

# **GROSOR DE CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS RETINAL EN ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Dra. Natalia Urquiola Cortés<sup>1</sup>, Dr. Marcelo Unda Chiavegat<sup>2</sup>, Dr. David Sáez Mendez<sup>3</sup>, Dr. Osvaldo Trujillo Godoy<sup>3</sup>, Dr. Juan Pablo Cavada Guillén<sup>4</sup>, Int. Jorge Klagges Troncoso<sup>5</sup>, TM. Matías Flores Gonzalez<sup>6</sup>.  
*Hospital Barros Luco. Universidad de Chile.*

## **Resumen**

*Propósito:* Evaluar grosor de capa de fibras nerviosas retinal (RNFL) macular y peripapilar, mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) de dominio espectral, en pacientes con Enfermedad de Parkinson y correlacionar éste con duración de enfermedad.

*Métodos:* Estudio descriptivo en 30 ojos de 15 pacientes con Parkinson, del Servicio de Neurología del Hospital Barros Luco. Medición de grosor de RNFL mediante OCT. Se analizó correlación entre grosor y duración del Parkinson.

*Resultados:* Edad promedio 61,1 años, 9 hombres. Duración promedio de enfermedad 4,2 años. Grosor promedio de RNFL macular y peripapilar fue de  $38,0 \pm 6,2$   $\mu\text{m}$  y  $101,3 \pm 12,9$   $\mu\text{m}$ , respectivamente. A nivel macular, grosor promedio disminuido en el 26% de la muestra, con adelgazamiento selectivo superior. A nivel peripapilar, adelgazamiento selectivo del cuadrante temporal en ocho ojos (26%). Sin correlación entre grosor de RNFL y duración de enfermedad.

*Conclusiones:* Observamos disminución del grosor de RNFL en cerca de un tercio de los ojos evaluados. La medición de grosor de capas retinales con OCT sería útil para diagnóstico precoz, diferenciar de síndromes parkinsonianos o monitoreo de efectividad del tratamiento.

**Palabras clave:** tomografía de coherencia óptica (OCT), capa de fibras nerviosas retinal (RNFL), grosor macular, grosor peripapilar, enfermedad de Parkinson, retina.

1 Residente de Oftalmología, Universidad de Chile, Campus Sur. naty.urqui@gmail.com

2 Profesor Asistente. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

3 Neurólogo, Hospital Barros Luco

4 Oftalmólogo. Jefe de Servicio de Oftalmología Hospital Barros Luco

5 Interno de Medicina, Universidad de Santiago de Chile

6 Tecnólogo médico, Hospital Barros Luco

## **Abstract**

*Purpose:* To evaluate the thickness of retinal nerve fiber layer (RNFL) macular and peripapillary, by means of optical coherence tomography (OCT) of spectral domain, in patients with Parkinson's Disease and to correlate this with duration of the disease.

*Methods:* Descriptive study in 30 eyes of 15 patients with Parkinson's, from the Neurology Service of the Barros Luco Hospital. Measurement of RNFL thickness (macular and peripapillary) by OCT. Correlation between measurements of thickness and duration of Parkinson's was analyzed.

*Results:* Average age of 61.1 years, being 9 men. Average duration of the disease of 4.2 years. The average RNFL thickness, macular and peripapillary was  $38.0 \pm 6.2$   $\mu\text{m}$  and  $101.3 \pm 12.9$   $\mu\text{m}$ , respectively. At the macular level, the average RNFL thickness was found to be decreased in 26% of the sample, with higher selective thinning. At the peripapillary level, we observed selective thinning of the temporal quadrant in eight eyes (26%). No correlation between RNFL thickness and duration of the disease.

*Conclusions:* We observed a decrease in the RNFL thickness at the macular and peripapillary levels, in about one third of the eyes evaluated. The thickness measurement of retinal layers with OCT could be useful for early diagnosis, to differentiate from parkinsonian syndromes or to monitor treatment effectiveness.

**Key words:** optical coherence tomography (OCT), retinal nerve fiber layer (RNFL), macular thickness, peripapillary thickness, Parkinson's disease, retina.

## **Introducción**

La enfermedad de Parkinson es una de las patologías neurodegenerativas más comunes, ocupando el segundo lugar después de la enfermedad de Alzheimer (1). Su mayor incidencia ocurre entre la quinta y la sexta década de la vida y se caracteriza por la pérdida progresiva y selectiva de neuronas dopaminérgicas, principalmente en la vía nigroestriatal, manifestándose con síntomas motores específicos como bradiquinesia, temblor de reposo, rigidez progresiva e inestabilidad postural (1,2).

Síntomas no motores son también característicos e incluyen apatía, ansiedad, depresión, fatiga, alteraciones de la memoria, deterioro sensorial y desórdenes del sueño y autonómicos (2,3). Las alteraciones visuales son frecuentes y se evidencian en disminución de agudeza visual, anormal sensibilidad al contraste, deterioro de la visión de colores y alucinaciones visuales (4,5). Estas últimas son un predictor de deterioro cognitivo, como también de institucionalización y mortalidad (6). El reconocimiento de los síntomas no motores, incluidos los visuales, ha cobrado importancia en el entendimiento de la fisiopatología y en el diagnóstico precoz de esta enfermedad (3,4,5).

En la retina humana han sido identificadas células neuronales dopaminérgicas, específicamente en las capas nuclear interna y plexiforme interna (7). El rol de estas células en la función visual ha sido estudiado y se ha establecido que actuarían modulando los campos receptivos de las células ganglionares retinales, permitiendo la sensibilidad espacial al contraste y la visión de colores (7).

La dopamina a nivel retinal es un neurotransmisor mayor o modulador y su contenido, medido postmortem, se encontró disminuido en pacientes con enfermedad de Parkinson. Esta depleción de dopamina se cree afectaría la integridad de las células ganglionares (8). Las células ganglionares

actúan como la vía final común en el flujo de información visual hacia el nervio óptico, a través de la capa de fibras nerviosas.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) de dominio espectral permite el análisis detallado de la estructura de la retina, proporcionando imágenes de alta resolución, además de mapas cuantitativos de grosor de capas retinales individuales y por sector (9). En el campo de la neurooftalmología el OCT se ha posicionado como una importante herramienta, permitiendo la obtención de datos relevantes para el diagnóstico, seguimiento o pronóstico de múltiples enfermedades, incluyendo las neurodegenerativas (10,11,12).

En pacientes con enfermedad de Parkinson se ha validado la capacidad del OCT para detectar anomalías a nivel retinal, con mediciones reproducibles y confiables (13,14,15), aunque con resultados variables entre los distintos grupos de estudio. Hace 14 años fue descrito por primera vez el daño en la capa de fibras nerviosas en enfermedad de Parkinson por Inzelberg y cols. Ocupando OCT de dominio temporal, centrado en el disco óptico, encontraron una reducción en el grosor de capa de fibras nerviosas en el cuadrante inferotemporal, que explicaría el defecto de campo visual arqueado superior comúnmente observado en estos pacientes (16). Hallazgos similares fueron dados a conocer por Moschos y cols., en pacientes con examen oftalmológico normal (8). Por su parte, Altintas y cols. reportaron reducción de capa de fibras nerviosas retinal, grosor y volumen macular, sin alteración de la función visual (17).

Por el contrario, en otro estudio de 34 pacientes con enfermedad de Parkinson y 17 controles saludables, Archibald y cols. no encontraron diferencias en la capa de fibras nerviosas (18). Otros cuatro trabajos tampoco encontraron diferencias en el grosor de capa de fibras nerviosas entre pacientes y controles sanos (13,14,19,20). La consecuencia de la disminución en el grosor no está

del todo clara, pero su presencia se ha correlacionado directamente con severidad y duración de la enfermedad en diversos estudios (10,21,22).

El presente trabajo tiene como propósito evaluar el grosor de capa de fibras nerviosas macular y peripapilar, mediante OCT de dominio espectral, en pacientes con Enfermedad de Parkinson. Adicionalmente evaluaremos si existe correlación entre valores de grosor encontrados y duración de la enfermedad.

### **Material y Método**

Estudio descriptivo, realizado en 30 ojos de 15 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson, en tratamiento en el Servicio de Neurología del Hospital Barros Luco.

Los pacientes incluidos en el estudio contaban con diagnóstico de enfermedad de Parkinson realizado por neurólogo, basado en los criterios de la United Kingdom Parkinson Disease Society Brain Bank (1). Todos clínicamente estables y en controles regulares. Para cada paciente, ambos ojos fueron incluidos en concordancia a recomendaciones previas en la literatura, que han reportado asimetría interocular en enfermedad de Parkinson (23).

Se revisaron los registros médicos de cada paciente, realizando una historia clínica detallada, incluidos datos de duración y severidad de la enfermedad.

Todos los pacientes asistieron a un examen oftalmológico completo que incluyó: agudeza visual mejor corregida (AVMC) con optotipos de Snellen, visión de colores evaluada con Test de Ishihara, tonometría aplanática, biomicroscopía del segmento anterior y examen de fondo de ojo dilatado.

Los criterios de exclusión fueron opacidad corneal, catarata avanzada, glaucoma, historia previa de cirugía intraocular o trauma, diabetes y maculopatía. Aquellos con desórdenes

neurodegenerativos coexistentes o dificultades para cooperar durante el examen, también fueron excluidos del estudio.

A todos se les realizó un OCT de dominio espectral, previa dilatación de pupila con tropicamida al 1%. Se obtuvieron las imágenes con el tomógrafo DRI OCT-1 modelo Triton Plus de Topcon y fueron descartadas aquellas con valor de calidad de señal (TopQ image quality) menor a 50 o con inadecuada fijación. Todas las imágenes fueron realizadas por el mismo operador experimentado.

El grosor de capa de fibras nerviosas a nivel macular, fue obtenido con el protocolo de escaneo “3D-Mácula” que cubre un cubo centrado en la fovea de 7 x 7 mm, con una resolución de 512 x 256. La función “Análisis de glaucoma en mácula” fue aplicada para crear un mapa de grosor promedio (cuadrantes superior e inferior) y comparar los resultados de grosor del paciente con una base de datos normativa de personas de la misma edad y sexo, con grosores maculares normales. El resultado de la comparación se muestra en una gráfica de colores (“super pixel 200”), representando el amarillo una probabilidad del 5% de encontrar esos valores de grosor en la población normal y el rojo, un 1%. (ver figura 1)

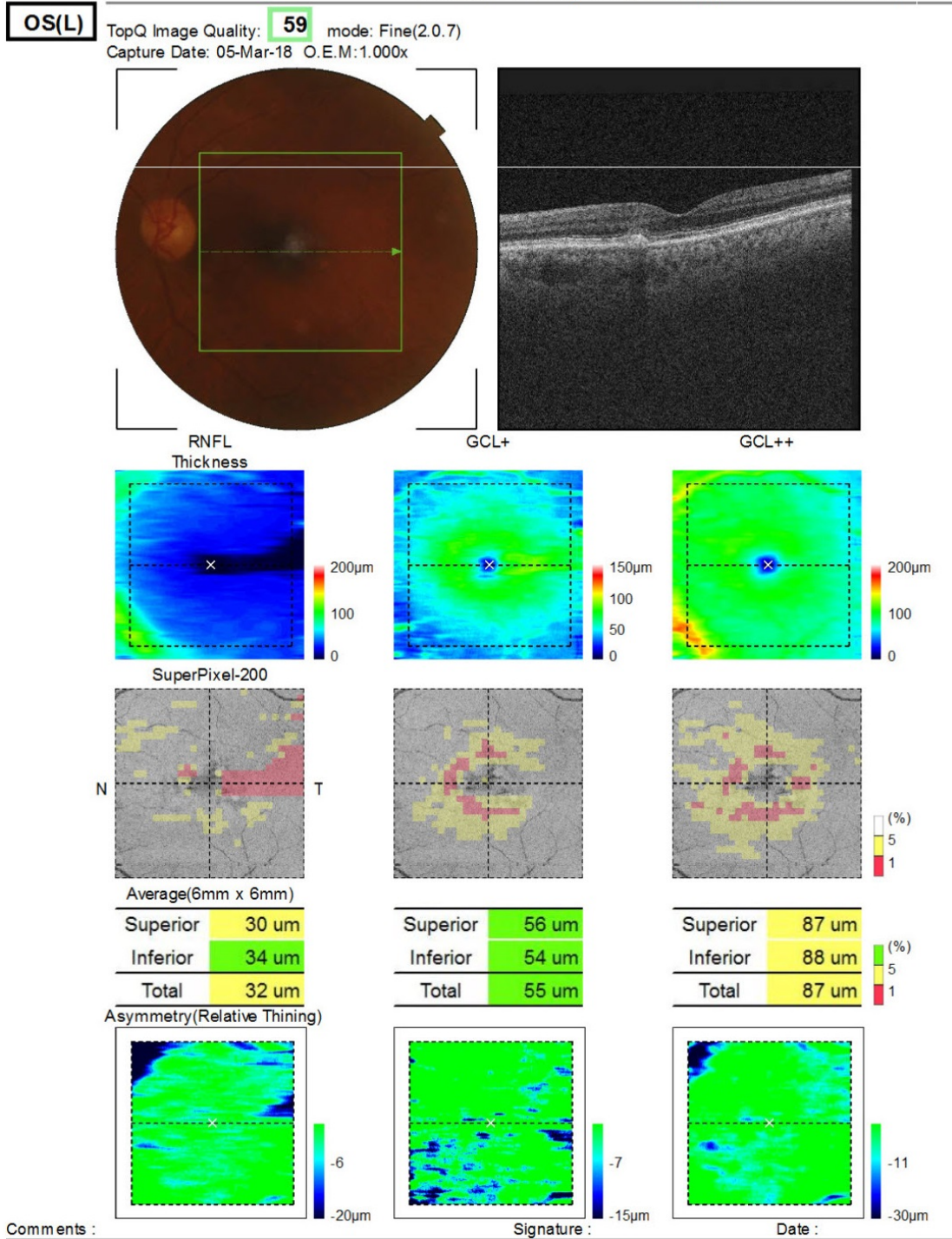


Figura 1: OCT de dominio espectral de mácula en paciente con enfermedad de Parkinson. Se observa disminución del grosor promedio de capa de fibras nerviosas (RNFL), con adelgazamiento selectivo en el sector superior de la mácula.

El grosor de capa de fibras nerviosas peripapilar, fue obtenido con el protocolo de escaneo “3D-Disc Report” que cubre un cubo centrado en el disco óptico de 6 x 6 mm, con una resolución de 512 x 256. Esta función nos entrega el grosor promedio de capa de fibras nerviosas peripapilar en los cuadrantes superior, inferior, temporal y nasal, comparando además los resultados del paciente con una base de datos normativa de personas de la misma edad y sexo, con grosores peripapilares normales. Los gráficos del análisis siguen el mismo patrón de colores según probabilidad (verde, amarillo y rojo), que a nivel macular.

Los datos recolectados de cada paciente fueron registrados en una planilla Excel para su posterior procesamiento. Para el análisis de datos se utilizó el software GraphPad 6. El análisis descriptivo comprendió promedio + desviación estándar (SD) o rango, además de las pruebas de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución muestral. Para evaluar correlación entre el grosor de capa de fibras nerviosas y el tiempo de evolución de la enfermedad de Parkinson se calcularon los coeficientes de correlación (r) de Pearson o Spearman, según criterios de normalidad. Por último, se estableció un  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

## **Resultados**

Inicialmente, habían sido reclutados 20 pacientes para este estudio, pero 2 de ellos no pudieron ser evaluados con OCT, otros 2 presentaban patologías oculares previas y un quinto paciente era pseudofáquico. Por lo tanto, se analizaron 30 ojos de 15 pacientes con enfermedad de Parkinson, correspondiendo a 9 hombres (60%) y 6 mujeres (40%), con edad promedio de 61,1 años (rango de 44 a 70 años). El tiempo de duración promedio de la enfermedad fue de 4,2 años con un rango de 1 a 17 años. Otras características clínicas y demográficas de los 15 pacientes se resumen en la tabla 1.



**Tabla 1****Características clínicas y demográficas de la muestra**

	Pacientes (n=15)
Número de ojos	30
Edad promedio [rango] (años)	61,1 [44-70]
Sexo	
Masculino	9 (60%)
Femenino	6 (40%)
Duración de la enfermedad $\pm$ SD (años)	4,2 $\pm$ 4,2
AV mejor corregida $\pm$ SD	0,7 $\pm$ 0,2
Ishihara $\pm$ SD	7,4 $\pm$ 1
Presión intraocular $\pm$ SD	15,3 $\pm$ 2,7
Excavación del disco óptico $\pm$ SD	0,32 $\pm$ 0,05

*Tabla 1: Características clínicas y demográficas de los pacientes con Enfermedad de Parkinson incluidos en el estudio.*

A nivel macular, el grosor promedio de capa de fibras nerviosas fue de  $38,0 \pm 6,2$   $\mu$ m. En siete ojos (23%), se encontraron valores de grosor promedio presentes en menos del 5% de la población sana, de la misma edad y sexo. Además, el adelgazamiento selectivo de la capa de fibra nerviosas fue más frecuente en el sector superior de la mácula (8 ojos, 27%).

En la tabla 2 se detallan los grosores promedio de capa de fibras nerviosas para cada localización.

**Tabla 2**

	Ojos (n=30)	
	Promedio $\pm$ SD	% alterado
Grosor RNFL macular		
Superior	36,9 $\pm$ 5,6	26%
Inferior	39,1 $\pm$ 7,3	13%
Promedio	38,0 $\pm$ 6,2	23%
Grosor RNFL peripapilar		
Superior	122,5 $\pm$ 17,4	6%
Inferior	134,1 $\pm$ 19,6	6%
Temporal	69,53 $\pm$ 14,2	26%
Nasal	79,33 $\pm$ 17,3	6%
Promedio	101,3 $\pm$ 12,9	

*Tabla 2: Grosor promedio de capa de fibras nerviosas macular y peripapilar, medido con OCT de dominio espectral, en pacientes con enfermedad de Parkinson. Se muestra además el porcentaje de ojos con grosor alterado para cada localización.*

El grosor promedio de capa de fibras nerviosas peripapilar fue de  $101,3 \pm 12,9$   $\mu$ m. Adelgazamiento selectivo de la capa de fibras nerviosas peripapilar fue encontrado en el cuadrante temporal en 8 ojos (26%), con un grosor promedio de  $69,53 \pm 14,2$   $\mu$ m (ver figura 2).

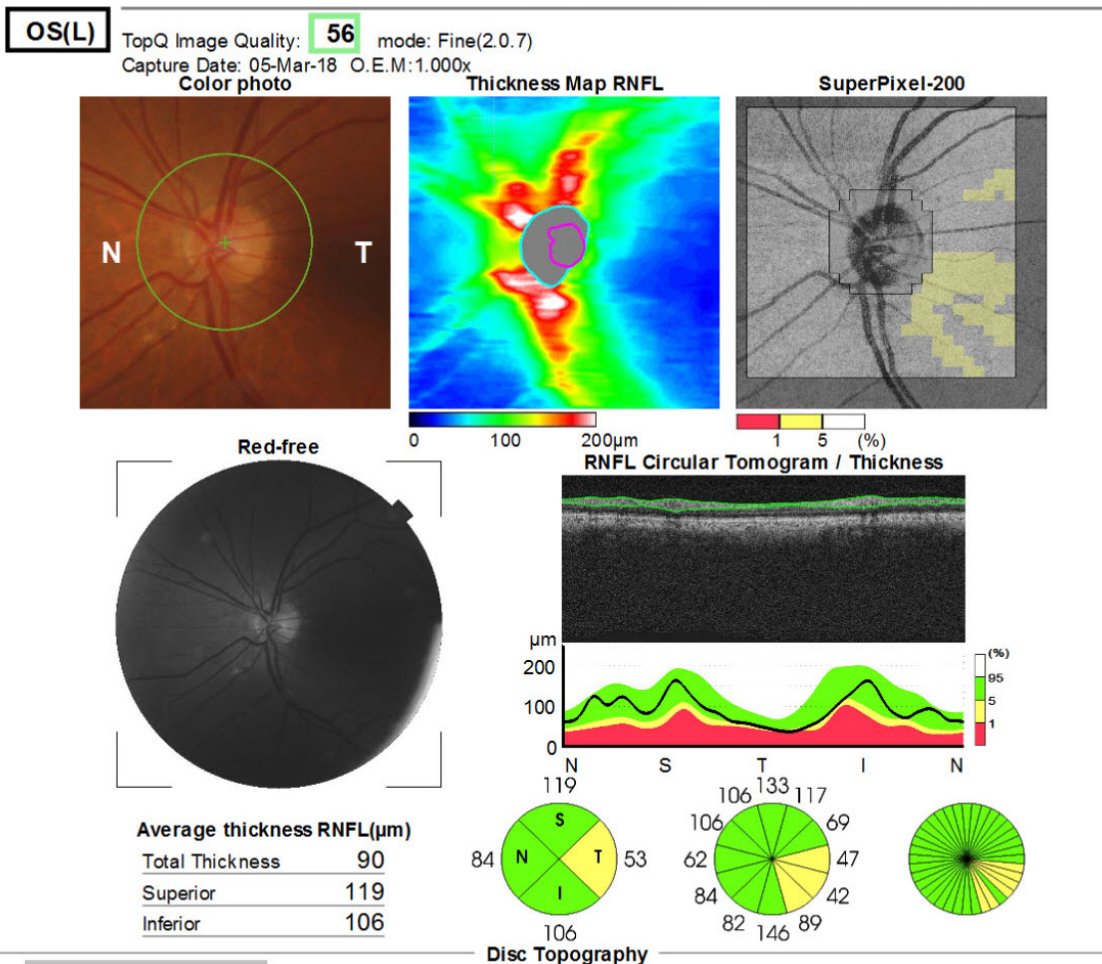


Figura 2: OCT de dominio espectral de disco óptico en paciente con enfermedad de Parkinson. Se observa adelgazamiento selectivo de la capa de fibras nerviosas (RNFL) peripapilar en el cuadrante temporal.

En nuestro estudio, al analizar la correlación entre grosor de capa de fibras nerviosas y duración de la enfermedad de Parkinson, se encontró correlación positiva significativa para grosores promedio ( $r: 0,405$  ;  $p: 0,026$ ) y del sector superior macular ( $r: 0,434$  ;  $p: 0,016$ ).

No encontramos correlación estadísticamente significativa entre grosor de capa de fibras nerviosas peripapilar y tiempo de evolución de enfermedad de Parkinson ( $p > 0,05$  para cada cuadrante peripapilar medido).

En la tabla 3 se detallan índices de correlación (r) y valores de significancia estadística (p) para otras localizaciones.

**Tabla 3**

Correlación entre tiempo de evolución del Parkinson y Grosor

	Tiempo de evolución	
	Coefficiente de correlación†	p
Grosor RNFL macular		
Superior	0,434	0,016*
Inferior	0,265	0,157
Promedio	0,405	0,026*
Grosor RNFL peripapilar		
Superior	0,074	0,698
Inferior	-0,036	0,849
Temporal	-0,065	0,732
Nasal	0,149	0,433
Promedio	0,096	0,614

†Test de correlación de Spearman o Pearson según la distribución de los datos

\* p estadísticamente significativo

*Tabla 3. Análisis de correlación entre grosor RNFL (macular y peripapilar) y duración de la enfermedad de Parkinson.*

## Discusión

Los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan disminución del contenido de dopamina retinal, lo que afectaría la integridad de las células ganglionares (11). Para estimar la degeneración de estas células se han utilizado mediciones de grosor y volumen macular (8,14,15), ya que aproximadamente 50% de ellas están localizadas dentro de la fóvea.

Las células ganglionares, a través de la capa de fibras nerviosas, actúan como la vía final común en el flujo de información visual hacia el nervio óptico. Por esto, muchos estudios en pacientes con enfermedad de Parkinson se han centrado en evaluar el grosor de capa de fibras nerviosas, a

nivel macular y de disco óptico, utilizando los avances que en materia de imágenes ha significado la incorporación de la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (10,12,13).

En nuestro estudio de 15 pacientes con enfermedad de Parkinson (30 ojos), el análisis de grosor promedio de capa de fibras nerviosas a nivel macular mostró valores disminuidos en un 26% (8 ojos) respecto a valores en población sana, de la misma edad y sexo. Esta reducción en el grosor fue más frecuente de observar en el sector superior de la mácula.

Resultados similares han sido reportados por varios grupos de trabajo. Adam y cols. (15) investigaron el grosor de la capa retinal interna foveal (capa de fibras nerviosas, células ganglionares y plexiforme interna) en 28 ojos de 14 pacientes con enfermedad de Parkinson, observando valores disminuidos en todos los cuadrantes. García-Martin y cols. también evaluaron el grosor macular promedio y por capas en pacientes con enfermedad de Parkinson, encontrándolo significativamente reducido en relación a controles saludables (22).

Más recientemente, en un estudio en 54 pacientes con enfermedad de Parkinson, fue reportada una disminución del grosor de capa de fibras nerviosas a nivel macular en todos los sectores medidos (superior, inferior, superonasal, inferonasal, superotemporal, inferotemporal). Esta disminución se correlacionaba de manera estadísticamente significativa, con duración y severidad de la enfermedad (24).

En nuestro trabajo, el análisis de grosor promedio de capa de fibras nerviosas peripapilar mostró adelgazamiento selectivo en el cuadrante temporal en un 26% de la muestra (8 ojos). Este hallazgo es coincidente con lo observado por Inzelberg y cols. (16), quienes encontraron disminución del grosor de la capa de fibras nerviosas, predominante en el área inferotemporal del disco óptico, que se correlacionaba con defectos del campo visual en un pequeño número de pacientes. Similares

observaciones tuvieron Sari y cols. en un estudio en 54 pacientes con enfermedad de Parkinson (24).

Moschos y cols. (8) también encontraron adelgazamiento selectivo de la capa de fibras nerviosas en el cuadrante temporal, mientras otros estudios reportaron disminución de grosor en los cuadrantes superior (17), inferior (16) y nasal (17). Estudios posteriores también encontraron adelgazamiento de capa de fibras nerviosas peripapilar en estos pacientes (8,17,25,26), mientras que otros autores no encontraron diferencias con controles sanos (14,18).

Diversos estudios se han planteado la interrogante de si el grosor de capas retinales internas se correlaciona de alguna manera con la severidad y duración de la enfermedad de Parkinson (17,22,25,27,28). Altintas y cols. (17), en un estudio llevado a cabo en 17 pacientes, encontraron correlación entre severidad de la enfermedad y grosor foveal. Otros dos estudios (de 129 y 54 pacientes) también reportaron correlación estadísticamente significativa del grosor de capa de fibras nerviosas peripapilar con severidad y duración de la enfermedad (22,28).

En nuestro trabajo, al analizar la correlación entre grosor de capa de fibras nerviosas y tiempo de evolución del Parkinson, encontramos correlación positiva significativa para grosores promedio y del sector superior macular. Esto es contrario a lo esperado (mayor grosor a mayor duración de la enfermedad) y una posible explicación sería el pequeño tamaño muestral.

No encontramos correlación estadísticamente significativa entre grosor de capa de fibras nerviosas peripapilar y tiempo de evolución de enfermedad de Parkinson ( $p > 0,05$  para cada cuadrante peripapilar medido).

## **Conclusiones**

En cerca de un tercio de los ojos evaluados de pacientes con enfermedad de Parkinson, observamos disminución del grosor de capa de fibras nerviosas a nivel macular y peripapilar, Esto ocurriría por neurodegeneración dopaminérgica a nivel retinal, como manifestación de la misma enfermedad. No obstante, son necesarios futuros estudios para confirmar que ésta sea la causa subyacente del deterioro.

Así mismo, estudios de cohorte y con alto número muestral son necesarios para evaluar la correlación entre hallazgos estructurales y clínicos en diferentes estadios de la enfermedad. El demostrar que el adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas es progresivo en el tiempo, será crítico para validar el OCT como biomarcador disponible en enfermedad de Parkinson. De ahí en adelante, la medición de grosor de capas retinales realizada con OCT podría tener múltiples aplicaciones, como diagnóstico de enfermedad de Parkinson en estadios precoces, diagnóstico diferencial con síndromes parkinsonianos o monitoreo de efectividad del tratamiento neuroprotector, entre otras.

## Bibliografía

1. Daniel SE, Lees AJ. Parkinson Disease Society Brain Bank, London: overview and research. *J Neural Transm Suppl.* 1993;39:165-172.
2. J Jankovic. Parkinson disease: clinical features and diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg, Psychiatry* 79(4). 2008:368-376.
3. Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson disease. *Mov Disord.* 2001;16:507-510.
4. Rodnitzky RL. Visual dysfunction in Parkinson disease. *Clin Neurosci.* 1998;5:102-106.
5. J Birch, RU Kollé, M Kunkel, W Paulus. Acquired colour deficiency in patients with Parkinson disease. *Vis. Res.* 38(21). 1998:3421-3426.
6. H. Matsui, F Uda, A Tamura, M Oda, T Kubori. Impaired visual acuity as a risk factor for visual hallucinations in Parkinson disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 19(2006) 36-40.
7. Djamgoz MB, Hankins MW, Hirano J, Archer SN. Neurobiology of retinal dopamine in relation to degenerative states of the tissue. *Vision Res.* 1997;37:3509-3529.
8. Moschos MM, Tagaris G, Markopoulos I, Margetis I. Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss. *Eur J Ophthalmol* 2011;21:24-29.
9. Schuman JS, Pedut- Kloizman T, Hertzmark E et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 1996;103:1889-1898.
10. Simao LM. The contribution of optical coherence tomography in neurodegenerative diseases. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013 Nov;24(6):521-7.
11. Rebolleda G, Diez-Alvarez L, Casado A, Sánchez-Sánchez C, de Dompablo E, González-López JJ, Muñoz-Negrete FJ. OCT: New perspectives in neuro-ophthalmology. *Saudi J Ophthalmol.* 2015 Jan-Mar;29(1):9-25.
12. García Martín E, Fuertes Lázaro I, Javier Fernández Tirado F, Emilio Pablo Júlvez L. Usefulness of the new Spectral-Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) devices in the study of degenerative dementias. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2011 Nov;86(11):347-50.



13. Mailankody P, Battu R, Khanna A, Lenka A, Yadav R, Pal PK. Optical coherence tomography as a tool to evaluate retinal changes in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015 Oct;21(10):1164-9.
14. Aaker GD, Myung JS, Ehrlich JR, Mohammed M, Henchcliffe C, Kiss S. Detection of retinal changes in Parkinson's disease with spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol.* 2010 Dec 6;4:1427-32.
15. 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. *J Neuroophthalmol.* 2013 Jun;33(2):137-42.
16. Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res.* 2004;44:2793-2797.
17. Altintas O, Iseri P, Ozkan B, Caglar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson disease. *Doc Ophthalmol.* 2008;116:137-146.
18. NK Archibald, MP Clarke, UP Mosimann, DJ Burn. Retinal thickness in Parkinson disease. *Park Relat. Disord.* 17(6). 2011:431-436.
19. P. Albrecht, A.K. Muller, M. Sudmeyer, S. Ferrea, M. Ringelstein et al. Optical coherence tomography in Parkinsonian syndromes. *Plos One* 7. 2012.e34891
20. Tsironi EE, Dastiridou A, Katsanos A, Dardiotis E, Veliki S, Patramani G, Zacharaki F, Ralli S, Hadjigeorgiou GM. Perimetric and retinal nerve fiber layer findings in patients with Parkinson's disease. *BMC Ophthalmol.* 2012 Oct 2;12:54.
21. Satue M, Seral M, Otin S, Alarcia R, Herrero R, Bambo MP, Fuertes MI, Pablo LE, Garcia-Martin E. Retinal thinning and correlation with functional disability in patients with Parkinson's disease. *Br J Ophthalmol.* 2014 Mar;98(3):350-5.
22. Garcia-Martin E, Larrosa JM, Polo V, Satue M, Marques ML, Alarcia R, Seral M, Fuertes I, Otin S, Pablo LE. Distribution of retinal layer atrophy in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. *Am J Ophthalmol.* 2014 Feb;157(2):470-478.
23. Shrier EM, Adam CR, Spund B, Glazman S, Bodis-Wollner I. Interocular asymmetry of foveal thickness in Parkinson disease. *J Ophthalmol.* 2012;2012:728457.

24. Sari ES, Koc R, Yazici A, Sahin G, Ermis SS. Ganglion cell-inner plexiform layer thickness in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. *J Neuroophthalmol.* 2015 Jun;35(2):117-21.
25. Kaur M, Saxena R, Singh D, Behari M, Sharma P, Menon V. Correlation Between Structural and Functional Retinal Changes in Parkinson Disease. *J Neuroophthalmol.* 2015 Sep;35(3):254-8.
26. Kirbas S, Turkyilmaz K, Tufekci A, Durmus M. Retinal nerve fiber layer thickness in Parkinson disease. *J Neuroophthalmol.* 2013 Mar;33(1):62-6.
27. Balk LJ, Petzold A, Oberwahrenbrock T, Brandt AU, Albrecht P. Distribution of retinal layer atrophy in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. *Am J Ophthalmol.* 2014 Oct;158(4):845.
28. Jiménez B, Ascaso FJ, Cristóbal JA, López del Val J. Development of a prediction formula of Parkinson disease severity by optical coherence tomography. *Mov Disord.* 2014 Jan;29(1):68-74.