

Neues zur Biomechanik der Kornea beim Keratokonus

Der Keratokonus ist eine nichtentzündliche, bilateral auftretende Hornhautdegeneration, die durch eine kegelförmige Vorwölbung der Kornea charakterisiert ist [1]. Die Angaben über die Inzidenz und Prävalenz des Keratokonus variieren erheblich. Die Inzidenz wird mit 4 bis 600/100.000 in der Normalbevölkerung angegeben [2, 3]. Bei der Inzidenz sind regionale und ethnische Unterschiede zu beobachten.

Die Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung sind multifaktoriell und nicht vollständig geklärt [1]. Die Heredität spielt bei einem Teil der Patienten mit Keratokonus eine entscheidende Rolle [4]. In der Literatur wurden autosomal-dominante, autosomal-rezessive und X-chromosomale Erbgänge beschrieben [5]. Das Krankheitsbild manifestiert sich durch eine progrediente Verdünnung der Hornhaut und verursacht hohe Myopie und irregulären Astigmatismus, welche die Sehschärfe der betroffenen Patienten enorm beeinträchtigen. Bei ca. 20% der Betroffenen wird nach 20 Jahren ein Stadium erreicht, bei dem zur Visusrehabilitation eine perforierende Keratoplastik durchgeführt werden muss [2].

Der Goldstandard zur Diagnostik des Keratokonus ist heutzutage die computerassistierte Hornhauttopographie [6]. Placido-basierte Geräte oder Scheimpflugkamera-basierte Systeme erlauben eine präzise Erfassung der Hornhautvorderfläche oder auch der Hornhaurückfläche und liefern wichtige topographische

und pachymetrische Daten, welche die Aufdeckung einer Frühform des Keratokonus ermöglichen [7]. Die große Herausforderung ist allerdings die effektive Früherkennung des subklinischen Keratokonus (Forme-fruste-Keratokonus), die eine zusätzliche Berücksichtigung der biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut erfordert. Heutzutage werden im klinischen Alltag Untersuchungsgeräte eingesetzt, welche die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut mit hoher Präzision in vivo analysieren und zur Früherkennung des Keratokonus beitragen könnten.

Korneale Biomechanik – Grundlage

Die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut ergeben sich aus dem Kolla-

gerüst, der Zusammensetzung der Proteoglykane und deren Verbindungen mit den Kollagenfibrillen [8]. Die 3-dimensionale Anordnung der Kollagenfasern im Hornhautstroma bestimmt die Widerstandskraft der Hornhaut im Wesentlichen mit. Bei mikroskopischen und immunhistochemischen Untersuchungen konnten eine Verminderung und unregelmäßige Anordnung der kornealen Kollagenlamellen, eine veränderte Verteilung der Kollagentypen sowie extrazelluläre Matrixveränderungen der Proteoglykane im Hornhautstroma beim Keratokonus nachgewiesen werden [9, 10, 11]. Die differenzierte Enzymexpression im Hornhautstroma beim Keratokonus mit erhöhter Regulation von lysosomalen und proteolytischen Enzymen sowie vermindertem Gehalt von Proteaseinhibitoren führt zur Beeinträchtigung der kornealen Homöo-

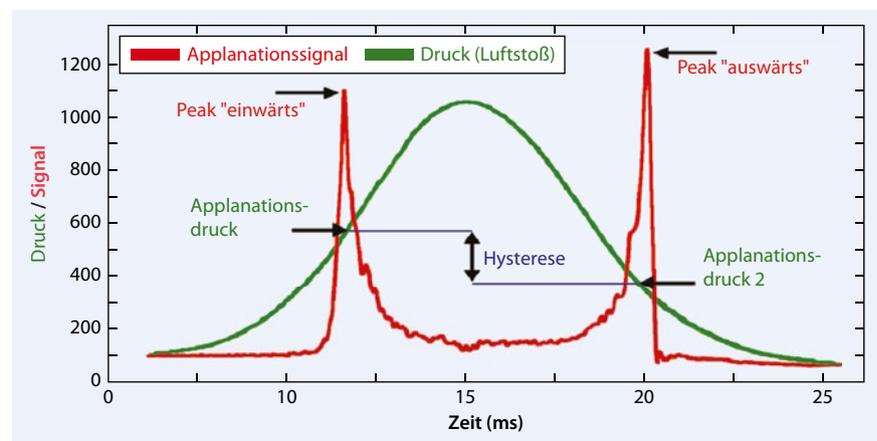


Abb. 1 ▲ Wellenform des Luftstoßes und des Signals bei der Messung mit dem Ocular Response Analyzer

Hier steht eine Anzeige.



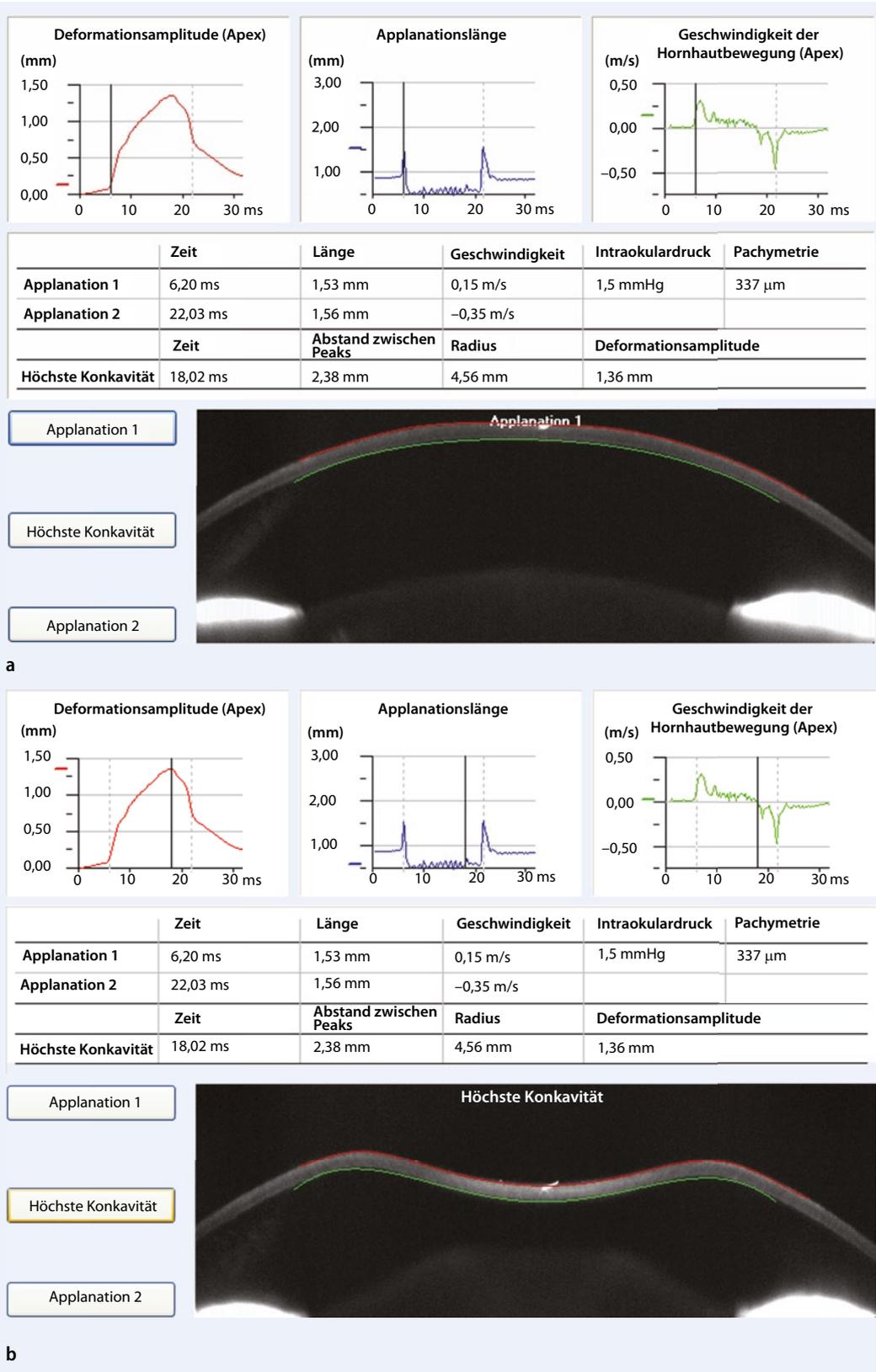


Abb. 2 ◀ Messung mit dem Corvis ST. **a** Erster Applanationszustand bei Einwärtsbewegung der Hornhaut. **b** Maximale Hornhautdeformation bei der Einwärtsbewegung der Hornhaut.

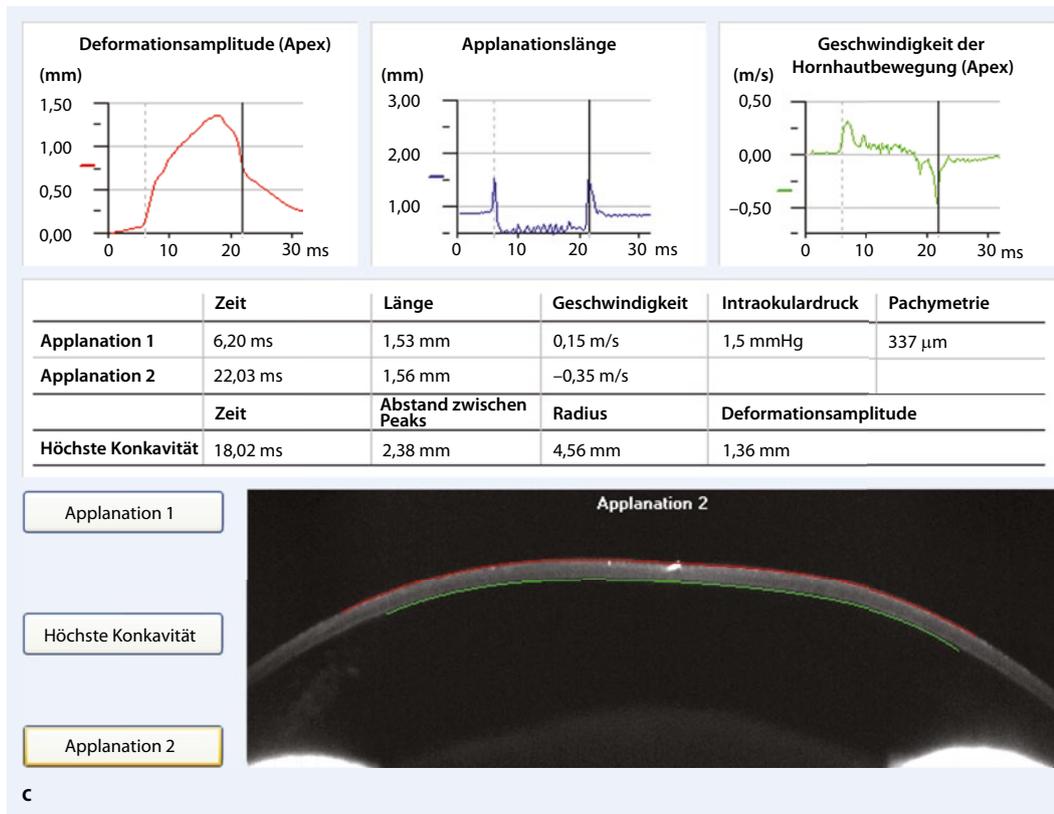


Abb. 2 ◀ (Fortsetzung)
c Zweiter Applanationszustand bei der Auswärtsbewegung der Hornhaut

tase in der extrazellulären Kollagenmatrix mit Hochregulierung des Kollagenabbaus [12, 13, 14]. Außerdem wird das histologische Bild des Keratokonus von Defekten der Bowman-Lamelle und der Descemet-Membran gekennzeichnet, die zusätzlich zur Reduktion der kornealen mechanischen Integrität und Stabilität beitragen könnten. Die Wechselwirkung dieser biomechanischen und histologischen Hornhautveränderungen ist für die beim Keratokonus vorliegende abnehmende biomechanische Festigkeit der Hornhaut verantwortlich [15].

In-vivo-Evaluierung der kornealen Biomechanik

Ocular-Response-Analyser-Messprinzip

Der Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert Ophthalmic Instruments, Buffalo, NY, USA) kann mittels eines druckluftgesteuerten, dynamischen, bidirektionalen Applanationsverfahrens die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut in vivo ermitteln. Dabei wird die Hornhaut zunächst einwärts applaniert, durch-

läuft dann eine kurze konkave Phase und geht nach Abschalten des Luftstoßes wieder in ihre ursprüngliche Form über. Dieser Applanationsprozess erfolgt innerhalb von 20 ms, und mit einem elektrooptischen System (Infrarotkamera) wird die entsprechende Deformation der Hornhaut detektiert. Bei den 2 Applanationszuständen entsteht jeweils eine starke Reflexion, die sich in den beiden Peaks des Messsignals darstellt: einer bei der Einwärtsbewegung der Hornhaut und der andere bei der Rückkehr der Hornhaut in ihre normale Konfiguration (■ **Abb. 1**).

➤ **Aufgrund der viskoelastischen Eigenschaften der Hornhaut kommt es zu einer Verzögerung zwischen Einwärts- und Auswärtsbewegung.**

Die Differenz zwischen den Druckwerten der Applanationspunkte bei der Einwärts (P1) und Auswärts (P2)-Bewegung wird als korneale Hysterese („corneal hysteresis“, CH) bezeichnet. Die CH stellt ein Maß für die visköse Dämpfung des Hornhautgewebes dar, die grundsätzlich durch den Gehalt und die Viskosität der Glykosaminoglykane und Proteoglykane sowie

durch Kollagen-Matrix-Wechselwirkungen verursacht wird [16]. Zusätzlich wird der korneale Widerstandsfaktor (CRF) ermittelt, der den Gesamtwiderstand der Hornhaut gegen Verformung charakterisiert. Dieser setzt sich aus der viskösen Dämpfung und dem elastischen Widerstand zusammen [17]. Die Angabe des korneal kompensierten Augeninnendrucks („corneal compensated intraocular pressure“, IOPcc) stellt eine Druckangabe des ORA dar, die aus der Luftstoßtonometrie und der Ermittlung der kornealen Hysterese hergeleitet wird. IOPcc wird von den Hornhauteigenschaften und insbesondere von der Hornhautdicke wenig beeinflusst im Gegensatz zu anderen Messmethoden wie z. B. beim Goldmann-Appplanations-tonometer [18].

Corvis ST-Messprinzip

Das Corvis ST (Oculus Optikgeräte GmbH) ist ein Nonkontakttonometer kombiniert mit einer Ultra-high-speed-Scheimpflug-Kamera, welche die Reaktion der Hornhaut auf einen Luftimpuls in einer kurzen Filmsequenz mit 4330 Bildern pro Sekunde erfasst [19]. Während

der induzierten Hornhautdeformation werden die Deformationsamplituden, die Applanationslänge und die Geschwindigkeit der Hornhautbewegung sehr präzise gemessen (Abb. 2). Außerdem wird die dynamische Hornhautdeformation mittels der Scheimpflug-Kamera in vivo dargestellt, und zusätzliche Parameter wie der Augeninnendruck und die Hornhautdicke werden ermittelt [20]. Das Corvis ST erlaubt eine hochauflösende Visualisierung der Hornhautdeformation und evaluiert zahlreiche Deformationsvariablen, die für die Analyse der viskoelastischen Eigenschaften der Hornhaut von großer Bedeutung sein dürften. Die Validierung dieses Verfahrens steht jedoch noch aus.

Biomechanische Merkmale des Keratokonus

Mehrere Studien haben belegt, dass der Keratokonus mit einer erheblich geringeren Festigkeit und verminderter Gewebedämpfung der Hornhaut einhergeht [21, 22, 23, 24]. Die modifizierten viskoelastischen Eigenschaften der Hornhaut spiegeln sich in den reduzierten CH- und CRF-Werten bei der ORA-Messung wider [21]. Bei der ORA-Signalanalyse sind bei Keratokonus eine signifikante Reduktion der P1- und P2-Amplituden sowie erhöhtes Rauschen („noise“) zwischen den P1 und P2 und multiple Zacken („spikes“) auf P2 festzustellen [21, 22].

» Der Keratokonus geht mit einer geringeren Festigkeit und verminderter Gewebedämpfung der Hornhaut einher

Die biomechanische Charakterisierung des Forme-fruste-Keratokonus bereitet erhebliche Schwierigkeiten, weil die Validität der Diagnose durch Topographie und Tomographie bisher nicht eindeutig ist. Damit sind auch komparative Korrelationen schwierig zu interpretieren. Es ist beschrieben, dass einzelne ORA-Signalvariablen bei Keratokonus eine signifikante Unterscheidungskapazität zwischen der normalen Hornhaut und dem Forme-fruste-Keratokonus besitzen [26, 27], aber diese auf der ORA-Wellenfront-

Zusammenfassung · Abstract

Ophthalmologie 2013 · 110:810–817 DOI 10.1007/s00347-013-2818-x
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Z. Gatziofufas · B. Seitz

Neues zur Biomechanik der Kornea beim Keratokonus

Zusammenfassung

Der Keratokonus ist eine bilaterale, progrediente, nichtentzündliche Erkrankung der Hornhaut, die mit einer kegelförmigen kornealen Vorwölbung einhergeht, die zu einer zunehmenden Verdünnung der Hornhaut führt und dadurch eine progrediente Verschlechterung der Sehschärfe aufgrund eines zunehmenden irregulären Astigmatismus induziert. Zahlreiche Verfahren gestatten die geometrische Vermessung der Hornhaut, was als Grundlage für die Diagnostik des Keratokonus sowie die Therapieplanung für die refraktive Hornhautchirurgie dient. Aufgrund fehlender Messmöglichkeiten konnten Informationen über die korneale Biomechanik bislang aber nur aus Spenderhornhäuten in vi-

tro erhalten werden. Die Entwicklung und klinische Anwendung moderner Apparate in den letzten Jahren hat es ermöglicht, die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut in vivo zu analysieren. Heutzutage ist es möglich, das individuelle biomechanische Verhalten der Hornhaut zu erfassen, um die Diagnostik des Keratokonus zu optimieren und die Sicherheit von hornhautrefraktiven Eingriffen noch weiter zu erhöhen.

Schlüsselwörter

Korneale Hysterese · Kornealer Resistenzfaktor · Ocular Response Analyzer · Corvis · Hornhaut

New aspects on biomechanics of the cornea in keratoconus

Abstract

Keratoconus is a bilateral, progressive, non-inflammatory corneal degeneration characterized by a conical protrusion of the cornea which leads to marked corneal thinning thereby inducing severe visual impairment due to increasingly irregular astigmatism. Current corneal imaging technology provides an accurate anatomical and topographical analysis of the cornea which is the 'gold standard' for the diagnosis of keratoconus and preoperative screening in refractive surgery. Until recently evaluation of corneal biomechanics was feasible only in vitro as the tech-

nology required for in vivo analysis was not available. However, in recent years methods have been developed which enable an accurate in vivo analysis of corneal biomechanics thereby enhancing the early detection of keratoconus and improving the safety profile of corneal refractive procedures.

Keywords

Cornea · Corneal hysteresis · Corneal resistance factor · Ocular response analyzer · Corvis

analyse basierende Diagnostik erfordert eine hochspezifische fachliche Spezialisierung und hat bis heute eine moderate Reproduzierbarkeit, Sensitivität und Spezifität aufgewiesen.

Das Corvis ST stellt eine neu eingeführte diagnostische Möglichkeit dar und ist noch nicht adäquat im klinischen Alltag getestet worden. Es laufen allerdings derzeit zahlreiche Studien, die seinen klinischen Stellenwert in der biomechanischen Diagnostik des Keratokonus evaluieren.

Biomechanische Erkennung des Forme-fruste-Keratokonus

Die große Herausforderung im Bereich der kornealen Biomechanik ist die Entwicklung innovativer diagnostischer Ansätze zur Früherkennung des Keratokonus sowie zur Optimierung des präoperativen Patientenscreenings in der refraktiven Hornhautchirurgie. Es ist dokumentiert worden, dass CH und CRF allein eine niedrige Sensitivität und Spezifität zur Diagnosesicherung bei Keratokonus haben [27, 28]. Zudem sind sie nicht ausreichend für eine effektive Diagnose des Forme-fruste-Keratokonus. Das neue

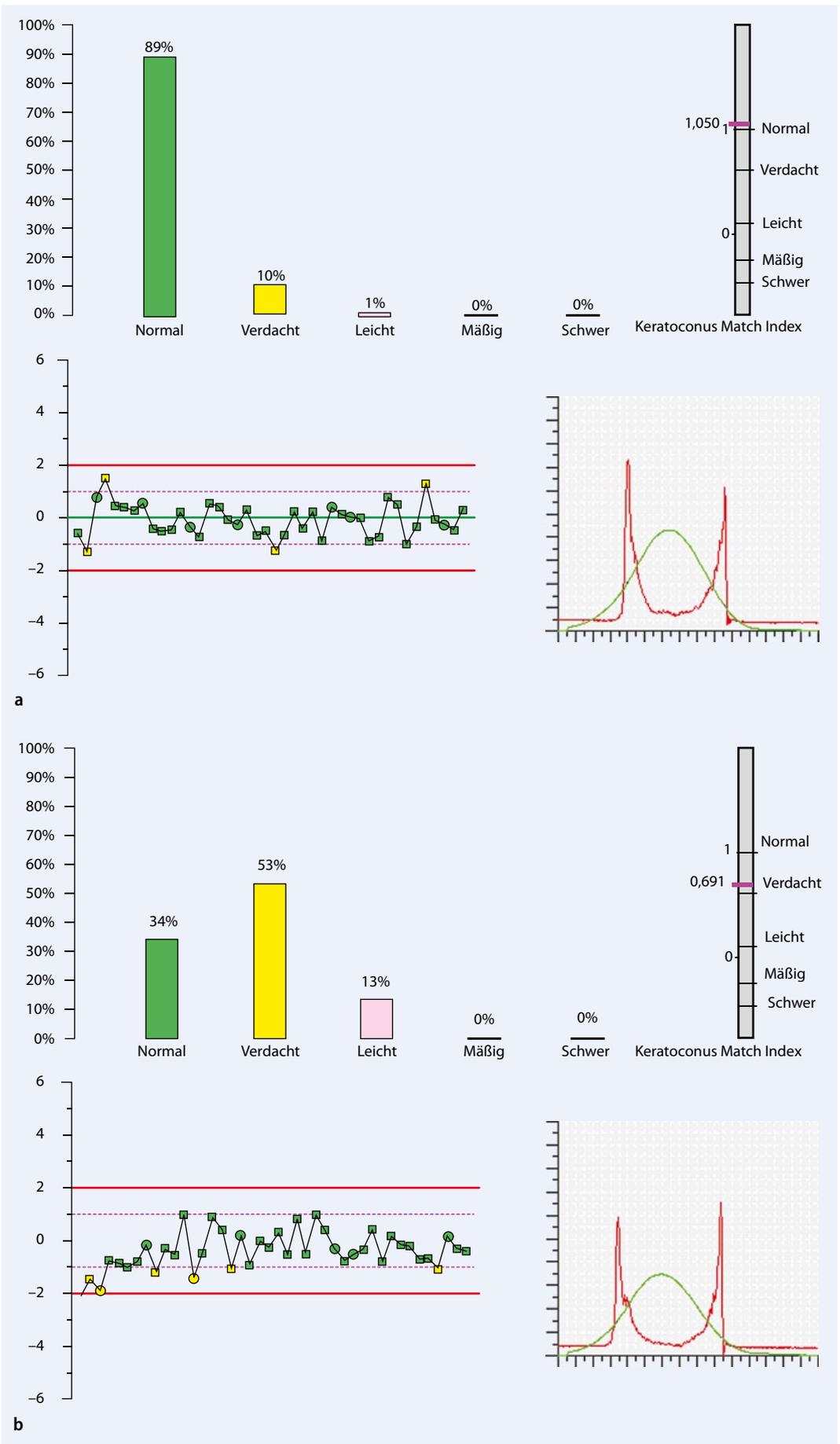


Abb. 3 ◀ Messung mit dem Ocular Response Analyzer. **a** Keratokonius-Match-Index und Keratokonius-Match-Probabilities bei einer normalen Hornhaut. **b** Keratokonius-Match-Index und Keratokonius-Match-Probabilities bei einer Hornhaut mit Forme-fruste-Keratokonius.

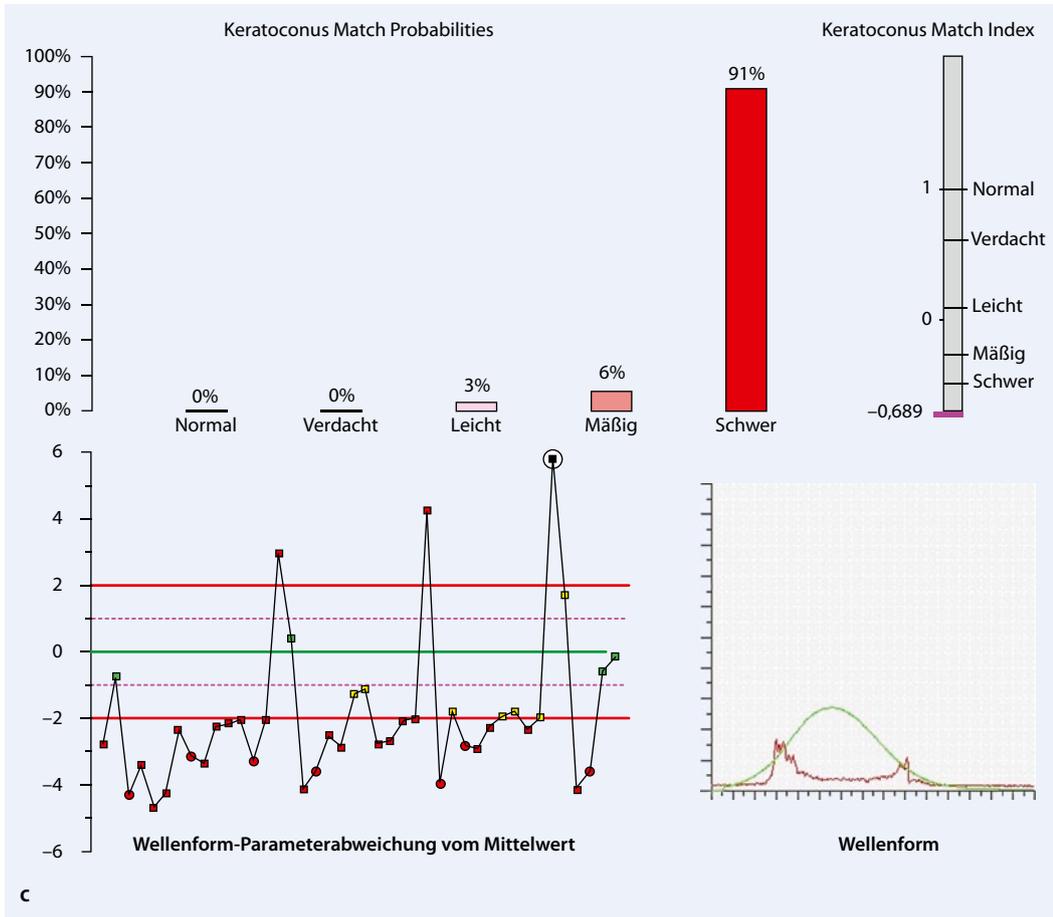


Abb. 3 ◀ (Fortsetzung)
 c Keratokonuss-Match-Index und Keratokonuss-Match-Probabilities bei einer Hornhaut mit fortgeschrittenem Keratokonus

Softwareprogramm ORA 3.01 ermöglicht eine biomechanische Klassifizierung des Keratokonus durch Wellenformanalyse des ORA-Signals. Diese Signalanalyse umfasst die Auswertung der einzelnen Signalparameter, die eine starke Differenzierungsfähigkeit zwischen der normalen Hornhaut und der Hornhaut mit Keratokonus aufweisen. Diesem Einstufungssystem zufolge entspricht der Wert $1,0 \pm 0,37$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) der normalen Hornhaut, und der Wert $-0,46 \pm 0,32$ entspricht dem fortgeschrittenen Keratokonus. Dazwischen liegen die Werte, die die verschiedenen Schweregrade des Keratokonus charakterisieren ($-0,25 \pm 0,35$ für den moderaten Keratokonus, $+0,11 \pm 0,43$ für den milden Keratokonus und $+0,62 \pm 0,37$ für den Forme-fruste-Keratokonuss). Diese Indizes werden als Keratokonuss-Match-Index (KMI) bezeichnet, und sie werden auch prozentual dargestellt; dadurch entstehen die Keratokonuss-Match-Probabilities (KMP), die auf die Wahrscheinlichkeit der Kera-

tokonussdiagnose für jeden Schweregrad hinweisen (▣ **Abb. 3**). Die Entwicklung dieser biomechanischen Einstufung des Keratokonus basiert auf der Datenanalyse von Patienten mit Keratokonus bei verschiedenen internationalen Zentren („data bank analysis“). Unsere Arbeitsgruppe hat sich mit der Validierung dieser Indizes intensiv beschäftigt und konnte eine hohe Sensitivität sowie eine hohe Spezifität des KMI und KMP in der Diagnostik des Keratokonus und insbesondere in der Detektion des Forme-fruste-Keratokonuss nachweisen [29].

Fazit für die Praxis

- Das biomechanische Verhalten der Hornhaut verändert sich drastisch beim Keratokonus.
- Heutzutage steht eine hochmoderne Technologie zur Verfügung, die eine akribische In-vivo-Evaluierung der kornealen Biomechanik gewährleistet und mittels computerassistierter Ana-

lyse die Aufdeckung feiner biomechanischer Abweichungen im Frühstadium der Erkrankung ermöglicht.

- Die Mitberücksichtigung des biomechanischen Zustandes der Hornhaut mittels einer validierten Methode während der präoperativen Evaluierung in der refraktiven Hornhautchirurgie könnte sich ebenfalls als sehr entscheidend für die Gewährleistung einer maximalen Sicherheit, z. B. zur Vermeidung einer iatrogenen Keratektasie nach LASIK, erweisen.
- Die aktuelle Technologie zur Untersuchung der biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut in vivo kann die klassischen topographischen/tomographischen Messmethoden zur Erkennung des Keratokonus nicht ersetzen. KMI z. B. extrahiert die biomechanische Information aus der ORA-Wellenform und übertrifft an Aussagekraft die CH und den CRF allein. Von daher stellt KMI/KMP eine wertvolle zusätzliche diagnostische Mög-

lichkeit zur Früherkennung des Keratokonus dar, aber reicht nicht als alleinige diagnostische Methode zur Diagnosestellung aus.

- Die Entwicklung hybridischer diagnostischer Modalitäten, die sowohl biomechanische als auch topographische Daten integrieren, wäre der nächste große Schritt in der Evolution der Keratokonusfrühdagnostik.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Z. Gatziofufas

Klinik für Augenheilkunde,
Universitätsklinikum Genf HUG
Rue Alcide-Jentzer 22, 1211 Genf
Schweiz
zisisg@hotmail.com

Einhaltung der ethischen Richtlinien

Interessenkonflikt. Z. Gatziofufas und B. Seitz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Rabinowitz YS (1998) Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 42:297–319
- Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA (1986) A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 101:267–273
- Grünauer-Kloevekom C, Duncker GI (2006) Keratoconus: epidemiology, risk factors and diagnosis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 223:493–502 (Review)
- Redmond KB (1968) The role of heredity in keratoconus. *Trans Ophthalmol Soc Aust* 27:52–54
- Nielsen K, Hjortdal J, Pihlmann M, Corydon TJ (2013) Update on the keratoconus genetics. *Acta Ophthalmol* 91:106–113
- Seitz B, Behrens A, Langenbucher A (1997) Corneal topography. *Curr Opin Ophthalmol* 8:8–24 (Review)
- Belin MW, Khachikian SS (2009) An introduction to understanding elevation-based topography: how elevation data are displayed – a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 37:14–29 (Review)
- Ruberti JW, Roy AS, Roberts CJ (2011) Corneal biomechanics and biomaterials. *Annu Rev Biomed Eng* 13:269–295
- Hayes S, Khan S, Boote C et al (2012) Depth profile study of abnormal collagen orientation in keratoconus corneas. *Arch Ophthalmol* 130:251–252
- MEEK KM, Tuft SJ, Huang Y et al (2005) Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:1948–1956
- Akhtar S, Bron AJ, Salvi SM et al (2008) Ultrastructural analysis of collagen fibrils and proteoglycans in keratoconus. *Acta Ophthalmol* 86:764–772
- Kenney MC, Chwa M, Atilano SR et al (2005) Increased levels of catalase and cathepsin V/L2 but decreased TIMP-1 in keratoconus corneas: evidence that oxidative stress plays a role in this disorder. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46(3):823–832
- Zhou L, Sawaguchi S, Twining SS et al (1998) Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39:1117–1124
- Mackiewicz Z, Määttä M, Stenman M et al (2006) Collagenolytic proteinases in keratoconus. *Cornea* 25:603–610
- Ambekar R, Toussaint KC Jr, Wagoner Johnson A (2011) The effect of keratoconus on the structural, mechanical, and optical properties of the cornea. *J Mech Behav Biomed Mater* 4:223–236 (Review)
- Terai N, Raikup F, Haustein M et al (2012) Identification of biomechanical properties of the cornea: the ocular response analyzer. *Curr Eye Res* 37:553–562
- Spörl E, Terai N, Haustein M et al (2009) Biomechanical condition of the cornea as a new indicator for pathological and structural changes. *Ophthalmology* 116:512–520
- Bayer A, Sahin A, Hürmeriç V, Ozge G (2010) Intraocular pressure values obtained by ocular response analyzer, dynamic contour tonometry, and goldmann tonometry in keratoconic corneas. *J Glaucoma* 19:540–545
- Hon Y, Lam AK (2013) Corneal deformation measurement using Scheimpflug noncontact tonometry. *Optom Vis Sci* 90:1–8
- Hong J, Xu J, Wei A et al (2013) A new tonometer – the Corvis ST tonometer: clinical comparison with noncontact and Goldmann applanation tonometers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54:659–665
- Luce D (2005) Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg* 31:156–162
- Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R et al (2007) Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48:3026–3031
- Fontes BM, Ambrósio R Jr, Jardim D et al (2010) Corneal biomechanical metrics and anterior segment parameters in mild keratoconus. *Ophthalmology* 117:673–679
- Piñero DP, Alio JL, Barraquer RI et al (2010) Corneal biomechanics, refraction, and corneal aberrometry in keratoconus: an integrated study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:1948–1955
- Schweitzer C, Roberts CJ, Mahmoud AM et al (2010) Screening of forme fruste keratoconus with the ocular response analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:2403–2410
- Touboul D, Bénard A, Mahmoud AM et al (2011) Early biomechanical keratoconus pattern measured with an ocular response analyzer: curve analysis. *J Cataract Refract Surg* 37:2144–2150
- Fontes BM, Ambrósio R Jr, Velarde GC, Nosé W (2010) Ability of corneal biomechanical metrics and anterior segment data in the differentiation of keratoconus and healthy corneas. *Arq Bras Oftalmol* 73:333–337
- Saad A, Lteif Y, Azan E, Gatineau D (2010) Biomechanical properties of keratoconus suspect eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:2912–2916
- Labiris G, Gatziofufas Z, Sideroudi H et al (2013) Biomechanical diagnosis of keratoconus. Evaluation of the Keratoconus Match Index and the Keratoconus Match Probability. *Acta Ophthalmol* 91(4):258–262



Kommentieren Sie diesen Beitrag auf springermedizin.de

► Geben Sie hierzu den Beitragstitel in die Suche ein und nutzen Sie anschließend die Kommentarfunktion am Beitragsende.