

原发性开角型青光眼诊断的研究现状

吴艳, 杨璐

引用: 吴艳, 杨璐. 原发性开角型青光眼诊断的研究现状. 国际眼科杂志 2021;21(9):1552-1556

作者单位: (330006) 中国江西省南昌市, 南昌大学附属眼科医院
作者简介: 吴艳, 南昌大学在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼。
通讯作者: 杨璐, 毕业于南昌大学, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 青光眼. yiwang9@163.com
收稿日期: 2020-11-01 修回日期: 2021-07-30

摘要

青光眼是一种以视功能损害为特征的全球性致盲性眼病。原发性开角型青光眼(POAG)也称慢性开角型青光眼,其发生和发展的早期阶段往往不容易被察觉从而耽误了治疗。对该疾病的早期诊断有助于降低其致盲率。近年来POAG的诊断在光学相干断层扫描技术、深度学习算法和生物标记等方面有了新的进展。本文将对此作一综述。
关键词: 原发性开角型青光眼; 光学相干断层扫描; 深度学习

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.9.12

Research status in the diagnosis of primary open angle glaucoma

Yan Wu, Lu Yang

Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Lu Yang. Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. yiwang9@163.com

Received: 2020-11-01 Accepted: 2021-07-30

Abstract

• Glaucoma is a global blindness - causing disease characterized by visual function damage. Primary open angle glaucoma, also known as chronic open angle glaucoma, is not easily detected in the early stages of its occurrence and development, delaying treatment. Early diagnosis of the disease is helpful to reduce the rate of blindness. In recent years, new progress has been made in the diagnosis of primary open angle glaucoma, including optical coherence tomography, deep learning algorithms and biomarkers. This article will give an overview of these.

• **KEYWORDS:** primary open angle glaucoma; optical coherence tomography; deep learning

Citation: Wu Y, Yang L. Research status in the diagnosis of primary open angle glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2021; 21(9):1552-1556

0 引言

原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)是一种慢性、进展性、伴有特征性视盘和视网膜神经纤维层(retinal nerve fibers layer, RNFL)形态学改变,且伴有其他眼病或先天异常的视神经病变^[1]。其主要特征为视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGC)及其轴突损失和获得性视神经萎缩。POAG起病较为隐匿,患者眼压升高时房角始终开放,随着疾病不断进展,视野(visual field, VF)逐渐缩小,最终可导致不可逆性视力丧失^[2]。尽管VF检查是诊断POAG有力的指标,但临床上出现典型的VF改变时,已预示POAG进入了中晚期^[3-4]。因此对POAG的早期诊断并及时治疗,能够极大地降低青光眼的致盲率。随着科学技术的发展,近年来对POAG的诊断能力有了较大提升,本文将对POAG的早期诊断、疾病进展以及筛查等方面的研究进展作一综述,以期为临床工作提供参考。

1 POAG的早期诊断

1.1 视盘区形态学相关检查 POAG在疾病早期会出现视乳头凹陷切迹、局限性盘沿变窄以及RNFL变薄等病理改变。光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)是借助不同组织层面反射与被反射界面的时程延迟原理而设计成的能够显示视网膜各层断面结构的检查方法。由于它具有非接触和无损伤的特性,已被广泛应用于各种眼科疾病的诊查。近年来,OCT技术在POAG的早期诊断方面也显示出重要作用^[5-6]。Poli等^[7]应用血流OCT(optical coherence tomography angiography, OCTA)检测技术前瞻性的观察健康受试者和POAG患者中视乳头周围血管密度(peripapillary vessel density, pVD)情况,发现POAG组pVD显著低于正常对照组。有研究表明POAG患者视乳头周围组织血流灌注及血氧饱和度降低可能是因为神经纤维组织丢失^[8]。Hirasawa等^[9]借助光谱域OCT(spectral-domain OCT, SD-OCT)扫描技术观察89名健康受试者和89例早期POAG患者视乳头周围RNFL来检测SD-OCT对早期POAG的诊断能力。通过计算受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线下的面积(area under the ROC curve, AUC)以及每个诊断的灵敏性和特异性发现:10度范围内视乳头周围RNFL测量组的AUC最大(AUC=0.924, 95%CI:0.875~0.958),敏感性和特异性分别为0.92和0.94。ROC曲线是用真阳性率和假阳性率做出的曲线,可用来表示特异性和敏感性之间的相互关系。ROC曲线作为一种准确、全面评价诊断试验的有效方法,能够比较多种诊断试验的诊断价值。AUC则用来比较多种诊断试验的诊断效率。AUC越接近1.0,表明诊断的真实度越高。上述研究表明视乳头周围RNFL可作为早期诊断POAG的有效途径。

Bruch膜开口-盘沿最小宽度(Bruch's membrane opening-minimal-rim width, BMO-MRW)是指从Bruch膜

开口到内界膜的垂直最短距离。它不受检查眼位、屈光状态和视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 等因素影响,可以较为客观地反映 RNFL 的状态^[10]。研究人员通过单盲法用 OCT 检测了 138 名受试者的 BMO-MRW 和视乳头周围 RNFL 来评估两者对 POAG 的诊断效能。结果显示 BMO-MRW 的敏感性和特异性分别为 77.5% 和 84.2%,而视乳头周围 RNFL 的敏感性和特异性分别为 82.5% 和 89.5%;两种检测方法的阳性预测值分别为 0.91% 和 0.94%,阴性预测值分别为 0.64% 和 0.70%^[11]。这些结果表明 BMO-MRW 似乎显示出与视乳头周围 RNFL 对 POAG 相同的诊断能力。另一方面,有学者用 SD-OCT 的定制软件测量了 POAG 患者和正常受试者视乳头周围环状的三维视网膜体积 (retinal volume, RV) 和视乳头周围二维的 RNFL。诊断效能指标提示二者对 POAG 的诊断准确率相当,且 RV 的伪影更少^[12]。以上这些研究显示;POAG 早期视盘区域形态学上的改变可以借助 OCT 技术得以被发现,这为 POAG 的早期诊断提供了更多的选择。

1.2 黄斑区的相关检查 黄斑是视觉最为敏锐的部位,在 POAG 初期期也存在着黄斑区域微循环障碍的改变,黄斑区微循环和视觉电生理相关的检查对于早期发现 POAG 有重要的辅助作用^[13]。Penteado 等^[14]发现 OCTA 检查黄斑区 6mm×6mm 的准确性要比 3mm×3mm 更强。有趣的是,研究人员对比了黄斑神经节细胞内丛状层厚度 (macular ganglion cell-inner plexiform layer, GCIPL) 和黄斑区血管长度及灌注密度等参数,发现在诊断 POAG 时, GCIPL 厚度明显优于所有黄斑光学微血管造影参数^[15]。与之相似的, Xu 等^[16]对 367 例 POAG 患者(早期 168 例,中度 78 例,晚期 121 例)、52 例高眼压症患者、59 例 C/D 比扩大患者和 225 名健康受试者分别采用 GCIPL 和 RNFL 进行诊断性能的比较。结果显示 GCIPL 和 RNFL 的 AUC 分别为 0.899 和 0.952,在区分早期 POAG 与正常者和青光眼可疑者之间, GCIPL 厚度具有良好的敏感性和特异性。黄斑区的神经纤维层、RGC 层以及内丛状层合称为神经节细胞复合体 (ganglion cell complex, GCC)。青光眼可使 RGC 丢失和 RNFL 变薄,从而导致 GCC 形态改变。有研究发现黄斑区 GCC 对 POAG 的诊断性能要高于视乳头周围 GCC^[17]。另一方面, Verticchio 等^[18]利用 SD-OCT 比较了黄斑区三维体积参数和视乳头周围二维 RNFL 厚度对 POAG 的诊断能力。结果显示内径 3mm,外径 4mm 黄斑区 GCC 体积和厚度的诊断性能与二维 RNFL 相似,且伪影对结果不会造成影响。从以上研究可以发现对于黄斑区 GCIPL 或 GCC 厚度值的改变也是早期 POAG 发生发展的一个重要信号。

1.3 脉络膜及筛板区的相关检查 脉络膜位于视网膜与巩膜之间, POAG 发病过程涉及缺氧缺血及机械压力等因素影响。有报道发现 OCT 测得的视乳头周围脉络膜厚度 (peripapillary choroidal thickness, PPCT) 对 POAG 具有低至中度的诊断能力^[19]。为此研究人员对于 POAG 是否导致脉络膜形态学改变也进行了相关研究。Pablo 等^[20]利用扫频 OCT (swept-source OCT, SS-OCT) 检测了 135 例 POAG 患者和 86 名健康受试者的 PPCT 结果发现;与健康受试者相比,青光眼患者的 PPCT 变薄,特别是在鼻上和鼻下区域尤为显著。这表明 SS-OCT 可能是评估脉络膜厚度变化的有用工具,并且可能是促进青光眼诊断的额外

支持。最近, Kojima 等^[21]通过增强深度成像 OCT (enhanced depth imaging OCT, EDI-OCT) 技术将脉络膜血管腔隙和间质区域转换为二值图像,获取了视乳头周围和黄斑脉络膜图像,通过单变量和多元线性回归分析确定脉络膜面积与人口统计和眼部特征之间的关系,结果发现黄斑脉络膜面积与年龄和眼轴长度之间存在显著相关性。但在 POAG 患者中,视乳头周围脉络膜面积与各种属性之间没有相关性。以上研究表明 POAG 发病过程存在脉络膜形态上的改变,但更为特异的检测指标尚需要进一步探索和验证。

近年来在青光眼疾病进展过程中,局灶性筛板缺损及形态改变引起了学者们的关注。Zwillinger 等^[22]使用泛光照明自适应眼底照相机对比了健康受试者和 POAG 患者的筛板孔形态,发现与健康受试者相比, POAG 患者的筛板孔明显增大,两者平均孔表面积之间具有显著差异。这提示泛光照明自适应成像技术在体内鉴定筛状板孔的形态可能增强我们对青光眼的了解,并为其早期检测提供新的手段。此外,研究人员比较了 SD-OCT 与 SS-OCT 两种技术对视乳头结构的扫描能力,结果显示尽管两种方法对深层视乳头结构的检出率相当,但 SS-OCT 可以看到更大面积的筛板前表面情况^[23]。另一方面, Lee 等^[24]利用 SS-OCT 技术对比了筛板深度和筛板曲率鉴别 POAG 的能力,发现筛板深度和筛板曲率指数的 AUC 分别为 0.784 和 0.921。以上研究表明检测技术的革新能够带来更多对 POAG 诊断有价值的检测指标。

1.4 视觉电生理的相关检查 视觉电生理检查能够反映视网膜和视神经方面的细微结构功能方面的改变,在青光眼诊断中也占有重要地位^[25]。视觉诱发电位 (visual evoked potential, VEP) 是视网膜受图形或闪光刺激后,在视觉中枢诱发出来的电活动。分离格栅 VEP (isolated-check VEP, icVEP) 技术主要用于检测由 RGC 控制的大细胞通路的传递功能。Xu 等^[26]招募了 90 例 POAG 患者和 66 名健康对照者,用于检测 icVEP 对 POAG 的诊断性能。结果发现与正常受试者相比,早期青光眼病例的 AUC 为 0.801 (敏感性为 0.933,特异性为 0.697)。多焦 VEP (multifocal VEP, mfVEP) 可同时刺激视网膜的多个部位并对其进行定量分析,能反映出不同部位的 RGC 功能。Danyaei 等^[27]研究了 mfVEP 对 POAG 的诊断能力,结果发现 mfVEP 参数与诊断灵敏度之间没有显著相关性。以上研究提示单独使用 VEP 相关检测手段对于 POAG 的诊断尚需要谨慎对待。

多焦视网膜电图 (multifocal electroretinogram, mfERG) 可同时刺激多点区域的视网膜并形成相应的功能地形图。有研究认为 mfERG 有助于 POAG 的诊断,特别是与 GCIPL 检测指标结合使用^[28]。全视野闪光视网膜电图 (full-field flash electroretinogram, F-ERG) 的明视负反应 (photopic negative response, PhNR) 是在明适应条件下,用亮光刺激时可在正向 b 波后记录到负向电位,而当用色光作背景作刺激光时, PhNR 反应明显增大。有报道称红蓝 PhNR 可以作为临床评估青光眼患者 RGC 功能障碍的有用工具^[29]。Cvenkel 等^[30]探讨了在早期 POAG 组与健康对照组之间图形 ERG (PERG) 和 PhNR 的分辨能力。在 ERG 参数中, PhNR 幅度在青光眼和正常对照组之间的区别最为明显,可疑青光眼和早期 POAG 的 AUC 为分别为 0.90 和 0.86。PhNR/b 波比在可疑青光眼的视乳头周围

RNFL($r=0.61$)和黄斑 RNFL($r=0.76$)厚度之间显示出最强的关联。在早期 POAG 患者中,视乳头周围 RNFL 与 PhNR 振幅($r=0.71$)和 PERG P50 振幅($r=0.67$)显示最佳相关。该结果表明,PhNR 对于早期诊断 POAG 可能是有用且敏感的测试指标。这些研究提示:尽管视觉电生理相关检查能够反映早期 POAG 引起的视网膜或视神经上的病理改变,但结合其它形态学指标综合诊断或许会提高诊断的准确性。

1.5 视野相关检查 VF 缺损是青光眼患者最为典型的临床表现之一。然而,传统的标准自动视野法的刺激持续时间和面积并不能很好地识别早期 POAG 的功能损伤^[31]。倍频视野检查(frequency doubling technology, FDT)比普通静态视野检查更具有早期发现视野损害的能力。Horn 等^[32]利用第二代 FDT 和闪烁定义式视野检查(flicker defined form, FDF)检测了 72 例 POAG 患者和 50 名健康受试者的 VF 情况。结果显示 FDT 和 FDF VF 检查的平均缺陷数据高度相关($r=-0.85, P<0.001$)。在早期 POAG 患者中,对 FDF 的敏感性为 0.65,对 FDT 的敏感性为 0.60,对 RNFL 厚度的敏感性为 0.60,而特异性均为 0.95。这些结果表明 FDF 和 FDT 可用于检测早期 POAG,若结合 RNFL 厚度和其中一项 VF 检查的结果,可以增加早期 POAG 患者的检出率。另一方面,Perdicchi 等^[33]对早期 POAG 患者的 VF 和 GCC 进行多次重复测量,对数据进行聚类分析发现 VF 缺损与 OCT 扫描发现的 GCC 缺陷之间存在结构对应关系。这提示 VF 聚类分析可能对检测一些局灶性缺陷有指示价值。这些研究表明对 VF 检查技术和数据处理方式改进能够发现 POAG 早期的功能改变。

1.6 脑组织的相关检查 近年来,多项研究发现 POAG 患者中存在大脑皮质组织出现结构和功能的改变,且这些变化与 POAG 的严重程度有一定相关性^[34-35]。Ersoz 等^[36]利用磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)技术检测了 28 例 POAG 患者和 26 名健康受试者的视神经直径和外侧膝状体高度(lateral geniculate nucleus height, LGNh),进一步分析发现 LGNh 与 POAG 患者的 RNFL 厚度之间具有高度相关性。类似地,有报道发现 POAG 患者的半球间同位功能连通性异常伴有相应的解剖学连通性改变,且这种连接变化同样与 RNFL 具有相关性^[37]。另一方面,Fukuda 等^[38]运用基于体素的形态计量学标准化 MRI 技术检测到 Brodmann (BA) 17、18、19 区的灰质密度,发现 POAG 患者中视觉皮层的灰质密度显著降低,与视神经损伤程度密切相关。这些研究提示 POAG 可导致大脑相关组织结构发生改变,而这些改变能否成为 POAG 的诊断指标,还需要进一步的探索。

1.7 深度学习的相关算法 深度学习(deep learning, DL)源于神经网络的研究,其目的在于建立和模拟人脑进行分析学习。DL 可通过组合低层特征形成抽象的表示属性类别或高层特征。它基于深信度网提出非监督贪心逐层训练算法,为解决深层结构的难题带来了希望。近年来智能的深度学习算法在早期诊断 POAG 方面也显示出了独特优势^[39-40]。Muhammad 等^[41]运用卷积神经网络算法从 OCT 扫描的图片中提取丰富的特征并使用随机森林分类器来训练基于这些特征的模型,以预测 POAG 损伤的存在。结果显示此种混合 DL 方法在区分健康的可疑眼睛和早期 POAG 方面优于标准的 OCT 和 VF 临床指标。Jammal 等^[42]比较了青光眼专家与 DL 算法通过眼底照片

对 POAG 诊断上的差别,结果显示机器 DL 算法在检测可重复性和准确性上明显高于人类。这些研究提示 DL 算法对于诊断 POAG 具有良好的应用前景。

1.8 生物标记物的相关检查 研究人员将 MRI 中弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)获取的数据构建成解剖学纤维连通性变化参数,使用朴素贝叶斯分类的机器学习方法,对 POAG 患者和健康受试者的 BA 区之间的纤维连通性进行分类。发现 POAG 组中涉及与视觉(BA19),抑郁(BA10/BA46/BA25)和记忆(BA29)相关的大脑区域纤维数显著增高^[43]。该研究提示使用机器学习方法进行分类,平均纤维数有潜力用作检测 POAG 中白质微观结构变化的生物标记。另一方面,Atalay 等^[44]检测了 POAG 患者与正常人的血清甲状腺激素、维生素 D、维生素 B12、叶酸、C 反应蛋白和血红蛋白水平,发现只有维生素 D 在 POAG 患者中降低。此外,也有报道表示 POAG 患者血清中维生素 D 水平与正常者相比明显下降,但下降水平在 POAG 中度和重度患者间没有差异^[45]。然而,Ayyagari 等^[46]认为血清维生素 D 水平在晚期 POAG 患者中下降水平更为显著。这些研究结果表明维生素 D 可作为 POAG 的生物标记物。

Kuryshva 等^[47]利用彩色多普勒成像技术评估了早期 POAG 患者眼部血流动力学参数,同时应用 OCT 检测了 GCC 和 RNFL 等相关标准结构参数。发现眼部血流动力学参数的性能优于结构参数。这表明无论灌注异常是 POAG 起病的原因还是结果,测量眼部血流参数对早期诊断 POAG 都具有突出的潜力。此外,Ovono 等^[48]发现 POAG 患者血浆中神经球蛋白浓度要高于正常受试者,且与 POAG 的严重程度有相关性。以上研究说明 POAG 发病过程中不仅存在组织结构的变化,也存在代谢循环中某些功能指标参数的改变,这些变化都有可能成为早期诊断 POAG 的依据。

2 POAG 的进展评估

在 POAG 诊断过程中应用的多项结构或功能的相关指标都与 POAG 的发展程度有一定相关性,因而也可用来评价 POAG 进展情况^[49]。Park 等^[50]发现 POAG 患者视乳头周围下部乳头状脉络膜血管密度(vessel density, VD)的检测可能对评估 POAG 视野缺损进展风险起一定作用。同样的,Vidas^[51]认为与 RNFL 相比,GCC 参数显示出更好的青光眼辨别能力,是预测青光眼发展的更好指标。另一方面,有学者应用线性回归趋势分析发现年龄大和高垂直 C/D 比是 POAG 视野缺损进展的预测指标^[52]。此外,Ramezani 等^[53]发现相比较于简单的线性回归,动态结构函数模型具有更小的预测误差。有学者对 475 例 POAG 患者采集了不同时期的 VF 情况,通过聚类趋势分析发现基于群集的趋势分析结果在所有群集中与不同时期 VF 系列的所有长度上均显著相关^[54]。研究表明聚类趋势分析能够及时检测青光眼的进展,通过功能或结构参数以及相关的数据模型可以很好的预测 POAG 的进展,为疾病的治疗提供指导。

3 POAG 的筛查

眼压测量是经典的青光眼筛查方法,具有成本低,效率高的特点^[55]。Lee 等^[56]对无红光眼底相片进行归一化增强对比度处理并转化为极性图像,运用 DL 分类器和极坐标变换技术检测 RNFL 早期缺损,其 AUC 值为 0.939。结果提示该软件分析技术可以应用于 POAG 的早期筛查。

与之类似的, Al-Aswad 等^[57] 基于彩色眼底照片开发出一种 DL 软件, 检测的高灵敏度使其成为筛查青光眼性视神经病变患者的重要工具。总而言之, 目前在 POAG 筛查方面的研究大多依赖于现有的结构检查的数据分析。

4 小结

尽管深度学习相关算法以及新型的生物标记物提高了 POAG 早期诊断的敏感性, POAG 在疾病初期的筛查能力仍然有待提高。通过对相关文献的回顾与总结发现, 更多的功能检查设备和结构参数可用于识别 POAG 进展。这些指标都为 POAG 的发展提供了独特的见解, 但部分仍存在特异性不高的缺点。我们可以在不影响敏感性及特异性的情况下, 探索构建一个数学模型, 从结构和功能方面, 联合考虑两个或多个参数, 以期能提高 POAG 早期检测水平。相信随着相关研究的不断深入, 在不远的将来人类对 POAG 的诊断和防治的能力会登上一个新台阶。

参考文献

- 1 中国青光眼指南(2020年). 中华眼科杂志 2020;56(8):573-586
- 2 Chua J, Baskaran M, Ong PG, et al. Prevalence, risk factors, and visual features of undiagnosed glaucoma: the Singapore epidemiology of eye diseases study. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(8):938-946
- 3 Hood DC, De Moraes CG. Challenges to the common clinical paradigm for diagnosis of glaucomatous damage with OCT and visual fields. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(2):788-791
- 4 Öhnel H, Heijl A, Brenner L, et al. Structural and functional progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2016;123(6):1173-1180
- 5 Undrakonda V, Gonsalves S, Bhat SS. Has spectral-domain optical coherence tomography retinal nerve fiber layer assessment become the method of choice for glaucoma evaluation in clinical practice? *Middle East Afr J Ophthalmol* 2019;26(3):123-126
- 6 Rolle T, Dallorto L, Tavassoli M, et al. Diagnostic ability and discriminant values of OCT-angiography parameters in early glaucoma diagnosis. *Ophthalmic Res* 2019;61(3):143-152
- 7 Poli M, Cornut PL, Nguyen AM, et al. Accuracy of peripapillary versus macular vessel density in diagnosis of early to advanced primary open angle glaucoma. *J Fr Ophthalmol* 2018;41(7):619-629
- 8 Hasan SM, Hammer M, Meller D. Correlation of the retinal parapapillary perfusion and the retinal vessel oxygen saturation in glaucoma patients. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(5):1309-1315
- 9 Hirasawa H, Mayama C, Tomidokoro A, et al. Diagnostic performance and reproducibility of circumpapillary retinal nerve fiber layer thickness measurement in 10-degree sectors in early stage glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2015;59(2):86-93
- 10 Torres LA, Jarrar F, Sharpe GP, et al. Clinical relevance of protruded retinal layers in minimum rim width measurement of the optic nerve head. *Br J Ophthalmol* 2019;103(10):1401-1405
- 11 Di Staso S, Agnifili L, Di Staso F, et al. Diagnostic capability of optic nerve head rim width and retinal nerve fiber thickness in open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2018;28(4):459-464
- 12 Liu YN, Jassim F, Braaf B, et al. Diagnostic capability of 3D peripapillary retinal volume for glaucoma using optical coherence tomography customized software. *J Glaucoma* 2019;28(8):708-717
- 13 Kuryshva NI, Maslova EV, Zolnikova IV, et al. A comparative study of structural, functional and circulatory parameters in glaucoma diagnostics. *PLoS One* 2018;13(8):e0201599
- 14 Penteado RC, Bowd C, Proudfoot JA, et al. Diagnostic ability of optical coherence tomography angiography macula vessel density for the diagnosis of glaucoma using difference scan sizes. *J Glaucoma* 2020;29(4):245-251

- 15 Rao HL, Riyazuddin M, Dasari S, et al. Diagnostic abilities of the optical microangiography parameters of the 3×3mm and 6×6mm macular scans in glaucoma. *J Glaucoma* 2018;27(6):496-503
- 16 Xu XY, Xiao H, Guo XX, et al. Diagnostic ability of macular ganglion cell - inner plexiform layer thickness in glaucoma suspects. *Medicine* 2017;96(51):e9182
- 17 Kita Y, Soutome N, Horie D, et al. Circumpapillary ganglion cell complex thickness to diagnose glaucoma: a pilot study. *Indian J Ophthalmol* 2017;65(1):41-47
- 18 Verticchio VAC, Jassim F, Poon LYC, et al. Diagnostic capability of three-dimensional macular parameters for glaucoma using optical coherence tomography volume scans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(12):4998-5010
- 19 Lin Z, Huang S, Huang P, et al. The diagnostic use of choroidal thickness analysis and its correlation with visual field indices in glaucoma using spectral domain optical coherence tomography. *PLoS One* 2017;12(12):e0189376
- 20 Pablo LE, Bambo MP, Cameo B, et al. The use of zonal analysis of peripapillary choroidal thickness in primary open-angle glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2018;62(1):41-47
- 21 Kojima H, Hirooka K, Nitta E, et al. Assessment of primary open-angle glaucoma peripapillary and macular choroidal area using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *PLoS One* 2020;15(4):e0231214
- 22 Zwillinger S, Paques M, Safran B, et al. In vivo characterization of Lamina cribrosa pore morphology in primary open-angle glaucoma. *J Français D'ophtalmologie* 2016;39(3):265-271
- 23 Loureiro MM, Vianna JR, Danthurebandara VM, et al. Visibility of optic nerve head structures with spectral-domain and swept-source optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2017;26(9):792-797
- 24 Lee SH, Kim TW, Lee EJ, et al. Diagnostic power of Lamina cribrosa depth and curvature in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(2):755-762
- 25 Amarasekera DC, Resende AF, Waisbourd M, et al. Steady-state pattern electroretinogram and short-duration transient visual evoked potentials in glaucomatous and healthy eyes. *Clin Exp Ophthalmol* 2018;46(1):54-61
- 26 Xu LJ, Zhang L, Li SL, et al. Accuracy of isolated-check visual evoked potential technique for diagnosing primary open-angle glaucoma. *Doc Ophthalmol* 2017;135(2):107-119
- 27 Danyaei A, Kasiri A, Latifi SM, et al. Investigating the effects of glaucomatous damage on the multifocal visual evoked potential parameters. *Int Ophthalmol* 2019;39(12):2897-2904
- 28 Brandao LM, Monhart M, Schöttau A, et al. Wavelet decomposition analysis in the two-flash multifocal ERG in early glaucoma: a comparison to ganglion cell analysis and visual field. *Doc Ophthalmol* 2017;135(1):29-42
- 29 Banerjee A, Khurana M, Sachidanandam R, et al. Comparison between broadband and monochromatic photopic negative response in full-field electroretinogram in controls and subjects with primary open-angle glaucoma. *Doc Ophthalmol* 2019;138(1):21-33
- 30 Cvenkel B, Sustar M, Perovšek D. Ganglion cell loss in early glaucoma, as assessed by photopic negative response, pattern electroretinogram, and spectral-domain optical coherence tomography. *Doc Ophthalmol* 2017;135(1):17-28
- 31 Mulholland PJ, Redmond T, Garway-Heath DF, et al. Spatiotemporal summation of perimetric stimuli in early glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(11):6473
- 32 Horn FK, Scharch V, Mardin CY, et al. Comparison of frequency doubling and flicker defined form perimetry in early glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(5):937-946

- 33 Perdicchi A, de Paula A, Sordi E, *et al.* Cluster analysis of computerized visual field and optical coherence tomography-ganglion cell complex defects in high intraocular pressure patients or early stage glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2020;30(3):475-479
- 34 Jiang MM, Zhou Q, Liu XY, *et al.* Structural and functional brain changes in early- and mid-stage primary open-angle glaucoma using voxel-based morphometry and functional magnetic resonance imaging. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(9):e6139
- 35 Zhou W, Muir ER, Chalfin S, *et al.* MRI study of the posterior visual pathways in primary open angle glaucoma. *J Glaucoma* 2017;26(2):173-181
- 36 Ersoz MG, Pekcevik Y, Ayintap E, *et al.* MR imaging of the anterior visual pathway in primary open-angle glaucoma: correlation with Octopus 101 perimetry and spectralis optical coherence tomography findings. *Curr Eye Res* 2017;42(7):995-1001
- 37 Wang Q, Chen WW, Wang HZ, *et al.* Reduced functional and anatomic interhemispheric homotopic connectivity in primary open-angle glaucoma: a combined resting state - fMRI and DTI study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(5):1861
- 38 Fukuda M, Omodaka K, Tatewaki Y, *et al.* Quantitative MRI evaluation of glaucomatous changes in the visual pathway. *PLoS One* 2018;13(7):e0197027
- 39 Asaoka R, Hirasawa K, Iwase A, *et al.* Validating the usefulness of the "random forests" classifier to diagnose early glaucoma with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2017;174:95-103
- 40 Asaoka R, Murata H, Iwase A, *et al.* Detecting preperimetric glaucoma with standard automated perimetry using a deep learning classifier. *Ophthalmology* 2016;123(9):1974-1980
- 41 Muhammad H, Fuchs TJ, de Cuir N, *et al.* Hybrid deep learning on single wide-field optical coherence tomography scans accurately classifies glaucoma suspects. *J Glaucoma* 2017;26(12):1086-1094
- 42 Jammal AA, Thompson AC, Mariottoni EB, *et al.* Human versus machine: comparing a deep learning algorithm to human gradings for detecting glaucoma on fundus photographs. *Am J Ophthalmol* 2020;211:123-131
- 43 Qu X, Wang Q, Chen W, *et al.* Combined machine learning and diffusion tensor imaging reveals altered anatomic fiber connectivity of the brain in primary open-angle glaucoma. *Brain Res* 2019;1718:83-90
- 44 Atalay K, Savur FG, Kirgiz A, *et al.* Serum levels of thyroid hormone, vitamin D, vitamin B₁₂, folic acid, C-reactive protein, and hemoglobin in Pseudoexfoliation and primary open angle glaucoma. *J Fr Ophthalmol* 2019;42(7):730-738
- 45 Goncalves A, Milea D, Gohier P, *et al.* Serum vitamin D status is associated with the presence but not the severity of primary open angle glaucoma. *Maturitas* 2015;81(4):470-474
- 46 Ayyagari R, Chen YI, Zangwill LM, *et al.* Association of severity of primary open-angle glaucoma with serum vitamin D levels in patients of African descent. *Mol Vis* 2019;25:438-445
- 47 Kuryshva NI, Parshunina OA, Shatalova EO, *et al.* Value of structural and hemodynamic parameters for the early detection of primary open-angle glaucoma. *Curr Eye Res* 2017;42(3):411-417
- 48 Ovono AF, Nnang JF, Aki TM, *et al.* Plasmatic neuroglobin during the primitive open-angle glaucoma. *Ann De Biol Clinique* 2019;77(1):99-105
- 49 Abu SL, Marín - Franch I, Racette L. A framework for assessing glaucoma progression using structural and functional indices jointly. *PLoS One* 2020;15(7):e0235255
- 50 Park HY, Shin DY, Jeon SJ, *et al.* Association between parapapillary choroidal vessel density measured with optical coherence tomography angiography and future visual field progression in patients with glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2019;137(6):681-688
- 51 Vidas S. Analysis of ganglion cell complex and retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma diagnosis. *Acta Clin Croat* 2017;56(3):382-390
- 52 Verma S, Nongpiur ME, Atalay E, *et al.* Visual field progression in patients with primary angle - closure glaucoma using pointwise linear regression analysis. *Ophthalmology* 2017;124(7):1065-1071
- 53 Ramezani K, Marín-Franch I, Hu RR, *et al.* Prediction accuracy of the dynamic structure - function model for glaucoma progression using contrast sensitivity perimetry and confocal scanning laser ophthalmoscopy. *J Glaucoma* 2018;27(9):785-793
- 54 Aoki S, Murata H, Fujino Y, *et al.* Investigating the usefulness of a cluster-based trend analysis to detect visual field progression in patients with open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2017;101(12):1658-1665
- 55 Garzon C, Odayappan A, Kavitha S, *et al.* The impact of routinely measuring IOP in younger adults to screen for glaucoma in a large eye hospital. *J Glaucoma* 2020;29(5):362-366
- 56 Lee J, Kim Y, Kim JH, *et al.* Screening glaucoma with red-free fundus photography using deep learning classifier and polar transformation. *J Glaucoma* 2019;28(3):258-264
- 57 Al-Aswad LA, Kapoor R, Chu CK, *et al.* Evaluation of a deep learning system for identifying glaucomatous optic neuropathy based on color fundus photographs. *J Glaucoma* 2019;28(12):1029-1034