ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ВОН - Вътреочно налягане

ДЗН - Диск на зрителен нерв

НРП - Невроретинален пръстен

ОХ - Очна хипертензия

ПГ - Периметрична глаукома

ПОЪГ - Първична откритоъгълна глаукома

ППГ - Препериметрична глаукома

AUROC - Area under the receiver operating characteristic Curve

C/DR - Cup/Disk Ratio (отношение Екскавация/Диск на зрителен нерв)

cSLO - Конфокална лазер-сканираща офталмоскопия

FLV - Focal loss volume

GCC- Ganglion cell complex (ганглийно-клетъчен комплекс)

GLV - Globul loss volume

HFA - Humphrey field analyzer (анализатор на зрителното поле Хъмфри)

HRT - Heidelberg retina tomograph (Хайделберг ретинен томограф)

MD - Mean defect (среден дефект на ретинната светлочувствителност)

OCT - Optical coherence tomograph (оптичен кохерентен томограф)

PSD - Pattern standard deviation (стандартно отклонение на модела)

RNFL - Retinal nerve fiber layer (ретинен неврофибрилерен слой)

ROC - Receiver operating characteristic (приемно-операционна характеристика)

СЪДЪРЖАНИЕ

Въведение ……..…….…. 5

ГЛАВА I

1. **Литературен обзор**……..... 7

1.1 Определение и честота на първичната откритоъгълна глаукома……..... 7

1.2 Класификация на глаукомите……... 8

1.3 Рискови фактори за ПОЪГ…… 10

1.4 Методи за изследванто на структурни промени в очното дъно при глаукома… 15

Директна, индиректна офталмоскопия и фотографски методи за оценка промените в ДЗН и неврофибрилерния слой…….. 15

1.4.1 Конфокална лазер-сканираща офталмоскопия …….…….. 17

1.4.2 Сканираща лазерна поляриметрия ……... 18

1.4.3 Оптична кохерентна томография ……. 19

1.4.3.1 Основни принципи на ОСТ……... 19

1.4.3.2 Развитие през годините и бъдещи насоки на глаукомната диагностика с ОСТ... 23

1.4.3.3 Съвременни възможности за приложение на ОСТ при глаукома……..... 26

1.4.3.3.1 Диагностика на промени в диска на зрителния нерв с ОСТ…….. 26

1.4.3.3.2 Диагностика на промени в ретинния неврофибрилерен слой с ОСТ……....27

1.4.3.3.3 Диагностика на промени в ганглийно-клетъчния комплекс с ОСТ……..... 29

1.4.3.3.4 Ограниченията на метода при диагностика на глаукома……....34

1.5 Критерии за определяне стадия на глаукома…….. 34

1.5.1 Функционални класификации…….. 34

1.5.2 Структурни класификации……..... 36

1.6 Изводи от литературния обзор…….. 37

Глава II

2. **Цел и задачи**..... 40

Глава III

3. **Материал и методи**…… 41

3.1. Клиничен материал……... 41

3.1.1. Брой и разпределение на пациентите по групи…….. 41

3.1.2. Включващите критерии……..... 41

3.1.3. Изключващи критерии…….. 43

3.1.4. Продължителност на клиничното проучване…… 44

3.1.5. Клинична база……..... 44

3.2. Методи на изследване……... 44

3.2.1. Анамнеза за общи и очни заболявания…… 44

3.2.2. Определяне на рефракция и максимално коригирана зрителна острота……. 44

3.2.3. Биомикроскопия…… 44

3.2.4. Контактна ултразвукова пахиметрия……... 44

3.2.5. Тонометрия по Goldmann.....……... 44

3.2.6. Индиректна гониоскопия…….. 44

3.2.7. Индиректна фундусбиомикроскопия……... 45

3.2.8. Компютърна периметрия…….....….. 45

3.2.9. ОСТ…….46

3.2.10. Статистически методи……... 47

3.2.10.1. Описателна статистика…….. 47

3.2.10.2. Дисперсионен анализ - Analysis of variance (ANOVA)…….. 48

3.2.10.3. Корелационен анализ…… 48

3.2.10.4. Регресионен анализ……49

3.2.10.5. ROC анализ…… 49

Глава IV

4. **Резултати**……..... 50

4.1. Описателна статистика…….. 50

4.1.1. Възрастово-полова структура……... 50

4.1.2. Средна аритметична и стандартно отклонение……51

4.2. Дисперсионен анализ…… 53

4.3. Корелационен анализ…… 54
4.4. Регресионен анализ…… 55
4.4.1. Единични линейни модели…….... 55
4.4.2. Множествени линейни модели…… 57
4.5. ROC анализ I……... 58
4.5.1. Чувствителност и специфичност…….. 59
4.5.2. Вероятностни коефициенти…….. 59
4.5.3. Площ под кривата (AUROC) и ROC криви…… 61
4.6. ROC анализ II…….. 66
4.7. Клинично приложима методика за определяне стадия на заболяването, базирана на OCT данните от измерването на GCC…… 67

Глава V

5. **Обсъждане**…….....70
5.2. Обсъждане на дисперсисионния анализ и установените корелационни връзки 71
5.3. Обсъждане на диагностичните възможности на изследваните OCT параметри 73
5.4. Обсъждане на методиката за определяне стадия на заболяването, базирана на OCT данните от измерването на GCC……..... 76
Изводи……...……. 79
Заключение…….....…….. 80
Приноси..... 81
Приложения……..... 83
Литература..... 93

Въведение

Глаукомата е глобален проблем и заболяване с голяма социална значимост. Тя остава втора по честота като причина за слепота в света [14, 178, 185]. Отдавна тя не се възприема само като повишено вътреочно налягане и последиците от него. Сега говорим за комплексно заболяване, за много и различни видове глаукоми, със сложна и недотам изяснена етиология. Първичната откритоъгълна е най-разпространения тип глаукома, характеризиращ се с безсимптомно начало и късно диагностициране [221].

Епидемиологични проучвания прогнозират нарастване на слепотата причинена от глаукома в бъдеще, предимно в развиващите се страни [132, 179]. Приблизително половината от случаите с глаукома остават недиагностицирани, а голяма част от пациентите, лекуваните за глаукома, реално нямат заболяване [55, 179]. При голям процент от болните патологичните промени се установява късно и въпреки терапията прогнозата остава лоша.

Загубата на зрение при глаукома е необратима, но може да бъде предотвратена при ранно откриване на заболяването и ефективно своевременно лечение. За избора на терапията и подходящата честота на проследяване е необходимо установяване на тежестта на глаукомните промени и стадия на заболяването. Критериите за това е необходимо да са точни и надеждни, отразяващи обективно структурните, от изследването на очното дъно и функционалните, от изследването на зрителното поле, изменения.

Оптичната кохерентна томография (ОСТ) е ценен и рутинно използван в офталмологичната практика образен метод. От създаването си преди повече от две десетилетия, той постоянно се усъвършенства и развива с цел подобряване качеството на образите и измерванията, както и разширяване на показанията за приложението му. ОСТ предоставя обективна количествена и качествена информация за очните структури, с висока възпроизводимост на резултатите, което го прави ценен метод при диагностика и проследяване на глаукома [123, 133, 204, 233, 237]. Изследването на дебелината ганглийно-клетъчния комплекс (GCC) е относително нов показател за глаукомни промени, чиято роля все още се оценява и утвърждава, а за част от специалистите остава дискутабилна [124, 146, 189, 212].

Напредъкът на технологиите, иновациите и внедряването им в практиката е полезно в борбата със заболяванията, но крие и рискове. Необходимо е да се оцени ползата от употребата на всеки метод, точността и обективността на резултатите, възможностите за грешки, породени от артефактите, неправилната интерпретация, вариабилността и недостатъците на самата методика. При диагностиката и проследяването на пациенти с глаукома е важно да се знае, дали диагностичните възможности на изследваните с ОСТ параметри са достатъчно високи за установяване на ранни и препериметрични глаукомни промени, както и приложимостта на GCC като структурен критерии за определяне тежестта на заболяването. Решението на част от тези проблеми е потърсено с разработването на настоящия научен труд.

Глава I

Литературен обзор

1.1. Определение и честота на първичната откритоъгълна глаукома

Определението за първичната откритоъгълна глаукома (ПОЪГ), което Европейското глаукомно дружество (EGS, 2014 г.) дава и което се използва широко в ежедневната клинична практика, гласи: ПОЪГ е хронична, прогресираща оптична невропатия, която се характеризира със специфични морфологични изменения в диска на зрителния нерв (ДЗН) и ретинния неврофибрилерен слой при липса на други очни заболявания или вродени аномалии. Тези промени са свързани със смърт на ретинни ганглийни клети и промени в зрителното поле [74].

Очаква се в бъдеще броят на болните от глаукома да се увеличава и това да даде своето социално и икономическо отражение [178]. Анализът на петдесет различни популационни проучвания показва, че честотата на глаукома в световен мащаб във възрастта между 40 и 80 години е 3,54 %, като честотата само на ПОЪГ е 3.05 %. Установено е, че броя на болните с глаукома през 2013 г. е бил 64,3 млн и се очаква да нарасне до 76 млн през 2020 г. и до 111,8 млн до 2040 г. [221]. Разпространението на ПОЪГ в отделните континенти е различно. Честотата на ПОЪГ е най-висока в Африка (4,2 %), а на първичната закритоъгълна глаукома - в Азия (1,9 %). На таблица 1.1.1 са представени честотата и броя на болните от ПОЪГ по континенти и прогнозния им брой за 2020 и 2040 г. По представените прогнозни резултати се очаква пациентите с глаукома да нарастнат с близо 50% през следващите 25 г. Сега дори в развитите страни се смята, че половината от хората с ПОЪГ са недиагностицирани, като процентът в развиващите се страни е още по-голям [14]. Това в комбинация с очакваното нарастване на глаукомноболните в бъдеще показва, че нерешените проблеми в диагностиката и лечението на заболяването ще имат все по-голям негативен ефект в социален и икономически план.

Табл. 1.1.1 Брой на болните от ПОЪГ по континенти за 2013 г., 2020 г. и 2040 г.

	Брой болни с ПОЪГ 2013 г (млн/честота%)	Брой болни с ПОЪГ 2020 г (млн)	Брой болни с ПОЪГ 2040 г (млн)
Азия	23,54 (2,31%)	28,29	42,32
Африка	7,03 (4,20%)	8,73	16,26
Европа	5,36 (2,51%)	5,67	6,39
Северна Америка	2,97 (3,29%)	3,52	4,24
Латинска Америка	5,01 (3,65%)	6,22	10,20
Океания	0,20 (2,63%)	0.25	0,35
Цял свят	44,11 (3,05%)	52,68	79,76

1.2. Класификация на глаукомите

Най-широко използваната глаукомна класификация в Европа е тази на EGS от 2014 г. [74].

1. Първични конгенитални форми

1.1. Първична конгенитална глаукома

1.2. Детска откритоъгълна глаукома с късно начало (Ранна ювенилна)

1.3. Вторична детска глаукома

1.3.1. Асоциирана с непридобити очни аномалии

1.3.2. Асоциирана с непридобити системни заболявания или синдроми

1.3.3. Асоциирана с придобити заболявания

1.3.4. Глаукома след катарактна хирургия в детска възраст

2. Първични откритоъгълни глаукоми (ПОЪГ)

2.1.ПОЪГ с високо налягане

2.2. ПОЪГ с нормално налягане

2.3.Първична ювенилна глаукома

2.4.Съмнение за ПОЪГ

2.5.Очна хипертезия

3. Вторични глаукоми

3.1. Вторични откритоъгълни глаукоми

3.1.1. Вторични откритоъгълни глаукоми, причинени от очни заболявания

3.1.1.1. Ексфолиативна (псевдоексфолиативна) глаукома

3.1.1.2. Пигментна глаукома

3.1.1.3. Лещеноиндуцирана откритоъгълна глаукома

3.1.1.4. Глаукома, асоциирана с вътреочни хеморагии

3.1.1.5. Увеитна глаукома

3.1.1.6. Неоваскуларна глаукома

3.1.1.7. Глаукома, вследствие на вътреочни тумори

3.1.1.8. Глаукома, асоциирана с отлепване на ретината.

3.1.1.9. Глаукома, вследствие очна травма

3.2. Ятрогении вторични откритоъгълни глаукоми

3.2.1. Глаукома, вследствие лечение с кортикостероиди

3.2.2. Вторична откритоъгълна глаукома, вследствие очна хирургия и лазерно лечение

3.3. Вторична откритоъгълна глаукома, вследствие екстрабулбарни заболявания

3.3.1. Глаукома, вследствие повишено еписклерално венозно налягане

4. Първична закритоъгълна глаукома (ПЗЪГ)

4.1. Съмнение за ПЗЪГ

4.2.Остра закритоъгълна глаукома със зеничен блок

4.3. Остра закритоъгълна глаукома с плато ирис конфигурация

4.4. Интермитентна закритоъгълна глаукома

4.5. Хронична закритоъгълна глаукома

4.6. Състояние след пристъп на закритоъгълна глаукома

5. Вторична закритоъгълна глаукома

5.1.Вторична закритоъгълна глаукома със зеничен блок

5.2.Вторична закритоъгълна глаукома с предно „издърпващ" механизъм без зеничен блок

5.2.1. Неоваскуларна глаукома

5.2.2. Иридокорнеален ендотелен синдром

5.2.3. Задна полиморфна дистрофии

5.2.4. Епително или фиброзно врастване след хирургия на преден сегмент или пенетрираща травма

5.2.5. Възпалителна мембрана

5.2.6. Периферни предни синехии след ALT или ендотелна мембрана, покриваща трабекулума късно след ALT

5.2.7. Аниридия

5.3. Вторична закритоъгълна глаукома със задно „избутващ" механизъм без зеничен блок

5.3.1. Обратен ток на ВОТ, цилиарен блок или „малигнена" глаукома

5.3.2. Кисти на ириса и цилиарното тяло, вътреочни тумори

5.3.3. Поставяне на силиконово масло, друга тампонираща течност или газ във витреалната кухина

5.3.4. Увеална ефузия

5.3.5. Ретинопатия на недоносените (V степен)

5.3.6. Конгенитални аномалии, които могат да причинят вторична глаукома

1.3. Рискови фактори за ПОЪГ

Познаването на рисковите фактори за развиетие на ПОЪГ дава възможност за определяне на индивидуалния риск за възникване на заболяването. Те влияят на стратегията за скрининг и проследяване на ПОЪГ. Откриването и оценката им би могло да промени цялостната концепция за проследяване и терапия на заболяването.

Една част от рисковите фактори са познати отдавна. Все още се оценява степента им на влияние, която имат за развитието на ПОЪГ. Продължават да се уточняват условията, при които те оказват влияние, както и да се откриват нови фактори, допринасящи за заболяването. Някои от рисковите фактори могат да се установят по анамнестични данни, като възрастта, расата, фамилната предиспозиция, тютюнопушенето

и др. Други, като високото вътреочно налягане, особеностите на диска на зрителния нерв, роговичната дебелина, миопията и т.н., се определят от клиничния преглед [12, 21].

Възраст и раса. Няколко големи изследвания показват, че честотата на ПОЪГ нараства с възрастта, особено след 50 години [69, 84, 115, 126, 138, 159, 177, 185]. Няколко мащабни проучвания доказват, че степента на този растеж е различна при отделните раси. Baltimore Eye Survey установява, че честотата сред черната раса във възрастовия интервал от 40 до 50 години е 1.23%, а над 80 г. тя достига 11.26%. При бялата раса стойностите са значително по-ниски (съответно 0.92% и 2.19%) [109]. Salisbury Eye Evaluation Glaucoma Study установява, че честотата на ПОЪГ сред 73 и 74 годишните представители на бялата раса е 3.4% и значително се увеличава след 75 г., като достига 9.4%. При черната раса закономерността е подобна, но процентите са съответно 5.7 и 23.2 [83]. Това показва, че не само честотата на ПОЪГ е по-висока при негроидната раса - 4 до 6 пъти в сравнение с европеидната, но и тенденцията за значително увеличаване на заболеваемостта с напредване на възрастта.

Обобщено резултатите от по-значимите изследвания за честотата на ПОЪГ в различните възрасти и раси показват, че сред бялата раса тя е средно 2.14%, сред негроидната - 4.23% и сред монголоидната - 1.41% [190].

Фамилна предразположеност и генетични фактори. Установено е, че фамилната анамнеза за глаукома е рисков фактор за развитие на заболяването. Смята се, че ПОЪГ е мултифакторно, полигенетично заболяване, без да е установен точният механизъм за унаследяване. Едно от големите проучвания по този въпрос (Glaucoma Inheritance Study in Tasmania) сравнява случаите на фамилна глаукома със спорадичните. Установява се, че при първите заболяването настъпва по-рано, протича по-агресивно, с по-бърза прогресия до напреднали глаукомни промени [243]. Rotterdam Eye Study открива, че рискът за развитие на ПОЪГ сред 80 годишните е 10 пъти по-висок, ако имат родственици с това заболяване [238]. Честотата на глаукома сред тях е 22%, а при негативна фамилна анамнеза- 2.4%. Същите данни са публикувани и от Barbados Family Study при изследване на цветнокожи и техните семейства [141]. Друго изследване открива унаследяемост в някои от рисковите фактори за глаукома, като повишеното ВОН и особеностите на ДЗН [127]. Изследвания на близнаци и други родственици установяват корелация между

тяхното ВОН и предполагат генетични фактори за това [91, 117, 144]. Според Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) фамилната предиспозиция самостоятелно не е достатъчно силен рисков фактор за развитие на глаукома и трябва да се отчете голямото влияние на негенетичните фактори [90].

Досега са открити около 20 хромозомни локуса, свързани с ПОЪГ. Първият асоцииран със заболяването ген кодира белтък, наречен myocylin [33, 210]. Мутациите в този ген са причина за ювенилната и по-ранно възникващите форми на ПОЪГ. Тези случаи протичат с по-високо ВОН, по-агресивно и обхващат 3-5% от случаите с ПОЪГ. Други асоциирани мутации са тези в гена, кодиращ белтъка optineuvrin [187]. Те обикновено водят до развитето на нормотензивна глаукома. Честотата на optineuvrin свързаната глаукома е до 1 % от случаите с ПОЪГ. Друг асоцииран със заболяването фактор е мутация в WDR36, за който се смята, че е ген-модификатор и определя експресията на други гени [162].

Мутаците в посочените три гена се смятат за отговорни само за 5-6% от общия брой на болните с ПОЪГ. За останалите случаи предстои да се открие и докаже има ли влияние генома и да се установи взаимодействието с факторите на средата.

Вътреочно налягане. Вътреочното налягане (ВОН) е един от най-значимите рискови фактори за ПОЪГ. При достатъчно високи стойности, то може да е причина за глаукома, както и за нейната прогресия [195]. Същото заключение дават и двете големи рандомизирани клинични проучвания OHTS и EGPS (European Glaucoma Prevention Study) [73, 90]. Early Manifest Glaucoma Trial доказва, че с всеки 1 mmHg по-високо налягане, риска от прогресия нараства с 11% [45]. Това се потвърждава и от факта, че терапевтичното редуциране на ВОН доказано намалява темповете на прогресия [99, 223].

Нормалните стойности на ВОН се движат в определени граници, които за отделните раси те са различни. Средната стойност на нормално вътреочно налягане за европеидната раса е 16 ± 2 mmHg. За монголоидната раса нормалното ВОН е с 1-2 mmHg по-ниско, докато при негроидната е 18 ± 5.2 mmHg [80, 81, 138]. Тези различия са от значение при оценка на измереното ВОН и определяне на индивидуалния риск за развитие на ПОЪГ.

Дневната вариабилност и асиметрията във стойностите на ВОН между двете очи се среща по-често при ПОЪГ (36%) отколкото при здрави (6%) [235]. OHTS също доказва, че разликата във ВОН между двете очи повишава риска за преход от очна хипертензия към глаукома, а при ПОЪГ - към прогресия на заболяването [74].

Както бе посочено по-горе, дневните и дългосрочните колебания във ВОН могат да окажат влияние върху развитието на заболяването. Няколко изследвания доказват, че измененията в стойностите на наляганeто в рамките на един ден, могат да са рисков фактор за глаукома или за прогресия от очна хипертензия към ПОЪГ [40, 66]. Това зависи от границите, в които ВОН варира и пиковите стойности, които достига. Установено е, че дългосрочните колебания в наляганeто водят до изменения в зрителното поле и разлики от 1 mmHg повишават с 31% риска от прогресия [167]. Друго голямо изследване не открива влияние между колебанията на ВОН и периметричните промени и са необходими още доказателства за да се потвърди ролята на неговата вариабилност като рисков фактор [45].

Централна роговична дебелина. OHTS установява, че по-тънката централна роговична дебелина (ЦРД) се свързва с по-висок риск от преход към ПОЪГ и я определя като самостоятелен рисков фактор за развитие на заболяването [6, 157]. Тези данни се подтвърждават и от EGPS, както и от други проучвания [8, 9, 174]. Според други публикации, ролята на ЦРД се свежда единствено до преизчислението на ВОН [50, 153].

Интересни са расовите различия по отношение на този фактор. Установено е, че негроидната раса е с по-тънка ЦРД (средно 530 μm) от европеидната (средно 545 μm) [168]. Друго изследване доказва, че болните с нормотензивна глаукома по-често са с тънки роговици и обратната зависимост при тези с очна хипертензия [9, 67].

Диск на зрителния нерв. Някои от рисковите фактори за заболяването могат да са негови диагностични белези. По-големите и дълбоки екскавации, голямото съотношение екскавация/диск и особеностите на невроретиналния пръстен се смятат за рисков фактор, както за възникване на заболяването, така и за прогресията му [46, 127, 195].

Проучввания доказват, че по-тънкия невроретинален пръстен и широката бета-зона на парапапиларна атрофия са рисков фактор за развитие и прогресия на ПОЪГ [113]. Други автори оспорват тези твърдения и определят особеностите на ДЗН като

недиагностицирана глаукома [65]. Хеморагиите на ДЗН са рисков фактор и белег за глаукомна прогресия, особено при нормотензивна глаукома. OHTS установява, че наличието им при очна хипертензия повишава 6 пъти риска от преход към ПОЪГ [32, 54].

Съдови фактори. Смята се, че ниското перфузионното налягане (разликата между системното и вътреочното налягане) е един от основните рискови фактори за глаукома [57, 142]. Установено е, че когато неговите стойности са ниски, 6 пъти нараства риска за развитие или прогресия на ПОЪГ [225]. Смята се, че системната хипотензия може да доведе до развитие на заболяването на базата отново на ниското перфузионно налягане.

При пациенти с глаукома е намалена скоростта на кръвотока в късите задни цилиарни артерии и в централната ретинна артерия, в сравнение със здрави индивиди. Колкото по-напреднало е глаукомното заболяване, толкова е по-ниска скоростта в посочените съдове [176, 251]. От друга страна е възможно настъпилите промени в кръвотока да се вторични, последица от самото заболяване. Предполага се, че нарушенията в кръвоснабдяването на ретината и смущенията в авторегулацията са един от основните фактори за развитие на ПОЪГ.

Диабет. Няколко изследвания откриват връзка между ПОЪГ и диабета. Те установяват, че честота на ПОЪГ и очната хипертензия е по-висока при болни от диабет, отколкото при здрави [126, 160]. Други изследвания докладват по-висок риск за глаукомна прогресия при диабет [140, 222]. OHTS и EGPS, както и някои други проучвания, не го приемат като рисков фактор за глаукома, поради което този въпрос остава спорен [226, 242].

Миопия. Някои изследвания определят миопията (над -4 dpt) като рисков фактор за ПОЪГ и установяват, че при това заболяване тя се наблюдава по-често от другите аметропии [151, 173, 214, 245]. Друго възможно обяснение се открива в редовните офталмологични прегледи и възможността за по-ранно откриване на заболяването. Това обаче не обяснява защо не се установява подобна връзка с хиперметропията, а дори тя се приема от някои автори за протективен фактор по отношение на ПОЪГ [89, 223]. Миопичните промени в очното дъно влияят върху оценката на ДЗН и върху периметричните резултати. Всичко това затруднява поставянето на диагноза ПОЪГ.

Други. Изследвани са много фактори, за които се допуска възможна връзка с ПОЪГ. За голяма част от тях не може да се потвърди тяхното влияние или публикуваните от различни проучвания резултати са противоречиви. Някои от тези фактори са хипертонията, сърдечно-съдовите заболявания, мигрената, затлъстяването и приемът на мазнини, сънната апнея, пола, тютюнопушенето, алкохола, социалният статус, стреса и др. [11, 116, 136, 161, 209].

Познаването и оценката на рисковите фактори, в комбинация с усъвършенстване и все по-широко прилагане на високотехнологичните диагностични методи, подобрява възможостите за ранно откриване на заболяването и за по-качествено проследяване.

1.4. Методи за изследването на структурни промени в очното дъно при глаукома

1.4.1. Директна, индиректна офталмоскопия и фотографски методи за оценка промените в ДЗН и невробрилерния слой

Нормалните характеристики на ДЗН, като големина и форма на диска и на невроретиналния пръстен, ширината, дълбочината и форма на екскавацията, имат много широки физиологични вариации. Причините за това може да са възрастови, расови, полови, в зависимост от рефракцията на окото и др. [49, 62, 68, 70, 93, 110-114, 120, 200].

Характеристиките на ДЗН, които подлежат на оценка са: планиметрични - диаметри и площи на ДЗН и неговата Е, невроретинния пръстен, перипапиларната атрофия и др, както и отношенията между тях; стереометрични - обем на екскавацията на ДЗН и обем на невроретиналния пръстен [4].

Използват се различни методи за визуализация и оценка на ДЗН и ретинния невробрилерен слой (RNFL): директна офталмоскопия, индиректна биомикроофталмоскопия с +90 D леща, конвенционална черно-бяла или цветна фотография с фундус камера върху филм или плака, стереофотографии (цветни и черно - бели), фотография с помощта на CCD (charge-coupled device) камера.

Патологичните промени в очното дъно при ПОЪГ, които могат да се наблюдават с посочените методи са [13, 15, 200]:

- асиметрия в Е повече от 0.2 между двете очи, особено във вертикално направление;
- нарушение на правилото ISNT (inferior-superior-nasal-temporal)
- намаление на площта и обема на невро-ретинния пръстен: дифузно изтъняване с разширяване на Е на ДЗН, особено във вертикално направление [4] и локално (с прищъпване) с достигане на Е до ръба на ДЗН.
- задълбочаване на екскавацията с прозиране на фенестрациите в lamina cribrosa;
- избледняване на ДЗН
- назално изместване на съдовия сноп на ДЗН
- хеморагии върху ДЗН и редуциране на съдовете му
- поява или увеличение на перипапиларната атрофия
- дефекти в неврофибрилерния слой - дифузни и локални.

Още Vogt през 1917 г. прилага директната офталмоскопия за изследване на RNFL. През 70-те години W. Hoyt описва методика за наблюдение на слоя на нервните влакна на ретината и откриване на дефектите в него с помощта на офталмоскоп със зелена светлина (red-free) [104-106]. През 1991 г. Sommer, Katz et al. установяват, че промени в неврофибрилерния слой могат да се наблюдават преди периметричната изява на заболяването [207]. Те откриват, че е необходима загуба от 30 до 50% от нервните влакна, за да има промени в зрителното поле. Характерните за глаукома изменения в ДЗН също настъпват при значителна загуба на аксони [24]. Това е породило необходимостта от търсене на начини за откриване на промени в слоя на нервните влакна на ретината.

Нормалният RNFL има способност да отразява голямо количество светлина. Основни негови характеристики са осветеност, стриираност и визуализация на кръвоносните съдове [23]. Именно промените в тях служат за оценка на патологичните изменения в слоя. При глаукома се наблюдава изчезване на характерния фон на редуване на светли и тъмни зони горе- и долу-темпорално на ДЗН. Атрофията се визуализира като тъмна ивица. При локални дефекти се наблюдава клиновидно или цепковидно намаление на осветеността (с дъговидна форма) в определен участък. При дифузни промени в RNFL се наблюдава равномерно намаление на осветеността.

Нормалният RNFL има груба стриираност. При глаукома, атрофирането на слоя води до загуба на част от тази стриираност и дава възможност за наблюдение на дъговидния ход на нервните влакна. В нормално очно дъно малките и средни по калибър кръвоносни съдове са покрити от аксоните. Това е причината да изглеждат по-неясни. При атрофия на RNFL над тях, те стават по-видими и тъмни.

1.4.2. Конфокална лазер-сканираща офталмоскопия (cSLO)

Най-широко използваният днес конфокален лазер-сканиращ офталмоскоп е Хайделберг ретитен томограф (HRT). Той дава качествена и количествена информация за глобалните и секторни топографските параметри на ДЗН. Методът е обективен, с добра възпроизводимост и с възможност за проследяване за прогресия. Използват се две основни програми за извършване на морфометричния анализ на ДЗН [98]. Първата, moorfields regression analysis, се използва и при трите поколения HRT [26]. С нея се сравнява измерената площ на невроретиналния пръстен (НРП) със зададена от апарата стойност и съобразена с възрастта на пациента и размера на неговия ДЗН. Недостатък на този анализ е, че границите на ДЗН се определят субективно от оператора, което може да стане източник на грешки. Втората използвана програма (HRT 3), glaucoma probability score, е независима от оператора. Тя прави автоматичен анализ на изследвания ДЗН и го сравнява със предварително зададени нормални модели на диска [28]. Резултатът показва каква е вероятността така изглеждащия ДЗН да е нормален. Редица автори отределят програмата за установяване на прогресия, topographic change analysis, като най-информативна и полезна в клиничната практика. Тя не сравнява резултата с база от данни, а приема първото изследване за базово и сравнява всички последвали с него, като отчита вариациите между тях. Има доказателства, че така може да установи глаукомна прогресия, преди да е настъпила промяна в периметъра или дори преди да е станала видима на стереофотографиите [38, 59, 60, 129, 211].

Изследвания с HRT показват добра корелация на промените в невроретиналния пръстен с промените в зрителното поле. Висока корелация е установена при сравнение на параметри на ДЗН, измерени с cSLO и с планиметрично изследване на стереофотографии [37, 56, 155, 224]. Някои от топографските параметри, като площ и обем на НРП, отношението на НРП/ДЗН и формата на екскавацията са с доказани статистически значими

междугрупови разлики и добър диагностичен потенциал. Това ги прави подходящи за определяне на стадия на глаукома, базирано на топографските параметри на ДЗН [27].

1.4.3. Сканираща лазерна поляриметрия (SLP)

Сканиращата лазерна поляриметрия се осъществява чрез конфокален лазер-сканиращ офталмоскоп, с диоден лазер (GaAIAs) с дължина на вълната 785 nm., комбиниран с поляриметър. Сега единственият използван такъв апарат е GDx.

Сканиращата лазерна поляриметрия измерва дебелината на RNFL и се базира на оптичното явление бирефрингентност - двойна рефракция. В конкретния случай това е свойството на определена прозрачна материя, с два различни индекса на пречупване, да променя скоростта на част от компонентите на преминаващата през нея светлина. Условието за бирефрингентност е структурните елементи на средата да са с диаметър по-малък от дължината на вълната на светлина, както са микротубулите, част от цитоскелета на аксоните, изграждащи RNFL. Те имат паралелна ориентация и диаметър по-малък от дължината на вълната на поляризираната светлина, поради което отговарят на условието за бирефрингентност [252]. Процесът, който се наблюдава при преминаването на поляризирана светлина през микротубулите, е дефазирането между двата ортогонални лъча на поляризираната светлина и забавянето на единия от тях. Явлението се нарича ретардация. Колкото броят на микротубулите, респективно аксоните, е по-голям, толкова забавянето нараства, т.е. степента на ретардацията е пропорционална на дебелината на RNFL [231].

Редица изследвания показват съответствие между промените в RNFL, измерени чрез SLP и периметричната находка. [186, 207]. Те откриват, че методът е с добра дискриминационна способност между норма и глаукома [102, 130] и има добра корелация с останалите образни методи [64, 119, 205, 220, 227]. При сравнение на невробрилерния слой на здрави индвиди, на пациенти с очна хипертензия (ОХ) и глаукомно болни се установява, че той е статистически значимо по-тънък не само в групата със заболяване, но и при ОХ [34, 172, 205, 231]. Редица изследвания потвърждават ефикасността на метода за диагностика на ранни изменения, при проследяване на суспектни и рискови за глаукома индивиди, както и за скрининг [119, 95].

1.4.4. Оптична кохерентна томография (ОСТ)

Структурната оценка на ДЗН е основен компонент от глаукомната диагностика. Това което понякога затруднява оценката е наличието на папили с по-големи размери и съответно по-големи екскавации, наклоненини дискове, парапариларна атрофия, по-плитки екскавации, малки дискове, с почти липсващи екскавации, но с глаукома и т.н. При това морфолофично разнообразие на нормални дискове, откриването на структурни промени и поставяне на диагноза глаукома при нормален периметър често представлява затруднение, особено за неглаукомни специалисти. Промените в RNFL, най-вече дифузната загуба на аксони, трудно се установява офталмоскопски или на фундус фотографии.

Оптичната кохерентна томография (ОСТ) е широко използван в изследователската и клиничната практика метод вече 20 години. ОСТ е безконтактен, неинвазивен и обективен образен метод. Той дава възможност в реално време и in vivo да се визуализират ретинните слоеве подобно на хистологичен срез [15]. През годините методът се развива, като нарастват скоростта, резолюцията, дълбочината на сканиране, правят се софтуерни подобрения и др. Това допринася за разширяване на възможностите за неговото приложение. През последните години ОСТ се използва все по-широко освен за макулна патология, но и за диагностика и проследяване на глаукома.

1.4.4.1. Основни принципи на ОСТ

Измерванията чрез ОСТ се базират на принципа на нискокохерентната интерферометрията [76, 78]. Светлината е съвкупност от електромагнитни вълни, които се излъчват на порции (фотони) от атомите и молекулите на веществото. Честотите, фазите и посоките на излъчваните фотони са различни. Светлина с подобни характерстики се излъчва от некохерентни източници. При специални условия, например при лазерите, излъчванията може да се съгласуват, така че да съвпадат по честота и фаза. Светлината, която има точно определена честота, се нарича монохроматична светлина и се възприема от човешкото око като един цвят.

Ако светлината от един монохроматичен източник се раздели на два снопа, то електромагнитните вълни в тези снопове имат еднаква честота и постоянна фазова

разлика. Те се наричат кохерентни. В пространството, в което се пресичат кохерентни светлинни снопове и си взаимодействат, се наблюдава явлението интерференция на светлината [1, 215]. При нея в едни точки на пространството интензитета на светлината трайно е по-малък от сумата на интензитетите на двата снопа, а в други точки е по-голям. В този случай се извършва преразпределение на енергията на вълните в пространството, като на едни места вълните трайно отслабват, а на други се засилват. Получената вълнова картина, с изразени минимуми на едни места и максимуми на други, се нарича интерферентна картина. Тя се наблюдава при опита на Young, където светлината от точков източник се пропуска първо през един, а после през два успоредни тесни отвора и осветява перпендикулярно разположен екран [193]. Светлинните лъчи, които преминават през двата процепа са кохерентни и когато се наслагват върху екрана интерферират. На екрана се наблюдава интерферентна картина, която се състои от редуващи се светли и тъмни ивици. Светлите ивици са интерферентни максимуми, а тъмните - интерферентни минимуми.

Общите принципи на ОСТ са аналогични на ехографските, като вместо ултразвук се използва светлина. И двата метода измерват интензитета и забавянето на отразената от очното дъно светлина/звукова вълна [77, 105]. Източник на светлина при ОСТ е суперлуминисцентен диоден нискокохерентен лазер. Лъчът преминава през устройство (splitter), което го разделя на два еднакви кохерентни лъча. Единият от тях се насочва към огледало, разположено на познато отстояние (референтен път). Другият лъч се разпространява към обекта на изследване (окото). Отразеният от огледалото лъч е с познато, фиксирано закъснение във времето, докато тъканите генерират множество отражения с различно забавяне [85]. След отразяване на светлината от очните структури и референтното огледало, двата лъча преминават отново през устройството splitter, обединяват се и започват да интерферират. Фотодетектор измерва степента на корелация (интерференция) между двата отразени лъча (тяхното ехо) - конструктивната и декструктивна интерференция.

Измерване на аксиалната дължина в определена точка се нарича A-scan. Това е най-обикновеното измерване при ОСТ и е аналогичното на А-ехографията. То дава информация за дебелината и дълбочината на тъканите [215]. Както бе посочено принципът е сходен с този на приложението на ултразвука. Конструирането на образ подобно на

напречен хистологичен срез става чрез множество единични аксиални сканове (A-skan), направени в съседни точки един до друг в трансверзална посока и така формирайки линеен скан (B-scan) [97]. Образът може да се представи чрез сива скала, на която се виждат по-малки детайли, или чрез цветна – отделните слоеве са по-контрастни. Чрез обединението на паралелни B-сканове се създава 3D изображение.

За всеки аксиален скан в определена точка се променя позицията на референтното огледало така, че разстоянието да е еквивалентно на това до очните тъкани. Закъснението на отразеният референтен лъч съвпада с това от слоеве на ретината [76]. Необходимостта от придвижване на огледалото намалява значително скоростта на сканирането при първите използвани OCT апарати (Time Domain-OCT). Скоростта на светлината е милион пъти по-висока от тази на ултразвука и забавянето на ехото е във фемтосекунти, което не може да бъде измерено директно. Затова, както бе посочено по-горе, за определяне на времевата разлика между порциите отразени светлинни вълни, кореспондиращи на разстоянието между тъканите, се използва нискокохерентна интерферометрия [96]. Освен с високата си скорост, отразената и разсеяна светлина се характеризира и с много нисък интензитет, от порядъка на 10^{-5} и 10^{-5} от първоначалния. За регистрирането ѝ се изисква висока чувствителност на метода за детекция.

За първи път идеята за Spectral/Fourier-Domain OCT (SD/FD-OCT) е предложена от Fercher et al. през 1995 г. [77]. Първото SD-OCT е представено от Woitkowski и екипа му през 2002 г. [236]. Тук, за разлика от при TD-OCT, се оценява не закъснението на ехото от тъканите, а промяната в честотния спектър на отразената светлина. При SD-OCT огледалото е стационарно, на фиксирано разстояние. След обединяването на двата лъча отразена светлина, интерферентният поток се разлага като през филтър, на съставните си компоненти. Те са кодирани като различни честоти в спектъра на интерферентния сигнал. Компонентите (ехото) от един A-скан се улавят едновременно чрез устройство (charge-coupled divice - CCD) с набор от фоторецептори, всеки чувствителен за дадена честота. Тя съответства на дълбочината на тъканта от която е отразена вълната. Едновременната регистрация на ехо от различни ретинни слоеве се осъществява благодарение на математическия способ трансформация на Фурие за времево-честотен анализ. Това позволява многократно нарастване на скоростта на измерванията.

При преминаването на светлинните лъчи през различните структури те се абсорбират от тъкани, богати на хроматофори, пропускат в дълбочина според дължината на вълната, която имат, отразяват се на границата между две хомогенни материи с различен индекс на пречупване и се разсейват в хетерогенна среда с пространствени вариации в индекса на пречупване. Това, което детектора на апарата улавя, е интензитета и забавянето на отразената и обратно разсеяна, на границата между различните очни структури, светлина. Например ехото от предната и ехото от задната повърхност на роговицата, след анализ, дават представа за дебелината ѝ. Тя се определя от закъснението на ехото, умножено по скоростта на светлината в тъканта, която е произведение на скоростта на светлината във вакуум и индекса на пречупване на тъканта. Тъканите силно абсорбират и разсейват светлината и интензитета ѝ бързо намалява в дълбочина [61]. Това ограничава възможностите на метода в дълбочина до около 2-3 мм. Пигментрия епител, хеморагиите, съдовете силно абсорбират и разсейват светлината и засенчват по-дълбоко разположени структури. RNFL, външният плексиформен слой и пигментният епител силно разсейват светлината, рефлекса от тях е силен и на изображението са в светло или червено. Среден по сила е рефлекса от вътрешния плексиформен слой и външната лимитираща мембрана. Нуклеарите слоеве (на ганглийните, биполярните клетки и телата на фоторецепторите) слабо разсйват светлината и са тъмни. Границата между двата сегмента на фоторецепторите е видима като тънка ивичка, силно разсейваща светлината, точно над пигментния епител. Във фовеята тази ивичка е надигната поради по-голямата дължина на външния сегмент на конусчетата в тази зона.

От появата си FD-OCT се рзвива и усъвършенства в насока увеличаване на скоростта, разделителната способност и дълбочината на сканиране [58, 237]. По-високата скорост е едно от основните предимства на SD-OCT пред TD-OCT. Причината е описаната по-горе разлика в механизма за регистрация на сигнала от тъканите. Скоростта на сканиране на SD-OCT е над 50-100 пъти по-висока от тази на TD-OCT, при разпространената широко в клиничната практика апаратура, и около 1000 пъти при апарати в експериментална фаза. Предимствата на това са по-добро качество на изображението, по-малко артефакти от очните микродвижения, възможност за конструиране на 3D и en face-изображения, подобряване възможностите за сегметация на ретината и възпроизводимостта на измерванията.

С развитието на технологията, разделителната способност на ОСТ апаратите намалява. Първите томографи са с аксиална резолюция от 15 μm. Днес използваните в клиничната практика апарати са с разделителна способност 5 μm, а тези в експериментална фаза - от 1 до 3 μm. За сравнение, ултразвукът с честота 10 Hz има разделителна способност 150 μm, като при по-висока честота се достига до 20 μm, но намалява проникватeлната способност на вълните. По-високата разделителна способност дава повече детайли на изображението, а по-високата скорост - по-малко артефакти от очните движения. Аксиална (осева) резолюция зависи от характеристиките на светлината (дължината на вълната). С нарастване броя на аксиалните сканове нараства и плътността на изображението и се създава впечатление за по-добра транзверзална резолюция. Така обаче времето за сканиране се удължава и това се отразява на количеството артефакти от очните движение. Транзверзалната резолюция зависи от размера на лъча, т.е. от оптиката, прожектираща лъча и от аберациите на окото. Диаметъра на лъча върху ретината е 15-20 μm.

Високата скорост и разделителна способност са предимства, които позволяват чрез информацията от 3D набора от данни да се осъществи прецизна сегментация на ретинните слоеве, предимства на което са описани по-долу в изложението.

1.4.4.2. Развитие през годините и бъдещи насоки на глаукомната диагностика с ОСТ

Осемдесетте години на XX век започва да се използва нискокохерентната интерферометрия за оптични измервания във фиброоптика. Прилага се за определяне аксиалната дължина на окото, дебелината на роговицата, дълбочината на предна очна камера и др. [78, 216, 247].

През 1991 г. Huang и екипа му за първи път демонстрират и сравняват с хистологични препарати образ на човешка ретина и коронарна артерия ex vivo [107]. Те използват прототип на ОСТ с инфрачервена светлина с дължина на вълната 800 nm и скорост на сканиране 100 аксиални скана в секунда. Изображението е с аксиална резолюция 15 μm и на него не могат да се видят всички ретинни слоеве.

Swanson et al. първи заснемат през 1993 г. образ на нормална човешка ретина in vivo. Аксиалната резолюция е 10 μm, а дължината на вълната - 800 nm. Изображенията са на нормална макула и диск на зрителния нерв [215].

През 1994 г. е показано първото изображение на роговицата и предна очна камера (10 μm, 800 nm). Разкрива се потенциала на оптичната кохерентна томография за оценка на преднокамерния ъгъл, патологични промени в роговицата, ириса, лещата и за диагностика и проследяване на туморни образувания [78, 86]. Две години по-рано, Hitzenberger измерва роговичната дебелина посредством техника, също базираща се на принципа на нискокохерентната интерферометрия [101].

Година по-късно (1995) се появяват публикации за възможността за количествена оценка на дебелината на RNFL около диска на зрителния нерв и приложението на ОСТ в глаукомната диагностика и проследяване [196-199]. В следвашите години RNFL се утвърждава като диагностичен показател за глаукома, доказва се корелацията му с промените в диска на зрителния нерв и зрителното поле [44, 47, 48, 154, 249]. Започва да се използва рутинно и за установяване на наличието и скоростта на прогресия [152, 241].

Първи Zeimer et al., през 1998 г., предлагат концепцията за диагностика на глаукома чрез изследване на макулната зона [250]. Те установяват, че при заболяването се наблюдава намаляване на макулната дебелина. За оценката ѝ използват Retinal Thickness Analyzer (Talia Technology Ltd.). Lederer et al. (2003) сравняват макулния обем при здрави, суспектни и болни с начална и напреднала глаукома чрез TD-OCT (OCT 1, Zeiss) [135]. Установяват, че при глаукома обемът на макулата намалява и корелира с периметричните промени. Greenfield et al. (2003) доказват наличието на корелация между макулната дебелина и MD (HFA) [92]. Откриват съответствие между полусферата със скотом и съответната макулна половина. За целта те също използват OCT 1(Zeiss Humphrey Systems, Dublin, CA).

Методът започва да се използва рутинно за диагностика и проследяване на глаукома след 2002 г., с разпространението на OCT 3 (Stratus OCT) [175]. Фокусът на изследването отначало са ретинния неврофибрилерен слой (RNFL), диска на зрителния нерв и в по-малка степен цялата макулна дебелина.

Както бе посочено, за първи път идеята за Spectral/Fourier-Domain OCT (SD/FD-OCT) е предложена от Fercher et al. през 1995 [77], а първото SD-OCT е представено от Woitkowski et al. през 2002 г. [236]. С появата на SD-OCT и с по-голямата скорост и резолюция, която тези апарати имат, се подобрява визуализацията на отделните ретинни слоеве. Така става достъпно изследването на трите вътрешни слоя на макулата самостоятелно, като първият комерсиално произведен томограф, предоставящ тази възможност, е RTVue-100 (Optovue) през 2006 г. Това дава възможност редица изследвания да докажат, че глаукомните промени засягат преди всичко вътрешните три слоя на ретината, формиращи ганглийно-клетъчния комплекс (GCC/IRC) [125, 194, 218]. Други томографи имат разработени протоколи, измерващи неврофибрилерния слой в макулата отделно от вътрешния плексиформен слой и този на телата на ганглийните клетки.

Бъдещите насоки в развитието на глаукомната диагностика с ОСТ са в няколко различни аспекта. Те са свързани от една страна с разширяване и допълване на базата от данни на всеки апарат, а от друга с развитието на самата апаратура, като повишаване на скоростта и дълбочината на сканиране и оценка на промените в ретинното кръвообръшение.

Обогатяването на нормативната база от данни, с които се сравняват получените резултати, ще повиши достоверността при анализа на получената с ОСТ информация. Разработва се нова база от данни, която да позволи приложението на този метод и при деца.

ОСТ дава възможност за качествената и количествена оценка на ретинното кръвообръщение. Принципът е сходен с Доплер ехографията и се нарича Doppler OCT, като за първи път е описан през 1995 г. от екипа на Wang и Milner [232]. За измерване на скоростта и обема на ретинния кръвоток чрез Doppler OCT се правят два циркулярни скана около диска на зрителния нерв с противоположна един спрямо друг посока. Установено е, че двата показателя (скорост и обем) при глаукомно болни са по-ниски в сравнение със здрави индивиди. Доказана е корелация между степента на редукция на кръвотока и промените в зрителното поле [233, 234].

Определянето на скоростта и обема на ретинния кръвоток чрез Doppler OCT все още не е навлязло широко в офталмологичната практика. В процес на разработка е и

възможността за качествена оценка на кръвоносната мрежа чрез ОСТ, която използва вместо контрастно вещество движението на кръвните елементи в съдовете.

Работи се върху внедряване на експерименталните модели с още по-висока скорост на сканиране (Swept-Source OCT) и резолюция (Adaptive Optics OCT) в клиничната практика. С разработените на ОСТ апарати с по-голяма дължина на вълната ще нарастне и дълбочината на сканиране. Това ще допринесе за уточняване на влиянието на глаукомния процес върху lamina cribrosa и хориоидеята. Сега данните за патологичните глаукомни промени в тези структури са все още противоречиви [103, 204].

1.4.4.3. Съвременни възможности за приложение на ОСТ при глаукома

ОСТ дава качествена и количествена оценка на промените в ДЗН, ретинния неврофибрилерен слой и ганглийно-клетъчния комплекс в макулата, където гъстотата на ганглийни клетки е най-висока [2, 5].

1.4.4.3.1. Диагностика на промени в диска на зрителния нерв с ОСТ

Чрез по-високата си скорост и подобрена разделителна способност SD-OCT позволява конструирането на качествен триизмерен образ на ДЗН. Доказано е, че определянето на топографските параметри на ДЗН чрез ОСТ е не толкова точно, колкото чрез конфокалната лазер-сканираща офталмоскопия [155, 182, 192]. Изключение прави Spectralis ОСТ, където оптичната кохерентна томография е комбинирана с cSLO, което обединява предимствата на двете методики.

Повечето публикации определят диагностичния потенциал на параметрите на ДЗН, измерени с ОСТ, като по-нисък от този на RNFL или GCC [152, 154, 194, 249]. Насоките, върху които се работи са за оптимизиране точното определяне границите на ДЗН. Структурите, които определят ръба на ДЗН не винаги са видими. С развитието на SD-OCT е възможно визуализирането на по-дълбоко разположени структури, като хориоидея и lamina cribrosa. Гранична тъкан на Elschnig е фиброзна тъкан, която се простира от склерата към мембраната на Bruch и отделя хороидеята от аксоните. Често мембраната на Bruch може да се разпростира над видимата на фундус снимка граница на ДЗН и тъканта на Elschnig да свързва косо склерата с нея. В тези случаи невроретиналния пръстен е по-

тесен от видимо установения и траекторията на аксоните е по-пенпендикулярна. Това води до разминаване между реалните граници на ДЗН и топографските особености на невроретиналния пръстен с тези установени офталмоскопски или с лазерна сканираща томография. Отчитането на тези особеноси в бъдеще ще допринесе за оптимизиране на оценката, освен на ДЗН, и на на RNFL при глаукома [184].

1.4.4.3.2. Диагностика на промени в ретинния неврофибрилерен слой с ОСТ

В хода на един глукомен процес настъпва изтъняване на RNFL. Локализирани дефекти могат да се наблюдават офталмоскопски или на фундус снимки [100]. С тези методи обаче оценката на промените е предимно качествена, субективна и по-трудно се определя степента на дифузно изтъняване на слоя. Тези недостатъци в голяма степен се компенсират с използването на образни методи за количествена оценка на RNFL, като сканиращата лазерна поляриметрия (GDx) и ОСТ.

RNFL се утвърждава като добър диагностичен показател, както за откриване на локални дефекти [230], така и при дифузни изтъняване на слоя при глаукома. Промените му корелират във висока степен с промените в диска на зрителния нерв и зрителното поле [154, 196-198]. Сравнението на метода с GDx, HRT и стереофотографиите показва, че ОСТ е със съизмерим с техния диагностичен потенциал по отношение на този параметър [248, 249]. Доказателство за това са високата чувствителност, специфичност и построените ROC криви, както при измервания на RNFL с TD-OCT, така и със SD-OCT [87, 154, 181]. Предимствата на SD-OCT определят неговия по-висок диагностичен потенциал от този на TD-OCT [143, 171, 239].

За да бъде одобрен даден метод или начин за измерване на определена структура, както е RNFL, то трябва да е доказана добра възпроизводимост на измерванията. Тя е важна с оглед възможността, както за достоверно определяне на дебелината му при първото измерване, така и за проследяване изменението му във времето. Преди 2006 г. оценката на RNFL в клиничната практика се извършва с TD-OCT. Възпроизводимостта с тези апарати е добра, но по-ниска от тази на SD-OCT. Установено е, че изследването на RFNL чрез SD-OCT е с по-добра възпроизводимост и по-ниска вариабилност [123, 133, 143]. По-високата им разделителна способност дава възможност за откриване на по-малки

изменения в дебелината при проследяване. Измерените с TD-OCT и SD-OCT стойности са несъизмерими. Такива са и между отделните видове SD-OCT. За това се препоръчва проследяването на заболяването да се извършва с един и същи апарат.

Според някои автори, високата чувствителност на метода за промени в дебелината на RNFL позволява откриване на заболяване преди настъпването на функционални изменения [241]. Едно от обясненията за това несъответствие между структура и функция по отношение на RNFL може да се дължи на това, че дебелината на RNFL при здрави индивиди може да варира в широки граници. Затова при първоначално по-голяма дебелина на RNFL, дори да изтънява вследствие на глаукомен процес, тя дълго ще остане „в рамките на нормата" при сравнението ѝ с базата данни на всеки апарат. В тези случаи периметричните изменения ще се появят първи, преди структурните. И обратно, при физиологично по-тънък RNFL и ОСТ данни за изтъняване, може да няма промени в зрителното поле. В подобни случаи е полезно да се направи оценка на модулацията на RNFL, чрез сравнение на най-дебелите и най-тънките участъци на слоя около ДЗН [245], както и да се търси асиметрия в дебелината между двете очи.

При SD-OCT дебелината на RNFL може да се измери не само чрез линеен скан около папилата (както е при TD-OCT), а и по данните от триизмерното изображение [123, 248]. В първия случай измерването е зависимо от субективната оценка на оператора за определяне на границите на зрителния нерв и правилното центриране. Това може да стане източник на грешки. Измерването на RNFL, като част от протокола за диска на зрителния нерв е по-точно [145, 203]. Данните от сканирането на диска и съпоставката им с данните от триизмерното изображение (3D-disk reference) дават възможност за автоматично определяне границите на зрителния нерв и точното му центриране. Така измерваният RNFL във всички посоки е на еднакво отстояние от ръба на диска и е възможно измерването на точно едни и същи зони при всяко посещение и се съпоставят сканове с идентична локализация. Това води до висока възпроизводимост на измерванията (SD< 2.5μm) и подобрва чувствителността и специфичността на метода за регистриране на прогресия.

1.4.4.3.3. Диагностика на промени в ганглийно-клетъчния комплекс

В хода на глаукомния процес настъпва загуба на ганглийни клетки и в резултат от това изтъняват вътрешните слоеве на ретината. Една от от най-широко разпространените теории за смъртта на ганглийните клетки е за секторното увреждане на аксоните. Подозират се съдови фактори или механично влияние от повишеното вътреочно налягане [10, 75]. Смята се, че това увреждане е на нивото на ДЗН, като при притискането на аксоните в lamina cribrosa се нарушава ретроградния поток на brain derived neurotrophin factor (BDNF) към телата на ганглийните клетки [148]. Този фактор се доставя от corpus geniculatum laterale в междинния мозък към тях по нервните им влакна. Той е необходим за съществуването им и липсата му води до тяхната смърт (апоптоза). Други подобни фактори са neurotrophin 4/5 (NT4/5), ciliary neurotrophic factor (CNTF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) и др. Друга хипотеза, освен механичната допуска, че причина за дегенеративните изменения в ретината и ДЗН са хипоксията и исхемията, предизвикана от нарушения в перфузионното налягане [79, 246]. Тези нарушения може да се дължат, както на повишено ВОН, така и на съдови фактори, като ниско диастолно налягане, големи вариации в системното кръвно налягане, различни вазоспастични моменти и др. В патогенезата на глаукомата и апоптозата на ганглийните клетки се обсъжда също така влиянието на ретинните глиялни клетки и синтезираните от тях проинфламаторни цитокини като TNFα, IL-1β и репаративната роля на IL-6, подозират се имунологични механизми и нарушения в метаболизма на глаутамата и азотния оксид [63, 94, 131, 150].

Както се знае, ганглийните клетки заемат трите вътрешни слоя на ретината. Това са неврофибрилерения слой, изграден от аксоните на ганглийните клетки, слоя на ганглийните клетки, изграден от телата им и вътрешния плексиформен слой, изграден от техните дендрити. Както бе посочено**,** трите слоя образуват ганглийно-клетъчен комплекс (ganglion cell complex -GCC или още наричан inner retinal complex - IRC). Макулната зона съдържа около половината от всички ганглийни клетки на ретината. Те са разположени перифовеоларно в 4-6 слоя, като над тях RNFL е много тънък [2]. Както вече бе посочено, при глаукома настъпва апоптоза на ганглийни клетки, което в последствие води до намаляване на дебелината на GCC и RNFL. Високата им гъстота в макулата прави тази структура подходящо място за изследване и откриване на ранни промени в количеството

им [219]. В периферната ретина вариациите в броя на ганглийните клетки са значително по-големи.

Както бе посочено, пилотното проучване за връзката макулна дебелина и влиянието на глаукомата върху нея е на Zeimer et al. през 1998 г. [250]. Те не използват ОСТ, а Retinal Thickness Analyzer (Talia Technology Ltd). Екипът открива, че при глаукома макулата изтънява и тези структурни промени имат добра корелация с периметричните. Намаляването на дебелината ѝ може да достигне до една трета от нормалната, което съответства на частта от ретината, заемана от ганглийните клетки. Освен макулната дебелина, обемът ѝ също намалява. Lederer et al. сравняват макулния обем при здрави, суспектни и болни с начална и напреднала глаукома чрез Time Domain-OCT и установяват, че при глаукома обемът на макулата намалява и той корелира с периметричните промени [135]. Друго изследване, отново с TD-OCT, доказва наличието на корелация между макулната дебелина и Mean Deviation (HFA) [92]. То установява, че макулната дебелина, съответстваща на полусферата със скотом, е по-малка. При оценка на връзката структура-функция, проучване през 2005 г. доказва добра кореспонденция между локализирани дефекти в макулата и парацентрални скотоми в зрителното поле [42]. При друго изследване по същото време, при което е сравнена макулната дебелина с две функционални изследвания: периметър (10-2 HVF) и евокирани потенциали (mfVEP), е доказана отново висока корелация между структура и функция, с добро пространствено съответствие между глаукомните дефектите [118]. Тези и други изследвания демонстрират потенциалната роля, която има цялата макулна дебелина за диагностика, стадиране и мониториране на заболяването. Те са проведени обаче с TD-OCT, измерват цялата ѝ дебелина и определят диагностичния потенциал на показателя като по-слаб от този на RNFL [154, 239, 240].

Високата скорост и разделителна способност на SD-OCT са предимства, които позволяват чрез информацията от 3D набора от данни да се осъществи прецизна сегментация на ретинните слоеве. Това дава възможност с голяма точност да се измери тяхната дебелина. Стандартен протокол за измерване на GCC за първи път е заложен във възможностите на RTVue-100 (Optovue) през 2006 г. [5]. По-късно американски екип (Tan O, 2008) използва TD-OCT (OCT 3: Stratus OCT, Carl Zeiss), със специално разработен за

проучването софтуер за сегментация, за да сравни глаукомните изменения в отделните ретинни слоеве [219]. Те установяват, че само изследването на тези три вътрешни ретинни слоя има значение за глаукомната диагностика. Сравняват и диагностичните възможности на трите слоя поотделно, но резултатите им показват, че комбинираното им измерване и оценка е с по-добър потенциал за откриване на структурни промени, сравним с този на перипапиларния RNFL. Същият екип, година по-късно изследва макулната зона чрез SD-OCT при болни с глаукома, разделени в две групи: със и без периметрични промени [218]. Те установяват, че промените в дебелината на GCC при глаукома са с по-висока диагностична стойност от тези на цялата макулна дебелина и при двете групи. Друго предимство при изследванията на GCC е установената по-висока възпроизводимост на измерванията [88, 218]. Това определя добрия потенциал на показателя за регистрирането на глаукомна прогресия.

При проучванията за връзката между структурните промени в макулата и функционалните отклонения при глаукома е доказана корелация между анатомично свързаните хемисфери на GCC и зрителното поле, с добра кореспонденция между тях [134, 213, 228]. Анализът, направен при пациенти със скотоми в едната (горна или долна) хемисфера на зрителното поле показва, че на полукълбото със скотом съответства по-малка дебелина на GCC и обратното. Интересно е, обаче, че и дебелината на GCC, кореспондираща на тази половина от полето, която е без функционален дефект също е по-малка от нормалната [217].

Освен промяната в дебелината на ретинните слоеве при глаукома, се изследва и наличието на асиметрия между горната и долната половина на измервания макулен участък. Асиметрия в дебелината между съответстващите си хемисфери на двете очи също може да е белег за начални глаукомни промени [229]. Още през 2005 г. е наравено проучване за симетрията на ретинната дебелина в макулната област с TD-OCT при пациенти с глаукома. Тогава се установява, че този показател има сравнително добър диагностичен потенциал (AUROC от 0.76 до 0.84) [218]. През 2011 г. подобен, но по-детаилен анализ е направен с SD-OCT (Spectralis-OCT, Heidelberg Engineering). Изследвана е асиметрията в дебелината на ретината между горна и долна хемисфера на 20º участък от задния полюс с център фовеята [40]. Разработените програми за подобен вид анализ изследват не само разликите

между двете половини на макулата, но и между задните полюси на двете очи. Смята се, че степента на установената асиметрия може да служи за диагностика на глаукома в различни стадии, както и за проследяването ѝ. За разлика от другите програми за оценка на макулата, тук не се налага съпоставянето на резултатите с тези на здрави индивиди, защото се оценява само степента на асиметрия между двете половини на изследвания участък на едното око и между съответстващите си половини на двете очи. Друга разлика е по-голямата площ от задния полюс, която се изследва (20º вместо 10º). Предполага се, че така вероятността да се открият по-странично разположени парацентрални дефекти е по-голяма. Анализът на асиметрията в задния полюс се прилага и за откриване и оценка на локализирани дефекти в RNFL в макулната област. Установено е, че тяхната чувствителност и специфичност е съизмерима с тази на промените в перипапиларния RNFL [201].

Има много публикации за чувствителността, специфичността и диагностичната възможност на OCT параметрите при пациенти с глаукома [87, 154, 125, 171, 181, 194, 218]. Тези анализи служат за оценка смисъла от изследване на определени параметри и за определяне предимствата им един спрямо друг. Диагностичният им потенциал може да се влияе от степента на патологични изменения. Смята се, че някои параметри са по-чувствителни за заболяването при случаи с ранни промени, докато други - при по-напреднали стадии на глаукома. Като цяло диагностичните методи са по-достоверни при по-изразени патологични изменения [156].

Резултатите от редица проучвания показват, че GCC има съизмерими диагностични възможности с тези на RNFL и ONH. [87, 125, 194, 218]. Смята се, че когато се касае за начални глаукомни промени, оценката на GCC може да е по-надеждна от тази на RNFL. Голямо изследване, проведено сред глаукомно болни в различни стадии на заболяването, определя GCC и GLV (global loss volume - отразява общия обем на всяка загуба на дебелина за цялата измервана площ от GCC в %) като параметри за детекция на препериметрични структурни изменения [35, 203]. При при по-напреднали промени RNFL и GCC са с еднакви диагностични възможности [123, 165]. GCC е добра алтернатива на RNFL при ППА, малки, големи и наклонени дискове.

Според други проучвания, перипапиларният RNFL отразява с по-голяма точност глаукомните промени в по-напредналите стадии на заболяването [108]. Предполагаема причина е, че макулната зона съдържа 50% от ретинните ганглийни клетки, а перипапиларно са разположени 100% от техните аксони. Така диагностичните възможности на GCC намаляват при напреднали промени или при дефекти, разположени далеч от фиксационната точка. При нормотензивна глаукома в ранните стадии са характерни парацентрални скотоми близо до фиксационната точка и по-често в горната хемисфера. В тези случаи GCC е с по-добри дискриминационни възможности от RNFL [202]. С напредването на глаукомните промени корелацията между тях се засилва.

Някои ОСТ апарати измерват слоя на ганглийните клетки и вътрешния плексиформен (GCL+IPL) отделно от макулния RNFL. Сравнения между тях и GCC не показват съществени различия в диагностичните им възможности. [82]. Други проучвания показват, след направен ROC-анализ, че когато се касае за начални и преперметрични глаукомни промени GCC е с по-голяма площ под кривата (AUC е 0.82-0.97) от GCL+IPL (0,81-0,91), макулния RNFL (0,72-0,94) и перипапиларния RNFL (0,88). Те намират малко по-добър диагностичен потенциал, когато трите макулни слоя се изследват заедно, което е потвърждение на резултатите от проучването на Tan et al (2008) [166, 219].

Не всички изследователски екипи достигат до подобни на изложените по-горе заключения. Екипът на Lisboa et al. откриват, че когата се касае за ППГ, RNFL дава по-достоверни резултати от параметрите на ДЗН и GCC (съответно AUC 0.890, 0.720 and 0.790) [146]. Според Roll at al. изследването с ОСТ не е достатъчно за регистриране на ранни структурни промени в очното дъно при липса на промени в зрителното поле. Диагностичните възможности на изследваните периметри в това проучване за по-ниски от представените до сега. Според тях, високата специфичност и високите стойности на PLR за GCC и RNFL правят метода добър за скрийнинг. Установената ниската специфичност обаче подлага под съмнение възможността за приложение на метода при ППГ [189]. Rao et al. откриват, че диагностичната способност на ONH, RNFL и GCC (съответно AUC 0.76, 0.76 and 0.75) е по-ниска при преперметрични промени [180].

Ролята на GCC в диагностиката и проследяването на глаукомата продължава да се утвърждава и за част от глаукомните специалистите тя остава спорна.

1.4.4.3.4. Ограниченията на метода при диагностика на глаукома

Някои фактори ограничават възможностите на ОСТ и трябва да се имат предвид при изследването на GCC и при интерпретацията на резултатите. Това са:

1. Периферно разположени дефекти могат да бъдат пропуснати при изследването на макулната зона.
2. Съпътстваща макулна патология (макулна дегенерация, макулен едем, епиретинна мембрана и др.) променя дебелината на GCC.
3. Неврологични заболявания, протичащи със засягане на зрителния нерв, като аденом на хипофизата, мултиплена склероза, болест на Алцхаймер, трябва да се имат предвид в диференциално-диагностичен план.
4. Липса на прозрачни очни среди (левкома, катаракта, хемофталм).
5. Високостепенна рефракционна аномалия.
6. Много ниска зрителна острота.
7. Тясна зеница, след продължителна употреба на пилокарпин.
8. Възраст под 18 години, поради липса на база от данни за сравнение.

1.5. Критерии за определяне стадия на глаукома

За определяне вида на терапията и подходящата честота на проследяване е необходимо точно определяне на тежестта на глаукомните промени и стадия на заболяването. Необходима е съвместна оценка на структурните промени в очното дъно, в комплекс с функционалните, от изследването на зрителното поле. Има разработени критерии за определяне на стадия на глаукома и базирани на функционални или структурни белези.

1.5.1. Функционални класификации

В исторически план има различни класификации на глаукомните промени, базирани на ръчна кинетична периметрия [41, 72].

Днес най-широко използвана е класификацията на Hodapp-Parrish-Anderson (H-P-A, 1993) Тя е базирана на данните от стандартната автоматизирана периметрия (HFA) [3].

Трите на брой стадия и сравнително лесната ѝ употреба я правят приложима в клиничната практика. Това е и най-широко използваната класификация и в клиничните проучвания. Тя разделя глаукомата според промените в MD и pattern deviation plot на три стадия: начален, развит и напреднал.

Начален стадии на глаукома: среден дефект < -6 dB, на pattern deviation plot < 25% (18 точки) са с депресия под 5 % от нормалната популация и по-малко от 10 точки са с депресия под 1 %. Липсват в централните 5° точки с чувствителност под 15 dB.

Развит стадий на глаукома: среден дефект < -12 dB, на pattern deviation plot < 50% (37 точки) са с депресия под 5 % от нормалната популация и по-малко от 20 точки са с депресия под 1 %. Липсват в централните 5° точки с чувствителност 0 dB. Само в едната половина на зрителното поле може да има точка в централните 5° с чувствителност под 15 dB.

Напреднал стадий на глаукома: среден дефект > -12 dB, на pattern deviation plot > 50% (37 точки) са с депресия под 5 % от нормалната популация и повече от 20 точки са с депресия под 1 %. Поне една точка в централните 5° да е с чувствителност 0 dB. В двете половини на зрителното поле да има точки в централните 5° с чувствителност под 15 dB.

Mills et al. предлагат модификация на H-P-A с шест стадия: 0 - много ранна глаукома, 1 - начална, 2 - развита, 3 - напреднала, 4 - много напреднала и 5 - терминална глаукома. Тази класификация не добива голяма популярност [233].

Друга клинично насочена и използвана функционална класификация е предложената от Brussini et al. (Glaucoma Saging Sistem – GSS, 1996). Тя разделя периметричните промени при глаукома в шест стадия - според стойностите на глобалните индекси MD и PSD [52]. При нея дефектите в зрителното поле биват локални, генерализирани и смесени, т.е. тя акцентира и върху типа увреждане, не само върху неговата степен. Десет години след създаването на класификацията, същите автори публикуват съвременния вариант на сиситемата под името GSS 2, с някои модификации [51].

Създадени са още класификации, основани на функционалните промени, като крива, базирана на кумулативния дефект (berbie cuve), FDT staging system, AGIS visual field defect score и др., но те не са широко използвани.

1.5.2. Структурни класификации

Освен по функционални критерии, стадия на заболяването може да се определи и по структурни. Всички представени до сега класификации се базират на оценка на промените в ДЗН.

Първите структурни класификации се основават на определяне стадия на глаукома по стойността на отношението диаметъра на екскавация към диаметъра на ДЗН (C/D ratio) [36, 183, 188]. Съществен техен недостатък е, че не отчитат големината на диска, което има съществено значение за размера на екскавацията. Не отразяват и локалното изтъняване на невроретиналния пръстен (НРП). Следващите създадени класификации започват да отчитат и формата на екскавацията, особеностите на НРП. Това ги прави по-точни, но и по-сложни за употреба. Също така, колкото повече критерии се въвеждат, субективността в оценката нараства [169].

След няколко модификации през годините е създадена Disc Damage Likelihood Scale (DDLS). При нея се оценяват характеристиките на НРП и отношението НРП/ДЗН [208]. Тя включва осем степени - от липса на увреждане до напреднала глаукома. Така отдиференцирани, стадиите корелират в по-висока степен с периметричните промени отколкото на базата на C/D ratio. Съществен недостатък е, че не отчита малки и начални промени в НРП.

Sampaolesi (2003) за първи път използва кофокалната лазер-сканиращата офталмоскопия за изготвяне на структурна класификация. Тя оценява промените в топографските параметри на ДЗН с HRT и раздела глаукомата на пет стадия [191]. Недостатък на класификацията е, че не отчита локализацията на различните дефекти на НРП.

Brusini et al. (2010) разработват класификация наречена Optic Disc Damage Staging System (ODDSS). При нея се отчита размера на ДЗН и степента и локалнизация на

промените в НРП. Те сравняват диагностичния потенциал на техния метод за стадиране (0.89-0.94) с този на HRT параметъра vertical Cup/Disc ratio (0.88) и не откриват статистически значима разлика между тях [53]. Екипът установява добра възпроизводимост на резултатите.

През 2013 г. А. Тошев предлага стадираща система на базата морфометричен анализ на ДЗН с HRT. Той изследва глобалните и секторни параметри на ДЗН и установява, че площта на НРП, обемът на НРП, C/D area ratio и показателят отчитащ формата на екскавацията са с най-висок диагностичен потенциал за глаукома. Той предлага петстепенна система за стадиране на глаукома, основаваща се на резултатите от измерванто на тези четири параметъра с HRT и с възможност за локализация на секторните дефекти в НРП [27].

1.6. Изводи от литературния обзор

Епидемиологични проучвания по отношение на глаукомата, установяват, че близо половината от случаите с глаукома остават недиагностицирани [55, 179], а при голям процент от болните заболяването се установява късно и въпреки терапията прогнозата остава лоша. Очаква се нарастване на слепотата причинена от глаукома в бъдеще, предимно в развиващите се страни [132, 179]. От друга страна голяма част от пациентите, лекуваните за глаукома реално нямат заболяване.

Понякога в клиничната практика диагностиката на глаукома със стандартните методи за изследване е спорна и несигурна. Случва се едва при установяването на прогресия в периметричните промени да се постави категорично диагнозата „глаукома". Голяма част от пациентите години наред остават в групата на „суспектен за глаукома", като през това време се наблюдават различни промени в терапевтичната стратегия или липса на такава.

Слепотата от глаукома е необратима, но предотвратима чрез:

- определяне на рисковите за развитие на глаукома пациенти чрез оценка на рисковите фактори за заболяването;

- възможно най-ранна диагностика чрез избор на подходящ диагностичен комплекс от изследвания с възможност за документация на резултатите;

- правилна интерпретация на резултатите от изследванията;

- точно установяване тежестта на промените и определяне стадия на заболяването;

- ранна и ефективна терапия;

- подходящи интервали на проследяване и апаратура с висока възпроизводимост за установяване на прогресия.

Необходимо е прилагането на методи за изследване, които позволяват максимално ранна диагностика на заболяването. ОСТ е добре познат и рутинно прилаган метод при глаукома. Изследванията с него са обективени, бързи и лесни за интерпретация. Има много публикации за възможностите на ОСТ за установяване начални глаукомни промени, както и за високата възпроизводимост на измерванията, която методът има.

Изследванията с SD-OCT доказват високи диагностични възможности на GCC, които, според голяма част от публикациите, са съизмерими с тези на RNFL и ДЗН [108, 156, 163, 165, 202]. Според някои проучвания, често структурните изменения при глаукома, засягащи ДЗН, RNFL или макулата, може да се наблюдават преди периметричните [31, 43, 124, 146,164, 170, 212, 217]. Смята се, че при начални глаукомни промени GCC дава по-надеждна имформация от RNFL. Редица изследвания, проведени сред глаукомно болни в различни стадии на заболяването, определя GCC и/или GLV като параметри за диагностика на предпериметрични структурни изменения [35, 124, 217].

Други автори отбелязват предимствата на изследването на макулните параметри само при случаи с начална и препериметрична глаукома, но не и при развита и напреднала глаукома [108]. Трети установяват по-ниска диагностична точност на промените в GCC при глаукома, в сравнение с RNFL и акцентират върху по-слабия диагностичен потенциал на този параметър, като цяло и независимо от стадия на глаукома [146]. Други проучвания с резултатите си оспорват твърденията, че дебелината на GCC и RNFL при ОХ е по-малка от тези при здрави индивиди. Оспорват се и способностите на ОСТ диагностиката, когато се касае за препериметрични изменения при суспектни за заболяването [180, 189].

Поради разнообразието на изложените резултати от различни публикации, показващи от средна до висока диагностична точност на ОСТ параметрите, е невъзможно все още да се предложи универсален алгоритъм за изследване на глаукомните пациенти и суспектните за заболяването с този метод. Нужни са още клинични проучвания, за да се определи кой показател е най-достоверен за откриване на ранни глаукомни изменения или е необходима комплексна оценка на всички ОСТ параметри (GCC, RNFL и ДЗН).

Досега предложените структурни класификации според тежестта на заболяването се базират изцяло на оценка на промените в ДЗН. Ретинни слоеве, които доказано се променят при глаукома, като RNFL и GCC и често се изследват при глаукома, също биха могли да се използват за определяне на стадия на заболяването.

За това е необходимо да се оцени как тежестта на заболяването влияе върху диагностичната точност на ОСТ параметрите. Важен е въпросът кой от тях най-точно отразява степента на измененията и един и същи ли е в различните стадии, т.е. можем ли да се доверим на един и същи параметър, независимо от стадия на заболяването и да проследяваме само него. Смята се, че степента на глаукомното изменение се отразява върху диагностичната точност на GCC, но в кои случаи и в каква степен - голяма част от проучванията дават противоречиви резултати.

Обект на изследване в настоящия научен труд е GCC, възможностите му за точна и ранна диагностика на глаукома, както и приложимостта му като структурен критерий за определяне стадия на заболяването.

Глава II

Цел и задачи

Цел:

Да се определят възможностите на ганглийно-клетъчния комплекс (GCC) за диагностика на ранна и препериметрична глаукома, приложението му при развит и напреднал стадий на заболяването и изготвяне на клинично приложима методика за определяне стадия на заболяването, базирана на структурните промени в GCC, измерен с оптична кохерентна томография (OCT).

Задачи:

1. Да се изследва и определи средната стойност на GCC при здрави индивиди, пациенти с очна хипертензия, препериметрична, начална, развита и напреднала глаукома. (*Колмогоров-Смирнов, описателна статистика*)
2. Да се сравнят стойностите на GCC по групи и и да се установи между кои от тях има статистически значима разлика. (*ANOVA - дисперсионен анализ*)
3. Да се определи наличие и степен на корелация с промените в зрителното поле - глобалните индекси MD и PSD. (*Корелационен анализ*)
4. Да се определи наличие и степен на корелация на GCC с промените в RNFL. (*Корелационен анализ*)
5. Да се изготвят регресионни модели на най-значимите корелационни връзки на GCC с MD, PSD и RNFL. (*Регресионен анализ*)
6. Да се определи чувствителност, специфичност и диагностични възможности на GCC във всяка изследвана група и да се сравнят с тези на RNFL. (*ROC анализ, ROC криви, AUROC*)
7. Да се определят вероятностните коефициенти за GCC и RNFL (positive/negative likelihood ratios).
8. Да се изготви клинично приложима методика за определяне стадия на заболяването, базирана на OCT данните от измерването на GCC.

Глава III
Материал и методи

3.1.Клиничен материал

3.1.1. Брой и разпределение на пациентите по групи

В настоящото клинично проучване са включени общо 441 очи на 318 лица (на възраст от 50 до 79 години), като от тях 125 са мъже и 193 са жени. Те са разпределени в шест групи както следва: една контролна група от здрави доброволци, група на ОХ, на ППГ и три групи пациенти с периметрично доказана ПОЪГ, разделени според тежестта на техните изменения в ЗП. Определянето на стадия на заболяването е според периметричната находка и е базирано на класификацията на Hodapp-Parrish-Anderson.

- 80 очи на здрави индивиди
- 48 очи с очна хипертензия (ОХ)
- 74 очи с препериметрична глаукома (ППГ)
- 119 очи с начална
- 60 с развита
- 60 с напреднала периметрична глаукома (ПГ)

3.1.2. Включващите критерии на пациентите в отделните групи на настоящото проучване отговарят на изискванията на EGS (2014).

3.1.2.1. Включващи критерии при здравите лица:

- Липса на фамилна анамнеза и на рискови фактори за развитие на глаукома
- Зрителна острота 1.0
- Рефракционна грешка не повече от ±5dsph и ±2dcyl;
- Прозрачни очни среди, липса на други очни заболявания
- Липса на патологични промени в очните дъна, екскавация отговаряща на правилото ISNT, без асиметрия между двете очи
- ВОН под 21mmHg

- Поне две изследвания на зрителното поле без патологични промени

3.1.2.2.Включващи критерии при лицата е очна хипертензия:

- Зрителна острота 1.0
- Рефракционна грешка не повече от ±5dsph и ±2dcyl;
- Прозрачни очни среди, липса на други очни заболявания
- Липса на патологични промени в очните дъна, екскавация отговаряща на правилото ISNT, без асиметрия между двете очи
- ВОН >21mmHg без лечение при денонощно проследяване
- Поне две изследвания на зрителното поле без патологични промени
- Липса на други рискови фактори за развитие на глаукома

3.1.2.3.Включващи критерии на пациенти с препериметрична ПОЪГ:

- Максимално коригирана зрителна острота над 0.2
- Рефракционна грешка не повече от ±5dsph и ±2dcyl;
- Прозрачни очни среди, липса на други очни заболявания
- Гониоскопия - открит преднокамерен ъгъл
- ВОН над 21 mmHg
- Наличие на белези за глаукомна фундоскопска патология: асиметрия между двете папили >0.2 PD, вертикално елонгирана екскавация, изтъняване на невроретиналния пръстен обратно на правилото ISNT, дефекти в RNFL
- Поне две изследвания на зрителното поле без патологични промени

3.1.2.4.Критерии за включване при лицата е начална, развита и напреднала периметрична ПОЪГ:

- Максимално коригирана зрителна острота над 0.2
- Рефракционна грешка не повече от ±5dsph и ±2dcyl
- Прозрачни очни среди, липса на други очни заболявания
- Гониоскопия - открит преднокамерен ъгъл
- ВОН над 21 mmHg
- Наличие на белези за глаукомна фундоскопска патология: асиметрия между

двете папили >0.2 PD, вертикално елонгирана екскавация, изтъняване на невроретиналния пръстен обратно на правилото ISNT, хеморагия на ДЗН, дефекти в RNFL

- типична за глаукома периметрична находка

3.1.3. Изключващи критерии, при подбора на пациентите са:

- възраст под 50 г. и над 79 г.
- максимално коригирана зрителна острота под 0.2
- рефракционни нарушения извън интервала ±5dsph и ±2dcyl
- закритоъгълна и нормотензивна глаукома
- неглаукомни оптиконевропатии, диабетна ретинопатия
- макулна патология
- предхождаща хирургична интервенция, различна от катарактна екстракция с имплантация на вътреочна леща

3.1.4. Продължителност на клиничното проучване

Клиничното проучване се проведе за период от четири години - от 28.03.2011 г. до 28.03.2015 г.

3.1.5. Клинична база

Основната част от дейностите по клиничното проучване са проведени в I-во очно отделение на Клиника по очни болести в УМБАЛ „Александровска“ ЕАД и приемен кабинет към същото отделение - глаукомен кабинет. Единствено изследването на пациентите с ОСТ е извършено в ОЛЦ „Вижън“ ООД.

3.2. Методи на изследване

По своя дизайн настоящото клинично проучване е обсервационно и проспективно. От всички пациенти се изиска информирано съгласие за включването им в него, като предварително са запознати с естеството на изследването. При всички включени пациенти се извърши пълен офталмологичен преглед, в следната последователност (Приложение 1):

3.2.1. Анамнеза за общи и очни заболявания

3.2.2. Определяне на рефракция и максимално коригирана зрителна острота

3.2.3. Биомикроскопия

3.2.4. Контактна ултразвукова пахиметрия - извършена с автоматичен режим на апарата OcuScan RxP (Alcon, Forth Worth, Texas, USA).

3.2.5. Тонометрия по Goldmann - построяване на дневна крива на ВОН.

3.2.6. Индиректна гониоскопия - извършена с триогледална леща на Goldmann. За оценка на преднокамерния ъгъл бе приложена класификацията на Shaffer (1960 г.) със следните степени:

Цепковиден ъгъл - няма видим иридокорнеален контакт, но не могат да се видят структурите на иридокорнеалния ъгъл. Рискът от затваряне на ъгъла е много висок;

Степен 0 (0°) - съществува иридокорнеален контакт, но не могат да се видят структурите на иридокорнеалния ъгъл;

Степен I (10°) - много тесен ъгъл - вижда се само линията на Schwalbe. Има висок риск от затваряне на ъгъла;

Степен II (20°) - умерено тесен ъгъл - виждат се линията на Schwalbe и трабекулума, без склералната шпора. Възможно е, но е малко вероятно затваряне на ъгъла;

Степен III (20°- 35°) - открит камерен ъгъл - вижда се склералната шпора. Не е възможно затваряне на ъгъла;

Степен IV (35°- 45°) - широк камерен ъгъл - виждат се всички структури от линията на Schwalbe до цилиарната панделка. Не е възможно затваряне на ъгъла.

3.2.7. Индиректна фундусбиомикроскопия - използва се биомикроскоп и 90 dpt леща, при мидриаза.

3.2.8. Компютърна периметрия

При стандартизирани условия е проведена САП, SITA Standard 24-2 на HFA II (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA). В клиничното прочване са включени само достоверни периметрични изследвания - загуба на фиксация, фалшиво позитивни и фалшиво негативни резултати < 25%. Всеки пациент има поне две последователни компютърни периметрии с необходимата оптична корекция за близо, за потвърждение на

периметричната находка.

3.2.9. ОСТ

В настоящото клинично проучване е използван RTVue-100 (Optovue, Fremont, CA, USA), софтуерна версия 5.1.0.9. Изследването е проведено при стандартизирани условия и умерена медикаментозна мидриаза. Ганглийно-клетъчния комплекс и ретинния неврофибрилерен слой при всеки пациент е измерен последователно с двата различни протокола на апарата - GCC map и ONH map (RNFL) в един и същи ден (Приложение 2). В проучването се включиха само изследвания с високо качество (SSI >50). Принципът на работа на апарата е описан подробно в литературния обзор (глава 1.5. Оптична кохерентна томография).

Използваният оптичен кохерентен томограф (RTVue-100) е SD-OCT със скорост на сканиране 26 000 A-scans/sec, разделителна способност 5 μm и дължина на вълната 840 nm. Протоколът за GCC измерва дебелината на вътрешните три слоя на ретината в макулата. Той е разработен за диагностика на глаукома, трае 0.6 sec и обхваща 15 000 точки. Той включва 15 вертикални линейни скана и един хоризонтален на площ от 7 mm^2, като центърът е 1 mm теморално от фовеята. Параметрите от картата на GCC са: AvgGCC (средната дебелина на GCC за цялата измервана площ); SupGCC (средната дебелина на GCC за зоната над хоризонталния меридиан); InfGCC (средната дебелина на GCC за зоната под хоризонталния меридиан); FLV (focal loss volume - отразява общия обем на статистически значимите загуби за цялата измервана площ в %); GLV (glaobal loss volume - отразява общия обем на всяка загуба на дебелина за цялата измервана площ в %).

RNFL 3.45 е по-стар протокол, изполсван и при TD-OCT. Той е зависим от субективната оценка на оператора за определяне на границите на зрителния нерв и правилното центриране. Това може да стане източник на грешки. Измерването на RNFL, като част от протокола за диска на зрителния нерв (ONH map) е по-точно [28, 29]. Програмата ONH map е създадена за измерване, както на неврофибрилерния слой, така и за характеристиките на ДЗН. Тук данните от сканирането на диска и съпоставката им с данните от триизмерното изображение (3D-disk reference) дават възможност за автоматично определяне границите на зрителния нерв и центриране му. Така измерваният RNFL във всични посоки е на еднакво отстояние от ръба на диска.

Програмата ONH map, както бе посочено, е създадена за измерване, както на невроφибрилерния слой, така и на ДЗН. Правят се 13 циркулярни скана около папилата с диаметър от 1.3 до 4.9 mm и след анализ се изготвя карта на дебелината на RNFL в този участък. Следват 12 радиални скана с дължина 3.7 mm за определяне границите на ДЗН и неговите структурни параметри. При тази програма автоматично се определяне центъра на ДЗН и неговите граници, като се използват и данните от триизмерното изображение на ДЗН (3D-disk reference). Това повишава точността на измерването. При повторно сканиране центъра ще съвпада и отстоянието на измерваните точки от него ще е еднакво, т.е. ще се сканират едни и същи участъци от очното дъно при всяко посещение на пациента. Това води до висока възпроизводимост на измерванията (SD < 2.5 μm) и подобрява чувствителността и специфичността на метода за регистриране на прогресия. Измереният AvgRNFL отразява средната дебелина на слоя на 360º около ДЗН, SupRNFL - за горните 180º, а InfRNFL - за долните.

3.2.10. Статистически методи

Обработката на получените резултати е направена със софтуерна версия 17.0 на статистически пакет SPSS (SPSS, Inc, Ghicago, IL, USA). За графичен анализ и онагледяване на изучаваните явления с таблици, графики и хистограми е използвана програмата Microsoft Excel и Microsoft Word (MS Office 2007).

3.2.10.1 Описателна статистика

Тестът на Колмогоров-Смирнов определя нормално ли е разпределението на изследваните променливи. Определянето на средна аритметична стойност и стандартно отклонение може да се изчислят само ако разпределението на изследваните променливи в една извадка е нормално.

Средната аритметична стойност се изчислява като се сумират всички стойности на променливата и се разделят на техния брой. Стандартното отклонение е израз на средното отклонение на отделните наблюдения от средната им стойност и се определя посредством квадратно осредняване на отклоненията.

3.2.10.2. Дисперсионен анализ - Analysis of variance (ANOVA)

С дисперсионния анализ се установява дали определени факторни променливи от категориен тип предизвикват систематична вариация в дадена променлива от количествен тип. Еднофакторният дисперсионен анализ проверява хипотеза за наличие или отсъствие на статистически валидна зависимост между една зависима количествена променлива (Y) и една независима категорийна променлива (X). Формират определен брой групи на променливата Y и се изчисляват средните ѝ стойности за отделните групи. Разликите между средните стойности в различните категории (групи) определят дали съществува или отсъства факторно влияние. При статистически значими различия в средните стойности между групите се приема, че Y зависи от X. При две или повече независими променливи от категориен тип се прави многофакторен анализ. С помощта на дисперсионния анализ се установява зависимост, но не може да се определи точно нейната степен. Това се определя по нататък чрез корелационния анализ.

3.2.10.3. Корелационен анализ

Корелационният анализ показва степента на връзката между изследваните показатели (количествени променливи). Чрез него се установява дали между явленията съществува статистически значима връзка, определя се нейната сила и каква част от измененията в зависимата променлива (Y) се обуславят от настъпилите промени в независимата променлива (X). Корелациите могат да единични или множествени (в зависимост от броя на изследваните фактори) и положителни или отрицателни.

Силата на проявление на зависимостта на Y от X се измерва чрез коефицент или индекс на корелация. Коефициентът на линейна корелация (коефицент на Пирсън - r) се прилага когато зависимостта е линейна. Стойностите на коефициента са в границите от 0 до +1 (при положителна корелация) и от 0 до -1 (при отрицателна). При стойност близка до нулата липсва връзка между двете променливи, а при стойности, близки до ±1, корелационните зависимости са силно изразени. При нелинейна зависимост се използва индекс на корелация (i). Коефициентът на детерминация (R^2) се използва за по-пълно характеризиране на силата на статистическите зависимости. Той показва какъв процент от настъпилите изменения в Y се обуславят от промените в X. Той е равен на квадрата от

стойността на корелационния коефицент на Пирсън и показва какъв процент от настъпилите промени в Y се обуславят от изменения в X.

3.2.10.4. Регресионен анализ

Основна задача на регресионният анализ е създаване на регресионни модели на статистически значимости между количествените променливи. Основната задача на регресионния анализ е създаването на регресионни модели на статистически зависимости между количествени променливи. Те се използват както за по-пълна оценка на силата на факторните въздействия, така и за предвиждане на стойностите на зависимата променлива (Y) при зададено значение на факторната променлива (X). Регресионните модели биват единични (еднофакторни) и множествени (многофакторни) в зависимост от броя на включените фактори, а според формата си - линейни и нелинейни. При направените единични (еднофакторни) линейни модели с Y (зависима променлива) са означени MD или PSD, а с X (факторна променлива) - един от изследваните ОСТ параметри. Регресионната линия е теоритичен израз на зависимостта на Y от X и съответното ѝ математическо уравнение се нарича регресионно уравнение ($Y=b_0+b_1X$).

3.2.10.5. ROC анализ

ROC анализът (Receiver Operating Characteristic Analysis) се използва за определяне диагностичните възможности на изследваните ОСТ показатели. Той е приложен за всеки показател във всяка от изследваните групи по отделно, като стойностите им се сравняват с тези на контролната група. Способността му да разделя болни от здрави очи, т.е. да диагностицира правилно, се определя по големината на площта под кривата - Area Under Receiver Operating Characteristic Curve (AUROC). За да се изчисли AUROC първо се определят чувствителността и специфичността на показателя.

Чувствителността характеризира способността на метода при наличие на заболяване да определя правилно болните индивиди като болни.

$$\text{Чувствителност} = \frac{\text{Истински положителни}}{\text{Истински положителни + Фалшиво отрицателни}}$$

Специфичността характеризира способността на метода при отсъствие на заболяване да определя правилно здравите индивиди, като здрави.

$$\text{Специфичност} = \frac{\text{Истински отрицателни}}{\text{Истински отрицателни + Фалшиво положителни}}$$

AUROC със стойност 1.0 за даден показател представя неговата най-висока диагностична точност и дискриминационна възможност между здрави и болни. AUROC равна и по-ниска от 0.5 говори, че неговия потенциал за диагностика е слаб и е без клинично значение. От ROC кривите се намират и отрязващите (cut-off) стойности на показателите, т.е. стойностите, които с най-голяма вероятност класират наблюдаваните очи като глаукомни или здрави. Тези стойности се намират в точката от ROC кривата, която е най-близко до горния ляв ъгъл на графиката.

Глава IV

Резултати

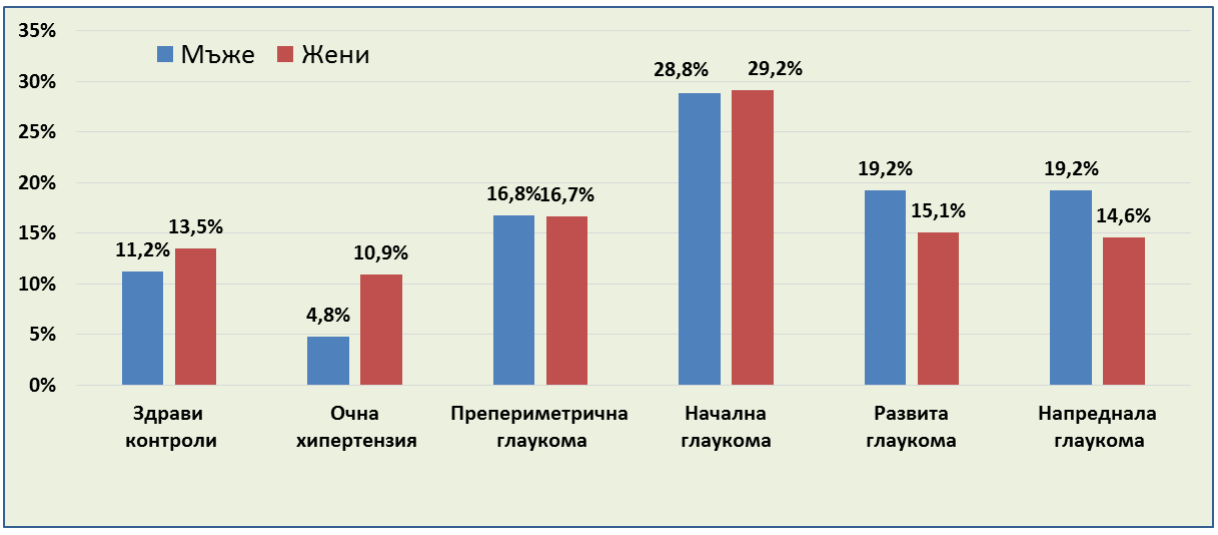
4.1. Описателна статистика

4.1.1. Възрастово-полова структура

В настоящото клинично проучване са включени общо 441 очи на 318 лица (на възраст от 50 до 79 години), като от тях 125 са мъже и 193 са жени (Табл. 4.1.1.1.). Те са разпределени в шест групи както следва:

1. Контролна група здрави доброволци
2. Очна хипертензия (ОХ)
3. Препериметрична глаукома (ППГ)
4. Начална периметрично доказана ПОЪГ
5. Развита периметрично доказана ПОЪГ
6. Напреднала периметрично доказана ПОЪГ

За всяка от шестте групи се провери наличието статистически значима връзка между пола и групата заболяване (Фиг. 4.1.1.1). Подобна връзка не се установи - $X^2(5)=5.43$, $p=0.366$.



Фиг. 4.1.1.1. Пол и група заболяване

Табл. 4.1.1.1. Разпределение на пациентите по възраст и пол

Група	Пол	N	Възраст			
			Mean	SD	Min	Max
Здрави контроли	Мъже	14	59,6	9,3	50,0	79,0
	Жени	26	60,1	7,1	50,0	77,0
	Общо	40	59,9	7,8	50,0	79,0
Очна хипертензия	Мъже	6	60,0	8,0	52,0	70,0
	Жени	21	62,8	7,7	51,0	76,0
	Общо	27	62,1	7,7	51,0	76,0
Препериметрична глаукома	Мъже	21	65,0	9,3	50,0	79,0
	Жени	32	65,3	8,7	50,0	79,0
	Общо	53	65,2	8,9	50,0	79,0
Начална глаукома	Мъже	36	68,3	8,5	50,0	79,0
	Жени	56	67,0	8,8	50,0	79,0
	Общо	92	67,5	8,7	50,0	79,0
Развита глаукома	Мъже	24	71,0	7,6	57,0	79,0
	Жени	28	67,4	9,1	50,0	79,0
	Общо	52	69,1	8,6	50,0	79,0
Напреднала глаукома	Мъже	24	69,6	9,4	50,0	79,0
	Жени	29	67,8	9,1	50,0	79,0
	Общо	53	68,6	9,2	50,0	79,0

4.1.2. Средна аритметична стойност и стандартно отклонение

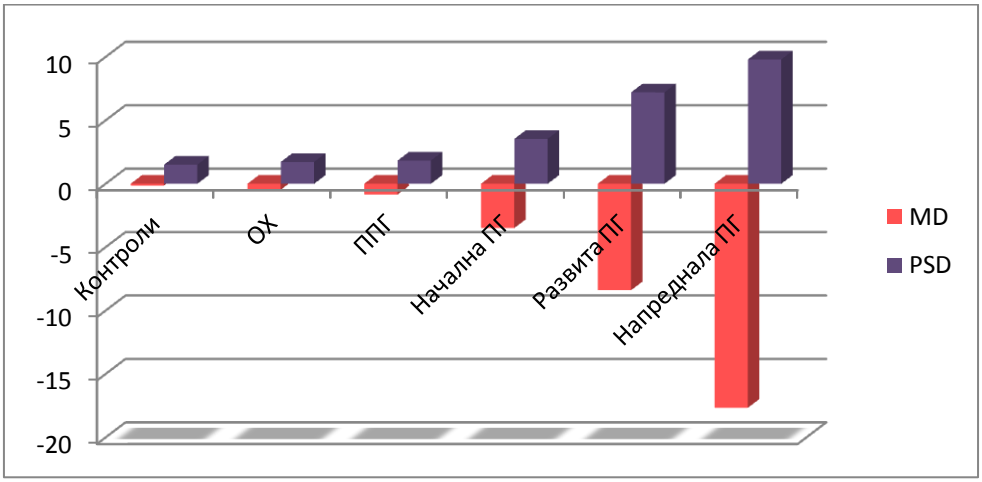
Направи се теста на Колмогоров-Смирнов за проверка нормалното рзпределение на променливата. Установи се нормално разпределение на стойностите на изследваните показатели ($p<0.001$), което позволи да се продължи със статистическата обработка на резултатите. Изчисли се средна аритметична стойност и стандартно отклонение за всеки показател в шестте групи (Приложение 3). Те са представени на таблица 4.1.2.1.

Табл. 4.1.2.1. Описателна статистика.

	Контролна група		ОХ		ППГ		Начална глаукома		Развита глаукома		Напреднала глаукома	
	Mean	SD	**Mean**	SD	**Mean**	SD	**Mean**	SD	**Mean**	SD	**Mean**	SD
MD	**-0,14**	1,02	**-0,47**	1,26	**-0,85**	1,34	**-3,49**	1,26	**-8,39**	1,81	**-17,66**	4,05
PSD	**1,50**	0,33	**1,72**	0,46	**1,83**	0,43	**3,54**	1,36	**7,21**	2,47	**9,80**	2,28
AvgGCC µm	**104,1**	4,6	**94,8**	5,4	**88,7**	6,9	**84,9**	8,2	**76,5**	6,9	**71,1**	7,9
SupGCC µm	**103,4**	4,9	**95,0**	5,3	**88,3**	6,8	**85,7**	8,8	**78,1**	9,0	**72,0**	9,1
InfGCC µm	**104,8**	5,1	**94,5**	6,2	**89,0**	7,6	**83,5**	12,1	**75,1**	8,9	**70,5**	9,8
FLV %	**0,47**	0,44	**1,77**	1,73	**3,30**	2,64	**5,07**	3,01	**7,34**	3,85	**8,97**	3,30
GVL %	**0,96**	0,94	**4,85**	3,44	**9,41**	4,95	**13,05**	6,83	**20,06**	6,65	**25,33**	7,53
AvgRNFL µm	**109,7**	7,2	**101,8**	8,0	**93,6**	7,6	**88,7**	9,4	**78,8**	11,1	**68,7**	9,1
SupRNFL µm	**109,1**	7,6	**101,3**	9,0	**92,1**	8,7	**88,5**	11,0	**79,5**	12,1	**68,7**	9,8
InfRNFL µm	**110,5**	8,9	**102,2**	8,4	**95,3**	9,8	**88,8**	11,5	**78,1**	12,2	**68,7**	9,7

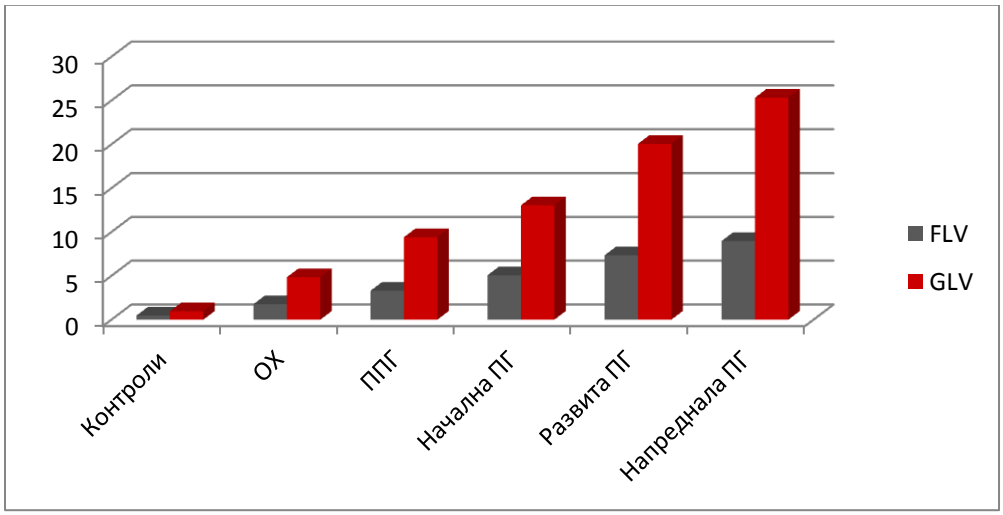
Дебелината на GCC и RNFL е най-голяма при контролната група. От таблицата се вижда, че с увеличаване на периметричните промени, от групата с ОХ и ППГ към напреднала ПГ, дебелината на тези слоеве намалява. Обратна е зависимостта при GLV и FLV, където говорим за процент загуба от дебелината и техните стойности нарастват с напредване на заболяването.

Фиг. 4.1.2.1. Средни стойности на MD и PSD по групи.

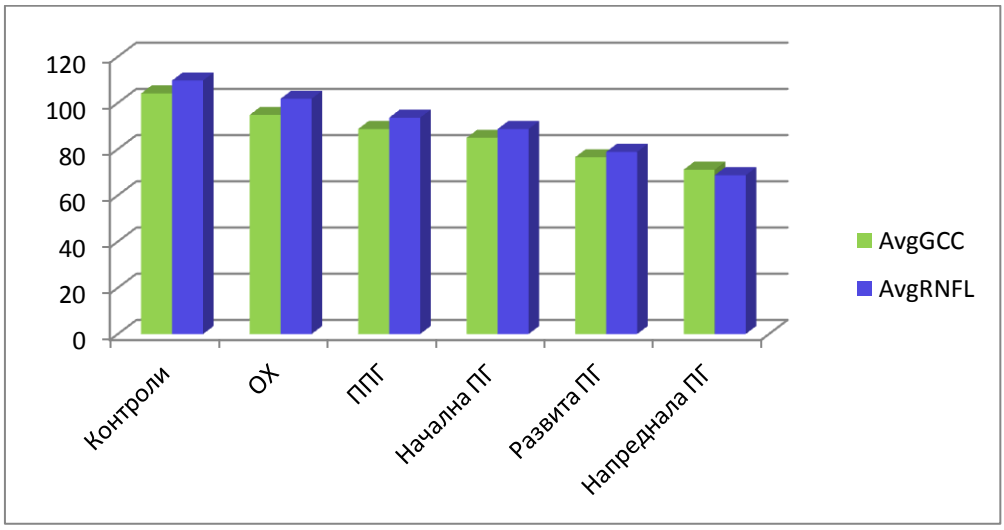


4.2. Дисперсионен анализ

Чрез проведения дисперсионен анализ се потърси при кои от изследваните параметри има статистически значими междугрупови различия. Направени са подвойкови сравнения с ANOVA анализ ($p<0.001$). Установи се наличието на статистически значима междугрупова разлика в изследваните ОСТ параметри (Приложение 4) (Фиг. 4.2.1 и Фиг. 4.2.2). Това показва наличието на сигнификантна промяна в стойностите на тези параметри в зависимост от фактора група, т.е. тежестта на заболяването.



Фиг. 4.2.1. Сравнени средните стойности на FLV и GLV между шестте групи.



Фиг. 4.2.2. Сравнени средните стойности на AvgGCC и AvgRNFL между шестте групи.

Възрастта се различава значимо между отделните групи F (5; 311) = 8.06), p<0.001. Поради това се наложи да направим analysis of covariance (ANCOVA) за контрол на възрастта, при който кавариатата е възрастта (Приложение 5). Преизчислиха се средните стойности с контрол на възрастта. Изчисли се влиянието на възрастта и анализът показа, че въпреки това, междугруповата разликата в стойностите на изследваните ОСТ показатели е статистически значима (p<0.001).

С помощта на дисперсионния анализ се установява зависимост, но не може да се определи точно нейната степен. Това се извършва по нататък чрез корелационния анализ.

4.3. Корелационен анализ

Корелационният анализ показва степента на връзката между изследваните показатели. Определи се корелационната връзка между изследваните ОСТ параметри от двете карти (GCC map и RNFL) и глобалните индекси MD и PSD от изследването на зрителното поле. При статистически значимите корелации се изчиски коефициент на Пирсън (r). Установи се статистически значима и добра корелация между периметричните промени и ОСТ параметри, като най-висока тя е за GLV и AvgRNFL, с коефициент на Пирсън с абсолютна стойност съответно r=0,675 и r=0,696 за MD и r=0,663 и r=0,654 за PSD (Табл. 4.3.1).

Табл. 4.3.1. Корелационна връзка (r) между ОСТ параметрите и глобалните индекси MD и PSD.

		FLV	**GLV**	**AvgGCC**	**AvgRNFL**
MD	r	-0,551	-0,675	0,657	0,696
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	N	361	361	361	361
PSD	r	0,607	0,663	-0,637	-0,654
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	N	361	361	361	361

Определи се и корелационната връзка между AvgGCC и AvgRNFL в отделните групи. Установи се статистически значима умерена до висока корелация между двата параметъра, засилваща се с напредването на глаукомните изменения (Табл. 4.3.2).

Табл. 4.3.2. Корелационна връзка (r) между AvgGCC и AvgRNFL.

AvgGCC ↔ AvgRNFL			
Group	r	p	N
Здрави контроли	0,524	<0,001	80
Очна хипертензия	0,566	<0,001	48
Препериметрична глаукома	0,669	<0,001	74
Начална глаукома	0,644	<0,001	119
Развита глаукома	0,643	<0,001	60
Напреднала глаукома	0,755	<0,001	60

4.4. Регресионен анализ

Основна задача на регресионният анализ е създаване на регресионни модели на статистически значимости между количествените променливи. Те биват единични (еднофакторни) и множествени (многофакторни) в зависимост от броя на включените фактори, а според формата си - линейни и нелинейни.

4.4.1. Единични линейни модели

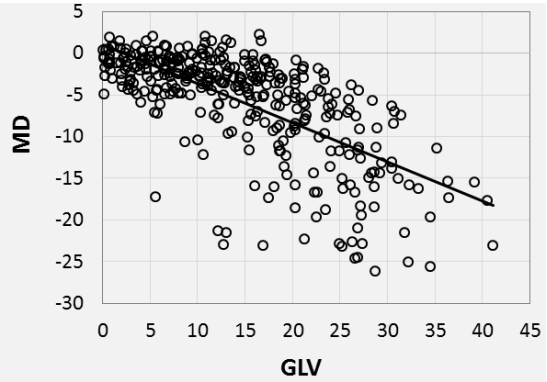
При направените единични (еднофакторни) линейни модели ($Y=b_0+b_1X$) с Y (зависима променлива) са означени MD или PSD, а с X (факторна променлива) - един от изследваните OCT параметри. Резултатите са представени на таблица 4.4.1.1, където F е критерий за проверка на адекватността на модела, t е критерий за проверка на значимостта на регресионните коефициенти, а R^2 - коефициент на детерминация.

Табл. 4.4.1.1. Единични линейни модели и коефициент на детерминация (R^2).

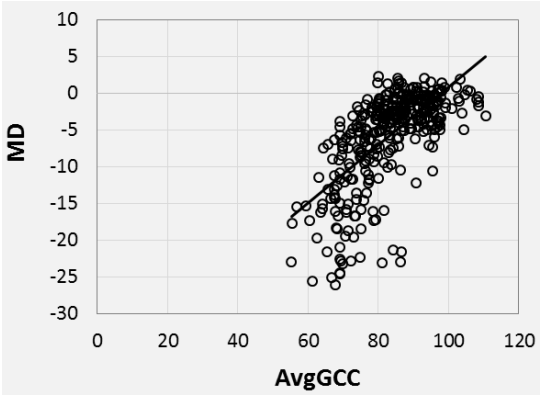
Зависима променлива	**Фактор**	**F**	**p**	**Коефициенти**		**t**	**p**	**R^2**
MD	FLV	156,82	<0,001	b_1	-0,912	-12,52	<0,001	0,304
				b_0	-0,888	-1,99	0,042	
	GLV	301,00	<0,001	b_1	-0,470	-17,35	<0,001	0,456
				b_0	1,059	2,30	0,022	
	AvgGCC	273,06	<0,001	b_1	0,393	16,52	<0,001	0,432
				b_0	-38,433	-19,26	<0,001	
	AvgRNFL	337,70	<0,001	b_1	0,319	18,38	<0,001	0,485
				b_0	-33,262	-21,92	<0,001	
PSD	FLV	209,90	<0,001	b_1	0,536	14,49	<0,001	0,369
				b_0	1,762	7,32	<0,001	
	GLV	281,19	<0,001	b_1	0,246	16,77	<0,001	0,439
				b_0	1,053	4,22	<0,001	
	AvgGCC	245,56	<0,001	b_1	-0,203	-15,67	<0,001	0,406
				b_0	21,507	19,77	<0,001	
	AvgRNFL	268,36	<0,001	b_1	-0,160	-16,38	<0,001	0,428
				b_0	18,391	21,57	<0,001	

Коефициентът на детерминация (R^2) се използва за по-пълно характеризиране на силата на статистическите зависимости. Той показва какъв процент от настъпилите изменения в Y се обуславят от промените в X. В настоящото изследване коефициентът на детерминация между MD и GLV е 0,456, което показва, че 45,6 % от промените в MD се предопределят от настъпилите промени в GLV. За AvgGCC и AvgRNFL R^2 е съответно 0,432 и 0,485. Това означава, че съответно 43,2 % и 48,5 % от измененията в глобалният индекс MD се обуславят от тези два OCT параметъра. Върху PSD отново най-голямо влияние оказват GLV и AvgRNFL (респективно 43,9 и 42,8 %), следвани от AvgGCC (40,6 %).

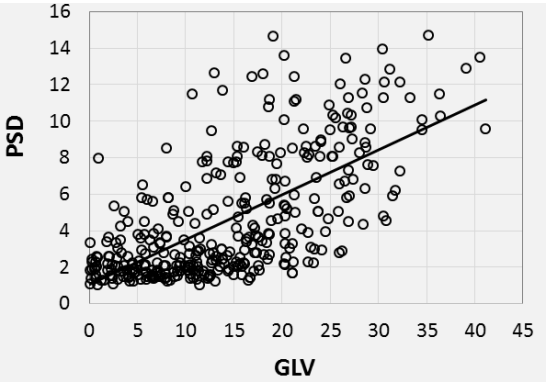
Регресионното уравнение за всеки показател може да се представи с регресионен модел. На фигура 4.4.1.1 и фигура 4.4.1.2 са представени регресионните модели на GLV AvgGCC, онагледяваши връзката им с глобалния индекс MD, а на фигура 4.4.1.3 и 4.4.1.4 - с PSD.



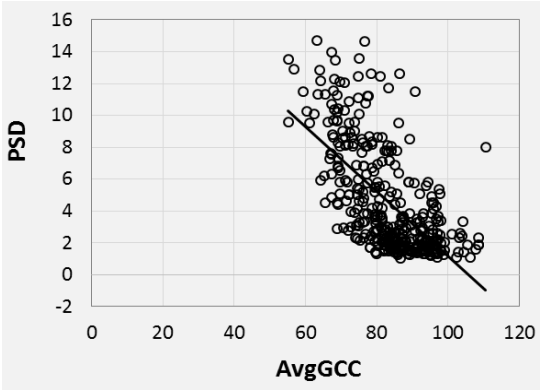
Фиг. 4.4.1.1. Регресионен модел GLV с MD.



Фиг. 4.4.1.2. Регресионен модел AvgGCC с MD.



Фиг. 4.4.1.3. Регресионен модел GLV с PSD.



Фиг. 4.4.1.4. Регресионен модел AvgGCC с PSD.

4.4.2. Множествени линейни модели

При направените множествена (многофакторна) регресия (стъпкова процедура) ($Y=b_0+b_1X_1+b_2X_2+\ldots+b_nX_n$) с Y (зависимата променлива) са означени MD или PSD, а с X_1,

$X_{2,...}X_n$ (факторните променливи) - няколко от изследваните ОСТ параметри. Резултатите за най-значимите корелации са представени на таблица 4.4.1.2, където отново F е критерий за проверка на адекватността на модела, t е критерий за проверка на значимостта на регресионните коефициенти, а R^2 – коефициент на детерминация.

Табл. 4.4.1.2. Множествени линейни модели и коефициент на детерминация (R^2).

Зависима променлива	**Фактор**	**F**	**p**	**Коефициенти**	**t**	**P**	**R^2**
MD	GLV	188,31	<0,001	0,200	6,45	<0,001	0,513
	AvgRNFL			-0,214	-4,53	<0,001	
	constant			-19,954	-6,07	<0,001	
PSD	GLV	113,42	<0,001	0,071	2,12	0,034	0,488
	AvgRNFL			-0,084	-4,96	<0,001	
	constant			9,841	5,46	<0,001	

Чрез множествена регресия са изследвани двете факторни променливи (X) GLV AvgRNFL, които обуславят в най-висока степен промените в MD и PSD. Резултатите показват, че когато има изменения в тези два ОСТ параметъра, съвместното им влияние върху глобалните индекси е по-голямо, отколкото поотделно.

4.5. ROC анализ I

ROC анализът (Receiver Operating Characteristic Analysis) е използван за определяне диагностичните възможности на изследваните ОСТ показатели. Той е приложен за всеки показател във всяка от изследваните групи поотделно, като стойностите им се сравняват с тези на контролната група (Приложение 6). Способността му да разделя болни от здрави очи, т.е. да диагностицира правилно, се определя по големината на площта под кривата - Area Under Receiver Operating Characteristic Curve (AUROC).

4.5.1. Чувствителност и специфичност

За да се изчисли AUROC първо се определят чувствителността и специфичността на показателя. На таблица 4.5.1.1 те са отразени за всяка група по отделно.

В групата с ОХ най-висока чувствителност и специфичност се установи при GLV, AvgGCC и InfGCC (над 81%), а най-ниска - за RNFL параметрите (между 65% и 71%). В групата с ППГ най-високи те са за GLV, AvgGCC, SupGCC (над 90%), а най-ниски - за InfRNFL (около 80%). При ПГ най-висока чувствителност и специфичност в ранната ПГ има GLV, AvgGCC (над 92%), в развитата - GLV (100%), следван от AvgGCC (98%), а в напредналата - за за всички RNFL параметри те достигат 100%.

Табл. 4.5.1.1. Чувствителност и специфичност на параметрите от картата на GCC и RNFL.

	Здрави vs ОХ		**Здрави vs ППГ**		**Здрави vs Начална ПГ**		**Здрави vs Развита ПГ**		**Здрави vs Напреднала ПГ**	
Показател	**Чувств.**	**Специф.**	**Чувств.**	**Специф.**	**Чувств.**	**Специф.**	**Чувств.**	**Специф.**	**Чувств.**	**Специф.**
FLV	0,667	0,700	0,838	0,838	0,916	0,850	0,967	0,988	1,000	0,988
GLV	**0,813**	**0,813**	**0,919**	**0,938**	**0,950**	**0,938**	**1,000**	**1,000**	1,000	1,000
AvgGCC	**0,875**	**0,854**	**0,913**	**0,905**	**0,925**	**0,950**	**0,988**	**0,983**	1,000	0,983
SupGCC	0,775	0,729	**0,900**	**0,932**	0,900	0,916	0,988	0,967	0,988	0,983
InfGCC	**0,838**	**0,833**	0,900	0,892	0,938	0,916	0,975	0,967	1,000	0,967
AvgRNFL	0,700	0,688	0,863	0,851	0,888	0,882	0,988	0,933	**1,000**	**1,000**
SupRNFL	0,650	0,646	0,838	0,838	0,900	0,891	1,000	0,933	**1,000**	**1,000**
InfRNFL	0,713	0,708	0,813	0,797	0,900	0,866	0,925	0,900	**1,000**	**1,000**

4.5.2. Вероятностни коефициенти

От стойностите за чувствителност и специфичност се определиха позитивните и негативни вероятностни коефициенти (positive likelihood ratio (PLR) и negaitive likelihood ratio (NLR)) (Табл. 4.5.2.1. и 4.5.2.2). Когато резултатът от изследването е положителен и PLR е близо до или над 10, това показва много висока вероятност за наличие на

заболяване. Обратно, когато резултатът е отрицателен, NLR < 0,1, това говори за голяма вероянност пациентът наистина да е здрав. От представените резултати на таблица 4.5.2.1 стойностите на PLR за GLV, AvgGCC при ППГ и начална ПГ са над 10. В другите две групи ПГ PLR очаквано нараства значително.

Табл. 4.5.2.1. Positive likelihood ratio (PLR) за ОХ, ППГ и трите групи ПГ.

	ОХ	**ППГ**	**Начална глаукома**	**Развита глаукома**	**Напреднала Глаукома**
Показател	**PLR**	**PLR**	**PLR**	**PLR**	**PLR**
FLV	2,222	5,073	6,106	77,333	80,000
GLV	4,333	12,252	15,193	-	-
AvgGCC	6,833	10,347	12,661	78,667	-
SupGCC	3,241	9,324	9,16	77,333	78,667
InfGCC	5,128	8,919	14,655	38,667	-
AvgRNFL	2,292	6,192	7,843	74,667	-
SupRNFL	1,845	5,156	8,908	-	-
InfRNFL	2,464	4,252	8,655	12	-

Табл. 4.5.2.2. Negative likelihood ratio (NLR) за ОХ, ППГ и трите групи ПГ.

	ОХ	**ППГ**	**Начална глаукома**	**Развита глаукома**	**Напреднала Глаукома**
Показател	**NLR**	**NLR**	**NLR**	**NLR**	**NLR**
FLV	0,476	0,21	0,099	0,034	-
GLV	0,231	0,088	0,054	-	-
AvgGCC	0,167	0,104	0,055	0,017	0,017
SupGCC	0,349	0,075	0,093	0,034	0,017
InfGCC	0,199	0,12	0,09	0,034	0,033
AvgRNFL	0,446	0,172	0,133	0,068	-
SupRNFL	0,545	0,194	0,121	0,067	-
InfRNFL	0,409	0,249	0,149	0,108	-

Свидетелство за високата достоверност на метода са и ниските стойности на NLR, които достигат стойност под 0,1 (за GLV и SupGCC) още в групата с ППГ и под 0,06 (за GLV и AvgGCC) при начални глаукомни изменения. (Табл. 4.5.2.2). При развита и напреднала ПГ, NLR, като вероятностен коефициент пациентът да е здрав, очаквано е с много по-ниски стойности.

4.5.3. Площ под кривата (AUROC) и ROC криви

Диагностичните възможности на параметрите от картите на GCC и RNFL са сравнени с ROC анализ, определени са стойностите на площта под кривата (AUROC или AUC) и са построени ROC криви за всеки един от тях (Табл. 4.5.3.1). AUC със стойност 1.0 за даден показател представя неговата най-висока диагностична точност и дискриминационна възможност между здрави и болни. AUC равна и по-ниска от 0.5 говори, че неговия потенциал за диагностика е слаб и е без клинично значение.

Табл. 4.5.3.1. Сравнение на диагностичните възможности (площ под кривата - AUC) на GCC и RNFL за ОХ, ППГ и трите групи ПГ.

	ОХ	**ППГ**	**Начална глаукома**	**Развита глаукома**	**Напреднала Глаукома**
Показател	**AUC**	**AUC**	**AUC**	**AUC**	**AUC**
FLV	0,764	0,902	0,946	0,992	1,000
GLV	0,875	0,941	0,975	1,000	1,000
AvgGCC	0,896	0,947	0,976	0,999	0,999
SupGCC	0,870	0,953	0,964	0,997	0,987
InfGCC	0,891	0,939	0,969	0,995	0,994
AvgRNFL	0,779	0,943	0,958	0,980	1,000
SupRNFL	0,746	0,924	0,930	0,976	1,000
InfRNFL	0,758	0,889	0,929	0,969	1,000

При този анализ всяка група е сравнена с контролната. С най-висок диагностичен потенциал в групата с ОХ са AvgGCC (0,896), InfGCC (0,891) и GLV (0,875), а при ППГ - SupGCC (0,953) AvgGCC (0,947), следвани от AvgRNFL (0,943) и GLV (0,941). Най-ниска диагностична способност се установи за SupRNFL и InfRNFL (респ. 0,746 и 0,758) при ОХ, а при ППГ - InfRNFL (0,889) и FLV (0,902).

При трите групи с периметрично доказана глаукома малката разлика в диагностичния потенциал между GCC и RNFL намалява. С най-добри диагностични възможности при начална и развита ПГ е GLV (съответно 0,975 и 1,000) и AvgGCC (съответно 0,976 и 0,999), а за напреднала - AvgRNFL и InfRNFL (1,000). Най-ниска диагностична точност при начална глаукома има InfRNFL (0,908), докато при развита ПГ има SupRNFL (0,980), а при напреднала - SupGCC (0,987).

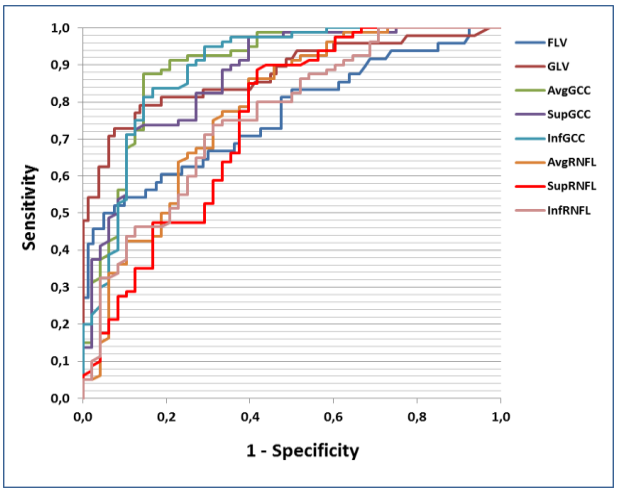
Стойностите на AUROC определят диагностичния потенциал на ганглийно-клетъчния комплекс като по-висок от този на невробрилерния слой в групите с ОХ, ППГ и начална глаукома и обратно при напреднала глаукома. Тези разлики в диагностичните възможности на GCC и RNFL са статистически значими ($p<0,05$) само в групата с ОХ и липсва статистически значима разлика в останалите изследваните групи (Табл. 4.5.3.2).

Табл. 4.5.3.2. Сравнение на диагностичните възможности на GCC и RNFL

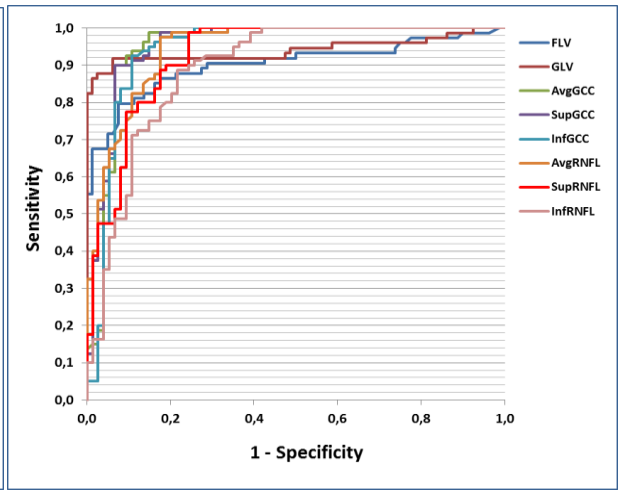
Сравнения на AUC		**ОХ**	**ППГ**	**Начална глаукома**	**Развита глаукома**	**Напреднала глаукома**
		p	p	p	p	P
AvgGCC	AvgRNFL	**0,031**	0,888	0,276	0,103	0,432
SupGCC	SupRNFL	**0,032**	0,305	0,129	0,111	0,370
InfGCC	InfRNFL	**0,015**	0,163	0,064	0,091	0,219

От стойностите на площта под кривата за всеки параметър се построиха ROC криви по групи, където на графиката са представени кривите на всички изследвани ОСТ показатели в дадената група. Графичното им представяне по този начин онагледява вътрегруповата разлика в стойностите на AUROC за различните ОСТ параметри (Фиг. 4.5.3.1 - 4.5.3.5).

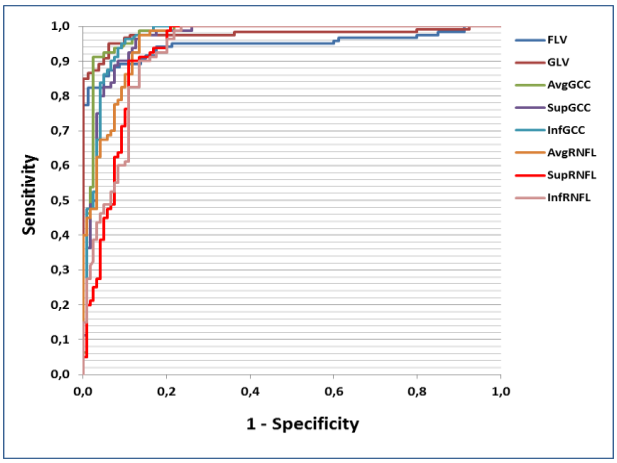
ROC криви по групи:



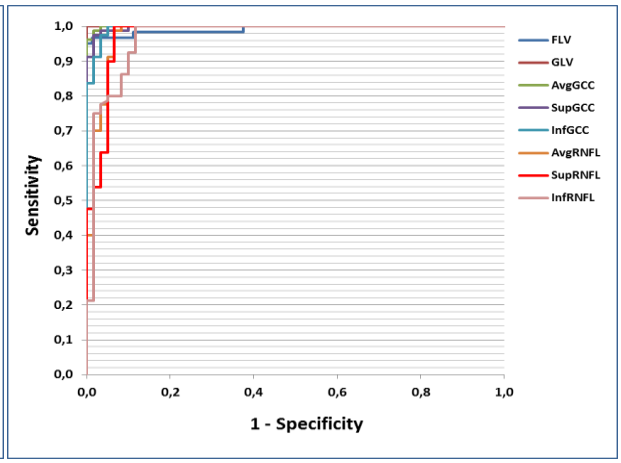
Фиг. 4.5.3.1. ОХ



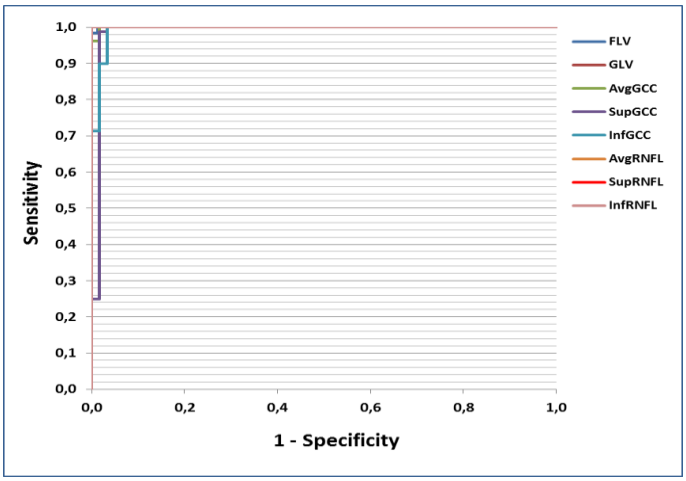
Фиг. 4.5.3.2. ППГ



Фиг. 4.5.3.3. Начална ПГ



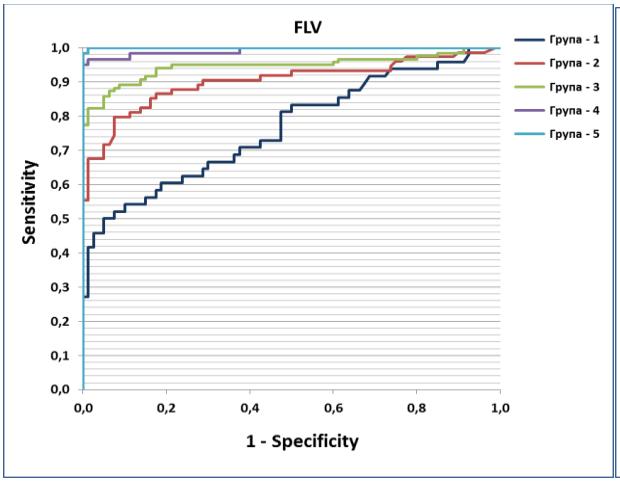
Фиг. 4.5.3.4 Развита ПГ



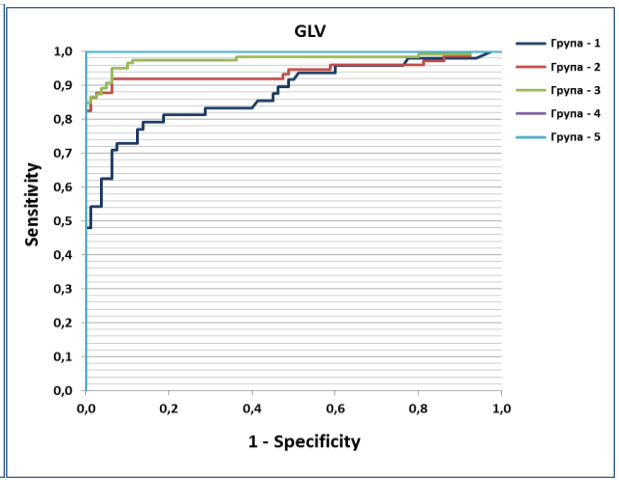
Фиг. 4.5.3.5. Напреднала ПГ

От стойностите на площта под кривата за всеки параметър се построиха ROC кривите, като на всяка графика са представени кривите на един и същи показател, но за всички групи (Фиг. 4.5.3.6 - 4.5.3.13). Графичното им представяне по този начин онагледява междугруповата им разлика (група 1 е ОХ, 2 е ППГ, а 3,4, и 5 са съответно начална, развита и напреднала ПГ).

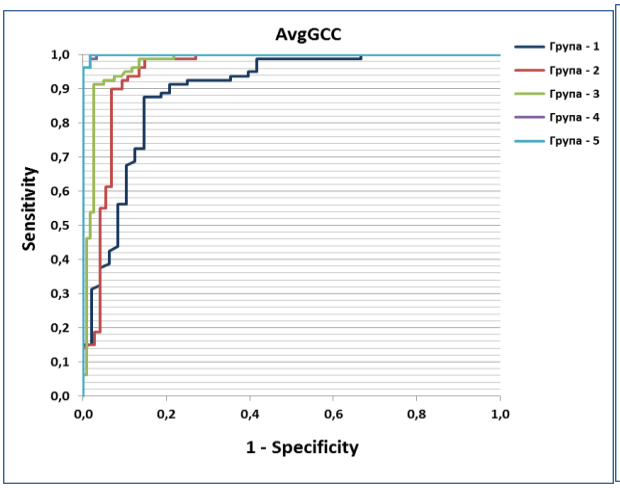
ROC криви по показатели:



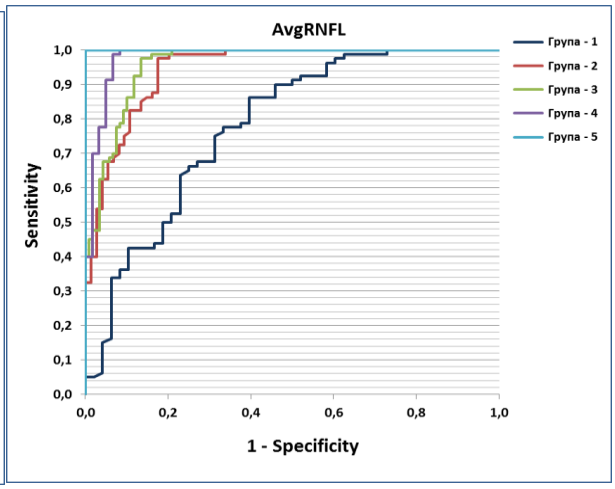
Фиг. 4.5.3.6. FLV



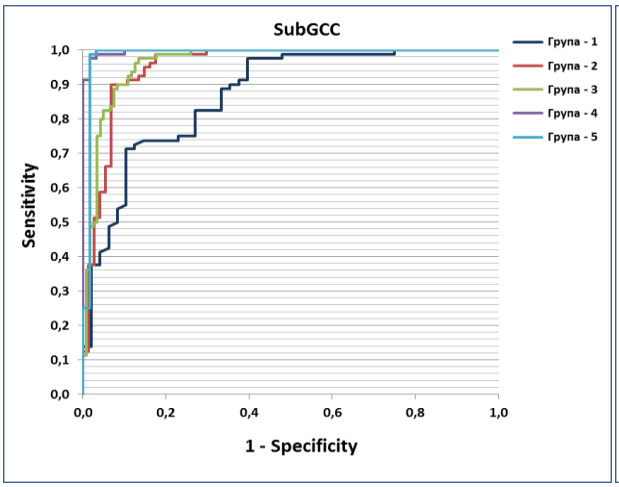
Фиг. 4.5.3.7. GLV



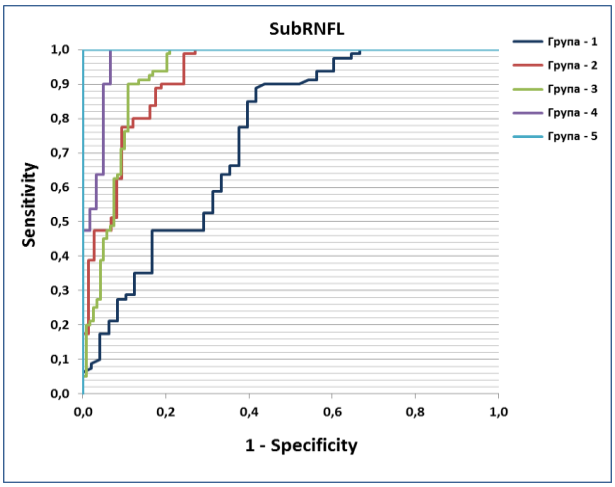
Фиг. 4.5.3.8. AvgGCC



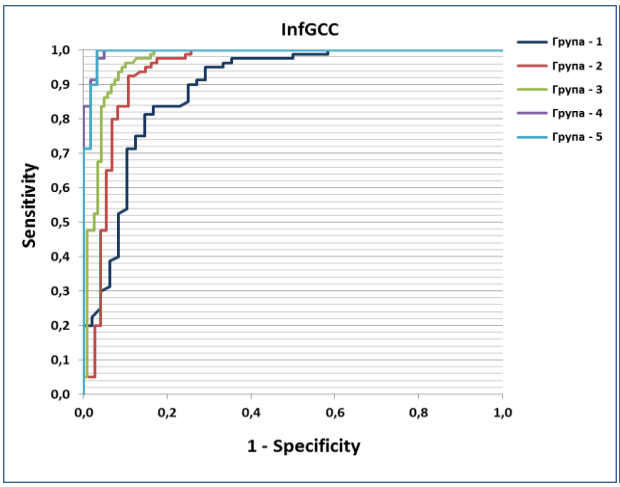
Фиг. 4.5.3.9. AvgRNFL



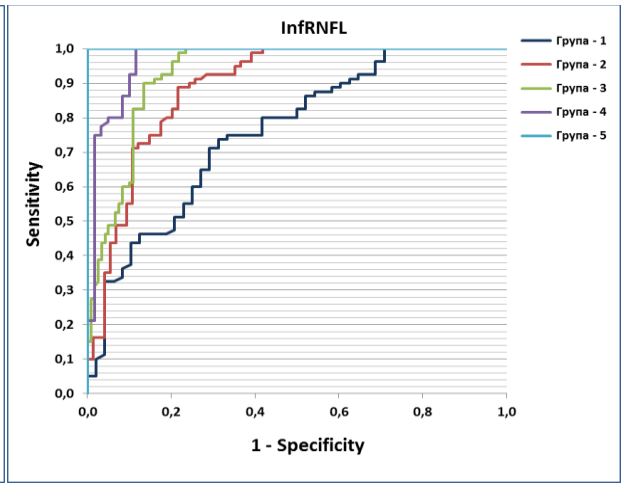
Фиг. 4.5.3.10. SupGCC



Фиг. 4.5.3.11. SupRNFL



Фиг. 4.5.3.12. InfGCC



Фиг. 4.5.3.13. InfRNFL

4.6. ROC анализ II

При втория ROC анализ всяка група е сравнена с предходната, а не с контролната (Табл. 4.6.1) (Приложение 6). Целта на този анализ е определяне на граничните стойности за всяка група по cut-off стойностите на всеки параметър (Табл. 4.6.2- 4.6.6). Cut-off стойностите са максималните микрометри или проценти (в зависимост от мерната единица на изследвания показател), определящи граница на всяка група. Този анализ позволява по стойностите на даден показател да се определи стадия на заболяването, т.е. към границите на коя група можем да да причислим резултата от едно изследване.

Табл. 4.6.1. AUROC при сравнение на всяка група с предходната

	0 vs 1	**1 vs 2**	**2 vs 3**	**3 vs 4**	**4 vs 5**
Показател	**AUC**	**AUC**	**AUC**	**AUC**	**AUC**
FLV	0,764	0,691	0,677	0,663	0,635
GLV	0,875	0,766	0,661	0,765	0,709
AvgGCC	0,896	0,783	0,641	0,780	0,718
SupGCC	0,870	0,789	0,576	0,721	0,694
InfGCC	0,891	0,741	0,645	0,749	0,664
AvgRNFL	0,779	0,769	0,668	0,768	0,764
SupRNFL	0,746	0,769	0,615	0,710	0,763
InfRNFL	0,758	0,719	0,680	0,762	0,735

Легенда:

0 - Здрави контроли
1 - Очна хипертензия
2 - Препериметрична глаукома
3 - Начална глаукома
4 - Развита глаукома
5 - Напреднала глаукома

Табл. 4.6.2. ОХ

Показател	**0 vs 1**		
	Cut-off	**Sensitivity**	**Specificity**
FLV	0,55	0,667	0,700
GLV	1,49	0,813	0,813
AvgGCC	99,20	0,875	0,854
SupGCC	99,05	0,775	0,729
InfGCC	99,45	0,838	0,833
AvgRNFL	105,78	0,700	0,688
SupRNFL	104,64	0,650	0,646
InfRNFL	104,39	0,713	0,708

Табл. 4.6.3. ППГ

Показател	1 vs 2		
	Cut-off	Sensitivity	Specificity
FLV	1,86	0,662	0,625
GLV	6,65	0,703	0,708
AvgGCC	91,35	0,708	0,689
SupGCC	91,54	0,729	0,716
InfGCC	90,26	0,729	0,716
AvgRNFL	97,23	0,708	0,757
SupRNFL	94,90	0,750	0,703
InfRNFL	98,18	0,688	0,649

Табл. 4.6.4. Начална ПГ

Показател	2 vs 3		
	Cut-off	Sensitivity	Specificity
FLV	3,74	0,613	0,622
GLV	11,09	0,613	0,622
AvgGCC	85,32	0,622	0,580
SupGCC	86,62	0,554	0,513
InfGCC	86,47	0,622	0,571
AvgRNFL	89,91	0,662	0,647
SupRNFL	89,11	0,608	0,580
InfRNFL	92,24	0,662	0,655

Табл. 4.6.5. Развита ПГ

Показател	3 vs 4		
	Cut-off	Sensitivity	Specificity
FLV	6,09	0,617	0,605
GLV	17,03	0,700	0,697
AvgGCC	79,83	0,723	0,717
SupGCC	81,90	0,655	0,650
InfGCC	79,22	0,706	0,700
AvgRNFL	83,73	0,731	0,717
SupRNFL	84,28	0,639	0,650
InfRNFL	82,08	0,723	0,700

Табл. 4.6.6. Напреднала ПГ

Показател	4 vs 5		
	Cut-off	Sensitivity	Specificity
FLV	7,69	0,633	0,617
GLV	23,40	0,667	0,667
AvgGCC	73,14	0,667	0,667
SupGCC	73,32	0,650	0,650
InfGCC	71,42	0,650	0,633
AvgRNFL	72,00	0,717	0,667
SupRNFL	72,43	0,683	0,700
InfRNFL	71,40	0,650	0,700

4.7. Клинично приложима методика за определяне стадия на заболяването, базирана на ОСТ данните от измерването на GCC

За изготвянето на лесна и клинично приложима методика за определяне стадия на заболяването, която да е базирана на ОСТ данните от измерването на GCC се използва ROC II анализа (4.6.). Чрез него се установяват граничните стойности за всяка група по cut-off стойностите на параметрите (Табл. 4.7.1). Така се определят минималните и максималните микрометри или проценти, определящи долната и горна граница на всяка група.

Табл 4.7.1. Гранични стойности на показателите във всяка група.

Показател	ОХ		ППГ		Начална глаукома		Развита глаукома		Напреднала глаукома
	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	
FLV %	0,553	1,861	1,861	3,745	3,745	6,091	6,091	7,690	> 7,690
GLV %	1,491	6,650	6,650	11,091	11,091	17,034	17,034	23,395	> 23,395
AvgGCC µm	99,200	91,345	91,345	85,320	85,320	79,830	79,830	73,140	< 73,140
SupGCC µm	99,045	91,535	91,535	86,620	86,620	81,895	81,895	73,315	< 73,315
InfGCC µm	99,450	90,260	90,260	86,470	86,470	79,220	79,220	71,420	< 71,420
AvgRNFLµm	105,780	97,230	97,230	89,905	89,905	83,725	83,725	72,000	< 72,000
SupRNFLµm	104,640	94,895	94,895	89,105	89,105	84,280	84,280	72,425	< 72,425
InfRNFL µm	104,385	98,175	98,175	92,235	92,235	82,075	82,075	71,400	< 71,400

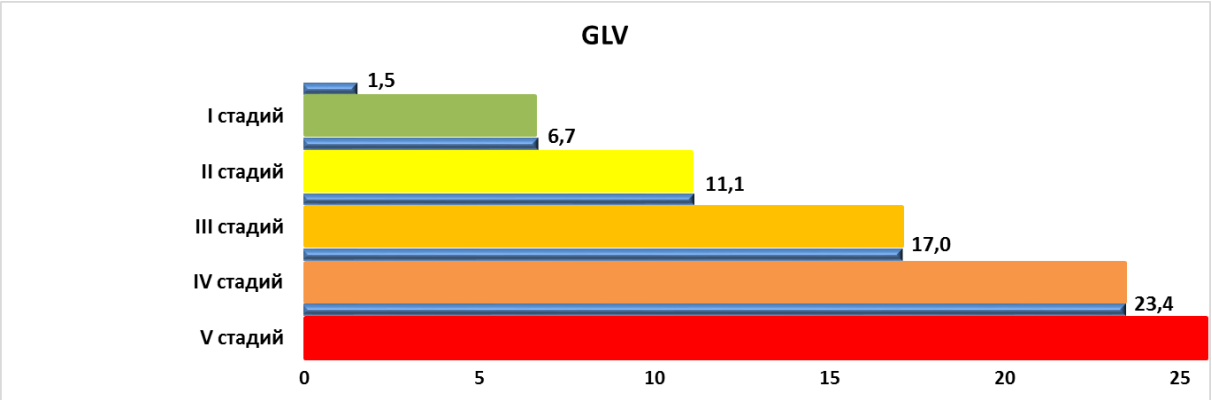
GLV и AvgGCC са с най-висок, или сред показателите с най-висок, диагностичен потенциал във всички изследвани групи. Това ги прави универсално приложими за всички групи. Това е причината техните стойности да бъдат избрани като определящи стадия на заболяването (Табл. 4.7.2 и Табл. 4.7.3). На фигура 4.7.1 и 4.7.2 са представени графично интервалите на всеки стадий за GLV и AvgGCC.

Табл 4.6.8. Гранични стойности на GLV на всеки стадий

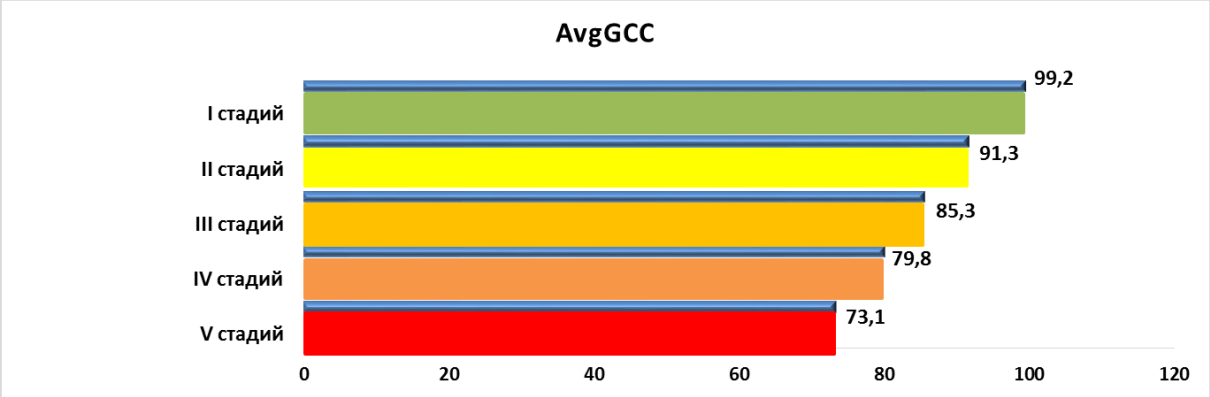
Показател	I стадий	II стадий	III стадий	IV Стадий	V стадий
GLV	1,49-6,650	6,650-11,091	11,091-17,034	17,034-23,395	>23,395

Табл 4.6.9. Гранични стойности на AvgGCC на всеки стадий

Показател	I стадий	II стадий	III стадий	IV Стадий	V стадий
AvgGCC	99,200-91,345	91,345-85,320	85,320-79,830	79,830-73,140	<73,140



Фиг. 4.7.1. Графично представяне на интервалите на всеки стадий за GLV



Фиг. 4.7.1. Графично представяне на интервалите на всеки стадий за AvgGCC

Глава V

Обсъждане

Глаукомата, в това число и ПОЪГ, е социално значимо заболяване с нарастващо значение. Епидемиологичната картина, която проучванията прогнозират в бъдеще, е свързана не само със застаряването на населението на Земята, но и с увеличаването на средната продължителност на живот, особено в развиващите се страни [14, 178, 221]. Въпреки многобройните усилия, инициативи, кампании от специалисти и организации и добрите световни практики за профилактика на заболяването, както и приложението на различни иновативни методи при диагностиката и проследяването на пациентите с глаукома, все още остават редица нерешени проблеми.

ПОЪГ има дълъг латентен период преди поява на периметричните промени и още по-дълъг до появата на субективните оплаквания. Тази особеност на заболяването прави скрининга на пациентите, определянето на рискови групи сред тях, редовното проследяване на тези групи и методите, които се прилага за диагностика, изключително важни, за да не се пропуснат ранните глаукомни изменения. Открито в този начален стадий, заболяването не води до промяна в ежедневието на пациента, на способността му да работи и да се грижи за себе си. Ранната диагностика на глаукомата е предпоставка за пълноценен живот. Не са за подценяване и икономическите ползи за една здравна система, защото стойността на лечението при напреднал стадий на глаукома е значително по-висока [55, 149]. При откриване на заболяването в ранен стадий и своевременно ефективно лечение, по-малко пациенти ще достигат до терминални глаукомни увреждания и слепота, което ще доведе до намаляване и на средствата отделяни за социално им подпомагане.

Оптичната кохерентна томография (ОСТ) дава възможност за качественото оценяване и количественото определяне на структурните промени при глаукома. Тя е познат, утвърден и вече рутинно използван метод за различни очни заболявания. Многобройни са проучванията за диагностичните възможности на метода и параметрите, които изследва за откриване на ранни структурни промени в ретинните слове, както и доказателствата за добрата възпроизводимост на резултатите [43, 123, 124, 133, 165, 166].

Още първите ОСТ апарати (TD-OCT) изследват промените в топографските особености на ДЗН, RNFL и макулната дебелина при глаукома. Те установяват предимствата в диагностичния потенциал на първите два параметъра пред този на макулните изменения [154, 239, 240]. В хода на глаукомния процес настъпва загуба на ганглийни клетки със загуба на аксони, водеща до изтъняване RNFL и на невроретиналния пръстен на ДЗН. Логично е да се предположи тогава, че когато търсим много ранни глаукомни промени, то те ще се наблюдават първо във вътрешните три слоя на ретината, заемани от тези клетки и формиращи ганглийно-клетъчния комплекс (GCC) [218, 219].

За първи път сред българската популация се провежда изследване и подробен анализ на GCC параметрите при здрави индивиди, пациенти с очна хипертензия, суспектни за глаукома и пациенти с периметрично доказана ПОЪГ. Целта е да се оцени до колко изследването на тези параметри е полезно и колко ранни структурни промени могат да се потвърдят с ОСТ. Затова се определиха техните диагностични възможности в различните по тежест групи, направи се съпоставка с RNFL и с промените в зрителното поле. Това служи за проверка, дали показателя се променя достатъчно закономерно с тежестта на глаукомните изменения и притежава ли потенциала за отразяване на тези патологични промени.

5.1. Обсъждане на дисперсионния анализ и установените корелационни връзки

Ретинните слоеве изтъняват с напредване на дегенеративния процес. Редица изследвания показват, че редукцията на дебелината на ретината се дължи на изтъняване на вътрешните слоеве на ретината [219], където са разположени ганглийните клетки, като външните почти не се засягат от дегенеративния процес. Още през 1995 г. Kendell и Quigley доказват, че фоторецепторите остават незасегнати при глаукома [121].

При настоящото изследване се установи, че дебелината на GCC и RNFL е най-голяма при контролната група. С напредване на периметричните промени и тежестта на заболяването, от групата с ОХ и ППГ към напреднала ПГ, дебелината на тези слоеве намалява. Обратна е зависимостта при GLV и FLV, където говорим за процент загуба от дебелината и техните стойности нарастват с напредване на заболяването. С дисперсионния анализ се потърси при кои от изследваните параметри има статистически значими

междугрупови различия. Направени са подвойкови сравнения с ANOVA анализ и се установи наличието на статистически значима междугрупова разлика в изследваните ОСТ параметри ($p<0.001$). Това показва сигнификантна промяна в стойностите на тези параметри в зависимост от тежестта на заболяването. С напредване на глаукомните промени изследваните с ОСТ ретинни слоеве изтъняват все повече, което се набюдава и от други автори [47, 125, 156].

С помощта на приложения дисперсионния анализ се установяви зависимост между двете променливи - структурния параметър и глобалния индекс, но не може да се определи точно нейната степен. Това се определя от проведения корелационен анализ.

Настоящото проучване установи статистически значима и висока корелация между глобалните индекси MD и PSD от изследването на зрителното поле и ОСТ параметрите, като най-висока тя е за GLV и AvgRNFL, с коефициент на Пирсън с абсолютна стойност съответно r=0,675 и r=0,696 за MD и r=0,663 и r=0,654 за PSD. Още Zeimer et al. (1998) установяват, че при глаукома се наблюдава намаляване на макулната дебелина и установяват добра корелация с периметричните промени и тежестта на заболяването [250]. Lederer et al. (2003), при изследване на макулния обем при здрави, суспектни и болни с начална и напреднала глаукома също се установява, че при глаукома обемът на макулата намалява и той корелира с тежестта на периметричните промени [135]. Greenfield et al. доказват наличието на корелация между макулната дебелина и Mean Deviation (MD, HFA) и установяват, че макулната дебелина, съответстваща на полусферата със скотом, е по-малка [92]. Редица по-съвременни проучвания установяват, че когато изследват само вътрешните три слоя на ретината (GCC), корелацията с промените в зрителното поле е още по-добра, от случаите когато се измерва цялата макулна дебелина [125, 134, 217, 228].

Доказа се, че измененията GCC параметрите при ПОЪГ корелират статистически значимо с промените в зрителното поле и се определи влиянието на независимата променцива (ОСТ параметъра) върху зависимата променлива (гобалните периметрични индекси). Така стойностите на структурните показатели могат да се използват за прогнозиране появата на периметричните дефекти при ОХ и ППГ, а при вече доказана глаукома по степента на структурните промени би могло да се прогнозира прогресията на измененията в зрителното поле.

Направеното проучване установи статистически значима силна корелация между AvgGCC и AvgRNFL, засилваща се с напредването на глаукомните изменения и с коефициент на Пирсън от 0,566 при ОХ до 0,755 при напреднала глаукома. Повечето проучвания по темата също показват, че корелацията между GCC и RNFL е силна и с напредване на дегенеративния процес нараства още повече [87, 123, 166, 194, 218]. Данните от направения многофакторен регресионен анализ показват, че съвместното изследване на двата структурни показателя допринася по-точното описване на връзката с настъпилите функционалните промени.

5.2. Обсъждане на диагностичните възможности на изследваните ОСТ параметри

За всеки прилаган метод трябва да има оценка на точността и обективността на резултатите, вариабилността му, недостатъците и потенциалните източници на грешки. Необходимо е да се знае, дали диагностичните възможности на изследваните с ОСТ параметри са достатъчно високи за установяване на ранни и препериметрични глаукомни промени, както и приложимостта на GCC като структурен критерии за определяне тежестта на заболяването.

За да се определи диагностичния потенциал на параметрите и тяхната площ под кривата (AUROC), първо се изчислиха чувствителността и специфичността на всеки от тях в отделните групи. В групата с ОХ с най-висока чувствителност и специфичност са GLV, AvgGCC и InfGCC (над 81%), а с най-ниска - за RNFL параметрите (между 65% и 71%). В групата с ППГ най-високи са за GLV, AvgGCC, SupGCC (над 90%), а най-ниски - за Inf.RNFL (около 80%). Това покава добрата способност на метода да диагностицира правилно пациентите със заболяване и да отдиференцира правилно тези, които са здрави. Установената висока чувствителност и специфичност в тези групи е доказателство за смисъла от провеждане на ОСТ при пациентите с ОХ и ППГ.

Очаквано чувствителността и специфичността нарастнаха със задълбочаване на тежестта на глаукомата. Най-висока чувствителност и специфичност при ранната ПГ има GLV и AvgGCC (над 92%), в развитата - GLV (100%), следван от AvgGCC (98%), а при

напредналата - всички RNFL параметри те достигат 100%. Подобни високи стойности са установени и от други автори [171, 108, 147].

От стойностите за чувствителност и специфичност се определиха позитивните и негативни вероятностни коефициенти. Както бе посочено, когато резултатът от изследването е положителен и PLR е близо до или над 10, това показва много висока вероятност за наличие на заболяване, а когато резултатът е отрицателен и NLR < 0,1, това говори за голяма вероятност пациентът наистина да е здрав. В изложеното проучване стойностите на PLR за GLV, AvgGCC при ОХ са около 5, а при ППГ и начална ПГ са над 10, което доказва голямата полза от провеждането на диагностичното изследване още при ранни и преперметрични глаукомни промени. В другите две групи ПГ PLR очаквано нараства значително. Свидетелство за високата достоверност на метода са и ниските стойности на NLR, които за някои параметри са под 0,1 (за GLV и SupGCC) още в групата с ППГ и под 0,06 (за GLV и AvgGCC) при начална глаукома. При развита и напреднала ПГ NLR като вероятностен коефициент пациентът да е здрав, очаквано е с много по-ниски стойности.

Площ под кривата (AUROC/AUC) със стойност 1,0 за даден показател представя неговата най-висока диагностична точност и дискриминационна възможност между здрави и болни. AUC равна и по-ниска от 0,5 говори, че неговия потенциал за диагностика е слаб и е без клинично значение.

Настоящото проучване установи, че изследването с ОСТ при ОХ е оправдано поради наличието на статистически значими различия ($p < 0.001$) в стойностите на GCC при ОХ и при здрави доброволци и установената добра диагностичната точност на изследваните параметри. С най-висок диагностичен потенциал в групата с ОХ са AvgGCC (0,896), InfGCC (0,891) и GLV (0,875), а при ППГ - SupGCC (0,953) AvgGCC (0,947), следвани, с малка разлика от AvgRNFL (0,943) и GLV (0,941). Най-нисък потенциал за диагностика имат SupRNFL и InfRNFL (съответно 0,746 и 0,758) при ОХ, а при ППГ - InfRNFL (0,889) и FLV (0,902). Установените добри диагностични възможности в групата с очна хипертензия и високи такива в групата с ППГ са доказателство за смисъла от това да се търсят с ОСТ ранни структурни промени при пациенти с нормален периметър. В тези две групи параметрите от картата на GCC са с по-добър диагностичен потенциал от RNFL, но разликата между тях е статистически значима само в групата с ОХ ($p<0.001$).

Представените резултати са сходни с тези на други публикации, които също доказват, че ранни структурни глаукомни изменения често се наблюдават първо в GCC, а на по-късен етап и в перипапиларния RNFL. Na et al. установяват, че дебелината на GCC е сигнификантно по-малка при пациенти с ППГ, в сравнение със здрави индивиди, като най-високи стойности на AUC (0,84) имат GLV и SupGCC [164]. Друго изследване сред пациенти в различен стадий на глаукома също утвърждава GCC и GLV като параметри за установяване на предпериметрични глаукомни изменения [35, 124, 217].

При трите групи с периметрично доказана глаукома малката разлика в диагностичния потенциал между GCC и RNFL намалява. С най-добри диагностични възможности при начална и развита ПГ е GLV (съответно 0,975 и 1,000) и AvgGCC (съответно 0,976 и 0,999), а за напреднала - AvgRNFL и InfRNFL (1,000). Най-ниска диагностична точност при начална глаукома има InfRNFL (0,908), при развита ПГ - SupRNFL (0,980), а при напреднала - SupGCC (0,987).

В настоящото изследване при ранна и развита ПГ параметрите от картата на GCC, включително и GLV и FLV, са с по-добър диагностичен потенциал от RNFL, докато при напреднала ПГ - обратното. Нито в единия, нито в другия случай обаче тази разлика е статистически значима. Както и при други изследвания, и тук се наблюдава повишаване на диагностичния потенциал на ОСТ параметрите с напредване на глаукомните промени [125, 137, 156]. Kim et al. също откриват, че GCC е по-добър диагностичен показател при начална глаукома от RNFL (съответно 0.834 и 0.782 за средната дебелина), но разликата и тук не е статистически значима. В тяхното проучване GLV също е с най-висока диагностична точност при начални промени. Те също установяват, че при средно развита и напреднала глаукома потенциала на GCC и RNFL за диагностика е сходен и стойностите на AUC са по-високи (съответно, 0,95 GCC/0,893 RNFL и 0,916 GCC/0,961 RNFL) [125]. Leite et al. също намират разлика в диагностичната точност на RNFL в различните глаукомни стадии, с AUC при ранни изменения около 0,822, при средно развити - 0,932 и при напреднали - 0,962. И те дават заключението, че образният метод е с по-добри диагностични възможности, когато периметричните промени са по-напреднали [137].

Не всички изследователски екипи достигат до подобни на изложените по-горе заключения. За разлика от настоящото проучване, някои от тях откриват, че при ППГ

RNFL е с по-високи диагностични възможности (AUC 0.890) от параметрите на ДЗН и GCC (съответно, 0.720 and 0.790) [146]. Друг екип намират по-нисък диагностичен потенциал за същите OCT периметри и те оспорват възможностите на метода за установане на ранни структурни промени в очното дъно при липса на промени в зрителното поле. Според тях, високата чувствителност и високите стойности на PLR за GCC и RNFL правят метода добър само за скрийнинг, ниската му специфичност ограничава възможността за приложение му при ППГ и ОХ [180, 189].

Въпреки наличието на подобни противоречия между различни публикации, повечето проучвания потвърждават установените в настоящата научна разработка висока чувствителност, специфичност и добрите диагностични възможности на изследваните с OCT параметри.

5.3. Обсъждане на методиката за определяне стадия на заболяването, базирана на OCT данните от измерването на GCC.

Досега възможностите за класификация по структурните промени са базирани предимно на фундоскопския образ на ДЗН. Недостатък е субективността на метода и някои особеностите на ДЗН, като големи, малки, наклонени папили, ППА, друзи и др., които затрудняват оценката. Измерването на RNFL също се влияе от размера на ДЗН, наличие на друзи, тракции, ППА, което може да се отрази на резултата [22].

Направените анализи в настоящото проучване показват, че GCC параметрите могат да се използват за определяне на стадия на ПОЪГ поради наличието на статистически значими различия ($p < 0.001$) в техните стойности между отделните групи и добра корелация с периметричните промени. GLV и AvgGCC са с най-висок или сред показателите с най-висок диагностичен потенциал във всички изследвани групи. Това прави тези показатели универсално приложими, независимо от тежестта на заболяването. Това е и причината техите стойности да бъдат избрани като определящи стадия на глаукома.

Представената структурна класификация, основана на промените в GCC е с акцент към ранните глаукомни промени. Това има по-голямо практическо значение в полза на ранната диагностика и е едно от основните предимства на изследванията с OCT. Повечето

класификации на база структурни промени в ДЗН имат повече на брой стадии в напредналите фази на заболяването, отколкото в началните [27, 191, 208]. Причината е, че промените стават отчетливо видими и все по-категорични когато вече заболяването е напреднало. Ранни глаукомни промени не винаги могат да се установят по характеристиките на ДЗН [152, 154, 194, 249].

Различните ОСТ апарати имат различна отправна точка за измерванията си. За едни това е вътрешната лимитираща мембрана (RTVue, iVue, Cirrus, OCT-3000), за други (Spectralis) пигментния епител. Апаратите имат и различни алгоритми за сегментация. Тези особености в начина на сканиране и сегментация при различните томографи се отразяват върху съпоставимостта на резултатите от измерените ретинни слоеве. Когато се използва друг вид ОСТ апарат, се препоръчва проверка на приложимостта на предложената структурна класификация, базирана на измерването на GCC. В тези случаи могат да се сравнят резултатите от изследването на контролна група здрави доброволци на същата възраст с контролната група от настоящото проучване.

Предложеният метод за структурна класификация на глаукома е обективен, с конкретни стойности, позволява бърза ориентация в промените и е сравнително лесен за приложение в ежедневната клинична практика. Добрата възпроизводимост на резултатите, доказана от други автори, прави сравними резултатите със следващи изследвания. Може да се прилага в комбинация с данните от изследването на зрителното поле за по-лесно и точно определяне на стадия. Класификация на базата на GCC може да има и прогностичен характер в случаите когато периметричните дефекти класират глаукомата в по-ранен стадии от структурните промени. Подходяща е и за случаите, когато не можем напълно да се доверим на компютърната периметрия поради: голям процент грешки, загуба на фиксация, голяма вариабилност за резултатите, лош къмплаянс на пациента, деменция, артритни промени и др. Допълнителното структурно класифициране на тежестта на промените е необходимо още при съмнение в реалността на периметрично установената прогресия и за изключване възможността функционалните промени да се дължат на друго очно или неврологично заболяване. Всичко изложено по-горе би повлияло върху решението за необходимостта от започване на нова антиглаукомна терапия, или интензифициране на вече прилаганото лечение, както и на каква честота да е

проследяването. За пациента правилното решение води до ниска скорост на прогресия на заболяването му и отлагане или предодвратяване на годините в неравностойно положение.

Изборът на терапевтична стратегия се базира основно на стадия на заболяването, но също и на наличните рискови фактори, темпът на прогресия, очакваната продължителност на живот, къмплаянса на пациента и възможността му за редовни очни прегледи. Оценката на ползата и приложимостта в клиничната практика на предложената методика за определяне на тежестта на структурните глаукомни изменения, базирана на измерването на GCC с OCT е обект на бъдещи научни разработки.

Изводи

1. С ОСТ могат да се открият максимално рано начални структурни изменения, още преди появата на функционални промени при пациенти с ОХ и пациенти със суспектно изглеждащ ДЗН (ППГ).

2. GCC параметрите (особено GLV и AvgGCC) са приложими за ранна диагностика на ПОЪГ поради наличието на статистически значими различия ($p < 0.001$) в техните стойности между групите с пациенти и здравите индивиди и високия им диагностичен потенциал при ППГ и начална ПОЪГ.

3. Изследването с ОСТ при ОХ е оправдано поради наличието на статистически значими различия ($p < 0.001$) в стойностите на GCC при ОХ и при здрави индивиди и установената добра диагностичната точност на изследваните параметри.

4. Измененията в стойностите на GLV определят в най-висока степен периметричните промените. Установи се висока корелация на GCC параметрите с глобалните индекси от изследването на зрителното поле.

5. Корелацията между GCC и RNFL е силна и расте с напредване на заболяването.

6. GCC показва по-високи диагностични възможности от RNFL във всички групи, с изключение на напреднала глаукома, като разликата между двата параметъра е статистически значима единствено при групата с ОХ.

7. GCC параметрите могат да се използват за определяне на стадия на ПОЪГ поради наличието на статистически значими различия ($p < 0.001$) в техните стойности между отделните изследвани групи.

8. GLV и AvgGCC са сред показателите с най-висок диагностичен потенциал при всички групи и за това именно техните стойности могат да се използват за определяне на стадия на заболяването.

Заключение

Резултатите от измерването на GCC с ОСТ при глаукома могат да се използват като лесна и клинично приложима методика за определяне стадия на заболяването, която е разработена за първи път в изложеното проучване. В него се оцениха диагностичните възможности на параметрите от картата на GCC при пациенти в различен стадий на ПОЪГ, сустектни за заболяването и пациенти с очна хипертензия. Установи се висока чувствителност и специфичност на изследваните показатели във всички групи, както и добър диагностиченият потенциал при ОХ и ППГ. Това прави ОСТ достоверен метод за диагностика на ранни и предперметрични структурни изменения при тези пациенти. Резултатите показаха добра корелация с периметричните промени при групите с ПГ и висока диагностична точност на изследваните периметри. Измерването на GCC с ОСТ е приложим метод за определяне тежестта на структурните глаукомни промени и стадия на заболяването.

Ранната и навременна диагностика преди промените в зрителното поле води до ранна и навременна терапия и отлагане на годините в неравностойно положение. Точното определяне на стадия е важно за проследяването и установяването на прогресия, за прогнозиране, определяне на таргетно налягане, както и вида и агресивността на лечението.

Едновременното изследване на ОСТ параметрите, структурните особености на диска на зрителния нерв и периметричните промени води до цялостна оценка на глаукомния статус на пациента. Оптичната кохерентна томография е още един обективен и надежден метод в арсенала на глаукомния диагностичен спектър.

Приноси

Приноси с познавателен характер:

- Направи се задълбочен преглед и анализ на голям брой източници по отношение на изследването на макулната дебелина при глаукома.
- Направи се подробен литературен обзор за възможностите за изследване на очното дъно с ОСТ при глаукома и анализ на информация, която методът дава.
- Извършен е преглед на данните в литературата по отношение на възможностите за определяне стадия на функционалните и структурни изменения при глаукома.

Приноси с научно-приложен характер:

- Проведе се проспективно, обсервационно проучване на 441 очи на 318 лица. Извърши се оценка на диагностичните възможности на GCC и тяхната връзка с периметричните промени и RNFL.
- Изследване и анализ на GCC параметрите при здрави индивиди, пациенти с очна хипертензия, суспектни за глаукома и пациенти с периметрично доказана ПОЪГ, с цел оценка на техните диагностични възможности се прави за първи път сред българската популация.
- За първи път е разработена клинично приложима методика за определяне стадия на заболяването, базирана на измерването на GCC с ОСТ.

Приноси с потвърдителен характер:

- Получени са доказателства в подкрепа на факта, че с ОСТ могат да се открият ранни, преперициметрични глаукомни промени. Това прави метода приложим и при пациени с ППГ и ОХ.
- Доказа се, че измененията на GCC параметрите при ПОЪГ корелират статистически значимо с промените в зрителното поле и техните стойности могат да се използват за прогнозиране появата или прогресията на периметричните дефекти.
- Доказа се, че измененията на GCC параметрите при ПОЪГ могат да се използват за определяне степента на глаукомно увреждане и стадия на заболяването.

Приложение 1

Протокол за изследване пациенти

Име:	**Възраст**:
Диагноза:	
Придружаващи заболявания:	**Дата:**

Анамнеза:

…….....
……..
……
…….....
……

Офталмологичен статус:

ДО	**ЛО**
АРМ :	АРМ :
VOD=	VOS=
TOD=	TOS=
ПОС:	ПОС:
Гониоскопия: ПКЪ	Гониоскопия: ПКЪ
Леща –	Леща –
СТ –	СТ –
Фундус :	Фундус :
Папила –	Папила –
Макула –	Макула –
Съдове –	Съдове –

Други изследвания:

ССТ OD = …… ССТ OS = ……

КП (бележки): …….....

Провежда лечение с: …….....

……..

Бележки, препоръки: ……..

……..

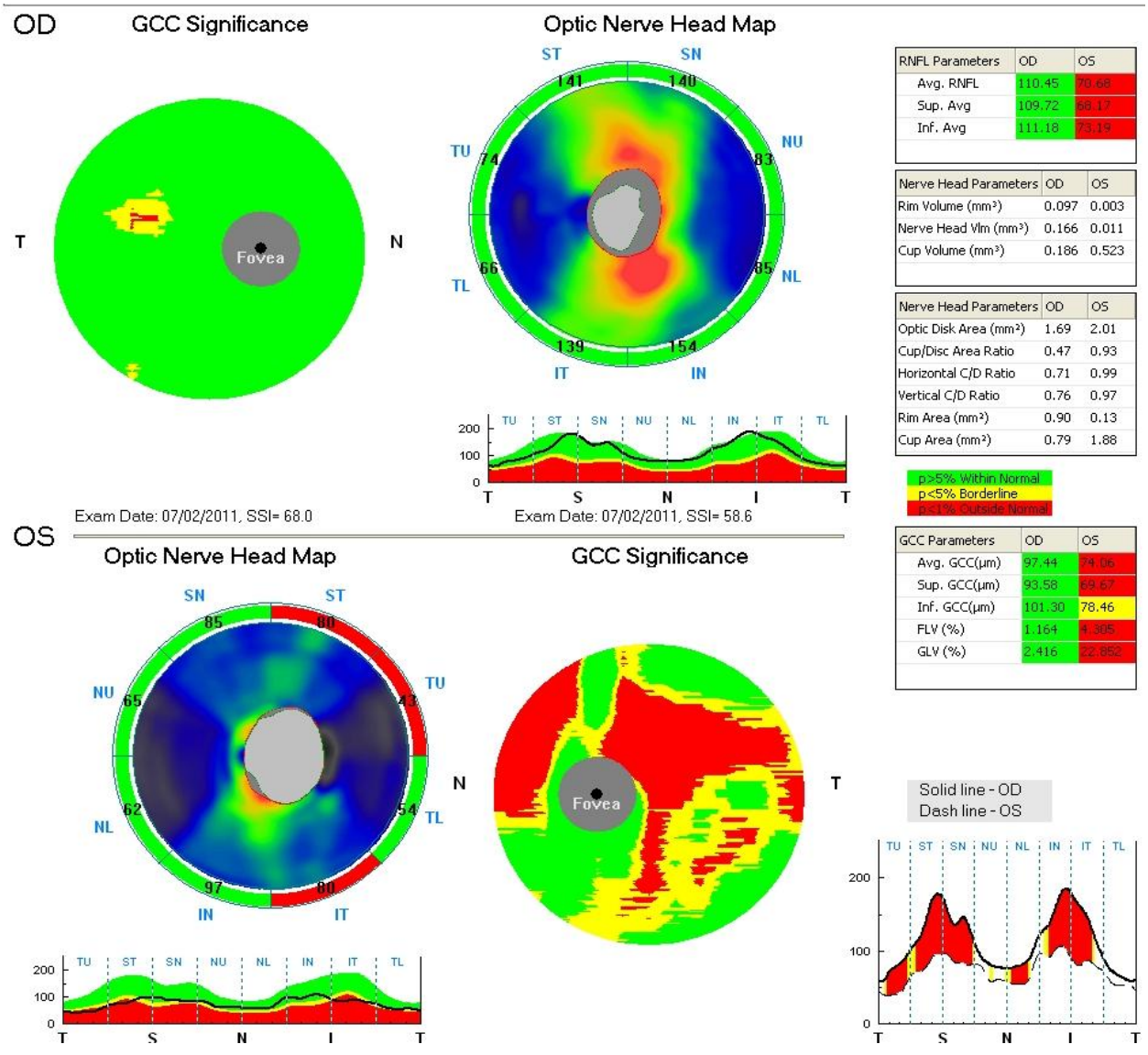
.....

Приложение 2

Протокол за изследване на GCC и RNFL

GCC map/ONH map

(RTVue-100, Optovue, Inc., Fremont, CA, USA)



Приложение 3

Описателна статистика

		Контролна група				
Показател	**N**	**Mean**	**SD**	**Median**	**Min**	**Max**
Age	40	59,9	7,8	58,5	50,0	79,0
MD	80	-0,14	1,02	-0,10	-2,80	1,94
PSD	80	1,50	0,33	1,45	1,00	2,85
AvgGCC	80	104,1	4,6	104,1	92,3	117,2
SupGCC	80	103,4	4,9	103,2	91,3	117,4
InfGCC	80	104,8	5,1	105,1	93,2	117,1
FLV	80	0,47	0,44	0,33	0,00	2,31
GLV	80	0,96	0,94	0,67	0,06	4,59
AvgRNFL	80	109,7	7,2	108,1	96,6	139,3
SupRNFL	80	109,1	7,6	107,9	96,3	137,6
InfRNFL	80	110,5	8,9	109,2	96,8	141,1

		Очна хипертензия				
Показател	**N**	**Mean**	**SD**	**Median**	**Min**	**Max**
Age	27	62,1	7,7	63,0	51,0	76,0
MD	48	-0,47	1,26	-0,43	-3,72	2,09
PSD	48	1,72	0,46	1,65	1,05	3,40
AvgGCC	48	94,8	5,4	94,0	85,8	108,5
SupGCC	48	95,0	5,3	94,0	85,5	108,0
InfGCC	48	94,5	6,2	94,4	84,0	109,0
FLV	48	1,77	1,73	1,27	0,02	6,90
GLV	48	4,85	3,44	4,53	0,07	13,03
AvgRNFL	48	101,8	8,0	101,1	88,2	121,3
SupRNFL	48	101,3	9,0	100,0	81,5	121,3
InfRNFL	48	102,2	8,4	102,2	83,6	125,9

		Препериметрична глаукома				
Показател	**N**	**Mean**	**SD**	**Median**	**Min**	**Max**
Age	53	65,2	8,9	67,0	50,0	79,0
MD	74	-0,85	1,34	-0,83	-3,45	2,27
PSD	74	1,83	0,43	1,75	1,22	3,68
AvgGCC	74	88,7	6,9	87,1	78,2	108,7
SupGCC	74	88,3	6,8	87,4	77,1	108,5
InfGCC	74	89,0	7,6	87,6	77,6	112,9
FLV	74	3,30	2,64	2,55	0,01	12,18
GLV	74	9,41	4,95	9,40	0,09	21,09
AvgRNFL	74	93,6	7,6	93,8	78,2	112,7
SupRNFL	74	92,1	8,7	90,5	78,9	116,1
InfRNFL	74	95,3	9,8	94,9	74,5	123,2

		Начална глаукома				
Показател	**N**	**Mean**	**SD**	**Median**	**Min**	**Max**
Age	92	67,5	8,7	68,0	50,0	79,0
MD	119	-3,49	1,26	-3,40	-5,89	-0,69
PSD	119	3,54	1,36	3,27	1,79	8,53
AvgGCC	119	84,9	8,2	83,5	69,0	110,6
SupGCC	119	85,7	8,8	86,3	65,0	108,7
InfGCC	119	83,5	12,1	83,4	7,2	112,5
FLV	119	5,07	3,01	5,08	0,04	10,89
GLV	119	13,05	6,83	14,30	0,09	28,41
AvgRNFL	119	88,7	9,4	87,6	64,6	110,7
SupRNFL	119	88,5	11,0	86,9	63,4	121,6
InfRNFL	119	88,8	11,5	87,4	65,1	120,9

		Развита глаукома				
Показател	**N**	**Mean**	**SD**	**Median**	**Min**	**Max**
Age	52	69,1	8,6	70,5	50,0	79,0
MD	60	-8,39	1,81	-7,96	-11,75	-6,00
PSD	60	7,21	2,47	6,84	2,94	14,72
AvgGCC	60	76,5	6,9	76,4	63,1	95,4
SupGCC	60	78,1	9,0	78,2	61,5	96,6
InfGCC	60	75,1	8,9	74,4	57,2	99,5
FLV	60	7,34	3,85	6,99	0,46	17,37
GLV	60	20,06	6,65	20,22	5,41	35,19
AvgRNFL	60	78,8	11,1	76,5	61,9	110,8
SupRNFL	60	79,5	12,1	77,8	55,6	108,8
InfRNFL	60	78,1	12,2	75,2	61,6	116,7

		Напреднала глаукома				
Показател	**N**	**Mean**	**SD**	**Median**	**Min**	**Max**
Age	53	68,6	9,2	70,0	50,0	79,0
MD	60	-17,66	4,05	-16,66	-26,11	-10,60
PSD	60	9,80	2,28	9,58	4,90	14,65
AvgGCC	60	71,1	7,9	69,5	55,2	95,4
SupGCC	60	72,0	9,1	71,3	54,4	106,7
InfGCC	60	70,5	9,8	69,2	53,7	102,3
FLV	60	8,97	3,30	8,56	2,00	16,78
GLV	60	25,33	7,53	26,41	5,56	41,11
AvgRNFL	60	68,7	9,1	67,0	50,3	91,0
SupRNFL	60	68,7	9,8	66,6	50,4	93,1
InfRNFL	60	68,7	9,7	67,7	50,0	92,9

Приложение 4

Сравнения (ANOVA) (p<0.001); *Post Hoc Test - Tukey (подвойкови сравнения)

0 - Здрави контроли
1 - Очна хипертензия
2 - Препериметрична глаукома
3 - Начална глаукома
4 - Развита глаукома
5 - Напреднала глаукома

Показател	0 vs 1	0 vs 2	0 vs 3	0 vs 4	0 vs 5
Age	0,901	0,039	<0,001	<0,001	<0,001
FLV	0,101	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
GLV	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
AvgGCC	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
SupGCC	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
InfGCC	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
AvgRNFL	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
SupRNFL	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
InfRNFL	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Показател	1 vs 2	1 vs 3	1 vs 4	1 vs 5
Age	0,657	0,055	0,010	0,019
FLV	0,031	<0,001	<0,001	<0,001
GLV	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
AvgGCC	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
SupGCC	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
InfGCC	0,014	<0,001	<0,001	<0,001
AvgRNFL	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
SupRNFL	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
InfRNFL	0,004	<0,001	<0,001	<0,001

Показател	2 vs 3	2 vs 4	2 vs 5	3 vs 4	3 vs 5	4 vs 5
Age	0,649	0,196	0,321	0,891	0,971	1,000
FLV	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,015
GLV	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
AvgGCC	0,004	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
SupGCC	0,197	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
InfGCC	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,067
AvgRNFL	0,003	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
SupRNFL	0,136	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
InfRNFL	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Приложение 5

ANCOVA

Корелации с възрастта

Група	Възраст	MD	PSD	AvgGCC	SupGCC	InfGCC	FLV	GLV	AvgRNFL	SupRNFL	InfRNFL
Здрави контроли	r	-0,343	0,058	-0,052	0,010	-0,077	0,532	0,313	-0,308	-0,325	-0,246
	p	0,030	0,724	0,748	0,951	0,636	0,000	0,049	0,053	0,041	0,126
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Очна хипертензия	r	-0,323	0,152	0,000	0,033	-0,033	-0,015	-0,111	-0,138	-0,025	-0,229
	p	0,100	0,449	0,999	0,870	0,870	0,943	0,582	0,494	0,901	0,251
	N	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27
Препериметрична глаукома	r	-0,250	0,006	-0,298	-0,313	-0,260	0,287	0,272	-0,212	-0,087	-0,287
	p	0,071	0,967	0,030	0,023	0,060	0,037	0,049	0,127	0,536	0,037
	N	53	53	53	53	53	53	53	53	53	53
Начална глаукома	r	-0,195	-0,012	-0,152	-0,113	-0,120	0,206	0,147	-0,108	-0,060	-0,120
	p	0,062	0,913	0,148	0,285	0,256	0,049	0,161	0,307	0,568	0,256
	N	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92
Развита глаукома	r	-0,135	-0,023	-0,073	-0,097	-0,012	-0,052	0,071	-0,138	-0,097	-0,158
	p	0,339	0,872	0,607	0,495	0,931	0,715	0,615	0,328	0,493	0,263
	N	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
Напреднала глаукома	r	-0,122	0,065	0,057	-0,007	0,092	0,086	-0,035	0,107	0,058	0,140
	p	0,383	0,646	0,684	0,961	0,510	0,543	0,802	0,446	0,680	0,316
	N	53	53	53	53	53	53	53	53	53	53

Преизчислени средни стойности при контрол на възрастта

Показател	Group	Mean	95% CI		p
FLV	Здрави контроли	0,756	0,001	1,658	<0,001
	Очна хипертензия	1,807	0,735	2,880	
	Препериметрична глаукома	3,104	2,345	3,863	
	Начална глаукома	4,677	4,099	5,254	
	Развита глаукома	7,319	6,546	8,092	
	Напреднала глаукома	8,922	8,158	9,686	
GLV	Здрави контроли	1,395	0,001	3,319	<0,001
	Очна хипертензия	4,797	2,510	7,084	
	Препериметрична глаукома	8,755	7,136	10,374	
	Начална глаукома	12,605	11,373	13,837	
	Развита глаукома	19,887	18,238	21,536	

	Напреднала глаукома	24,937	23,308	26,565	
AvgGCC	Здрави контроли	103,581	101,246	105,917	<0,001
	Очна хипертензия	94,924	92,148	97,701	
	Препериметрична глаукома	89,436	87,471	91,402	
	Начална глаукома	85,500	84,004	86,995	
	Развита глаукома	76,768	74,766	78,769	
	Напреднала глаукома	71,546	69,569	73,523	
SubGCC	Здрави контроли	103,263	100,716	105,810	<0,001
	Очна хипертензия	95,216	92,188	98,244	
	Препериметрична глаукома	89,042	86,898	91,185	
	Начална глаукома	86,184	84,553	87,815	
	Развита глаукома	78,379	76,196	80,562	
	Напреднала глаукома	72,518	70,362	74,674	
SubRNFL	Здрави контроли	107,508	104,278	110,737	<0,001
	Очна хипертензия	100,196	96,357	104,036	
	Препериметрична глаукома	92,234	89,516	94,952	
	Начална глаукома	87,858	85,790	89,927	
	Развита глаукома	79,365	76,597	82,132	
	Напреднала глаукома	68,852	66,118	71,587	
InfRNFL	Здрави контроли	108,907	105,529	112,284	<0,001
	Очна хипертензия	102,196	98,181	106,212	
	Препериметрична глаукома	95,583	92,740	98,425	
	Начална глаукома	88,908	86,745	91,071	
	Развита глаукома	77,577	74,682	80,471	
	Напреднала глаукома	69,527	66,668	72,387	

Подвойкови сравнения (p-стойност)

Групи	**Показатели**					
	FLV	**GLV**	**AvgGCC**	**SupGCC**	**SupRNFL**	**InfRNFL**
0 vs 1	0,134	0,023	<0,001	<0,001	0,004	0,011
0 vs 2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
0 vs 3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
0 vs 4	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
0 vs 5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
1 vs 2	0,052	0,006	0,002	0,001	0,001	0,008
1 vs 3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
1 vs 4	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
1 vs 5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
2 vs 3	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,012	<0,001
2 vs 4	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
2 vs 5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
3 vs 4	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
3 vs 5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
4 vs 5	0,004	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Приложение 6

ROC - анализ I

0 vs 1					
Показател	**AUC**	**SE**	**p**	**95% CI**	
FLV	0,764	0,046	<0,001	0,674	0,854
GLV	0,875	0,035	<0,001	0,807	0,943
AvgGCC	0,896	0,031	<0,001	0,835	0,957
SupGCC	0,870	0,033	<0,001	0,806	0,935
InfGCC	0,891	0,032	<0,001	0,827	0,954
AvgRNFL	0,779	0,044	<0,001	0,692	0,866
SupRNFL	0,746	0,047	<0,001	0,653	0,839
InfRNFL	0,758	0,044	<0,001	0,672	0,844

0 vs 2					
Показател	**AUC**	**SE**	**p**	**95% CI**	
FLV	0,902	0,027	<0,001	0,849	0,955
GLV	0,941	0,023	<0,001	0,895	0,986
AvgGCC	0,947	0,021	<0,001	0,906	0,988
SupGCC	0,953	0,018	<0,001	0,918	0,988
InfGCC	0,939	0,023	<0,001	0,894	0,983
AvgRNFL	0,943	0,018	<0,001	0,908	0,978
SupRNFL	0,924	0,022	<0,001	0,881	0,967
InfRNFL	0,889	0,027	<0,001	0,836	0,943

0 vs 3					
Показател	**AUC**	**SE**	**p**	**95% CI**	
FLV	0,946	0,017	<0,001	0,913	0,979
GLV	0,975	0,011	<0,001	0,953	0,997
AvgGCC	0,976	0,011	<0,001	0,955	0,996
SupGCC	0,964	0,012	<0,001	0,939	0,988
InfGCC	0,969	0,012	<0,001	0,945	0,992
AvgRNFL	0,958	0,012	<0,001	0,933	0,982
SupRNFL	0,930	0,019	<0,001	0,893	0,966
InfRNFL	0,929	0,018	<0,001	0,894	0,964

0 vs 4					
Показател	**AUC**	**SE**	**p**	**95% CI**	
FLV	0,992	0,007	<0,001	0,979	1,000
GLV	1,000	0,000	<0,001	1,000	1,000
AvgGCC	0,999	0,001	<0,001	0,997	1,000
SupGCC	0,997	0,002	<0,001	0,993	1,000
InfGCC	0,995	0,003	<0,001	0,989	1,000
AvgRNFL	0,980	0,012	<0,001	0,956	1,000
SupRNFL	0,976	0,013	<0,001	0,950	1,000
InfRNFL	0,969	0,015	<0,001	0,939	0,999

0 vs 5					
Показател	**AUC**	**SE**	**p**	**95% CI**	
FLV	1,000	0,000	<0,001	0,999	1,000
GLV	1,000	0,000	<0,001	1,000	1,000
AvgGCC	0,999	0,001	<0,001	0,998	1,000
SupGCC	0,987	0,012	<0,001	0,963	1,000
InfGCC	0,994	0,005	<0,001	0,983	1,000
AvgRNFL	1,000	0,000	<0,001	1,000	1,000
SupRNFL	1,000	0,000	<0,001	1,000	1,000
InfRNFL	1,000	0,000	<0,001	1,000	1,000

ROC - анализ II (в групите на пациентите)

1 vs 2					
Показател	**AUC**	**SE**	**p**	**95% CI**	
FLV	0,691	0,049	0,000	0,596	0,786
GLV	0,766	0,043	0,000	0,682	0,850
AvgGCC	0,783	0,041	0,000	0,703	0,863
SupGCC	0,789	0,040	0,000	0,710	0,867
InfGCC	0,741	0,044	0,000	0,655	0,828
AvgRNFL	0,769	0,043	0,000	0,685	0,853
SupRNFL	0,769	0,043	0,000	0,685	0,852
InfRNFL	0,719	0,046	0,000	0,629	0,810

2 vs 3					
Показател	**AUC**	**SE**	**p**	**95% CI**	
FLV	0,677	0,039	0,000	0,601	0,753
GLV	0,661	0,039	0,000	0,585	0,736
AvgGCC	0,641	0,039	0,001	0,564	0,717
SupGCC	0,576	0,041	0,074	0,496	0,657
InfGCC	0,645	0,039	0,001	0,568	0,721
AvgRNFL	0,668	0,039	0,000	0,592	0,745
SupRNFL	0,615	0,040	0,007	0,536	0,694
InfRNFL	0,680	0,039	0,000	0,605	0,756

3 vs 4					
Показател	**AUC**	**SE**	**p**	**95% CI**	
FLV	0,663	0,043	0,000	0,579	0,746
GLV	0,765	0,037	0,000	0,693	0,838
AvgGCC	0,780	0,036	0,000	0,710	0,851
SupGCC	0,721	0,040	0,000	0,642	0,799
InfGCC	0,749	0,038	0,000	0,674	0,824
AvgRNFL	0,768	0,041	0,000	0,689	0,848
SupRNFL	0,710	0,044	0,000	0,624	0,795
InfRNFL	0,762	0,041	0,000	0,681	0,842

4 vs 5					
Показател	**AUC**	**SE**	**p**	**95% CI**	
FLV	0,635	0,051	0,011	0,535	0,735
GLV	0,709	0,048	0,000	0,616	0,803
AvgGCC	0,718	0,047	0,000	0,625	0,810
SupGCC	0,694	0,048	0,000	0,599	0,789
InfGCC	0,664	0,050	0,002	0,567	0,762
AvgRNFL	0,764	0,043	0,000	0,681	0,848
SupRNFL	0,763	0,043	0,000	0,679	0,848
InfRNFL	0,735	0,045	0,000	0,647	0,824

Литература:

1. Ангелов Б, Петрова К. Принципи на оптичната кохерентна томография и приложение в глаукомната диагностика. Български форум глаукома 2012; 2 (3): 4-9.
2. Ангелов Б, Петрова К. Оценка на глаукомните макулни промени с оптичната кохерентна томография. Български форум глаукома 2012; 2 (6): 26-31.
3. Атанасов М. Стандартна автоматизирана периметрия в диагнозата и проследяването на глаукомите. Глаукоми 2006; 62-86.
4. Атанасов М. Съвременни методи в диагностиката на първичната откритоъгълна глаукома. Дисертация за присъждане на образователна и научна степен „доктор". Пловдив 1999 г.
5. Атанасов М, Конарева-Костянева М. Новият модел оптичен кохерентен томограф RTVue-100 на Optovue - усъвършенствани възможности за диагностика на глаукомите. Български офталмологичен преглед 2009; 53 (3): 30-3.
6. Атанасов М, Чилова Б. Централна дебелина на роговицата - рисков фактор за развитие на глаукома или източник на грешка при измервне на вътреочното налягане? Български офталмологичен преглед 2005; 1: 48-51.
7. Балабанов Ч. Катаракта и глаукома - хирургично лечение. Глаукоми 2006; 222-33.
8. Костова С. Роля на пахиметрията в диагностиката на първичната откритоъгълна глаукома. Глаукоми 2006; 123-8.
9. Костова С, Петкова Н. Централна корнеална дебелина при пациенти с различни стадии на първичната откритоъгълна глаукома. Български офталмологичен преглед 2009; 53(3): 24-29.
10. Конарева-Костянева М. Глаукома и апоптоза. Глаукоми 2006; 39-45.
11. Конарева-Костянева М. Някои допълнителни рискови фактори, които имат значение за развитието на глаукома. Глаукоми 2013; 2 (1): 4-8.
12. Конарева-Костянева М. Първичната откритоъгълна глаукома - рискови фактори за развитието ѝ. Български офталмологичен преглед 2013; 56 (1): 46-52.
13. Петкова Н. Диагностика на първичната откритоъгълна глаукома. Диагностичен алгоритъм. Глаукоми 2006; 144-9.
14. Петкова Н. Глаукома и слепота. Глаукоми 2012; 1 (1): 4-7.

15. Петкова Н. Глаукомни промени в диска на зрителния нерв и методи за изследването им. Глаукоми 2006; 93-8.
16. Петкова Н. Нови аспекти в диагностиката на първичната откритоъгълна глаукома. Български офталмологичен преглед 2009; 53 (3): 5-9.
17. Петрова К, Ангелов Б, Стойчева М. Сравнение между две програми за измерване на дебелината на ретинния неврофибрилерен слой с оптична кохерентна томография (RTVue-100) при първична откритоъгълна глаукома. Български форум глаукома 2013; 3 (2): 72-8.
18. Петрова К, Ангелов Б, Стойчева М. Роля на промените в дебелината на ганглийно-клетъчния комплекс при глаукома и корелация с измененията в ретинния неврофибрилерен слой. Български форум глаукома 2013; 3 (3): 138-47.
19. Петрова К, Ангелов Б. Диагностична точност на параметрите от ганглийно-клетъчния комплекс при начална, средно развите и напреднала глаукома. Български форум глаукома 2014; 4 (2): 53-8.
20. Петрова К, Ангелов Б. Диагностичн потенциал на ганглийно-клетъчния комплекс при очна хипертензия и преперитметрична глаукома. Български форум глаукома 2014; 4 (3): 53-8.
21. Ранкова Ч. Рискови фактори за първична откритоъгълна глаукома. Глаукоми 2006; 31-5.
22. Самсонова Б, Гугучкова П. OCT находки при пациенти, суспектни за глаукома, които ни извеждат от традиционното мислене. Глаукоми 2014; 3(1): 17-32.
23. Танев В, Танев И. Възможности за виазуализация на неврофибрилерния слой на ретината. Глаукоми 2006; 99-112.
24. Танев В, Танев И. Значение на изследването на неврофибрилерния слой на ретината. Глаукоми 2006; 113-6.
25. Танев И. Биомикроскопия при глаукома. Глаукоми 2006; 55-6.
26. Тошев А. Диагностична точност на Хайделберг ретина томограф II (версия 3.1.2). Регресионен анализ на Moorfield. Глаукоми 2013; 2 (2): 13-8.
27. Тошев А. Определяне стадия на структурните изменения при първична откритоъгълна глаукома на базата на някои топографски параметри на диска на зрителния нерв, измерени с помоща на Хайделберг ретинен томограф II.

Дисертация за присъждане на образователна и научна степен „доктор”. София, 2013 г.

28. Тошев А, Ангелов Б. Диагностична точност на Glaucoma probability score, включен във версия 3.1.2. на Хайделберг ретина томограф II. Български форум глаукома 2013; 3 (2): 79-84.
29. Христова Р. Глаукомата като социално значимо заболяване и контрол на лечение и диагностика. Глаукоми 2013; 2 (2): 7-9.
30. Чилова Б. Гониоскопия. Глаукоми 2006; 57-61.
31. Anand R, Solanki D, Gupta S. Role of SD-OCT in ocular hypertension. J Med Dent Sci 2015; 4 (44): 4604-9.
32. Anderson R. Collaborative Normal Tension Glaucoma Study. Curr Opin Ophthalmol 2003; 14:86-90.
33. Anguis A, Spinelli P, Ghilotti G, et al. Myocylin Gln368 stop mutation and advanced age as risk factors for late-onset primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 2000; 118:674-9.
34. Anton A, Zangwill L, Emdadi A, Weinreb RN. Nerve fiber layer measurements with scanning laser polarimetry in ocular hypertension. Arch Ophthalmol 1997 Mar; 115 (3):331-4.
35. Arintawati P, Sone T, Akita T, et al. The applicability of ganglion cell complex parameters determined from SD-OCT images to detect glaucomatous eyes. J Glaucoma 2012; PMID:22668975.
36. Armaly MF. The optic cup in the normal eye. I. Cup width, depth, vessel displacement, ocular tension and outflow facility. Am J Ophthalmol 1969; 68:401-7.
37. Arthur SN, Aldridge AJ, Leon-Ortega J, et al. Agreement in assessing cup-to-disc ratio measurement among stereoscopic optic nerve head photographs, HRT II, and Stratus OCT. J Glaucoma 2006; 15:183-9.
38. Asaoka R, Strouthidis NG, Kappou V, et al. HRT-3 Moorfields reference plane: effect on rim area repeatability and identification of progression. Br J Ophthalmol 2009 Nov; 93(11): 1510-3.
39. Asrani S, Rosdahl JA, Allingham RR. Novel software strategy for glaucoma diagnosis: asymmetry analysis of retinal thickness. Arch Ophthalmol 2011; 129:1205-11.

40. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, et al. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. J Glaucoma 2000; 9 (2):134-42.
41. Aulhom E, Karmeyer H. Frequency distribution in early glaucomatous visual field defects. Doc Ophthalmol Proc Series 1977; 14:75-83.
42. Bagga H, Greenfield DS, Knighton RW. Macular symmetry testing for glaucoma detection. J Glaucoma 2005; 14(5):358-63.
43. Begum VU, Addepalli UK, Yadav RK. Ganglion cell-inner plexiform layer thickness of high definition optical coherence tomography in perimetric and preperimetric glaucoma. Inv Ophthalmol Vis Sci 2014; 55(8):4768-75.
44. Beltagi TA, Bowd C, Boden C, et al. Retinal nerve fiber layer thickness measured with optical coherence tomography is related to visual function in glaucomatous eyes. Ophthalmol 2003; 2185-91.
45. Bengtsson B, Leske C, Hyman L, et al. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. Ophthalmol 2007; 114 (2):205-9.
46. Boland MV, Quigley HA. Risk factors and open-angle glaucoma: concepts and applications. J Glaucoma 2007; 16: 406-18.
47. Bowd C, Weinreb RN, Williams JM, Zangwill LM. The retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive, normal, and glaucomatous eyes with optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 2000; 118(1):22-6.
48. Bowd C, Zangwill LM, Berry CC. Detecting early glaucoma by assessment of retinal nerve fiber layer thickness and visual function. Inv Ophthalmol Vis Sci 2001; 42 (9):1993-2003.
49. Bowd C, Zangwill LM, Blumenthal EZ, et al. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer: the effects of age, optic disc area, refractive error, and gender. J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis 2002; 19:197-207.
50. Brandt D, Beiser A, Kass A, et al. Central corneal thickness in Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). Ophthalmol 2001; 108 (10):1779-88.
51. Brusini P, Filacorda S. Enhanced Glaucoma Staging System (GSS 2) for classifying functional damage in glaucoma. J Glaucoma 2006; 15:40-6.
52. Brusini P. Clinical use of a new method for visual field damage classification in glaucoma. Eur J Ophthalmol 1996; 6:402-7.

53. Brussini P, Zeppieri M, Tosoni C, et al. Optic disc damage staging system. J Glaucoma 2010; 19:442-9.
54. Budenz L, Anderson R, Feuer J, et al. Detection and prognostic significance of optic disc hemorrhages during the Ocular Hypertension Treatment Study. Ophthalmol 2006; 113:2137-43.
55. Burr JM, Mowatt G, Hernandez R, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for open-angle glaucoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2007; 11:1-190.
56. Buteikiene D, Paunksnis A, Barzdziukas V, et al. Correlations between digital planimetry and optical coherence tomography, confocal scanning laser ophthalmoscopy in assessment of optic disc parameters. Medicina (Kaunas). 2012; 48(3): 150-8.
57. Caprioli J, Coleman AL. Blood flow in glaucoma discussion. Blood pressure, perfusion pressure and glaucoma. Am J Ophthalmol 2010; 149: 704-12.
58. Cense B, Nassif N, Chen T, et al. Ultrahigh-resolution high-speed retinal imaging using spectral-domain optical coherence tomography. Optics Express 2004; 12 (11): 2435-47.
59. Chauhan BC, Hutchison DM, Artes PH, et al. Optic disc progression in glaucoma: comparison of confocal scanning laser tomography to optic disc photographs in a prospective study. Inv Ophthalmol Vis Sci 2009 Apr; 50(4):1682-91.
60. Chauhan BC, McCormick TA, Nicolela MT, LeBlanc RP. Optic disc and visual field changes in a prospective longitudinal study of patients with glaucoma: comparison of scanning laser tomography with conventional perimetry and optic disc photography. Arch Ophthalmol 2001 Oct; 119(10):1492-9.
61. Cheong WF, Prahl S, Welch AJ. A review of the optical properties of biological tissues. IEEE J Quant Elect 1990; 26:2166-85.
62. Chi T, Ritch R, Stickler D, et al. Racial differences in optic nerve head parameters. Arch Ophthalmol 1989; 107(6):836-9.
63. Chidlow G, Wood J, Ebneter A, Casson R. Interleukin-6 is an efficacious marker of axonal transport disruption during experimental glaucoma and stimulates neuritogenesis in cultured retinal ganglion cells. Neurobiol Dis 2012; 48:558-68.
64. Choplin NT, Lundy DC. The sensitivity and specificity of scanning laser polarimetry in the detection of glaucoma in a clinical setting. Ophthalmol 2001; 108: 899-904.

65. Cioffi A, Liebmann M. Translating the OHTS results into clinical practice. J Glaucoma 2002; 11:375-7.
66. Collaer N, Zeyen T, Caprioli J. Sequential office pressure measurements in the management of glaucoma. J Glaucoma 2005; 14(3):196-200.
67. Copt R, Thomas R, Mermoud A. Corneal thickness in ocular hypertension, primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma. Arch Ophthalmol 1999; 117:14-6.
68. Dacey DM, Petersen MR. Dendritic field size and morphology of midget and parasol ganglion cells of the human retina. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89(20):9666-70.
69. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in the Netherlands. The Rotterdam Study. Ophthalmol 1994; 101 (11):1851-5.
70. Dolman CL, McCormick AQ, Drance SM. Aging of the optic nerve. Arch Ophthalmol 1980; 98:2053-8.
71. Edwards R, Thornton J, Ajit R, Harrison RA, Kelly SP. Cigarette smoking and primary open angle glaucoma: a systematic review. J Glaucoma 2008; 17(7):558-66.
72. Esterman B. Grid for scoring visual fields. I. Tangent screen. Arch Ophthalmol 1967; 77:780-6.
73. European Glaucoma Prevention Study Group. Predictive factors for open-angle glaucoma among patient with ocular hypertension in European Glaucoma Prevention Study. Ophthalmol 2007; 114:3-9.
74. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4-th Edition, 2014.
75. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. Surv Ophthalmol 1994; 39:23-42.
76. Fercher AF, Drexler W, Hitzenberger CK, Lasser T. Optical coherence tomography - principles and applications. Rep Prog Phys 2003, 66: 239-303.
77. Fercher AF, Hitzenberger CK, Kamp G, El-Zaiat SY. Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry. Optics Communications 1995; 117 (1–2): 43-8.
78. Fercher AF, Mengedoht K, Werner W. Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light. Optics Letters 1988, 13 (3): 186-8.

79. Flammer J, Orgul S, Costa V, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. Prog Retin Eye Res 2002; 21:359-93.
80. Foster J, Baasanhu J, Alsbirk H. Glaucoma in Mongolia. A population based survey in Hovsgol province, northern Mongolia. Arch Ophthalmol 1996; 114:1235-41.
81. Foster J, Machin D, Wong Y, et al. Determinants of intraocular pressure and its association with glaucomatous optic neuropathy in Chinese Singaporeans: the Tanjong Pagar Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44:3885-91.
82. Francoz M, El chehab H, Fenolland J, et al. Ganglion cell complex measurement and glaucoma diagnosis using two SD-OCT. Acta Ophthalmologica 2013; 91:0 doi:10.1111/j.1755-3768.2013.T056.x.
83. Friedman D, Jampel H, Muñoz B, West S. The prevalence of open-angle glaucoma among blacks and whites 73 years and older: The Salisbury Eye Evaluation Glaucoma Study. Arch Ophthalmol 2006; 124(11):1625-30.
84. Friedman D, Wolfs R, O'Colmain B, et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. Arch Ophthalmol 2004; 122 (4): 532-8.
85. Fujimoto J, Brezinski M, Tearney G, et al. Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. New Technology 1995, 1 (9): 970-2.
86. Fujimoto JG , Puliafito C, Schuman JS, et al. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 1994; 112(12):1584-9.
87. Garas A, Vargha P, Hollo G. Diagnostic accuracy of nerve fiber layer, macular thickness and optic disc measurements made with the RTVue-100 optical coherence tomograph to detect glaucoma. Eye 2011; 25:57-65.
88. Garas A, Vargha P, Holló G. Reproducibility of retinal nerve fiber layer and macular thickness measurement with the RTVue-100 optical coherence tomograph. Ophthalmol 2010; 117(4):738-46.
89. Glaucoma Laser Trial Research Group. The Glaucoma Laser Trial (GLT): Subgroup differences at enrollment. Ophthalmic Surg 1993; 24:232-41.
90. Gordon MO, Beiser A, Brandt D, et al. The ocular hypertension treatment study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 2002; 120:714-20.

91. Gottfredsdottir MS, Sverrisson T, Musch DC, Stefansson E. Chronic open-angle glaucoma and associated ophthalmic findings in monozygotic twins and their spouses in Iceland. J Glaucoma 1999; 8:134-9.
92. Greenfield DS, Bagga H, Knighton RW. Macular thickness changes in glaucomatous optic neuropathy detected using optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 2003; 121(1):41-6.
93. Gundersen KG, Heijl A, Bengtsson B. Age, gender, IOP, refraction and optic disc topography in normal eyes. A cross-sectional study using raster and scanning laser tomography. Acta Ophthalmol Scand 1998; 76:170-5.
94. Hanisch UK. Microglia as a source and target of cytokines. Glia 2002; 40:140-55.
95. Harasymowycz P, Kamdeu A, Papamatheakis D. Screening for primary open-angle glaucoma in the developed world we there yet? Can J Ophthalmol 2005 Aug; 40 (4):477-86.
96. Hariharan P. Optical interferometry. Rep Prog Phys 1991; 54: 339.
97. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. Atch Ophthalmol 1994, 112: 1584-9.
98. Heidelberg Retina Tomograph Glaucoma Module. Operating Instructions Software Version 3.0. Heidelberg, Germany: Heidelberg Engineering, 2005.
99. Heijl A, Leske C, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol 2002; 120:1268-79.
100. Herrmann J, Funk J. Diagnostic value of nerve fiber layer photography in glaucoma. Ophthalmol 2005; 102:778-82.
101. Hitzenberger CK. Measurement of corneal thickness by low-coherence interferometry. Applied Optics 1992; 31 (31): 6637-42.
102. Holló G, Süveges I, Nagymihály A, Vargha P. Scanning laser polarimetry of the retinal nerve fiber layer in primary open-angle and capsular glaucoma. B J Ophthalmol 1997; 81:857-61.
103. Hosseini H; Nilforushan N, Moghimi S, et al. Peripapillary and macular choroidal thickness in glaucoma. J Ophthalmic Vis Res 2014 Apr; 9(2): 154-61.

104. Hoyt WF, Frisen L, Newman NM. Fundoscopy of nerve fiber layer defects in glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 1973; 12:814-829.

105. Hoyt WF, Newman NM. The earliest observable defect in glaucoma? Lancet 1972; 1:692-3.

106. Hoyt WF, Schlickle B, Eckelhoff PJ. Fundoscopic appearance of nerve fiber bundle defect. Br J Ophthalmol 1972; 56:577-83.

107. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. Science 1991; 254:1178-81.

108. Huang JY, Pekmezci M, Mesiwala N, et al. Diagnostic power of optic disc morphology, peripapillary retinal nerve fiber layer thickness, and macular inner retinal layer thickness in glaucoma diagnosis with fourier-domain optical coherence tomography. J Glaucoma 2011; 20 (2): 87-94.

109. Javitt J, Tielsch J, Sommer A, et al. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye SurveyJAMA 1991; 266 (3):369-74.

110. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. Surv Ophthalmol 1999; 43 (4):293-320.

111. Jonas JB, Fernandez MC. Shape of the neuroretinal rim and position of the central retinal vessels in glaucoma. Br J Ophthalmol 1994; 78(2):99-102.

112. Jonas JB, Gusek GC, Guggenmoos-Holzmann I, Naumann GO. Correlations of the neuroretinal rim area with ocular and general parameters in normal eyes. Ophthalmic Res 1988; 20(5):298-303.

113. Jonas JB, Martus P, Budde M, et al. Small neuroretinal rim and large parapapillary atrophy as predictive factors for progression of glaucomatous optic neuropathy. Ophthalmol 2002; 109:1561-7.

114. Jonas JB, Muller-Bergh JA, Schlotzer-Schrehardt UM, Naumann GO. Histomorphometry of the human optic nerve. Invest Ophthalmol Vis Sci 1990; 31(4):736-44.

115. Jonasson F, Damji K, Arnarsson A, at al. Prevalence of open-angle glaucoma in Iceland: Reykjavik Eye Study. Eye 2003, 17: 747-53.

116. Kaimbo DK, Buntinx F, Missotten L. Risk factors for open-angle glaucoma: A case-control study. J Clin Epidemiol 2001; 54(2):166-71.

117. Kalenak J, Paydar F. Correlation of intraocular pressures in pairs of monozygotic and dizygotic twins. Ophthalmol 1995; 102:1559-64.

118. Kanadani FN, Hood DC, Grippo TM, et al. Structural and functional assessment of the macular region in patients with glaucoma. Br J Ophthalmol 2006; 90(11):1393-7.

119. Kanamori A, Kusuhara AN, Escaño M, et al. Comparison of confocal scanning laser ophthalmoscopy, scanning laser polarimetry and optical coherence tomography to discriminate ocular hypertension and glaucoma at an early stage. Graefe`s Arch Clin Exp Ophtalmol 244 (1), 58-68.

120. Kashiwagi K, Tamura M, Abe K, et al. The influence of age, gender, refractive error, and optic disc size on the optic disc configuration in Japanese normal eyes. Acta Ophthalmol Scand 2000; 78:200-3.

121. Kendell KR, Quigley HA, Kerrigan LA, et al. Primary open-angle glaucoma is not associated with photoreceptor loss. Inv Ophthalmol Vis Sci 1995; 36 (1): 200-5.

122. Kim HG, Heo H, Park SW. Comparison of scanning laser polarimetry and optical coherence tomography in preperimetric glaucoma. Optom Vis Sci 2011 Jan; 88(1):124-9.

123. Kim JS, Ishikawa H, Sung KR, et al. Retinal nerve fiber layer thickness measurement reproducibility improved with spectral domain optical coherence tomography. Br J Ophthalmol 2009; 93:1057-63.

124. Kim MJ, Jeoung JW, Park KH. Topographic profiles of retinal nerve fiber layer defects affect the diagnostic performance of macular scans in preperimetric glaucoma. Inv Ophthalmol Vis Sci 2014; 55 (4): 2079-87.

125. Kim NR, Lee ES, Seong GJ, et al. Structure-function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier-domain OCT in glaucoma. Inv Ophthalmol Vis Sci 2010 Sep; 51(9):4646-51.

126. Klein B, Klein R, Jensen S. Open-angle glaucoma and older-onset diabetes. The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmol 1994; 101(7):1173-7.

127. Klein B, Klein R, Lee K. Heritability of risk factors for primary open-angle glaucoma: The Beaver Dam Eye Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45:59-62.

128. Klein B, Klein R, Sponsel W, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. Ophtalmol 1992; 99: 1499-504.

129. Kourkoutas D, Buys YM, Flanagan JG, et al. Comparison of glaucoma progression evaluated with Heidelberg retina tomograph II versus optic nerve head stereophotographs. Can J Ophthalmol 2007 Feb; 42(l):82-8.

130. Kremmer S, Anastassiou G, Selbach JM. Clinical value of scanning laser polarimetry in glaucoma diagnostics. Klin Monbl Augenheilkd 2012 Feb; 229 (2):126-34.

131. Kuehn MH, Fingert JH, Kwon YH. Retinal ganglion cell death in glaucoma: mechanisms and neuroprotective strategies. Ophthalmol Clin North Am 2005, 18 (3): 383-95.)

132. Kyari F, Abdull MM, Bastawrous A, ct al. Epidemiology of glaucoma in sub-saharan Africa: prevalence, incidence and risk factors. Middle East Afr J Ophthalmol 2013; 20 (2): 111-25.

133. Lange A, Sadjadi R, Costello F, et al. Reproducibility of retinal nerve fiber layer measurements with manual and automated centration in healthy subjects using Spectralis spectral-domain optical coherence tomography. ISRN Ophthalmol, 2012; Article ID 860819.

134. Le P, Tan O, Chopra V, et al. Regional correlation among ganglion cell complex, nerve fiber layer, and visual field loss in glaucoma. Inv Ophthalmol Vis Sci 2013 Jun; 54(6): 4287-95.

135. Lederer DE, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Analysis of macular volume in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 2003; 135(6):838-43.

136. Lee A, Rochtchina E, Wang J, et al. Does Smoking Affect Intraocular Pressure? Findings from the Blue Mountains Eye Study. J Glaucoma 2003; 12(3): 209-12.

137. Leite MT, Zangwill LM, Weinreb RN, et al. Effect of disease severity on the performance of Cirrus Spectral-Domain OCT for glaucoma diagnosis. Inv Ophthalmol Vis Sci 2010; 51: 4104-9.

138. Leske C, Cinell A, Schahat A. The Barbados Eye Study: prevalence of open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 1994; 112:821-9.

139. Leske M, Connell A, Wu S, Hyman L, Schachat A. Risk factors for open-angle glaucoma.The Barbados Eye Study. Arch Ophthalmol 1995; 113 (7): 918-24.

140. Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al. Factors for Glaucoma Progression and the Effect of TreatmentThe Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol 2003; 121(1):48-56.

141. Leske MC, Nemesure B, HE Q, et al. Patterns of open-ange glaucoma in the Barbados Family Study. Ophthalmol 2001; 108:1015-22.

142. Leske MC. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. Curr Opin Ophthalmol 2009; 20:73-8.

143. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a variability and diagnostic performance study. Ophthalmol 2009; 116:1257-63.

144. Levene RZ, Workman PL, Broder SW, Hirschhorn K. Heritability of ocular pressure in normal and suspect ranges. Arch Ophthalmol 1970; 84:730-4.

145. Li S, Wang X, Wu G, et al. Comparison of two retinal nerve fiber layer thickness measurement patterns of RTVue optical coherence tomography. Clin Exp Ophthalmol 2011; 39(3):222-9.

146. Lisboa R, Paranhos A Jr, Weinreb RN, et al. Comparison of different spectral domain OCT scanning protocols for diagnosing preperimetric glaucoma. Inv Ophthalmol Vis Sci 2013; 54:3417-25.

147. Loewen NA, Zhang X, Tan O, et al. Combining measurements from three anatomical areas for glaucoma diagnosis using Fourier-domain optical coherence tomography. Br J Ophthalmol 2015, 99 (9):1224-9.

148. Lom B, Cohen-Cory S. Brain-derived neurotrophic factor differentially regulates retinal ganglion cell dendritic and axonal arborization in vivo. J Neurosci 1999, 19(22):9928-38.

149. Lorenz K, Wolfram C, Breitscheidel L, et al. Direct cost and predictive factors for treatment in patients with ocular hypertension or early, moderate and advanced primary open-angle glaucoma: the CoGIS study in Germany. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2013, 251 (8): 2019-28.

150. Lull M, Block M. Microglial activation and chronic neurodegeneration. Neurotherap 2010; 7:354-65.

151. Marcus M, de Vries M, Junoy Montolio F, Jansonius N. Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmol 2011; 118(10):1989-94.

152. Medeiros F, Alencar L, Zangwill LM, et al. Detection of glaucoma progression with Stratus OCT retinal nerve fiber layer, optic nerve head and macular thickness measurements. Inv Ophthalmol Vis Sci 2009; 15 (15):5741-8.

153. Medeiros F, Sample P, Zangwill L, et al. Corneal thickness as a risk factor for visual field loss in patients with preperimetric glaucomatous optic neuropathy. Am J Ophthalmol 2003; 136(5):805-13.

154. Medeiros F, Zangwill LM, Bowd C, et al Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 2005; 139 (1): 44-55.

155. Medeiros F, Zangwili LM, Bowd C, et al. Agreement between stereophotographic and confocal scanning laser ophthalmoscopy measurements of cup/disc ratio: effect on a predictive model for glaucoma development. J Glaucoma 2007; 16:209-14.

156. Meideros F, Zangwill LM, Bowd C, et al. Influence of disease severity and optic disc size on the diagnostic performance of imaging instruments in glaucoma. Inv Ophthalmol Vis Sci 2006; 47:1008-15.

157. Miglior S, Pfeiffer N, Torri V, et al. Predictive factors for open angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. Ophthalmol 2007; 114(1):3-9.

158. Mills RP, Budenz DL, Lee PP, et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. Am J Ophthalmol 2006; 141:24-30.

159. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. Ophtalmol 1996; 103: 1661-9.

160. Mitchell P, Smith W, Chey T, Healey PR. Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia. Ophthalmol 1997; 104(4):712-8.

161. Mojon D, Hess C, Goldblum D, et al. Primary Open-Angle Glaucoma is associated with sleep apnea syndrome. Ophthalmologica 2000; 214:115-8.

162. Monemi S, Spaeth G, DaSilva A, et al. Identification of novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1. Hum Mol Genet 2005; 14:725-33.

163. Moreno P, Konno B, Lima V, et al. Spectral-domain optical coherence tomography for early glaucoma assessment: analysis of macular ganglion cell complex versus peripapillary retinal nerve fiber layer. Can J Ophthalmol 2011, 46 (6): 543-7.

164. Na JH, Lee K, Lee JR, et al. Detection of macular ganglion cell loss in preperimetric glaucoma patients with localized retinal nerve fiber defects by spectral-domain optical coherence tomography. Clin Exp Ophthalmol 2013 Dec; 41(9):870-80.

165. Nakatani Y, Higashide T, Ohkubo S, et al. Evaluation of macular thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness for detection of early glaucoma using Spectral domain optical coherence tomography. J Glaucoma 2011; 20:252-9.

166. Nakatani Y, Higashide T, Ohkubo S, Sugiyama K. Influences of the inner retinal sublayers and analytical areas in macular scans by spectral domain OCT on the diagnostic ability of early glaucoma. Inv Ophthalmol Vis Sci 2014; 55:7479-85.

167. Nauri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman L, et al. Predictive factors for glaucoma visual field progression in Advanced Glaucoma Investigation Study. Ophthalmol 2004; 111(9):1627-35.

168. Nemesure B, Wu S, Hennis A, et al. Corneal thickness and intraocular pressure in Barbados eye studies. Arch Ophthalmol 2003; 121(2):240-4.

169. Nesterov AP, Listopadova NA. Classification of physiological and glaucomatous extraction of the optic disk. Vestn Oftalmol 1981; 17-22.

170. Oli A, Joshi D. Can ganglion cell complex assessment on cirrus HD OCT aid in detection of early glaucoma? Saudi J Ophthalmol 2015, 29 (3):201-4.

171. Park SB, Sung KR, Kang SY, et al. Comparison of glaucoma diagnostic capabilities of Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 2009; 127:1603-09.

172. Patsea E, Georgopoulos T, Halkiadakis I, et al. Study of patients with ocular hypertension with scanning laser polarimetry and short-wavelength automatic perimetry. Ophthalmologica 2006; 220:361-7.

173. Perdicchi A, Iester M, Scuderi G, et al. Visual field damage and progression in glaucomatous myopic eyes. Eur J Ophthalmol 2007; 17:534-7.

174. Pfeiffer N, Torri V, Miglior S, et al. Central corneal thickness in European Glaucoma Prevention Study. Ophthalmol 2007; 114(3):454-9.

175. Pierre-Kahn V, Tadayoni R, Haouchine B, et al. Comparison of optical coherence tomography models OCT1 and Stratus OCT for macular retinal thickness measurement. Br J Ophthalmol 2005 Dec; 89(12): 1581-5.

176. Plange N, Kaup M, Arend O, Remky A. Asymmetric visual field loss and retrobulbar haemodynamics in primary open-angle glaucoma. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2006; 244:978-83.

177. Quigley H, Enger C, Katz J, Sommer A, et al. Risk factors for the development of glaucomatous visual field loss in ocular hypertension. Arch Ophthalmol 1994; 112 (5): 644-9.

178. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol 2006; 90: 262-7.

179. Quigley HA. New paradigms in the mechanisms and management of glaucoma. Eye (bond) 2005 Dec; 19(12): 1241-8.

180. Rao HL, Leite MT, Weinreb RN, et al. Effect of disease severity and optic disc size on diagnostic accuracy of RTVue spectral domain optical coherence tomograph in glaucoma. Inv Ophthalmol Vis Sci 2011; 52(3): 1290-6.

181. Rao HL, Zangwill LM, Weinreb RN, et al. Comparison of different spectral domain optical coherence tomography scanning areas for glaucoma diagnosis. Ophthalmol 2010; 117(9):1692-9.

182. Ratnakrishnan R, Kader MA, Budde WM. Optic disc morphometry with optical coherence tomography: comparison with planimetry of fundus photographs and influence of parapapiilary atrophy and pigmentary conus. Indian J Ophthalmol 2005; 53 (3):187-91.

183. Read RM, Spaeth GL: The practical clinical appraisal of the optic disc in glaucoma: the natural history of cup progression and some specific disc-field correlations. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1974; 78:255-74.

184. Reis A, Sharpe G, Yang H, et al. Optic disc margin anatomy in patients with glaucoma and normal controls with spectral domain optical coherence tomography. Ophthalmol 2012; 119:738-47.

185. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. Bull World Health Organ 2004; 82 (11):844-51.

186. Reus NJ, Lemij HG.The relationship between standard automated perimetry and GDxVCC measurements. Inv Ophthalmol Vis Sci 2004 Mar; 45(3):840-5.

187. Rezaie T, Child A, Hitchings R, et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optoneurin. Science 2007; 295:1077-9.

188. Richardson KT. Glaucoma and glaucoma suspects. In: Hailmann K, Richardson KT (eds). Glaucoma: conceptions of a disease, pathogenesis, diagnosis, therapy. Thieme, Stuttgart 1978, 2-6.

189. Rolle T, Briamonte C, et al. Ganglion cell complex and retinal nerve fiber layer measured by fourier-domain optical coherence tomography for early detection of structural damage in patients with preperimetric glaucoma. Clin Ophthalmol 2011; 5: 961-9.

190. Rudnicka AR, et al. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender and race: a Bayesian meta-analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006; 47:4254-61.

191. Sampaolesi R, Sampaolesi JR. The glaucomatous optic nerve staging system with confocal tomography. Lasers in Ophthalmology - basic, diagnostics and surgical aspects. The Hague, Kugler, 2003, 285-301.

192. Savini G, Espana EM, Acosta AC, et al. Agreement between optical coherence tomography and digital stereophotography in vertical cup-to-disc ratio measurement. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009; 247:377-83.

193. Schouten H, Visser T, Volf E. Effects in Young's interference experiment with partially coherent light. Optics Letters, 2003; 28 (14): 1182-4.

194. Schulze A, Lamparter J, Pfeiffer N, et al. Diagnostic ability of retinal ganglion cell complex, retinal nerve fiber layer and optic nerve head measurements by Fourier-domain optical coherence tomography. Graef´s Arch Clin Exp Ophthalmol 2011; 249 (7): 1039-45.

195. Schulzer M, Drance M, Douglas R. A comparison of treated and untreated glaucoma suspects. Ophthalmol 1991; 98:301-7.

196. Schuman JS, Hee MR, Arya AV, et al. Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis. Curr Opin Ophthalmol 1995; 6(2):89-95.

197. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, et al. Quantification of nerve fiber layer

thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 1995 May; 113(5):586-96.

198. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. Ophthalmol 1996; 103(11): 1889-98.

199. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Pieroth L, et al. Quantification of nerve fiber layer thickness loss over time in the glaucomatous monkey model using optical coherence tomography. Inv Ophthalmol Vis Sci 1996; 37:5255.

200. See JL, Nicolela MT, Chauhan BC. Rates of neuroretinal rim and peripapillary atrophy area change: a comparative study of glaucoma patients and normal controls. Ophthalmol 2009; 116:840-7.

201. Seo JH, Kim T, Weinreb RN, et al. Detection of localized retinal nerve fiber layer defects with Posterior Pole Asymmetry Analysis of Spectral domain optical coherence tomography. Inv Ophthalmol Vis Sci 2012; 53 (8):4347-53.

202. Seong M, Sung KR, Choi EH, et al. Macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements by Spectral domain optical coherence tomography in normal-tension glaucoma. Inv Ophthalmol Vis Sci 2010; 51:1446-52.

203. Shin CJ, Sung KR, Um TW, et al. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measurements calculated by the optic nerve head map (NHM4) and RNFL3.45 modes of spectral-domain optical coherence tomography (RTVue-100). Br J Ophthalmol 2010; 94:763-7.

204. Sigal I, Wang B, Strouthidis NG, et al Recent advances in OCT imaging of the lamina cribrosa. Br J Ophthalmol 2014; 98:ii34-ii39

205. Sinai MJ, Essock EA, Fechtner RD, Srinivasan N. Diffuse and localized nerve fiber loss measured with a scanning laser polarimeter: sensitivity and specificity for detecting glaucoma. J Glaucoma 2000 Apr; 9(2):154-62.

206. Sinai MJ, Zhou Q, Lo B. Diagnostic utility of the GDxVCC: Comparisons between normals and glaucoma patients using ROC analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci Suppl 2003; 3402.

207. Sommer A, Katz J, Quigley HA, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. Arch Ophthalmol 1991, 109: 77-83.

208. Spaeth GL, Henderer J, Steinmann W. The disc damage likelihood scale: its use in the diagnosis and management of glaucoma. Highlights Ophthalmol 2003; 31:4-16.

209. Stewart WC, Crinkley CMC, Murrel HP. Cigarette-smoking in normal subjects, ocular hypertensive and chronic open-angle glaucoma patients. Am J Ophthalmol 1994; 117:267-8.

210. Stone EM, Fingert H, Alward L, et al. Identification of a gene that causes primary open-angle glaucoma. Science 1997; 275:668-70.

211. Strouthidis NG, Garway-Heath DF. New developments in Heidelberg retina tomograph for glaucoma. Curr Opin Ophthalmol 2008; 19:141-8.

212. Sung MS, Yoon JH, Park SW. Diagnostic validity of macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness deviation map algorithm using cirrus HD-OCT in preperimetric and early glaucoma. J Glaucoma 2014; 23 (8): 144-51.

213. Sung KR, Choi EH, Kang Y, et al Relationship between visual field sensitivity and macular ganglion cell complex thickness as measured by Spectral-domain optical coherence tomography. Inv Ophthalmol Vis Sci 2010; 51(12):6401-07.

214. Suzuki Y, Iwase A, Araie M, et al. Risk factors for open-angle glaucoma in a Japanese population: the Tajimi Study. Ophthalmol 2006; 113:1613-7.

215. Swanson EA, Izatt JA, Hee RM, Huang D, et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. Optics InfoBase, Optics Letters 1993; 18 (21):1864.

216. Takada K, Yokohama I, Chida K, Noda J. New measurement system for fault location in optical waveguide devices based on an interferometric technique. Applied Optics, 1987, 26: 1603-8.

217. Takagi ST, Kita Y, Yagi F, Tomita G. Macular retinal ganglion cell complex damage in the apparently normal visual field of glaucomatous eyes with hemifield defects. J Glaucoma 2012; 21(5):318-25.

218. Tan O, Chopra V, Lu AT, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by fourier-domain optical coherence tomography. Ophthalmol 2009; 116(12):2305-14.

219. Tan O, Li G, Lu A, Varma R, Huang D. Advanced Imaging for Glaucoma Study Group. Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. Ophthalmol 2008; 115:949-56.

220. Tavares IM, Bowd C, Zangwill LM, et al. Structure-function relationships using confocal scanning laser ophthalmoscopy, optical coherence tomography, and scanning laser polarimetry. Inv Ophthalmol Vis Sci July 2006, 47 (7):2889-95.

221. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmol 2014 Nov; 121 (11): 2081-90.

222. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. Am J Ophthalmol 2002; 134(4):499-512.

223. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Investigation Study: The relationship between control of intraocular pressure and visual field deteoration. Am J Ophthalmol 2000; 130:429-40.

224. Thomas R, George R, Muliyil J, et al. Correlation of confocal laser scanning tomography with planimetric photographic measurements of the optic disc in a normal South Indian population: the Vellore Eye Study. Indian J Ophthalmol 2005; 53:289-94.

225. Tielsch J, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt J. Hypertension, perfusion pressure and primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 1995; 113:216-21.

226. Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, et al. Diabetes, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey. Ophthalmol 1995; 102:48-53.

227. Tjon-Fo-Sang MJ, Lemij HG. The sensitivity and specificity of nerve fiber layer measurements in glaucoma as determined with scanning laser polarimetry. AM J Ophthalmol 1997; 123:62-9.

228. Ueda K, Kanamori A, Akashi A, et al. Difference in correspondence between visual field defect and inner macular layer thickness measured using three types of spectral-domain OCT instruments. Jpn J Ophthalmol 2015 Jan, 59 (1): 55-64.

229. Um TW, Sung KR, Wollstein G, et al. Asymmetry in hemifield macular thickness as an early indicator of glaucomatous change. Inv Ophthalmol Vis Sci 2012; 53 (3): 1139-44.

230. Vizzeri G, Balasubramanian M, Bowd C, et al. Spectral domain-optical coherence tomography to detect localized retinal nerve fiber layer defects in glaucomatous eyes. Opt Exp 2009; 17(5):4004-18.

231. Vries J, Tjon-Fo-Sang MJ, Lemij HG. Measurement by nerve fiber analyzer of retinal nerve fiber layer thickness in normal subjects and patients with ocular hypertension. Am J Ophthalmol 1996, 122(2):220-7.

232. Wang XJ, Milner TE, Nelson JS. Characterization of Fluid-flow velocity by optical Doppler tomography. Opt Lett 1995; 20:1337-9.

233. Wang Y, Lu A, Gil-Framer J, et al. Measurement of total blood flow in the normal human retina using Doppler Fourier-domain optical coherence tomography. Br J Ophthalmol 2009; 93:634-7.

234. Wang Y, Tan O, Huang D. Investigation of retinal blood flow in normal and glaucoma subjects by Doppler Fourier-domain optical coherence tomography. SPIE Proceeding 2009; 7168.

235. Wilenski T, Gieser K, Dietshe L. Individual variability in the diurnal intraocular pressure curve. Ophthalmol 1993; 100:940-4.

236. Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, et al. In vivo human retina imaging by Fourier domain optical coherence tomography. J Biomed Opt 2002; 7:457-63.

237. Wojtkowski M, Srinivasan V, Ko T, et al. Ultrahigh-resolution, high-speed, Fourier domain optical coherence tomography and methods for dispersion compensation. Optics Express 2004; 12 (11): 2404-22.

238. Wolfs RC, Klaver C, Ramrattan RS, et al. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. Arch Ophthalmol 1998; 116:1640-5.

239. Wollstein G, Ishikawa H, Wang J, et al. Comparison of three optical coherence tomography scanning areas for detection of glaucomatous damage. Am J Ophthalmol 2005; 139:39-43.

240. Wollstein G, Schuman JS, Price L, et al. Optical coherence tomography (OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields. Am J Ophthalmol 2004; 138(2):218-25.

241. Wollstein G, Schuman JS, Price L, et al. Optical coherence tomography longitudinal evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma. Arch Ophthalmol 2005; 123(4):464-70.

242. Wormald RP, Basauri E, Wright LA, Evans JR. The African Caribbean Eye Survey: risk factors for glaucoma in a sample of African Caribbean people living in London. Eye 1994; 8:315-20.

243. Wu J, Hewitt AW, Green CM, et al. Disease severety of familial glaucoma compared with sporadic glaucoma. Arch Ophthalmol 2006; 101:950-4.

244. Xu L, Chen PP, Chen YY. Quantitative nerve fiber layer measurement using scanning laser polarimetry and modulation parameters in the detection of glaucoma. J Gl, 1998; 7(4):270-7.

245. Xu L, Wang Y, Wang S, et al. High myopia and glaucoma susceptibility the Beijing Eye Study. Ophthalmol 2007; 114:216-20.

246. Yanagi M, Kawasaki R,Wang J, et al. Vascular risk factors in glaucoma: a review. Clin Exp Ophthalmol 2011; 39:252-8.

247. Youngquist RC, Carr S, Davies DN. Optical coherence-domain reflectometry: a new optical evaluation technique. Optics Letters 1987; 12(3): 158-60.

248. Zangwill LM, Bowd C, Berry C, et al. Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the Heidelberg retina tomograph, GDx nerve fiber analyzer, and optical coherence tomograph. Arch Ophthalmol 2001; 119 (7):985-93

249. Zangwill LM, Weinreb RN, Williams JM, et al. A comparison of optical coherence tomography and retinal nerve fiber layer photography for detection of nerve fiber layer damage in glaucoma. Ophthalmol 2000, 107 (7): 1309-15.

250. Zeimer R, Asrani S, Zou S, et al. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping: a pilot study. Ophthalmol 1998; 105 (2): 224-31.

251. Zeitz O, Galambos P, Wagenfeld L, et al. Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery. Br J Ophthalmol 2006; 90:1245-8.

252. Zhou Q, Knighton RW. Light scattering and form birefringence of parallel cylindrical arrays that represent cellular organells of te retinal nerve fiber layer. Appl Opt 1997; 36: 2273-85.