

PAPER DETAILS

TITLE: Nöro-Oftalmolojik Hastalıklarda Optik Koherens Tomografisi

AUTHORS: Abdulbaki MUDUN

PAGES: 5-9

ORIGINAL PDF URL: <http://journal.acibadem.edu.tr/en/download/article-file/1701223>

Nöro-Oftalmolojik Hastalılarda Optik Koherens Tomografisi

Abdulkaki Mudun

Acıbadem Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Optik Koherens Tomografisi (OKT) klinisyenlere optik sinir hastalıklarına yaklaşımda önemli bilgiler veren retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığını kantitatif olarak ölçme olanağı tanır. OKT cihazları artan tarama hızları sonucu geliştirilerek retina katlarının görüntülemesinde olağanüstü bir ayrıntıya ve hassasiyete ulaşılmıştır. OKT günümüzde çeşitli nöro-oftalmik durumlarda kullanılmaya başlanmıştır. Bunların arasında anterior iskemik optik nöropati (AION), toksik ve inflamatuvar diğer optik nöropatiler, multiple sklerozis, nöromiyelitis optika, psödötumor serebri, migren, optik sinir başı drusen, Leber'in hereditör optik nöropatisi (LHON), Alzheimer hastalığı ve Friedrich hastalığı yer almaktadır. Bu derlemenin amacı nöro-oftalmolojik hastalıklarda OKT kullanımı ile ilgili varolan yayınların gözden geçirilmesi ve klinik uygulamada kullanımını artırmaktır. OKT'nin optik sinir ve görme sistemi hastalıklarının değerlendirilmesinde yaygın kullanımı, nöro-oftalmolojik hastalıklardaki yargılarımızı, yaklaşımımızı, araştırmalarımızı ve anlayışımızı kökten değiştirmektedir.

Anahtar sözcükler: nörodegeneratif hastalıklar, optik koherens tomografisi, optik nöropati, retina sinir lifi tabakası

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN NEURO-OPHTHALMOLOGICAL DISEASES

ABSTRACT

Optical coherence tomography (OCT) provides clinicians with the ability to quantify the thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL), which is useful in managing diseases of the optic nerve. OCT's advancement refined its ability to image the retinal layers with incredible sensitivity by increasing scanner speed. OCT has been studied in several neuro-ophthalmic conditions, including anterior ischemic optic neuropathy, other toxic and inflamtuvar optic neuropathies, multiple sclerosis, neuromyelitis optica, pseudotumor cerebri, migraine, optic nerve head drusen, compressive optic neuropathy, Leber's hereditary optic neuropathy (LHON), Alzheimer's disease and Friedrich's disease. The purpose of this review is to coalesce the current literature on the use of OCT in neuro-ophthalmology to enhance its use in clinical practice. OCT's wide use in evaluating the optic nerve and the visual system has revolutionized our assessment, management, research, and understanding of neuro-ophthalmic diseases.

Key words: neurodegenerative diseases, optical coherence tomography, optical neuropathy, retinal nerve fiber layer

Giriş

Optik koherens tomografisi (OKT) ultrasonografinin optik analogudur ve oftalmoloji klinik uygulamalarında 1995 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle makula hastalıklarına yaklaşımda önemli bir değişime neden olmuştur. Hareketli aynaların kullanıldığı ve yıllar içinde rezolüsyonu giderek geliştirilen time-domain (TD)-OKT'lerin yerini son yıllarda optik interferometrelerin kullanılması ile geliştirilen spektral domain (SD) - OKT'ler almıştır. SD OKT'ler ile

3-7 mikron duyarlılıkla alınan doku görüntüleri gerçekten invivo histopatolojik inceleme niteliğindedir. Yeni teknolojilerle retina-vitreus ara yüzeyinin ve makula bölgesinde retina pigment epiteline (RPE) kadar tüm retina katlarının ayrıntılı olarak değerlendirilebilmesi, daha sağlıklı ayırıcı tanı yapılmasını ve uygun tedavilerin düzenlenmesini sağlar. Yeni nesil cihazlardaki göz dibi tanıma ve hedefe kitlenme özellikleri, tekrarlayan görüntülemelerle doku içindeki değişiklikleri izlememize de olanak sağlamaktadır. Bu nedenle makula OKT incelemeleri retina ile uğraşan oftalmologların vazgeçilmez bir tanı ve takip aracı olmuştur.

Gönderilme Tarihi: 01 Eylül 2010 • **Revizyon Tarihi:** 17 Kasım 2010 • **Kabul Tarihi:** 12 Aralık 2010
İletişim: Abdulkaki Mudun • **Tel:** 02123044760 • **E-Posta:** bmudun@yahoo.com

Retina; reseptörleri, gangliyon hücreleri, glial destek hücreleri ve aksonları ile birçok anatomist tarafından beynin bir uzantısı olarak kabul edilmektedir. Retina sinir lifi tabakası (RSLT) beyindeki gri cevher ile benzerlik göstermektedir ve kalınlığındaki değişimler yalnızca akson hasarına bağlıdır. Bu açıdan bakıldığında retinanın, beynin kolayca izlenebilir bir parçası olduğu kabul edilir. Bu nedenledir ki multiple sklerozis (MS) başta olmak üzere dejeneratif nörolojik hastalıklarda akromatik fotoğraflarla RSLT takibi klinik ve subklinik optik nöropati tespiti için eskiden beri kullanılmaktadır (1,2). Ancak göz dibi muayenesi ve fotoğraflarla RSLT hasar tespiti, %50 ganglion hücre hasarı sonrası mümkün olabilmektedir (3,4).

Günümüzde, sunduğu avantajlar nedeniyle çeşitli nörooftalmik durumlarda OKT'nin kullanılmaya başlandığını görüyoruz. Bunların arasında anterior iskemik optik nöropatiler (AiON), toksik ve inflamatuvar diğer optik nöropatiler (ON), MS, nöromyelitis optika, psödötumor serebri, migren, optic sinir başı drusenleri, Leber'in herediter optik nöropatisi, Alzheimer hastalığı ve Friedrich hastalığı yer almaktadır.

Nöro-oftalmolojik hastalıklarda optik koherens tomografisinin yeri

Multiple Skleroz'da (MS) konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kesitlerinde görülen lezyonlarla eşlik eden klinik nörolojik bozukluklar arasındaki uyumsuzluk kliniko-radyolojik paradoks olarak bilinir (5). Magnetizasyon transfer görüntüleme (MTG), magnetik rezonans spektroskopisi (MRS) ve difüzyon tensör görüntüleme (DTG) gibi yeni MRG teknikleri hastalık şiddetinin klinik ölçümleri ile ilişkili görüntü elde edilmesinde kısmen daha iyi olasılıklar sunmuştur. Ancak bu gelişmeler bile MS'deki özgün klinik sendromlarda patolojik değişimleri görüntülemekte yetersiz kalmaktadır (6-9).

Öte yandan MS'de ilk atakla tedavisi başlayanların tedaviye yanıtı ile plasebo aldıkları için tedavileri daha sonra başlananların yanıtları istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur (10-13). Bu nedenle MS'de erken tanı önemlidir. Ama MS'de ön optik nöropatilerin oldukça önemli bir bölümü okült optik nöropati olarak isimlendirilen subklinik bir seyir izlemektedir (14). Konvansiyonel ya da ileri teknoloji MRG tekniklerinin bu tabloyu görüntülemekte başarısız kalması nedeniyle hastalık klinik olarak belirgin hale gelmeden tanı konulamamaktadır (15).

Düşük kontrastlı harflerle görme keskinliği ölçümleri (DKHKG) subklinik olarak seyreden optik nöropatileri

tespitte oldukça yararlı olabilir (16-18). Ancak, görme keskinliği, DKHKG, renk görme ve görme alanı incelemeleri gibi her türlü görme fonksiyon ölçümleri hem ön, hem arka görme yolları fonksiyonlarının ortak göstergesidir. Yorgunluk, stres, ortam, vücut ısısı ve enfeksiyon gibi birçok faktör bu ölçümleri etkiler.

OKT gibi görme sistemindeki fizyolojik ve fonksiyonel değişimlerin retinadaki yansımaları gösteren testler ise; daha özgün, daha güvenilir, daha karşılaştırılabilir veriler sunmaktadır.

MS hastalarında OKT ve Heidelberg Retina Tomografisi (HRT) ile RSLT kalınlık ölçümlerinde, retina kalınlığı kontrol grubuna göre daha ince bulunmuştur. RSLT atrofiksi ile kognitif bozukluk arasında korelasyon gösterilmiştir. Ayrıca OKT ile ölçülen temporal kadran RSLT atrofiksi ile fiziksel yetersizlik arasında da ilişki gösterilmiştir ve bu çalışmada OKT, HRT'den daha hassas olarak değerlendirilmiştir (19-20).

Optik nöropati (ON) sonrası RSLT kalınlığı ölçümü, klinik olarak belirgin MS (KBMS) gelişimi için yüksek riskli hastaları ayırt etmekte güvenilir değildir. Optik nöropati sonrası 1. yıl sonunda OKT ile tespit edilen RNFL incelmesinde, geçirilen optik nöropatinin şiddeti, KBMS gelişimi riskinden çok daha fazla etki etmektedir. Ancak MS'lu hastalarda görülen ve büyük olasılıkla tekrarlayan subklinik ON'ye bağlı ilerleyici RSLT incelmeleri, onları MS olmayan hastalardan ayırt etmekte kullanılabilir. Çünkü idiyopatik ON sonrası görülen RSLT kalınlık incelmeleri 6. aydan sonra stabilleşmektedir. Halbuki MS'de görülen subklinik tekrarlayıcı ON'ler progresif bir RSLT kalınlığı azalmasına yol açmaktadır (21-22). Son dönemlerde yapılan bir çalışmada VEP'in klinik ve subklinik optik nöropatilerin tespitinde hala ilk tercih edilen yöntem olması gerektiği kanısı belirtilmiştir. OKT ölçümlerinin kötü MS prognozu göstergeleri ile ilişkili olduğu ve ancak seçilmiş olgularda VEP bulgularına tamamlayıcı katkılar sağlayabileceğini ve optik sinir hastalıklarının incelendiği çalışmalarda değerli bir araştırma aracı olarak kalacağı yargısı belirtilmiştir (23).

Sieger ve arkadaşları OKT ile RSLT kalınlık ölçümünü MRG bulgularını karşılaştırdıkları bir çalışmada MS'de RSLT kalınlık ölçümünün, beyin atrofiksinin dolaylı olarak gösteren bir test olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir (24). Kontrol grubu ile MS hastalarının ve optik nöropatisi olan ve olmayan MS hastalarının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, DKHKG ile birlikte, OKT ile RSLT kalınlığı ve optik sinir çapı ölçümlerinin diğer MRG tekniklerine göre çok daha belirgin farklılık gösterdiği bulunmuştur. Bu

çalışmada T2 ve T1 MRG teknikleri ile ölçülen lezyon hacimleri, aynı şekilde gri cevher atrofi, DTG ve MTR ölçümleri de DKHGK ve OKT RNFL ölçümleri ile ilişkili bulunmuştur. Yazarlar, klinik çalışmalarda OKT ile RNFL ve optik sinir çapı ölçümlerinin, MRG ile yapılan diğer optik sinir ölçümlerine tercih edilmesi gerektiği kanısına varmışlardır (25).

Bir başka çalışmada, MS, nöromyelitis optica ve unilateral optik nöropatili hastalarda, retina sinir lifi kalınlığının ve total makula hacminin kontrol grubu ve sağlam gözlerle karşılaştırıldığında azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca OKT bulguları ile DKHGK ve pupilla çapı ölçümleri arasında korelasyon olduğu da gösterilmiştir (26).

Sonuç olarak, MS santral sinir sisteminde hem beyaz, hem de gri cevherde aksonların ve nöronların dejenerasyon ile seyreden bir hastalıktır. Retina myelin içermemekle birlikte, içerdiği ganglion hücre nöronları ve bereberliğindeki aksonları ile MS için akson ve nöron dejenerasyonlarının izlenebileceği ideal bir model sinir dokusudur. RSLT ve makuladaki değişiklikler büyük olasılıkla inflamasyonun, retrobulber demyelinizasyonun, akson dejenerasyonunun ve nöronal dejenerasyonun mekanizmasını yansıtmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda akut optik nöropatiler sonrasında RSLT'da oluşan değişikliklerin zamanlaması belirlenmiştir. RSLT'de akut optik nöropati sonrası oluşan hızlı değişiklikler bu testi, nöroprotektif stratejileri kısa zamanda kesin ve tekrarlanabilir ölçümlerle test etme olasılığı sunduğu için ideal kılmaktadır.

Non arteritik iskemik optic nöropati (NAİON) olgularında OKT, optik disk ödemi ve zaman içindeki RNFL kaybını göstermek için kullanılabilir. Hastalığın başlangıcında ödem nedeni ile artan RSLT kalınlığını göstermekte ve RSLT kaybının plato yaptığı 6. ay da çok değerli bilgi vermektedir ve bulgular görme fonksiyonları ile korelasyon göstermektedir. İlaç ve girişimlerin NAİON tedavisinde yararı olup olmadığının belirlenmesi için planlanan çalışmalarda OKT ile RSLT kalınlığı ölçümü de değerlendirme kriterleri arasında düşünülebilir. Çünkü böylece görme fonksiyonu ile korelasyon gösteren objektif bir ölçüm yapılabilir (27).

NAİON olgularında OKT ile ölçülen RSLT kalınlığının Humphrey görme alanı ile korelasyonu tarayıcı laser polarimetre (scanning laser polarimetry-SLP) ile ölçülenden daha iyi bulunmuştur. Görme alanında göreceli olarak etkilenmemiş gibi görünen alanlara uyan RSLT kayıpları her iki teknikte de gösterilebilmektedir (28). Başka bir çalışmada ise görme alanı defektleri ile RSLT kaybının hastalığın

şiddeti ve yerleşimi ile korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (29).

Alzheimer hastalarında RSLT ve RSLT + ganglion hücre tabakası (GHT) kalınlığı sağlıklı bireylere göre azalmıştır. SD OKT bu hastalığın tanı ve takibinde tamamlayıcı test olarak kullanılabilir. Araştırmacılar hastalığın evreleri ile RNFL ve GHT kalınlıkları arasındaki korelasyonun belirginleştirilmesi için çalışmaların sürdürülmesini gerekli görmektedirler (30-31).

Bir çalışmada ilacını yeni kesmiş 8 hastada etambutol toksisitesine bağlı optik nöropatide tüm kadranlarda RSLT kalınlığında azalma gösterilmiştir. İncelme temporal kadranlarda daha belirgin bulunmuştur (32). İlaçın başlanmasından önce OKT ile alınacak RSLT kalınlık ölçümlerinin ilaç kullanımı sırasında tekrarlanması, ilaç toksisitesinin takibi ve çok daha erken farkedilmesi açısından değerli olabilir.

Friedreich ataksili 5'i semptomatik, 26 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada, tüm olgularda değişik oranlarda görme alanı kaybı ve RSLT incelenmesi bulunurken, patern görsel uyarı potansiyeli olguların ancak yarısında bozuk bulunmuştur. MRG ise optik radyasyon tutulumunu göstermede değerli bir test olarak ortaya çıkmıştır. Görme keskinliği ve optik disk temporal solukluğunun ise hastalığın ileri safhalarında olduğu rapor edilmiştir (33).

Nöromyelitis Optika'lı hastalarda ortalama RSLT kalınlığı kontrollere göre belirgin şekilde azalmış ($P < .001$) olarak bulunmuştur. OKT sonuçları ile görme alanı testi arasında çok iyi bir korelasyon gösterilen bu çalışmada OKT ile görme keskinliği ve VEP latensileri arasında zayıf bir korelasyon görülmüştür (34).

Optik nöropatilerde iç retina katlarında kalıcı hasar oluşmuşsa konik fotoreseptör hücrelerinde yapısal değişiklikler izlendiği bildirilmiştir. Sinir lifi, gangliyon hücre ve iç pleksiform tabakaların kalınlıkları ile görme keskinliği ve koni mozaigindeki bütünlük arasında pozitif bir ilişki olduğu da bu çalışmada rapor edilmiştir (35).

Leber'in herediter optik nöropatisi (LHON) tanısını alan olguların presemptomatik dönem, görme kaybı dönemi, 3. ve 9. ay takiplerinde yapılan OKT ile RSLT kalınlık ölçümlerinde, temporal ve inferior kadranlarda presemptomatik dönem ile semptomatik dönem arasında belirgin kalınlık artışı izlenmektedir. Buna karşılık 3. ayda nazal inferior kadranlarda RSLT kalınlık artışı daha belirgin bulunmuştur. Bu bulgular LHON'da öncelikli olarak makula papiller

demetin tutulduğu kanısı ile uyumludur. Ancak burada daha önce bilinmeyen şekilde, eş zamanlı olarak alt kadrandaki liflerin de erken dönemde tutulduğu gösterilmiştir. Üst ve nazal kadranların geç tutulumu akut evrenin 3 ay kadar devam ettiğinin bir göstergesidir ve bu bulgu tedavi için yol gösterici olabilir (36).

Beyin ve Sinir Cerrahisi yönünden ilginç ve heyecan verici bir çalışmada ise rodentlerde viral vektörlerin, kateter-bağlantılı OKT teknolojisi ile gerçek zamanlı OKT rehberliğinde hippokampusün spesifik bir alt bölgesine yerleştirilmesi mümkün olmuştur (37).

Sonuç

OKT kullanılmaya başladığı ilk yıllardan bu yana son derecede hızlı bir evrim geçirmiştir. İlk örneklerinde neredeyse 1 saati bulan görüntü alma zamanı, günümüzde saniyeler sürmektedir. Elbette iyi bir görüntü alınabilmesi için bir öğrenme dönemi vardır. Ancak gereken deneyim iyi bir göz dibi fotoğrafı çekmeyi öğrenmek kadardır. Günümüzdeki bir çok OKT cihazında hem görüntü alma hızı arttığı için, hem de göz hareketlerini takip eden sistemlerin varlığı ile göz hareketlerinden doğan artefaktlar çok azalmıştır. Gerektiğinde midriasis ve yapay göz yaşlarının kullanılması görüntü kalitesini artıracaktır. Katarakt ve vitreus opasitelelerinin yaratabileceği gölgelenmeler, 12 diyopterden yüksek myopilerde görüntü almadaki zorluklar karşılaşılabilecek diğer problemlerdir. Ama tüm bunlara rağmen OKT, yukarıdaki çalışmalarda da vurgulandığı gibi diğer tüm seçeneklerden çok daha farklı ve duyarlı bir görüntüleme sistemidir.

Sonuç olarak yeni teknolojilerle OKT; optik sinir başı etrafında ve makulada RSLT haritasını çıkarmamıza, makulada

intraretinal katların haritasını çıkarmamıza, optik sinir başı topografisi ve iç yapısını üç boyutlu görüntülememize, ve bunları oldukça hassas bir şekilde izlememize olanak vermektedir. Yapılan çalışmalar OKT ölçümlerinin, yüksek ve düşük kontrastlı görme keskinlikleri ile, görme alanı defektlerinin yerleşimi ile, beyin atrofilerinin şiddeti ile uyumlu olduğunu göstermektedir. Özellikle yeni nesil OKT cihazları ile testin yapılması çok kolay ve hızlıdır. Pupilla dilatasyonu genellikle gerekmez. Tekrarlanan ölçümlerde sapmalar çok azdır. Ölçümlerin doğruluğu kişiye bağlı değildir. Aynı tip cihazın kullanılması halinde farklı merkezlerde yapılan ölçümlerin karşılaştırılmaları mümkündür. Merkezler arası ölçüm değişkenliği de çok düşüktür. Tarama kalitesini optik sinir santralizasyonu ve yeterli sinyal şiddetinin alınması belirler.

OKT ile RSLT kalınlığı ölçümü tek başına tanı koydurucu değildir. Ancak, subklinik seyreden olgularda progresif RSLT incelenmesi olması MS hastalarında erken tanı için yardımcı olabilir. Hastaların takibinde son derecede yardımcı güvenilir bir testdir. Nörotoksik ilaç kullanılan durumlarda toksisite takibinde kullanılabilir (etambutol gibi). Özellikle yeni nesil OKT görüntüleri hastalık prognozlarını belirlemede yardımcı olabilir. Tedaviye yanıtın ve nöro restorasyonun izlenmesinde yardımcı olabilir. Ayrıca makula bölgesinde retinanın değişik katlarının ayrı ayrı incelenebilmesi, birçok nörolojik hastalığın patofizyolojisinin aydınlatılmasında ve sınıflandırılmasında önemli katkılar sağlayacaktır. Kateter-bağlantılı OKT teknolojisi ile gerçek zamanlı OKT rehberliğinde mikroyapıların görüntüsü eşliğinde yapılacak olan mikro beyin cerrahisi, önümüzdeki dönemde birçok hastalık için yeni açılımlar sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Frisen L, Hoyt WF. Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis. Funduscopy identification in patients with and without visual complaints. Arch Ophthalmol 1974; 92: 91-97.
2. Elbol P, Work K. Retinal nerve fiber layer in multiple sclerosis. Acta Ophthalmol (Copenh) 1990; 68: 481-486.
3. Honrubia F, Calonge B. Evaluation of the nerve fiber layer and peripapillary atrophy in ocular hypertension. Int Ophthalmol 1989; 13: 57-62.
4. Quigley HA, Addicks EM. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. Arch Ophthalmol 1982; 100: 807-814.
5. Leigh RJ and Wolinsky JS. Keeping eye on MS. Neurology 2001; 57:751-752.
6. Traboulsee A, Dehmeshki J, Peters KR, Griffin CM, Brex PA, Silver N, Ciccarrelli O, Chard DT, Barker GJ, Thompson AJ, Miller DH. Disability in multiple sclerosis is related to normal appearing brain tissue MTR histogram abnormalities. Mult Scler 2003; 9:566-573.
7. Frohman EM, Zhang H, Kramer PD, Fleckenstein J, Hawker K, Racke MK, Frohman TC. MRI characteristics of the MLF in MS patients with chronic internuclear ophthalmoparesis. Neurology 2001; 57:762-768.
8. Frohman EM, Frohman TC, O'Suilleabhain P, Zhang H, Hawker K, Racke MK, Frawley W, Phillips JT, Kramer PD. Quantitative oculographic characterization of internuclear ophthalmoparesis in multiple sclerosis: the versional dysconjugacy index Z score. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73:51-55.
9. Fox RJ, McColl RW, Lee JC, Frohman T, Sakaie K, Frohman E. A preliminary validation study of diffusion tensor imaging as a measure of functional brain injury. Arch Neurol 2008; 65:1179-1184.

10. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, Hartung H, Seeltrayers P, Sørensen PS, Rovaris M, Martinelli V, Hommes OR; Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357:1576-1582.
11. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slasor PJ, Sandrock AW. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:898-904.
12. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Bauer L, Jakobs P, Pohl C, Sandbrink R. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67:1242-1249.
13. Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, Murray TJ, Simon J, Arnold D, Bakshi R, Weinstock-Gutman B, Brod S, Cooper J, Duquette P, Eggenberger E, Felton W, Fox R, Freedman M, Galetta S, Goodman A, Guarnaccia J, Hashimoto S, Horowitz S, Javerbaum J, Kasper L, Kaufman M, Kerson L, Mass M, Rammohan K, Reiss M, Rolak L, Rose J, Scott T, Selhorst J, Shin R, Smith C, Stuart W, Thurston S, Wall M; CHAMPIONS Study Group. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006; 66:678-684.
14. Frohman EM, Goodin DS, Calabresi PA, Corboy JR, Coyle PK, Filippi M, Frank JA, Galetta SL, Grossman RI, Hawker K, Kachuck NJ, Levin MC, Phillips JT, Racke MK, Rivera VM, Stuart WH. The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 61:602-611.
15. Balcer LJ. Clinical practice: optic neuritis. *N Engl J Med* 2006; 354:1273-80.
16. Ikuta F, Zimmerman HM. Distribution of plaques in seventy autopsy cases of multiple sclerosis in the United States. *Neurology* 1976; 26:26-28.
17. Toussaint D, Périer O, Verstappen A, Bervoets S. Clinicopathological study of the visual pathways, eyes, and cerebral hemispheres in 32 cases of disseminated sclerosis. *J Clin Neuroophthalmol* 1983; 3:211-220.
18. Frohman EM, Frohman TC, Zee DS, McColl R, Galetta S. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; 4:111-121.
19. Toledo J, Sepulcre J, Salinas-Alaman A, García-Layana A, Murie-Fernandez M, Bejarano B, Villoslada P. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008; 14(7):906-12.
20. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, Baier ML, Frohman EM, Winslow H, Frohman TC, Calabresi PA, Maguire MG, Cutter GR, Balcer LJ. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006; 113:324-332.
21. Costello F, Hodge W, Pan YI, Metz L, Kardon RH. Retinal nerve fiber layer and future risk of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 2008; 35:482-7.
22. Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, Smith SA, Pulicken M, Balcer LJ, Frohman EM, Cutter G, Calabresi PA. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007; 69:1603-9.
23. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, Shepherd JB, Klawiter EC, Song SK, Cross AH. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis. *Neurology* 2009; 73:46-52.
24. Siger M, Dziegielewska K, Jasek L, Bieniek M, Nicpan A, Nawrocki J, Selmaj K. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy. *J Neurol*. 2008; 255:1555-60.
25. Frohman EM, Dwyer MG, Frohman T, Cox JL, Salter A, Greenberg BM, Hussein S, Conger A, Calabresi P, Balcer LJ, Zivadinov R. Relationship of optic nerve and brain conventional and non-conventional MRI measures and retinal nerve fiber layer thickness, as assessed by OCT and GDx: a pilot study. *J Neurol Sci*. 2009 15; 282:96-105.
26. Salter A, Conger A, Frohman T, Zivadinov R, Eggenberger E, Calabresi P, Cutter G, Balcer L, Frohman E. Retinal architecture predicts pupillary reflex metrics in MS. *Mult Scler*. 2008.
27. Contreras I, Noval S, Rebolledo G, Muñoz-Negrete FJ. Follow-up of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2007; 114:2338-44.
28. Deleón-Ortega J, Carroll KE, Arthur SN, Girkin CA. Correlations between retinal nerve fiber layer and visual field in eyes with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 2007; 143:288-294.
29. Alasil T, Tan O, Lu AT, Huang D, Sadun AA. Correlation of Fourier domain optical coherence tomography retinal nerve fiber layer maps with visual fields in nonarteritic ischemic optic neuropathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2008; 39:71-9.
30. E. Marziani, P. Ramolfo, C. Mariani, S. Pomati, A. Giani, M. Cigada, G. Staurengi. Evaluation of Retinal Nerve Fibre Layer and Ganglion Layer Cells Thickness as Biologic Marker of Alzheimer's Disease Presentation Start/End Time: Sunday, May 03, 2009, 2:45 PM - 4:30 PM Location: Hall B/C Reviewing Code: 242 Imaging of the Retina in Health and Disease (Poster Only) - MOI Author Block: . AEye Clinic, BNeurology Clinic, 1University of Milan - Sacco Hospital, Milan, Italy.
31. Valenti DA. Neuroimaging of retinal nerve fiber layer in AD using optical coherence tomography. *Neurology*. 2007; 69:1060.
32. Chai SJ, Foroozan R. Decreased retinal nerve fibre layer thickness detected by optical coherence tomography in patients with ethambutol-induced optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91:895-7.
33. Fortuna F, Barboni P, Liguori R, Valentino ML, Savini G, Gellera C, Mariotti C, Rizzo G, Tonon C, Mannes D, Lodi R, Sadun AA, Carelli V. Visual system involvement in patients with Friedreich's ataxia. *Brain*. 2009; 132:116-23.
34. de Seze J, Blanc F, Jeanjean L, Zéphir H, Labauge P, Bouyon M, Ballonzoli L, Castelnovo G, Fleury M, Defoort S, Vermersch P, Speeg C. Optical coherence tomography in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2008; 65: 920-3.
35. Choi SS, Zawadzki RJ, Keltner JL, Werner JS. Changes in cellular structures revealed by ultra-high resolution retinal imaging in optic neuropathies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49: 2103-19.
36. Barboni P, Carbonelli M, Savini G, Ramos C do VF, Carta A, Berezovsky A, Salomao SR, Carelli V, Sadun AA. Natural History of Leber's Hereditary Optic Neuropathy: Longitudinal Analysis of the Retinal Nerve Fiber Layer by Optical Coherence Tomography *Ophthalmology* 2010; 117:623-627.
37. Jafri MS, Tang R, Tang CM. Optical coherence tomography guided neurosurgical procedures in small rodents. *J Neurosci Methods*. 2009; 176:85-95.