

Keratokonius-Screening mittels biomechanischer Scheimpflug-Analysen

Eine Evaluation aktueller Indices

Mit der Entwicklung eines biomechanischen Index (Corvis Biomechanischer Index, CBI), gemessen mit dem Corvis-ST, und eines kombiniert tomographischen und biomechanischen Index (TBI), ermittelt aus Messdaten des Corvis-ST und der Pentacam-HR, wurde laut aktueller Studienlage eine bisher unerreichte Screening-Genauigkeit des Keratokonius erzielt. Im Rahmen einer Studie wurde überprüft, ob sich die hervorragenden Ergebnisse zum Keratokonius-Screening mittels TBI reproduzieren lassen und ob die neuen in-vivo biomechanischen Analysen die Genauigkeit des aktuellen Keratokonius-Screening-Goldstandards der topographischen und tomographischen Analysen übertreffen und somit auch potentiell sicher subklinische Formen des Keratokonius identifizieren können. Priv.-Doz. Dr. Johannes Steinberg, FEBO^{1,2,3}, Dr. Andreas Frings^{4,5}, Priv.-Doz. Dr. Toam Katz^{2,3} und Priv.-Doz. Dr. Stephan J. Linke^{1,2,3} erläutern die Ergebnisse.

¹zentrumsehstärke – Augenarztpraxis am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; ²Augenklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf; ³CareVision Hamburg
⁴UCL Institute of Ophthalmology London; ⁵Universitäts-Augenklinik Düsseldorf

Die Diagnose von Frühformen ektatischer Hornhautveränderungen, insbesondere des Keratokonius, nimmt eine immer wichtigere Rolle in der Augenheilkunde ein, speziell im Bereich der Hornhaut- und Refraktiven Chirurgie. Zum einen steht mit der Hornhautquervernetzung eine effektive Therapie der Progression des Keratokonius zur Verfügung. Eine sichere Diagnose, idealerweise bevor Veränderungen der Hornhautvorderfläche (Topographie) auftreten, kann somit zu einer frühzeitigen Behandlung und Vermeidung von Sehstörungen der Betroffenen führen. Zum anderen unterziehen sich jedes Jahr zahlreiche Menschen einem hornhautchirurgischen Eingriff zur Behandlung ihrer Kurz-, Weit- und Altersweitsichtigkeit. Da diese refraktivchirurgischen Verfahren per se zu einer biomechanischen Schwächung des Gewebes führen, müssen Menschen mit einer bereits primär vorhandenen ektatischen Hornhautveränderung zwingend von derartigen Behandlungen ausgeschlossen werden. Heutzutage stellt die Kombination aus der Hornhauttopographie (Hornhautoberflächenkrümmungsdarstellung) und der Hornhauttomographie (Schnittbilddarstellungen der Hornhaut zur Analyse von Dickenprofilen, Vorder- und Rückflächenveränderungen) den Goldstandard in der apparativen Frühdiagnostik des Keratokonius dar. Seit wenigen Jahren wird versucht, mittels In-vivo-Analysen der biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut auf eine methodisch andersartige Herangehensweise zusätzliche Informationen bezüglich möglicher ektatischer Hornhautveränderungen zu gewinnen. Hierbei wird die Hornhaut,

wie bei einer Non-Kontakt-Druckmessung, mittels eines Luftimpulses in Schwingung versetzt. Dieses Schwingungsverhalten wird anschließend von einer Hochgeschwindigkeitskamera aufgezeichnet und durch eine integrierte Software analysiert. Prinzipiell soll über veränderte Schwingungscharakteristika des Gewebes auf Veränderungen und potentielle Schwächungen der kornealen Biomechanik rückgeschlossen werden. Mit der Entwicklung eines biomechanischen Index (Corvis Biomechanischer Index, CBI) gemessen mit dem Corvis-ST (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar) und eines kombiniert tomographischen und biomechanischen Index (TBI), ermittelt aus Messdaten des Corvis-ST und der Pentacam-HR (ebenfalls Oculus Optikgeräte GmbH) wurde laut aktueller Studienlage eine bisher unerreichte Screening-Genauigkeit des Keratokonius erzielt (Ambrosio et al. 2017).

Unsere Studie beschäftigt sich mit zwei primären Fragestellungen: erstens, ob sich die hervorragenden Ergebnisse der internationalen Studiengruppe um Ambrosio et al. zum Keratokonius-Screening mittels TBI reproduzieren lassen. Und zweitens, ob die neuen in vivo biomechanischen Analysen die Genauigkeit des aktuellen Keratokonius-Screening-Goldstandards der topographischen und tomographischen Analysen übertreffen und somit auch potentiell sicher subklinische Formen des Keratokonius identifizieren können.

Methodik

Um eine ausreichende Datenmenge zu generieren, haben wir

Parameter (Einheit)	Normalaugen (NA) (n=105)		Sub-topographischer Keratokonus (stKK), (n=32)		Sub-topo- und sub-tomogra- phischer Keratokonus (sttKK) (n=18) (=Untergruppe der sttKK-Augen)		Partneraugen der sttKK- Augen mit einem manifes- ten Keratokonus (maKK) (n=28)		Klinisch manifester Keratokonus (mKK) (n=96)	
	Median	Q25/Q75 (Spanne)	Median	Q25/Q75 (Spanne)	Median	Q25/Q75 (Spanne)	Median	Q25/Q75 (Spanne)	Median	Q25/Q75 (Spanne)
Alter	34	29/41 (19 to 62)	36	26/43 (19 to 50)	35	27/43 (19 to 46)	36	27/43 (19 to 50)	33	27/42 (13 to 62)
K1 (D)	43.3	42.2/44.0 (39.6/45.7)	42.9	41.8/43.9 (39.9/46.1)	42.0	41.5/43.7 (39.9/45.7)	43.8	42.5/45.4 (39.1/48.4)	45.3	43.3/46.9 (37.7/59.1)
K2 (D)	44.3	43.4/45.1 (41.1/46.4)	43.6	42.6/45.0 (40.5/47.8)	43.3	41.7/44.6 (40.5/46.0)	47.0	44.8/49.1 (40.5/52.3)	48.5	46.4/51.0 (39.1/61.7)
Astig (D)	0.8	0.5/1.4 (0.1/3.8)	0.7	0.5/1.2 (0/4.7)	0.6	0.3/1.1 (0.0/2.2)	2.9	1.8/4.5 (0.7/6.6)	3.3	2.2/4.5 (0.5/14.4)
Kmax (D)	44.8	43.8/45.6 (41.2/46.8)	45	43.7/45.7 (40.9/47)	44.3	42.9/45.3 (40.9/46.6)	51.3	49.8/54.6 (47.3/58.1)	55.2	51/58.2 (43.6/80.3)
Pachy_DS (mm)	546	529/570 (478/618)	523	502/539 (459/575)	532	512/557 (494/575)	499	473/514 (412/535)	461	430/487 (349/556)
Ele_r_DS (mm)	5	2/7 (-2/20)	7	4/11 (-1/28)	5	2/7 (-1/8)	49	39/52 (24/70)	54	39/69 (20/170)
KISA%	4	2/9 (0.3/53.3)	8	4/20 (0.3/58)	5	1/9 (0.3/47.6)	369	247/624 (106/1825)	668	281/1429 (102/>999)
BAD-D	0.75	0.4/1.0 (-0.5/2.5)	1.5	0.8/1.8 (0.1/7.3)	0.9	0.5/1.2 (0.1/1.57)	6.5	5.8/7.6 (3.7/10)	8.3	6.3/10.9 (0.9/25.7)
CBI	0.01	0.0/0.0 (0/1)	0.4	0.0/1.0 (0/1)	0.1	0.0/0.7 (0/1)	1	1/1 (0.1/1)	1	1/1 (0/1)
TBI	0.02	0.0/0.2 (0/0.6)	0.4	0.1/0.9 (0/1)	0.19	(0.0/0.4) (0/0.7)	1	1/1 (1/1)	1	1/1 (0.4/1)

K1: Flacher Meridian der Hornhautvorderfläche; K2: Steiler Meridian der Hornhautvorderfläche; Astig: Topographischer Astigmatismus; Kmax: maximale Krümmung der Hornhautvorderfläche; Pachy DS: dünnste Stelle der Hornhaut; Ele_r_DS: Rückflächenelevation an der dünnsten Stelle der Hornhaut; Referenzfläche ist die "Best-fit-Sphere"; KISA%: Topographie-basierender Index zur Quantifizierung von Hornhautunregelmäßigkeiten; BAD-D: Belin-Ambrosio's Enhanced Ectasia Display Gesamtindex zur Evaluation der Hornhauttomographieabweichung von der Norm; CBI: Corvis biomechanischer Index; Kombination einzelner Corvis-Parameter zur Evaluation der Hornhautbiomechanik angegeben als Wahrscheinlichkeitsparameter (0=normal; 1=Keratokonus). TBI: Tomographie und Biomechanik Index welcher Scheimpflug-Daten der Pentacam mit biomechanischen Daten des Corvis kombiniert. Die Ergebnisse werden als Wahrscheinlichkeitsparameter zwischen 0 (normal) und 1 (Keratokonus) angegeben.

Tab. 1: Beschreibende topographische, tomographische und biomechanische Parameter/Indices der analysierten Gruppen.

unsere Datenbank von gesunden und Keratokonus-Patienten unterschiedlichen Stadiums retrospektiv analysiert. Die Daten stammen aus der Hamburger Refraktiv- und Keratokonus-Datenbank. In diese Datenbank sind Informationen von Menschen eingeflossen, die sich bezüglich eines möglichen refraktiven Eingriffs bei CareVision Hamburg vorgestellt haben und/oder sich auf Grund ihres Keratokonus in der Augenklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf haben behandeln lassen. Für die Studie wurden Informationen aus der Krankenakte (Spaltlampenbiomikroskopie), korneale Scheimpflug-Analysen der Hornhaut (Topographie und Tomographie mittels der Pentacam-HR) sowie in vivo biomechanische Analysen mittels des Corvis-ST (beide von Oculus Optikgeräte GmbH) verwendet. Die Corvis-Aufnahmen wurden im Abstand <1 Stunde nach der Pentacam-Vermessung und mit einer Kontaktlinsenkaranz von mindestens zwei (weiche) beziehungsweise vier Wochen (harte KL) durchgeführt. Es wurden nur Analysen von Menschen ohne weitere okuläre Pathologien oder

Voroperationen eingeschlossen. Zudem wurden nur Aufnahmen verwendet, bei denen sämtliche geräteinternen Qualitätsparameter ein „OK“ für die jeweiligen Messungen aufwiesen.

Die Einteilung der Augen in die verschiedenen Gruppen erfolgte mittels topographischer und biomikroskopischer Kriterien. Anschließend wurde die Trenngenaugigkeit zwischen den Gruppen mittels eines tomographischen Index (Belin-Ambrosio-Enhanced Ectasia Display; BAD-D), des biomechanischen Index CBI (Corvis Biomechanischer Index) und des kombiniert tomographischen und biomechanischen Index (TBI) untersucht.

Um eine Cross-Validierung zu ermöglichen, das heißt die Ergebnisse unserer Studie mit denen der Vorgängerstudie von Ambrosio et al. zu vergleichen, haben wir unsere Gruppierung möglichst dicht an deren Methodik orientiert (Ambrosio et al. 2017):

| Normaugen (NA; beide Augen topographisch unauffällig, das heißt mit KISA% <60%, Kmax ≤47 D, I-S<1.45 D) plus subjektive regelrechte Topographie/Tomographie-Kriterien. Nur ein Auge

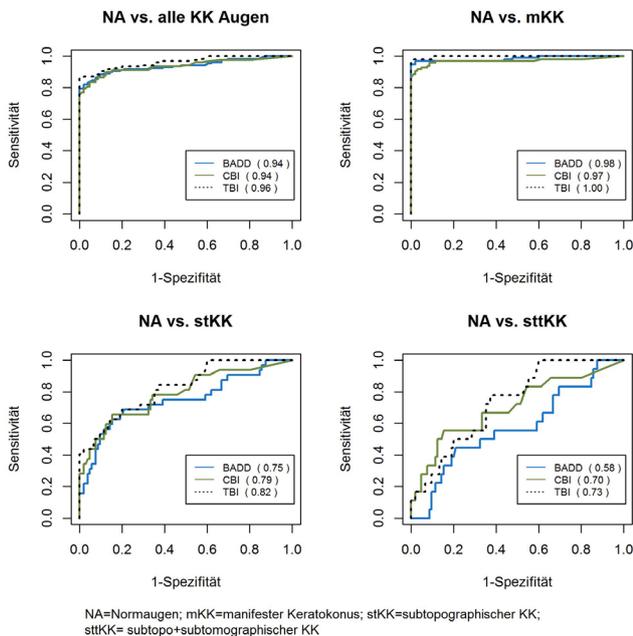


Abb. 1: Ergebnisse der ROC-Analysen zur Ermittlung der Trennschärfe für die Indices BAD-D, CBI und TBI zwischen den gebildeten Gruppen.

des Menschen wurde per Zufallsprinzip für die Analysen eingeschlossen.

- | Manifeste Keratokonus (mKK; beide Augen mit KISA% >100 plus mindestens ein Spaltlampen-Zeichen wie Fleischerring, Vogt-Linien oder Stromaverdünnung). Nur ein Auge des Patienten wurde per Zufallsprinzip für die Analysen eingeschlossen.
- | Sub-topographischer Keratokonus (stKK; Partnerauge eines Keratokonuspatienten mit einer unauffälligen Topographie – das heißt gleiche objektive Kriterien wie NA).
- | Manifeste Keratokonus bei sehr asymmetrischem Keratokonus (maKK; = erkranktes Partnerauge des stKK-Patienten).

Zudem haben wir, anders als die Studiengruppe von Ambrosio et al., eine weitere Gruppe gebildet: Sub-topo- und sub-tomographischer Keratokonus (sttKK; alle stKK-Augen, die zudem einen BAD-D <1.6 aufweisen).

Für die statistischen Analysen wurden der T-Test beziehungsweise Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test sowie receiver operation characteristics (ROC) und der DeLong-Test zum paarweisen Vergleich der „Fläche unter der ROC-Kurve“ (area under the receiver operating characteristic, AUROC) angewendet.

Ergebnisse

105 Augen ohne Pathologie (Normaugen, NA), 96 Augen mit einem manifesten Keratokonus (mKK), 32 Augen mit einem sub-topographischen Keratokonus (stKK), 28 Partneraugen der stKK-Augen mit einem manifesten, asymmetrischen Keratokonus (maKK)

sowie 18 Augen mit einem sub-topo- und sub-tomographischen Keratokonus (sttKK) konnten in die Studie eingeschlossen werden. Beschreibende Parameter der Augen können der Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 2 und Abbildung 1 stellen die Ergebnisse der ROC-Analysen zur Ermittlung der Trennschärfe für die Indices BAD-D, CBI und TBI zwischen den gebildeten Gruppen dar. Wie in Abbildung 1 und Tabelle 2 dargestellt, wiesen alle Indices eine hohe Trennschärfe beim Vergleich von NA und mKK auf (AUROC: BAD-D=0.984; CBI= 0.970; TBI= 0.998), die sich beim Vergleich von NA mit stKK reduzierte (AUROC für BAD: 0.748; CBI: 0.787; TBI: 0.825) und beim Vergleich NA mit sttKK weiter abnahm (AUROC für BAD-D=nicht analysiert, da der Index Bestandteil der Definition der sttKK-Gruppe ist; CBI: 0.704; TBI: 0.732).

In sämtlichen Analysen wies der TBI die höchste Trennschärfe (AUROC) auf, wobei ein statistisch signifikanter Unterschied beim Vergleich des TBI versus BAD-D bei der Analyse der Normaugen versus aller eingeschlossenen Keratokonusaugen ermittelt werden konnte ($p=0.02$). Der Vergleich TBI versus BAD-D bei Normaugen versus sttKK-Augen erbrachte einen P-Wert von 0.067, was leicht über dem statistisch definierten Signifikanzniveau von 0.05 lag. Wie in Abbildung 1 dargestellt, konnten mittels des TBI selbst topographisch und tomographisch unauffällige Keratokonusaugen von Normaugen differenziert werden, wobei auch die mittels TBI verbesserte Trenngenauigkeit gegenüber dem Goldstandard bei diesen „extremen“ Frühformen klinisch nach wie vor „Raum für mehr“ lässt (Unterscheidungsgenauigkeit/Accuracy = 0.67; AUROC= 0.73). Zwar lagen die in unserer Studie ermittelten Trenngenauigkeiten unter denen, die in der Studie von Ambrosio et al. angegeben wurden, jedoch führten die von Ambrosio et al. empfohlenen Cut-Offs auch in unserer Studie zu den bestmöglichen Trennschärfen für den Vergleich NA versus sttKK (Cut-Offs von Ambrosio et al. für CBI/TBI: 0.07/ 0.29).

Diskussion

Durch Hinzuziehen der neuen biomechanischen Analysen zu den bereits weit entwickelten topographischen und tomographischen Analysen konnte das Keratokonus-Screening weiter verbessert werden. Trotz einer Abnahme der Trennschärfe beim Vergleich „normaler“ Augen und Keratokonusaugen mit abnehmender Krankheitsausprägung, übertrifft der Tomographie und biomechanische Analysen kombinierende TBI die Screening-Genauigkeit aktueller topographie- und tomographiebasierter Analysen (Referenz Topographie: KISA%-Index; Referenz Tomographie: BAD-D). Der Corvis Biomechanische Index (CBI) erreichte statistisch betrachtet eine gleichwertige Screeninggenauigkeit (das heißt keine statistische Unterlegenheit) gegenüber dem BAD-D beim Vergleich von Normaugen mit topographisch unauffälligen, das heißt

Gruppen	Variable	AUROC	Cut Off	Sensitivität	Spezifität	Trennengenauigkeit
NA vs. alle KK Augen	BAD-D	0.938	1.37	0.86	0.89	0.86
	CBI	0.937	0.15	0.88	0.88	0.88
	TBI	0.963	0.37	0.90	0.91	0.90
NA vs. mKK	BAD-D	0.984	2.1	0.97	0.98	0.98
	CBI	0.970	0.74	0.93	0.95	0.94
	TBI	0.998	0.57	0.98	1.0	0.99
NA vs. maKK	BAD-D	1.000	3.12	1.00	1.00	1.00
	CBI	0.994	0.67	0.96	0.95	0.96
	TBI	1.000	0.75	1.00	1.00	1.00
NA vs. stKK	BAD-D	0.748	1.09	0.69	0.79	0.71
	CBI	0.787	0.03	0.69	0.68	0.69
	TBI	0.825	0.11	0.72	0.71	0.72
NA vs. sttKK	BAD-D	Wurde nicht analysiert, da BAD-D Bestandteil der sttKK-Gruppendefinition ist.				
	CBI	0.704	0.02	0.67	0.67	0.67
	TBI	0.732	0.06	0.67	0.65	0.67

NA: Normaugen, mKK: klinisch manifeste Keratokonusaugen; stKK: sub-topographischer Keratokonus; maKK: Partneraugen der stKK-Augen mit einem manifesten Keratokonus; sttKK: sub-topo- und sub-tomographischer Keratokonus BAD-D: Belin-Ambrosio's Enhanced Ectasia Display, Gesamtindex zur Evaluation der Hornhauttomographieabweichung von der Norm; CBI: Corvis biomechanischer Index; Kombination einzelner Corvis-Parameter zur Evaluation der Hornhautbiomechanik; TBI: Tomographie und Biomechanik Index, der Scheimpflug-Daten der Pentacam mit biomechanischen Daten des Corvis kombiniert.

Tab. 2: Ergebnisse der Receiver Operating Characteristics (ROC)-Analysen.

subklinischen Keratokonusaugen. Zwar wurden in der Studie von Ambrosio et al. höhere absolute Trennengenauigkeiten (AUROCS) im Bereich der Analysen normaler versus topographisch unauffälliger (das heißt subklinischer) Keratokonusaugen ermittelt, die Anwendung der Cut-Offs aus deren Studie führte jedoch auch in unserer Studie zur bestmöglichen Differenzierung (Accuracy) zwischen beiden Gruppen. Um die klinische Sicherheit bei der Anwendung der Cut-Offs möglicherweise weiter zu erhöhen, haben wir nach Beendigung unserer Studie die Daten anonymisiert der Studiengruppe von Ambrosio et al. zur Integration in ihre Analysen zur Verfügung gestellt.

Trotz aller Fortschritte ist das Screening von sehr frühen Keratokonusformen (das heißt von topographisch und tomographisch unauffälligen Keratokonusaugen) nach wie vor fehlerbehaftet. Auf Grund unserer Analysen nehmen wir an, dass die von uns und weiteren Studiengruppen angewendete Methodik der retrospektiven Analyse von scheinbar unauffälligen Partneraugen von Keratokonuspatienten zwar zahlreiche neue Erkenntnisse gebracht hat, jedoch methodisch (auf hohem Niveau) limitiert ist. So gibt es in der Literatur immer wieder Diskussionen darüber, ob der Keratokonus wirklich obligat binokular auftritt beziehungsweise auftreten muss. Um den Nachteil der aktuellen Vorgehensweise der retrospektiven Analyse des Partnerauges zu umgehen und somit unter anderem das ungeklärte Krankheitspotential des Partnerauges bes-

ser einstufen zu können, sind großangelegte, prospektive Studien erforderlich.

Fazit

Eine apparative Früherkennung (Screening) von Keratokonusaugen ist dank moderner Diagnostikverfahren (Topographie/ Tomographie) heutzutage gut möglich, noch bevor es zu klinisch relevanten Veränderungen kommt. Die Integration von biomechanischen Analysen verbessert die Gesamt-Screening-Genauigkeit weiter. Bei der Analyse von sehr frühen Formen des Keratokonus, das heißt bei der Analyse von Augen mit regelrechter Hornhautvorderfläche (Topographie) und Rückfläche/Dickenprofil (Tomographie), konnte in unserer Studie durch das Hinzuziehen biomechanischer Analysen erstmals auch in diesem Stadium eine Differenzierung zu Normaugen dargestellt werden.

Referenz: Ambrosio R Jr. et al. (2017). Integration of Scheimpflug-Based Corneal Tomography and Biomechanical Assessments for Enhancing Ectasia Detection. *J Refract Surg* 33(7) 434-443

Priv.-Doz. Dr. Johannes Steinberg, FEBO

zentrumsehstärke – Augenarztpraxis am Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

E-Mail: steinberg@zentrumsehstaerke.de

www.zentrumsehstaerke.de