

# 人工智能在青光眼领域的研究进展

钱朝旭, 钟 华

引用: 钱朝旭, 钟华. 人工智能在青光眼领域的研究进展. 国际眼科杂志 2021; 21(12): 2081-2085

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No. 81960176)

作者单位: (650032) 中国云南省昆明市, 昆明医科大学第一附属医院眼科

作者简介: 钱朝旭, 昆明医科大学在读博士研究生, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 钟华, 毕业于中山大学, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 青光眼. [zhoculist@163.com](mailto:zhoculist@163.com)

收稿日期: 2021-02-12 修回日期: 2021-11-01

## 摘要

青光眼的早期诊断和病情进展的监测是一项非常复杂的工作, 需要综合评估视神经的结构 (眼底照相或光学相干断层扫描) 和功能 (视野) 损伤, 在很大程度上取决于专业医生的临床经验。人工智能 (AI) 在眼科的应用提高了我们对青光眼的理解, 并能帮助减少处理相关临床任务所需的人力和时间。随着深度学习的到来, 出现了许多用于眼科图像分类、分割和增强的工具。尤其最近 3a, 已经提出了多种适用于青光眼的 AI 方法, 通过对功能和/或结构的分析来帮助诊断青光眼, 并且探索了使用 AI 来监测疾病进展的方法, 提高了判断疾病预后的可靠性, 给个体化精准医疗带来可能。然而, 这些算法还有待于在现实世界的进一步验证。本综述总结了 AI 在青光眼领域的应用, 讨论了 AI 在当前临床工作中的限制以及需要注意的事项。

**关键词:** 人工智能; 深度学习; 青光眼; 眼底照相; 光学相干断层扫描; 视野

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.12.11

## Research progress of artificial intelligence in glaucoma

Chao-Xu Qian, Hua Zhong

**Foundation item:** National Natural Science Foundation of China (No. 81960176)

Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

**Correspondence to:** Hua Zhong. Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China. [zhoculist@163.com](mailto:zhoculist@163.com)

Received: 2021-02-12 Accepted: 2021-11-01

## Abstract

• Currently, the early diagnosis of glaucoma and monitoring of disease progression is difficult and requires assessment of structural (fundus photo/ optical

coherence tomography scan) and functional damage (visual fields) of the optic nerve head (ONH). It requires the clinical knowledge of glaucoma experts and is highly labor intensive. Artificial intelligence (AI) applications have been proposed to improve the understanding of glaucoma and help to reduce the time and manpower required for such clinical tasks. With the advent of deep learning (DL), many tools for ophthalmological image enhancement, segmentation and classification have also emerged. Especially in the last three years, a large number of algorithms suitable for analyzing the ONH structure and/or function, which have been proposed to help in glaucoma detection. AI tools have also been developed to predict the early progression of the disease. Bring the possibility of personalized precision treatment. However, these algorithms are yet to be tested in the real world. This review summarizes the diverse landscape of AI algorithms developed for glaucoma. We also discuss the current limitations and challenges that we need to overcome.

• **KEYWORDS:** artificial intelligence; deep learning; glaucoma; fundus photography; optical coherence tomography; visual field

**Citation:** Qian CX, Zhong H. Research progress of artificial intelligence in glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021; 21(12): 2081-2085

## 0 引言

青光眼是全球不可逆性盲最主要的原因<sup>[1]</sup>, 其核心机制是视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGC) 轴突不可逆性损伤, 引起 RGC 死亡, 最后导致视野缺损, 视功能下降<sup>[2]</sup>。尽早诊断青光眼可以降低视功能受损的风险<sup>[3]</sup>, 及早治疗可以预防疾病进展, 保存并改善患者的长期生活质量<sup>[4]</sup>。目前用于青光眼诊断和监测疾病进展的方法主要是根据视盘分析、光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 和视野检查的结果。但是即使是青光眼专家对视盘的分析也仅有中等程度的可靠性<sup>[5]</sup>; OCT 识别视网膜神经纤维层 (retinal nerve fiber layer, RNFL) 的错误率最高可达 46.3%<sup>[6]</sup>; 视野检测则要在 RGC 损伤达 40%~50% 时才能出现相应的缺损<sup>[7]</sup>。由于这些原因, 临床尚缺乏一项可以准确诊断早期病变并精准预测疾病进展的指标, 医生需要根据患者多次检查的结果来做出判断, 这不仅增加患者的负担, 也不可避免地造成重复检查和医疗资源的浪费。近几年来, 人工智能 (artificial intelligence, AI) 在青光眼的早期诊断和监测疾病进展方面展现了出色的能力。尤其是代表了目前最先进算法的深度学习 (deep learning, DL), 能从复杂的高维数据中提取有意义的特征, 对眼底照片<sup>[8-10]</sup>、OCT<sup>[11-13]</sup> 和

视野<sup>[12,14-15]</sup>结果进行自动识别和分析,能协助临床医生尽早诊断青光眼并预测疾病的进展情况。本文就AI在青光眼的诊断和预测方面的新进展作一综述。

## 1 AI的发展

AI是1956年提出的一个宽泛的概念,描述的是机器对人类智能的模拟<sup>[16]</sup>。当时的AI并不是真正的智能,只是简单的执行预先编辑的程序,这些程序指定了机器该如何运行。紧接着1959年提出了机器学习(machine learning, ML)的概念,ML是AI的子集,指的是计算机无需明确的编程,可以使用各种统计学技术进行自动学习<sup>[17]</sup>。随着技术的发展,ML先后出现了传统机器学习(conventional machine learning, CML)和深度学习(deep learning, DL)两大类。CML利用传统的统计学方法,适合处理样本量较小的低维数据集,对高维数据的处理存在不足,这一特性限制了CML算法的广泛应用。2010年左右诞生了模拟神经元工作原理,能有效处理高维数据的DL<sup>[18]</sup>。DL是ML的子集,包括长短时记忆神经网络、玻尔兹曼机、核方法、循环神经网络和卷积神经网络(convolutional neural networks, CNN)等<sup>[16]</sup>。随着图形处理单元的出现、数学模型的进步、云服务和大数据的普及,DL被广泛用于全球多个行业。在医学领域,DL主要用于医学成像分析,并显示出了强大的诊断和预测功能,包括被用于皮肤癌分类<sup>[19]</sup>、肺癌诊断<sup>[20]</sup>、心血管疾病风险预测<sup>[21]</sup>等。AI非常适合在眼科中应用,因为在诊断和管理眼科疾病的过程中,基于图像的眼部检查如眼前节照相、眼底照相、OCT和视野等,为AI的训练提供了大量数据。如前所述,对青光眼医生来说依靠现有的手段尽早诊断并明确疾病的进展情况仍然具有较大的困难,随着AI的快速发展,我们希望能通过这一新兴技术,帮助医生解决这一困难。

## 2 AI与眼底照相

视神经乳头(optic nerve head, ONH)是一个非常重要的解剖结构,尽管它只有 $2.1\sim 3.0\text{mm}^2$ ,却有大约100万个RGC轴突会聚在这里<sup>[22]</sup>。青光眼正是以RGC及其轴突丢失为特征的神经退行性病变,可以导致视杯变大、盘沿组织变窄、盘沿切迹、出血等特征性的结构改变,这些改变可以通过眼底照相完整呈现。

眼底照相和AI最早的结合显示,AI可以准确识别照片中的重要位置,如识别视盘的敏感性和特异性均可达99.1%,识别黄斑的敏感性和特异性分别为80.4%和99.1%<sup>[23]</sup>。如今,DL可以直接从眼底照相中提取与青光眼相关的结构特征,如垂直杯盘比(vertical cup/disk ratio, VCDR)、盘沿宽度和切迹、视盘出血和RNFL缺损等,对照片中包含的高维数据进行学习、分析并判断是否是青光眼。Ting等<sup>[24]</sup>基于CNN开发的DL分析了125189张眼底照相,根据VCDR、盘沿切迹、视盘出血和局部RNFL缺损等改变判断为青光眼的有2630张,得到的受试者工作特征曲线下面积(area under the receiver operating characteristic curve, AUC)为0.942,敏感性为96.4%,特异性为87.2%。Hood等<sup>[25]</sup>建立的DL分析了48116张眼底照片(青光眼与可疑青光眼的照片共10279张),其识别需转诊的青光眼的AUC为0.986,敏感性为95.6%,特异性为92.0%。这些研究均证明了基于眼底照相的AI可以提供可靠的青光眼分类结果,是AI在青光眼中具有里程碑意义的研究。但是用于训练的眼底照相大多来自患者,

正常与异常的比例悬殊,与真实情况存在偏差,并且AI是根据哪些眼底改变进行学习和作出判断的尚不清楚,这也是AI神秘的共性——“黑匣子”性质。Hemelings等<sup>[8]</sup>使用主动学习和迁移学习等DL技术,可以使原始数据集的要求降低58%,同样得到了出色的分类结果,AUC为0.995,敏感性和特异性分别为98.0%和91.0%,该方法给数据偏少的研究团队提供了有效的研究手段。同时,该研究还利用热图来展现对分类结果贡献最大的眼底改变,分别是视乳头上和下方的盘沿宽度,以及视乳头颞上和颞下方的RNFL缺损,让“黑匣子”变得可视化。与之前的研究存在的不足之处类似,所选眼底照相数据集中青光眼患者占总样本的77%,与真实世界的人群比例存在明显偏差。

青光眼的筛查对于疾病的早期发现和早期干预具有重要的意义。由于缺乏适当的检查方法,青光眼筛查的广泛开展一直受到限制。理想的检查方法应该高度灵敏、高度特异、客观、可量化、低成本、方便且操作简单等<sup>[26]</sup>。眼底照相标准化的操作比较简单,结果容易获得,照片中包含的数据是客观的、可量化的。随着DL的发展,建立以眼底照相为基础的筛查模型符合理想的筛查方法的要求,使广泛开展青光眼筛查变为可能。Phene等<sup>[9]</sup>基于DL建立的青光眼筛查模型,其敏感性高于眼科医生,特异性与眼科医生相当。Ting等<sup>[24]</sup>和Hood等<sup>[25]</sup>根据眼底照相ONH的改变把患者分为需转诊和无需转诊两类。这些研究不仅大大降低了成本效益,并使得利用单一的技术指标对青光眼进行筛查成为可能。

## 3 AI与OCT

OCT能够精确定量视神经和视网膜的结构改变,比如环视乳头RNFL厚度、盘沿宽度、视盘面积和视网膜神经节细胞复合体(ganglion cell complex, GCC)等,常用于检测青光眼性结构改变。

最早的基于时域OCT(time domain, TD-OCT)RNFL厚度和ONH参数的人工神经网络,可以成功区分青光眼和健康眼,AUC为0.87<sup>[27]</sup>。Burgansky-Eliash等<sup>[28]</sup>增加了黄斑和ONH周围的参数,得到了AUC为0.98的CML模型,不仅能有效发现青光眼性改变,还能区分青光眼的不同阶段。随后Barella等<sup>[29]</sup>和Vidotti等<sup>[30]</sup>根据谱域OCT(spectral domain, SD-OCT)获得的RNFL和视神经数据研究了CML识别青光眼的准确性,他们的结果显示,CML在区别早期青光眼和正常眼具有良好的准确性,但并未明显提高SD-OCT诊断青光眼的敏感性和特异性。DL的出现给AI在眼科应用带来了飞跃。一些DL使用SD-OCT视乳头周围RNFL图像,分析的数据包括各个钟点方向的RNFL厚度、各个象限的RNFL厚度、平均RNFL厚度、盘沿宽度、视盘面积、平均杯盘比、垂直杯盘比等,得到了优于CML和青光眼专家的诊断结果<sup>[11-13]</sup>。Muhammad等<sup>[11]</sup>采用CNN提取了丰富的图像特征,包括RNFL厚度、神经节细胞+内丛状层厚度(ganglion cell to inner plexiform layer thickness, GCIPLT)、RNFL概率图和en face图,均能将可疑青光眼与早期青光眼有效区分开,其中RNFL概率图的准确性最高,达93.1%,但是该研究仅纳入102例患者,样本量偏少。Ran等<sup>[31]</sup>采用SD-OCT的视乳头3维图建立的DL模型,其识别视乳头青光眼性损伤的AUC可达0.969,敏感性和特异性分别为89%和96%。该研究使用三维图形进行训练,并得到了比传统二维图像更好的结果。Park等<sup>[32]</sup>利用OCT血管成像(angiography OCT,

Angio-OCT)基于黄斑部血管密度和 GCIPLT 建立了青光眼的诊断模型,黄斑血流密度的 AUC 为 0.50 ~ 0.60, GCIPLT 的 AUC 为 0.67~0.81,单独使用血管密度作为参考标准时,其诊断效能稍差,将血管密度和 GCIPLT 结合的组合参数其 AUC 为 0.87,可有效识别青光眼。

AI 还可根据 OCT 的连续变化预测疾病的进展。Christopher 等<sup>[33]</sup>采用扫频 OCT(swept source, SS-OCT)对 28 名健康者和 93 例青光眼患者每 3mo 进行一次检测,为期 2a,使用线性回归来估算青光眼的变化速度,如果该速度快于 95%的健康眼则认为疾病发生进展,并将 AI 的结果与传统的 RNFL 厚度和视野平均缺损(mean deviation, MD)相比。结果显示,使用 AI 预测青光眼进展的能力明显优于传统方法。但是同样存在健康眼与青光眼比例悬殊、纳入样本量少等问题。

临床工作中,OCT 机器对视网膜各层次的分割错误会影响青光眼医生做出正确的判断,该分割错误同样也会影响 AI 模型的准确率。研究发现,分割错误率最高可达 46.3%<sup>[6]</sup>。为了提高 OCT 的分割精确性,Devalla 等<sup>[34-35]</sup>建立了二维和三维的 DL 模型,可自动识别 SD-OCT 视神经乳头图像的 RNFL、筛板前组织、视网膜色素上皮层(retinal pigment epithelium, RPE)、脉络膜、巩膜和筛板,并同时对这些组织进行电子染色,大大提高了对视神经和视网膜各层组织分割的准确性。Thompson 等<sup>[36]</sup>直接使用 20806 张未分割的环视乳头扫描图训练 CNN 来区分青光眼与正常眼。他们的结果显示,与基于 RNFL 厚度改变的传统方法相比,AUC 分别为 0.96 和 0.87,采用未分割的数据建立的 DL 在诊断青光眼时表现更好,尤其是在疾病早期。目前这些研究的数据均来自一种类型的 OCT,建立的 DL 是否适用所有 OCT 设备还需进一步论证。

#### 4 AI 与视野检查

视野检查评估的是患者的视功能,是青光眼诊断的金标准和预测进展极其重要的手段<sup>[3]</sup>。Goldbaum 等<sup>[37]</sup>在 1994 年首次提出了使用 ML 来区分正常视野和青光眼视野,得到了与青光眼专家一样的准确率,都为 67%。随后一些针对视野和 ML 的研究相继出现,用来训练 AI 的数据包括 MD,总体偏差(total deviation, TD),模式标准差(pattern standard deviation, PSD)和青光眼半视野检测(glaucoma hemifield test, GHT)等<sup>[38-39]</sup>,得到的诊断性能或相当或优于人类专家。Asaoka 等<sup>[40-41]</sup>采用相同的纳入标准和诊断标准,将 TD、PSD 和 MD 等数据分别用来训练 CML 和 DL,两种 AI 识别视野前青光眼的 AUC 分别为 0.79 和 0.93,CML 的诊断性能高于传统方法,而 DL 又明显优于 CML。但是他们的研究均是青光眼性视野与完全正常的视野相比较,真实情况下因为个体差异和其他疾病的影响,情况要复杂得多。Li 等<sup>[14]</sup>使用模式偏差(pattern deviation, PD)这一项指标训练的 CNN,其识别青光眼性视野改变的准确度可达 0.876,明显高于青光眼专家和传统方法的准确性(0.459~0.644),DL 表现出了强大的诊断能力。不足之处是,该研究为横断面研究,并且仅根据 PD 来判断视野是否为青光眼性改变,无法识别视野前青光眼。

青光眼的进展是非线性的,目前还没有广泛应用的临床指标来预测青光眼的进展。最初基于视野研究青光眼进展的 ML,根据 181 例青光眼患者 MD 的随访结果来判断疾病是稳定还是进展,结果显示 ML 与人类专家具有很

好的一致性,可用于帮助临床医生评估青光眼是否进展<sup>[42]</sup>。Yousefi 等<sup>[15]</sup>对 139 例患者进行每 6mo 一次的随访,平均随访了 17.3 次,分别分析了整体 MD 和局部检测位点的变化趋势,研究结果显示,ML 能比其他方法更早地发现疾病进展,尤其是进展比较缓慢的青光眼患者。Garcia 等<sup>[43]</sup>开发的 ML 可以有效预测未来 2a 的 MD 值,预测的 MD 与真实值相差 0.5dB 的占 32.2%,相差 1dB 的占 50.4%,相差 2.5dB 的占 87.2%,可以有效预测疾病的发展轨迹。但是若要预测结果准确,前提是有 6 次可靠的基线检查,每次间隔 6mo,并且该研究仅随访 2a,对于 2a 以后的预测值的准确性仍需要进一步证明。Wen 等<sup>[44]</sup>从 32443 个视野中提取了超过 170 万个视野检测位点,建立的 DL 成功预测了未来 5.5a 内青光眼患者的视野变化趋势,预测和实际的视野 MD 值之间的相关性为 0.92,平均差异仅为 0.41dB。该研究用以训练 DL 的视野数据均来自病程不超过 5.5a 的 Humphrey 24-2 程序,对于 5.5a 以后的预测值的准确性以及是否适用不同视野机器的结果仍需要进一步证明。

#### 5 AI 与青光眼结构和功能检查的共同结合

临床工作中,单纯根据结构或功能变化来管理青光眼都可能存在偏差,结构与功能的结合能更准确地判断是否青光眼以及是否进展。在早期的研究中,AI 结合眼底照相中视盘的参数(VCDR、盘沿面积、视杯的体积和 RNFL 厚度等)和视野指标(MD、短期波动等)可以将早期青光眼与正常眼区分开,准确率达 88%,这比单独分析视野(84%)或眼底照相(80%)的准确率要高<sup>[45]</sup>。随着计算机的发展,计算能力适应了更多的输入特征,也让结构和功能的结合产生了更多不同的组合。有研究将结构与功能配对的检查结果作为研究对象,应用同一患者的结构(OCT)改变训练 DL 去识别并预测功能(视野)改变,临床中可以为青光眼患者制定个体化的检查和治疗方案<sup>[46]</sup>。使用与眼底照相配对的 OCT 数据训练的 DL,可以在眼底照上精确预测 OCT 的测量值,如 Bruch's 膜开口到内界膜的最短距离<sup>[47]</sup>,RNFL 厚度<sup>[48]</sup>,黄斑神经节细胞内丛状层厚度<sup>[49]</sup>等青光眼相关指标,并能有效区别青光眼性损伤和健康眼。利用这种机器对机器的学习方法,Medeiros 等<sup>[50]</sup>观察了平均随访 5.3a 的青光眼或可疑青光眼患者的 RNFL 厚度,发现预测的和观察到的 RNFL 厚度随时间变化存在显著相关性,这给通过眼底照片来预测青光眼进展带来了可能。这些机器与机器的配合,尽管目前仍有相当大比例的结果无法解释<sup>[47]</sup>,但是提出了一种新的角度去识别青光眼性损伤。今后在不使用 OCT 的情况下,AI 根据眼底照片即可精确推算出神经损伤的量化信息,不仅有可能使以后的 AI 不再需要人工标注,并且可以根据量化的损伤程度预测疾病的进展,也为青光眼的筛查提供了新的方法。

#### 6 展望

随着科学技术的发展,AI 再次成为研究的热点。从早期的依靠相对低维数据的 CML,到现代的利用高维甚至 3D 图像的 DL,AI 在医学领域发挥着越来越重要的作用。基于大量代表结构改变的眼底照相、OCT 和代表功能改变的视野结果,目前已经开发了多个用于青光眼筛查、早期诊断和预测疾病进展的 AI 模型,得到的结果优于传统的统计模型及青光眼专家。此外,一些机器对机器的学习,让 AI 除了可以从算法上去改进,还可以简化输入数据

的预处理过程,并大幅提高输入数据的准确性,进一步提高 AI 的性能。可以预见, AI 将对青光眼的研究和临床实践产生非常积极的影响。然而目前 AI 在青光眼的应用仍然具有许多局限性。从 AI 模型建立的过程中可以发现,要想 AI 准确性高,需要合适的算法和高质量的数据。目前多种算法都得到了较好的 AUC,但是各研究之间并不能简单地根据 AUC 大小来判断 AI 的好坏,我们需要考虑每个研究的性质、样本量的大小、疾病的严重程度和所在地区的流行病学差异等因素。数据是各个研究的核心,目前的研究大多只纳入是或不是青光眼的患者,数据缺乏疾病的多样性;纳入的青光眼患者与正常人比例悬殊,与真实世界的疾病分布存在明显的差异;纳入的人种单一,无法明确结果是否适用其他人群;大多纳入的样本量偏少,尤其是针对疾病进展的研究,缺乏足够多且随访时间长的患者;对于检查结果也大多来源于一个品牌的仪器,是否适用于其他品牌的数据仍需进一步证明;标定疾病的特征非常耗时费力, AI 根据哪些特征如何做出最终决定的过程也相当神秘,一定程度阻碍了 AI 的被接受程度。

未来,除了需要解决上述这些问题,将结构和功能结合起来,综合考虑眼压、房角、年龄和人种等因素的多模态的 AI 或许能提供更准确的分类和预测结果。但是由此带来的问题是,输入 AI 的数据越多,疾病特征的标定工作将越艰巨,通过机器学习机器的方法或许能让 AI 不再需要人工标定,发展无需标定的 AI 可能更能体现 AI 的智能。最后,将 AI 尽快转化到实际临床工作中才能真正体现它的价值。

#### 参考文献

- 1 Tham YC, Li X, Wong TY, *et al.* Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014;121(11):2081-2090
- 2 Osborne NN, Wood JP, Chidlow G, *et al.* Ganglion cell death in glaucoma: what do we really know? *Br J Ophthalmol* 1999;83(8):980-986
- 3 Tatham AJ, Weinreb RN, Medeiros FA. Strategies for improving early detection of glaucoma: the combined structure-function index. *Clin Ophthalmol* 2014;8:611-621
- 4 Nelson P, Aspinall P, Pappasouliotis O, *et al.* Quality of life in glaucoma and its relationship with visual function. *J Glaucoma* 2003;12(2):139-150
- 5 Jampel HD, Friedman D, Quigley H, *et al.* Agreement among glaucoma specialists in assessing progressive disc changes from photographs in open-angle glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 2009;147(1):39-44, e1
- 6 Liu YN, Simavli H, Que CJ, *et al.* Patient characteristics associated with artifacts in spectralis optical coherence tomography imaging of the retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2015;159(3):565-576, e2
- 7 Harwerth RS, Carter-Dawson L, Smith EL, *et al.* Neural losses correlated with visual losses in clinical perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(9):3152-3160
- 8 Hemelings R, Elen B, Barbosa-Breda J, *et al.* Accurate prediction of glaucoma from colour fundus images with a convolutional neural network that relies on active and transfer learning. *Acta Ophthalmol* 2020;98(1):e94-e100
- 9 Phene S, Dunn RC, Hammel N, *et al.* Deep learning and glaucoma specialists: the relative importance of optic disc features to predict glaucoma referral in fundus photographs. *Ophthalmology* 2019;126(12):

- 1627-1639
- 10 Rogers TW, Jaccard N, Carbonaro F, *et al.* Evaluation of an AI system for the automated detection of glaucoma from stereoscopic optic disc photographs: the European Optic Disc Assessment Study. *Eye (Lond)* 2019;33(11):1791-1797
- 11 Muhammad H, Fuchs TJ, De Cuir N, *et al.* Hybrid deep learning on single wide-field optical coherence tomography scans accurately classifies glaucoma suspects. *J Glaucoma* 2017;26(12):1086-1094
- 12 Shigueoka LS, Vasconcellos JPC, Schimiti RB, *et al.* Automated algorithms combining structure and function outperform general ophthalmologists in diagnosing glaucoma. *PLoS One* 2018;13(12):e0207784
- 13 Asaoka R, Murata H, Hirasawa K, *et al.* Using deep learning and transfer learning to accurately diagnose early-onset glaucoma from macular optical coherence tomography images. *Am J Ophthalmol* 2019;198:136-145
- 14 Li F, Wang Z, Qu GX, *et al.* Automatic differentiation of glaucoma visual field from non-glaucoma visual field using deep convolutional neural network. *BMC Med Imaging* 2018;18(1):1-7
- 15 Yousefi S, Kiwaki T, Zheng Y, *et al.* Detection of longitudinal visual field progression in glaucoma using machine learning. *Am J Ophthalmol* 2018;193:71-79
- 16 Lu W, Tong Y, Yu Y, *et al.* Applications of artificial intelligence in ophthalmology: general overview. *J Ophthalmol* 2018;2018:5278196
- 17 Ting DSW, Peng L, Varadarajan AV, *et al.* Deep learning in ophthalmology: The technical and clinical considerations. *Prog Retin Eye Res* 2019;72:100759
- 18 Mayro EL, Wang M, Elze T, *et al.* The impact of artificial intelligence in the diagnosis and management of glaucoma. *Eye (Lond)* 2020;34(1):1-11
- 19 Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, *et al.* Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature* 2017;542(7639):115-118
- 20 van Ginneken B. Fifty years of computer analysis in chest imaging: rule-based, machine learning, deep learning. *Radiol Phys Technol* 2017;10(1):23-32
- 21 Weng SF, Reys J, Kai J, *et al.* Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? *PLoS One* 2017;12(4):e0174944
- 22 Hoffmann EM, Zangwill LM, Crowston JG, *et al.* Optic disc size and glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2007;52(1):32-49
- 23 Sinthanayothin C, Boyce JF, Cook HL, *et al.* Automated localisation of the optic disc, fovea, and retinal blood vessels from digital colour fundus images. *Br J Ophthalmol* 1999;83(8):902-910
- 24 Ting DSW, Cheung CY, Lim G, *et al.* Development and validation of a deep learning system for diabetic retinopathy and related eye diseases using retinal images from multiethnic populations with diabetes. *JAMA* 2017;318(22):2211-2223
- 25 Hood DC, De Moraes CG. Efficacy of a deep learning system for detecting glaucomatous optic neuropathy based on color fundus photographs. *Ophthalmology* 2018;125(8):1207-1208
- 26 Tan NYQ, Friedman DS, Stalmans I, *et al.* Glaucoma screening: where are we and where do we need to go? *Curr Opin Ophthalmol* 2020;31(2):91-100
- 27 Huang ML, Chen HY. Development and comparison of automated classifiers for glaucoma diagnosis using Stratus optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(11):4121-4129
- 28 Burgansky-Eliash Z, Wollstein G, Chu T, *et al.* Optical coherence tomography machine learning classifiers for glaucoma detection: a preliminary study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(11):4147-4152
- 29 Barella KA, Costa VP, Gonçalves Vidotti V, *et al.* Glaucoma diagnostic accuracy of machine learning classifiers using retinal nerve

fiber layer and optic nerve data from SD-OCT. *J Ophthalmol* 2013; 2013:789129

30 Vidotti VG, Costa VP, Silva FR, et al. Sensitivity and specificity of machine learning classifiers and spectral domain OCT for the diagnosis of glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2012 [Published online ahead of print]

31 Ran AR, Cheung CY, Wang X, et al. Detection of glaucomatous optic neuropathy with spectral-domain optical coherence tomography: a retrospective training and validation deep-learning analysis. *Lancet Digit Health* 2019;1(4):e172-e182

32 Park K, Kim J, Lee J. Macular vessel density and ganglion cell/inner plexiform layer thickness and their combinational index using artificial intelligence. *J Glaucoma* 2018;27(9):750-760

33 Christopher M, Belghith A, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer features identified by unsupervised machine learning on optical coherence tomography scans predict glaucoma progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(7):2748-2756

34 Devalla SK, Chin KS, Mari JM, et al. A deep learning approach to digitally stain optical coherence tomography images of the optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(1):63-74

35 Devalla SK, Renukanand PK, Sreedhar BK, et al. DRUNET: a dilated-residual U-Net deep learning network to segment optic nerve head tissues in optical coherence tomography images. *Biomed Opt Express* 2018;9(7):3244-3265

36 Thompson AC, Jammal AA, Berchuck SI, et al. Assessment of a segmentation-free deep learning algorithm for diagnosing glaucoma from optical coherence tomography scans. *JAMA Ophthalmol* 2020;138(4):333-339

37 Goldbaum MH, Sample PA, White H, et al. Interpretation of automated perimetry for glaucoma by neural network. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(9):3362-3373

38 Chan K, Lee TW, Sample PA, et al. Comparison of machine learning and traditional classifiers in glaucoma diagnosis. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002;49(9):963-974

39 Goldbaum MH, Sample PA, Chan K, et al. Comparing machine learning classifiers for diagnosing glaucoma from standard automated

perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(1):162-169

40 Asaoka R, Iwase A, Hirasawa K, et al. Identifying "preperimetric" glaucoma in standard automated perimetry visual fields. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(12):7814-7820

41 Asaoka R, Murata H, Iwase A, et al. Detecting preperimetric glaucoma with standard automated perimetry using a deep learning classifier. *Ophthalmology* 2016;123(9):1974-1980

42 Brigatti L, Nouri-Mahdavi K, Weitzman M, et al. Automatic detection of glaucomatous visual field progression with neural networks. *Arch Ophthalmol* 1997;115(6):725-728

43 Garcia GP, Nitta K, Lavieri MS, et al. Using Kalman filtering to forecast disease trajectory for patients with normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2019;199:111-119

44 Wen JC, Lee CS, Keane PA, et al. Forecasting future Humphrey visual fields using deep learning. *PLoS One* 2019;14(4):e0214875

45 Brigatti L, Hoffman D, Caprioli J. Neural networks to identify glaucoma with structural and functional measurements. *Am J Ophthalmol* 1996;121(5):511-521

46 Christopher M, Bowd C, Belghith A, et al. Deep learning approaches predict glaucomatous visual field damage from OCT optic nerve head en face images and retinal nerve fiber layer thickness maps. *Ophthalmology* 2020;127(3):346-356

47 Thompson AC, Jammal AA, Medeiros FA. A deep learning algorithm to quantify neuroretinal rim loss from optic disc photographs. *Am J Ophthalmol* 2019;201:9-18

48 Medeiros FA, Jammal AA, Thompson AC. From machine to machine: an OCT-trained deep learning algorithm for objective quantification of glaucomatous damage in fundus photographs. *Ophthalmology* 2019;126(4):513-521

49 Lee J, Kim YK, Ha A, et al. Macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness prediction from red-free fundus photography using hybrid deep learning model. *Sci Rep* 2020;10(1):3280

50 Medeiros FA, Jammal AA, Mariottoni EB. Detection of progressive glaucomatous optic nerve damage on fundus photographs with deep learning. *Ophthalmology* 2021;128(3):383-392