

## ОСТ ПРОМЕНИ В НЕВРОФИБРИЛЕРНИЯ СЛОЙ И ГАНГЛИЙНО-КЛЕТЪЧНИЯ КОМПЛЕКС ПРИ РАЗЛИЧНИ СТАДИИ НА ОТКРИТОЪГЪЛНА ГЛАУКОМА

Костянева С., Герджиков А., Конарева-Костянева М., Атанасов М.  
Катедра по очни болести, Медицински Университет, Пловдив

### Optical Coherent Tomography changes in retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex in different stages of open-angle glaucoma

Kostianeva S., Gerdzhikov A., Konareva-Kostianeva M., Atanasov M.  
Dept. Ophthalmology, Medical University, Plovdiv

#### Резюме

**Цел:** Да се оценят количествените показатели: ганглийно-клетъчен комплекс (GCC) и перипапиларния неврофибрилерен слой (RNFL), получени с оптична кохерентна томография (ОСТ) при различни стадии на откритоъгълна глаукома.

**Методи:** Посредством RTVue-100 (Optovue Inc, Fremont, CA) са изследвани 60 очи на 34 болни с откритоъгълна глаукома и 60 очи на 30 здрави лица. В зависимост от периметричните глобални индекси MD и PSD (Humphrey analyzer), глаукомните очи са разделени в 2 групи: с начална глаукома 33 очи и с напреднала глаукома 27 очи. На всички обхванати в изследването очи са анализирани GCC и RNFL (по 2 протокола на RTVue - ONH и RNFL 3.45).

**Резултати:** Средната стойност на GCC (GCC average) е най-голяма при нормални очи, следвана от тази при глаукомни очи в ранен стадий и глаукомни очи в напреднал стадий ( $96.7 \pm 5.3 \mu$  c/y  $81.0 \pm 9.45.3 \mu$  c/y  $75.0 \pm 16.8 \mu$ ). Между очи с ранна и с напреднала глаукома не се установява статистически значима разлика по отношение на показателите GCC average, GCC superior и GCC inferior. Дебелината на перипапиларния неврофибрилерен слой обаче, измерена и по двата модула, се различава статистически значимо при ранна и напреднала глаукома ( $P < 0.001$ ).

**Заклучение:** Нашите резултати показват, че измерването на перипапиларния RNFL е по-надежден ОСТ-показател за проследяване прогресията на глаукомата.

#### Abstract

**Purpose:** To evaluate the quantitative measurements of ganglion cell complex (GCC) and peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) obtained by optical coherent tomography (OCT) in different stages of open-angle glaucoma.

**Methods:** Sixty eyes of 34 patients with open-angle glaucoma and 60 eyes of 30 healthy people are examined using RTVue 100 (Optovue Inc., Fremont, CA). According to visual field global indices MD and PSD (Humphrey Analyzer) glaucomatous eyes are separated into two groups: 33 eyes with early glaucoma and 27 eyes with advanced glaucoma. GCC and RNFL (using two scanning protocols of RTVue – ONH and RNFL 3.45) are analyzed in all of the eyes included in the study.

**Results:** GCC average is with highest values in normal eyes, followed by the glaucomatous eyes in early stage and glaucomatous eyes in advanced stage ( $96.7 \pm 5.3 \mu$  versus  $81.0 \pm 9.4 \mu$  versus  $75.0 \pm 16.8 \mu$ ). Concerning the indices GCC average, GCC superior and GCC inferior in eyes with early and advanced glaucoma statistically significant difference is not found (respectively  $P=0.081$ ,  $P=1.00$ ,  $P=0.335$ ). However, the thickness of the peripapillary nerve fiber layer, measured by the two scanning protocols, is statistically significantly different in

#### Адрес за кореспонденция:

д-р Снежина Костянева  
Пловдив, Медицински Университет,  
Катедра по очни болести  
snezhinask@abv.bg

#### For correspondence:

S. Kostianeva  
Plovdiv, Medical University,  
Department of Ophthalmology  
snezhinask@abv.bg

early and advanced glaucoma ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Our results show that measurement of the peripapillary RNFL is more reliable OCT indicator for follow-up of glaucoma progression.

### Въведение

Откриването на глаукомни увреди изисква оценка на диска на зрителния нерв (ДЗН) и перипапиларния неврофбрилерния слой ретина, както и измерване на зрителната функция посредством стандартна автоматична периметрия (САП) (1,2,3). Субективното наблюдение на промените на оптичния диск и на резултатите от САП показват вариабилност (4). Субективният отговор на пациента също ограничава ефикасността на САП при глаукома (5). През последните години образните технологии дават възможност за количествена оценка на топографията на оптичния диск и на дебелината на ретинния неврофбрилерен слой (retinal nerve fiber layer - RNFL) (6). Според редица автори оптичната кохерентна томография (ОСТ), както и лазерната полариметрия, предлагат обективно и възпроизводимо измерване на дебелината на RNFL (7-10). ОСТ е вече утвърден в клиничната практика метод за обективно и количествено откриване на глаукомни увреди (11-12). Счита се, че параметрите получени със ОСТ и по-специално дебелината на RNFL в горната и долната половина, могат да бъдат изключително полезни не само за откриване, но и за мониториране на глаукомния процес (13). Напоследък при глаукома се утвърждава като стандарт изследването на вътрешните слоеве на макулата. Измерването на ганглийно-клетъчния комплекс (ganglion cell complex - GCC) притежава големи възможности за диагностициране на ранна глаукома. В ранен стадий на откритоъгълна нормотензивна глаукома е установена силна корелация между дебелината на перипапиларния RNFL и

дебелината на вътрешните слоеве на макула. Обяснението е, че при глаукома с нормално налягане, ранните дефекти в зрителното поле са разположени парацентрално и в близост до фиксационната точка (14,15), което прави изследването на вътрешната макула по-показателно от изследването на перипапиларния неврофбрилерен слой (14). При очи с напреднала глаукома или глаукомни очи с периферно разположени периметрични дефекти диагностичната възможност на перипапиларния RNFL е по-голяма (16). В редица проучвания се посочва, че диагностичната стойност на ОСТ измерванията на RNFL и GCC са сравними, т.е. параметрите на макулния GCC и циркумлинеарните измервания на RNFL са съпоставими (16,17).

### Цел

Да се оценят количествените показатели: ганглийно-клетъчен комплекс (GCC) и перипапиларен неврофбрилерен слой (RNFL), чрез оптична кохерентна томография (ОСТ) при различни стадии на откритоъгълна глаукома.

### Методи

Обект на изследване са 60 очи с доказана откритоъгълна глаукома (ОЪГ) и 60 здрави очи. Въз основа на стандартната автоматизирана периметрия (САП), осъществена от Humphrey analyzer (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) - програма 30-2, глаукомните очи са разделени в 2 групи: очи с начална глаукома, при глобален индекс Mean deviation (MD) по-малък от -6 dB, и очи с напреднала глаукома, при MD над -6 dB. MD, както и Pattern standard

deviation (PSD) и VF index (VFI) се изчисляват от софтуера на периметъра и представят средната чувствителност на зрителното поле. Периметрите се считат за достоверни, когато загубата на фиксация по-малко от 20% и фалшиво позитивни и/или негативни грешки по-малко от 15%. Ранен глаукомен дефект в зрителното поле се дефинира като 3 или повече съседни точки с депресия, които в нормалната популация могат се наблюдават с вероятност  $P < 0.05$  и поне една от тях е с вероятност  $P < 0.01$ . Отклонените от норма точки трябва да се намират от едната страна на хоризонталния меридиан в разпечатката pattern deviation plot и да са класифицирани от компютъра "извън нормалния диапазон" (outside normal limits). Трябва да има потвърждение на дефектите в поне 2 изследвания на зрителното поле.

В настоящата работа при 33 очи на 20 пациенти със средна възраст  $65.4 \pm 10.2$  год. (40-81 год.) откритогълната глаукома е в ранен стадий, а при 27 очи на 14 пациенти със средна възраст  $60.9 \pm 10.2$  год. (45-84 год.) ОЪГ е в напреднал стадий. Групата на здравите лица включва 30 лица (60 очи) със средна възраст  $59.9 \pm 8.9$  год. (40-79 год.), които са съответни по пол и възраст с глаукомните пациенти. Няма разлика по отношение на възрастта при изследваните пациенти в 3-те групи,  $P=0.141$ . Средната стойност на MD Mean MD в очите с ранна глаукома е  $-1.73 \pm 1.71$  dB, а средната стойност на Pattern standard deviation (Mean PSD) е  $3.34 \pm 1.99$  dB. В групата очи с напреднала глаукома Mean MD е равно на  $-12.84 \pm 6.47$  dB, а Mean PSD е  $9.34 \pm 3.45$  dB.

В оформените три групи: очи с ОЪГ в ранен стадий, очи с ОЪГ в напреднал стадий и контролна група здрави очи в рамките на 6 месеца от периметрията е извършена SD-ОСТ. Използваният апарат е RTVue-100 (software version: 4.0.5.39, Optovue), който осъществя-

ва 26 000 А-скена за секунда и има 5 микрона дълбочинна резолюция в тъканта. Анализирани са следните ОСТ измервания: перипапиларен неврофибрилерен слой - RNFL и ганглийно-клетъчен комплекс - GCC. Скенът на GCC при RTVue-100 се центрира 1 mm темпорално от фовеята и покрива квадрат 7 mm на 7 mm от централната макула. Дебелината на GCC се измерва от вътрешната лимитираща мембрана до външната граница на вътрешния плексиформен слой. Подложени на обработка и сравнение са средната дебелина на GCC в целия скен (GCC Ave), средната дебелина на GCC в горната (GCC Sup) и долната (GCC Inf) половина на скена, както и показателите Focal loss volume (FLV) и Global loss volume (GLV). GLV и FLV са pattern-based параметри, които обобщават (сумират) от различен фокус обема на загубите в GCC. FLV представлява интеграл на отклонението в областите със сигнификантни фокални загуби, а GLV се изчислява като сума от негативните фракционирани отклонения в цялата област. Дебелината на RNFL е изчислена посредством 2 протокола: ONH mode и 3.45 mode. При програмата ONH mode данните за дебелината на RNFL (условно определена от нас като RNFL 1) се рекалкулират от en face образа, получен чрез използване на 6 циркулярни и 12 линейни входящи измервания. Подложени на обработка и сравнение са средната дебелина на перипапиларния RNFL (RNFL1 Ave), дебелината на RNFL в горната половина (RNFL1 Sup) и дебелината на RNFL в долната половина (RNFL1 Inf). При програмата 3.45 mode дебелината на RNFL (условно определена като RNFL 2) се определя по протежението на окръжност с диаметър 3.45 mm, циркулярно разположена около диска на зрителния нерв. Подложени на обработка и сравнение са средната дебелина на перипапиларния RNFL (RNFL2 Ave), дебелината на RNFL в горната

половина (RNFL2 Sup) и дебелината на RNFL в долната половина (RNFL2 Inf).

### Резултати

Таблица 1. представя дебелината на GCC, Focal loss volume (FLV) и Global loss volume (GLV) в очи с ранна глаукома, в очи с напреднала глаукома и в нормални очи.

**Табл. 1. Средни стойности на GCC в 3-те изследвани групи**

Дебелина на GCC (µm)	Очи с ранна ОЪГ (mean±SD)	Очи с напреднала ОЪГ (mean±SD)	Нормални очи (mean±SD)
GCC Ave	80.97±9.39	74.98±16.81	96.68±5.26
GCC Sup	81.48±8.60	79.43±20.37	96.26±5.80
GCC Inf	79.17±11.69	74.76±15.97	97.13±5.84
FLV	4.60±4.19	7.92±4.66	0.48±0.64
GLV	17.36±9.08	25.04±12.90	3.99±2.79

Средната стойност на GCC (GCC average) е най-голяма при нормални очи, следвана от тази при глаукомни очи в ранен стадий и глаукомни очи в напреднал стадий (96.7±5.3µ c/y 81.0±9.45.3µ c/y 75.0±16.8µ). Същото се отнася и за дебелината на GCC в горна половина и дебелината на GCC в долна половина – показателите са най-високи при нормални очи, следвани от очи с ранна глаукома и от очи с напреднала глаукома. Параметрите FLV и GLV се различават значимо между 3-те групи очи.

Таблица 2. представя дебелината на RNFL1 в очи с ранна глаукома, в очи с напреднала глаукома и в нормални очи.

**Табл. 2. Средни стойности на RNFL1 в 3-те изследвани групи**

Дебелина на RNFL (µm)	Очи с ранна ОЪГ (mean±SD)	Очи с напреднала ОЪГ (mean±SD)	Нормални очи (mean±SD)
RNFL1 Ave	86.03±12.05	76.38±13.98	108.79±8.304
RNFL1 Sup	88.09±13.36	77.41±13.57	109.74±10.31
RNFL1 Inf	84.60±13.59	75.35±17.75	107.82±9.36

Таблица 3 представя дебелината на RNFL2 в очи с ранна глаукома, в очи с напреднала глаукома и в нормални очи.

**Табл. 3. Средни стойности на RNFL2 в 3-те изследвани групи**

Дебелина на RNFL (µm)	Очи с ранна ОЪГ (mean±SD)	Очи с напреднала ОЪГ (mean±SD)	Нормални очи (mean±SD)
RNFL2 Overall	85.47±12.46	70.59±13.29	105.47±7.41
RNFL2 Sup	87.94±14.19	71.85±14.30	106.28±9.39
RNFL2 Inf	83.50±15.15	69.70±14.65	104.78±8.50

В 3-те групи очи, изследвани и с програма ONH, и с програма 3.45 mode, дебелината в горната половина на перипапиларния неврофибрилерен слой е по-голяма от тази в долната (т.е. RNFL1 superior е по-дебел от RNFL1 inferior, както и RNFL 2 superior > RNFL2 inferior).

Използвайки Bonferroni post hoc range tests и pairwise multiple comparisons сме обработили получената OCT информация. Тези статистически анализи позволяват за даден OCT показател да се сравняват по двойки изследваните групи очи. Напр. показателят GCC ave се сравнява в следните двойки очи: 1. очи с

ранна срещу очи с напреднала глаукома; 2. очи с ранна глаукома срещу нормални очи и 3. очи с напреднала глаукома срещу нормални очи. Търси се разликата със статистическа значимост между средните стойности на даден показател във всяка двойка. При  $P > 0.05$  - няма разлика по отношение на даден ОСТ показател в изследваните групи очи по двойки.

Табл. 4 представя сравнението на изследваните групи очи по двойки по отношение на GCC показателите.

**Таблица 4. Bonferroni post hos range tests и pairwise multiple comparisons, показващи разликата между средните стойности на изследвания GCC показател за всяка двойка очи.**

Показател	Двойки групи от случаи	Статистическа значимост (P)	Разлика
GCC Ave	ранна гл.с/у напреднала	0.088	Няма разлика
	ранна гл. с/у нормални	0.000	
	напреднала гл. с/у нормални	0.000	
GCC Sup	ранна гл.с/у напреднала	1.00	Няма разлика
	ранна гл. с/у нормални	0.000	
	напреднала гл. с/у нормални	0.000	
GCC Inf	ранна гл.с/у напреднала	0.335	Няма разлика
	ранна гл. с/у нормални	0.000	
	напреднала гл. с/у нормални	0.000	
FLV	ранна гл.с/у напреднала	0.000	
	ранна гл. с/у нормални	0.000	
	напреднала гл. с/у нормални	0.000	
GLV	ранна гл.с/у напреднала	0.001	
	ранна гл. с/у нормални	0.000	
	напреднала гл. с/у нормални	0.000	

Статистическият анализ (Bonferroni post hos range tests и pairwise multiple comparisons) показва, че по отношение дебелината на вътрешната макула (показатели GCC ave, GCC sup, GCC inf) не установява статистически значима разлика между очи с ранна и напреднала глаукома. Единствените показатели, по които има различие между очи с ранна и очи с напреднала глаукома са FLV и GLV ( $P < 0.001$ ).

Табл. 5. представя сравнението на изследваните групи очи по двойки по отношение на RNFL показателите.

**Таблица 5. Bonferroni post hos range tests и pairwise multiple comparisons, които показват разликата между средните стойности на всеки изследван RNFL показател за всяка двойка.**

Показател	Двойки групи от случаи	Статистическа значимост (P)
RNFL 1 Ave (ONH)	ранна гл.с/у напреднала	0.002
	ранна гл. с/у нормални	0.000
	напреднала гл. с/у нормални	0.000
RNFL 1 Sup	ранна гл.с/у напреднала	0.003
	ранна гл. с/у нормални	0.000
	напреднала гл. с/у нормални	0.000
RNFL 1 Inf	ранна гл.с/у напреднала	0.020
	ранна гл. с/у нормални	0.000
	напреднала гл. с/у нормални	0.000
RNFL 2 Sup (3.45)	ранна гл.с/у напреднала	0.000
	ранна гл. с/у нормални	0.000
	напреднала гл. с/у нормални	0.000
RNFL 2 Inf (3.45)	ранна гл.с/у напреднала	0.000
	ранна гл. с/у нормални	0.000
	напреднала гл. с/у нормални	0.000



Наблюдава се статистически значима разлика във всички двойки. За разлика от GCC измерванията, дебелините на перипапиларния неврофбрилерен слой при ранна и напреднала глаукома, измерени и по двата модула, се различават статистически значимо ( $P < 0.001$ ).

### Обсъждане

При глаукома в ранен стадий се установяват съществени изтънявания в трите вътрешни слоеве на макулата. Дебелината на ганглийно клетъчния комплекс (GCC) се утвърждава като ОСТ-показател с голяма диагностична стойност за отграничаване на очите с ранна глаукома от нормалните очи. Kim NR и съавт. (18) правят извода, че измерването на средната дебелина на GCC превъзхожда като диагностична възможност измерването на средната дебелина на RNFL. При тежки глаукомни увреди дебелината на GCC се оказва по-нисък индикатор, отколкото дебелината на перипапиларния неврофбрилерен слой (18). При напреднала глаукома диагностичната стойност на вътрешната макулна дебелина е ограничена, защото вече съществуват обширни изтънявания в GCC. Резултатите в настоящата работа показват, че изтънявания на GCC не бележат значими промени с напредването на заболяването. Това е така, защото само 50% от ретинните ганглийни клетки се намират в макулата срещу представените близо 100% от ретинните ганглийни клетки в перипапиларния RNFL. Въпреки че RTVue покрива относително обширна област от макулата (7/7мм), чрез определяне дебелината на GCC не може да се оцени слой на ганглийните клетки в пълна цялост (18). При тежка глаукома наблюдаваните различия в диагностичните възможности на GCC и RNFL параметрите се обясняват с наличието на силно изразени загуби на ганглийни клетки периферно. Съгласно нашите изследвания в хода на глаукомата изтъняванията на перипапиларния неврофбрилерен

слой продължават да се задълбочават. Seong M. и съавт. (14) установяват при очи с нормотензивна глаукома, че във всички стадии на заболяването измерванията на вътрешната макулна дебелина са съпоставими с измерванията на pRNFL. Резултатите от изследването на A. Leo-Perez и колектив (13) показват сигнификантни структурни различия (по повечето изследвани параметри) между очи с ранна и умерено напреднала глаукома от една страна и нормални очи от друга.

В настоящата работа наблюдаваме, че изтъняванията в долната половина на вътрешната макула и неврофбрилерния слой, са по-значими в сравнение с изтъняванията в горната половина. Това се потвърждава и от Kim NR и кол., които установяват, че дебелината на GCC в долната половина най-добре отдиференцира промените в ранен стадий на глаукома от нормални очи (18). Тези наблюдения показват, че долната половина на ретината е по-показателна за появата и развитието на глаукомни промени. Koseki N. и съавт. наблюдават по-честата поява на ранни дефекти в горната половина на зрителното поле, които кореспондират с дефекти в долната половина на ретината (19). Считаме обаче, че диагностичните възможности на GCC параметрите при тежка глаукома все още подлежат на по-нататъшни изследвания.

### Заклучение

Промените във вътрешната макула настъпват в ранни стадии на глаукома и не показват съществена динамика при напредване на глаукомния процес. За разлика от тях, промените в перипапиларния неврофбрилерен слой се различават съществено в ранен и в напреднал стадий на глаукома, т.е. те прогресират с напредване на заболяването.

**КНИГОПИС**

1. Schwartz B, Takamoto T. Measurement of retinal nerve fiber layer thickness and its functional correlations with the visual field. *Bull Soc Belge Ophtalmol.* 1992;244:61-72.
2. Zangwill LM, Williams J, Berry CC, Knauer S, Weinreb RN. A comparison of optical coherence tomography and retinal nerve fiber layer photography for detection of nerve fiber layer damage in glaucoma. *Ophthalmology.* 2000;107:1309-1315.
3. Mistlberger A, Liebmann JM, Greenfield DS, et al. Assessment of optic disc anatomy and nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive subjects with normal short wavelength automated perimetry. *Ophthalmology.* 2002;109:1362-1366.
4. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology.* 2003;110:177-189.
5. Akar Y, Orhan M, Irkec M. Reproducibility of the measurements of the optic nerve head topographic variables with a confocal scanning laser ophthalmoscope. *Jpn J Ophthalmol.* 2003;47:173-177.
6. Sanchez-Galeana C, Bowd C. Using optical imaging summary data to detect glaucoma. *Ophthalmology.* 2001;108:1812-1818.
7. Bagga H, Greenfield DS, Feuer W, Knigohtn RW. Scanning laser polarimetry with variable corneal compensation and optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:521-529.
8. Hoh ST, Greenfield DS, Mistlberger A, Liebmann JM, Ishikawa H, Ritch R. Optical coherence tomography and scanning laser polarimetry in normal, ocular hypertensive, and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol.* 2000;129:129-135.
9. Lleo-Perez A, Ortuno-Soto A, Rahhal MS, Martinez-Soriano F, Sanchis-Gimeno JA. Intraobserver reproducibility of retinal nerve fiber layer measurements using scanning laser polarimetry and optical coherence tomography in normal and ocular hypertensive subjects. *Eur J Ophthalmol.* 2004;14:523-530.
10. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, et al. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness and optic nerve head measurements using StratusOCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:1716-1724.
11. Kook MS, Sung K, Kim S, Park R, Kang W. Study of retinal nerve fibre layer thickness in eyes with high tension glaucoma and hemifield defect. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:1167-1170.
12. Sehi M, Ume S, Greenfield DS. Scanning laser polarimetry with enhanced corneal compensation and optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:2099-2104.
13. A. Lleo-Perez, A. Ortuno-Soto, MS Rahhal, J.A. Sanchis-Gimeno. Visual Field and Retinal Examination in Normal, Ocular Hypertensive and Glaucomatous Patients. *J Optom* 2009;2:39-50.
14. Caprioli J, Spaeth GL. Comparison of visual field defects in the low-tension glaucomas with those in the high-tension glaucomas. *Am J Ophthalmol.* 1984;97:730-737.
15. Kook MS, Sung K, Kim S, et al. Study of retinal nerve fibre layer thickness in eyes with high tension glaucoma and hemifield defect. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:1167-1170.
16. Ml Seong, KR Sung, EH Choi, SY Kang, JWCho, TWUm, YJ Kim, SBPark, HEHong, M S. Kook. Macular and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Measurements by Spectral Domain Optical Coherence Tomography in Normal-Tension Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:1446-1452.
17. Tan O, Chopra V, Lu AT, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2009;116(12):2305-2314.
18. NR Kim, ES Lee, GJ Seong, JH Kim, HG An, CY Kim. Structure-Function Relationship and Diagnostic Value of Macular Ganglion Cell Complex Measurement Using Fourier-Domain OCT in Glaucoma. *IOVS, September 2010, Vol. 51, No. 9, 4646 - 4651.*
19. Koseki N, Araie M, Suzuki Y, Yamagami J. Visual field damage proximal to fixation in normal and high-tension glaucoma eyes. *Jpn J Ophthalmol.* 1995;39(3):274 -283.