

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ**

**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

**КАТЕДРА ПО ОФТАЛМОЛОГИЯ**

---

**ДИСЕРТАЦИЯ**

за присъждане на образователна и научна степен „доктор” по  
научна специалност „Офталмология”, шифър 03.01.36

**RAREBIT ПЕРИМЕТРИЯ – ИЗСЛЕДВАНЕ НА РАННИ  
ПРОМЕНИ В ЗРИТЕЛНОТО ПОЛЕ ПРИ ОТКРИТОЪГЪЛНА  
ГЛАУКОМА**

**Д-р Мария Хараламбиева Бенова**

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: ДОЦ. Д-Р ИВАН ТАНЕВ, Д.М.**

**София, 2017 г.**

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ВОН	Вътреочното налягане
ДЗН	Диск на зрителния нерв
ОСТ	Оптичната кохерентна томография
ОХ	Очна хипертензия
ПКЪ	Преднокамерен ъгъл
ППГ	Предпериметрична глаукома
ПОЪГ	Първичната откритоъгълна глаукома
САП	Стандартната автоматична периметрия
AUROC	Area Under Receiver Operating Characteristic Curve
EGPS	European Glaucoma Prevention Study
ESV	Error statistic value
FDT	Frequency Doubling Thechnology
HPRP	High pass resolution perimetry
MD	Mean deviation
MHR	Mean hit rate
MMR	Mean miss rate
OHTS	Ocular Hypertension Treatment Study
PSD	Pattern standard deviation
RBP	Rarebit perimetry
ROC анализ	Receiver Operating Characteristic Analysis
SWAP	Short wavelength automated perimetry
SITA	Swedish Interactive Testing Algorithm

# СЪДЪРЖАНИЕ

<b>Въведение</b> .....	5
<b>ГЛАВА I</b>	
<b>1. Литературен обзор</b> .....	7
1.1. Определение и честота на първичната откритоъгълна глаукома.....	7
1.2. Класификация на глаукомите.....	8
1.3. Рискови фактори за ПОЪГ.....	10
1.3.1. Рискови фактори асоциирани с развитието на ОЪГ.....	11
1.3.2. Рискови и прогностични фактори за преминаването на очната хипертензия в ПОЪГ.....	16
1.3.3. Прогностични фактори за прогресия на ОЪГ.....	16
1.4. Методи за изследване на промените в зрителното поле при глаукома.....	17
1.4.1. Стандартна автоматична компютърна периметрия.....	17
1.4.2. Неконвенционални периметрични тестове.....	25
1.4.2.1. Късовълнова автоматична периметрия (SWAP - Short wavelength automated perimetry).....	25
1.4.2.2. Периметрия с технология на удвояване на честотата (FDT - Frequency Doubling Technology).....	27
1.4.2.3. Фликер периметрия (Flicker периметрия).....	28
1.4.2.4. Периметрия с висока разрешаваща способност (High pass resolution perimetry - HPRP).....	28
1.4.3. Rarebit периметрия.....	29
1.4.3.1. Rarebit периметрия – концепция за рецептивни полета.....	29
1.4.3.2. Rarebit-периметрия и тест стимули.....	30
1.4.3.3. Rarebit-периметрия – принцип на изследване.....	31
1.4.3.4. Rarebit – условия за провеждане на изследването.....	32
1.4.3.5. Клинично приложение на Rarebit.....	33
1.5. Обобщение на литературния обзор.....	38
<b>ГЛАВА II</b>	
<b>2. Цел и задачи</b> .....	40

## ГЛАВА III

<b>3. Материал и методи</b> .....	41
3.1. Включени в изследването лица.....	41
3.1.1. Брой и разпределение на здравите лица и пациентите по групи.....	41
3.1.2. Включващи критерии.....	41
3.1.3. Изключващи критерии.....	41
3.1.4. Продължителност на клиничното проучване .....	42
3.1.5. Клинична база .....	42
3.2. Методи на изследване.....	42
3.2.1. Анамнеза за очни и общи заболявания.....	43
3.2.2. Определяне на зрителна острота и рефракция.....	43
3.2.3. Тонометрия по Голдман, двукратно измерване в рамките на 3 дни.....	43
3.2.4. Биомикроскопия.....	43
3.2.5. Индиректна офталмоскопия.....	43
3.2.6. Контактна ултразвукова пахиметрия.....	43
3.2.7. Индиректна гониоскопия.....	43
3.2.8. Стандартна автоматична периметрия.....	43
3.2.9. Rarebit периметрия.....	44
3.2.10. Оптична кохерентна томография .....	45
3.2.11. Използвани в анализа параметри.....	46
3.2.12. Статистически методи.....	47
3.2.12.1. Дескриптивна статистика.....	47
3.2.12.2. Непараметрични тестове.....	48
3.2.12.3. Параметрични тестове.....	49

## **ГЛАВА IV**

<b>4. Резултати</b> .....	52
4.1. Дескриптивна статистика.....	52
4.1.1. Възрастово-полова структура.....	52
4.1.2. Средна стойност, медиана и стандартно отклонение.....	53
4.2. Оценка на значимостта на разликата между стойностите на променливите за отделните групи (Да се сравнят дискриминационните възможности на RBP спрямо САП при установяване на ранни глаукомни промени – задача 1).....	56
4.3. Приложение на показателя MHR за целите на скрининга при глаукома, за глаукомните специалисти и за общата офталмологична практика – задача 1.....	61

4.4. Приложение на показателя MHR за разграничаване на здравите лица и определяне на стадия на ранните глаукомни промени – задача 1.....	62
4.5. Дефиниране на Miss hit rate на RBP и probability plot от САП – задача 1.....	63
4.6. Да се определи корелационната зависимост между стойностите на показателите MHR от RBP и MD от САП при ранни глаукомни промени – задача 2.....	64
4.7. Определяне на чувствителност и специфичност на метода в диагностиката на глаукомния процес – задача 3.....	65
4.8. Приложение на предложените алгоритми за целите на скрининга при глаукома, за глаукомните специалисти и за общата офталмологична практика – задача 3.....	72
4.9. Сравнение на времето необходимо за провеждане на изследване със САП и RBP – задача 4.....	75
4.10. Изследване на ефекта на обучение върху резултатите от RBP – задача 5.....	76
4.11. Изследване на вариабилността в резултатите от RBP – задача 6.....	78

## **ГЛАВА V**

<b>5. Обсъждане.....</b>	<b>81</b>
5.1. Обсъждане върху резултатите на показателите MHR и MMR.....	83
5.2. Обсъждане на корелационната зависимост между стойностите на показателите MHR от RBP и MD от САП при ранни глаукомни промени.....	84
5.3. Обсъждане на диагностичните възможности на метода в диагностиката на глаукомния процес.....	85
5.4. Обсъждане на резултатите свързани с времето необходимо за провеждане на двата теста (RBP и САП).....	88
5.5. Обсъждане на ефекта на обучение върху резултатите.....	88
5.6. Обсъждане на ефекта от вариабилността между отделните изследвания върху резултатите.....	90
<b>Изводи.....</b>	<b>92</b>
<b>Заклучение.....</b>	<b>94</b>
<b>Приноси.....</b>	<b>95</b>
<b>Приложения.....</b>	<b>97</b>
<b>Литература.....</b>	<b>100</b>

## Въведение

Определението за глаукома се е променило драстично след въвеждането му по времето на Хипократ (около 400 г. пр.н.е.). Думата глаукома идва от старогръцката дума *glauco*, което означава, замъглен или синьо-зелен оттенък, най-вероятно, описваща пациент с оток на роговицата или бързо развиваща се катаракта съпътствана от хронично повишено вътреочно налягане. С течение на годините, започва прецизиране на понятието глаукома, като то е най-значимо в последните 100 години.

Днес терминът глаукома обобщава редица нозологични единици с различна и ненапълно изяснена етиология и патогенеза.

Първичната откритоъгълна глаукома (ПОЪГ) е най-разпространеният тип глаукома, характеризиращ се с безсимптомно начало и късно диагностициране [182]

ПОЪГ е основен световен здравен проблем поради безсимптомното си протичане и прогресивен характер. Тя е една от водещите причини за предотвратима слепота в света. С провеждането на подходящ скрининг и лечение, глаукомата може да бъде идентифицирана, а програсията на заболяването спряна, преди да настъпи значително увреждане на зрението.

Поставянето на диагнозата глаукома се основава на няколко критерия: специфични промени в зрителното поле, промени във вътреочното налягане и характерни изменения в диска на зрителния нерв и слоя на нервните влакна на ретината. Основният показател по който се поставя диагнозата глаукома са измененията в зрителното поле.

Стандартната автоматична периметрия (САП) е предпочитан метод за диагностика и проследяване, но много клинични и хистологични изследвания са доказали, че за появата на дефект трябва да загинат голямо количество ганглийни клетки. Според данните от Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) при 60% от пациентите структурните промени настъпват преди функционалните [107]

Тази относително по-ниска чувствителност на САП от желаната провокира провеждането на различни хистологични и клинични проучвания. Те заедно с натрупаните познания и опит позволяват разработката на специфични методи за компютърна периметрия. Именно данните, че отделните характеристики на зрителната

информация се предават от различни ганглийни клетки са в основата на изработването на функционално - специфични тестове за зрителното поле. Те използват стимули характерни за отделните субтиповете ганглийни ретинни клетки. Част от неконвенционните периметрични тестове намерили по-широко приложение са: автоматизирана периметрия с къса дължина на вълната (Short wavelength automated perimetry/SWAP), Фликер периметрия (Fliker (трептяща) периметрия), периметрия с технология на удвояване на честотата (Frequency Doubling Thechnology/FDT), периметрия с висока разрешаваща способност (High pass resolution perimetry/HPRP), микропериметрия. Много от тях показват редица предимства пред САП, но все още не се използват рутинно в клиничната практика.

Rarebit (микроточкова) периметрията (RBP) е разработена от Frisén [64]. Това е сравнително нова технология, която използва стандартен LCD монитор, за да представи много малки стимули (отделни точки) на тъмен фон. Пациентът трябва да посочи за всяко представяне дали вижда една или две точки. Методът е разработен за преодоляване на причините за ниската чувствителност на САП към ранни глаукомни промени. RBP не е проектирана да изолира един конкретен вид ретинни ганглийни клетки и не се оформя характерния изглед на „зрителния хълм”. Вместо да измерва прага на чувствителност към светлина, тестът използва микроточките, за да оцени плътността на покритието в рамките на централните 30° от зрителното поле. Промените в зрителното поле се представят като кълстери от микродефекти в целостта на системата - като „микродупки в плоска повърхност”. Тези микродефекти са натрупани в по-голямо количество в рамките на установените дефекти в зрителното поле, и колкото е по-дълбок дефектът, толкова е по-голяма плътността на „микродупките”. Rarebit дефектите в зрителното поле имат пространствено разпределение подобно на това при САП, но дефектите с полегати граници изглеждат по-големи.

Целта на настоящия научен труд е да се провери дали RBP демонстрира подобри диагностични възможности при наличие на ранни глаукомни промени спрямо САП.

# Глава I

## Литературен обзор

### 1.1. Определение и честота на първичната откритоъгълна глаукома

Определението за ПОЪГ на Европейското глаукомно общество (EGS, 2014 г.) е: 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 клетки и промени в зрителното поле. [56]

Глаукомата е втората водеща причина за слепота в Европа и света и първата причина за необратима слепота [12]. Тя се среща рядко във възрастта под 50 години, като честотата ѝ нараства с възрастта. Данните в литературата за процента глаукомно болни в света варират във връзка с критериите за поставяне на диагнозата. Според данните на публикуван 2016 г. метаанализ на 81 популационни проучвания [106]. 57.5 милиона души (95% CI 46.44-73.07) са засегнати от ПОЪГ в световен мащаб за 2015 г, като се очаква през 2020 г. броят им да нарастне на 65.46 милиона (95% credible interval (CrI) 52.84-83.17), (Таблица 1.1.1). Най-голяма е честотата на ПОЪГ сред чернокожите – 5.2% (95% CrI 3.7%, 7.2%) на 60 годишна възраст, като на 80 годишна възраст процентът нараства на 12.2% (95% CrI 8.9%, 16.6%). Честотата на ПОЪГ показва тенденция за увеличаване с възрастта като тя е най-голяма сред латиноамериканците 2.31% (95% CrI 2.12, 2.52) и бялото население 1.99 (95% CrI 1.86, 2.12). Наскоро проведено изследване сред българската популация установява честота 4% на ПОЪГ [5].

Високата честота на заболяването и тенденцията за увеличаване броя на глаукомно болните с близо 8 милиона до 2020 година правят глаукомата заболяване с голямо социално и икономическо значение. Безсимптомното ѝ протичане налагат търсенето на ефективен и бърз начин за ранното ѝ откриване и своевременно лечение преди да е нанесла необратими щети върху зрението.

	Случаи на ПОЪГ (95% CI)/ в милиони			% случаи ПОЪГ от общата популация		
	2015	2020	2025	2015	2020	2025
Европа	7.81 (5.92-10.52)	8.30 (6.30-11.18)	8.82 (6.69-11.88)	2.0	2.1	2.2
Африка	10.13 (7.34-14.14)	11.83 (8.57-16.51)	13.93 (10.09-19.44)	4.5	4.5	4.5
Азия	28.53 (21.64-)	32.51 (24.70-42.73)	36.98 (28.13-48.56)	1.8	1.9	1.9
Северна Америка	3.30 (2.50-4.45)	3.67 (2.79-4.95)	4.10 (3.11-5.52)	1.9	2.0	2.1
Южна Америка	4.65 (2.15-9.27)	5.50 (2.54-10.94)	6.49 (3.01-12.89)	3.3	3.4	3.6
Австралия и Нова Зеландия	0.26 (0.20-0.35)	0.29 (0.22-0.39)	0.33 (0.25-0.45)	1.9	2.1	2.2
Глобално	57.54 (46.44-73.07)	65.46 (52.84-83.17)	74.62 (60.20-94.85)	2.2	2.3	2.4

Таблица 1.1.1. Глобални тенденции за четотата на ПОЪГ: оценка и прогноза направена въз основа на популационните данни на ООН за население на възраст над 40 години за 2015, 2020 и 2025 г.[106]

## 1.2. Класификация на глаукомите

Най-прилаганата класификация в Европа е на EGS от 2014 г. [56].

### 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. Ятрогени 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 ВОР, 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**

Етиологията на ПОЪГ все още не е изяснена, което обяснява интереса към проучване на рисковите фактори свързани със заболяването и оправдава провеждането на многото епидемиологични проучвания свързани с това. Само през последната година са публикувани данните от изследвания проведени в Италия [16], Корея [112] и САЩ [159]. В България също са провеждани проучвания за влиянието на рисковите фактори за развитието на ПОЪГ [7, 14].

Една част от рисковите фактори са познати отдавна, въпреки това все още се оценява степента на влияние, което имат върху развитието на ПОЪГ във връзка с променящите се критерии за диагностика на заболяването. Продължават да се откриват и нови фактори, свързани с развитието на ПОЪГ.

Оценяването на рисковите фактори е важно от гледна точка на това, че те могат да ни насочат за поставянето на диагнозата при много ранен стадий на глаукома. От

друга страна наличието или отсъствието на дадени рискови фактори може да послужи при вземането на решение за започване на терапия при новооткрити случаи или за интензифициране на лечението при вече установена глаукома.

Важно е да се уточни, че повечето клинични проучвания изследвали рисковите фактори за глаукома не разграничават ПОЪГ от някои форми на вторична откритоъгълна глаукома като псевдоексфолиативната например.

При охарактеризиране на рисковите фактори е удачно те да се разделят на следните три групи:

- Рискови фактори асоциирани с развитието на ОЪГ
- Рискови и прогностични фактори за преминаването на очната хипертензия в ПОЪГ
- Прогностични фактори за прогресия на ОЪГ

### **1.3.1. Рискови фактори асоциирани с развитието на ОЪГ**

#### **Възраст и раса.**

Фактът, че честотата на глаукомата се увеличава с възрастта е установен от почти всички проведени популационни проучвания [28, 142, 76, 104, 186, 35]. Две от най-мощните популационни проучвания проведени за оценка на честотата на ПОЪГ: Baltimore Eye Survey [95] и Salisbury Eye Evaluation Glaucoma Study [60] установяват, че тя нараства с възрастта, особено след 50 години и че темпът на растеж е различен при отделните раси.

Според данни от 2016 г. честотата на ПОЪГ показва тенденция за увеличаване с възрастта като тя е най-голяма сред латиноамериканците 2.31% (95% CrI 2.12, 2.52) и бялото население 1.99% (95% CrI 1.86, 2.12), но абсолютната честота на заболяването във всяка възраст е най-висока за чернокожите с изключение на възрастовата група над 80 г., където честотата е най-висока сред латино-американците [106].

#### **Фамилна предразположеност и генетични фактори.**

В подкрепа на генетичната теория за ПОЪГ са множеството фамилни случаи на заболяването, данните от многото проведени епидемиологични проучвания и анализите при близнаци.

Позитивната фамилната анамнеза за наличие на глаукома в семейството е важен рисков фактор. Установено е, че близките родственици в семейството на глаукомно болен пациент имат 10 пъти по-голям риск за развитие на заболяването отколкото човек от общата популация [201]. Освен това данните за разликата в честотата на заболяването при различните раси е малко вероятно да се дължат само на фактори от околната среда. Високата честота на ПОЪГ при монозиготни близнаци допълнително подкрепя концепцията за генетичната предиспозиция на заболяването [79].

Освен в редките фамилни случаи, когато заболяването има чисто Менделеев тип на унаследяване, ПОЪГ се счита за комплексно заболяване, резултат от множество генетични фактори, фактори на околната среда и взаимодействието между тях. Днес е известно, че ПОЪГ се асоциира с 29 гени локуса, но идентифицирането на гените в тях е трудно [117]. Познатите 3 гена (MYOC, OPTN, WDR36) вероятно допринасят за патогенезата на ПОЪГ в по-малко от 5% от случаите в общата популация [10, 57, 83].

Първият асоцииран със заболяването ген кодира белтък, наречен myoculin и е отговорен за около 3-4% от случаите на ПОЪГ. Едни от мутациите в този ген са причина за ювенилната и по-ранно възникващите форми на ПОЪГ. Тези случаи протичат с по-високо ВОН и по-агресивно [176]. Други мутации в същия ген определят по-лека форма на клинична изява [57]. Други асоциирани мутации са тези в гена, кодиращ белтъка optineurin [154]. Те обикновено водят до развитето на нормотензивна глаукома. Третият асоцииран със заболяването фактор е мутация в гена WDR36, за който се смята, че е ген-модификатор и определя експресията на други гени [165].

Разкриването на генетичният фактор за развитие на ПОЪГ може да изясни патофизиологията на заболяването и да помогне в лечението, поради което изследванията в тази насока се развиват динамично.

### **Вътреочно налягане.**

Въпреки че вече не е част от съвременното определение за глаукома, вътреочното налягане (ВОН) остава най-значимият рисков фактор за ПОЪГ. Според двете големи рандомизирани клинични проучвания OHTS и EGPS (European Glaucoma Prevention Study) при достатъчно високи стойности, то може да е причина за глаукома, както и за нейната прогресия [55, 78]. Early Manifest Glaucoma Trial доказва, че с всеки 1 mmHg по-високо налягане, риска от прогресия нараства с 11% [26]. Освен това се знае, че редукцията на ВОН с медикаменти забавя прогресията на глаукомата [88].

Според съвременния консенсус между офтамолози и оптометристи нормалните стойности на ВОН са в границите 10 mmHg – 20 mmHg. В общата популация стойностите на ВОН варират между 10 и 21 mmHg със средна стойност около 15 – 16 mmHg +/-3.5 mmHg в рамките на 24-часово измерване [82].

Дневните флукуации в стойностите на ВОН при здрави очи са от 3 mmHg до 6 mmHg. Според данните от Advanced Glaucoma Intervention Study големите флукуации в стойностите на ВОН и напредването на възрастта носят значителен риск от поява на дефекти в зрителното поле [183]. Пиковите стойности на ВОН и флукуациите се асоциират и с повишен риск от прогресия на промените в зрителното поле според Glaucoma Progression Study.

### **Псевдоексфолиации**

Данните от големи популационни проучвания, които специфично проучват ефекта на псевдоексфолиациите и псевдоексфолиативната глаукома са категорични, че наличието на псевдоексфолиативен материал е асоциирано с повишен риск от развитие на ОЪГ [187]

### **Централна роговична дебелина**

Разработеният от Goldman и Schmidt апланационен тонометър все още се счита за злетен стандарт в тонометрията [77]. Централната роговична дебелина е фактор, който оказва влияние върху стойността на ВОН измерена чрез този тонометър и нейното определяне е важно за диагностиката на глаукомата. Редица изследвания показват, че стойностите на централната роговична дебелина варират в значителна степен сред общата популация, сред отделните раси и етнически групи [147], което може да доведе до погрешно класифициране на пациентите като такива с нормотензивна глаукома или очна хиперензия [190]. Тези данни се потвърждават ОНТС, EGPS и редица други автори [78, 54, 1, 10, 9]. ОНТС установява, че по-тънката централна роговична дебелина се свързва с по-висок риск от преход към ПОЪГ и я определя като самостоятелен рисков фактор за развитие на заболяването. Според други публикации, ролята на централната роговична дебелина се свежда единствено до преизчислението на ВОН [137]

### **Миопия**

Миопията и по-специално високостепенната миопия е известен рисков фактор за глаукома [204, 202, 174]. По отношение на глаукомната прогресия данните за ролята на миопията като рисков фактор са противоречиви. Според едни изследвания миопията и високостепенната миопия допринасят за по-бързата прогресия на заболяването [164]. Данните от други проучвания сочат, че миопията не само не е предпоставка за прогресия на глаукомното увреждане, но дори е протективен фактор спрямо бързото развитие на глаукомната оптична невропатия [123]. Несъмнено миопичните промени в очното дъно затрудняват лекаря в преценката на състоянието на зрителния нерв, дават отражение върху периметричния резултат и като цяло затрудняват диагностичния процес.

### **Съдови фактори и очно перфузионно налягане**

Една от теориите за развитието на глаукома е съдовата теория, според която глаукомната оптична невропатия е резултат на недостатъчния кръвоток към диска на зрителния нерв в следствие на повишено ВОН или други фактори понижаващи кръвния дебит. В подкрепа на тази теория са някои съдови особености, които се наблюдават по-често при очи с глаукома. Установяват се локализираните стеснявания на перипапиларните ретинални артерии [162], повишена честота на хеморагиите на диска [51], съхраняване на нервните влакна около ретинните съдове [40], по-високата честота на цилиоретинна артерия при пациенти с глаукома [175]. Освен очните се откриват и някои системни съдови промени при пациенти с глаукома. Установена е корелация между скоростта на прогресия на оптичната невропатия и наличието на мигрена при пациенти с нормотензивна глаукома [49]. Спадането на кръвното налягане най-вече през нощта при пациенти с откритоъгълна глаукома и нормотензивна глаукома се асоциира с прогресиращи периметрични промени [81]. Според други проучвания системната хипертензия е рисков фактор за глаукома по механизма на нарушена авторегулация [141]. Пациентите с хронична хипертензия имат по-висок риск от развитие на глаукомна оптична невропатия, когато са поставени при условия на понижено очно перфузионно налягане [85, 188]

### **Диск на зрителния нерв**

Въз основа на многото проведени изследвания се оформя мнението, че видът на диска на зрителния нерв е фактор с относително ниска специфичност и сензитивност, по отношение на ранното откриване на глаукомата [161, 185, 195]. Затова и наличието

на някои негови особености се окачествяват само като рискови фактори за евентуално развитие на глаукомен процес. Смята се, че по-големите и дълбоки екскавации, голямото съотношение екскавация/диск и особеностите на невроретиналния пръстен са предпоставка за възникване на заболяването, и за прогресията му [31]. Препоръчва се пациенти с вертикално съотношение екскавация/диск над 0.5 да се насочат за компютърно изследване на зрителното поле [2]. Според други автори атипичното морфологично устройство на зрителния нерв не може да се свърже с по-голяма възприемчивост към глаукомен процес [192].

Установено е, че по-широката  $\beta$ -зона на перипапиларна атрофия е рисков фактор за развитие на ПОЪГ [102], като наличието на някои микроструктурни особености в самата  $\beta$ -зона на перипапиларна атрофия се свързва с по-голям риск от прогресия на заболяването [205].

Хеморагиите на диска на зрителния нерв са рисков фактор за глаукомна прогресия с особено значение при нормотензивната глаукома. Според данните от ONTS наличието на хеморагия върху папилата увеличава неколкосткратно риска от преход към ПОЪГ [33].

### **Захарен диабет и други рискови фактори**

Големи популационни проучвания като Beaver Dam study, Rotterdam study и Blue Mountains Eye study откриват връзка между захарния диабет и ПОЪГ [48, 113, 143]. Данните от ONTS и EGPS са противоположни [78]. Те установяват протективен ефект на диабета спрямо прогресията на очната хипертензия към ПОЪГ. При преглед на данните от по-скоро проведени изследвания отново се установява липса на еднозначен отговор. Coleman и съавтори смятат, че диабетът може да бъде свързан с прогресията на ПОЪГ [43]. Ellis и съавтори не потвърждават това твърдение [53]. Наскоро проведено проучване установява, че лечението с метформин може да намали риска от развитие на ПОЪГ [138].

Изследвани са и редица други фактори, които биха имали възможна връзка с ПОЪГ, но няма категорични доказателства за тяхното влияние върху възникването или прогресията на заболяването. Някои от тези фактори са мигрената [39], затлъстяването и приемът на мазнини [42, 6], хипотиреоидизмът [75], сънната апнея, пола, тютюнопушенето, алкохола, социалният статус, стреса [135], физическото натоварване [136].

### **1.3.2. Рискови и прогностични фактори за преминаването на очната хипертензия в ПОЪГ**

ОНТС и EGPS са две клинични проучвания, които изследват ефекта на медикаментозното понижаване на ВОН върху прехода на очната хипертензия в ПОЪГ [139]. Рисковите фактори, които са обект на тяхното внимание до голяма степен се припокриват с тези от предходната група. Следните рискови и прогностични фактори се обсъждат и от двете клинични изследвания:

- Възраст – повишаване на риска с 26 % за десетилетие
- ВОН – повишен риск с 9 % за 1 mmHg
- Съотношение екскавация – диск – 19 % по-висок риск при по-голямо съотношение с 0.1
- Промени в индекса pattern standard deviation (PSD) – 13 % по-висок риск за по-голяма стойност на PSD с 0.2 dB
- Централна роговична дебелина – двукратно повишаване на риска при 40  $\mu$ m по-тънка роговица

### **1.3.3. Прогностични фактори за прогресия на ОЪГ**

Факторите асоциирани с прогресия на вече установено глаукомно увреждане са идентифицирани от големи рандомизирани, контролирани клинични проучвания: Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT), Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS), Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS), Collaborative Normal Tension Glaucoma Study (CNTGS) [124, 152, 146, 49].

- Възраст
- ВОН
- Псевдоексфолиации
- Централна роговична дебелина
- Хеморагии на диска

Познаването и оценката на рисковите фактори подобрява възможностите за ранно откриване на заболяването и за по-качествено проследяване.

## **1.4. Методи за изследването на промените в зрителното поле при глаукома**

Поставянето на диагнозата глаукома се основава на няколко критерия: промени в зрителното поле, промени във вътреочното налягане и характерни изменения в диска на зрителния нерв и слоя на нервните влакна на ретината. Все още основният показател, който поставя или отхвърля диагнозата глаукома са измененията в зрителното поле.

Зрителното поле се дефинира, като онази част от пространството, която е видима при фиксирано око. Нормалните граници на зрителното поле са 60° нагоре, 100° темпорално, 60° назално и 75° надолу.

### **1.4.1. Стандатрна автоматична компютърна периметрия**

#### **Общи принципи на стандартна автоматична компютърна периметрия**

Съвременният клиничен стандарт за изследване на зрителното поле при глаукома е чрез статична компютърна периметрия. При нея не се определят граници на зрителното поле, а се изследва праг на чувствителност.

С Goldmann периметъра също е възможно и извършването на статична периметрия. Поради голямата продължителност и трудност за изпълнение на изследването са разработени методики за селективна статична периметрия. Такива изследвания са извършвани и у нас с Кугел – периметър [13].

Компютърната периметрия изследва различителната светлочувствителност на ретината. Тази чувствителност се изразява в способността на окото да възприеме разликата в яркостта на тест стимула и фона. Различителната светлочувствителност е различна в различните точки на ретината, които се изследват. Тя нормално е най-висока във фиксационната точка и периферно намалява оформяйки характерния изглед на „зрителния хълм”. Той представлява триизмерна репрезентация на ретинната чувствителност към светлина (Фиг. 1.4.1.1.). В този смисъл дефект в зрителното поле е всяко отклонение от нормалната топография на зрителния хълм.



Фиг. 1.4.1.1. Триизмерна репрезентация на ретинната чувствителност към светлина - „зрителен хълм”.

Статичната периметрия се използва за определяне прага на чувствителност на предварително избрани фиксирани точки от ретината. При тази технология пациентът гледа в малка фиксационна точка, а светлинни стимули с различна яркост се представят в рамките на 100 - 200 милисекунди.

Факторите оказващи влияние върху видимостта на стимула са неговият размер и яркост, както и яркостта на фона. Обикновено при статичната периметрия размерът на стимула и яркостта на фона остават постоянни, а се изменя стъпаловидно яркостта на стимула с цел да се определи минималният интензитет, при който той става видим.

Стандартният размер на светлинният стимул при всички периметри е Goldmann III.

Яркостта на фона се измерва в апостилби (asb)  $1 \text{ asb} = 0.318 \text{ cd/m}^2$ . Почти всички модели компютърни периметри провеждат изследването при мезопични условия. При Humphrey (Zeiss – Humphrey Instruments, US) тази яркост е 31.5 asb или  $10 \text{ cd/m}^2$ , толкова колкото и при стандартната кинетична периметрия по Goldmann. При Octopus (Haag – Streit AG, Switzerland) първоначално се използва яркост на фона 4 asb, но при по-новите модели Octopus 300/1-2-3, Octopus 900 тя е повишена до 31.4 asb, за да се намали времето за адаптация.

Яркостта (интензитетът) на стимулите се измерва в децибели (dB), които представляват отрицателен десетичен логаритъм от разликата между яркостта на стимула и тази на фона. Т.е. стимул с по-голяма яркост се означава с по-малка стойност децибели. Humphrey 700 използва същата осветеност на фона, както и Octopus 300, но по-висока максимална яркост на тест стимулите. По тази причина нормалните стойности изразени в dB са по-високи с около 3 - 4 dB в сравнение с тези при Octopus периметрите. Това трябва да се има в предвид при сравняване на измерената светлочувствителност. Но по отношение на дефектите в зрителното поле, един дефект от 6 dB си остава 6 dB, независимо с какъв апарат е измерен.

Важно е да се дефинира понятието праг на чувствителност. Праг за дадена тест точка се дефинира като интензитета на стимул, който има 50% вероятност да бъде видян. Ако светлинен стимул с определен интензитет се представи 100 пъти и бъде оценен като видян 50 пъти, то той се определя като прагов.

Как да бъде извършено периметричното изследване зависи от така наречената „стратегия“ на теста. Според нея тестовете се делят на две основни групи: скринингови, качествени и количествени тестове, които намират израз в пълното прагово изследване. Създадени са и специализирани тестови стратегии, при които за по-кратък период от време също се добива количествена информация.

Пълното прагово изследване дава детайлна информация, но е много по-продължително и с по-високи изисквания към пациента. При него всяка тест точка се изследва по специална стъпаловидна техника. Пример за това е широко използваната 4-2 стъпаловидна стратегия при Octopus (Haag – Streit AG, Switzerland) и Humphrey (Zeiss – Humphrey Instruments, US) периметрите. Интензитетът на първоначалния стимул зависи от свързаните с възрастта предварително известни нормални стойности. Ако първоначалният стимул се отчете като видян от пациента, следващият е с 4 dB по слаб. Следва ново редуциране на яркостта на стимула докато пациентът не отговори. Това е първото пресичане на прага на различителната светлочувствителност. Последващият стимул е с 2 dB повишена яркост и така докато прагът не бъде пресечен отново. Прагът обикновено се оценява като средна стойност от последният и предпоследният интензитет в децибели, но това последно изчисление варира между апаратите. Ако първоначално представеният стимул не бъде видян, яркостта на последващият стимул отначало се повишава с 4 dB, докато не се пресече прага и след това се

намалява с по 2 dB до повторното му пресичане. Пълното прагово изследване обикновено отнема 18 до 20 мин. Това дълго изследване е модифицирано от Octopus като е въведена стадийност. Резултатите от първата група тестови точки дават най-точни резултати, неповлияни от физическата или психическа умора на пациента. Всеки от четирите стадия се представя като самостоятелно изследване с резултат. Последващите стадии се стартират при необходимост от допълнителна информация. Точките се тестват в такъв порядък, че след преминаване на първите два стадия е събрана 80% от информацията.

Определянето на прага на различителна светлочувствителност не става директно, още повече, че неговата стойност варира в рамките на изследването (краткосрочна) и между отделните изследвания (дългосрочна) флукуация. В клиничната практика това дълго изследване не може да се приложи поради липса на време или поради невъзможност на пациента да се справи. През годините са направени редица опити за намаляване на времетраенето на изследването например FASTPAC и TOP [144]. Често това обаче е за сметка на по-неточни измервания. В средата на 90-те е изработен Swedish Interactive Testing Algorithm (SITA) [27], чрез който се постига съкращаване на времето на изследване при запазване на висока точност.

SITA редуцира броя на тест стимулите, като се използват стимули с яркост близка до очакваната прагова и принципът на Bayesian. Още преди започването на SITA тестът се приема, че не всички прагове на чувствителност имат равна вероятност да се случат. Тези прагове се получават въз основа на очаквани отговори използващи фактори като възраст на пациента, локализация на тест точката в полето и др. Вероятността да се установи финалният отговор (крайният праг) се изменя с прогресията на теста. Допълнително прагът се установява след като се сравнят и резултатите от точките по съседство. SITA тестът отнема около половината от времето (7 мин. на око) спрямо пълната прагова програма. Трябва да се има в предвид, че SITA е създадена за изследване на пациенти с глаукома и трябва да се прилага с особено внимание при други клинични състояния. Не се препоръчва и проследяването на пациенти посменно с SITA и пълна прагова програма [86, 145].

Octopus периметрите използват динамична тестова стратегия (Dynamic Test Strategy). При нея размерът на стъпката, с която се променят децибелите зависи от така наречената „крива на честотата на виждане“ (frequency of seeing curve, FOSC). Тази

крива е функция от яркостта на стимула и вероятността той да бъде видян. Тя е по - стръмна при нормален праг на чувствителност и по - полегата при понижена чувствителност. Затова и при динамичната стратегия стъпката, с която се променят децибелите се увеличава от 2 dB при стойности близки до нормалните до 10 dB при понижени нива на чувствителност. Крайната измерена стойност се определя като средна аритметична от последните два стимула. Точността на тази тестова стратегия е близка до тази на пълната прагова в случаите на нормална или близка до нормалната чувствителност. Тази точност се понижава при изследване на поле с понижена чувствителност.

SITA fast и Tendency Oriented Perimetry (TOP) стратегиите са още по - краткотрайни периметрични тестове и намират приложение основно при пациенти, които не могат да се справят с по - дългите програми. При SITA fast в сравнение с SITA standard се използват по - големи стъпки при представянето на стимулите. TOP програмата на Octopus използва връзката между праговите стойности на съседни тест точки. Това означава, че вместо да се тества всяка точка по 4 - 6 пъти нейната прагова стойност се доуточнява 5 пъти, но само с един тест стимул за точка – ведъж директно и още 4 пъти посредством резултатите от съседните точки.

### **Типични глаукомни дефекти в зрителното поле**

Генерализирана депресия може да бъде ранен признак на глаукома, но може също да се появи със стареенето, при миоза, или при наличие на намалена прозрачност на очните среди. Тя може да засили подозрението у лекаря, че е настъпила глаукомна увреда, особено ако е едностранна или по-силно изразена в окото с по-високо налягане или по-голямо съотношение екскавация - диск.

Назалната част на зрителното поле често се засяга в началните стадии на глаукома, като дефекта може да се запази до последните етапи на заболяването. Назалната част от зрителното поле е най-важната част от средната периферия и периферната област, която трябва да се изследва [181].

Понижена светлочувствителност в темпоралната част на зрителното поле или темпорално стъпало може да се развие като изолирана находка или в комбинация с други глаукомни дефекти. Те могат да бъдат открити на всеки етап от заболяването, но са по-често срещани като компонент на късните стадии [158]. Някои автори предлагат

внимателно тестване на темпоралната област от зрителното поле, за да се открият пациенти, които биха могли да развият това състояние, като единствен дефект [50].

Разширяването на сляпото петно се счита за неспецифична промяна, която може да възникне и при здрави хора. Ако сляпото петно се разширява с дъгообразна форма, този дефект се нарича скотом на Зайдел и може да се види в началните етапи на глаукома.

Ранното откриване на парацентрални скотоми е от особено значение поради влиянието, което те оказват върху зрението на пациента. Ето защо важно да се отдиференцират онези рискови фактори, които се свързват по-често с този тип дефект. В едно изследване Park и съавтори установяват, че при пациенти с първичен парацентрален скотом честотата на хеморагиите на диска, както и някои системни заболявания, като хипотензия, мигрена, феномен на Raunaud, сънна апнея са по-чести [155].

Дъгообразният скотом е резултат на изцяло увреден сноп нервни влакна. Той започва от сляпото петно, извива се дъгообразно около точката на фиксация, и завършва в хоризонталния шев. Дефектът може да премине в периферията назално и след това се разширява още. Дъгообразният дефект, както е описан от Vjertum е класическа находка при средна до късна фаза на глаукома.

В късните стадии на глаукома, повечето от аксоните от горния и долния полюс на диска на зрителния нерв са унищожени. Запазени са само папило-макуленото снопче и някои влакна разположени назално. Това увреждане довежда до характерната периметрична находка крайния стадий на глаукома, със запазен малък централен остров и по-голям темпорален с форма на полумесец.

Границата на запазеният централен остров може да преминава през фиксационната точка, което означава, че само част от влакната на папиломакуленото снопче са запазени. Тези пациенти са по-уязвими от загуба на централно зрение след евентуална антиглаукомна хирургия. При тези случаи се препоръчва поддържане на налягането около 15 mmHg или по-ниско, за да се забави бъдещата прогресия [133, 114]

Вариабилността в резултатите и опознаването на естеството на теста могат да доведат до това, че последователни периметрични изследвания да демонстрират подобрене, особено при наличие на напреднали периметрични промени [115].

Въпреки това минимална обратимост на на промените в зрителното поле вероятно е възможна при отделни пациенти след провеждане на антиглаукомна терапия [110]. По правило при глаукомно болните пациенти не се наблюдава подобрене в зрителната функция след лечение, напротив промените в зрителното поле продължават да прогресират дори при наличие на добър контрол на ВОН. Скоростта на прогресия е индивидуално различна, като един на пет пациента са стабилни в рамките на 20 години, но въпреки това и при тях се наблюдава минимална прогресия. Като цяло скоростта на прогресия при лекуваните очи е по-малка от тази при нелекуваните [197]

### **Вариабилност и ефект на обучение при компютърната периметрия**

Вариабилността в резултатите е присъща особеност за всяко периметрично изследване. Тя се дължи на фактори като умора, ефект на научаване, зрителни артефакти, грешки и въобще на психофизиологичната основана теста [109]. Ефектът на обучение е докладван в редица проучвания на различни периметрични тестове и се манифестира като подобрене в чувствителността, редуция на вариабилността и по-добро разбиране на естеството на тест процедурата [92]. Вариабилността при ретестуване се наблюдава както в рамките на един и същи тест, така при последователни изследвания. Смята се, че тя е по-голяма при очи с глаукома отколкото при здрави [29], като корелира положително с дълбочината и размера на дефекта [116], въпреки че съществуват и противоречиви становища [130].

Най-съществен ефект на научаване се наблюдава в рамките на второто до третото периметрично изследване според Heijl и съавтори [91]. Той изследва петкратно своите пациенти и установява, че подобрене в изпълнението на теста настъпва още с второто изследване. Има и становища, че ефектът на обучение изразен в подобряване на средната чувствителност в изследваното зрителното поле продължава много години след първоначалния тест особено в случаите, когато периметричните изследвания се провеждат през по-големи интервали, както често се случва в клиничната практика [70]. Препоръчва се базовото изследване да не бъде един периметър, а поне два кореспондиращи теста, проведени в кратък срок [8].

Вариабилността в резултатите може да се изследва като ретест анализ, който оценява степента на разсейване между данните придобити в различни тест сесии [178]. Вариабилността може да се оцени и общо като интер и интра обсервационна

грешка[37]. Факторът вариабилност е широко проучван при редица периметрични методи особено във връзка с изследването на прогресия на глаукомните промени.

### **Анализ на периметричната находка**

Всяка разпечатка от анализа на зрителното поле съдържа данните на пациента, информация за достоверността на изследването. Следва графика представяща праговите стойности на различителната светлочувствителност на всяка една от изследваните точки в dB. До нея е изложено сравнение по сивата скала, което служи за бързо ориентиране. Следват данните от Total deviation. Те представят разликата в показателите на пациента и среднестатистическата норма за възрастта. Когато данните са с отрицателен знак означава, че светлочувствителността на пациента е по-ниска от нормалната за възрастта. Pattern deviation представя данните на пациента след като се приспадне негативният ефект върху резултата от непрозрачността на очните среди, недобрата корекция, тясната зеница. Стойността в dB, която преобразува седмата точка с най-добра светлочувствителност от данните на Total deviation в 0 се добавя към всички точки от Total deviation, за да се получат стойностите на Pattern deviation. Следват две графики отряващи по-горните резултати с помощта на символи за вероятност.

Двата основни показателя, без които е невъзможна интерпретацията на резултатите са глобалните индекси.

Първият от тях е MD - mean defect или mean deviation. На Octopus машината, MD означава „среден дефект“. Ако пациентът има загуба т.е. дефект, тогава MD има положителен знак, показващ наличието на дефекта. Ако пациентът вижда по-добре, отколкото се очаква за възрастта, MD е с отрицателен знак и показва по-висока от нормалната за възрастта светлочувствителност. На Humphrey машината, MD означава „средно отклонение“ и измерва разликата между отговорите на пациента и очакваната нормалната стойност за възрастта. Ако пациентът има дефект в зрителното поле MD има отрицателен знак, ако пациентът вижда по-добре, отколкото се очаква, MD е с положителен знак - точно обратното на Octopus номенклатурата. Като цяло при абнормална стойност на MD пациентът има компонент на генерализиран дефект.

Наличието на локализиран дефект се проявява като разлика в децибелите между съседни точки, което е по-голямо от очакваното при здрави пациенти на същата възраст. Тези промени се изразяват статистически като стандартно отклонение от

отклоненията намерени в зрителното поле (Humphrey) или дисперсия (квадрат на стандартното отклонение) от средната стойност на всички тествани точки (Octopus). Humphrey използват термина standard deviation докато, Octopus използват термина loss variance. Тези функции са чувствителни към локализирана загуба, но са относително независими от общата загуба на чувствителност в полето.

САП е предпочитан метод за диагностика и проследяване, но много клинични и хистологични изследвания са доказали, че за появата на дефект трябва да загинат голямо количество ганглийни клетки. D. Anderson счита, че локализиран дефект в периметъра може да се появи при локализирана загуба на 5% от нервните влакна [22]. За появата на дефект в зрителното поле трябва да загинат поне 30% от ганглийните клетки според Kerrigan-Baumrind и съавтори [111]. A. Sommer приема, че това се случва при такава загуба от 30 до 50% [177]. Според данните от OHTS при 60% от пациентите структурните промени настъпват преди функционалните [107].

Въпреки че САП е широко разпространен метод за диагностика и проследяване на глаукомните промени той има доказано по-ниска чувствителност. Причини за тази ниска чувствителност са: голямата вариабилност, особено на границите на скотома и "претрупаността" на зрителната система. Тъй като промените в зрителното поле са асоциирани с нарушаване качеството на живот на пациентите [15] усилията са насочени към разработването на нови по-чувствителни функционални тестове. Редица от тях имат доказани предимства пред САП, въпреки това те не се използват рутинно.

## **1.4.2. Неконвенционални периметрични тестове**

### **1.4.2.1. Късовълнова автоматична периметрия (SWAP - Short wavelength automated perimetry)**

SWAP е специализиран тест за зрителното поле създаден да изследва късовълновата, цветна чувствителност на ретината. Основава се на данни за съществуването на дефекти в цветното зрение при пациенти с глаукома [17].

Морфологичният субстрат на тази късовълнова чувствителност започва от специализирани сини конусчета. Те изпращат сигнали към свързаните с тях биполярни клетки, а те от своя страна на малки подредени в два слоя ганглийни клетки. Последните са свързани с киноцелуларните неврони в латералното коленчато тяло. Именно те са в основата на кодирането и трансформирането на сигналите свързани с

синьо - жълтото противопоставяне. Тези малки двуредно подредени ганглийни клетки съставляват около 9% от популацията на ретинните ганглийни клетки и са равномерно разпръснати в ретината. Смята се, че SWAP е способна да установи ранна функционална загуба, не защото тя засяга именно тях, а защото се изследва само една субпопулация ганглийни клетки.

SWAP се различава от конвенционалната компютърна периметрия по това, че използва тясновълнов син светлинен стимул върху жълт фон. Използва се размер на стимула Goldmann V поради това, че той е с по - малка яркост. Необходима е и предварителна адаптация около 3 мин. с цел да се намали активността на зелените и червените конусчета [203].

Смята се, че SWAP може да установи ранни функционални дефекти при глаукома. Две проучвания осъществени от независими центрове съобщават, че дефекти на SWAP могат да се появят от 3 до 5 години по-рано в сравнение с САП като периметричните дефекти съвпадат по локализация [98, 170]. Според други автори резултатите от двата метода трябва да се отчитат съвместно тъй като откриват ранни глаукомни промени, но при различни очи [84]. Изследване проведено сред българската популация не установява предимство на SWAP пред САП по отношение откриването на ранни глаукомни промени [11]. При изследване на налични дефекти те са по - дълбоки и по - обширни на SWAP отколкото на САП [171]. Пациенти, които имат структурни данни за глаукомна оптична невропатия по-често се представят с дефект на SWAP отколкото пациенти без такива изменения[100].

По отношение проследяването на прогресията при глаукома SWAP също има предимство пред САП, защото я открива с 1 до 3 години по - рано [99, 171]. Според други автори двата метода имат сходен потенциал за откриване на глаукомна прогресия, но при различни очи [93]. Темпа на прогресия също се оказва по - бърз при проследяване чрез SWAP [99].

Един от основните недостатъци на SWAP е дългата продължителност на теста, около 15 минути по - дълга от пълната прагова програма на САП. Освен това се оказва, че сините тест стимули на жълт фон се разпознават по - трудно от пациента и това допълнително засилва умората от продължителното изследване. Краткосрочната флукутация е с около 25 - 30% по - изразена от тази при САП, а дългосрочната е с около 0.55 dB по - висока [30, 118]. Тази висока вариабилност в резултата се наблюдава

както при здрави хора така и при пациенти с глаукома. По тази причина е затруднено проследяването на прогресията при глаукома основавайки се само на този метод. Друг недостатък на това изследване е силното влияние, което оказва потъмняващата с възрастта човешка леща. Тя придобива жълтеникав отенък вследствие развиващата се нуклеарна катаракта и действа като син филтър [169]. Имплантираните след катарактална хирургия интраокуларни лещи с жълт филтър обаче имат по-малко изразен ефект върху резултата на SWAP отколкото катарактата [148]. При използването на този тип периметрия трябва да се има в предвид, че при напреднали случаи на глаукома пациентите не биха могли да разпознаят дори най - ярките стимули. В тези случаи проследяването трябва да премине към конвенционалния метод.

Комбинирането на SWAP с SITA дава някои предимства на метода, като например значителното съкращаване на времето за изследване.

#### **1.4.2.2. Периметрия с технология на удвояване на честотата (FDT - Frequency Doubling Thechnology)**

Почива на психофизиологичния принцип, че при наблюдаване на бързо сменящи се една с друга бели и черни ивици върху телевизионен монитор, на границата между тях се възприемат черни линии. Стимулите при FDT периметрията са големи  $10^\circ$  на  $10^\circ$ , квадратни, състоящи се от редуващи се черни и бели линии мигащи посменно с честота 25 Hz. По този начин се създава у наблюдаващия ги усещане за двойно повече линии. При око с нормална чувствителност този феномен се случва при определено ниво на контраст, свързано с функционалния статус на определена субпопулация ганглийни клетки изпращащи сигнали към магноцелуларните клетки в страничното коленчато тяло.

FDT периметрията използва надпрагови и прагови програми. Праговата програма отнема около 4 - 5 мин., докато надпраговата по-малко от минута. При праговата програма тест стимула се представя с максимална продължителност 720 msec. и променящ се контраст с цел да се определи минималната разлика в контраста, която се възприема. При скрининговата програма се представят тест стимули с контраст близък до очакваният нормален за възрастта.

Данните от редица изследвания сочат, FDT може да установи функционална загуба при пациенти суспектни за глаукома преди САП [121, 122, 127]. Освен това

Sample и съавтори съобщават, че FDT параметрите имат по-висока диагностична точност сравнени с тези при САП и SWAP [168]. Някои по-нови данни сочат добра корелация между САП и FDT [120], но не потвърждават предимство на метода пред конвенционалния по отношение на по-ранната диагноза на глаукомата [157].

Според някои по-нови изследвания чувствителността и специфичността на PSD при FDT са по - високи от тези при оптичната кохерентна томография (ОСТ) по отношение дебелината на ретиналния неврофибрилера слой (RNFL) в долния квадрант [37]. Вариабилността в резултатите при FDT е по-голяма при пациенти с глаукома, но по-ниска от тази при САП [179]. Едно от най - големите ограничения на метода е големият размер на тест стимулите. По този начин се представят по-малък брой тест стимули и се постига субоптимална пространствена резолюция и понижена способност за откриване на локализирани дефекти [21]. Този проблем донякъде е разрешен с въвеждането на последната версия на FDT, FDT Matrix. При нея тест стимулите са на половина намалени и представляват квадрат с размери 5° на 5°. Методът не е подходящ и за изследване и проследяване на пациенти с напреднала глаукома [72]. Все още са необходими допълнителни проучвания за по - широкото използване на метода.

#### **1.4.2.3. Фликер периметрия (Flicker периметрия )**

Otopus въвеждат Flicker периметрията, чиито таргет подобно на FDT периметрията са М-клетките, но с предимството, че при Flicker периметрията намалява значението на прозрачността на очните среди [119]. Използва се така наречената критична честота на сливане (Critical fusion frequency), при която окото престава да вижда светлинния стимул като мигащ, а като продължително светене. Методът демонстрира по-добри възможности за откриване на ранни дефекти при глаукома от САП и добра корелация на периметричните промени със структурните на ОСТ [163]. Въпреки това тестът се оказва по-труден от САП за изпълнение от пациента [134].

#### **1.4.2.4. Периметрия с висока разрешаваща способност (High pass resolution perimetry - HPRP)**

HPRP първоначално е създадена като метод за оценяване на плътността на ретинните ганглийни клетки по - специално на малките парвоцелуларни клетки отговарящи за пространствената разделителна чувствителност на окото. Методът използва тест стимули с пръстеновидна форма и различни размери, за да определи

разделителната чувствителност в рамките на 30° зрително поле. Тест стимулите са в 14 различни размера. Вместо промяна в контраста или яркостта на стимула, периметърът определя разделителният праг въз основа на размера на стимулите представени в 50 различни тествани локализации [62, 193]. HPRP е бърз тест с продължителност около 5 мин. Методът използва стъпаловидна стратегия, за да определи най - малкият тест стимул, който може да се възприеме от пациента за всяка тест локализация. При изследване на вариабилността в резултатите е установено, че тя не се влияе от прага на чувствителност, но зависи от отдалечеността на изследваната зона от точката на фиксация [194]. Въпреки цитирани в литературата някои позитивни резултати, HPRP не намира широко приложение в клиничната практика.

Разработени са идруги функционално специфичните периметрични тестове, които предлагат някои предимства пред стандартната периметрия, но все още никой от тях не се е наложил рутинно в клиничната практика.

### **1.4.3. Rarebit периметрия**

RBP е създадена с цел да се подобри диагностика на нискостепенна увреда в зрителното поле. САП има висок праг за доловим дефект и страда от значителна вариабилност на резултатите. Rarebit тестът дидектно акцентуира върху преодоляването на тези недостатъци като разчита на напълно различен принцип на изследване. Тестът е опростен, кратък, забавен и лесен за изпълнение. Резултатът се представя в достъпна и интуитивна форма като процент от нормата.

#### **1.4.3.1. Rarebit периметрия – концепция за рецептивни полета**

RBP изследва интегритета на ретиналната архитектура. Възприет е опростен модел за рецептивни полета. Рецептивното поле е част от ретината, която е свързана със стимулацията на една ганглийна клетка. Принципът на теста почива на концепцията, че цялата ретина е покрита от рецептивни полета без припокриване и без празни места. Съществуват няколко, специализирани типа рецептивни полета. RBP не е създадена с насоченост към определен тип рецептивни полета, но естеството на тест стимула предполага селективност към най-малките рецептивни полета на “midget” ганглийните клетки, клетки – джуджета, които изпращат информация към парвоцелуларната система на латералното коленчато тяло. Тези ганглийни клетки са най-многобройни и отговорни за финото, детайлно зрение [46]. Експериментално

инактивиране на този тип ретинно-кортикални неврални канали, не води до пълно нарушаване на тази функция, което означава, че и други ганглийни клетки я поддържат [128]. Освен това има аргументи в полза на това, че точките като примитивна основа на зрението се обработват и предават по собствени неврални канали, чиито анатомичен субстрат не е открит [156]. При загубата на ганглийни клетки съответните рецептивни полета, за които те отговарят ще престанат да функционират, което ще доведе до възникване на „празни места” и нарушаване на невралната матрица.

Площта на рецептивните полета на “midget” клетките е малка в сравнение с размера на тест стимула при стандартната периметрия. Поради това малки дефекти в невралната матрица причинени от загубата на “midget” клетките е трудно да се открият чрез конвенционалния метод. Експериментални и клиничко-хистологични проучвания са установили, че за да се появи клинично доловим дефект  $\frac{1}{4}$  до  $\frac{1}{2}$  от всички ретинно-кортикални неврални канали трябва да бъдат увредени [160]. Обяснението за това е, че толкова малки дефекти, разположени близо до здрави рецептивни полета не могат да нарушат чувствителността към стандартните периметрични тест стимули. Изказано по друг начин стандартния периметричен тест стимул съдържа твърде много информация и може да бъде видян дори при частично уредена невро-ретинална мозайка.

#### **1.4.3.2. Rarebit-периметрия и тест стимули**

Различни клиничко-патологични и експериментални изследвания разчитащи на различителната светлочувствителност разкриват, че една четвърт до една втора от ретинните ганглийни клетки трябва да бъдат загубени, преди да се установят отклонения в периметричния резултат [160]. Установено е, че зрителна острота, 1.0, може да се постигне с по-малко от две трети от нормалния брой аксони на зрителния нерв. Съществуват различни обяснения на този феномен – например наличието на анатомичен резерв т.е. нервни влакна носещи една и съща информация [101, 111] или съмнението в надежността на емпирично установените референтни граници. Друго обяснение за ниската чувствителност на периметричните тестове е количеството информация, която се съдържа в тест стимулите [173]. Проучванията показват, че отстраняването на елементи от оптофизиологични използвани в клинични тестове за оценка на зрителна острота, не води до влошаване на окончателното представяне на пациента [73, 173].

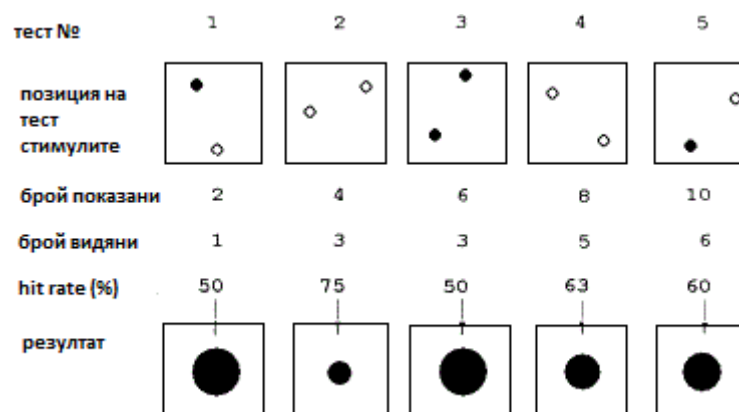
С цел да стане възможно установяването на много малка по степен увреда трябва да се използват тест стимули съдържащи минимум информация. При RVP съдържанието на информацията в тест стимулите е намалено до минимум, чрез използването на двойки от микроточки с много кратка експозиция. В случая под „микро” се разбира предел на разрешителна способност (резолюция), а “кратко” се отнася за десети от секундата. Използването на двойка точки представлява компромис между количеството информация, което получаваме от теста и степента на сложност за изпълнение на задачата от изследвания [3].

Образите на тест стимулите върху ретината при Rarebit са с по-малък размер в сравнение с рецептивното поле. При едновременно представяне на повече от един стимул, те са на такова отстояние един от друг, че да попадат в различни рецептивни полета. За да се постигнат тези условия авторите са използвали известни данни за размера на ангулус минимум сепарабиле [69, 184]. В идеални условия светлинният тест стимул или по-скоро неговият образ върху ретината трябва да бъде с размер на точка, което в клинични условия е непостижимо. Вместо това авторите са определили пределната големина на тест стимула спрямо размера на рецептивното поле и в съответствие с характеристиките на оптичната система на окото. Например при изследване на централните 5 градуса от зрителното поле проекцията на тест стимула върху ретината не бива да надвишава нормалният за тази зона ангулус минимум сепарабиле от 5 градуса или приблизително 2 ъглови минути. При изследване извън тази зона, например до 30° от зрителното поле се има в предвид, че ангулус минимум сепарабиле достига до 6'. При Rarebit размерът на тест точките е съобразен с нормалната стойност на ангулус минимум сепарабиле за съответната зона. От друга страна контрастът е постоянен. Използват се ярки стимули на тъмен фон за максимален контраст.

Друга важна особеност на тест стимулите е времето за експозиция. То трябва да бъде достатъчно кратко, за да не позволи преместване на окото и съответно на рецептивните полета върху образа на тест стимулите и по този начин да се генерират фалшиво по-добри резултати. Времето за експозиция на тест стимула състоящ се от две микроточки е 200 милисекунди.

### **1.4.3.3. Rarebit-периметрия – принцип на изследване**

Известно е, че основен недостатък на конвенционалната периметрия е голямата вариабилност в резултатите, което е пречка за ранната диагностика. Възприетите нормални граници са достатъчно широки, за да припокриват и значителна степен на евентуална увреда. За нормалната вариабилност в резултатите има основно два фактора – естествените анатомични различия между индивидите и вариабилността дължаща се на естеството на самото паговото изследване. Тези два фактора са преодоляни при изследването с Rarebit. При него естествените движения на очите не позволяват повторно изследване в точно определено място, което обезсмисля праговото изследване. Освен това Rarebit изследва интегритет на организация, а не ниво на функция. Независимо дали изследваният има относително повече или по-малко рецептивни полета те обхващат цялата ретина. Rarebit просто изследва наличието на зрение в голям брой отделни места, при условия на висок контраст. Очаква се, че при нормална невронна матрица всички тест стимули ще бъдат видяни. С частично променена матрица някои тест стимули ще бъдат видяни, а други не. Пропуснатите отразяват степента на увреждане. Трябва да се има предвид, че някои от пропуснатите стимули имат физиологична обосновка – например сенки от ретинални съдове (ангиоскотоми) и нормална, свързана с възрастта загуба на ретинно-кортикални нервни канали [61, 172] (Фиг. 1.4.3.3.1).

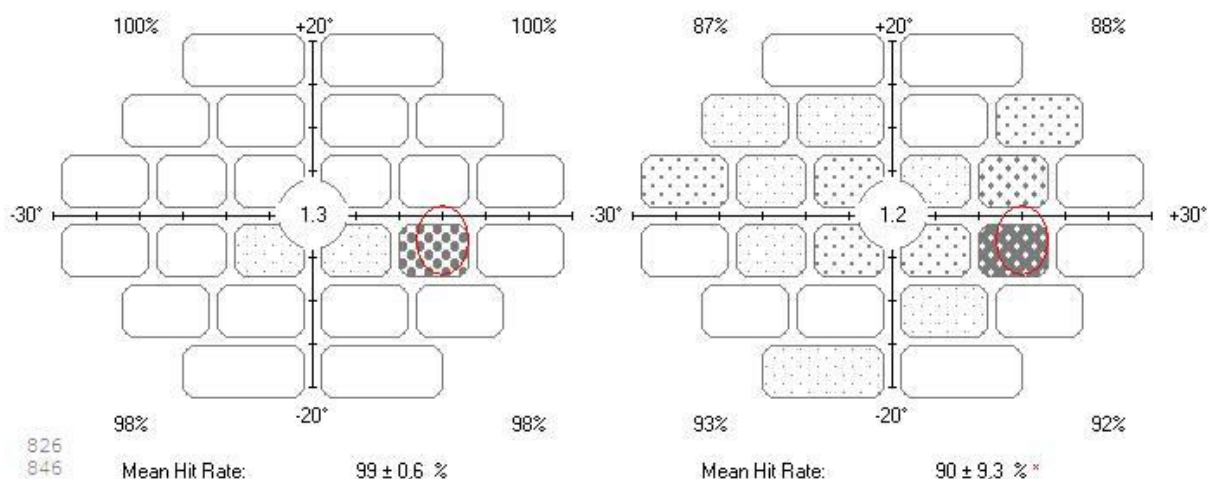


Фиг. 1.4.3.3.1. Схематично представяне на принципа на Rarebit периметрията при наличие на относителен дефект в зрителното поле. От ляво на дясно едно и също квадратно поле се изследва пет пъти с двойки тест стимули, всеки път представени в нови позиции. Пациентът отчита броят на видяните тест стимули (0-2).

#### 1.4.3.4. Rarebit – условия за провеждане на изследването

RBP е достъпно изследване. Програмата е съвместима с Microsoft Windows 95/98/2000/XP. Необходим е TFT (thin-film transistor), LCD (liquid cristal display) екран с минимална резолюция 1024x768 с черен, матов преден панел. Размерът на екрана трябва да бъде минимум 15 инча. По-големи екрани също могат да бъдат използвани, но софтуерът на програмата използва само централните 15 инча. Яркостта на тест стимула и фона са съответно 150 и 1 cd/m<sup>2</sup>. Осветеността е стоята е 1 lux.

Тест стимулите са с размер ½ от ангулус минимум сепарабиле. При изследване на централните 4 полета това се постига при провеждане на изследването от 1 метър. За останалите полета в рамките на 30° от зрителното поле това се постига при провеждане на теста от 0.5 метра. Промяната на разстоянието е в съответствие с намаляването на разделителната способност на ретината от центъра към периферията. Тест стимулите се представят в 24 правоъгълни полета, които обхващат централното зрително поле от 4° до 28° (Фиг. 1.4.3.4.1). Тези полета нарастват по размер от центъра към периферията. За да се съкрати времето за изследване най-често се представят двойки от тест стимули. Изследваният трябва да посочи колко точки е видял – две, една или нула. При Rarebit не се проследява фиксацията на пациента. Фиксационната стабилност се провокира от бързата промяна в позицията на фиксационната марка. Тестът се управлява от клавиатурата, а изследваният отговаря с помощта на мишката. Резултатът се представя като процент /брой видяни към брой представени стимули/.



Фиг. 1.4.3.4.1. Представяне на резултата от изследване с Rarebit периметрия.

### 1.4.3.5. Клинично приложение на Rarebit

## Неврологични заболявания

RBP е доказала своята ефективност за установяване на промени в зрителното поле при пациенти с неврологични заболявания.

Първоначално методът е използван при пациенти с хиазмални лезии. Авторите го сравняват с HPRP. Установено е, че пациенти с леки хиазмални лезии демонстрират 1.8 пъти по-големи дефекти на RBP, отколкото на HPRP, което показва по-добра чувствителност на метода към ранни дефекти [64]. RBP е удобен метод за изследване на зрителното поле при леглото на пациента с не по-ниска чувствителност от САП към периметрични промени причинени от дефекти на аферентните зрителни пътища [180].

Друго изследване проучва връзката между дислокацията и деформацията на оптичната хиазма от тумори установено чрез ядрено-магнитен резонанс с промените в периметъра. При увеличаване на височината на оптичната хиазма с 6 mm, изследвано чрез ядрено-магнитен резонанс, в 50 % от случаите се наблюдават промени в Rarebit резултата. При допълнително увеличаване на височината с още 5 mm, периметричните промени се наблюдават в 90 % от случаите [63].

Методът е много ефективен за установяване на оптична невропатия и хиазмални лезии, като кратката му продължителност го прави подходящ за провеждане на скрининг [66, 65].

Установена е висока корелация между показателите mean hit rate (MHR) и MD за всички квадранти от периметъра като Rarebit е по-бърз, надежден и лесно изпълним при пациенти с хомонимна хемиянопсия в сравнение с САП [71].

Приложението на метода е изследвно и при пациенти с мултиплена склероза. Резултатите при тях са сигнификантно по-лоши от тези на здравите контроли дори след първия епизод на заболяването и без наличие на белези и симптоми на оптична невропатия [67]. Rarebit демонстрира предимство пред САП и по отношение на Vigabatrin – асоциираната ретинопатия. Изследването установява, че при всеки пациент с епилепсия лекуван с този медикамент се развива увреждане на зрението, което е пропорционално на кумулираната доза. Такива промени в периметъра не се установяват чрез САП [68].

RBP е използвана за изследване на пациенти със синдром на "празно турско седло" и идиопатична интракраниална хипертензия [206, 36].

Редица изследвания сравняват RBP със САП при пациенти с неврологични заболявания и заболявания на макулата. Установява се висока корелация между глобалните индекси MHR за Rarebit и MD и PSD за САП /SITA Standard 30-2/ за четирите квадранта за ляво и дясно око [71]. Други автори също установяват висока корелация между резултатите от Rarebit и САП при изследване на пациенти с хомонимна хемиянопсия. Rarebit демонстрира конгруентни дефекти при по-голям процент от пациентите в сравнение с САП. Едновременно с това Rarebit установява остатъчна функция при 69.2 % от периметрично "слепите" квадранти изследвани чрез САП [34].

### **Патология на макулата**

Освен при неврологични заболявания тестът е приложим за изследване на пациенти с макулна дегенерация свързана с възрастта, за проследяване на макулната функция след хирургия за макулна дупка и епиретинална мембрана [52].

При проведено изследване на група от здрави контроли на различна възраст с помощта на фовеалния тест на Rarebit и таблици за зрителна острота авторите заключват, че микроточковите стимули при RBP са изключително чувствителен метод за фина оценка на фовеалната функция [129] и, че методът е подходящ за провеждане на скрининг за ранни промени при макулна дегенерация свързана с възрастта [198, 125]. RBP се оказва и по-чувствителен метод от САП за оценка на макулната функция при пациенти с друзи в макулата [153] и за откриване на ранни функционални промени при пациенти с макулна дегенерация свързана с възрастта [47, 199]. Rarebit базирано изследване с помощта на смартфон или таблет е предложено за самотестуване при пациенти с влажна форма на макулна дегенерация [200]. Тестът демонстрира и обещаващи резултати по отношение на ранното откриване на макулни промени при пациенти със захарен диабет без предшестващи данни за макулна или ретинална патология [150]. Установено е влошаване на зрителната функция документирано чрез Rarebit и кореспондиращо изтъняване на слоя на ганглийните клетки при пациенти със захарен диабет и без съпътстваща ретинопатия [189].

От друга страна при изследване на фовеалната функция при деца след лечение за амблиопия Rarebit не установява статистически значима разлика между резултатите на

амблиопичното и здравото око за разлика от тестовете за зрителна острота. При сравняване на резултатите на децата с амблиопия (включително и тези на здравото око) с тези на децата контроли разликите вече са статистически значими, което авторите обясняват с различна тип информация, която получаваме от Rarebit [18].

## **Глаукома**

RBP е сравнително нов, не напълно проучен метод по отношение на приложението му в областта на глаукомата.

През 2004 г. авторски колектив сравнява RBP и FDT периметрията при група здрави и пациенти с очна хипертензия и глаукома. Резултатите от двата теста са почти еквивалентни, като RBP е предпочитаният тест от пациентите. RBP има по-широк диапазон за изследване както на леки, така и на по-напреднали промени в зрителното поле [131].

През 2010 и 2011 г. други автори сравняват методите на неконвенционална периметрия със САП при пациенти с ранни глаукомни промени. Те показват близка диагностична способност, но RBP дава допълнителна информация, която е полезна най-вече при пациенти със суспектна и ранна глаукома и нормални САП резултати [105, 19].

През 2005 г. Brusini P. и съавтори сравняват Rarebit периметрията със САП при пациенти с глаукома и очна хипертензия [32]. Установяват висока чувствителност и специфичност на параметрите от Rarebit при наличие на ранни глаукомни промени в зрителното поле. Установената висока диагностична способност доказва смисъла от провеждане на RBP при пациентите с ППГ и според данни на проучване проведено в България през 2017 г [4].

Друго изследване от 2008 г. проведено при пациенти с очна хипертензия и здрави контроли демонстрира наличието на промени в Rarebit-резултата при пациентите с очна хипертензия, които липсват на САП [44].

През 2007 г. Martin LM. и съавтори проучват връзката между промените в зрителното поле и топографските показатели на диска на зрителния нерв при деца с глаукома и контроли. С помощта на Rarebit се установяват глаукомни промени при различните форми на детска глаукома и се открива добра корелация между периметричния резултат и топографията на диска на зрителния нерв изследвана чрез

Хайделберг ретинен томограф [132]. Връзката между структурни /дебелина на ретинния невروفибрилерилен слой, измерен чрез оптична кохерентна томография/ и функционални промени /Rarebit/ при пациенти с глаукома е цел на изследването и при друго проучване от 2008 г. Установява се корелация при групата с глаукома, но не и при контролната [108].

### **Нормални стойности, вариабилност, ефект на обучение, модел за фиксация при RBP**

При едно от първите изследвания проведено с Rarebit сред здрави доброволци е установена средна стойност на MHR 96.0% и намаляване на стойността на показателя с 1% на десетилетие [64].

През 2007 г. и 2010 г. също са проведени изследвания сред здрави доброволци с Rarebit и САП. Установените нормалните стойности за основните параметри при Rarebit са 78%-99% за MHR и 4.0% to 13.8% за mean miss rate (MMR). Промяната на тези параметри с възрастта е 0.21%/година. Не е наблюдаван значителен ефект на обучение. Вариабилността е по-висока за централната зона, като наличието на катаракта също оказва по-значителен ефект върху централната зона [166, 149].

През 2011 г. е проведено друго проучване, което изследва нормалните стойности на параметрите за RBP. MHR е  $86.3 \pm 13.95\%$  за централните полета и  $91.6 \pm 6.35\%$  за фовеалните полета. Промяната на MHR с възрастта 0.47%/година, а вариабилността е по-висока в централната зона [41].

Установено е, че вариабилността между тестовете е по-голяма при САП отколкото при Rarebit [191] и, че новият тест е с надеждни и възпроизводими резултати [41].

При RBP същинско мониториране на фиксацията не се прилага. Вместо това едно от тест полетата е разположено така, че поне частично да припокрива сляпото петно. Очаква се, при добра фиксация, в тази зона значителна част от тест стимулите няма да бъдат видяни. От направено изследване е установено, че средният процент пропуснати тест стимули е 79% [64]. От направените проучвания през 2009 и 2015 г. се установява, че подвижната фиксационна точка при Rarebit провокира по-добра фиксация отколкото статичната при САП [151, 126].

Въпреки установената висока чувствителност и специфичност на Rarebit при наличие на ранни промени в зрителното поле, в достъпната литература няма данни за изследване на вариабилност в резултатите, както и ефектът на обучение при пациенти с различен стадий на глаукома. Този проблем би могъл да бъде обект на бъдещи проучвания.

## **1.5. Обобщение на литературния обзор**

Въпреки че САП е широко разпространен метод за диагностика и проследяване на глаукомните промени той има доказано по-ниска чувствителност. Причини за тази ниска чувствителност са: голямата вариабилност, особено на границите на скотома и "претрупаността" на зрителната система. Тъй като промените в зрителното поле са асоциирани с нарушаване качеството на живот на пациентите усилията са насочени към разработването на нови по-чувствителни функционални тестове. Редица от тях имат доказани предимства пред САП, въпреки това те не се използват рутинно.

Ограничение SWAP е дългата продължителност на теста, около 15 минути и силното влияние на промяната в цвета на човешката леща с възрастта.

При FDT се установява субоптимална пространствена резолюция и понижена способност за откриване на локализиран дефект. HPRP също не намира широко приложение в клиничната практика.

Flicker периметрията показва по-висока чувствителност към ранни глаукомни промени спрямо САП, но по-ниска специфичност.

RBP е функционален тест с напълно различен принцип в сравнение със САП. Методът е сравнително нов и не напълно проучен. Тестът е бърз и достъпен. Кратката му продължителност го прави подходящ за провеждане на скрининг. Тестът има висока чувствителност и специфичност при наличие на ранни промени в зрителното поле. Фактът, че не изследва светлочувствителност и не определя праг на чувствителност, а изследва интегритета на организация, т.е. наличие или липса на зрение в голям брой различни локализации при условия на висок контраст предполага минимално влияние върху резултатите на катаракта или рефракционна грешка. По отношение на приложението на метода при глаукома от направения литературен преглед е видно, че Rarebit показва известно предимство пред другите периметрични методи. Тя е и

предпочитаният периметричен тест от пациентите. Интересно е да се изследват диагностичните възможности на метода при пациенти с очна хипертензия и предпериметрична глаукома. В достъпната литература няма данни за изследване на вариабилност в резултатите, както и ефектът на обучение при пациенти с различен стадий на глаукома. Тези проблеми са обект на дисертационния труд.

## Глава II

### Цел и задачи

#### Цел:

Да се определят диагностичните възможности на Rarebit периметрията за установяване на ранни функционални промени при първична откритоъгълна глаукома и да се изследва вариабилността в резултатите и ефектът на обучение при здрави контроли и пациенти с първична откритоъгълна глаукома.

#### Задачи:

1. Да се сравнят дискриминационните възможности на RBP спрямо САП при установяване на ранни глаукомни промени. Дефиниране на Miss hit rate на RBP и probability plot от САП.
2. Да се определи корелационната зависимост между стойностите на показателите MHR от RBP и MD от САП при ранни глаукомни промени.
3. Да се определят чувствителност и специфичност на метода в диагностиката на глаукомния процес.
4. Да се сравни времето необходимо за провеждане на изследване със САП и RBP.
5. Да се анализира ефектът на обучение върху резултатите от RBP.
6. Да се изследва вариабилността на резултатите за интер и интраобсервационна грешка.

## **Глава III**

### **Материал и методи**

#### **3.1. Включени в изследването лица**

##### **3.1.1. Брой и разпределение на здравите лица и пациентите по групи**

В настоящото клинично проучване са направени две наблюдения. В първото, което цели да се определят диагностичните възможности на RBP за установяване на ранни функционални промени при първична откритоъгълна глаукома са включени общо 127 очи на 85 лица (на възраст от 30 до 75 години), като от тях 30 са мъже и 55 са жени. Те са разпределени в четири групи: очна хипертензия (ОХ), предпериметрична глаукома (ППГ), пациенти с периметрично доказана ПОЪГ и контролна група от здрави лица.

- 31 очи с очна хипертензия
- 31 очи с предпериметрична глаукома
- 31 очи с периметрично доказана първична откритоъгълна глаукома
- 34 очи на здрави лица

При всички включени в изследването пациенти се проведе трикратен тест с Rarebit. С цел да се изследва вариабилността в резултатите и ефектът на обучение се подбраха здрави лица и пациенти, при които и трите теста отговарят на условията за добро качество и са проведени през определения интервал от време в рамките на един месец. В това наблюдение бяха включени общо 61 очи на 35 лица, разпределени в две групи: пациенти с ПОЪГ и здрави лица.

- 30 очи на пациенти с ПОЪГ
- 31 очи на здрави лица

##### **3.1.2. Включващи критерии**

- най-добре коригирана зрителна острота  $\geq 0.7$
- отворен преднокамерен ъгъл (ПКЪ)
- липса на друга очна патология

##### **3.1.3. Изключващи критерии:**

- аметропия > 3 dpt
- диаметър на зеницата < 3 mm
- промени в ПКЪ или друга очна патология, която може да причини вторична глаукома
- наличие на друга очна или системна патология, която може да предизвика промени в зрителното поле

Пациентите са разпределени в следните четири групи:

- Група здрави контроли: очи с нормален периметър на САП, MD < -2 dB, липса на увреда на зрителния нерв, ВОН < 21 mmHg (двукратно измерване в рамките на три дни)
- Група очи с очна хипертензия: очи с нормален периметър на САП, MD < -2 dB, липса на увреда на зрителния нерв, ВОН > 21 mmHg
- Група предпериметрична глаукома: очи с дифузно или локализирано изтъняване на невроретиналния пръстен, дифузен или локализиран дефект в слоя на нервните влакна, нормален периметър на САП, MD < -2 dB и ВОН > 21 mmHg
- Група периметрично доказана глаукома: ВОН > 21 mmHg, глаукомно изтъняване на невроретиналния пръстен, типичен глаукомен дефект на периметъра

#### **3.1.4. Продължителност на клиничното проучване**

Клиничното проучване се проведе за период от две години от март 2015 г. до 2017 г.

#### **3.1.5. Клинична база**

Подбора на пациентите и всички необходими изследвания се проведеха в клинична база Клиника по очни болести към УМБАЛ „Александровска“ ЕАД.

### **3.2. Методи на изследване**

Настоящото клинично проучване е обсервационно и проспективно. Всички включени в изследването лица бяха информирани за естеството на проведените

изследвания и беше взето информирано съгласие. Изследванията се проведоха в следната последователност (Приложение 1):

**3.2.1. Анамнеза за очни и общи заболявания**

**3.2.2. Определяне на зрителна острота и рефракция**

**3.2.3. ТонOMETрия по Голдман, двукратно измерване в рамките на 3 дни**

**3.2.4. Биомикроскопия**

**3.2.5. Индиректна офталмоскопия** – използвана е 90D леща и биомикроскоп при мидриаза

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

**3.2.7. Индиректна гониоскопия** – извършена с помощта на триогледална леща на Голдман. Резултатите бяха разпределени в четири степени съгласно класификацията на Shaffer.

Степен 0 (0°) затворен ъгъл, наличие на иридокорнеален контакт, не се оглеждат структурите на ПКЪ.

Степен 1 (10°) много тесен ъгъл, вижда се само линията на Schwalbe. Има висок риск от затваряне на ъгъла.

Степен 2 (20°) умерено тесен ъгъл, оглежда се трабекуларния апарат. Има възможност за затваряне на ъгъла при определени условия.

Степен 3 (20°-35°) широко отворен ъгъл, оглежда се и склералната шпора. При трета и четвърта степен не съществува риск от затваряне на ъгъла.

Степен 4 (35°-45°) широко отворен ъгъл, всички структури се оглеждат включително корена на ириса и цилиарната панделка.

**3.2.8. Стандартна автоматична периметрия**

САП се извърши с апарат Humphrey Field Analyzer II (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA). Използва се програма 24-2 и SITA Standard стратегия. Подбрани са само достоверни периметрични изследвания с фалшиво позитивни и фалшиво негативни отговори <33% и загуба на фиксация <20%.

Периметричните изследвания са класифицирани като глаукомни съгласно критериите на Hoddap-Parish-Anderson:

- glaucoma hemifield test – извън норма
- комбинация от три или повече некраеви точки в локализация типична за глаукомен дефект, всички с понижена чувствителност на графиката pattern deviation със степен на вероятност  $p < 5\%$  и поне една с понижена чувствителност на графиката pattern deviation със степен на вероятност  $p < 1\%$
- PSD с честота по-малка от 5% сред здравата популация

Резултатите от САП са класифицирани съгласно критериите на EGS (версия 4) и Глаукомна стадираща система на Mills и съавтори [140]. Системата има шест стадия. В изследването са включени само пациенти, чиито периметри отговарят на стадий 0 и стадий 1, които включват тестове с MD до -6 dB.

### **3.2.9. Rarebit периметрия**

В настоящото клинично проучване е използвана софтуерна версия 4 на Rarebit периметъра. Изследвана е централната част от зрителното поле от  $4^\circ$  до  $28^\circ$ . Тест стимула се състои от двойки микроточки с размер приблизително  $1/100$  от размера на тест стимула при САП. Разстоянието между точките във всяка двойка е  $4^\circ$ . Двойките точки са ориентирани хоризонтално или вертикално, но не и косо. 10% от презентациите се използват за контрол на представянето на изследвания и съдържат по една тест точка или въобще не се представят тест точки. Тест стимулите се представят в 24 правоъгълни полета, чийто размер нараства от  $6 \times 8$  градуса централно до  $6 \times 14$  градуса периферно в съответствие с броя и размера на рецептивните полета. Един и същ тест шаблон е използван за дясно и ляво око. Броят на презентациите на тест стимулите може да бъде от една до десет, еднакъв за всяко правоъгълно поле и се избира от изследващия. В настоящото изследване са проведени четири повторения, като при всяко едно тест стимулите са с нова позиция. Фиксационната марка се движи в предопределена последователност. Изследваният е инструктиран да я следи върху монитора и едновременно с това да отчита броя на микроточките при всяка презентация с помощта мишка натискайки бутона според броя на тест точките. Темпът

на изследване се променя автоматично и зависи от времето за реакция на изследвания. Тестът е снабден със звуков и светлинен сигнал.

Периметрията се извършва в затъмнена, тиха стая, на 15" LCD монитор с матов екран, потенциално разсейващи вниманието отблясъци и светлинни рефлексии са изолирани съгласно инструкциите на автора. Изследваният е ситуиран удобно върху неподвижен стол срещу плот, на който е разположен екранът. Конфортът на изследвания е важен, за да се осигури неподвижна позиция по време на теста поради това, че не се използва подбрадник. При всички изследвания е извършен инструктаж и съответната демонстрация приложена към софтуера на програмата. Дадена е възможност за кратка тренировка, за по-лесна адаптация към теста. Изследването се извършва на два етапа. През първата част тестът се извършва от разстояние 0.5 m., през която се изследват периферните 20 полета. През втората част мониторът се отдалечава на 1.0 m разстояние от пациента, за да се изследват централните 4 полета. Изследването се провежда със съответната корекция за всяко разстояние. Астигматизмът се коригира със съответният сферичен еквивалент. Rarebit тестът е проведен трикратно, първите два теста в рамките на два дни, третият на първия месец.

Резултатът от RBP е представен като процент на броя регистрирани от изследвания точки разделен на общия брой представени стимули. Показателят е означен като MHR. Разпечатката предоставя информация за стойността на MHR и за стандартното отклонение MHR-SD, като в резултата се отчита осреднената стойност от всички изследвани полета с изключение на това, което се намира най-близо до сляпото петно. Другият показател, който предоставя разпечатката е MMR – процентът пропуснати тест стимули от изследвания. Данните за този показател се представят за всяко едно от 24-те изследвани полета в стойности от 0% до 100%, на интервали от 12%, когато тестът е проведен с четирикратно повторение. Резултатите за показателя MMR се представят и графично (Приложение 2). Показателят error statistic value (ESV) служи за контрол на представянето на изследвания и трябва да бъде близък до 0. В проучването са включени само достоверни Rarebit изследвания дефинирани като  $ESV < 2$ .

### **3.2.10. Оптична кохерентна томография**

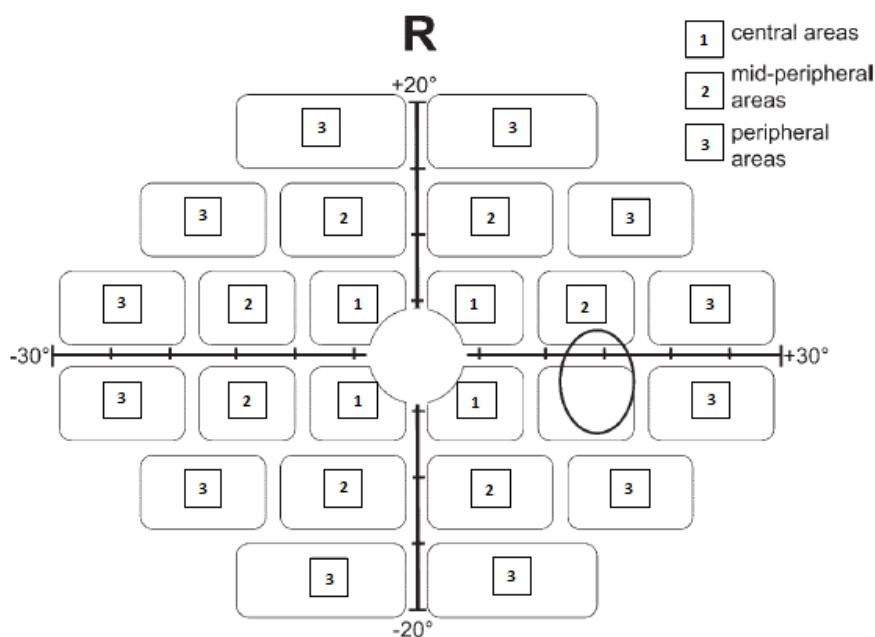
Всички включени в изследването пациенти и контроли са изследвани с OCT. В настоящото клинично проучване е използван 3D OCT 2000 Topcon. Изследването е

проведено при стандартизирани условия и умерена медикаментозна мидриаза. Използвани са само снимки с доброкачество ( $\text{index} > 30$ ). Вътрешните слоеве на ретината в макулата и ретинния неврофибрилерен слой при всеки пациент е измерен последователно с два различни протокола на апарата - 3D Macula (V) и 3D Disc в един и същи ден.

### **3.2.11. Използвани в анализа параметри**

От САП: MD, PSD, време за провеждане на изследването.

От RBP: MHR, брой полета за всяко от нивата на MMR, време за провеждане на изследването. С оглед да се изследва чувствителност и специфичност на метода (RBP), за откриване на ранни глаукомни промени използвахме различни алгоритми: 1)  $\text{MHR} \leq 90\%$ , 2)  $\geq 5$  полета с  $\text{MMR} > 12\%$ , 3)  $\geq 2$  полета с  $\text{MMR} \geq 38\%$ , 4) наличие на поне един от предходните алгоритми. Параметрите MHR, MHR-SD и брой полета с  $\text{MHR} < 90\%$  от трите последователни изследвания са използвани за оценка на вариабилността в резултатите и ефектът на обучение. За оценка на ефектът на обучение резултатите от първия тест са сравнени с тези от другите два теста. Вариабилността в резултатите е изследвана чрез определяне на средни стойности, стандартни отклонения, 95% доверителен интервал за разликите при ретестуването за всяка комбинация от тестове. За оценка на влиянието върху резултатите на позицията на тест полетата спрямо центъра, изследваната зона е разделена на 3 части (Фиг. 2.3.11.1.): централна (обхваща централните 4 полета), средна периферия (обхваща 7 полета отвъд централната зона) и периферна зона (обхваща оставащите 12 външни полета).



Фиг. 2.3.11.1. Изследваната зона е разделена на 3 части: централна, средна периферия и периферна зона.

### 3.2.12. Статистически методи

Обработката на получените резултати е направена със софтуерна версия 13.0 на специализиран статистически пакет SPSS (SPSS, Inc, Ghicago, IL, USA). Избраното критично ниво на значимост е  $\alpha=0,05$ . Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка от  $\alpha$ . Програмите Microsoft Excel и Microsoft Word (MS Office 2007) са използвани за постояване на таблици и графики.

#### 3.2.12.1. Дескриптивна статистика

От методите на описателната статистика в дисертационния труд са определени средна стойност, медиана, стандартно отклонение, доверителен интервал, честотни таблици. Тестът на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) е използван се за проверка на формата на честотното разпределение. Най-често проверката е спрямо формата на нормалното разпределение. Определянето на средна аритметична стойност и стандартно отклонение е удачно, когато 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. Представява мярка за оценка на централната тенденция.

В случаите, когато разпределението на стойностите на променливата не е нормално е определена медиана. Това е стойността, при която половината от стойностите на променливата са под, а другата половина над нея. Също представлява мярка за оценка на централната тенденция.

Стандартното отклонение е израз на средното отклонение на стойностите на променливата от средната им стойност и се определя посредством квадратно осредняване на отклоненията. Представява мярка за оценка на разсейването.

Доверителен интервал в математическата статистика е интервал, който покрива неизвестен параметър на случайна величина с гарантирана вероятност. Или това е интервалът, който вероятно включва истинската стойност на променливата за популацията. „Истинска стойност” представлява концепция за средната стойност, която би се получила, ако имаме данни за цялата популация.

Използвани са честотни таблици - абсолютни честоти представляващи броят на единиците в отделно взета група и относителни честоти представляващи броят на единиците в отделно взета група отнесен към общия брой единици в съвкупността.

### **3.2.12.2. Непараметрични тестове**

При прилагането на непараметрични тестове се използват категорийно и рангово скалирани променливи.

За оценка на разликите между групите по отношение на изследваните показатели (MHR, MD и PSD) са използвани следните методи: Kruskal Wallis Test и Mann-Whitney Test.

Кръскал-Уолис (Kruskal Wallis Test) се използва при сравняване на повече от две независими групи за проверка дали независимите променливи са взети от едно и също разпределение – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.

Ман-Уитни (Mann-Whitney Test) се използва при сравняване на две независими групи за проверка дали две независими променливи са взети от едно и също разпределение сравнено с дадена алтернативна хипотеза – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.

За оценка на разликата във времето за тестване с двата теста (RBP и SAP) е използван Уилкокън (Wilcoxon Signed Ranks Test). Методът проверява дали съгласувана двойка проби са взети от групи с различни средни рангове.

### **3.2.12.3. Параметрични методи**

#### **Дисперсионен анализ**

За изследване на ефектът на обучение е използван дисперсионен анализ при повторни измервания (Repeated Measures ANOVA) - проверка за равенство на средните на повече от две свързани групи (сравнение на резултатите от трите теста)

Дисперсионният анализ (или ANOVA от англ. ANalysis Of VAriance) е метод използван в статистиката за проверка на хипотези за равенство между повече от две средни. Чрез тази проверка на хипотези може да се прецени доколко влиянието на даден фактор-причина или на група фактори-причини е статистически значимо или не. По този начин дисперсионният анализ се отнася към методите за изследване на връзки и зависимости. Този метод е най-подходящ за използване, когато значенията на признака-фактор са представени на слабата скала (обикновено номиналната), а значенията на резултативния признак – са на силната скала, т.е. имат числов израз.

Чрез дисперсионния анализ може само да се установи дали между изследваните явления (признаци) съществува зависимост, но не може да се измери теснотата или силата на зависимостта, както и нейната посока.

За изследване на вариабилността в резултатите е използван тест за множествени сравнения (Post Hoc Tests – Sidak). Приложен е след Repeated Measures ANOVA за подвойкови сравнения между всеки един от трите теста.

#### **Корелационен анализ**

При този анализ се сравняват коефициентите на корелацията между една или повече двойки променливи, за да се установят статистически взаимозависимости между

тях. Използва се при изследване на връзката между две количествени променливи с нормално разпределение, в случая MD(db) и MHR(%).

Статистическите процедури, с които се определя степента на взаимозависимост, се отнасят до категорията на корелационния анализ. Корелационен индекс е степента, в която две променливи са взаимно свързани. Целта на корелационния модел е да идентифицира степента на свързаност между два феномена. Корелационният анализ може да се прилага, когато има събрани данни в две различни променливи. Условно едната променлива е  $X$ , а другата  $Y$ . За  $X$  и  $Y$  за всяко изследвано лице трябва да има стойности. Обикновено с  $X$  се означава независимата променлива (фактора), а с  $Y$  - зависимата променлива (резултата).

Най-широко използваният индекс за праволинейна зависимост е коефициентът на корелация на Пиърсън. Стандартният символ, с който се бележи коефициента на корелация е  $R$ . Има стойност от  $(-1)$  до  $1$ . Когато  $R=0$ , няма линейна връзка между променливите, т.е няма никаква корелация. Когато  $R=1$  или  $R=-1$ , имаме перфектна линейна връзка между двете променливи. Това означава, че диаграмата в тези случаи ще бъде права линия. Знакът пред  $R$  показва посоката на зависимостта между двете променливи. При интерпретация на корелационния анализ описваме посоката на връзката – дали е положителна или отрицателна, дали има права или обратна зависимост. Това означава, че ако имаме положителен знак, повишаването на значимостта на едната променлива ще доведе до повишаване на значимостта и на другата, както и обратното. Когато знакът е отрицателен, тогава повишаването на значимостта на едната променлива води до понижаване значимостта на другата, както и обратното.

$R$  е по-лесен за работа, когато е повдигнат на квадрат. Така може да се представи зависимостта между двете променливи като процент от вариации между тях. Тогава говорим за коефициент на детерминация. Коефициентът на детерминация се нарича още коефициент на определеност и показва какъв процент от промените във факторната променлива ще доведат до промени в резултативната променлива.

## **ROC анализ**

ROC анализът (Receiver Operating Characteristic Analysis) се използва за определяне диагностичните възможности на изследваните показатели. Определена е

специфичност и сензитивност и големината на площта под кривата - Area Under Receiver Operating Characteristic Curve (AUROC) като са използвани различни алгоритми - 1) MHR  $\leq$ 90%, 2)  $\geq$ 5 полета с MMR>12%, 3)  $\geq$ 2 полета с MMR $\geq$ 38%, 4) наличие на поне един от предходните алгоритми, с цел да се определят диагностичните възможности на RBP да отдифренцира здрави от очи с глаукомни промени.

Чувствителността оценява способността на метода да класифицира правилно болните индивиди като болни в група със заболяване.

Истински положителни

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

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

Истински отрицателни

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

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 показва, че неговият диагностичен потенциал е слаб и без клинично значение.

Чрез данните от ROC кривите могат да се определят граничните (cut-off) стойности на показателите, т.е. стойностите, които с най-голяма вероятност класират измерените стойности на показателите в една или друга група. Тези стойности се намират в точката от ROC кривата, която е най-близка до горния ляв ъгъл на графиката.

## Глава IV

### Резултати

#### 4.1. Дескриптивна статистика

##### 4.1.1. Възрастово-полова структура

В първото наблюдение, чиято цел е да се определят диагностичните възможности на RBP за установяване на ранни функционални промени при първична откритоъгълна глаукома са включени общо 127 очи на 85 лица (на възраст от 30 до 75 години), като от тях 30 са мъже и 55 са жени (Табл. 4.1.1.1.). Те са разпределени в четири групи: очна хипертензия (ОХ), предпериметрична глаукома (ППГ), пациенти с периметрично доказана ПОЪГ и контролна група от здрави лица.

- 31 очи с очна хипертензия
- 31 очи с предпериметрична глаукома
- 31 очи с периметрично доказана първична откритоъгълна глаукома
- 34 очи на здрави лица

Група	пол	Брой/% пациенти	възраст				
			Mean	SD	Median	Min	Max
Здрави контроли	мъже	11/52.4%	48,57	18,71	43,00	30,00	75,00
	жени	10/47.6%					
	общо	21/100%					
Очна хипертензия	мъже	7/41.2%	55,88	11,21	59,00	40,00	70,00
	жени	10/58,8%					
	общо	17/100%					
Предпериметрична глаукома	мъже	5/20.8	61,46	7,42	62,50	45,00	71,00
	жени	19/79.2					

	общо	24/100%					
Първична откритоъгълна глаукома	мъже	7/34.4%	61,52	10,23	64,00	40,00	75,00
	жени	16/69.6%					
	общо	23/100%					

Табл. 4.1.1.1. Разпределение на пациентите включени в първото наблюдение по възраст и пол.

Във второто наблюдение, чиято цел е да се определи вариабилността в резултатите при ретестуване и ефектът на обучение са включени 61 очи на 35 лица (на възраст от 30 до 75 години), като от тях 17 са мъже и 18 са жени разпределени в две групи – здрави и очи с ранна ПОЪГ. Разпределението на пациентите по възраст и пол е представено на Таблица 4.1.1.2.

Група	пол	Брой пациенти	възраст				
			Mean	SD	Median	Min	Max
Здрави контроли	мъже	11/68,8%	46,88	17,21	43,00	30,00	75,00
	жени	5/31,3%					
	общо	16/100,0%					
Първична откритоъгълна глаукома	мъже	6/31,6%	63,28	8,70	65,00	45,00	75,00
	жени	13/68,4%					
	общо	19/100,0%					

Табл. 4.1.1.2. Разпределение на пациентите включени във второто наблюдение по възраст и пол.

#### 4.1.2. Средна стойност, медиана и стандартно отклонение

Определиха се средна стойност, медиана и стандартно отклонение за всеки един от изследваните показатели в отделните групи за всяко от двете наблюдения (Табл. 4.1.2.1. и Табл. 4.1.2.2.).

Показател	Група	Брой	Mean	SD	Median	Min	Max
<b>MD</b>	Здрави контроли	34	-0,06	0,92	0,00	-2,00	1,00
	Очна хипертензия	31	-0,42	0,99	0,00	-2,00	1,00
	Предпериметрична глаукома	31	-0,55	1,18	-1,00	-3,00	2,00
	Първична откритоъгълна глаукома	31	-2,97	1,99	-3,00	-6,00	1,00
<b>PSD</b>	Здрави контроли	34	1,24	0,74	1,00	-1,00	2,00
	Очна хипертензия	31	1,74	0,63	2,00	1,00	4,00
	Предпериметрична глаукома	31	1,71	0,59	2,00	1,00	3,00
	Първична откритоъгълна глаукома	31	3,65	2,44	3,00	1,00	12,00
<b>Време за провеждане на САП</b>	Здрави контроли	34	4,29	0,72	4,00	3,00	6,00
	Очна хипертензия	31	4,48	0,51	4,00	4,00	5,00
	Предпериметрична глаукома	31	4,74	0,73	5,00	4,00	6,00
	Първична откритоъгълна глаукома	31	5,29	0,78	5,00	4,00	7,00
<b>MHR</b>	Здрави контроли	34	94,88	2,21	95,00	87,00	99,00
	Очна хипертензия	31	91,81	4,17	92,00	79,00	98,00
	Предпериметрична глаукома	31	87,42	4,56	89,00	74,00	92,00
	Първична откритоъгълна глаукома	31	79,71	6,84	82,00	65,00	89,00
<b>Време за провеждане на RBP</b>	Здрави контроли	34	3,21	0,41	3,00	3,00	4,00
	Очна хипертензия	31	3,29	0,46	3,00	3,00	4,00
	Предпериметрична глаукома	31	3,61	0,76	3,00	3,00	5,00

Първична откритоъгълна глаукома	31	3,71	0,64	4,00	3,00	5,00
---------------------------------	----	------	------	------	------	------

Табл. 4.1.2.1. Представяне на средна стойност, медиана, минимална, максимална стойност и стандартно отклонение за всеки един от изследваните показатели в отделните групи в първото наблюдение.

Показател	Здрави контроли				Първична откритоъгълна глаукома			
	Брой	Mean	SD	Median	Брой	Mean	SD	Median
MHR% 1	30	93,63	2,08	94,00	31	84,55	9,29	88,00
MHR% 2	30	93,40	4,24	95,00	31	85,13	7,58	86,00
MHR% 3	30	95,17	2,25	95,00	29	87,62	4,95	89,00
MHR-SD% 1	30	10,69	2,89	10,90	31	15,92	6,15	14,00
MHR-SD% 2	30	10,16	3,97	10,60	31	15,68	4,87	16,10
MHR-SD% 3	30	8,76	2,70	8,20	29	14,24	4,10	12,80
#MHR<90% 1	30	7,57	1,63	7,50	31	13,29	4,49	13,00
#MHR<90% 2	30	7,73	3,96	7,50	31	12,87	4,28	12,00
#MHR<90% 3	30	6,17	2,65	6,50	28	11,07	2,91	11,00
MMR CZ % 1	30	3,15	3,49	3,00	31	17,96	19,83	12,25
MMR CZ % 2	30	4,93	6,68	3,00	31	13,36	13,09	9,25
MMR CZ % 3	30	4,63	4,04	6,13	29	12,38	9,42	12,20
MMR MPZ % 1	30	7,11	3,53	6,13	31	15,80	10,52	12,50
MMR MPZ % 2	30	7,03	3,53	6,25	31	15,17	9,75	12,50
MMR MPZ % 3	30	6,34	3,62	5,38	29	13,52	6,86	12,50
MMR PZ % 1	30	7,38	3,55	7,71	31	14,78	7,35	13,42
MMR PZ % 2	30	7,96	5,57	7,23	31	15,58	7,02	16,41

MMR PZ % 3	30	5,81	3,41	5,17	29	11,83	5,23	11,25
------------	----	------	------	------	----	-------	------	-------

Табл. 4.1.2.2. Представяне на средна стойност, медиана и стандартно отклонение за всеки един от изследваните показатели в отделните групи за трите проведени теста необходими за второто наблюдение.

#### 4.2. Оценка на значимостта на разликата между стойностите на променливите за отделните групи (Да се сравнят дискриминационните възможности на RBP спрямо САП при установяване на ранни глаукомни промени – задача 1)

Не се установиха статистически значими разлики във възрастта между четирите включени в изследването групи (Kruskal Wallis Test). При направените подвойкови сравнения се установи малка, но статистически значима разлика във възрастта при сравняване на групите здрави с групите ППГ и ПОЪГ (Mann-Whitney Test,  $p=0,041$  и  $p=0,026$ ). Резултатите са представени в Таблица 4.2.1 и Таблица 4.2.2.

Показател	Група	$\chi^2$	df	p
Възраст	Здрави контроли	7,695	3	0,053
	Очна хипертензия			
	Предпериметрична глаукома			
	Първична откритоъгълна глаукома			

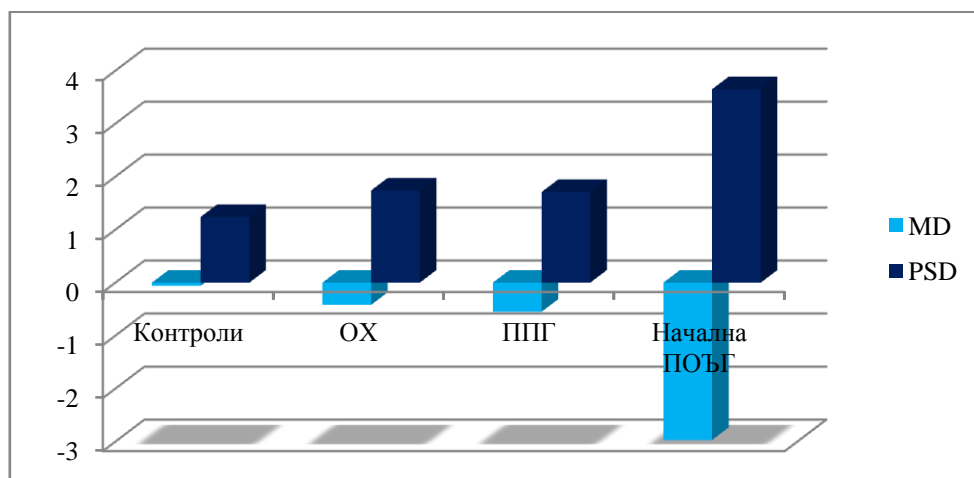
Таблица 4.2.1. Сравняване на здравите лица и пациентите в отделните групи по показателя „възраст” с Kruskal Wallis Test.

Сравняван и групи	Здрави контроли		Здрави контроли		Здрави контроли		Очна хипертензия		Очна хипертензия		Предпериметрична глаукома	
	U	p	U	p	U	p	U	p	U	p	U	p

Възраст	135,0	0,200	162,5	0,041	147,0	0,026	148,0	0,137	138,5	0,116	262,0	0,764
---------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Таблица 4.2.2. Подвойково сравняване на здравите лица и пациентите в отделните групи по показателя „възраст” с Mann-Whitney Test.

Данните от Таблица 4.1.2.1. за средните стойности на MD и PSD са представени графично на Фигура 4.2.1. От направения анализ на четирите включени в изследването групи и подвойковите сравнения се установи, че стойностите на показателя MD са статистически значимо по високи при групата с ранна ПОЪГ в сравнение с групите ППГ, ОХ и контролната група (Mann-Whitney Test,  $p < 0.001$ ). Няма сигнификантна разлика за показателя MD между групите ОХ и контролната група и между групата ППГ и групите ОХ и контролната група. Стойността на показателя PSD е също по-висока при групата ПОЪГ спрямо останалите групи (Mann-Whitney Test,  $p < 0.001$ ) и по-висока при очите с ППГ спрямо групата на здравите очи (Mann-Whitney Test,  $p = 0.009$ ) (Табл. 4.2.3. и Табл. 4.2.4.).



Фиг. 4.2.1. Графично представяне на средните стойности за MD и PSD при четирите изследвани групи.

Показател	Група	$\chi^2$	df	p
MD	Здрави контроли	43,625	3	<0,001
	Очна хипертензия			

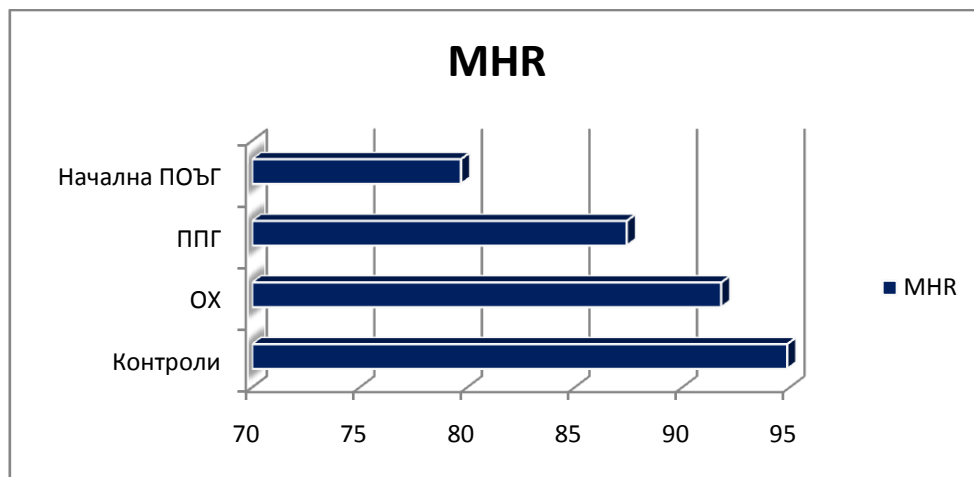
	Предпериметрична глаукома			
	Първична откритоъгълна глаукома			
PSD	Здрави контроли	50,631	3	<0,001
	Очна хипертензия			
	Предпериметрична глаукома			
	Първична откритоъгълна глаукома			

Табл. 4.2.3. Сравняване на здравите лица и пациентите в отделните групи по показателите MD и PSD с Kruskal Wallis Test.

Сравнявани групи	Здрави контроли		Здрави контроли		Здрави контроли		Очна хипертензия		Очна хипертензия		Предпериметрична глаукома	
	U	p	U	p	U	p	U	p	U	p	U	p
MD	417,0	0,129	390,5	0,062	96,5	<0,001	447,0	0,625	129,0	<0,001	154,0	<0,001
PSD	340,0	0,005	350,0	0,009	88,0	<0,001	475,0	0,928	157,5	<0,001	154,5	<0,001

Табл. 4.2.4. Подвойково сравняване на здравите лица и пациентите в отделните групи по показателите MD и PSD с Mann-Whitney Test.

Средните стойности за MHR за контролите и групите ОХ, ППГ и ПОЪГ са съответно: 94.88% (SD 2.21; граници 87.00-99.00); 91.81% (SD 4.17; граници 79.00-98.00); 87.42% (SD 4.56; граници 74.00-92.00) and 79.71% (SD 6.84; граници 65.00-89.00)(Табл. 4.1.2.1.). За онагледяването на резултатите е използвана Фигура 4.2.2. Разликите в стойностите на MHR между групите са сигнификантни (Kruskal Wallis Test,  $p < 0.001$ )(Табл. 4.2.5.). При подвойковите сравнения при всяка комбинация от сравнения се установяват статистически значими различия (Mann-Whitney Test,  $p < 0.001$ )(Табл. 4.2.6.).



Фиг. 4.2.2. Графично представяне на средните стойности за MHR при четирите изследвани групи.

Показател	Група	$\chi^2$	df	p
MHR	Здрави контроли	88,852	3	<0,001
	Очна хипертензия			
	Предпериметрична глаукома			
	Първична откритоъгълна глаукома			

Табл. 4.2.5. Сравняване на здравите лица и пациентите в отделните групи по показателя MHR с Kruskal Wallis Test.

Сравнявани групи	Здрави контроли		Здрави контроли		Здрави контроли		Очна хипертензия		Очна хипертензия		Предпериметрична глаукома	
	U	p	U	p	U	p	U	p	U	p	U	p
MHR	234,0	<0,001	28,0	<0,001	4,0	<0,001	162,5	<0,001	41,0	<0,001	140,5	<0,001

Табл. 4.2.6. Подвойково сравняване на здравите лица и пациентите в отделните групи по показателя MHR с Mann-Whitney Test.

В Таблица 4.2.7. са представени средният брой полета с определен процент пропуснати стимули (miss rate - MR) за око в различните групи. Определен е средният брой полета при очите от различните групи имащи процент MR съответно 1-12%, 13-25%,.....100%. За оценка на разликите между групите по отношение на броя полета във всяка подгрупа е използван Kruskal Wallis Test. По отношение на броя полета с % MR 1-12% не се установява статистически значима разлика между групите, т.е. такъв процент пропуски могат да се наблюдават с еднаква вероятност както при здравите контроли така и при пациентите с ПОЪГ. Това не е така при полетата с по-голям процент MR. В този случай разликите между групите са статистически значими с  $p < 0.001$ .

Показател	Група	N	Mean	SD	Median	Min	Max	$\chi^2$	df	p
Брой полета с % пропуснати стимули 1-12	Здрави контроли	34	4,65	2,46	4,00	1,00	10,00	5,367	3	0,147
	Очна хипертензия	31	4,90	2,15	4,00	1,00	9,00			
	Предпериметрична глаукома	31	5,87	2,63	5,00	0,00	11,00			
	Първична откритоъгълна глаукома	31	5,29	2,31	5,00	2,00	12,00			
13-25 %	Здрави контроли	34	1,56	1,13	1,00	0,00	6,00	48,423	3	<0,001
	Очна хипертензия	31	2,84	1,75	3,00	0,00	7,00			
	Предпериметрична глаукома	31	3,42	1,88	3,00	1,00	11,00			
	Първична откритоъгълна глаукома	31	4,81	1,90	5,00	0,00	9,00			
26-38 %	Здрави контроли	34	0,50	0,71	0,00	0,00	3,00	35,710	3	<0,001
	Очна хипертензия	31	0,90	1,76	0,00	0,00	9,00			
	Предпериметрична глаукома	31	1,81	1,82	1,00	0,00	7,00			
	Първична откритоъгълна глаукома	31	2,45	1,67	2,00	0,00	6,00			
39-50 %	Здрави контроли	34	0,09	0,29	0,00	0,00	1,00	43,381	3	<0,001
	Очна хипертензия	31	0,26	0,58	0,00	0,00	2,00			
	Предпериметрична глаукома	31	0,77	0,88	1,00	0,00	4,00			
	Първична откритоъгълна глаукома	31	1,39	1,26	1,00	0,00	6,00			
51-62 %	Здрави контроли	34	0,06	0,24	0,00	0,00	1,00	29,684	3	<0,001
	Очна хипертензия	31	0,06	0,25	0,00	0,00	1,00			
	Предпериметрична глаукома	31	0,19	0,48	0,00	0,00	2,00			
	Първична откритоъгълна глаукома	31	0,94	1,21	1,00	0,00	5,00			
63-75 %	Здрави контроли	34	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00			

	Очна хипертензия	31	0,06	0,25	0,00	0,00	1,00			
	Предпериметрична глаукома	31	0,06	0,25	0,00	0,00	1,00			
	Първична откритоъгълна глаукома	31	0,58	0,81	0,00	0,00	2,00			
76-88 %	Здрави контроли	34	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00			
	Очна хипертензия	31	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00			
	Предпериметрична глаукома	31	0,06	0,25	0,00	0,00	1,00			
	Първична откритоъгълна глаукома	31	0,23	0,50	0,00	0,00	2,00			
89-100 %	Здрави контроли	34	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00			
	Очна хипертензия	31	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00			
	Предпериметрична глаукома	31	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00			
	Първична откритоъгълна глаукома	31	0,10	0,30	0,00	0,00	1,00			

Табл. 4.2.7. Представени са броят полета с определен процент пропуснати стимули за око в различните групи и е определена статистическата значимост на разликите между групите по отношение на броя полета във всяка подгрупа (Kruskal Wallis Test).

### 4.3. Приложение на показателя MHR за целите на скрининга при глаукома, за глаукомните специалисти и за общата офталмологична практика – задача 1.

Разпределението на пациентите в четири групи: здрави, ОХ, ППГ и ПОЪГ позволи да се извърши три типа анализ чрез следното съпоставяне: 1) здрави очи спрямо очи с ОХ, ППГ и ПОЪГ; 2) здрави очи спрямо очи с ППГ и ПОЪГ; и 3) здрави очи спрямо очи с ПОЪГ. Първото съпоставяне би било от полза за целите на скрининга при глаукома, второто – за глаукомните специалисти и третото – за общата офталмологична практика.

Резултатите от това съпоставяне за показателя MHR са представени в Таблица 4.3.1, Таблица 4.3.2 и Таблица 4.3.3. И при трите типа съпоставяне се наблюдава статистически значима разлика между групите (Mann-Whitney Test,  $p < 0.001$  за първите две съпоставяния и Kruskal Wallis Test,  $p < 0.001$  за третото съпоставяне).

Показател	Група	N	Mean	SD	Median	Min	Max	U	p
MHR	Здрави контроли	34	94,88	2,21	95,00	87,00	99,00	266,0	<0,001

Периметрична глаукома/Предпериметрична глаукома/Очна хипертензия	93	86,31	7,28	88,00	65,00	98,00		
--	----	-------	------	-------	-------	-------	--	--

Табл. 4.3.1. Сравняване на здравите лица спрямо пациентите в останалите три групи по показателя MHR с Mann-Whitney Test.

Показател	Група	N	Mean	SD	Median	Min	Max	U	p
MHR	Здрави контроли	34	94,88	2,21	95,00	87,00	99,00	32,0	<0,001
	Периметрична глаукома/Предпериметрична глаукома	62	83,56	6,95	86,00	65,00	92,00		

Табл. 4.3.2. Сравняване на здравите лица спрямо пациентите в групите с предпериметрична и ранна първична откритоъгълна глаукома по показателя MHR с Mann-Whitney Test.

Показател	Група	N	Mean	SD	Median	Min	Max	U	p
MHR	Здрави контроли	34	94,88	2,21	95,00	87,00	99,00	32,0	<0,001
	Периметрична глаукома	31	79,71	6,84	82,00	65,00	89,00		

Табл. 4.3.3. Сравняване на здравите лица спрямо пациентите в групите с предпериметрична и ранна първична откритоъгълна глаукома по показателя MHR с Kruskal Wallis Test.

#### 4.4. Приложение на показателя MHR за разграничаване на здравите лица и определяне на стадия на ранните глаукомни промени – задача 1.

Направен е ROC анализ, при който всяка група е сравнена с предходната. (Табл. 4.4.1, Табл. 4.4.2, Табл. 4.4.3). Целта на този анализ е определяне на граничните стойности за всяка група по cut-off стойностите на параметъра MHR.

Показател	Cut-off	Sensitivity	Specificity	AUROC	SE	p	95% CI	
MHR	93,50	0,853	0,613	0,778	0,059	<0,001	0,662	0,894

Табл. 4.4.1. ROC – анализ за определяне на cut-off стойности между групите здрави лица и очна хипертензия.

Показател	Cut-off	Sensitivity	Specificity	AUROC	SE	p	95% CI	
MHR	90,50	0,774	0,774	0,831	0,053	<0,001	0,727	0,934

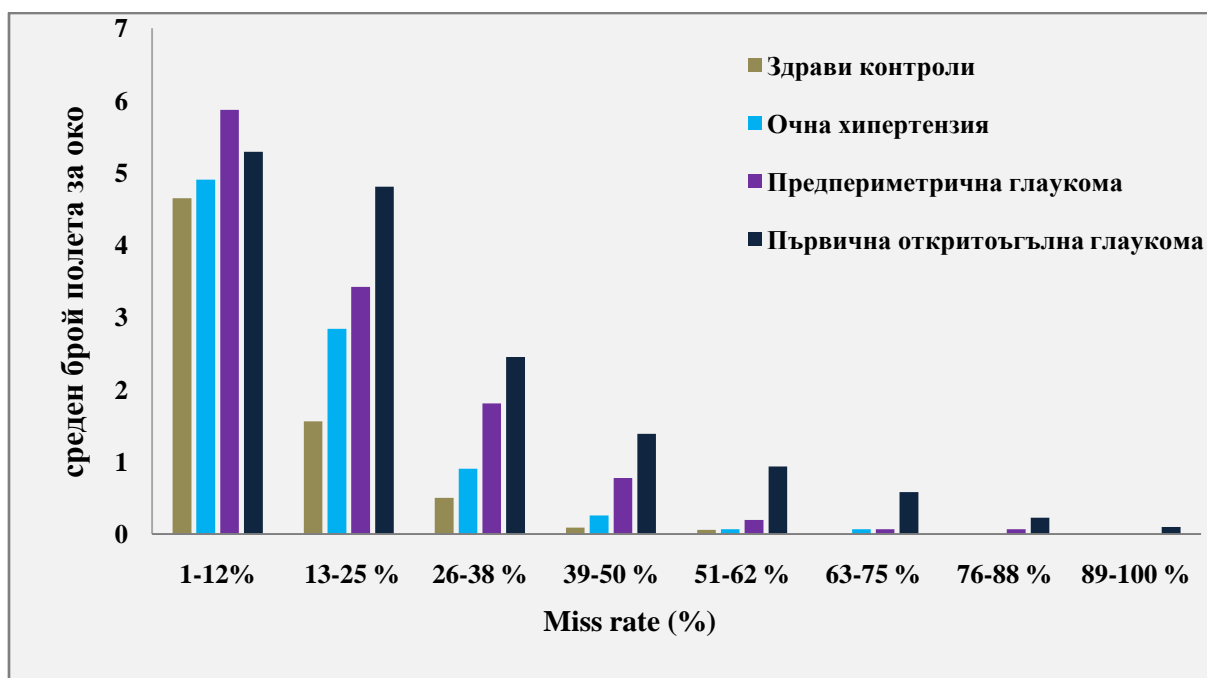
Табл. 4.4.2. ROC – анализ за определяне на cut-off стойности между групите очна хипертензия и предпериметрична глаукома.

Показател	Cut-off	Sensitivity	Specificity	AUROC	SE	p	95% CI	
MHR	85,50	0,774	0,742	0,854	0,048	<0,001	0,760	0,947

Табл. 4.4.3. ROC – анализ за определяне на cut-off стойности между групите предпериметрична глаукома и първична откритоъгълна глаукома.

#### **4.5. Дефиниране на Miss hit rate на RBP и probability plot от САП – задача 1.**

Както се вижда от фигура 4.5.1 полета с MR между 13% и 38% са по-често срещани в групата с ППГ и ПОЪГ отколкото при групата с ОХ и контролите. Полета с MR от 51% до 62% се наблюдават рядко при контролите и групите ОХ и ППГ и по-често в групата на ПОЪГ. Полета с MR над 63% липсват при здравите очи и се срещат основно при групата ПОЪГ.

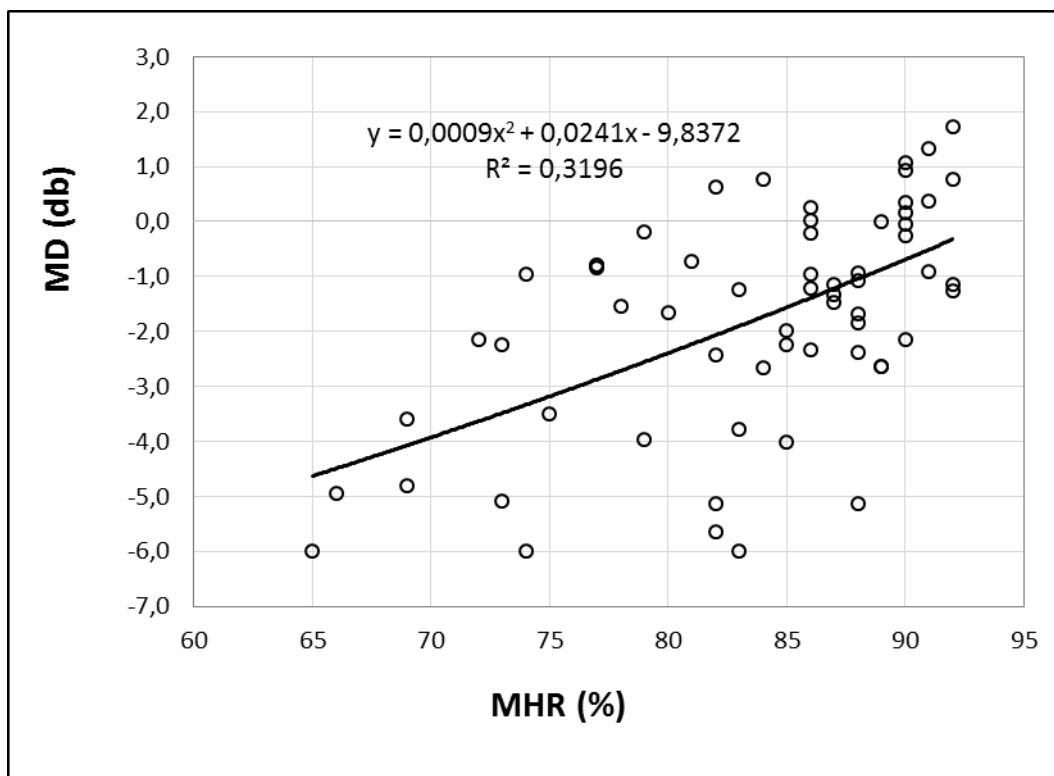


Фиг. 4.5.1. Хистограма показваща средния брой полета за око с различен процент пропуснати стимули на RBP за четирите групи изследвани лица.

Тази хистограма би могла да се използва за построяването на графика с цел определянето на вероятностните характеристики на даден дефект подобно на значението, което има графиката на probability plot от разпечатката на САП. Така може да се определи с каква вероятност даден дефект с определена величина би могъл да се срещне в зрителното поле на здрав човек или с каква вероятност друг дефект би бил показателен за наличие на глаукомно увреждане в периметъра.

#### **4.6. Да се определи корелационната зависимост между стойностите на показателите MHR от RBP и MD от САП при ранни глаукомни промени – задача 2**

Установи се статистически значима корелация между глобалните индекси MHR от PRB и MD от САП при очите с глаукомни промени - групите ППГ и ПОЪГ (корелационен коефициент  $r$  на Pearson със стойност 0.569,  $p < 0.001$ ). Графиката и регресионната линия от фиг. 4.6.1. показват тенденция за по-ниски стойности на MHR, когато промените в MD растат.



Фиг. 4.6.1 Графика демонстрираща връзката между MHR и MD при очи с ранни глаукомни промени.

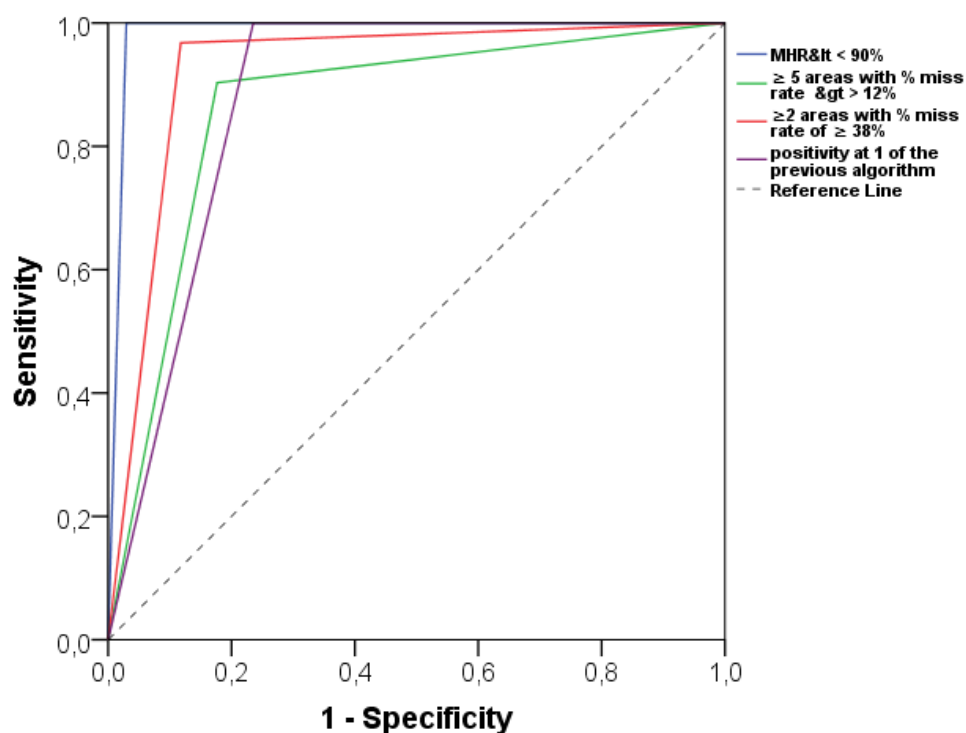
#### 4.7. Определяне на чувствителност и специфичност на метода в диагностиката на глаукомния процес – задача 3

Специфичността и чувствителността на RBP да отграничава здрави очи от очи с ППГ и здрави очи от такива с ПОЪГ е анализирана поотделно с помощта на различни алгоритми. Чувствителността на метода е в границите от 90.3% до 100%, специфичността варира от 76.5% to 97.1%, а стойността на AROC от 0.863 to 0.985 при сравняване на групата здрави с групата ПОЪГ (Табл. 4.7.1.). Резултатите са представени графично на Фигура 4.7.1. Чувствителността варира от 67.7% до 93.5%, специфичността от 76.5% до 97.1%, а стойността на AROC е в границите от 0.767 до 0.872, когато се сравняват здравите очи с тези с ППГ (Табл. 4.7.2. и Фиг. 4.7.2.).

Algorithms	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUROC	p
MHR<90%	100,0	97,1	0,985	<0,001

$\geq 5$ areas with % miss rate $>12\%$	90,3	82,4	0,863	$<0,001$
$\geq 2$ areas with % miss rate of $\geq 38\%$	96,8	88,2	0,925	$<0,001$
positivity at 1 of the previous algorithm	100,0	76,5	0,882	$<0,001$

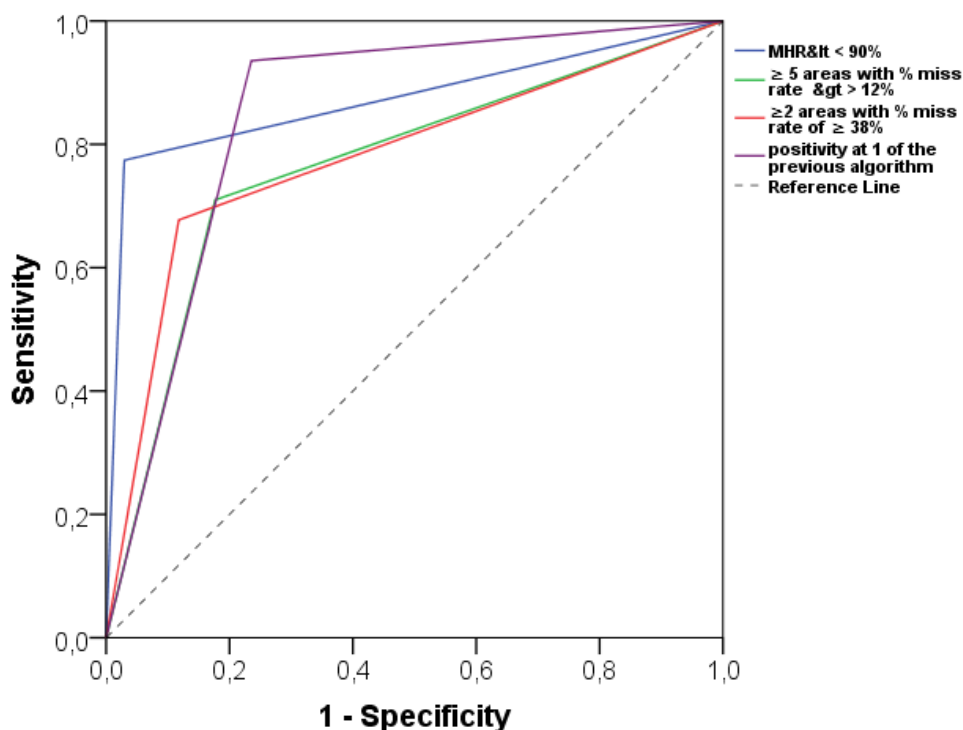
Табл. 4.7.1. Диагностични възможности на различни алгоритми за разграничаване на здрави очи от очи с ранна първична откритоъгълна глаукома използвайки Rarebit периметрия.



Фиг. 4.7.1. Диагностични възможности на различни алгоритми за разграничаване на здрави очи от очи с ранна първична откритоъгълна глаукома използвайки Rarebit периметрия.

Algorithms	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUROC	p
MHR $<90\%$	77,4	97,1	0,872	$<0,001$
$\geq 5$ areas with % miss rate $>12\%$	71,1	82,4	0,767	$<0,001$
$\geq 2$ areas with % miss rate of $\geq 38\%$	67,7	88,2	0,780	$<0,001$
positivity at 1 of the previous algorithm	93,5	76,5	0,850	$<0,001$

Табл. 4.7.2. Диагностични възможности на различни алгоритми за разграничаване на здрави очи от очи с предпериметрична глаукома използвайки Rarebit периметрия.



Фиг. 4.7.2. Диагностични възможности на различни алгоритми за разграничаване на здрави очи от очи с предпериметрична глаукома използвайки Rarebit периметрия.

Избраните алгоритми не могат да бъдат използвани за разграничаване на очите с ОХ от здравите очи чрез RBP (Табл. 4.7.3.) и за разграничаване на очите с ППГ от тези с ПОЪГ (Табл. 4.7.4.). Процентът на абнормни очи изследвани с RBP в групата ОХ варира от 19.4% до 41.9% според различните алгоритми.

Algorithms	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUROC	p
MHR<90%	22,6	97,1	0,598	0,174
≥ 5 areas with % miss rate >12%	32,3	82,4	0,573	0,312
≥2 areas with % miss rate of ≥ 38%	19,4	88,2	0,538	0,599
positivity at 1 of the previous algorithm	41,9	76,5	0,592	0,203

Табл. 4.7.3. Диагностични възможности на различните алгоритми за разграничаване на здрави очи от очи с очна хипертензия използвайки Rarebit периметрия.

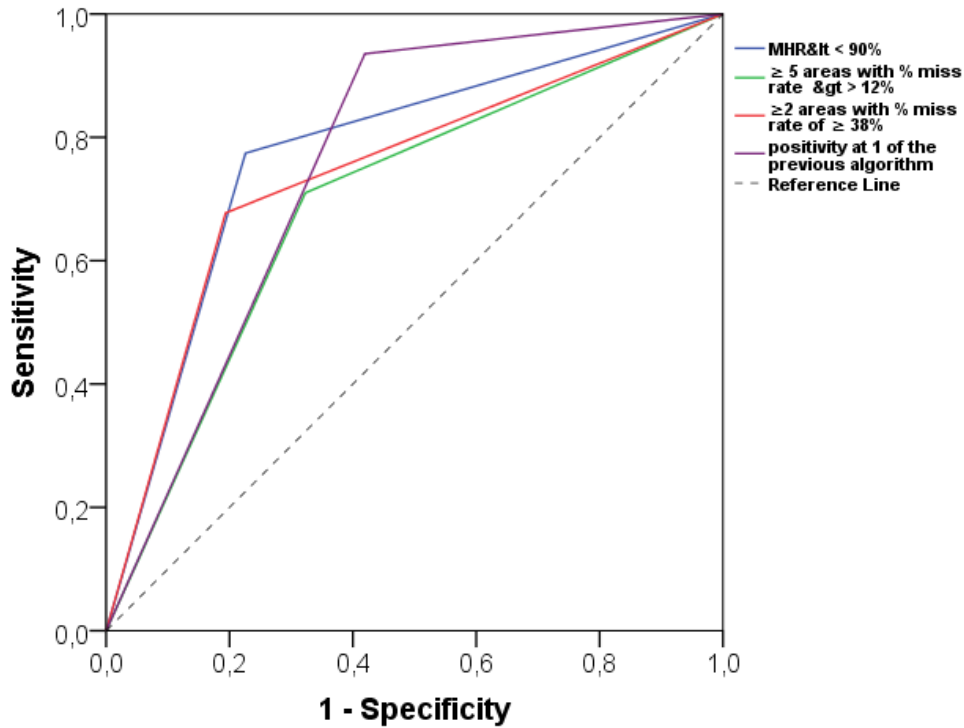
Algorithms	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUROC	p
MHR<90%	100,0	22,6	0,613	0,127
≥ 5 areas with % miss rate >12%	90,3	29,0	0,597	0,190
≥2 areas with % miss rate of ≥ 38%	96,8	32,3	0,645	0,050
positivity at 1 of the previous algorithm	100,0	6,5	0,532	0,663

Табл. 4.7.4. Диагностични възможности на различните алгоритми за разграничаване на очите с предпериметрична глаукома от очите с ранна първична откритоъгълна глаукома.

Специфичността и чувствителността на RBP да отграничава очи с ОХ от очи с ППГ и ПОЪГ, както и съответните стойности на AUROC са представени в Таблица 4.7.5. и 4.7.6. и Фигура 4.7.5. и 4.7.6.

Algorithms	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUROC	p
MHR<90%	77,4	77,4	0,774	<0,001
≥ 5 areas with % miss rate >12%	71,0	67,7	0,694	0,009
≥2 areas with % miss rate of ≥ 38%	77,8	80,6	0,742	0,001
positivity at 1 of the previous algorithm	93,5	58,1	0,758	<0,001

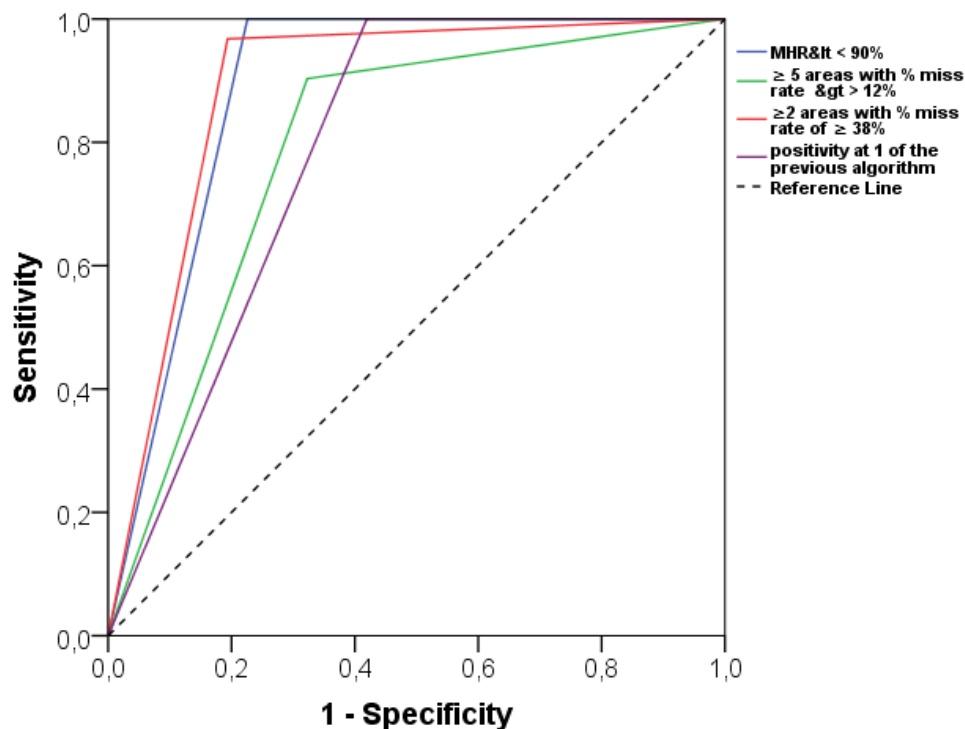
Табл. 4.7.5. Диагностични възможности на различните алгоритми за разграничаване на очи с очна хипертензия от очи с предпериметрична глаукома използвайки Rarebit периметрия.



Фиг. 4.7.5. Диагностични възможности на различните алгоритми за разграничаване на очи с очна хипертензия от очи с предпериметрична глаукома използвайки Rarebit периметрия.

Algorithms	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUROC	p
MHR<90%	100,0	77,4	0,887	<0,001
≥ 5 areas with % miss rate >12%	90,3	67,7	0,790	<0,001
≥2 areas with % miss rate of ≥ 38%	96,8	80,6	0,887	<0,001
positivity at 1 of the previous algorithm	100,0	58,1	0,790	<0,001

Табл. 4.7.6. Диагностични възможности на различните алгоритми за разграничаване на очи с очна хипертензия от очи с ранна първична откритоъгълна глаукома използвайки Rarebit периметрия.



Фиг. 4.7.6. Диагностични възможности на различните алгоритми за разграничаване на очи с очна хипертензия от очи с ранна първична откритоъгълна глаукома използвайки Rarebit периметрия.

Hanley and McNeil методът е използван, за да се сравнят различните алгоритми по отношение на техните възможности за разграничаване на здрави от очи с глаукома. Не се установиха статистически значими разлики в диагностичните възможности на различните алгоритми при сравняване на контролната група с групата ППГ (Табл. 4.7.7.). При сравняване на контролите с групата ПОЪГ MHR<90% показва по-добри диагностични възможности като дикриминараща функция спрямо вторият и четвъртият алгоритъм (Hanley and McNeil method,  $p=0.019$  и  $p=0.035$ )(Табл. 4.7.8.).

	MHR<90%	≥ 5 areas with % miss rate >12%	≥2 areas with % miss rate of ≥ 38%	positivity at 1 of the previous algorithm
	p	p	p	p
MHR<90%		0,118	0,234	0,752
≥ 5 areas with % miss rate >12%			0,887	0,295

≥2 areas with % miss rate of ≥ 38%				0,374
positivity at 1 of the previous algorithm				

Табл. 4.7.7. Сравняване на диагностичните възможности на различните алгоритми за разграничаване на здрави очи от очи с предпериметрична глаукома.

	MHR<90%	≥ 5 areas with % miss rate >12%	≥2 areas with % miss rate of ≥ 38%	positivity at 1 of the previous algorithm
	p	p	p	p
MHR<90%		0,019	0,144	0,035
≥ 5 areas with % miss rate >12%			0,320	0,778
≥2 areas with % miss rate of ≥ 38%				0,470
positivity at 1 of the previous algorithm				

Табл. 4.7.8. Сравняване на диагностичните възможности на различните алгоритми за разграничаване на здрави очи от очи с ранна първична откритоъгълна глаукома.

Не се установиха статистически значими разлики в диагностичните възможности на различните алгоритми при сравняване на група ОХ с групата ППГ и групата ПОЪГ (Табл. 4.7.9. и Табл. 4.7.10).

	MHR<90%	≥ 5 areas with % miss rate >12%	≥2 areas with % miss rate of ≥ 38%	positivity at 1 of the previous algorithm
	p	p	p	p
MHR<90%		0,381	0,718	0,855
≥ 5 areas with % miss rate >12%			0,607	0,488
≥2 areas with % miss rate of ≥ 38%				0,859
positivity at 1 of the previous algorithm				

Табл. 4.7.9. Сравняване на диагностичните възможности на различните алгоритми за разграничаване на очи с очна хипертензия от очи с предпериметрична глаукома.

	MHR<90%	≥ 5 areas with % miss rate >12%	≥2 areas with % miss rate of ≥ 38%	positivity at 1 of the previous algorithm
	p	p	p	p
MHR<90%		0,204	1,000	0,204
≥ 5 areas with % miss rate >12%			0,204	1,000
≥2 areas with % miss rate of ≥ 38%				0,204
positivity at 1 of the previous algorithm				

Табл. 4.7.10. Сравняване на диагностичните възможности на различните алгоритми за разграничаване на очи с очна хипертензия от очи с ранна първична откритоъгълна глаукома.

Оптимална специфичност, чувствителност и най-голяма стойност на AUROC се получават, когато MHR<90% се използва като дискриминационен критерий за разграничаване на здрави от очи с ПОЪГ.

#### 4.8. Приложение на предложените алгоритми за целите на скрининга при глаукома, за глаукомните специалисти и за общата офталмологична практика – задача 3

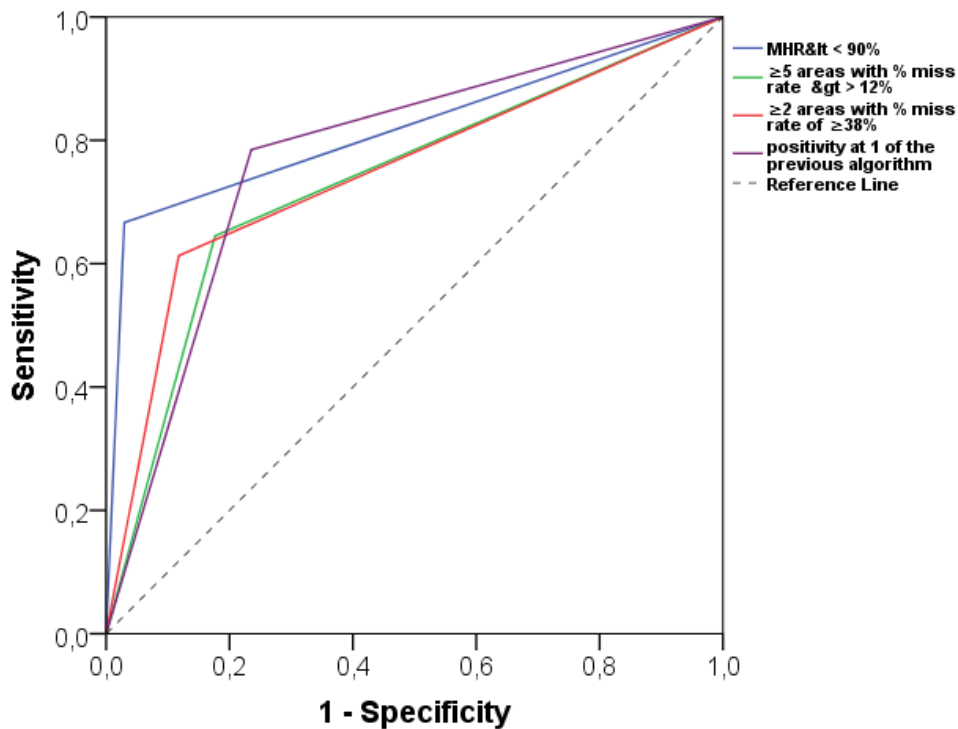
За всички включени в изследването алгоритми направихме трите типа анализ с различно клинично приложение чрез следните съпоставяния: 1) здрави очи спрямо очи с ОХ, ППГ и ПОЪГ; 2) здрави очи спрямо очи с ППГ и ПОЪГ; и 3) здрави очи спрямо очи с ПОЪГ.

Специфичността и чувствителността на RBP да отграничава здравите очи от очи с ОХ, ППГ и ПОЪГ е анализирана поотделно с помощта на различните алгоритми. Чувствителността на метода е в границите от 61,3% до 78,5%, специфичността варира от 76.5% to 97.1%, а стойността на AROC от 0,734 до 0,819 при сравняване на групата здрави с останалите три групи (Табл. 4.8.1. и Фиг. 4.8.1.).

Algorithms	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUROC	p	Abnormals (% of eyes)
MHR<90%	66,7	97,1	0,819	<0,001	49,6

$\geq 5$ areas with % miss rate $>12\%$	64,5	82,4	0,734	$<0,001$	52,0
$\geq 2$ areas with % miss rate of $\geq 38\%$	61,3	88,2	0,748	$<0,001$	48,0
positivity at 1 of the previous algorithm	78,5	76,5	0,775	$<0,001$	63,8

Табл. 4.8.1. Диагностични възможности на различните алгоритми за разграничаване на здравите очи от очите в останалите три групи използвайки Rarebit периметрия.

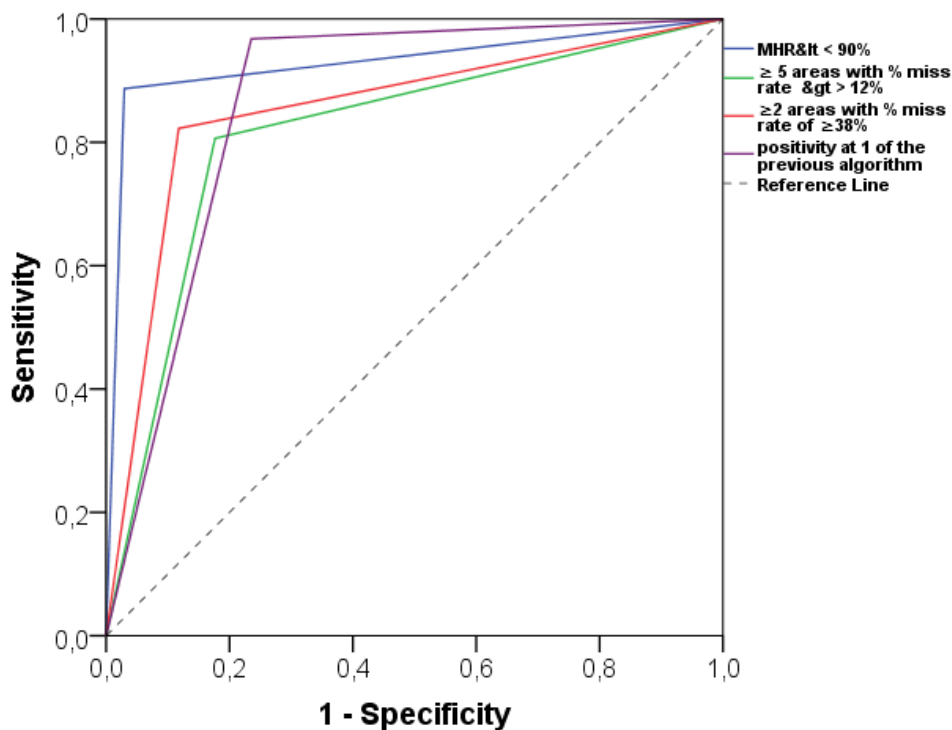


Фиг. 4.8.1. Диагностични възможности на различните алгоритми за разграничаване на здравите очи от очите в останалите три групи използвайки Rarebit периметрия.

Чувствителността на метода е в границите от 80,6% до 96,8%, специфичността варира от 76,5% to 97,1%, а стойността на AUROC от 0,815 до 0,929 при сравняване на групата здрави с очите с ППГ и ПОЪГ (Табл. 4.8.2. и Фиг. 4.8.2.).

Algorithms	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUROC	p	Abnormals (% of eyes)
MHR<90%	88,7	97,1	0,929	$<0,001$	58,3
$\geq 5$ areas with % miss rate $>12\%$	80,6	82,4	0,815	$<0,001$	58,3
$\geq 2$ areas with % miss rate of $\geq 38\%$	82,3	88,2	0,852	$<0,001$	57,3
positivity at 1 of the previous algorithm	96,8	76,5	0,866	$<0,001$	70,8

Табл. 4.8.2. Диагностични възможности на различните алгоритми за разграничаване на здравите очи от очите с ППГ и ПОЪГ използвайки Rarebit периметрия.



Фиг. 4.8.2. Диагностични възможности на различните алгоритми за разграничаване на здравите очи от очите с ППГ и ПОЪГ използвайки Rarebit периметрия.

Данните за чувствителността, специфичността и стойността на AUROC при съпоставянето на здравите очи спрямо тези с ПОЪГ е представено на Таблица 4.7.1. и Фигура 4.7.1.

Hanley and McNeil методът е използван, за да се сравнят различните алгоритми по отношение техните възможности за приложение за целите на скрининга при глаукома, в полза на глаукомните специалисти и за общата офталмологична практика.

Не се установиха статистически значими разлики в диагностичните възможности на различните алгоритми при сравняване на контролната група спрямо всички останали групи (Табл. 4.8.3.). При сравняване на контролите с групите с ППГ и ПОЪГ MHR<90% показва по-добри диагностични възможности като дискриминираща функция спрямо вторият посочен алгоритъм „наличие на поне 5 полета с процент

пропуснати тест стимули над 12” (Hanley and McNeil method,  $p=0.042$ )(Табл. 4.8.4.). Сравнението на диагностичните възможности на посочените алгоритми при контролите спрямо групата ПОЪГ е представено на Таблица 4.7.8.

	MHR<90%	≥ 5 areas with % miss rate >12%	≥2 areas with % miss rate of ≥ 38%	positivity at 1 of the previous algorithm
	p	p	p	p
MHR<90%		0,170	0,232	0,477
≥ 5 areas with % miss rate >12%			0,843	0,557
≥2 areas with % miss rate of ≥ 38%				0,686
positivity at 1 of the previous algorithm				

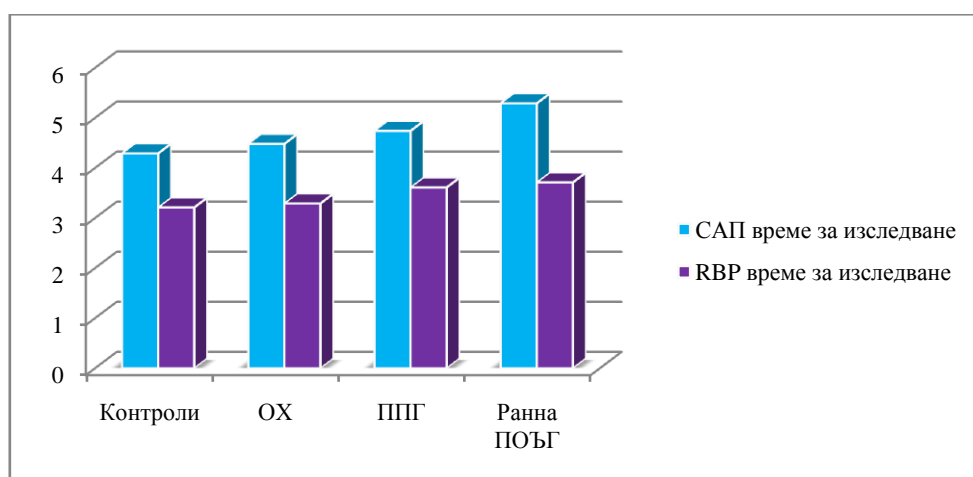
Табл. 4.8.3. Сравняване на диагностичните възможности на различните алгоритми за разграничаване на здравите очи от очите в останалите три групи.

	MHR<90%	≥ 5 areas with % miss rate >12%	≥2 areas with % miss rate of ≥ 38%	positivity at 1 of the previous algorithm
	p	p	p	p
MHR<90%		0,042	0,141	0,249
≥ 5 areas with % miss rate >12%			0,559	0,439
≥2 areas with % miss rate of ≥ 38%				0,827
positivity at 1 of the previous algorithm				

Табл. 4.8.4. Сравняване на диагностичните възможности на различните алгоритми за разграничаване на здравите очи от очите с ППГ и ПОЪГ.

#### 4.9. Сравнение на времето необходимо за провеждане на изследване със САП и RBP – задача 4

Времето необходимо за провеждане на периметричните изследвания със САП, програма 24-2, Sita Standard и RBP е представено в Таблица 4.1.2.1. поотделно за всяка една от изследваните групи. Резултатът е онагледен на Фиг. 4.9.1.



Фиг. 4.9.1. Графично представяне на времето необходимо за провеждане на изследване със САП и RBP.

Средното време за провеждане на изследването с RBP е статистически значимо по-кратко от това за САП и за четирите групи изследвани лица (Wilcoxon Signed Ranks Test,  $p < 0.001$ ) (Табл. 4.9.1.).

време за изследване с RBP – време за изследване със САП		
Групи	Z	p
Здрави контроли	-4,64	<0,001
Очна хипертензия	-4,94	<0,001
Предпериметрична глаукома	-4,21	<0,001
Първична откритоъгълна глаукома	-4,73	<0,001

Табл. 4.9.1. Сравнителен анализ между времето за изследване с RBP и времето за изследване със САП за трите групи изследвани лица (Wilcoxon Signed Ranks Test).

#### 4.10. Изследване на ефекта на обучение върху резултатите от RBP – задача 5

За да се изследва ефектът на обучение върху резултатите е използвана информация от трикратно проведен тест с RBP. Резултатите от първия тест са сравнени с тези от втория и третия. Средните стойности и стандартното отклонение на всички глобални параметри за RBP и стойностите на показателя MMR за трите зони (централна, средна периферия и периферна зона) са изследвани поотделно за здравите контроли и очите с глаукома. Установиха се статистически значими различия в стойностите на MHR%, MHR-SD%, MHR<90% и MMR за средна периферия и периферната зона при сравняване на трите теста в контролната група (ANOVA test,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.003$ ,  $p=0.040$ ,  $p=0.025$ ). Само при един от показателите - MHR<90% се установи значима разлика между трите теста в групата пациенти с глаукома (ANOVA test,  $p=0.018$ , (Табл. 4.10.1.).

Показател	Здрави контроли			POAG		
	F	dfs	p	F	df	p
MHR%	22,86	1;29	<0,001	1,96	1;28	0,172
MHR-SD%	16,54	1;29	<0,001	1,16	1;28	0,290
MHR<90%	10,71	1;29	0,003	6,37	1;27	0,018
MMR CZ %	4,61	1;29	0,040	1,02	1;28	0,321
MMR MPZ %	0,72	1;29	0,381	0,11	1;28	0,748
MMR PZ %	5,59	1;29	0,025	3,01	1;28	0,094

Табл. 4.10.1. Сравнителен анализ на показателите MHR, MHR-SD%, MHR<90% и MMR между трите теста проведени с RBP (ANOVA test).

Разликите между трите теста са изследвани и за всяка една възможна комбинация. В групата на контролите се установи статистически значима разлика в MHR, MHR-SD%, MHR<90% и MMR за средна периферия и периферната зона само при сравняване на резултатите между първия и последния тест (Sidak Test,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.003$ ,  $p=0.040$ ,  $p=0.025$ ). В глаукомната група се установи значима разлика в резултатите само при показателя MHR<90% при сравняване на първия и последния тест (Табл. 4.10.2.).

Показател	Здрави контроли			Ранна първична откритоъгълна глаукома		
	Тест 1 - Тест 2	Тест 1 - Тест 3	Тест 2 - Тест 3	Тест 1 - Тест 2	Тест 1 - Тест 3	Тест 2 - Тест 3
	p	p	p	p	p	p
MHR%	0,757	<0,001	0,019	0,597	0,172	0,197
MHR-SD%	0,460	<0,001	0,120	0,913	0,290	0,337
#MHR<90%	0,816	0,003	0,013	0,353	0,018	0,111
MMR CZ %	0,118	0,040	0,801	0,099	0,321	0,667
MMR MPZ %	0,916	0,381	0,371	0,832	0,748	0,903
MMR PZ %	0,512	0,025	0,021	0,478	0,094	0,063

Табл. 4.10.2. Подвойков сравнителен анализ на показателите MHR, MHR-SD%, MHR<90% и MMR между трите теста проведени с RBP (Sidak Test).

#### 4.11. Изследване на вариабилността в резултатите от RBP – задача 6

Вариабилността в резултатите от RBP е изследвана чрез определяне на средна стойност, стандартно отклонение и 95% доверителен интервал на разликите при ретестуване за всяка една комбинация от тестове. За да се изследва влиянието върху вариабилността в резултата на разстоянието от фиксационната точка изследваното зрително поле се раздели на три зони: централна, средна периферия и периферна зона.

Средната стойност от разликите при ретестуване за MHR в глаукомната група е 4.1%+/-2.7%. Средната стойност от разликите при ретестуване за MMR в глаукомната група е най-висока за централната зона - 8.95%+/-8.76%. Тази стойност за MHR в групата на здравите лица е 2.56%+/-1.91%. Средната стойност от разликите при ретестуване за MMR в контролната група е най-висока за зоната на средна периферия - 3.43%+/-1.98%. Резултатите са представени в Таблица 4.11.1, Таблица 4.11.2, Таблица 4.11.3, Таблица 4.11.4.

Показател	N	Mean	SD	95%CI	Min	Max
-----------	---	------	----	-------	-----	-----

MHR%	30	94,07	2,28	93,21	94,92	88,33	97,67
MHR-SD%	30	9,87	2,35	8,99	10,75	5,10	13,93
#MHR<90%	30	7,16	2,24	6,32	7,99	3,00	13,00
MMR CZ %	30	4,23	3,74	2,84	5,63	0,00	16,58
MMR MPZ %	30	6,83	2,50	5,89	7,76	3,04	13,00
MMR PZ %	30	7,05	3,43	5,77	8,33	2,33	13,82

Табл. 4.11.1. Статистически характеристики на средните стойности между трите теста проведени с RBP в групата на здравите лица.

Показател	N	Mean	SD	95%CI		Min	Max
MHR%	31	85,27	7,59	82,49	88,06	64,00	94,67
MHR-SD%	31	15,48	4,31	13,89	17,06	8,23	26,37
#MHR<90%	31	12,68	3,79	11,29	14,07	7,00	21,50
MMR CZ %	31	15,26	13,25	10,40	20,12	0,00	51,75
MMR MPZ %	31	15,38	8,78	12,15	18,60	2,54	40,57
MMR PZ %	31	14,47	6,39	12,13	16,81	5,11	31,25

Табл. 4.11.2. Статистически характеристики на средните стойности между трите теста проведени с RBP в групата на пациентите с глаукома.

Показател	N	Mean	SD	95%CI		Min	Max
MHR%	30	2,56	1,91	1,84	3,27	0,00	9,33
MHR-SD%	30	3,14	1,80	2,47	3,82	0,27	6,20
#MHR<90%	30	2,49	1,68	1,86	3,12	0,67	8,00
MMR CZ %	30	3,25	3,78	1,83	4,66	0,00	18,67
MMR MPZ %	30	3,43	1,98	2,69	4,17	0,67	7,17
MMR PZ %	30	3,37	2,53	2,43	4,32	0,61	9,05

Табл. 4.11.3. Средна стойност, стандартно отклонение и 95% доверителен интервал на разликите при ретестуване за всяка една комбинация от тестове проведени с RBP в групата на здравите лица.

Показател	N	Mean	SD	95%CI		Min	Max
MHR%	31	4,12	2,65	3,15	5,09	0,67	11,33
MHR-SD%	31	4,08	2,43	3,19	4,97	0,40	10,07
#MHR<90%	31	2,60	1,35	2,11	3,10	0,00	5,33
MMR CZ %	31	8,95	8,76	5,73	12,16	0,00	41,67
MMR MPZ %	31	5,36	4,47	3,71	7,00	0,00	21,00
MMR PZ %	31	4,17	2,79	3,14	5,19	0,00	9,78

Табл. 4.11.4. Средна стойност, стандартно отклонение и 95% доверителен интервал на разликите при ретестуване за всяка една комбинация от тестове проведени с RBP в групата на пациентите с глаукома.

## Глава V

### Обсъждане

Образно казано зрителното поле е онази част от пространството, от която светлината може да навлезе в окото, да достигне ретината, да стимулира фоторецепторите и да предизвика усещане за светлина. Въпреки че оценката на зрителното поле се използва най-вече в комбинация с други клинични данни, като например вътреочното налягане и структурните промени в зрителния нерв и ретината, компютърната периметрия остава неизменен тест за документиране на зрителната функция. За пациентите не е важна стойността на ВОН или външния вид на зрителния нерв, а е от значение да се съхрани зрението, което да позволи добро качество на живот.

Съвременният клиничен стандарт за изследване на зрителното поле при глаукома е статичната компютърна периметрия. Най-масово приложение в клиничната практика намира стандартната автоматична компютърна периметрия. Тя изследва различителната светлочувствителност на ретината, която нормално е най-висока във фиксационната точка и периферно намалява оформяйки характерния изглед на „зрителния хълм”.

ПОЪГ има дълъг латентен период преди да се появят характерните периметрични промени и още по-дълъг до появата на субективните оплаквания. Същевременно заболяването е с прогресивен ход водещ до необратими промени в зрителното поле и дори слепота. Тези особености правят ранната диагностика изключително важна. Открито в този начален стадий, заболяването не води до промяна в ежедневието на пациента и е предпоставка за пълноценен живот. Въпреки това голямо социално значение все още няма достатъчно надежден функционален тест. Изследванията показват, че за да се установи дефект в зрителното поле на глаукомно болен пациент изследван чрез САП трябва да загинат поне 30% от неговите ганглийните клетки [111]. Причини за тази доказано по-ниска чувствителност са: голямата вариабилност, особено на границите на скотома и "претрупаността" на зрителната система, т.е. наличието на различни ганглийни клетки отговорни за провеждането на различна по вид зрителна информация, които не могат да бъдат изолирани чрез САП. Тъй като промените в зрителното поле са асоциирани с

нарушаване качеството на живот на пациентите [15] усилията са насочени към разработването на нови по-чувствителни функционални тестове. Редица от тях имат доказани предимства пред САП, въпреки това те не се използват рутинно.

Ограничение SWAP е дългата продължителност на теста, около 15 минути и силното влияние на цвета на човешката леща [169].

При FDT се установява субоптимална пространствена резолюция и понижена способност за откриване на локализирани дефекти [21]. HPRP също не намира широко приложение в клиничната практика.

Flicker периметрията показва по-висока чувствителност към ранни глаукомни промени спрямо САП, но по-ниска специфичност [163].

RBP е нова технология, която използва стандартен LCD монитор и софтуер достъпен свободно в интернет. Тестът е бърз и лесен за изпълнение. Концепцията на теста почива на абсолютно различен принцип спрямо САП. Вместо да измерва прага на чувствителност към светлина, тестът използва микроточки, за да оцени плътността на покритието от рецептивни полета в рамките на централните 30° от зрителното поле.

Rarebit периметрията е сравнително нов и ненапълно проучен метод. За първи път сред българската популация се провежда изследване и подробен анализ на параметрите от RBP при здрави индивиди, пациенти с очна хипертензия, пациенти с предпериметрична и периметрично доказана ПОЪГ. Целта е да се оцени до колко изследването на тези параметри е полезно и дали методът може да отсее онези пациенти с ранни функционални промени, които все още липсват при САП, но имаме предпоставки да очакваме въз основа на анамнезата, включително и фамилната, клиничния преглед и данните от структурните изследвания. За да се постигне тази цел се определиха диагностичните възможности на параметрите от RBP в различните групи и се направи съпоставка с промените в зрителното поле при изследване със САП. Това послужи за проверка, дали RBP параметрите притежават потенциала да откриват по-рано глаукомните промени и дали отразяват тежестта на патологичните промени. Изследва се ефектът на обучение и вариабилността в резултатите, които са неизменни характеристики на всеки субективен функционален тест какъвто е периметричният и важна причина за ниската чувствителност към ранни изменения на САП, при която те са значителни.

## 5.1. Обсъждане върху резултатите на показателите MHR и MMR

Основната идея заложена в концепцията на RBP е, че въпреки че общият брой ганглийни клетки може да се различава в популацията, когато ретинно-кортикалните нервни пътища са интактни, то няма да има дефекти в зрителното поле и тест точки с оптимални размер, контраст и организация в пространството ще могат да бъдат видяни [45]. От друга страна увреждане на ретинно-кортикалните нервни канали може да предизвика поява на дефект в зрителното поле, което е свързано с регистриране на само една или нито една тест точка в тези полета и съответно редукция в стойността на MHR [64]. Трябва да се има предвид, че някои от пропуските се отдават на физиологични причини: сляпо петно, скотоми от съдове, премигвания, разконцентриране на вниманието, възрастово свързани промени [61, 172].

Резултатите за средните стойности на MHR в групата на здравите лица (MHR 94.88%; SD 2.21%) са в съответствие с данните от други автори. Стойността за MHR, която публикува Frisén през 2002 г. получена при изследване на здрави доброволци е малко по-висока - 96.0%, в границите 88–100 [64], сходна с тази докладвана от Corallo G и съавтори - 96.2%; SD 2.0% [44]. Данните на Salvetat ML и съавтори са малко по-ниски от тези при нашата контролна група - 91%; SD 5.7% [166].

Средната стойност на MHR постепенно намалява от контролната група към групата ПОЪГ. Разликите по отношение на стойностите на този показател са статистически значими. Броят полета с различен процент MMR, а също и самата стойност на MMR статистически значимо се повишава от групата на здравите към групата на ПОЪГ. От представените на Таблица 4.2.6. резултати се вижда, че разликите са статистически значими не само когато се сравняват здравите контроли с групата ПОЪГ, но и при сравнение на контролната група с групата ППГ.

Това показва, че методът е чувствителен към минимално увреждане на зрителното поле. Това предимство на RBP може да се отдаде на няколко причини. На първо място това са параметрите на тест точките – размери, разположение в пространството, време на експозиция, контраст [64]. Размерът на микроточките е  $\frac{1}{2}$  от ангулус минимум сепарабиле. Двойките тест точки се представят на достатъчно голямо разстояние, за да попаднат в различни рецептивни полета. Презентират се за десети от

секундата и са с максимален контраст. Втората причина е различният принцип, на който почива теста. Поради характеристиките на тест стимулите естествените микродвижения на очите възпрепятстват попадането на стимула в една и съща точно определена локализация, което обезсмисля праговото изследване. Вместо това тестът проверява интегритета на зрителното поле в голям брой различни локализации. Третата причина за по-добрата чувствителност може да се отдаде на по-малката вариабилност в резултатите докладвана в литературата [166, 191, 41] и потвърдена от резултатите на дисертационния труд.

Вероятно разликата във възрастта между контроли и пациенти с глаукома също има влияние върху резултатите. Други автори, правили изследване в тази връзка съобщават, че намаляването на MHR с възрастта е значително по-малко от това, свързано с глаукома [32]. При група здрави лица на възраст от 20 г. до 80 г. е установено средно намаляване на стойността на MHR за година с 0.21% [166]. Според данните на други автори тази стойност е 0.15% за година [32]. По тази причина смятаме, че разликата във възрастта между здравите лица и пациентите с ПОЪГ, макар и статистически значима, практически не би могла да засегне нашите резултати, тъй като промяната в MHR свързана с възрастта е много по-малка от тази предизвикана от глаукома.

Допълнително направихме и 3 типа анализ с различно клинично приложение: 1) здрави очи спрямо очи с ОХ, с ППГ и с ПОЪГ; 2) здрави очи спрямо очи с ППГ и с ПОЪГ; и 3) здрави очи спрямо очи с ПОЪГ. Първото съпоставяне би било от полза за целите на скрининга при глаукома, второто – за глаукомните специалисти, където се търси възможно най-ранната диагностика и третото – за общата офталмологична практика – където трябва да се открият пациентите с риск от клинично значима увреда. От представените резултати в Таблица 4.3.1, Таблица 4.3.2 и Таблица 4.3.3. се вижда, че разликите между групите са статистически значими, което означава, че параметърът MHR може успешно да се прилага за целите на скрининга, за общата офталмологична практика и за глаукомните специалисти.

От направения ROC анализ, при който всяка група е сравнена с предходната определихме граничните стойности за всяка група по cut-off стойностите на параметъра MHR. Cut-off стойностите са максималните проценти 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 причислим резултата от едно изследване.

## **5.2. Обсъждане на корелационната зависимост между стойностите на показателите MHR от RBP и MD от САП при ранни глаукомни промени**

При пациенти с оптична невропатия, каквато е глаукомата, периметрията е най-важното функционално изследване за оценка на тежестта на заболяването и неговата прогресия. Заедно с цифровите стойности израз на светлочувствителността в зрителното поле, графиките за total и pattern deviation, глобалният индекс MD се използва широко за обобщаване и интерпретиране на различните аспекти на зрителното поле. MD изразява общата редукция в светлочувствителността усреднена за всички тест точки в изследваната част от зрителното поле и в съответствие с група здрави контроли на същата възраст. Този индекс е чувствителен към дифузна загуба в зрителното поле и остава относително неповлиян при локализиран дефект. Негативна стойност на MD отразява загуба в чувствителността.

Въпреки минималните различия в това как е дефиниран MD в различните инструменти, този индекс се е превърнал в общоприет стандарт за описване на общия статус на зрителното поле при отделни индивиди или групи от пациенти включени в клинични проучвания.

За разлика от MD, чийто мерни единици са децибелите, при MHR от RBP количеството промени в зрителното поле се изразява в проценти.

Напълно нормално зрително поле би имало стойност на MHR 100% или близка до 100%, докато периметрично сляпо поле би имало стойност на MHR 0%.

Настоящото проучване установи статистически значима корелация между глобалните индекси MHR от RBP и MD от САП при очи с глаукома. Установи се коефициент на Пирсън с абсолютна стойност  $r=0.569$ . Данните показват, че с намаляване на стойността на MHR закономерно се изменят и стойностите на MD към все по-абнормална величина. Подобна корелация се наблюдава и от други автори.

Brusini и съавтори установяват добра корелационна връзка между MHR от RBP и MD от САП също при очи с глаукома с коефициент на Пирсън  $r=0.38$  и  $p<0.02$  [32].

Добрата корелация, която се установява между глобалните индекси MHR от RBP и MD от САП при очи с глаукома показва, че и двата показателя са свързани и отразяват броя на функциониращите ретинни ганглийни клетки. Това означава, че изчисляването на броя на пропуснатите тест стимули по време на теста с RBP може да определи наличието и тежестта на глаукомния процес.

### **5.3. Обсъждане на диагностичните възможности на метода за установяване на ранни глаукомни промени**

RBP е сравнително нов функционален метод. За да се определи неговото място в клиничната работа с глаукомно болни и суспектни за глаукома пациенти е необходимо да се проучат неговата точност, обективност и способността му да установява ранни патологични промени.

За да се определят диагностичните възможности на метода се изчислиха чувствителност и специфичност с помощта на различни алгоритми представени по-горе.

Чувствителността на метода в разграничаването на здрави очи от очи с ППГ е от 67.7% до 93.5%, най-висока при позитивиране на поне един от избраните алгоритми. Специфичността варира от 76.5% до 97.1% и е най-висока, когато използваме като разграничаващ показател  $MHR<90\%$  (Табл. 4.7.2.). Тези стойности потвърждават способността на метода да диагностицира пациентите със заболяване и да ги отдиференцира правилно тези, които са здрави. Установената висока чувствителност и специфичност доказва смисъла от провеждане на RBP при пациентите с ППГ.

Очаквано с напредване на глаукомните промени нараства и чувствителността на метода. Както се вижда от таблица 4.7.1. чувствителността на RBP в разграничаването на здрави очи от очи с глаукома използвайки различните алгоритми варира от 90.3% до 100%. Специфичността е в границите от 76.5% до 97.1%. Данните публикувани от Brusini и съавтори са сходни. Сензитивността на метода е от 82.1% до 97.4%. Специфичността е в границите 90.2% - 100% [32].

За да се определят диагностичните възможности на RBP се определи площ под кривата (AUROC). AUROC със стойност 1.0 за даден показател представя неговата най-висока диагностична точност и съответно най-добра дискриминационна възможност между здрави и болни. AUROC равна и по-ниска от 0.5 означава, че неговият потенциал за диагностика е слаб и е без клинично значение.

С най-висок диагностичен потенциал в групата ППГ е MHR<90% (0,872), а с най-нисък е алгоритъмът „наличие на поне 5 полета с % пропуснати стимули >12%” (0,767). Въпреки това всички изследвани алгоритми показват добри диагностични способности и могат да се използват за разграничаване на здрави от очи с глаукома. Установените добри диагностични възможности в групата ППГ са доказателство за смисъла на това да се търсят с RBP ранни функционални промени при пациенти суспектни за глаукома, но без промени на САП. Процентът на абнормни очи изследвани с RBP в групата ОХ варира от 19.4% до 41.9% според различните алгоритми.

Високият брой абнормни резултати на RBP в групите ОХ и ППГ предполага, че тестът отразява по-напреднал стадий на заболяването в сравнение със САП и в тази връзка може да се предположи, че има по-добър потенциал за откриване на по-нискостепенна увреда.

AUROC с най-висока стойност в групата на ранна ПОЪГ се установява отново, когато за разграничаващ критерий се използва MHR<90% (0.985). Най-ниска диагностична възможност се установява, когато използваме алгоритъмът „наличие на поне 5 полета с % пропуснати стимули >12%” (0.863). Всички използвани алгоритми демонстрират добра диагностична точност. Подобни резултати съобщават и други автори. AUROC със стойност 0.95 при отграничаване на здрави очи от очи с ПОЪГ установяват Salvetat и съавтори [167].

Най-високата стойност за AUROC, която се установи в настоящия научен труд е 0.985 с оптимална специфичност от 97.1% и чувствителност от 100% в отграничаването на здрави очи от очи с ранна ПОЪГ. Това означава, че възможността на RBP за диагностициране на ранни глаукомни промени е сравнима и дори по-добра от тази на другите неконвенционални периметрични методи. При изследване проведено с FDT периметрия сред глаукомно болни пациенти чувствителността и специфичността на метода е съответно 93% до 100% [97], при изследване с HPRP резултатите са съответно 82.5% и 85% [80], като намляват до 61% и 90% при тест с SWAP [168].

Във връзка с направените допълнителни 3 типа анализ с различно клинично приложение: за целите на скрининга при глаукома, за глаукомните специалисти и за общата офталмологична практика установихме, че всеки от изследваните алгоритми може да се използва за тази цел. От представените резултати в Таблица 4.8.1, Таблица 4.8.2 и Таблица 4.7.1. се вижда, че разликите между съпоставяните групи са статистически значими със стойност на  $p < 0.001$  за всички алгоритми. Първият от предложените алгоритми (MHR < 90%) демонстрира най-добри диагностични възможности и при трите типа анализ, като при второто и третото съпоставяне тази разлика в диагностичния потенциал е статистически значима за част от сравненията (Таблица 4.8.4 и Таблица 4.7.8).

#### **5.4. Обсъждане на резултатите свързани с времето необходимо за провеждане на двата теста (RBP и САП)**

Още от създаването си, въпреки предимствата, които има автоматичната компютърна периметрия си остава един субективен тест, чиито резултати до голяма степен зависят от достоверността и адекватните отговори на изследвания. Известно е, че причината за голямата вариабилност в резултатите е многофакторна. Широко възприет фактор за високата вариабилност в резултатите е ефектът на умора от страна на пациента, която има тенденция да се увеличава в хода на изследването. Известно е, че този фактор трудно подлежи на измерване или контрол. От друга страна дългото периметрично изследване е трудно приложимо в клиничната практика. Ето защо важна цел при създаването и внедряването в практиката на един периметричен тест, освен високата чувствителност и точност на изследването е и кратката продължителност.

Периметричните тестове се делят на две основни групи: скринингови, качествени и количествени тестове, които намират израз в пълното прагово изследване. Пълното прагово изследване дава детайлна информация, но е много по-продължително и с по-високи изисквания към пациента. Създадени са и специализирани тестови стратегии, при които за по-кратък период от време също се добива количествена информация. Такава е SITA standart стратегията с програма 24-2 на периметрите Humphrey (Zeiss – Humphrey Instruments, US), която е използвана в настоящото изследване.

Анализът на резултатите от настоящото проучване установи, че средното време за провеждане на изследването с RBP е статистически значимо по-кратко от това необходимо за теста със САП и за четирите групи изследвани лица. При запитване на всички участници в изследването кой периметричен тест е по-лесен и по-лек за изпълнение почти всички посочиха RBP. По-краткото време за изследване, различният интерфейс и по-удобната позиция по-време на периметрията вероятно са причините за това RBP да бъде предпочитаният тест. Изследваните пациенти и здравите лица нямаха никакви затруднения при изпълнение на теста с изключение на по-възрастните, които изпитаха затруднение при работа с мишката на компютъра.

## **5.5. Обсъждане на ефекта на обучение върху резултатите**

Вариабилността в резултатите, която се наблюдава при провеждане на изследването в различни сесии се нарича дългосрочна флукуация. Тя зависи най-вече от ефекта на обучение. Той се характеризира с това, че изследваният става все по-добър при провеждането на теста, представяйки се с по-достоверни резултати и с по-висока сензитивност, при което погрешно се създава впечатление, че дефектите в зрителното поле се подобряват. Според повечето проучвания ефектът на обучение се проявява в рамките на провеждане на второто до третото изследване [90] въпреки че има данни, че продължава и след това. Той е по-изразен в зони, които са по-далече от точката на фиксация и в такива, в които вече има дефект в зрителното поле [87] и се увеличава със задълбочаване на дефекта.

Наличието на ефект на обучение е проучено и потвърдено както при САП [90, 87, 74], така и при FDT [103, 94] и SWAP [196]

Както се вижда от Таблици 4.10.1. някои от параметрите демонстрират сигнификантни разлики между тестовете при контролите. След направеното подвойково сравнение представено на Таблица 4.10.2. се наблюдава статистически значим ефект на обучение при сравняване на втория с третия тест при два от глобалните параметри (MHR и MHR<90%) и при показателя MMR за периферната зона в групата на контролите. Вероятно е промените в глобалните показатели да се дължат на влиянието на онези полета с по-ексцентрична локализация, далече от фиксационната точка. Ефектът на обучение е по-изразен при сравняване на първия с последния тест и то само в контролната група. При подобно проучване, изследващо ефектът на обучение върху резултатите при здрави хора проведено от Salvetat и съавтори, не се установява

сигнификантна разлика в стойностите на проучваните параметри между отделните тестове [166]. Подобни са резултатите и на Frisén при изследване проведено сред група млади доброволци [64]. Той заключава, че понякога ефектът на обучение е статистически значим, но общо взето малък.

Ефектът на обучение върху резултатите от RVP до този момент не е проучван при пациенти с глаукома. Според нашите резултати не се наблюдава статистически значим ефект на обучение в групата с ПОЪГ с изключение на показателя MHR<90% при сравнение на първия с третия тест (Таблица 4.10.2.). Това вероятно се дължи на факта, че тези пациенти имат повече опит в изследването с периметър въобще.

## **5.6. Обсъждане на ефекта от вариабилността между отделните изследвания върху резултатите**

Вариабилността в резултатите е неизменна характеристика на периметричното изследване като субективен тест. Краткосрочната вариабилност или интраобсервационната грешка се измерва от повечето компютърни периметри. Този анализ се прави въз основа на изследване на даден тест локус два пъти в рамките на теста. За повечето млади хора тази вариабилност е в рамките на 1.5 до 2.5 dB при изследване със САП [59]. Краткосрочната флукуация зависи от възрастта и отстоянието от фиксационната точка. Според публикувани в литературата данни вариабилността в резултатите на 30° от фиксационната точка при 70 годишен човек достига 8-10 dB [89]. Известно е, че тя се увеличава при пациенти суспектни за глаукома, при такива, които трудно се справят с изследването и особено при такива с намалена светлочувствителност и напреднали промени в зрителното поле [58]. При пациенти с глаукома вариабилността достига 8-18 dB [89]. Възприето в правило, че за да се приеме даден резултат като абнормен, то отклонението трябва да надвишава 5 dB [96]. Това е и една от причините САП да е относително по-слабо чувствителна към ранни дефекти в зрителното поле. С цел да изследваме вариабилността в резултатите на RVP тестът беше проведен трикратно - първите два теста в рамките на 3 дни, а третият в рамките на месец. Друга особеност, която трябва да се има в предвид при оценка на вариабилността е отстоянието на изследваната зона от фиксационната точка. Малки повтарящи се дефекти в парафовеоларната зона, дори ненадвишаващи 5 dB, могат да се окажат значими, тъй като нормално там вариабилността е по-малка. В този случай се

взема в предвид състоянието на заобикалящите точки. Леко понижена чувствителност в дадена точка може с по-голяма вероятност да се окаже патологична, ако заобикалящите я точки също са с по-ниска чувствителност [23, 24]. В настоящото изследване, за да оценим ефекта на отстояние от фиксационната точка изследваната част от зрителното поле е разделена на 3 зони.

Дългосрочната флукуация в резултатите или интеробсервационната грешка достига 1-2 dB при здрави лица и по-висока стойност при глаукомно болни пациенти [25].

В достъпната литература има публикувани редица изследвания във връзка с вариабилността на резултатите при другите неконвенционални приметрични тестове разгледани в главата литературен преглед.

В настоящото изследване установихме, че средната стойност за вариабилността в резултатите е умерена за MHR и MMR в контролната група. Резултатите за MHR са в съответствие с тези публикувани в литературата [166] и дори по-ниски за MMR.

Средната стойност за вариабилността в резултатите за MHR е значителна в групата с ПОЪГ в сравнение с контролната група и дори по-висока за MMR особено в централната зона и в средна периферия. До този момент няма публикувани данни в достъпната литература за вариабилност в резултатите на RBP при изследване на пациенти с глаукома. Високата вариабилност в зоната на средна периферия може да се обясни с присъствието на сляпото петно там. RBP не осигурява мониториране на фиксацията по време на теста, вместо това контролно се представят тест точки в тази зона. Немониторираните очни движения и движения на главата вероятно също имат значение за вариабилността, фалшиво повишавайки сензитивността в тази зона.

Причината за наблюдаваната по-висока вариабилност в централната зона може да се свърже с разсейване на вниманието на пациента и загубата на концентрация провокирана от прекъсването на теста, промяната в разстоянието за изследване и диоптричната корекция с цел да се изследват централните 4° от зрителното поле. Също така трябва да се има в предвид, че тест точките изглеждат по-малки от разстояние 1 метър. Вариабилността до голяма степен се свързва и с умората на изследвания по време на теста, което в случая вероятно има по-малко значение поради по-кратката продължителност на теста.

## Изводи

1. RBP е периметричен тест, който използва стандартен LCD монитор и софтуер достъпен свободно в интернет. Тестът е бърз и лесен за изпълнение. Концепцията, върху която е разработен методът е напълно различна от тази при САП. Не се измерва прага на чувствителност към светлина, а се проверява плътността на покритието от рецептивни полета в рамките на централните 30° от зрителното поле.
2. Фактът, че стойността на MHR статистически значимо намалява от контролната група към групата ПОЪГ, както и, че броят полета с различен процент MMR, а също и самата стойност на MMR статистически значимо се повишава от групата на здравите към групата на ПОЪГ показват, че методът е чувствителен към минимално увреждане на зрителното поле. Статистически значимите разлики в стойностите на MHR между отделните групи позволи да се определят гранични (cut off) стойности, което дава възможност за разпределяне на изследваните лица в групи спрямо данните от RBP.
3. Добрата корелация, която се установява между глобалните индекси MHR от RBP и MD от САП при очи с глаукома показва, че и двата показателя отразяват броя на функциониращите ретинни ганглийни клетки и демонстрират един и същ процес.
4. Изследването на диагностичните възможности на метода и установяването на висок брой абнормни резултати на RBP в групите ОХ и ППГ показва, че тестът отразява по-напреднал стадий на заболяването в сравнение със САП и в тази връзка може да се очаква, че има по-добър потенциал за откриване на по-нискостепенна увреда.
5. Времето за провеждане на теста с RBP е статистически значимо по-кратко от това необходимо за теста със САП. По-краткото време за изследване, различният интерфейс и по-удобната позиция по-време на периметрията са причините RBP да бъде предпочитаният от пациентите тест.

6. Вариабилността в резултатите от RVP е по-значима в групата с ПОЪГ в сравнение с контролната група особено в централната зона и в средна периферия.
7. Ефектът на обучение установен при контролите се дължи главно на онези полета с по-ексцентрична локализация, далече от фиксационната точка. Не се наблюдава статистически значим ефект на обучение в групата с ПОЪГ

## Заклучение

Въпреки наличието на съвременна апаратура, която оценява структурните промени в зрителния нерв и ретината и може демонтира съвсем финни (в порядъка на микрометри) промени в анализиранияте структури, периметричното изследване все пак остава неизменен тест за документиране на зрителната функция.

RBP е нова технология, която е разработена с цел да преодолее причините за доказано по-ниската чувствителност на САП към ранни промени в зрителното поле, разчитайки на нов, различен принцип на изследване и бърз и лесен за изпълнение тест.

За първи път сред българската популация се провежда изследване и подробен анализ на параметрите от RBP при здрави индивиди, пациенти с очна хипертензия, с предпериметрична и периметрично доказана ПОЪГ. В настоящото изследване се оцениха диагностичните възможности на метода при отделните групи пациенти чрез използване на различни алгоритми. Установи се висока чувствителност и специфичност на изследваните показатели във всички групи. Резултатите показват, че RBP е достоверен метод за диагностика на ранни глаукомни промени. Методът се оказва ценен и с това, че може да отсее онези пациенти с ранни функционални промени, които все още липсват при САП.

Добрата корелация, която се установи между глобалните индекси от RBP и САП при очи с глаукома показва, че и двата метода демонстрират един и същ процес – патологични промени в зрителното поле свързани с глаукомната оптична невропатия. Вариабилността в резултатите от RBP е по-значима в групата с ПОЪГ в сравнение с контролната група и то в зоните с по-ексцентрична локализация. Ефектът на обучение в контролната група понякога е статистически значим, но общо взето малък и не се наблюдава в групата с ПОЪГ.

Разработването на подходящ метод за ранно установяване на функционални промени при глаукома би допринесло за своевременно диагностициране и лечение на заболяването с цел избягване развитието на периметричен дефицит от различен мащаб. При откриване на заболяването в ранен стадий и провеждането на своевременно и ефективно лечение няма да се стигне до терминални глаукомни увреждания и слепота, което ще осигури добро качество на живот на пациентите.

## **Приноси**

### **Приноси с познавателен характер:**

1. Направи се задълбочен преглед и анализ на голям брой източници по отношение на изследването на периметричните промени при глаукома.
2. Направи се подробен литературен обзор за възможностите и ограниченията на САП и неконвенционалните периметрични тестове в това число и RBP за изследване на глаукомни промени.
3. Извършен е преглед на данните в литературата по отношение концепция, принцип и механизъм на изследване чрез RBP.
4. Разгледа се приложението на метода при някои неврологични, редица очни заболявания и в частност при глаукома.
5. За първи път сред българската популация се провежда изследване и подробен анализ на параметрите от RBP при здрави индивиди, пациенти с очна хипертензия, с предпериметрична и периметрично доказана ПОЪГ.

### **Приноси с научно-приложен характер:**

1. За първи път в България се проведе проспективно, обсервационно проучване чрез RBP, което позволи оценка на диагностичните възможности на метода при здрави индивиди, пациенти с очна хипертензия, с предпериметрична и периметрично доказана ПОЪГ.
2. Установената висока чувствителност и специфичност на изследваните показатели от RBP при всички включени в изследването групи показва, че методът е достоверен за диагностика на ранни глаукомни промени.
3. Изследвана е вариабилността и ефектът на обучение върху резултатите от RBP при здрави лица и при пациенти с глаукома. До този момент в достъпната литература няма данни да е проведен такъв анализ при пациенти с глаукома.

### **Приноси с потвърдителен характер:**

1. Получени са доказателства в подкрепа на факта, че промените които настъпват в основните параметри от RVP корелират с тежестта на глаукомните промени и че тези параметри са чувствителен към минимално увреждане в зрителното поле.
2. Потвърди се добрата корелация, която съществува между глобалните индекси от RVP и САП при очи с глаукома, която потвърждава, че и двата метода демонстрират един и същ патологичен процес – глаукомната оптична невропатия.
3. Ефектът на обучение в контролната група понякога е статистически значим, но общо взето малък.

**Приложение 1**

**Протокол за изследване**

<b>Име:</b>	<b>Възраст:</b>
<b>Адрес:</b>	
<b>Диагноза:</b>	
<b>Придружаващи заболявания:</b>	<b>Дата:</b>

**Анамнеза:**

.....  
 .....  
 .....

**Фамилна анамнеза:**

.....

**Офталмологичен статус:**

**ДО**

**ЛО**

VOD=	VOS=
TOD=	TOS=
ПОС:	ПОС:
Предна камера-	Предна камера-
Ирис-	Ирис-
Зеница-	Зеница-
Леща –	Леща –
СТ –	СТ –
Фундус :	Фундус :
Папила –	Папила –
Макула –	Макула –
Съдове –	Съдове –

**Други изследвания:**

ССТ OD = .....

ССТ OS = .....

Гониоскопия:.....

КП (бележки): .....

ОСТ:.....

**Провежда лечение с:** .....

.....

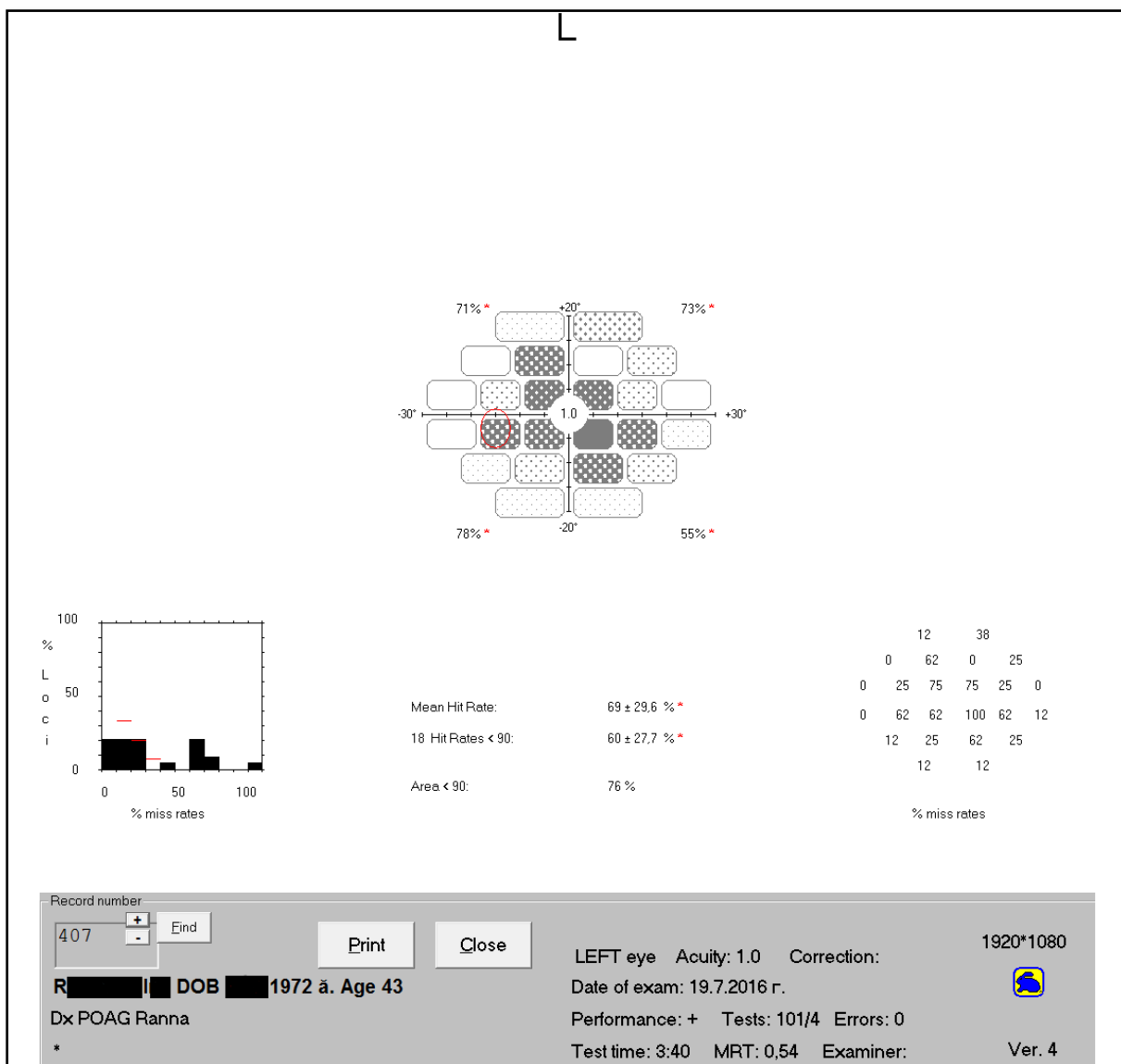
**Бележки, препоръки:** .....

.....

.....



## Протокол за изследване на зрителното поле на ляво око с Rarebit периметрия



## Литература:

1. Атанасов М, Чилова Б. Централна дебелина на роговицата - рисков фактор за развитие на глаукома или източник на грешка при измерване на вътреочното налягане? Български офталмологичен преглед 2005; 1: 48-51.
2. Атанасов М. Съвременни методи в диагностиката на първичната откритоъгълна глаукома. Дисертация за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”, Пловдив 1999.
3. Бенова М, Танев И, Михайлова Б, Тошев А, Костова С, Ранкова Ч. Нов метод за откриване на ранни промени в пространствената чувствителност на зрителната система – изследване чрез Rarebit периметрия. Глаукоми 2016; 1(5):12-19.
4. Бенова М, Шумналиева В, Здравков Я, Танев И. Приложение на rarebit теста при предпериметрична глаукома. Офталм ревю. 6 януари 2017 < <https://ophthalmreviews.com/статии/офталм-ревю>>.
5. Златарова З, Тошев Р, Групчева Х. Скрининг за глаукома – задачи, резултати, социално значение. Глаукоми 2013;1(2): 9-14.
6. Конарева-Костянева М. Някои допълнителни рискови фактори, които имат значение за развитието на глаукома. Глаукоми 2013;1(2): 4-9.
7. Конарева-Костянева М. Първичната откритоъгълна глаукома - рискови фактори за развитието ѝ. Български офталмологичен преглед 2013; 56 (1): 46-52.
8. Konareva-Kostianeva M., Atanasov M. Learning effect in automatic static perimetry with Dicon TKS 4000 computer perimeter. Folia Medica, 1998, XXXX, 3B:34-37.
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. Костова С. Роля на пахиметрията в диагностиката на първичната откритоъгълна глаукома. Глаукоми 2006; 123-8.
11. Маринов А. Късовълнова автоматична периметрия в ранната диагноза на първичната откритоъгълна глаукома. Дисертация за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”, София 2010.
12. Петкова Н. Глаукома и слепота. Глаукоми 2012; 1(1):4-8.
13. Петкова Н. Изоптерни и статичнопериметрични изследвания в ранната диагностика на първичната глаукома. Автореферат на дисертация за присъждане на научната степен “Кандидат на медицинските науки”. София. 1979.

14. Ранкова Ч. Рискови фактори за първична откритоъгълна глаукома. Глаукоми 2006; 31-5.
15. Abe RY, Diniz-Filho A, Costa VP, Gracitelli CP, Baig S, Medeiros FA. The Impact of Location of Progressive Visual Field Loss on Longitudinal Changes in Quality of Life of Patients with Glaucoma. *Ophthalmology*. 2016 Mar;123(3):552-7.
16. Actis AG, Versino E, Brogliatti B, Rolle T. Risk Factors for Primary Open Angle Glaucoma (POAG) Progression: A Study Ruled in Torino. *Open Ophthalmol J*. 2016 Apr 29;10:129-39.
17. Adams AJ, Rodic R, Husted R, Stamper R. Spectral sensitivity and color discrimination changes in glaucoma and glaucoma-suspect patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982 Oct; 23(4):516-24.
18. Agervi P, Nilsson M, Martin L. Foveal function in children treated for amblyopia. *Acta Ophthalmol*. 2010 Mar;88(2):222-6.
19. Alencar LM, Medeiros FA. The role of standard automated perimetry and newer functional methods for glaucoma diagnosis and follow-up. *Indian J Ophthalmol*. 2011 Jan;59 Suppl:S53-8.
20. Alward WL, Kwon YH, Kawase K, Craig JE, Hayreh SS, Johnson AT, Khanna CL, Yamamoto T, Mackey DA, Roos BR, Affatigato LM, Sheffield VC, Stone EM. Evaluation of optineurin sequence variations in 1,048 patients with open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2003 Nov;136(5):904-10.
21. Anderson AJ, Johnson CA. Frequency-doubling technology perimetry. *Ophthalmol Clin North Am* 2003 Jun; 16(2):213-25.
22. Anderson DR. Interpretation of a single field In: "Automated static perimetry" Mosby, St. Louis, 1992:91-161.
23. Asman P, Heijl A. Glaucoma Hemifield Test. Automated visual field evaluation. *Arch Ophthalmol*. 1992 Jun;110(6):812-9.
24. Asman P, Heijl A: Weighting according to location in computer-assisted glaucoma visual field analysis, *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992 Oct; 70(5):671-8.
25. Bebie H: Computerized techniques of visual field analysis. In: Drance SM, Anderson DR, editors: *Automatic perimetry in glaucoma: a practical guide*, Orlando, Grune & Stratton, 1985.
26. 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.

27. Bengtsson B, Olsson J, Heijl A, Rootzén H. A new generation of algorithms for computerized threshold perimetry, SITA. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997 Aug; 75(4):368-75.
28. Bengtsson B. The prevalence of glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1981; 65(1): 46-9.
29. Bentley SA, LeBlanc RP, Nicolela MT, Chauhan BC. Validity of the useful field of view test in persons with normal vision and patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Oct 1;53(11):6763-9.
30. Blumenthal EZ, Sample PA, Zangwill L, et al. Comparison of long-term variability for standard and short-wavelength automated perimetry in stable glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 2000 Mar; 129(3):309-13.
31. Boland MV, Quigley HA. Risk factors and open-angle glaucoma: concepts and applications. *J Glaucoma* 2007; 16: 406-18.
32. Brusini P, Salvétat M L, Parisi L, Zeppieri M. Probing glaucoma visual damage by rarebit perimetry. *Br J Ophthalmol* 2005;89:180–184.
33. 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.
34. Carlo Aleci and Tiziana Usai. Testing Spatial Detection and Light Sensitivity in Homonymous Hemianopia by Rarebit and Conventional Automated Perimetry *Open Ophthalmol J.* 2008; 2: 153–159.
35. Cedrone C, Culasso F, Cesareo M, Zapelloni A, Cedrone P, Cerulli L. Prevalence of glaucoma in Ponza, Italy: a comparison with other studies. *Ophthalmic Epidemiol* 1997; 4(2): 59-72.
36. Celebisoy N, Oztürk T, Köse T. Rarebit perimetry in the evaluation of visual field defects in idiopathic intracranial hypertension. 2010 Jul-Aug;20(4):756-62.
37. Cellini M, Toschi PG, Strobbe E et al. Frequency doubling technology, optical coherence technology and pattern electroretinogram in ocular hypertension. *BMC Ophthalmol.* 2012 Aug 1; 12:33.
38. Chauhan BC, Johnson CA. Test-retest variability of frequency-doubling perimetry and conventional perimetry in glaucoma patients and normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999 Mar;40(3):648-56.
39. Chen HY, Lin CL, Kao CH. Does Migraine Increase the Risk of Glaucoma?: A Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2016 May;95(19):e3670.

40. Chihara E, Honda Y. Preservation of nerve fiber layer by retinal vessels in glaucoma. *Ophthalmology* 1992; 99:208-14.
41. Chin CF, Yip LW, Sim DC, Yeo AC. Rarebit perimetry: normative values and test-retest variability. *Clin Experiment Ophthalmol* 2011 Nov;39: 752–759.
42. Cohen E, Kramer M, Shochat T, Goldberg E, Garty M, Krause I. Relationship Between Body Mass Index and Intraocular Pressure in Men and Women: A Population-based Study. *J Glaucoma*. 2016 May;25(5):e509-13.
43. Coleman AL, Miglior S. Risk factors for glaucoma onset and progression. *Surv Ophthalmol*. 2008 Nov; 53 Suppl1():S3-10.
44. Corallo G, Iester M, Scotto R, Calabria G, Traverso CE. Rarebit perimetry and frequency doubling technology in patients with ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol*. 2008 Mar-Apr;18(2):205-11.
45. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol*. 1990 Oct 1; 300(1): 5–25.
46. Dacey, D. M. (1993). The mosaic of midget ganglion cells in the human retina. *Journal of Neuroscience*, 13, 5334–5355.
47. de Kinkelder R, van Leeuwen TG, Verbraak FD. Detection of early-stage age related macular degeneration with a compact rarebit test. *Br J Ophthalmol*. 2012 Oct;96(10):1354-5.
48. de Voogd S, Ikram MK, Wolfs RC, Jansonius NM, Witteman JC, Hofman A, de Jong PT. Is diabetes mellitus a risk factor for open-angle glaucoma? The Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 2006 Oct; 113(10):1827-31.
49. Drance S, Anderson DR, Schulzer M; Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2001 Jun;131(6):699-708.
50. Drance SM, Brais P, Fairclough M, Bryett J. A screening method for temporal visual defects in chronic simple glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 1972 Oct; 7(4):428-9.
51. Drance SM. Disc hemorrhages in the glaucomas. *Surv Ophthalmol* 1989; 33:331-7.
52. Dujmović L, Benčić G, Vataavuk Z. The role of rarebit perimetry in evaluation of functional outcome after successful macular hole and epiretinal membrane surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Jan;253(1):167-8.
53. Ellis JD, Evans JM, Ruta DA, Baines PS, Leese G, MacDonald TM, Morris AD. Glaucoma incidence in an unselected cohort of diabetic patients: is diabetes mellitus a risk factor for glaucoma? DARTS/MEMO collaboration. *Diabetes Audit and Research*

- in Tayside Study. Medicines Monitoring Unit. *Br J Ophthalmol*. 2000 Nov; 84(11):1218-24.
54. European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2005;112:366–75.
  55. 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.
  56. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4-th Edition, 2014.
  57. Fingert JH, Héon E, Liebmann JM, Yamamoto T, Craig JE, Rait J, Kawase K, Hoh ST, Buys YM, Dickinson J, Hockey RR, Williams-Lyn D, Trope G, Kitazawa Y, Ritch R, Mackey DA, Alward WL, Sheffield VC, Stone EM. Analysis of myocilin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations. *Hum Mol Genet*. 1999 May;8(5):899-905.
  58. Flammer, J, Drance, SM, Zulauf, M. Differential light threshold. Short- and long-term fluctuation in patients with glaucoma, normal controls, and patients with suspected glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:704–706.
  59. Flammer J, Drance SM, Augustiny L, Funkhouser A. Quantification of glaucomatous visual field defects with automated perimetry, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985 Feb;26(2):176-81.
  60. 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.
  61. Frisén L. High-pass resolution perimetry and age-related loss of visual pathway neurons. *Acta Ophthalmologica*. 1991; 69:511–515.
  62. Frisén L. High-pass resolution perimetry. A clinical review. *Doc Ophthalmol* 1993; 83(1):1-25.
  63. Frisén L. Jensen C. How robust is the optic chiasm? Perimetric and neuro-imaging correlations. *Acta Neurol Scand*. 2008 Mar;117(3):198-204.
  64. Frisén L. New, sensitive window on abnormal spatial vision: rarebit probing Res. 2002 Jul;42(15):1931-9.
  65. Frisén L. Performance of a rapid rarebit central-vision test with optic neuropathies. *Optom Vis Sci*. 2012 Aug;89(8):1192-5.

66. Frisén L. Rapid assessment of neurovisual integrity using multiple rarebits. *Ophthalmology*. 2013 Sep;120(9):1756-60.
67. Frisén L. Spatial vision in visually asymptomatic subjects at high risk for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Aug;74(8):1145-7.
68. Frisén L. Vigabatrin-associated loss of vision: rarebit perimetry illuminates the dose-damage relationship. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004 Feb;82(1):54-8.
69. Frisén L, Glansholm A. Optical and neural resolution in peripheral vision. *Investigative Ophthalmology*. 1975;14:528–536.
70. Gardiner SK, Demirel S, Johnson CA. Is there evidence for continued learning over multiple years in perimetry? *Optom Vis Sci*. 2008 Nov;85(11):1043-8.
71. Gedik S, Akman A, Akova YA. Efficiency of Rarebit perimetry in the evaluation of homonymous hemianopia in stroke patients. *Br J Ophthalmol*. 2007 Aug;91(8):1065-9.
72. Geimer SA. Glaucoma diagnostics. *Acta Ophthalmol* 2013 Feb; 91 Thesis 1:1-32.
73. Geller AM, Sieving PA, Green DG. Effect on grating identification of sampling with degenerate arrays. *Journal of the Optical Society of America A*. 1992;9:472–477.
74. Gillespie BW, Musch DC, Guire KE, et al. The collaborative initial glaucoma treatment study: baseline visual field and test-retest variability. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 4:2613–2620.
75. Girkin, C. A., McGwin, G., McNeal, S. F., Lee, P. P., & Owsley, C. Hypothyroidism and the development of open-angle glaucoma in a male population. *Ophthalmology* 2004;111(9), 1649-1652.
76. Giuffrè G, Giammanco R, Dardanoni G, Ponte F. Prevalence of glaucoma and distribution of intraocular pressure in a population. The Casteldaccia Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand* 1995; 73(3): 222-5.
77. Goldmann H, Schmidt T. Applanation tonometry. *Ophthalmologica*. 1957;134(4):221–242.
78. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002 Jun; 120(6):714-20.
79. 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 Apr;8(2):134-9.

80. Graham SL, Drance SM. Interpretation of high-pass resolution perimetry with a probability plot. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233:140–9.
81. Graham SL, Drance SM. Nocturnal hypotension: role in glaucoma progression. *Surv Ophthalmol* 1999; 43:10-6.
82. Hashemi H, Kashi AH, Fotouhi A, Mohammad K. Distribution of intraocular pressure in healthy Iranian individuals: the Tehran Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2005 Jun;89(6):652-7.
83. Hauser MA, Allingham RR, Linkroum K, Wang J, LaRocque-Abramson K, Figueiredo D, Santiago-Turla C, del Bono EA, Haines JL, Pericak-Vance MA, Wiggs JL. Distribution of WDR36 DNA sequence variants in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Jun;47(6):2542-6.
84. Havvas I, Papaconstantinou D, Moschos MM, Theodossiadis PG, Andreanos V, Ekatomatis P, Vergados I, Andreanos D. Comparison of SWAP and SAP on the point of glaucoma conversion. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1805-10.
85. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P et al. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol* 1994; 117:603-24.
86. Heijl A, Bengtsson B, Patella VM. Glaucoma follow-up when converting from long to short perimetric threshold tests. *Arch Ophthalmol* 2000 Apr; 118(4):489-93.
87. Heijl A, Bengtsson B. The effect of perimetric experience in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:19–22.
88. 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.
89. Heijl A, Lindgren A, Lindgren G. Test-retest variability in glaucomatous visual fields. *Am J Ophthalmol*. 1989 Aug 15;108(2):130-5.
90. Heijl A, Lindgren G, Olsson J. The effect of perimetric experience in normal subjects. *Arch Ophthalmol*. 1989;107:81–86.
91. Heijl A, Bengtsson B. The effect of perimetric experience in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1996 Jan;114(1):19-22.
92. Hodapp E, Parrish RK, Anderson DR. *Clinical Decisions in Glaucoma*. St. Louis: CV Mosby; 1993:52–61.
93. Hu R, Wang C, Gu Y, Racette L. Comparison of Standard Automated Perimetry, Short-Wavelength Automated Perimetry, and Frequency-Doubling

- Technology Perimetry to Monitor Glaucoma Progression. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;95(7):e2618.
94. Iester M, Capris P, Pandolfo A, et al. Learning effect, short-term fluctuation, and long-term fluctuation in frequency doubling technology. *Am J Ophthalmol*. 2000;130:160–164.
  95. Javitt J, Tielsch J, Sommer A, et al. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA* 1991; 266 (3):369-74.
  96. Jenni, A, Flammer, J, Funkhouser, A, Fankhauser, F. Special Octopus software for clinical investigations. *Doc Ophthalmol Proc Ser*. 1983;35:351–356
  97. Johnson C, Samuels S. Screening for glaucomatous visual field loss with frequency-doubling perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:413–25.
  98. Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, Brandt JD. Blue-on-yellow perimetry can predict the development of glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol* 1993 May; 111(5):645-50.
  99. Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, Brandt JD. Progression of early glaucomatous visual field loss as detected by blue-on-yellow and standard white-on-white automated perimetry. *Arch Ophthalmol* 1993 May; 111(5):651-6.
  100. Johnson CA, Sample PA, Zangwill LM, et al. Structure and function evaluation (SAFE): II. Comparison of optic disk and visual field characteristics. *Am J Ophthalmol* 2003 Feb; 135(2):148-54.
  101. Johnson CA. Selective versus nonselective losses in glaucoma. *Journal of Glaucoma*. 1994; 3: 32–44.
  102. 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.
  103. Joson PJ, Kamantigue MEG, Chen PP. Learning effects among perimetric novices in frequency doubling technology perimetry. *Ophthalmology*. 2002;109:757–760.
  104. Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, et al. The Framingham Eye Study. I. Outline and major prevalence findings. *Am J Epidemiol* 1977; 106(1): 17-32.
  105. Kamdeu Fansi AA, Li G, Harasymowycz PJ. The validity of screening for open-angle glaucoma in high-risk populations with single-test screening mode frequency doubling technology perimetry (FDT). *J Glaucoma*. 2011 Mar;20(3):167-71.
  106. Kapetanakis VV, Chan MP, Foster PJ, Cook DG, Owen CG, Rudnicka AR. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG):

- a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jan;100(1):86-93. X3 - 2
107. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Gordon MO. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002 Jun;120(6):701-13.
  108. Katsanos A, Labiris G, Fanariotis M. The relationship between Rarebit perimetry and OCT-derived retinal nerve fibre layer thickness in glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2008 Dec;86(8):871-6.
  109. Katz J, Sommer A, Witt K. Reliability of visual field results overrepeated testings. *Ophthalmology*. 1991;98:70-75.
  110. Katz LJ, Spaeth GL, Cantor LB, Poryzees EM, Steinmann WC. Reversible optic disk cupping and visual field improvement in adults with glaucoma, *Am J Ophthalmol*. 1989;107(5):485-92.
  111. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, et al. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2000; 41:741–748.
  112. Kim KE, Kim MJ, Park KH, Jeoung JW, Kim SH, Kim CY, Kang SW; Epidemiologic Survey Committee of the Korean Ophthalmological Society. Prevalence, Awareness, and Risk Factors of Primary Open-Angle Glaucoma: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *Ophthalmology*. 2016 Mar;123(3):532-41.
  113. Klein BE, Klein R, Jensen SC. Open-angle glaucoma and older-onset diabetes. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1994 Jul; 101(7):1173-7.
  114. Kolker AE: Visual prognosis in advanced glaucoma: a comparison of medical and surgical therapy for retention of vision in 101 eyes with advanced glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1977; 75:539.
  115. Krakau CE. Hazards in evaluation of visual field decay, *Doc Ophthalmol*. 1986; 63:239.
  116. Kulze JC, Stewart WC, Sutherland SE. Factors associated with a learning effect in glaucoma patients using automated perimetry. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1990 Dec;68(6):681-6.
  117. Kumar S, Malik MA, Goswami S, Sihota R, Kaur J. Candidate genes involved in the susceptibility of primary open angle glaucoma. *Gene*. 2016 Feb 15;577(2):119-31.

- 118.Kwon YH, Park HJ, Jap A, et al. Test-retest variability of blue-on-yellow perimetry is greater than white-on-white perimetry in normal subjects. *Am J Ophthalmol* 1998 Jul; 126(1):29-36.
- 119.Lachenmayr BJ, Gleissner M. Flicker perimetry resists retinal image degradation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992 Dec;33(13):3539-42.
- 120.Lamparter J, Aliyeva S, Schulze A, Berres M, Pfeiffer N, Hoffmann EM. Standard automated perimetry versus matrix frequency doubling technology perimetry in subjects with ocular hypertension and healthy control subjects. *PLoS One* 2013; 8(2):e57663.
- 121.Landers J, Sharma A, Goldberg I, Graham S. A comparison of diagnostic protocols for interpretation of frequency doubling perimetry visual fields in glaucoma. *J Glaucoma* 2006 Aug; 15(4):310-4.
- 122.Landers JA, Goldberg I, Graham SL. Detection of early visual field loss in glaucoma using frequency-doubling perimetry and short-wavelength automated perimetry. *Arch Ophthalmol* 2003 Dec; 121(12):1705-10.
- 123.Lee JY, Sung KR, Han S, et al. Effect of myopia on the progression of primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56:1775–1781.
- 124.Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z; EMGT Group. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007 Nov;114(11):1965-72.
- 125.Lin SR, Fijalkowski N, Lin BR, Li F, Singh K, Chang RT. Parallel rarebits: a novel, large-scale visual field screening method. *Clin Exp Optom*. 2014 Nov;97(6):528-33.
- 126.Lin SR, Lai IN, Dutta S. Quantitative measurement of fixation stability during RareBit perimetry and Humphrey visual field testing. *J Glaucoma*. 2015 Feb;24(2):100-4.
- 127.Liu S, Lam S, Weinreb RN et al. Comparison of standard automated perimetry, frequency-doubling technology perimetry, and short-wavelength automated perimetry for detection of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 Sep 21;52(10):7325-31.
- 128.Lynch JJ, Silveira LC, Perry VH, Merigan WH. Visual effects of damage to P ganglion cells in macaques. *Visual Neuroscience*. 1992;8(6): 575–583.
- 129.Malmer L, Martin L. Microdot test of foveal function. A comparison with visual acuity at high and low contrast. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2005 Mar;25(2):81-6.
- 130.Marra G, Flammer J. The learning and fatigue effect in automated perimetry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1991;229(6):501-4.

131. Martin L, Wanger P. New perimetric techniques: a comparison between rarebit and frequency doubling technology perimetry in normal subjects and glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2004 Aug;13(4):268-72.
132. Martin LM., Nilsson AL. Rarebit perimetry and optic disk topography in pediatric glaucoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2007 Jul-Aug;44(4):223-31.
133. Martinez A, Brown RH , Lynch MG , Caplan MB. Risk of postoperative visual loss in advanced glaucoma, *Am J Ophthalmol*. 1993;115(3):332-337.
134. Matsumoto C, Takada S, Okuyama S, Arimura E, Hashimoto S, Shimomura Y. Automated flicker perimetry in glaucoma using Octopus 311: a comparative study with the Humphrey Matrix. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006 Apr;84(2):210-5.
135. McMonnies CW. Glaucoma history and risk factors. *J Optom*. 2016 Mar 22. pii: S1888-4296(16)00021-2.
136. McMonnies CW. Intraocular pressure and glaucoma: Is physical exercise beneficial or a risk? *J Optom* 2016 Jul-Sep;9(3):139-47.
137. 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.
138. Melville N. Metformin inked to reduced risk for glaucoma. Annual Meeting of ARVO. 2014.
139. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, Cunha-Vaz J, Torri V, Adamsons I; European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2005 Mar;112(3):366-75.
140. Mills RP, Budenz DL, Lee PP, Noecker RJ, Walt JG, Siegartel LR, Evans SJ & Doyle JJ. Categorizing the stage of glaucoma from prediagnosis to end stage disease. *Am J Ophthalmol*. 2006 Jan; 141: 24–30.
141. Mitchell P, Lee AJ, Rohtchina E, Wang JJ. Open-angle glaucoma and systemic hypertension: the blue mountains eye study. *J Glaucoma* 2004; 13:319-26.
142. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The blue mountains eye study. *Ophthalmology* 1996; 103(10): 1661-9.
143. Mitchell P, Smith W, Chey T, Healey PR. Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia. *Ophthalmology*. 1997 Apr; 104(4):712-8.
144. Morales J, Weitzman ML, González de la Rosa M. Comparison between Tendency-Oriented Perimetry (TOP) and octopus threshold perimetry. *Ophthalmology* 2000 Jan; 107(1):134-42.

145. Musch DC, Gillespie BW, Motyka BM, Niziol LM, Mills RP, Lichter PR. Converting to SITA-standard from full-threshold visual field testing in the follow-up phase of a clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Aug; 46(8):2755-9.
146. Musch DC, Gillespie BW, Palmberg PF, Spaeth G, Niziol LM, Lichter PR. Visual field improvement in the collaborative initial glaucoma treatment study. *Am J Ophthalmol.* 2014 Jul;158(1):96-104
147. Nemesure B, Wu S, Hennis A, et al. Corneal thickness and intraocular pressure in Barbados eye studies. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(2):240-4.
148. Nilforushan N, Parsamanesh M, Yu F, Nassiri N, Miraftabi A, Coleman AL. Effect of yellow-tinted intraocular lens on standard automated perimetry and short wavelength automated perimetry in patients with glaucoma. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2014 Jul-Sep;21(3):216-9.
149. Nilsson M, Abdiu O, Laurell CG. Rarebit perimetry and fovea test before and after cataract surgery. *Ophthalmol.* 2010 Jun;88(4):479-82.
150. Nilsson M, von Wendt G, Wanger P, Martin L. Early detection of macular changes in patients with diabetes using Rarebit Fovea Test and optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2007 Dec;91(12):1596-8.
151. Nilsson MM, Stevenson SB, Kumar G. Fixation stability during Rarebit Fovea Test. *Clin Exp Optom.* 2009 Jan;92(1):9-13.
152. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, Liu G, Li G, Gaasterland D, Caprioli J; Advanced Glaucoma Intervention Study. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology.* 2004 Sep;111(9):1627-35.
153. Nowomiejska K, Oleszczuk A, Zubilewicz A, Krukowski J, Mańkowska A, Rejdak R, Zagórski Z. Assessment of the macula function by static perimetry, microperimetry and rarebit perimetry in patients suffering from dry age related macular degeneration. *Klin Oczna.* 2007;109(4-6):131-4.
154. Park J, Kim M, Park CK, Chae H, Lee S, Kim Y, Jang W, Chi HY, Park HY, Park SH. Molecular analysis of myocilin and optineurin genes in Korean primary glaucoma patients. *Mol Med Rep.* 2016 Sep;14(3):2439-48.
155. Park SC, De Moraes CG, Teng CC, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Initial parafoveal versus peripheral scotomas in glaucoma: risk factors and visual field characteristics. *Ophthalmology* 2011 Sep; 118(9):1782-9.

156. Parker AJ, Newsome WT. Sense and the single neuron: probing the physiology of perception. *Annual Review of Neuroscience*. 1998; 21: 227–277.
157. Patyal S, Kotwal A, Banarji A, Gurunadh VS. Frequency doubling technology and standard automated perimetry in detection of glaucoma among glaucoma suspects. *Med J Armed Forces India*. 2014 Oct;70(4):332-7.
158. Pennebaker GE, Stewart WC. Temporal visual field in glaucoma: a re-evaluation in the automated perimetry era. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992; 230(2):111-4.
159. Pleet A, Sulewski M, Salowe RJ, Fertig R, Salinas J, Rhodes A, Merritt Iii W, Natesh V, Huang J, Gudiseva HV, Collins DW, Chavali VR, Tapino P, Lehman A, Regina-Gigliotti M, Miller-Ellis E, Sankar P, Ying GS, O'Brien JM. Risk Factors Associated with Progression to Blindness from Primary Open-Angle Glaucoma in an African-American Population. *Ophthalmic Epidemiol*. 2016 Aug;23(4):248-56.
160. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989;107:453–64.
161. Quigley HA, Enger C, Katz J, Sommer A, Scott R, Gilbert D. Risk factors for the development of glaucomatous visual field loss in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:644-649.
162. Rankin SJ, Drance SM. Peripapillary focal retinal arteriolar narrowing in open angle glaucoma. *J Glaucoma* 1996; 5:22-8.
163. Reznicek L, Muth D, Vogel M, Hirneiß C. Structure-Function Relationship between Flicker-Defined Form Perimetry and Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Glaucoma Suspects. *Curr Eye Res*. 2016 Jul 15:1-6.
164. Sakata R, Aihara M, Murata H, et al. Contributing factors for progression of visual field loss in normal-tension glaucoma patients with medical treatment. *J Glaucoma* 2013;22:250–254.
165. Sakurada Y, Mabuchi F. Advances in glaucoma genetics. *Prog Brain Res*. 2015;220:107-26.
166. Salvetat ML, Zeppieri M, Parisi L, Brusini P. Rarebit perimetry in normal subjects: test-retest variability, learning effect, normative range, influence of optical defocus, and cataract extraction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007 Nov; 48(11): 5320–5331.
167. Salvetat ML, Zeppieri M, Tosoni C, Parisi L, Brusini P. Non-conventional perimetric methods in the detection of early glaucomatous functional damage. *Eye (Lond)*. 2010 May;24(5):835-42.

168. Sample PA, Bosworth CF, Blumenthal EZ, et al. Visual function-specific perimetry for indirect comparison of different ganglion cell populations in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 Jun; 41(7):1783-90.
169. Sample PA, Martinez GA, Weinreb RN. Short-wavelength automated perimetry without lens density testing. *Am J Ophthalmol* 1994 Nov 15; 118(5):632-41.
170. Sample PA, Taylor JD, Martinez GA, Lusky M, Weinreb RN. Short-wavelength color visual fields in glaucoma suspects at risk. *Am J Ophthalmol* 1993 Feb 15; 115(2):225-33.
171. Sample PA, Weinreb RN. Progressive color visual field loss in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992 May; 33(6):2068-71.
172. Schiefer U, Benda N, Dietrich TJ, Selig B, Hofmann C, Schiller J. Angioscotoma detection with fundus-oriented perimetry. A study with dark and bright stimuli of different sizes. *Vision Res.* 1999 May;39(10):1897-909.
173. Seiple W, Holopigian K, Szlyk JP, Greenstein VC. The effects of random element loss on letter identification: Implications for visual acuity loss in patients with retinitis pigmentosa. *Vision Research*, 1995; 35:2057–2066.
174. Shen L, Melles RB, Metlapally R, et al. The association of refractive error with glaucoma in a multiethnic population. *Ophthalmology* 2016; 123:92–101.
175. Shihab ZM, Beebe WE, Wentlandt T. Possible significance of cilioretinal arteries in open angle glaucoma. *Ophthalmology* 1985; 92:880-3.
176. Shimizu S, Lichter PR, Johnson AT, Zhou Z, Higashi M, Gottfredsdottir M, Othman M, Moroi SE, Rozsa FW, Schertzer RM, Clarke MS, Schwartz AL, Downs CA, Vollrath D, Richards JE. Age-dependent prevalence of mutations at the *GLC1A* locus in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2000 Aug;130(2):165-77.
177. Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin AL, Richter RC, Witt KA. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109:77-83.
178. Spry PG, Henson DB, Sparrow JM, North RV. Quantitative comparison of static perimetric strategies in early glaucoma: test-retest variability. *J Glaucoma.* 2000 Jun;9(3):247-53.
179. Spry PGD, Johnson CA, McKendrick AM, Turpin A. Variability components of standard perimetry and frequency-doubling technology perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:1404–1410.

180. Steven Houston SK, Weber ED, Koga SF, Newman SA. Rarebit perimetry for bedside testing: comparison with standard automated perimetry. *J Neuroophthalmol*. 2010 Sep;30(3):243-7.
181. Stewart WC, Shields MB. The peripheral visual field in glaucoma: reevaluation in the age of automated perimetry. *Surv Ophthalmol* 1991 Jul-Aug; 36(1):59-69.
182. 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.
183. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Investigation Study: The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000; 130:429-40.
184. Thibos LN, Cheney FE, Walsh DJ. Retinal limits to the detection and resolution of gratings. *Journal of the Optical Society of America A*. 1987;4:1524–1529.
185. Tielsch JM, Katz J, Singh K, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, Sommer A. A population - based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol*. 1991;134:1102-1110.
186. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, et al. Racial variation in the prevalence of primary open angle glaucoma. *JAMA* 1991; 266(3): 369-74.
187. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, Founti P, Yu F, Anastasopoulos E, Pappas T, Koskosas A, Salonikiou A, Coleman AL. Risk factors for primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma in the Thessaloniki eye study. *Am J Ophthalmol*. 2011 Aug;152(2):219-228.
188. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, Founti P, Yu F, Anastasopoulos E, Pappas T, Koskosas A, Salonikiou A, Coleman AL. Association of open-angle glaucoma with perfusion pressure status in the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2013 May;155(5):843-51.
189. van Dijk HW, Verbraak FD, Stehouwer M, Kok PH, Garvin MK, Sonka M, DeVries JH, Schlingemann RO, Abramoff MD. Association of visual function and ganglion cell layer thickness in patients with diabetes mellitus type 1 and no or minimal diabetic retinopathy. *Vision Res*. 2011 Jan 28;51(2):224-8.
190. Ventura A, Bohnke M, Mojon D. Central corneal thickness measurements in patients with normal tension glaucoma, primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma, or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 2001 Jul; 85(7): 792–795.

191. Vislisel JM, Doyle CK, Johnson CA, Wall M. Variability of rarebit and standard perimetry sizes I and III in normals. *Optom Vis Sci.* 2011 May;88(5):635-9.
192. Voorhees AP, Grimm JL, Bilonick RA, Kagemann L, Ishikawa H, Schuman JS, Wollstein G, Sigal IA. What is a typical optic nerve head? *Exp Eye Res.* 2016 Aug;149:40-7.
193. Wall M, Chauhan B, Frisén L, et al. Visual field of high-pass resolution perimetry in normal subjects. *J Glaucoma* 2004 Feb; 13(1):15-21.
194. Wall M, Lefante J, Conway M. Variability of high-pass resolution perimetry in normals and patients with idiopathic intracranial hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32:3091–3095.
195. Wang F, Quigley HA, Tielsch JM. Screening for glaucoma in a medical clinic with photographs of the nerve fiber layer. *Arch Ophthalmol.* 1994;112:796-800.
196. Wild JM, Kim LS, Pacey IE, et al. Evidence for a learning effect in short-wavelength automated perimetry. *Ophthalmology.* 2006; 113:206–215.
197. Wilson MR, Kosoko O, Cowan CL Jr, Sample PA, Johnson CA, Haynatzki G, Enger C, Crandall D. Progression of visual field loss in untreated glaucoma patients and glaucoma suspects in St Lucia, West Indies, *Am J Ophthalmol.* 2002;134(3):399-405.
198. Winther C, Frisén L. A compact rarebit test for macular diseases. *Br J Ophthalmol.* 2010 Mar;94(3):324-7.
199. Winther C, Frisén L. New rarebit vision test captures macular deficits hidden to acuity tests. *Acta Ophthalmol.* 2015 Aug;93(5):481-5.
200. Winther C, Frisén L. Self-Testing of Vision in Age-Related Macula Degeneration: A Longitudinal Pilot Study Using a Smartphone-Based Rarebit Test. *J Ophthalmol.* 2015;2015:285463.
201. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol.* 1998 Dec;116(12):1640-5.
202. Wong TY, Klein BE, Klein R, et al. Refractive errors, intraocular pressure, and glaucoma in a white population. *Ophthalmology* 2003; 110:211–217.
203. Wu LL, Suzuki Y, Kunimatsu S, et al. Frequency doubling technology and confocal scanning ophthalmoscopic optic disc analysis in open-angle glaucoma with hemifield defects. *J Glaucoma* 2001 Aug; 10(4):256-60.
204. Xu L, Wang Y, Wang S, et al. High myopia and glaucoma susceptibility the Beijing Eye Study. *Ophthalmology* 2007; 114:216–220.

205. Yamada H, Akagi T, Nakanishi H, Ikeda HO, Kimura Y, Suda K, Hasegawa T, Yoshikawa M, Iida Y, Yoshimura N. Microstructure of Peripapillary Atrophy and Subsequent Visual Field Progression in Treated Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology*. 2016 Mar;123(3):542-51.
206. Yavas GF, Küsbeci T, Eser O. A new visual field test in empty sella syndrome: rarebit perimetry. *Eur J Ophthalmol*. 2008 Jul-Aug;18(4):628-32.