

Análise das camadas retinianas em doentes com lesão isquémica da artéria cerebral posterior unilateral: Um estudo de tomografia de coerência óptica

Rita Anjos¹; Joana Cardigos¹; Lívio Costa¹; Bárbara Borges¹; Nuno Alves¹; Duarte Amado¹; Joana Ferreira¹; João Paulo Cunha¹

¹Interno do Internato Complementar em Oftalmologia, Centro Hospitalar de Lisboa Central

²Assistente de Oftalmologia, Centro Hospitalar de Lisboa Central

³Chefe de Serviço de Oftalmologia, Centro Hospitalar de Lisboa Central

RESUMO

Introdução: A degeneração transneuronal retrógrada (DTR) das células ganglionares tem sido implicada na fisiopatologia de lesões na via visual posterior. Apesar de estarem descritas alterações nas camadas mais externas da retina na patologia do nervo óptico, esta relação com lesões a nível occipital permanece desconhecida. O objectivo do presente estudo é a avaliação das camadas nuclear interna (CNi), plexiforme externa (CPe), nuclear externa (CNe) e dos fotoreceptores (CFo) em doentes com lesões isquémicas da artéria cerebral posterior (ACP) com tomografia de coerência óptica (OCT).

Métodos: Estudo transversal observacional, caso-controlo de doentes com hemianópsia homónima decorrente de lesão unilateral isquémica da ACP seguidos no departamento de Neuroftalmologia do Centro Hospitalar de Lisboa Central. Todos os doentes realizaram OCT macular em ambos os olhos. Após segmentação automática das diferentes camadas, foram obtidos os valores de espessuras correspondentes às regiões nasal e temporal entre 1 a 3mm (N1-3 e T1-3) e entre 3 e 6 mm (N3-6 e T3-6) centradas na fóvea.

Resultados: Dez doentes com lesão da PCA e um grupo de controlo pareado para o sexo e idade foram incluídos no estudo. Quando comparados ambos os olhos do mesmo doente, verificou-se um aumento da espessura da CNi em N3-6 ($p=0,005$) do olho contralateral e em T3-6 ($p=0,011$) no olho ipsilateral, assim como da CPe em N3-6 ($p=0,034$) do olho contralateral. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas no grupo controle.

Conclusão: Além da já documentada associação entre lesões isquémicas occipitais e as alterações nas camadas internas da retina, podemos ainda observar algumas alterações nas camadas retinianas mais externas. É possível que a DTR no sistema visual seja um processo que não se esgota nas células ganglionares, afectando camadas mais externas da retina.

ABSTRACT

Introduction: Lesions in the posterior visual pathway have been associated to damage in ganglion cells due to a transneuronal retrograde degeneration (DTR) process. Changes in the outer retinal layers are found in optic nerve disease, but this occurrence in occipital lesions remains unknown. The purpose of this study is to evaluate the inner nuclear (In), external plexiforme (Ep), external nuclear (En) and photoreceptor (Pho) layers in patients with ischemic lesions of the

posterior cerebral artery (PCA) by using optic coherence tomography.

Methods: Observational, transversal, case-control study with patients from the Neuro-ophthalmology department of Centro Hospitalar de Lisboa Central that presented with homonymous hemianopia due to unilateral ischemic PCA lesion. All patients underwent OCT examination with macular scans in both eyes. After automatic layer segmentation, mean thickness values were obtained at the nasal and temporal areas between 1 to 3 mm (N1-3 and T1-3, respectively) and between 3-6 mm (N3-6 and T3-6, respectively) from the fovea.

Results: Ten patients with PCA lesion and a sex-age-matched control group were included in the study. When both eyes from the same PCA lesion patient were compared we found an increase in thickness of In at N3-6 ($p=0,005$) of the contralateral eye and at T3-6 ($p=0,011$) of the ipsilateral eye, as well as of Ep at N3-6 ($p=0,034$) of the contralateral eye. No differences were found in the control group.

Conclusion: In addition to the already documented association between occipital ischemic lesions and changes in the inner layers of the retina, we found changes in the outer retinal layers. It is possible that DTR in the visual system is a process that is not limited to ganglion cells, affecting outer layers of the retina.

INTRODUÇÃO

A neurodegeneração é um fenómeno complexo resultante de um insulto directo a neurónios ou indirecto às suas células conectoras. A perda de axónios aferentes (via anterógrada) ou eferentes (via retrógrada) pode levar a degeneração transneuronal^{1,2}. A existência de degeneração transneuronal retrógrada (DTR) no sistema visual manteve-se controversa durante várias décadas. Mais recentemente, tem vindo a surgir na literatura evidência que suporta este mecanismo como parte da fisiopatologia de várias doenças oftalmológicas¹.

Novos métodos de imagem como a tomografia de coerência óptica (SD-OCT) permitiram uma análise detalhada, fácil e *in vivo* das várias camadas retinianas. Estudos recentes demonstraram uma diminuição da camada de fibras nervosa (CFN) peripapilar³⁻⁶ e da camada de células ganglionar (CCG) macular em lesões cerebrais posteriores⁷⁻¹⁰. A análise de camadas retinianas externas à CCG tem sido utilizada na área da neuroftalmologia, em particular no estudo da esclerose múltipla associada ou não a neurite óptica¹¹⁻¹³, neuromielite óptica¹⁴, neurite óptica inflamatória recorrente¹⁴, hipoplasia do nervo óptico¹⁵, neuropatia óptica hereditária de Leber¹⁶, neuropatia óptica autossómica dominante¹⁶ e patologia compressiva¹⁷. A avaliação da espessura das várias camadas maculares e de alterações como o edema macular microquístico (EMM) tem vindo a adquirir uma importância crescente nestas patologias^{11,14,18}.

Este estudo teve como objectivo avaliar a espessura das camadas nuclear interna (CNI), plexiforme externa (CPE), nuclear externa (CNE) e dos fotoreceptores (CFO) com o

recurso à tomografia de coerência óptica (OCT) em doentes com lesões isquémicas da artéria cerebral posterior (ACP).

MÉTODOS

Estudo transversal observacional realizado no serviço de oftalmologia do Centro Hospitalar de Lisboa Central. Entre Março e Setembro de 2014 foram analisados os dados referentes a doentes referenciados neste período à consulta de Neuroftalmologia por acidente vascular cerebral (AVC). Foram incluídos todos os doentes com lesão isquémica da ACP que resultou em hemianópsia homónima com mais de 1 ano de evolução, constituindo o grupo AVC. Um grupo de indivíduos saudáveis pareado em sexo e idade foi recrutado na consulta geral de oftalmologia do mesmo centro. Todos os participantes realizaram uma avaliação oftalmológica completa. Os doentes do grupo AVC foram avaliados com perimetria computadorizada estática utilizando o equipamento Octopus® 900 (Haag-Streit, Switzerland) de forma a confirmar o defeito visual hemianópico homónimo. Foram critérios de inclusão: idade superior a 18 anos; melhor acuidade visual corrigida igual ou superior a 20/40; erro refractivo inferior a 6 dioptrias de equivalente esférico; pressão intra-ocular < 21 mmHg e meios transparentes. Nos factores de exclusão incluímos a presença de patologia retiniana (retinopatia diabética, degenerescência macular, retinopatia hipertensiva, entre outros); a presença de patologia do nervo óptico (glaucoma, anomalias congénitas do nervo óptico, neuropatia óptica inflamatória ou outras neuropatias ópticas adquiridas); história prévia de trauma ou cirurgia

ocular e/ou evidência de outras patologias neurológicas passíveis de afectar os campos visuais, imagem de disco óptico ou retina.

Este estudo respeitou as directivas do comité de ética da nossa instituição e segue os princípios da declaração de Helsinki.

Imagem

A aquisição de imagens com SD-OCT foi realizado pelo mesmo técnico sem acesso à informação clínica dos participantes, utilizando o Heidelberg Spectralis (Heidelberg Instruments, Inc., Heidelberg, Germany). Os participantes foram dilatados com 3 gotas de tropicamida a 1% e foi colocada uma gota de lubrificante de forma a aumentar a qualidade de imagem. Não foi utilizada nenhuma correcção óptica durante a obtenção de imagens com ajuste manual da focagem de acordo com o equivalente esférico.

Uma área retiniana de 20°x 20° centrada na fóvea foi examinada com recurso ao protocolo FAST (25 sectores separados por 240 µm) adaptado a uma densidade de 1024 A-scans.

Apenas foram incluídas no estudo imagens que possibilitavam uma visualização clara das diferentes estruturas sujeitas a análise e uma resolução mínima de 20dB. Uma imagem por olho de cada doente foi seleccionada pelo técnico que realizou o exame.

A segmentação das camadas da retina foi realizada com software da Heidelberg Eye Explorer fornecida pelo fabricante (Figura 1).

Foram obtidos dados correspondentes ao sector nasal e temporal do anel 1 a 3 mm da fóvea (N1-3 e T1-3, respectivamente) e do anel 3 a 6 mm da fóvea (N3-6 e T3-6, respectivamente) das CNi, CPe, CNe e CFo.

Todas as imagens incluídas foram analisadas qualitativamente para a pesquisa de alterações microquísticas assim como outras alterações da retina e interface vitreo-retiniana por um médico oftalmologista (BB) mascarado para a identidade do participante. Foi definida como alteração microquística, áreas quísticas ou lacunares de hiporreflectividade com limites bem definidos presentes em pelo menos 2 scans contínuos¹⁷.

Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando software analítico comercial *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS para Windows versão 22; SPSS Inc., Chicago, Illinois) e os resultados foram apresentados como média ± DP.

Na análise dos dados demográficos entre os grupos de estudo, foi utilizado o teste exacto de Fischer para variáveis categóricas e o teste Mann-Whitney para a análise das

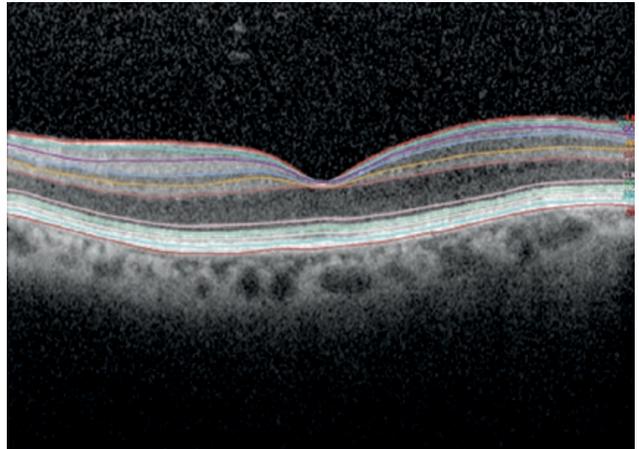


Fig. 1 | Segmentação das camadas da retina macular no olho direito do doente número 5 (acidente vascular isquémico da artéria cerebral posterior esquerda).

variáveis contínuas. O teste de Wilcoxon foi utilizado para detectar diferenças na espessura das várias camadas entre os olhos do mesmo indivíduo em cada grupo. Um valor de probabilidade inferior a 0.05 foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Quinze doentes com lesão isquémica da ACP foram recrutados, dos quais apenas 10 preencheram os critérios de inclusão/exclusão. Os restantes 5 foram excluídos por: eventos vasculares concomitantes em outras artérias cerebrais (2); glaucoma (1); doença isquémica do nervo óptico (1); e alta miopia (1). Dez indivíduos saudáveis foram incluídos no grupo controlo. A qualidade de imagem foi considerada suficiente em uma imagem de ambos os olhos de todos os doentes (20 no grupo AVC e 20 no grupo controlo).

Não houve diferenças entre os grupos em termos de idade e sexo (idade: 68.3 ± 10.9 anos no grupo AVC vs 61.6 ± 11.9 anos no grupo controlo, p=0.218; sexo: 5 homens no grupo AVC vs 3 homens no grupo controlo, p=0.650). Seis doentes do grupo AVC apresentavam lesão na ACP direita. O intervalo médio entre o episódio isquémico e a obtenção de imagens foi de 60.2 ± 54.2 meses (12-156).

Quando comparados ambos os olhos do mesmo doente no grupo AVC, verificou-se um aumento da espessura da CNi em N3-6 (p=0.005) do olho contralateral e em T3-6 (p=0.011) no olho ipsilateral, assim como da CPe em N3-6 (p=0.034) do olho contralateral (Tabela 1). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas no grupo controlo (Tabela 2).

Tabela 1 | Espessura das camadas retinianas no grupo AVC.

	Espessura média ± DP, µm											
	T3-6			T1-3			N1-3			N3-6		
	Olho Ipsi (n=10)	Olho Contr (n=10)	p	Olho Ipsi (n=10)	Olho Contr (n=10)	p	Olho Ipsi (n=10)	Olho Contr (n=10)	p	Olho Ipsi (n=10)	Olho Contr (n=10)	p
CNi	32.00 ± 2.49	30.50 ± 2.12	0.011	35.30 ± 2.45	35.30 ± 2.75	1	36.70 ± 3.16	39.40 ± 3.37	0.073	30.20 ± 3.19	33.50 ± 2.88	0.005
CPe	28.70 ± 2.41	27.90 ± 2.03	0.086	33.00 ± 8.11	31.69 ± 6.08	0.475	29.60 ± 3.44	34.20 ± 11.22	0.191	27.80 ± 2.20	29.80 ± 4.05	0.034
CNe	56.30 ± 6.41	55.10 ± 5.71	0.342	72.40 ± 11.53	71.60 ± 8.50	0.635	76.10 ± 11.46	74.90 ± 16.52	0.514	57.60 ± 8.00	57.80 ± 9.73	0.634
CFo	63.90 ± 2.23	63.40 ± 1.65	0.389	65.2 ± 2.39	64.79 ± 1.95	0.396	64.00 ± 4.71	65.50 ± 2.22	0.301	63.90 ± 2.03	64.40 ± 2.07	0.595

Olho ipsi – Olho ipsilateral; Olho Contr – Olho contralateral; CNi - camada nuclear interna; CPe - Camada plexiforme externa; CNe - camada nuclear externa; CFo – Camada dos fotorreceptores.

Tabela 2 | Espessura das camadas retinianas no grupo Controlo.

	Espessura média ± DP, µm											
	T3-6			T1-3			N1-3			N3-6		
	Olho Dto (n=10)	Olho Esq (n=10)	p	Olho Dto (n=10)	Olho Esq (n=10)	p	Olho Dto (n=10)	Olho Esq (n=10)	p	Olho Dto (n=10)	Olho Esq (n=10)	p
CNi	31.80 ± 3.55	31.80 ± 1.99	1	37.59 ± 3.89	37.60 ± 3.89	0.932	41.70 ± 4.67	41.20 ± 3.77	0.344	34.30 ± 1.89	33.00 ± 2.31	0.130
CPe	26.90 ± 1.79	27.90 ± 3.5	0.552	28.90 ± 3.14	30.70 ± 4.62	0.291	33.80 ± 5.10	31.90 ± 4.38	0.399	29.50 ± 2.27	28.40 ± 2.88	0.158
CNe	61.20 ± 7.47	57.50 ± 5.76	0.05	75.89 ± 6.93	74.70 ± 5.08	0.438	73.50 ± 7.82	75.60 ± 7.68	0.321	59.60 ± 8.63	58.20 ± 7.53	0.765
CFo	63.80 ± 2.25	63.80 ± 1.81	0.852	65.20 ± 2.78	65.30 ± 2.06	0.792	64.60 ± 2.95	65.80 ± 1.81	0.257	63.80 ± 1.81	64.20 ± 1.75	0.458

Olho Dto – Olho direito; Olho Esq – Olho esquerdo; CNi - camada nuclear interna; CPe - Camada plexiforme externa; CNe - camada nuclear externa; CFo – Camada dos fotorreceptores.

Não se verificaram alterações microquísticas nas imagens de nenhum doente incluído no estudo.

DISCUSSÃO

Embora as lesões retrogeniculadas congénitas sejam classicamente associadas a um padrão de atrofia óptica semelhante ao encontrado na patologia do trato óptico, as lesões adquiridas eram descritas como não tendo tradução fundoscópica^{3,8}. Nos anos 40 surgem os primeiros relatos histológicos de DTR no sistema visual humano^{19,20}. Estudos de electrofisiologia nos anos 90 encontraram diferenças na força de sinal entre as duas hemiretinas em doentes com hemianópsia homónima^{21,22}. Mais recentemente, o recurso a ressonância magnética de alta resolução demonstrou uma atrofia do nervo óptico em indivíduos com esta patologia²³.

O uso do OCT na neuroftalmologia veio reforçar e confirmar que existe DTR após lesões occipitais adquiridas. A análise da CFN peripapilar em doentes com hemianópsia congénita e adquirida revelou uma atrofia que respeitava a decussação dos axónios como esperado pelo defeito visual^{3,6}. Verificou-se posteriormente que esta diminuição da CFN era detectável cerca de 100 dias após o insulto, podendo a perda aumentar nos primeiros 2 anos⁴. Estudos de pequena dimensão e relatos de casos⁷⁻¹⁰ demonstraram uma diminuição da camada de CCG na hemiretina de doentes com lesões cerebrais posteriores de múltiplas etiologias.

No nosso estudo, verificámos no grupo AVC um aumento da espessura da CNi na paráfóvea nasal do olho contralateral e paráfóvea temporal do olho ipsilateral, assim como da CPe na paráfóvea nasal do olho contralateral. Estes achados não se verificaram no grupo controlo. O aumento da espessura da CNi avaliado por OCT tem sido relatado em

várias patologias neuroftalmológicas. Em 2012, Gelfand et al¹¹ descrevem a presença de um EMM caracterizado pela presença de pequenos vacúolos na CNi num subgrupo de doentes com esclerose múltipla. De uma forma independente à presença de EMM, uma espessura aumentada da CNi foi associada a uma maior probabilidade de recaída, de progressão da doença e aparecimento de novas lesões em T2 ou com realce¹³. O aumento da CNi sem EMM foi encontrado em doentes com antecedentes de neurite óptica associada à esclerose múltipla, tendo-se correlacionado com a diminuição da camada de células ganglionares¹². Também na neuromielite óptica e neuropatia óptica inflamatória recorrente crónica¹⁴ assim como na retina nasal de doentes com compressão do quiasma óptico¹⁷ foi encontrado um aumento da CNi sem EMM.

As alterações na CNi e na CPe encontradas no nosso estudo encontravam-se numa localização mais periférica na mácula, poupando os segmentos justafoveais. A presença de alterações na CNi que poupam a área foveal já tinham sido descritos em associação à patologia do nervo óptico, em particular pela presença de EMM com esta distribuição em casos de neurite óptica¹⁴ e de lesões compressivas do quiasma¹⁸. A diferente localização anatómica dos corpos ganglionares com as áreas receptoras e a existência de uma zona vertical onde uma mistura de células ganglionares projectam ipsi e contralateralmente podem também ser factores importantes para os nossos achados²⁴⁻²⁶.

A etiologia destes achados permanece controversa. Inicialmente associado à neurite óptica, o aumento das camadas retinianas nestes doentes era descrito como um processo inflamatório resultante de ruptura da barreira hemato-retiniana e da activação microglial^{11,13}. Posteriormente, foi postulado que as alterações estruturais poderiam ser provocadas por uma diminuição da CCG com consequente tracção vitreoretiniana^{12,16} agravado ou não pelo papel de suporte das células de Muller¹². De acordo com Monteiro et al¹⁷, a tracção vítrea parece ser um factor fisiopatológico improvável devido ao achado de microquistos exclusivamente na região nasal da retina em doentes com patologia compressiva do quiasma óptico. A DTR é descrita por vários autores como um provável mecanismo para o aumento da espessura da CNi^{11,17,18} com as alterações a representar não um verdadeiro edema, mas espaços livres preenchidos por líquido em substituição de células degeneradas¹⁸. Esta teoria é suportada ainda por estudos histológicos que demonstram uma diminuição da contagem celular na CNi em casos de neuropatia óptica glaucomatosa²⁷ e não glaucomatosa²⁸.

A maior limitação do nosso estudo é a pequena dimensão da amostra. A existência de co-morbilidades no grupo AVC assim com a medicação para os factores de risco

podem ter tido tradução subclínica ao nível da espessura das camadas retinianas.

Em conclusão, o nosso estudo revela um aumento da espessura de camadas externas à CCG na hemiretina correspondente a lesões occipitais. A segmentação e quantificação das camadas hemiretinianas em doentes com lesões cerebrais posteriores pode ajudar a esclarecer as possíveis respostas hemiretinianas na maculopatia degenerativa retrógrada de doentes com esta patologia.

REFERÊNCIAS

1. Bridge H, Plant G. "Conclusive Evidence for Human Transneuronal Retrograde Degeneration in the Visual System." *J Clin Exp Ophthalmol*, 2012, S3: 003. 0:0.
2. Cowan, WM. "Anterograde and Retrograde Transneuronal Degeneration in the Central and Peripheral Nervous System." *Contemporary Research Methods in Neuroanatomy*. 1970 : 217-51.
3. Jindahra P, Petrie A, Plant GT. Retrograde trans-synaptic retinal ganglion cell loss identified by optical coherence tomography. *Brain*. 2009 Mar;132(Pt 3):628-34.
4. Jindahra P, Petrie A, Plant GT. The time course of retrograde trans-synaptic degeneration following occipital lobe damage in humans. *Brain*. 2012 Feb;135(Pt 2):534-41
5. Park HY, Park YG, Cho AH, Park CK. "Transneuronal retrograde degeneration of the retinal ganglion cells in patients with cerebral infarction." *Ophthalmology*. 2013 Jun;120(6):1292-9.
6. Mehta JS, Plant GT. Optical coherence tomography (OCT) findings in congenital/long-standing homonymous hemianopia. *Am J Ophthalmol*. 2005 Oct;140(4):727-9.
7. Tanito, M and Ohira. Hemianopic inner retinal thinning after stroke. *Acta Ophthalmol*. 2013 May;91(3):e237-8.
8. Yamashita T, Miki A, Iguchi Y, Kimura K, Maeda F, Kiryu J. Reduced retinal ganglion cell complex thickness in patients with posterior cerebral artery infarction detected using spectral-domain optical coherence tomography. *Jpn J Ophthalmol*. 2012 Sep;56(5):502-10.
9. Keller J, Sánchez-Dalmau BF, Villoslada P. Lesions in the posterior visual pathway promote trans-synaptic degeneration of retinal ganglion cells. *PLoS One*. 2014 May 23;9(5):e97444.
10. Herro AM, Lam BL. Retrograde degeneration of retinal ganglion cells in homonymous hemianopsia. *Clin Ophthalmol*. 2015 Jun 11;9:1057-64.
11. Gelfand JM, Nolan R, Schwartz DM, Graves J, Green

- AJ. Microcystic macular oedema in multiple sclerosis is associated with disease severity. *Brain*. 2012 Jun;135 (Pt 6):1786-93.
12. Kaushik M, Wang CY, Barnett MH, Garrick R, Parratt J, Graham SL, Sriram P, Yiannikas C, Klistorner A. Inner Nuclear Layer Thickening Is Inversely Proportional to Retinal Ganglion Cell Loss in Optic Neuritis. *PLoS One*. 2013 Oct 3;8(10):e78341.
13. Saidha S, Sotirchos ES, Ibrahim MA, Crainiceanu CM, Gelfand JM, Sepah YJ, Ratchford JN, Oh J, Seigo MA, Newsome SD, Balcer LJ, Frohman EM, Green AJ, Nguyen QD, Calabresi PA. Microcystic macular oedema, thickness of the inner nuclear layer of the retina, and disease characteristics in multiple sclerosis: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2012 Nov;11(11):963-72.
14. Kaufhold F, Zimmermann H, Schneider E, Ruprecht K, Paul F, Oberwahrenbrock T, Brandt AU. Optic neuritis is associated with inner nuclear layer thickening and microcystic macular edema independently of multiple sclerosis. *PLoS One*. 2013 Aug 6;8(8):e71145.
15. Abbasian J, Blair N, Shahidi M, Ying GS, Huang J, Kaufman L, Blair M. Macular optical coherence tomography in patients with unilateral optic nerve hypoplasia. *J AAPOS*. 2015 Feb;19(1):57-61.
16. Barboni P, Carelli V, Savini G, et al. Microcystic macular degeneration from optic neuropathy: not inflammatory, not trans-synaptic degeneration [letter]. *Brain* 2013;136:e239.
17. Monteiro ML, Hokazono K, Fernandes DB, Costa-Cunha LV, Sousa RM, Raza AS, Wang DL, Hood DC. Evaluation of inner retinal layers in eyes with temporal hemianopic visual loss from chiasmal compression using optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Apr 24;55(5):3328-36.
18. Abegg M, Dysli M, Wolf S, Kowal J, Dufour P, Zinkernagel M. Microcystic macular edema: retrograde maculopathy caused by optic neuropathy. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):142-9.
19. Beatty RM, Sadun AA, Smith LEH, Vonsattel JP, Richardson EP. Direct demonstration of transsynaptic degeneration in the human visual system: a comparison of retrograde and anterograde changes. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1982; 45: 143-6.
20. Haddock JN, Berlin L. Transsynaptic degeneration in the visual system; report of a case. *Arch Neurol Psychiatry*. 1950 Jul;64(1):66-73
21. Stoerig P, Cowey A. Blindsight: neurons and behaviour. *Prog Brain Res*. 1993;95:445-59.
22. Porrello G, Falsini B. Retinal ganglion cell dysfunction in humans following post-geniculate lesions: specific spatio-temporal losses revealed by pattern ERG. *Vision Res*. 1999 May;39(9):1739-45
23. Bridge, H, Jindahra, P, Barbur, J, Plant GT. Imaging reveals optic tract degeneration in hemianopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jan 21;52(1):382-8.
24. Reinhard J, Trauzettel-Klosinski S. Nasotemporal overlap of retinal ganglion cells in humans: a functional study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Apr;44(4):1568-72
25. Wyatt, HJ. Nasotemporal overlap and visual field sparing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1978 Nov;17(11):1128-30
26. Fukuda Y, Sawai H, Watanabe M, Wakakuwa K, Morigiwa K. Nasotemporal overlap of crossed and uncrossed retinal ganglion cell projections in the Japanese monkey (*Macaca fuscata*). *J Neurosci*. 1989 Jul;9(7):2353-73
27. Lei Y, Garrahan N, Hermann B, et al. Quantification of retinal transneuronal degeneration in human glaucoma: a novel multiphoton-DAPI approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1940-5.
28. Gills JP Jr, Wadsworth JA. Degeneration of the inner nuclear layer of the retina following lesions of the optic nerve. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1966;64:66-88.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

Trabalho não publicado cedendo os direitos de autor à Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.

CONTACTO

Rita Anjos
e-mail: rita.s.anjos@gmail.com