

Histopatologia uszkodzenia komórki zwojowej siatkówki a diagnostyka i monitorowanie progresji jaskry

Histopathology of retinal ganglion cell death and diagnosis and monitoring of glaucoma progression

Marek E. Prost, Jaromir Wasyluk

Klinika Okulistyczna, Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej w Warszawie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marek E. Prost



NAJWAŻNIEJSZE

Metody diagnostyczne jaskry powinny być dostosowane do różnych stadiów zaawansowania tej choroby.

HIGHLIGHTS

Diagnostic methods for glaucoma should always be adapted to the different stages of the disease.

STRESZCZENIE

Wyniki najnowszych badań doświadczalnych dotyczących uszkodzenia różnych części komórek zwojowych siatkówki na poziomie mikroskopowym zostaną skorelowane z możliwościami i ograniczeniami różnych metod diagnostycznych w jaskrze. W pracy omówiono następujące badania obrazowe: perymetrię standardową statyczną i perymetrię niestandardową, polaryometrię laserową GDx, oftalmoskopię skaningową HRT (*Heidelberg Retinal Tomograph*) i badania warstwy włókien nerwowych siatkówki (RNFL, *retinal nerve fiber layer*), tarczy nerwu wzrokowego (ONH, *optical nerve head*) oraz kompleksu komórek zwojowych (GCC, *ganglion cell complex*) w optycznej koherentnej tomografii (OCT, *optical coherence tomography*). Poszczególne metody diagnostyczne obrazują uszkodzenie jaskrowe różnych części komórki zwojowej siatkówki na różnych etapach zaawansowania neuropatii. Diagnostyka jaskry powinna się opierać na różnych metodach. Ich wybór zależy od tego, jakie elementy komórek zwojowych i innych części narządu wzroku chcemy zbadać, oraz czy chcemy ocenić wczesne uszkodzenie, chorobę bardziej zaawansowaną, czy też progresję zmian. Łączenie kilku metod zwiększa czułość i specyficzność wykrywania jaskry oraz poprawia wiarygodność jej monitorowania.

Słowa kluczowe: laserowa polarymetria skaningowa, laserowa oftalmoskopia skaningowa, optyczna koherentna tomografia, warstwa włókien nerwowych siatkówki, kompleks komórek zwojowych, tarcza nerwu wzrokowego

ABSTRACT

Results of the recent experimental studies related to the microscopic damage of the different elements of retinal ganglion cells will be correlated with the possibilities and limitations of different diagnostic methods in glaucoma. The paper discusses the following imaging tests: conventional static perimetry and non-conventional perimetry tests, GDx laser polarimetry, HRT (Heidelberg Retinal Tomograph) scanning laser ophthalmoscopy as well as the RNFL (retinal nerve fibre layer), ONH (optical nerve head) and GCC (ganglion cell complex) analyses on OCT (optical coherence tomography). The individual diagnostic methods reveal glaucoma-induced damage to the different elements of retinal ganglion cells at different stages of the disease. Glaucoma diagnostics should thus be based on those different available methods. Their choice depends on the elements of ganglion cells and other parts of the eye that we wish to examine, and on whether we wish to assess early damage, advanced disease or progression of the pathological process. Combining several diagnostic methods enhances the sensitivity and specificity of glaucoma diagnosis, and improves the reliability of the follow-up process.

Key words: histopathology of retinal ganglion cell death, perimetry, laser scanning polarimetry, laser scanning ophthalmoscopy, optical coherence tomography, retinal nerve fibre layer, ganglion cell complex, optical nerve disc

WSTĘP

Jaskra jest progresywną neuropatią wzrokową, charakteryzującą się postępującą apoptozą komórek zwojowych siatkówki (RGC, *retinal ganglion cell*) [1]. Ich ciała komórkowe znajdują się w jednej z warstw siatkówki – tzw. warstwie komórek zwojowych. RGC otrzymują informacje wzrokowe w postaci prądów czynnościowych z fotoreceptorów za pośrednictwem 2 neuronów pośrednich: dwubiegunowych oraz amakrynowych. Przełączenie sygnału odbywa się w warstwie spłotowatej wewnętrznej, gdzie znajdują się aksony komórek dwubiegunowych i amakrynowych i dendryty komórek zwojowych. Drzewo dendrytyczne jest najbardziej rozbudowaną i największą częścią RGC. Wychodzące z niej aksony tworzą powierzchnią warstwę włókien nerwowych siatkówki, które skupiają się w obrębie blaszki sitowej twardówki, tworząc nerw wzrokowy biegnący przez skrzyżowanie wzrokowe do ciał kolankowatych bocznych w śródmózgowiu. Część włókien dociera do wzgórków czworacznych górnych (odpowiedzialnych za odpowiedzi orientacyjne) oraz do jądra nadskrzyżowaniowego (regulującego rytmy dobowe). Całkowita długość komórki wynosi ok. 50 mm.

W oparciu o funkcje i obszary projekcyjne komórek zwojowych siatkówki dzieli się je na:

- komórki P (*parvocellular*) – o małej szybkości przewodzenia i niewielkim polu recepcyjnym, odpowiadające przede wszystkim na zmiany barw, słabo zaś na zmiany kontrastu (widzenie fotopowe, o wysokim kontraście i nieruchomych bodźcach wzrokowych)

- komórki M (*magnocellular*) – o dużej szybkości przewodzenia i znacznym polu recepcyjnym, odpowiadające przede wszystkim na zmiany kontrastu, słabo zaś na zmiany barw (widzenie skotopowe, o niskim kontraście i ruchomych bodźcach wzrokowych)
- komórki K (*koniocellular*) – o pośredniej szybkości przewodzenia i bardzo dużym polu recepcyjnym, odpowiadające umiarkowanie na zmiany kontrastu i reagujące na zmiany barw (wrażliwe przede wszystkim na światło niebieskie)
- komórki światłoczułe – zawierające barwnik melanopsynę i uczestniczące w regulacji rytmów dobowych.

KOMÓRKI ZWOJOWE SIATKÓWKI A JASKRA

Badania naukowe ostatnich lat wykazały, że dla wczesnych stadiów neuropatii jaskrowej najbardziej charakterystyczne jest uszkodzenie funkcji komórek typów M oraz K.

W badaniach OCT akson, jądro i dendryty komórki zwojowej (czyli warstwa włókien nerwowych, komórek zwojowych i spłotowata wewnętrzna siatkówki) określane są jako kompleks komórki zwojowej (GCC, *ganglion cell complex*).

Śmierć komórek zwojowych w jaskrze jest spowodowana uszkodzeniem neuronu przez niedotlenienie, działanie lokalnych mediatorów tkankowych i neuroprzekazników (np. glutaminianu, neuropeptydu Y, endoteliny czy tlenku azotu) lub zaburzenia transportu aksoplazmatycznego [2]. Wszystkie wymienione czynniki sprawcze apoptozy

mogą być prowokowane przez zaburzenia perfuzji ocznej (lub niekiedy same ją powodować), jak również na drodze mechanicznej, inaczej presyjnej (podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe). Do prawidłowego funkcjonowania komórki zwojowej konieczne jest bowiem stałe dostarczanie do niej czynników wzrostu nerwów, tzw. neurotrofin – to białka i peptydy regulujące rozwój układu nerwowego i zapobiegające apoptozie neuronów. Neurotrofiny są dostarczane do RGC z mózgu drogą przepływu aksoplazmatycznego wstecznego. Najważniejszy z nich to neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*). Stały transport neurotrofin jest konieczny do różnicowania się i rozwoju komórek zwojowych w okresie płodowym, a po urodzeniu warunkuje prawidłowe funkcjonowanie tych komórek. Ich brak prowadzi do apoptozy RGC [2].

Przyczyną uszkodzenia RGC w jaskrze jest przyspieszona apoptoza tych komórek, czyli nadmierny, ale naturalny proces zaprogramowanej śmierci komórki. Sygnał do niego pochodzi z zewnątrz komórki i zostaje przekazany przez tzw. receptory śmierci zlokalizowane na jej błonie komórkowej. W trakcie apoptozy obserwuje się następujące zmiany w obrębie komórki zwojowej [3]:

- kondensację chromatyny w jądrze
- pękanie chromatyny
- zanik dendrytów i neurytów oraz struktur błony komórkowej (mikrokosmków, desmosomów) odpowiedzialnych za kontakty z innymi komórkami
- kondensację organelli (mitochondriów) i cytoplazmy
- obkurczanie się komórki
- fagocytozę komórki.

Przeprowadzone w ostatnich latach badania wykazały, że uszkodzenie i śmierć komórek zwojowych siatkówki w jaskrze następuje w różnym czasie dla różnych jej części [4–11] (ryc. 1). Jako pierwsze zanikają dendryty w warstwie spłotowatej wewnętrznej [4–7]. Następnie obserwuje się zanik mikrotubul wewnątrz aksonów, co wiąże się utratą uporządkowania przestrzennego i optycznej dwójłomności

włókien nerwowych [8–10]. Prowadzi to do postępującego zaniku aksonów i dopiero w okresie późniejszym do degeneracji ciała komórkowego (jądra i cytoplazmy) [3, 11, 12]. Przestrzeń po zaniku RGC wypełniana jest przez proliferujące astrocyty [12]. Stwierdzono również, że w jaskrze najwcześniej ulegają uszkodzeniu komórki zwojowe typów M i K [13].

DIAGNOSTYKA USZKODZEŃ WYWOŁANYCH PRZEZ JASKRĘ

W ciągu ostatnich lat możliwości diagnostyki stopnia uszkodzenia jaskrowego znacznie się zwiększyły. Obecnie dysponujemy następującymi metodami klinicznymi:

- standardowe statyczne badanie pola widzenia (SAP, *standard automated perimetry*)
- badanie pola widzenia metodą *blue on yellow*, inaczej perymetria krótkofalowa (SWAP, *short wave automated perimetry*)
- badanie pola widzenia metodą zdwojonej częstotliwości (FDT, *frequency doubling technology*)
- ocena grubości warstwy włókien nerwowych wokół tarczy nerwu II metodą badania ich dwójłomności światłem spolaryzowanym (GDx)
- ocena topografii tarczy nerwu II (HRT, *Heidelberg Engineering*, OCT-ONH)
- ocena grubości warstwy włókien nerwowych wokół tarczy nerwu II (HRT, GDx, OCT-RNFL)
- ocena grubości neuronu komórki zwojowej – całego GCC
- elektroretinogram stymulowany wzorcem (PERG, *pattern electroretinogram*).

Metody te pozwalają ocenić również stopień uszkodzenia RGC, ale każda z nich pod innym względem. Z tego powodu warto przeanalizować, jakich informacji diagnostycznych dostarczają nam poszczególne metody.

Badanie standardowego pola widzenia ocenia stopień uszkodzenia funkcjonalnego całej drogi wzrokowej, a więc również komórek zwojowych, które stanowią początkową jej część. Jest ono bardzo nieselektywne.

Perymetria metodą *blue on yellow* (inaczej krótkofalowa) jest bardziej selektywna, ponieważ jej wynik w największym stopniu określa funkcja komórek zwojowych siatkówki typu K. RGC typu M, które w jaskrze również wcześniej ulegają uszkodzeniu, są natomiast wybiórczo oceniane w badaniu pola widzenia metodą FDT. Metody HRT, OCT-ONH pozwalają pośrednio określić zanik aksonów komórek zwojowych za pośrednictwem analizy zmian topografii tarczy, przy czym zagłębienie tarczy może być wynikiem nie tylko atrofii włókien nerwowych, ale również przebudowy tkanki glejowej. Grubość warstwy włókien nerwowych komórek zwojowych w siatkówce wokół tarczy nerwu II jest mierzona bezpośrednio metodami GDx

RYCINA 1

Jak umierają komórki zwojowe.

Kolejność zmian histopatologicznych

1. Zanik dendrytów w warstwie spłotowatej wewnętrznej.
2. Zanik mikrotubul wewnątrz aksonów – utrata dwójłomności włókien nerwowych.
3. Postępujący zanik aksonów.
4. Degeneracja ciała komórkowego (jądra i cytoplazmy).
5. Proliferacja astrocytów częściowo wypełniająca przestrzeń po zaniku RGC, selektywny zanik komórek typu M.

i OCT-RNFL oraz na brzegu tarczy oftalmoskopią HRT. Metodą GCC ocenia się stopień zaniku całej komórki zwojowej, a więc jej dendrytów, jąder i aksonów. W metodzie PERG zanik RGC jest oceniany pośrednio, poprzez badanie zmian potencjału czynnościowego siatkówki [14]. Jest ona jednak rzadko stosowana w praktyce klinicznej ze względu na wysoką cenę sprzętu, skomplikowane procedury badawcze i trudności w interpretacji wyników. Podlega też dużym fluktuacjom i jest wrażliwa na obecność artefaktów, a więc nie przydaje się do precyzyjnego monitorowania postępu neuropatii jaskrowej.

METODY DIAGNOSTYCZNE W PRAKTYCE

Jakie metody diagnostyczne powinny być w związku z tym stosowane w jaskrze ze względu na sekwencję zmian śmierci komórek zwojowych w tym schorzeniu (ryc. 2)? Najwcześniej dochodzi do zaniku dendrytów w warstwie spłotowatej wewnętrznej. Obecnie tylko GCC pozwala określić grubość dendrytów, aczkolwiek jest wykonywane razem z pomiarem warstwy komórek zwojowych i ewentualnie warstwy włókien nerwowych siatkówki (w zależności od typu aparatu OCT mierzona jest grubość dendrytów i jąder lub wszystkich 3 warstw). Pozostałe metody nie dają możliwości zbadania struktury dendrytów. Należy przy tym pamiętać, że badana jest tu okolica okołodołkowa, a nie wszystkie aksony tworzące nerw wzrokowy zaczynają się w tym miejscu.

RYCINA 2

Jakie zmiany strukturalne i czynnościowe można ocenić poszczególnymi metodami.

- | | | |
|---|---|---|
| 1. Zanik dendrytów w warstwie spłotowatej wewnętrznej | → | GCC |
| 2. Zanik i dezintegracja mikrotubul wewnątrz aksonów (neurytów) – utrata dwójłomności włókien nerwowych | → | GDx |
| 3. Postępujący zanik aksonów | → | HRT, OCT-ONH, GCC, OCT-RNFL, GDx |
| 4. Degeneracja ciała komórkowego (jądra i cytoplazmy) | → | GCC |
| 5. Zanik funkcji RGC | | |
| A. Nieselektywny | → | Standardowe pole widzenia |
| B. Selektowny dot. kom. M | → | Pole widzenia FDT |
| C. Selektowny dot. kom. K | → | Pole widzenia blue on yellow |

Następna zmiana to zaburzenie układu przestrzennego i zanik mikrotubul wewnątrz aksonów, co wiąże się z utratą dwójłomności włókien nerwowych. Jest to mierzone za pomocą polarymerii GDx. Późniejszą zmianą jest postępujący zanik aksonów komórki zwojowej, skutkujący zmniejszeniem grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki,

co może być badane przy użyciu różnych metod (HRT, OCT-ONH, OCT-RNFL, GDx). Należy jednak pamiętać, że grubość warstwy aksonów mierzy się za pomocą różnych metod fizycznych i w części z nich jest ona oceniana w sposób pośredni (topografia tarczy). Uzyskane wyniki mogą się zatem od siebie różnić i pokazywać różny stopień zaniku aksonów u tego samego chorego. Wady i zalety różnych metod oceny zaniku aksonów komórki zwojowej przedstawiono w tabeli 1.

Degenerację ciała komórkowego (jądra i cytoplazmy) możemy obecnie ocenić tylko za pomocą metody GCC, aczkolwiek jest to wykonywane razem z pomiarem warstwy komórek zwojowych i ewentualnie warstwy włókien nerwowych siatkówki (w zależności od typu aparatu OCT mierzone są 2 lub 3 warstwy).

Badanie pola widzenia pozwala ocenić uszkodzenie wszystkich części RGC jako elementu całej drogi wzrokowej. Poza tym zmiany w standardowej perymetrii są wykrywane dopiero wtedy, gdy uszkodzonych jest więcej niż 40% komórek zwojowych [1]. Obecnie większość wskazanych wyżej metod (OCT, HRT, GDx) pozwala wykryć uszkodzenie jaskrowe w okresie tzw. jaskry preperymetrycznej. Oznacza to, że badanie pola widzenia umożliwia wykrywanie bardziej zaawansowanych zmian jaskrowych.

Jakie metody diagnostyczne są w związku z tym najdokładniejsze w różnych stopniach zaawansowania jaskry (ryc. 3, tab. 2)?

Do wykrywania wczesnych zmian jaskrowych najlepsze jest GCC, ponieważ to jedyna metoda, która umożliwia ocenę uszkodzenia dendrytów. Prawie równie dokładna powinna być w tej sytuacji GDx, ponieważ mierzy zanik mikrotubul wewnątrz aksonów, co stanowi następny stopień uszkodzenia jaskrowego. Obie te metody będą się również najlepiej nadawały do monitorowania progresji zmian wczesnych postaci jaskry.

Do oceny późniejszych zmian jaskrowych oraz monitorowania ich progresji najlepsze są: HRT, OCT-ONH i OCT-RNFL, gdyż mierzą stopień zaniku aksonów, będący następnym stopniem w kaskadzie uszkodzenia komórki zwojowej. W tych postaciach jaskry może być również stosowane GCC, ponieważ pozwala na pomiar grubości aksonów i jąder RGC, o ile aparat OCT ma możliwość zmierzenia wszystkich 3 warstw komórki zwojowej. Pole widzenia będzie mniej dokładne niż wymienione wyżej metody, aczkolwiek badanie FDT jako jedyne pozwala na wykrycie uszkodzenia komórek M, najwcześniej ulegających uszkodzeniu z różnych postaci komórek zwojowych.

Do wykrywania jaskry wczesnej najlepiej nadaje się perymetria FDT, wykrywająca ubytki czułości siatkówki niewidoczne jeszcze w standardowym badaniu pola widzenia [15]. Badania pokazały, że czułość badania tym aparatem dla początkowej neuropatii jest porównywalna z czułością polarymetrii skaningowej GDx. Problemy może niekiedy

TABELA 1

Wady i zalety różnych metod oceny zaniku aksonów komórki zwojowej.

Metoda	Zalety	Wady
GCC	<ol style="list-style-type: none"> 50% wszystkich komórek zwojowych siatkówki znajduje się w plamce, a więc jest to idealny rejon do badania wczesnej utraty tych komórek oraz ich zmian w trakcie jaskry ze względu na ich bardzo dużą gęstość. Jedyna metoda oceniająca dendryty RGC. Niezależna od zmian okołotarczowych siatkówki. 	<ol style="list-style-type: none"> Pomiar grubości aksonów razem z dendrytami i ciałem komórkowym RGC. Ocenia tylko RGC w plamce. Możliwa do wykonania tylko przy prawidłowej plamce. Różna metodyka badania w zależności od aparatu (2 lub 3 warstwy).
GDx	<ol style="list-style-type: none"> Ocena uszkodzenia aksonów przed ich zanikiem Ocena grubości RNFL wokół tarczy. 	<ol style="list-style-type: none"> Ocenia tylko struktury aksonów, które ulegają zanikowi po dendrytach. Wrażliwe na niektóre zmiany w plamce zaburzające dwójłomność warstwy włókien Henlego. Wynik mogą zaburzać masywne zmiany w plamce żółtej.
HRT, OCT-ONH	<ol style="list-style-type: none"> Ocena zaniku aksonów na tarczy nerwu II. Ilościowa precyzyjna ocena topograficzna tarczy z pomiarami sterometrycznymi pierścienia nerwowo-siatkówkowego i zagłębienia oraz ocena symetrii OP/OL (HRT). 	<ol style="list-style-type: none"> Ocenia topografię tarczy nerwu II, a więc zarówno aksony, jak i komórki glejowe (astrocyty). Problemy przy ocenie tarcz nietypowych (tarcze pochyłe, zanikowe, wysoka miopia, tarcze olbrzymie). Wrażliwy na spadek przejerności ośrodków optycznych (HRT). Błędy w automatycznym obrysie tarczy, możliwe do ręcznego skorygowania (OCT).
HRT, OCT-RNFL	<ol style="list-style-type: none"> Ocena zaniku aksonów na krawędzi tarczy nerwu II (HRT) oraz wokół tarczy OCT. 	<ol style="list-style-type: none"> Ocenia tylko struktury aksonów, które ulegają zanikowi po dendrytach. Możliwe błędy w identyfikacji RNFL w przypadku współistnienia zmian styku szklistkowo-siatkówkowego (ERM, trakcje, przyleganie szklistki, druzy) (OCT).

RGC (retinal ganglion cell) – komórka zwojowa siatkówki; ERM (epiretinal membranes) – błona nasiatkówkowa; HRT (Heidelberg Retinal Tomograph) – oftalmoskopia skaningowa; OCT (optical coherence tomography) – optyczna koherentna tomografia; RNFL (retinal nerve fibre layer) – włókna nerwowe siatkówki.

RYCINA 3

Zastosowanie różnych metod diagnostycznych do oceny zmian jaskrowych narządu wzroku.

- Ocena wczesnych zmian jaskrowych → **GCC, GDx**
- Monitorowanie progresji zmian wczesnych postaci jaskry → **GCC, GDx**
- Ocena zaawansowanych postaci jaskry → **HRT, OCT-ONH, OCT-RNFL, GCC**
- Monitorowanie progresji zmian zaawansowanych postaci jaskry → **GCC, GDx, HRT, OCT-ONH, OCT-RNFL**
- Ocena stopnia uszkodzenia funkcjonalnego w jaskrze (szlak RGC M) → **Pole widzenia FDT**
- Ocena stopnia uszkodzenia funkcjonalnego całej drogi wzrokowej → **Standardowe pole widzenia**

TABELA 2

Diagnostyka różnych stopni zaawansowania jaskry – podsumowanie metod diagnostycznych pod kątem ich największej przydatności.

	Nadciśnienie oczne/jaskra preperymetryczna	Jaskra wczesna	Jaskra średnio zaawansowana	Jaskra zaawansowana
GCC	✓	✓		
FDT Matrix	✓	✓		
GDx	✓	✓	✓	
OCT-RNFL	✓	✓	✓	
HRT 3		✓	✓	✓
Perymetria standardowa		✓	✓	✓

stwarzać fluktuacja wyników w kolejnych badaniach, utrudniająca monitorowanie progresji. Perymetria *blue on yellow* także przeznaczona jest do użycia we wczesnej jaskrze, jednak wykazuje wrażliwość na artefakty związane z dłuższym czasem badania, a przede wszystkim z wczesną zaćmą (filtrującą niebieskie światło bodźca). Standardowa perymetria, mimo iż nie jest bardzo selektywna na początkowym etapie choroby, ma uznane miejsce w monitorowaniu jaskry w późniejszych stadiach.

PODSUMOWANIE

Diagnostyka jaskry powinna być oparta na różnych metodach. Ich wybór zależy od tego, jakie części komórek zwojowych i innych części narządu wzroku chcemy zbadać, oraz od tego, czy chcemy ocenić wczesne uszkodzenie, czy też progresję zmian. Łączenie kilku metod zwiększa czu-

łość i specyficzność wykrywania jaskry oraz poprawia jej monitorowanie, ponieważ pozwala na badanie różnych stopni uszkodzenia RGC.

Trwają prace również nad innymi metodami oceny uszkodzenia komórek zwojowych, takimi jak DARC (*Detection of Apoptosing Retinal Cells*), w którym bada się w obrazie skaningowej laserowej oftalmoskopii (SLO) fluorescencję po oznakowaniu markerami aneksyną i antykaspazą 3 komórek zwojowych, jakie uległy apoptozie, oraz PS-OCT (*Polarisation Sensitive OCT*), będące kombinacją OCT z GDx [16–18].

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. Marek Prost

Klinika Okulistyczna, Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej
01-755 Warszawa, ul. Krasińskiego 54
e-mail: marekprost@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 453-464.
2. Vrabec JP, Levin LA. The neurobiology of cell death in glaucoma. *Eye* 2007; 21: S11-S14.
3. Budak Y, Akdoğan M. Retinal ganglion cell death. W: Rumelt S (ed). *Glaucoma basic and clinical research*. InTech, Rijeka 2011: 33-56.
4. Feng L, Zhao Y, Yoshida M et al. Sustained ocular hypertension induces dendritic degeneration of mouse retinal ganglion cells that depends on cell type and location. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(2): 1106-1117.
5. Liu M, Duggan J, Salt TE, Cordeiro MF. Dendritic changes in visual pathways in glaucoma and other neurodegenerative conditions. *Exp Eye Res* 2011; 92: 244-250.
6. Liu M. Dendritic changes in visual pathways in glaucoma and other neurodegenerative conditions. [Praca na stopień doktora nauk medycznych]. University College London, 2011.
7. El-Danaf RN, Huberman AD. Characteristic patterns of dendritic remodeling in early-stage glaucoma: evidence from genetically identified retinal ganglion cell types. *J Neurosci* 2015; 35: 2329-2343.
8. Lakkis G. The ganglion cell complex and glaucoma. *Pharma* 2014; 3: 28-32.
9. Huang XR, Bagga H, Greenfield DS, Knighton RW. Variation of peripapillary retinal nerve fiber layer birefringence in normal human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 3073-3080.
10. Fortune B, Cull GA, Burgoyne CF. Relative course of RNFL birefringence, RNFL thickness and retinal function changes after optic nerve transection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 10: 4444-4452.
11. Nickells RW. Mechanisms of retinal ganglion cell death. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 2476-2481.
12. Calkins DJ, Horner PJ. The Cell and Molecular Biology of Glaucoma: Axonopathy and the brain. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 2482-2483.
13. Yücel YH, Zhang Q, Gupta N et al. Loss of neurons in magnocellular and parvocellular layers of the lateral geniculate nucleus in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 378-384.
14. Karaśkiewicz J, Lubiński W, Penkala K. Electrophysiological tests in evaluation of glaucoma and ocular hypertension treatment – up to date knowledge. A review. *Klin Oczna* 2013; 115: 148-151.
15. Liu S, Yu M, Weinreb RN et al. Frequency-doubling technology perimetry for detection of the development of visual field defects in glaucoma suspect eyes: a prospective study. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 77-83.
16. Cordeiro MF, Migdal C, Bloom P et al. Imaging apoptosis in the eye. *Eye* 2011; 25: 545-553.
17. Werkmeister RM, Cherecheanu AP, Garhofer G et al. Imaging of retinal ganglion cells in glaucoma: pitfalls and challenges. *Cell Tissue Res* 2013; 353: 261-268.
18. Pircher M, Hitznerberger CK, Schmidt-Erfurth U. Polarization sensitive optical coherence tomography in the human eye. *Prog Retin Eye Res* 2011; 30: 431-451.