### – Doença de Huntington –

A Doença de Huntington é uma perturbação neurodegenerativa progressiva, autossómica dominante, despoletada por mutações nos genes responsáveis pela expressão da proteína Huntingtina (Htt). Esta proteína é expressa em todas as células mamíferas, encontrando-se em maiores concentrações no Cérebro e nos Testículos e em concentrações moderadas no Coração, Fígado e Pulmões. Apesar das suas funções ainda permanecerem não totalmente compreendidas, a Htt aparenta ter múltiplas funções biológicas, estando envolvida em processos como a Transcrição de DNA, Sinalização Celular e Transporte Intracelular, entre outras. A DH não é provocada por uma produção insuficiente de Htt, mas pela produção de Htt mutada (mHtt), tóxica para alguns tipos celulares, particularmente para as

células localizadas no Cérebro. Alterações provocadas pela DA nos Gânglios Basais, Cortex Cerebral, Hipocampo, Tálamo, Hipotálamo e Cerebelo, produzem alterações na coordenação motora, deterioração do estado mental e sintomas comportamentais<sup>36</sup>. Doentes com HD diagnosticada apresentam uma diminuição da sensibilidade ao contraste, também observada em portadores do gene mutado em estadios pré-diagnosticados, estando a sua intensidade relacionada com o início da doença<sup>37</sup>.

Sendo ainda um modelo de estudo pouco utilizado na DH, os primeiros dados da utilização da OCT nesta doença, surgiram num estudo comparando 30 indivíduos saudáveis, com 30 doentes com DH diagnosticada e 30 portadores do gene mutado. 70% dos doentes com DH diagnosticada e 30% dos portadores do gene mutado revelaram uma diminuição da espessura da CFN peripapilar e cerca de 30% indivíduos de ambos os grupos demonstraram dano na CCG, quando comparados a indivíduos saudáveis, sendo a maioria destas alterações simétricas, podendo apresentar-se isoladas ou combinadas<sup>38</sup>. Será necessária investigação adicional e extensiva, mas estes resultados apontam para uma possível utilização da OCT e seus parâmetros, como biomarcadores, também na DH.

#### – Esquizofrenia –

A Esquizofrenia é uma doença, caracterizada por uma destruturação psíquica grave, onde o indivíduo perde a capacidade de integrar as suas emoções e sentimentos com o seu pensamento. Na EZ, os doentes podem apresentar dois tipos de sintomas: sintomas denominados como positivos (delírios, alucinações, pensamento e discurso desorganizado e comportamentos que revelam a perda do juízo crítico) e negativos (embotamento afetivo, incapacidade de sentir prazer, ausência do desejo de formar relações, escassez de pensamentos e pobreza do discurso, como resultado da perda ou diminuição das capacidades mentais). Apesar de ser uma das mais graves doenças psiquiátricas, a sua causa e patogénese permanecem não totalmente compreendidas. Tendo sido classicamente descrita

como resultante de alterações do neurodesenvolvimento do indivíduo, que ocorrem desde a idade pré-natal até ao início da adolescência, com contribuição de vários factores, incluindo ambientais, apesar de resultados parcialmente heterogéneos, um elevado número de estudos e meta-análises recentes apontam agora para um modelo neurodegenerativo. Esses estudos demonstraram, através de Ressonâncias Magnéticas, uma redução do volume cerebral, especialmente na matéria cinzenta e demonstraram que a duração da doença se correlaciona inversamente com o volume cerebral<sup>39, 40</sup>.

Presentemente, poucos foram os estudos que utilizaram a OCT no estudo da EZ. No entanto todos demonstraram uma diminuição da espessura da CFN e ainda uma diminuição generalizada de todos os quadrantes, com alguma heterogeneidade de resultados relativamente ao quadrante mais afetado<sup>41, 42</sup> e foi ainda descrita uma correlação inversa, entre a duração da doença e a espessura da CFN<sup>42</sup>. Sendo que as diferenças observadas entre os grupos e quando comparados com indivíduos saudáveis da mesma idade, estes achados aparentam ser semelhantes aos observados pela OCT noutras patologias neurodegenerativas “clássicas”, anteriormente descritas. Paralelamente, um outro estudo não demonstrou qualquer diferença nos mesmos parâmetros avaliados de 38 doentes com EZ (de um total de 49, sendo que 11 eram doentes diagnosticados com Perturbação Esquizoafetiva), quando comparados a 40 indivíduos saudáveis<sup>43</sup>.

Todos estes estudos foram realizados com uma amostra relativamente pequena e sem a utilização do SD-OCT, pelo que serão necessários estudos futuros para replicar estes achados, idealmente recorrendo a uma maior amostra e com recurso a tecnologia de alta-resolução (SD-OCT). Não obstante, estes estudos propõem a OCT como uma ferramenta potencialmente útil para o estudo da EZ.

### III. Doenças Desmielinizantes

#### – Esclerose Múltipla –

A Esclerose Múltipla é uma patologia caracterizada por um processo neurodegenerativo e inflamatório progressivo, causando desmielinização e perda axonal. A espessura da CFN e da CCG podem ser usados como parâmetros de avaliação de dano axono-neuronal, correlacionando-se ainda com os volumes de matéria branca, cinzenta e cerebral total, avaliados por Ressonância Magnética<sup>44</sup>.

Todas as camadas retinianas, com exceção da MLI, revelam uma espessura menor em comparação a indivíduos saudáveis. A diminuição é mais acentuada nas CIR, especificamente na CCG e na CPI em doentes com um episódio prévio de Neurite Ótica (NO)<sup>45</sup>. Doentes que nunca tenham sofrido um episódio de NO, apresentam uma menor espessura da CFN peripapilar do que indivíduos saudáveis<sup>46</sup>. No caso da espessura da CCG e da CPI combinada, quando diminuída, indica uma maior perda axonal em doentes com EM<sup>45</sup>, correlacionando melhor com as pontuações da Escala Expandida do Estado de Incapacidade, escalas de qualidade de vida relacionadas com a visão e a CCG testes de acuidade visual, que a espessura da CFN<sup>47</sup>.

Um estudo recente afirma que uma diminuição da espessura da CFN, associado a um aumento da CNI e CNE, predizem atividade da doença e no caso dos doentes com síndromes clínicos isolados e radiologicamente isolados, progressão da doença para EM<sup>48</sup>. A caracterização da diminuição da espessura das camadas da retina pode ajudar a distinguir o subtipo de EM. Em olhos com NO, alguns subtipos apresentam diminuições mais marcadas da espessura da CFN, em comparação com síndromes clínicos isolados<sup>49</sup>.

A Neurite Ótica é uma entidade caracterizada por inflamação, desmielinização e destruição do nervo ótico. Tipicamente os doentes apresentam-se com perda de visão e dor nos movimentos oculares. Tem como causa mais comum a EM e, após um episódio de NO, há uma probabilidade cumulativa de 50% dos doentes virem a desenvolver EM<sup>50</sup>. Os achados observados na OCT podem ser clinicamente aplicáveis e úteis no momento do diagnóstico e providenciar informação prognóstica.

Na fase aguda, a NO condiciona um ligeiro espessamento da CFN peripapilar ou edema do disco ótico, mesmo quando este não é identificável clinicamente. Após 3 meses, é possível observar uma diminuição significativa da sua espessura<sup>51</sup>. Inicialmente mais significativa na região temporal, o decréscimo de espessura manifesta-se durante 6 meses e estabiliza 7 a 12 meses após o episódio, independentemente de haver recuperação da função visual. As medições antes dos 2 primeiros meses podem não corresponder a uma representação fiável da perda neuronal, por edema da CFN não resolvido<sup>52</sup>. Em contraste, a CCG não sofre edema de fase aguda, pelo que se apresenta como um melhor indicador de alterações ao longo do tempo<sup>53</sup>. É possível detetar alterações na CCG logo após 1 mês do episódio, tal como é possível observar um decréscimo da espessura combinada da CCG com a CPI<sup>54</sup>. As alterações previamente descritas, podem assim auxiliar o clínico no ato diagnóstico.

Também a OCT é capaz de fornecer informação acerca do prognóstico do doente. A espessura da CFN correlaciona-se com a função visual, sendo que uma espessura inferior a  $75\mu m$  representa uma maior probabilidade de vir a desenvolver defeitos persistentes nos campos visuais<sup>55</sup>. Olhos que sofreram de um episódio prévio de NO apresentam uma diminuição difusa da espessura da CFN, com maior envolvimento do quadrante temporal<sup>52</sup>. Apesar de se tratar de uma redução substancial, a presença de um episódio prévio não aparenta ser

responsável por acelerar o decréscimo de espessura ao longo do tempo em doentes com EM<sup>45</sup>.

### – Neuromielite Ótica –

A Neuromielite Ótica é uma patologia autoimune que consiste na inflamação e desmielinização preferencial do nervo ótico e da medula espinhal, muito mais agressiva e debilitante que a EM. No caso da NMO, para além de alterações vasculares relacionadas com a irrigação arterial da retina, após pelo menos 3 meses de um episódio de Neurite Ótica por NMO, a espessura da CFN sofre uma diminuição quase duas vezes superior e com uma distribuição mais difusa, afetando todos os quadrantes, em comparação aos doentes com EM. Contrastando assim com a afeção predominantemente temporal na NO por EM, esta distribuição pode ser casualmente correlacionada com as alterações dos vasos da retina observadas por Green et al.<sup>56</sup>, em semelhança a outras doenças neuro-oftálmicas mediadas por alterações vasculares. Doentes com NMO que sofreram um episódio de NO, apresentam uma espessura combinada da CCG e da CPI inferior, quando comparada a doentes com NMO sem historial de NO<sup>53</sup>.

A espessura da CFN peripapilar foi demonstrada correlacionar-se com defeitos dos campos visuais, acuidade visual, sensibilidade ao contraste, potenciais visuais evocados, e a Escala Expandida do Estado de Incapacidade<sup>57</sup>. Estas diferenças observadas através da OCT servem de apoio ao clínico no momento do diagnóstico, sendo que a distinção entre EM e NMO é essencial para efeitos terapêuticos e prognósticos.

#### IV. Conclusão

##### – OCT aplicada às patologias do SNC: presente e futuro –

A OCT é uma tecnologia recente e em constante evolução. Novas modalidades têm surgido como o Doppler-DS, Swep-Source e Polarizing-Sensitive OCT e, acompanhando o ritmo de investigação, à medida que a tecnologia sofre uma redução no custo de produção, estes novos equipamentos de ultra-resolução potencializam um espectro diverso de potenciais aplicações diagnósticas. Após revolucionar a prática neuro-oftálmica, à medida que a Neurologia se torna familiarizada com esta tecnologia, com aplicações práticas na avaliação e monitorização das doenças neurológicas, descobre-se um equipamento capaz de fornecer rapidamente e de forma não-invasiva, dados viáveis, reproduzíveis. A capacidade de distinguir achados específicos de cada patologia e até mesmo identificar alterações precoces, revela mais um meio auxiliar no ato diagnóstico e obtém dados relevantes para o prognóstico do doente (*Tabela 1 e Tabela 2*). Com a aplicação desta tecnologia, vê-se ainda a possibilidade de avaliar estratégias terapêuticas neuro-protetoras e regenerativas, em investigações clínicas, pelo que esta pode vir a tornar-se uma prática comum no futuro.

A utilização da OCT na investigação de doenças do SNC encontra-se ainda numa fase muito inicial. Apesar disto, trata-se de uma tecnologia, que por permitir a visualização do Sistema Nervoso Central de uma perspetiva inovadora, poderá continuar a ser alvo de estudos nos próximos anos, sendo inúmeras as aplicações na Neurologia e as patologias passíveis de estudo. Desde patologias degenerativas e inflamatórias, como as caracterizadas neste trabalho, até neuropatias isquémicas, traumáticas, compressivas e tóxicas. Mesmo sendo uma tecnologia recente, a OCT apresenta-se como um equipamento revolucionário, abrindo as portas para inúmeras possibilidades e possíveis avanços na prática médica. Sem dúvida uma mais-valia no contexto e panorama atual da Medicina e Investigação Científica.



<i>Patologias Neurodegenerativas</i>	<i>Preditores de Doença</i>	<i>Fase Ativa</i>	<i>Fase Crónica</i>
<i>Doença de Alzheimer</i>	Défice Cognitivo Ligeiro ↓CFN – correlação com aumento de incidência de DA?	↓CFN e ↓CCG ↓espessura da mácula e ↓actividade eléctrica	
<i>Doença de Parkinson</i>		↓CFN predominio temporal ↓CCG e ↓CPI	CCG inversamente correlacionada com a duração e severidade
<i>Esclerose Amiotrófica Lateral</i>		↓CFN subtil e ↓CNI	CFN correlaciona-se com o grau de anisotropia fraccional em RMI
<i>Esquizofrenia</i>		↓CFN (predominio?)	↓CFN correlacionada inversamente com a duração
<i>Doença de Huntington</i>	<i>Portadores do gene mutado (mHtt) e Doentes com Diagnóstico de DH</i>		
		↓CFN e ↓CCG	

Tabela 1 : Parâmetros avaliados nas Doenças Degenerativas através da OCT

<i>Patologias Desmielinizantes</i>	<i>Preditores de Doença</i>	<i>Fase Aguda</i>	<i>Fase Ativa</i>	<i>Fase Crónica</i>
<i>Esclerose Múltipla</i>	<p>↓CFN associado a ↑CNI e ↑CNE</p> <p>CCG – preditor de desabilidade visual</p> <p>– preditor de atividade de doença e conversão de SCI e SRI em EM</p>	<i>Neurite Ótica por EM:</i>		<p>CFN e CCG correlacionam-se com Volumes de Substância Branca, Cinzenta e Cerebrais Totais</p> <p>CCG + CPI correlaciona-se melhor do que a CFN, escalas do Estado de Incapacidade e da Qualidade de Vida relacionada com a Visão e Acuidade Visual</p>
		<p>↓CCG (não sofre edema de fase aguda) e ↓CPI</p> <p>↑CFN – edema de fase aguda</p>	<p>↓CFN predominio temporal</p>	
<i>Neuromielite Ótica</i>		<i>Neurite Ótica por NMO:</i>		<p>CFN correlaciona-se com défices: Campos Visuais, Acuidade Visual, Sensibilidade ao Contraste, PVE e a Escala Expandida do Estado de Incapacidade</p>
		<p>↓CCG (não sofre edema de fase aguda) e ↓CPI</p> <p>↑CFN – edema de fase aguda</p>	<p>↓CFN 2x superior a NO por EM</p>	

Tabela 2: Parâmetros avaliados nas Doenças Desmielinizantes na OCT

## V. Agradecimentos

À minha família e em especial atenção aos meus pais. Pelo seu apoio, dedicação e amor incondicional. Pelo seu incentivo em ser feliz e sonhar alto. Ser persistente e trabalhar arduamente.

Ao meu orientador, Professor Doutor Carlos Neves, por todo o trabalho, dedicação e apoio.

À Daniela, ao Diogo, ao João, à Margarida, à Teresa e ao Bruno. Pela sua amizade e cumplicidade. Pelo apoio mútuo, que sempre nos permitiu enfrentar qualquer desafio. Por todos os sorrisos e abraços Por todas as palavras e silêncios. Por uma amizade que dure uma vida e que nada nos separe.

À Faculdade que se tornou uma segunda casa e à família que aqui construí. A todos os que sempre estiverem presentes nos melhores e até nos mais árduos momentos da minha vida.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a minha educação, sem os quais não estaria onde me encontro hoje, nem seria a mesma pessoa.

## VI. Bibliografia

1. Kolb H. Simple Anatomy of the Retina. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System*. Salt Lake City (UT)1995.
2. Mujat M, Chan R, Cense B, Park B, Joo C, Akkin T, et al. Retinal nerve fiber layer thickness map determined from optical coherence tomography images. *Optics express*. 2005; 13:9480-91.
3. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991; 254:1178-81.
4. Swanson EA, Izatt JA, Hee MR, Huang D, Lin CP, Schuman JS, et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Optics letters*. 1993; 18:1864-6.
5. Costa RA, Skaf M, Melo LA, Jr., Calucci D, Cardillo JA, Castro JC, et al. Retinal assessment using optical coherence tomography. *Progress in retinal and eye research*. 2006; 25:325-53.
6. Bagci AM, Shahidi M, Ansari R, Blair M, Blair NP, Zelkha R. Thickness profiles of retinal layers by optical coherence tomography image segmentation. *American journal of ophthalmology*. 2008; 146:679-87.
7. Mishra A, Wong A, Bizheva K, Clausi DA. Intra-retinal layer segmentation in optical coherence tomography images. *Optics express*. 2009; 17:23719-28.
8. Wojtkowski M, Bajraszewski T, Gorczynska I, Targowski P, Kowalczyk A, Wasilewski W, et al. Ophthalmic imaging by spectral optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology*. 2004; 138:412-9.
9. Garvin MK, Abramoff MD, Wu X, Russell SR, Burns TL, Sonka M. Automated 3-D intraretinal layer segmentation of macular spectral-domain optical coherence tomography images. *IEEE transactions on medical imaging*. 2009; 28:1436-47.
10. Staurenghi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF, International Nomenclature for Optical Coherence Tomography P. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN\*OCT consensus. *Ophthalmology*. 2014; 121:1572-8.
11. Kafieh R, Rabbani H, Kermani S. A review of algorithms for segmentation of optical coherence tomography from retina. *Journal of medical signals and sensors*. 2013; 3:45-60.
12. Salarian M, Ansari R, Wanek J, Shahidi M, editors. *Accurate segmentation of retina nerve fiber layer in OCT images*. *Electro/Information Technology (EIT), 2015 IEEE International Conference on*; 2015 21-23 May 2015.
13. Chiu SJ, Li XT, Nicholas P, Toth CA, Izatt JA, Farsiu S. Automatic segmentation of seven retinal layers in SDOCT images congruent with expert manual segmentation. *Optics express*. 2010; 18:19413-28.
14. Mayeux R. Biomarkers: Potential uses and limitations. *NeuroRX*. 1:182-8.
15. Jain KK. *Biomarkers of Neurological Disorders. Applications of Biotechnology in Neurology*. Totowa, NJ: Humana Press; 2013. p. 49-153.
16. Kardon RH. Role of the macular optical coherence tomography scan in neuro-ophthalmology. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2011; 31:353-61.

17. Guo L, Duggan J, Cordeiro MF. Alzheimer's disease and retinal neurodegeneration. *Current Alzheimer research*. 2010; 7:3-14.
18. Marziani E, Pomati S, Ramolfo P, Cigada M, Giani A, Mariani C, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer thickness in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013; 54:5953-8.
19. Coppola G, Di Renzo A, Ziccardi L, Martelli F, Fadda A, Manni G, et al. Optical Coherence Tomography in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *PloS one*. 2015; 10:e0134750.
20. Moschos MM, Markopoulos I, Chatziralli I, Rouvas A, Papageorgiou SG, Ladas I, et al. Structural and functional impairment of the retina and optic nerve in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer research*. 2012; 9:782-8.
21. Kromer R, Serbecic N, Hausner L, Froelich L, Beutelspacher SC. Comparison of visual evoked potentials and retinal nerve fiber layer thickness in Alzheimer's disease. *Frontiers in neurology*. 2013; 4:203.
22. Grundman M, Petersen RC, Ferris SH, Thomas RG, Aisen PS, Bennett DA, et al. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Archives of neurology*. 2004; 61:59-66.
23. Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD, Naftaliev E, Neudorfer M. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2011; 113:523-6.
24. Armstrong RA. Visual symptoms in Parkinson's disease. *Parkinson's disease*. 2011; 2011:908306.
25. Witkovsky P. Dopamine and retinal function. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 2004; 108:17-40.
26. Moschos MM, Tagaris G, Markopoulos I, Margetis I, Tsapakis S, Kanakis M, et al. Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss. *European journal of ophthalmology*. 2011; 21:24-9.
27. Adam CR, Shrier E, Ding Y, Glazman S, Bodis-Wollner I. Correlation of inner retinal thickness evaluated by spectral-domain optical coherence tomography and contrast sensitivity in Parkinson disease. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2013; 33:137-42.
28. Yu JG, Feng YF, Xiang Y, Huang JH, Savini G, Parisi V, et al. Retinal nerve fiber layer thickness changes in Parkinson disease: a meta-analysis. *PloS one*. 2014; 9:e85718.
29. Garcia-Martin E, Larrosa JM, Polo V, Satue M, Marques ML, Alarcia R, et al. Distribution of retinal layer atrophy in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. *American journal of ophthalmology*. 2014; 157:470-8 e2.
30. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet (London, England)*. 2011; 377:942-55.
31. Geser F, Brandmeir NJ, Kwong LK, Martinez-Lage M, Elman L, McCluskey L, et al. Evidence of multisystem disorder in whole-brain map of pathological TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of neurology*. 2008; 65:636-41.

32. Moss HE, McCluskey L, Elman L, Hoskins K, Talman L, Grossman M, et al. Cross-sectional evaluation of clinical neuro-ophthalmic abnormalities in an amyotrophic lateral sclerosis population. *Journal of the neurological sciences*. 2012; 314:97-101.
33. Ringelstein M, Albrecht P, Sudmeyer M, Harmel J, Muller AK, Keser N, et al. Subtle retinal pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of clinical and translational neurology*. 2014; 1:290-7.
34. Roth NM, Saidha S, Zimmermann H, Brandt AU, Oberwahrenbrock T, Maragakis NJ, et al. Optical coherence tomography does not support optic nerve involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *European journal of neurology*. 2013; 20:1170-6.
35. Hubers A, Muller HP, Dreyhaupt J, Bohm K, Lauda F, Tumani H, et al. Retinal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: a study with optical coherence tomography and diffusion tensor imaging. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. 2015.
36. Walker FO. Huntington's disease. *Lancet (London, England)*. 2007; 369:218-28.
37. O'Donnell BF, Blekher TM, Weaver M, White KM, Marshall J, Beristain X, et al. Visual perception in prediagnostic and early stage Huntington's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2008; 14:446-53.
38. Kopishinskaya S. SS, Antonova V., Gustov A. The first data on retinal optical coherence tomography parameters in Huntington's disease. . *European journal of neurology*. 2014; 21(Suppl 1):36.
39. Olabi B, Ellison-Wright I, McIntosh AM, Wood SJ, Bullmore E, Lawrie SM. Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biological psychiatry*. 2011; 70:88-96.
40. Ellison-Wright I, Bullmore E. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia research*. 2010; 117:1-12.
41. Cabezon L, Ascaso F, Ramiro P, Quintanilla MA, Gutierrez L, Lobo A, et al. Optical coherence tomography: a window into the brain of schizophrenic patients. *Acta Ophthalmologica*. 2012; 90:0-.
42. Lee WW, Tajunisah I, Sharmilla K, Peyman M, Subrayan V. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in schizophrenia and its relationship to disease state: evidence from optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013; 54:7785-92.
43. Chu EM, Kolappan M, Barnes TR, Joyce EM, Ron MA. A window into the brain: an in vivo study of the retina in schizophrenia using optical coherence tomography. *Psychiatry research*. 2012; 203:89-94.
44. Zimmermann H, Freing A, Kaufhold F, Gaede G, Bohn E, Bock M, et al. Optic neuritis interferes with optical coherence tomography and magnetic resonance imaging correlations. *Multiple sclerosis*. 2013; 19:443-50.
45. Garcia-Martin E, Polo V, Larrosa JM, Marques ML, Herrero R, Martin J, et al. Retinal layer segmentation in patients with multiple sclerosis using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2014; 121:573-9.
46. Garcia-Martin E, Pueyo V, Ara JR, Almarcegui C, Martin J, Pablo L, et al. Effect of optic neuritis on progressive axonal damage in multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis*. 2011; 17:830-7.

47. Saidha S, Syc SB, Durbin MK, Eckstein C, Oakley JD, Meyer SA, et al. Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Multiple sclerosis*. 2011; 17:1449-63.
48. Knier B, Berthele A, Buck D, Schmidt P, Zimmer C, Muhlau M, et al. Optical coherence tomography indicates disease activity prior to clinical onset of central nervous system demyelination. *Multiple sclerosis*. 2015.
49. Costello F, Hodge W, Pan YI, Freedman M, DeMeulemeester C. Differences in retinal nerve fiber layer atrophy between multiple sclerosis subtypes. *Journal of the neurological sciences*. 2009; 281:74-9.
50. Optic Neuritis Study G. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Archives of neurology*. 2008; 65:727-32.
51. Pro MJ, Pons ME, Liebmann JM, Ritch R, Zafar S, Lefton D, et al. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer in acute optic neuritis. *Journal of the neurological sciences*. 2006; 250:114-9.
52. Costello F, Hodge W, Pan YI, Eggenberger E, Coupland S, Kardon RH. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Multiple sclerosis*. 2008; 14:893-905.
53. Syc SB, Saidha S, Newsome SD, Ratchford JN, Levy M, Ford E, et al. Optical coherence tomography segmentation reveals ganglion cell layer pathology after optic neuritis. *Brain : a journal of neurology*. 2012; 135:521-33.
54. Kupersmith MJ. Optical Imaging of the Optic Nerve: Beyond Demonstration of Retinal Nerve Fiber Layer Loss. *J Neuro-Ophthalmol*. 2015; 35:210-9.
55. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Annals of neurology*. 2006; 59:963-9.
56. Green AJ, Cree BA. Distinctive retinal nerve fibre layer and vascular changes in neuromyelitis optica following optic neuritis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009; 80:1002-5.
57. de Seze J, Blanc F, Jeanjean L, Zephir H, Labauge P, Bouyon M, et al. Optical coherence tomography in neuromyelitis optica. *Archives of neurology*. 2008; 65:920-3.