



ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/ofthalmologia



Artículo original

Influencia del tratamiento en la pérdida de fibras nerviosas de la retina en pacientes con esclerosis múltiple

E. García-Martín^{a,*}, V. Pueyo^a, J. Fernández^a, J. Martín^b, J.R. Ara^b,
C. Almarcegui^c y I. Dolz^c

^a Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Servicio de Neurología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^c Servicio de Neurofisiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de mayo de 2009

Aceptado el 18 de junio de 2010

On-line el 29 Septiembre 2010

Palabras clave:

Capa de fibras nerviosas de la retina

Esclerosis múltiple

Interferón

Tomografía de coherencia óptica

Polarimetría láser

Potenciales evocados visuales

R E S U M E N

Objetivos: Evaluar el efecto del tratamiento patogénico de la esclerosis múltiple (EM) sobre la pérdida de fibras nerviosas de la retina (CFNR) mediante técnicas de análisis digital de imagen.

Material y método: Se incluyeron 155 ojos de 79 pacientes con EM, a los que se exploró la agudeza visual medida con optotipos de Snellen, el defecto de refracción y la visión de colores, y se realizó perimetría automatizada, tomografía de coherencia óptica (OCT), polarimetría láser (GDx) y potenciales evocados visuales (PEV). Este protocolo se repitió al año y los cambios observados fueron comparados según el tratamiento asignado mediante el test de Anova; para lo que se dividió la población en 4 grupos en función del tratamiento recibido: 1) sin tratamiento 2) interferón beta 1a, 3) interferón beta 1b, 4) acetato de glatirámero.

Resultados: No se detectaron diferencias significativas (test t, $p > 0,05$) entre los pacientes con o sin tratamiento ni entre los 4 grupos, pero la mayoría de los parámetros funcionales y estructurales mostraron una tendencia a presentar mayores reducciones de la CFNR en el grupo sin tratamiento. La mayor variación apareció en el cuadrante temporal de la CFNR en la OCT (reducción de 4,97 μm en pacientes sin tratamiento vs 1,08 μm en los tratados).

Conclusión: El tratamiento patogénico de la EM puede ser un factor protector para la reducción del espesor de la CFNR que se produce con la progresión de la enfermedad. Se necesitan más estudios.

© 2010 Publicado por Elsevier España, S.L. en nombre de Sociedad Española de Oftalmología.

Effect of treatment in loss of retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis patients

A B S T R A C T

Objective: To evaluate the effect of pathogenic treatments in the reduction of the retinal nerve fibre layer (RNFL) in patients with Multiple Sclerosis (MS) by means of ocular imaging technologies.

Keywords:

Retinal nerve fibre layer

Multiple sclerosis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: egmvivax@yahoo.com (E. García-Martín).

0365-6691/\$ – see front matter © 2010 Publicado por Elsevier España, S.L. en nombre de Sociedad Española de Oftalmología.

doi:10.1016/j.ofthal.2010.08.004

Interferon
Optical coherence tomography
Scanning laser polarimetry
Visual evoked potentials

Material and methods: A total 155 eyes of 79 patients with MS were enrolled in this study. All patients underwent a complete ophthalmic examination including best corrected visual acuity using Snellen chart, colour vision using Ishihara pseudoisochromatic plates, visual field examination, optical coherence tomography (OCT), scanning laser polarimetry (GDx) and visual evoked potentials. The patients were re-evaluated after a one year period and changes were assessed in order to detect differences between treatments using the Anova statistical test. The patients were divided into four groups: 1) Patients without treatment, 2) Patients treated with interferon beta-1a, 3) Subjects who received interferon beta-1b, 4) Patients treated using glatiramer acetate.

Results: There were no statistically significant differences between patients with or without treatment and between the four groups ($P > 0.05$, t test), but functional and structural parameters showed greater loss in RNFL thickness in non-treated patients. Temporal quadrant RNFL thickness measured by OCT was the parameter with the highest variation (reduction of $4.97 \mu\text{m}$ in patients without treatment vs $1.08 \mu\text{m}$ in treated patients).

Conclusions: MS pathogenic treatment may be a protective factor in the RNFL loss that is associated to the disease progression. More studies are needed.

© 2010 Published by Elsevier España, S.L. on behalf of Sociedad Española de Oftalmología.

Introducción

El tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) puede ser de tres tipos. El primero de ellos es la terapia con base patogénica o "tratamiento fundamental de la enfermedad", que tiene como objetivo prevenir la progresión y las recaídas (brotos), y está constituido por inmunosupresores e inmunomoduladores, como los interferones (IFN), el acetato de glatirámero, la azatioprina, el natalizumab y la mitoxantrona. El segundo tipo está orientado al tratamiento de los brotes, y se basa en el uso de corticoides, que son fármacos que reducen la intensidad y duración de los síntomas, pero no modifican la discapacidad. Por último, el tercer grupo está formado por los tratamientos sintomáticos para la EM que tratan de mejorar la espasticidad, la fatiga, el deterioro cognitivo, el dolor, etc.

Hasta la fecha no existe un tratamiento curativo para la EM, si bien las terapias con base patogénica han demostrado una reducción de la actividad de la enfermedad disminuyendo la tasa de brotes y, posiblemente, la progresión de la discapacidad. Todos los IFN han demostrado beneficio clínico-radiológico frente al placebo: IFN beta 1b subcutáneo (Betaferon®)¹⁻³, IFN beta 1a subcutáneo (Rebif 22® y Rebif 44®)⁴⁻⁶ e IFN beta 1a intramuscular (Avonex®)⁷. Los IFN beta 1b y 1a se consideran fármacos seguros, bien tolerados y eficaces en EM RR, tanto en la reducción del número de brotes como en la disminución de la gravedad de los mismos^{1,3}.

El acetato de glatirámero tiene un beneficio clínico similar a los IFN beta⁸ con demora en los beneficios radiológicos⁹, lo que ha hecho pensar en un mecanismo patogénico diferente. Es un agente con actividad inmunomoduladora que induce células supresoras antígeno-específicas e interfiere en la activación de linfocitos T por competencia con la proteína básica de la mielina a nivel del complejo antígeno de histocompatibilidad mayor clase II. Se administra en dosis de 20 mg por vía subcutánea diario (Glatiramer®, Copaxone®).

La EM es una enfermedad crónica que provoca déficits neurológicos progresivos e importante discapacidad, y cuya etiología no está totalmente definida, aunque la mayoría de los autores actualmente opinan que se debe a procesos de

inflamación, desmielinización y daño axonal. En la actualidad existen evidencias de que el daño axonal está directamente relacionado con la discapacidad funcional permanente^{10,11}, e incluso algunos trabajos sugieren que este daño axonal puede ser monitorizado mediante la medición del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) con técnicas de análisis digital de la imagen^{12,13}. También se ha sugerido que estas técnicas podrían resultar útiles para monitorizar la respuesta al tratamiento en los ensayos clínicos de esta enfermedad¹⁴⁻¹⁹.

La evaluación funcional del nervio óptico se lleva a cabo mediante la exploración de la agudeza visual y la visión de colores, técnicas campimétricas y pruebas electrofisiológicas; mientras que su evaluación estructural se realiza mediante técnicas de análisis digital de imagen, como la tomografía de coherencia óptica (OCT) o la polarimetría láser (GDx)²⁰⁻²².

El objetivo de este estudio es evaluar si los diferentes tipos de tratamientos que se emplean para la EM modifican el grado de deterioro progresivo que se produce en la CFNR de estos pacientes con respecto a los pacientes que no son tratados.

Material y métodos

Pacientes

En este estudio longitudinal y observacional se incluyeron 79 pacientes con EM (155 ojos), que fueron evaluados en el momento basal y a los 12 meses.

Los criterios de inclusión fueron diagnóstico de EM confirmado por un neurólogo basándose en los criterios de Posser, agudeza visual igual o superior a 0,1 en cada ojo para permitir el correcto desarrollo del protocolo exploratorio, y valores de presión intraocular de aplanamiento inferior a 20 mm Hg. Aquellos pacientes que habían padecido un episodio de neuritis óptica en los 6 meses previos a su inclusión en el estudio o que sufrieron un episodio a lo largo de su seguimiento y aquellos cuyo defecto de refracción era superior a 5 dioptrías de equivalente esférico o 3 dioptrías de astigmatismo, fueron excluidos del estudio.

El estudio fue aprobado por el Comité ético del hospital y todos los participantes firmaron un consentimiento informado en que se detallaba el objetivo del trabajo y las pruebas que se incluían en el protocolo exploratorio, así como la posibilidad de abandonarlo en el momento en que lo desearan. Todos los sujetos fueron sometidos a una exploración oftalmológica completa, que incluyó agudeza visual con optotipo de Snellen, test de colores con 20 láminas isocromáticas de Ishihara, reflejos pupilares, motilidad ocular, medición del defecto de refracción, examen del polo anterior, tonometría de aplanación, valoración fundoscópica papilar, perimetría computarizada realizada con el analizador de campo Humphrey (Carl-Zeiss Meditec, Dublin, Calif) y empleando una estrategia SITA Standard programa 30-2.; OCT (Stratus OCT 3000, Carl Zeiss Meditec, Dublin) utilizando los protocolos *Fast RNFL thickness* (barridos circulares de 3,4 mm) y *Fast macula*, y evaluando el espesor medio de la CFNR, el espesor en cada uno de los cuatro cuadrantes retinianos y el volumen macular; y la GDx con compensación corneal variable (GDx VCC, Laser Diagnostic Technologies, San Diego) realizando barridos circulares centrados en la papila de 3,2 mm de diámetro con el objetivo de medir los espesores de la CFNR (NFI, promedio TSNIT, promedio superior, promedio inferior y desviación estándar TSNIT).

También se registraron las variables neurológicas de duración de la enfermedad y de puntuación obtenida en la escala de disfunción neurológica EDSS (*expanded disability status scale*).

Estas exploraciones fueron realizadas en el momento basal y al año con el objetivo de evaluar cambios en los parámetros registrados y valorar la correlación entre dichos cambios y la terapia asignada a cada paciente.

Transcurridos 12 meses desde este primer estudio, se reevaluaron los pacientes empleando los mismos parámetros y se realizó un análisis estadístico comparativo de los

resultados obtenidos tras dividir a los pacientes en 4 grupos en función del tratamiento recibido. De esta forma, el grupo 1 estaba formado por los sujetos con EM y sin tratamiento pautado, el grupo 2 eran pacientes que recibían INF beta 1a, el grupo 3 incluía pacientes con INF beta 1b y el grupo 4 estaba constituido por sujetos con EM en tratamiento con acetato de glatirámico.

En el análisis estadístico, todas las variables mencionadas fueron registradas en una base de datos elaborada con el programa FileMaker Pro 5.0. Se comparó la pérdida de espesor de CFNR y de volumen macular a lo largo del seguimiento entre los 4 grupos mediante el test estadístico de Anova, empleando el programa estadístico SPSS versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, United States). De modo previo al análisis de los datos se comprobó su ajuste a la normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Resultados

Se evaluaron 79 pacientes, de los que 26 eran hombres y 53 eran mujeres (proporción hombre/mujer de 2:3). Su edad media fue de 42,32 años (rango: 19-66 años) y la media del tiempo de evolución de la enfermedad desde el momento del diagnóstico fue de 8,99 años (rango: 0,5-26 años). El tipo de EM predominante fue la recidivante-remitente con 77 pacientes (97,46%), mientras que sólo un paciente presentaban EM primaria progresiva (1,26%) y otro tenía una forma secundaria progresiva (1,26%). La media de la puntuación obtenida en la escala de discapacidad neurológica EDSS fue de 2,35 (rango: 0-8) en la evaluación basal y de 2,50 (rango: 0-8,5) en la revisión al año de los pacientes.

Los resultados de todos los parámetros evaluados en este estudio entre el grupo de sujetos con tratamiento y sin él, así

Tabla 1 – Diferencias del valor medio de cada parámetro y su desviación estándar entre paréntesis entre la exploración al año menos la evaluación basal, analizando todos los pacientes del estudio y separados en tratados y no tratados. Significación de la comparación realizada mediante test t de Student entre el cambio del grupo tratado y el no tratado

	Cambio al año	Cambio en no tratados	Cambio en tratados	p
AV (Snellen)	0,05 (0,15)	0,07 (0,16)	0,03 (0,13)	0,113
Test de Ishihara	-0,04 (2,90)	-0,06 (2,88)	-0,02 (2,92)	0,950
PA: DM (dB)	0,31 (3,70)	0,07 (4,45)	0,45 (3,17)	0,537
EDSS	0,13 (0,94)	0,34 (0,95)	0,00 (0,91)	0,029
Latencia PEV (mseg)	-1,49 (7,69)	-2,52 (7,78)	-0,88 (7,64)	0,328
OCT				
Espesor medio (μm)	3,48 (8,65)	3,42 (10,55)	3,53 (7,25)	0,939
Espesor superior (μm)	2,75 (15,42)	3,75 (16,28)	2,12 (14,90)	0,528
Espesor nasal (μm)	3,91 (15,59)	3,42 (15,41)	4,23 (15,77)	0,758
Espesor inferior (μm)	4,70 (14,25)	3,19 (19,12)	5,67 (10,02)	0,297
Espesor temporal (μm)	2,59 (13,63)	4,98 (18,34)	1,08 (9,32)	0,085
Volumen macular (mm^3)	0,08 (0,22)	0,06 (0,19)	0,10 (0,23)	0,396
GDX				
NFI	-0,64 (7,50)	-0,75 (6,07)	-0,69 (8,13)	0,969
Promedio TSNIT (μm)	0,77 (5,03)	-0,42 (5,55)	-0,75 (4,80)	0,770
Promedio superior (μm)	0,19 (6,47)	1,40 (5,25)	0,47 (6,99)	0,506
Promedio inferior (μm)	1,02 (7,09)	0,90 (6,82)	-0,15 (7,23)	0,492
Desv. Est. TSNIT (μm)	-0,64 (3,66)	1,34 (3,80)	0,86 (3,61)	0,542

Desv. Est. TSNIT: desviación estándar temporal-superior-nasal-inferior-temporal; DM: desviación media; EDSS: *expanded disability status scale*; p: nivel de significación; PA: perimetría; mseg: milisegundos; μm : micras.

Tabla 2 – Diferencias del valor medio de cada parámetro y su desviación estándar entre paréntesis entre la exploración al año menos la evaluación basal, analizados en función del grupo de tratamiento recibido

Cambio al año	Sin tratamiento	INF beta 1a	INF beta 1B	Acetato de glatirámero
AV (Snellen)	0,07 (0,16)	0,004 (0,11)	0,09 (0,15)	0,03 (0,13)
Test de Ishihara	-0,06 (2,88)	0,18 (3,41)	-0,05 (0,23)	-0,55 (2,79)
PA: DM (dB)	0,07 (4,45)	0,60 (3,02)	0,48 (2,43)	0,07 (4,23)
EDSS	0,34 (0,95)	0,16 (0,58)	-0,41 (1,07)	0,05 (1,24)
Latencia PEV (mseg)	-2,52 (7,78)	-0,42 (7,06)	0,86 (6,25)	-6,44 (10,62)
OCT				
Espesor medio (μm)	3,42 (10,55)	3,59 (7,42)	2,41 (8,44)	5,32 (6,03)
Espesor superior (μm)	3,75 (16,28)	-0,96 (14,96)	7,13 (17,07)	5,40 (12,12)
Espesor nasal (μm)	3,42 (15,41)	7,19 (15,16)	-0,54 (19,00)	2,15 (11,67)
Espesor inferior (μm)	3,19 (19,12)	6,57 (10,91)	1,27 (8,18)	9,45 (8,13)
Espesor temporal (μm)	4,98 (18,34)	-0,11 (8,63)	1,59 (10,97)	4,25 (8,72)
Volumen macular (mm^3)	0,06 (0,19)	0,12 (0,23)	0,03 (0,27)	0,12 (0,15)
GDx				
NFI	-0,75 (6,07)	-0,49 (6,53)	0,43 (9,00)	-3,00 (11,28)
Promedio TSNIT (μm)	-0,42 (5,55)	-1,16 (3,91)	-1,65 (6,13)	2,26 (4,81)
Promedio superior (μm)	1,40 (5,25)	0,06 (5,20)	0,05 (10,90)	2,24 (5,57)
Promedio inferior (μm)	0,90 (6,82)	-1,00 (6,54)	-0,19 (7,99)	2,73 (8,13)
Desv. Est. TSNIT (μm)	1,34 (3,80)	0,74 (3,92)	0,48 (3,64)	1,07 (2,93)

Desv. Est. TSNIT, desviación estándar temporal-superior-nasal-inferior-temporal; DM, desviación media; EDSS, Expanded disability status scale; PA, perimetría; mseg, milisegundos; μm , micras.

como la significación de la comparación de los cambios observados en cada parámetro, se encuentran detallados en la [tabla 1](#). Como se observa en esta tabla, no se han detectado diferencias significativas entre el grupo tratado y el no tratado en los parámetros funcionales y estructurales; sin embargo observamos una tendencia en la mayoría de éstos a mostrar mayor pérdida de espesor o de funcionalidad de la CFNR en los pacientes con EM no tratados.

La [tabla 2](#) muestra los parámetros obtenidos en ambas evaluaciones para los sujetos sin tratamiento y los 3 subgrupos de pacientes tratados.

El parámetro que más diferencias mostró entre el grupo de tratados y de no tratados fue el espesor medio de la CFNR medido en la OCT, con cifras de 90,13 μm en el momento basal y de 87,86 μm en la revisión anual.

Discusión

El objetivo del estudio fue cuantificar los cambios observados durante un año en la CFNR de los ojos de pacientes con EM, y observar si el tipo de tratamiento o la ausencia del mismo se correlacionaban con estos cambios.

La evaluación de la CFNR en pacientes con EM fue propuesta por Frisen y Hoyt en 1974²¹, como un método útil para evaluar las secuelas de episodios previos de neuritis óptica y para detectar episodios subclínicos de la enfermedad. Clásicamente se empleaba la oftalmoscopia y las fotografías monocromáticas de la retina, que proporcionaban una valoración cualitativa y subjetiva de la CFNR y el nervio óptico, y sólo eran capaces de detectar defectos con pérdidas superiores al 50% de las células ganglionares de la retina^{22,23}. Actualmente la aplicación de técnicas de análisis digital de imagen, como la OCT y la GDx, permiten valorar la CFNR de forma cuantitativa, objetiva y reproducible. Estas técnicas, no invasivas y poco dependientes del examinador, son capaces

de realizar análisis muy precisos y de proporcionar mediciones cuantitativas en tan sólo algunos minutos^{24,25} causando escasas molestias al paciente.

El motivo por el que se decidió no incluir a pacientes que hubiesen padecido una neuritis óptica en los seis meses previos al comienzo del estudio se basó en que ese es el tiempo que la mayoría de los autores consideran necesario para que las mediciones realizadas con las técnicas de análisis digital de la imagen, como OCT y GDx, sean capaces de registrar la degeneración retrógrada que se produce tras un episodio inflamatorio del nervio óptico, especialmente en el caso de las neuritis retrobulbares^{23,26-28}.

Debemos tener en cuenta que los grupos evaluados no son homogéneos, ya que al tratarse de un estudio observacional y no intervencionista, los pacientes que no recibieron tratamiento y que por tanto fueron incluidos en este grupo, tenían formas clínicas más leves o con largos periodos de inactividad y escasos brotes; mientras que los pacientes a los que se les asignó un tratamiento eran aquellos cuyas manifestaciones sintomáticas eran más acusadas y por tanto la agresividad de la enfermedad en éstos era mayor que en el grupo control. Esto genera un sesgo que puede ser la causa de que las diferencias observadas en la reducción de la CFNR no hayan llegado a mostrar significación entre los distintos grupos.

En un estudio previo llevado a cabo por nuestro grupo de investigación en 84 ojos, se observó que existía una pérdida de fibras nerviosas de la retina en los pacientes con EM respecto a los sanos a lo largo de un año, incluso en aquellos que no habían presentado brotes ni signos de actividad de la enfermedad durante el periodo de seguimiento. Resultados similares han sido observados por Toledo et al²⁹. Un estudio longitudinal realizado en 187 ojos de pacientes sanos evaluó la pérdida fisiológica de fibras de la retina que tiene lugar con la edad mediante OCT y determinó que una persona normal disminuye su promedio de CFNR en 0,16 μm al año, siendo esta

pérdida más acusada en personas de edades superiores a los 50 años³⁰. Los resultados de nuestro estudio mostraron una pérdida de 3,48 μm al año en este parámetro en los pacientes con EM.

El espesor temporal de la CFNR descendió una media de 2,59 μm durante el año de seguimiento en los pacientes con EM, siendo este descenso de 4,98 μm en los sujetos que no recibieron tratamiento y de 1,08 μm en los que sí lo recibieron. Esto hace pensar que existen mecanismos fisiopatológicos, diferentes a la inflamación del nervio óptico, que causan daño axonal³¹⁻³³ y que éste es menor en los pacientes que reciben tratamiento patogénico para la EM.

Estos resultados podrían reforzar la teoría de algunos autores de que la evaluación de la CFNR mediante técnicas de análisis digital de la imagen puede ser útil para el seguimiento de la progresión de la EM y para la monitorización del tratamiento empleado en los ensayos clínico¹⁴⁻¹⁹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2001;57:S3-9.
2. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, The University of British Columbia, MS/MRI, Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology*. 1995;45:1277-85.
3. Paty DW, Li DK, UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1993;43:662-7.
4. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet*. 1998;352:1491-7.
5. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. The Once Weekly Interferon for MS Study Group. *Neurology*. 1999;53:679-86.
6. Li DK, Paty DW. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 1999;46:197-206.
7. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. A phase III trial of intramuscular recombinant interferon beta as treatment for exacerbating-remitting multiple sclerosis: design and conduct of study and baseline characteristics of patients. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Mult Scler*. 1995;1:118-35.
8. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman A, Guarnaccia J, Lisak RP, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group 1. *Mult Scler*. 2000;6:255-66.
9. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group 2. *Ann Neurol*. 2001;49:290-7.
10. Palace J. Inflammation versus neurodegeneration: consequences for treatment. *J Neurol Sci*. 2007;259:46-9.
11. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron*. 2006;52:61-76.
12. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology*. 2006;113:324-32.
13. Pueyo V, Martin J, Fernandez J, Almarcegui C, Ara J, Egea C, et al. Axonal loss in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14:609-14.
14. Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, Smith SA, Pulicken M, Balcer LJ, et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;69:1603-9.
15. Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A, Garcia-Layana A, Bejarano B, Villoslada P, et al. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology*. 2007;68:1488-94.
16. Sergott RC. Optical coherence tomography: measuring in-vivo axonal survival and neuroprotection in multiple sclerosis and optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2005;16:346-50.
17. Zaveri MS, Conger A, Salter A, Frohman TC, Galetta SL, Markowitz CE, et al. Retinal imaging by laser polarimetry and optical coherence tomography evidence of axonal degeneration in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2008;65:924-8.
18. Sergott RC, Frohman E, Glangman R, Al-Sabbagh A. The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: expert panel consensus. *J Neurol Sci*. 2007;263:3-14.
19. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Altmann DR, Garway-Heath DF, Thompson AJ, et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol*. 2005;58:383-91.
20. Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol*. 1995;119:627-36.
21. Frisen L, Hoyt WF. Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis. Funduscopic identification in patients with and without visual complaints. *Arch Ophthalmol*. 1974;92:91-7.
22. Honrubia F, Calonge B. Evaluation of the nerve fiber layer and peripapillary atrophy in ocular hypertension. *Int Ophthalmol*. 1989;13:57-62.
23. Quigley HA, Addicks EM. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. *Arch Ophthalmol*. 1982;100:807-14.
24. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:156-69.
25. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, Stark PC, Beaton S, Ishikawa H, et al. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using Stratus OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:1716-24.
26. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol*. 2006;59:963-9.

27. Noval S, Contreras I, Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. Optical coherence tomography versus automated perimetry for follow-up of optic neuritis. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84:790-4.
28. Kupfer C. Retinal ganglion cell degeneration following chiasmal lesions in man. *Arch Ophthalmol*. 1963;70:256-60.
29. Toledo J, Sepulcre J, Salinas-Alaman A, Garcia-Layana A, Murie-Fernandez M, Bejarano B, et al. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14:906-12.
30. Parikh RS, Parikh SR, Sekhar GC, Prabakaran S, Babu JG, Thomas R. Normal age-related decay of retinal nerve fiber layer thickness. *Ophthalmology*. 2007;114:921-6.
31. Smith KJ, Kapoor R, Hall SM, Davies M. Electrically active axons degenerate when exposed to nitric oxide. *Ann Neurol*. 2001;49:470-6.
32. Brosnan CF, Battistini L, Raine CS, Dickson DW, Casadevall A, Lee SC, et al. Reactive nitrogen intermediates in human neuropathology: an overview. *Dev Neurosci*. 1994;16:152-61.
33. Imitola J, Chitnis T, Khoury SJ. Insights into the molecular pathogenesis of progression in multiple sclerosis: potential implications for future therapies. *Arch Neurol*. 2006;63:25-33.