

Gerätegestützte Diagnostikverfahren des Keratokonus im Vergleich*

A Comparison of Device-Based Diagnostic Methods for Keratoconus

Autoren

L. Müßig¹, E. Zemova², J. Pattmüller², B. Seitz², T. Eppig¹, N. Szentmáry², A. Langenbacher¹

Institute

¹ Institut für Experimentelle Ophthalmologie, Universität des Saarlandes, Homburg (Saar)

² Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg (Saar)

Schlüsselwörter

- Kornea
- Keratokonus
- Screening

Key words

- cornea
- keratoconus
- screening

Zusammenfassung



Hintergrund: Durch die moderne gerätegestützte Diagnostik des Keratokonus mittels Videotopografie, Tomografie und Messung der biomechanischen Eigenschaften der Kornea wird eine Vielzahl an Parametern und Indizes als Ergebnis der Untersuchung erhalten. In dieser Studie wurden die Indizes verschiedener Geräte in Bezug auf ihre Spezifität und Sensitivität in der Keratokonusdiagnostik sowie auf ihre Trennschärfe zwischen gesunden und an Keratokonus erkrankten Augen verglichen.

Patienten und Methoden: In diese prospektive Studie wurden 93 Augen von Keratokonuspatienten sowie 107 Augen von Normalprobanden (Kontrollgruppe) eingeschlossen. Die Keratokonusgruppe bestand zu 85% aus männlichen Patienten, in der Kontrollgruppe war die Geschlechterverteilung ausgeglichen. Das Alter lag bei 35 ± 12 Jahren in der Keratokonusgruppe und bei 27 ± 7 Jahren in der Kontrollgruppe. Ausschlusskriterien bei beiden Gruppen waren: vorangegangene operative Eingriffe am Auge, insbesondere eine Crosslinking-Therapie, Glaukome, Uveitis oder andere entzündliche Erkrankungen des Auges. Aus der Kontrollgruppe wurden zusätzlich alle Patienten mit einer Schilddrüsenerkrankung ausgeschlossen. Alle Augen wurden mit dem TMS-5-Topografiesystem, der Pentacam und dem Ocular Response Analyzer (ORA) untersucht. Anhand von Receiver-Operator-Charakteristiken (ROC) wurde die Güte verschiedener Keratokonusindizes ermittelt und mit der Fläche unter der Kurve (AUC) bewertet.

Ergebnisse: Für alle erhobenen Parameter ergaben sich statistisch hochsignifikante Unterschiede zwischen der Keratokonus- und der Kontrollgruppe ($p \leq 0,0001$). Der Surface Asymmetry Index (SAI) und der Keratoconus Severity Index (KSI) des TMS ergaben gute Erkennungsraten (Mittelwert Keratokonusgruppe/Mittelwert Kontrollgruppe/ROC-Wert): SAI (2,43/0,36/0,969),

Abstract



Purpose: Due to the modern device-assisted diagnosis of keratoconus by topography, tomography and biomechanical properties of the cornea, a large number of parameters and indices are obtained as a result of clinical examinations. The aim of the present study was to investigate how modern screening methods support the diagnosis of keratoconus.

Patients and Methods: In this prospective study, 93 eyes of 93 keratoconus patients and 107 eyes of 107 healthy subjects (control group) were included. The keratoconus group contained 85% males, whereas the distribution in the control group was balanced. The mean age was 35 ± 12 years in the keratoconus group and 27 ± 7 years in the control group. Exclusion criteria for both groups were previous eye surgery, cross-linking therapy, glaucoma, uveitis or other inflammatory diseases of the eye. All patients with a thyroid disorder were also excluded from the control group. All eyes were examined using the TMS-5 topographer, Pentacam and Ocular Response Analyzer (ORA). Based on receiver operator characteristics (ROC), the performance of various keratoconus indices was determined by means of the area under the curve (AUC).

Results: All parameters showed statistically highly significant differences between the keratoconus and control group ($p \leq 0,0001$). The Surface Asymmetry Index (SAI) and the Keratoconus Severity Index (KSI) of TMS performed well with (mean value keratoconus group/mean value control group/AUC) SAI (2.43/0.36/0.969) and KSI (50.87/0.37/0.912). Pentacam parameters Index of Surface Variance (ISV) and Topographic Keratoconus Classification (TKC) were comparable to

* Die vorliegende Studie wurde auf dem Kongress der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft 2013 als Poster präsentiert.

eingereicht 21.2.2014
akzeptiert 5.5.2014

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1368599>
Online-publiziert 15.7.2014
Klin Monatsbl Augenheilkd 2014; 231: 1215–1223 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0023-2165

Korrespondenzadresse

Dr. Timo Eppig
Institut für Experimentelle Ophthalmologie
Universität des Saarlandes
Kirrberger Straße 100,
Gebäude 22
66424 Homburg
Tel.: + 49/(0)68 41/12 12 42
Fax: + 49/(0)68 41/12 12 41
timo.eppig@uks.eu

KSI (50,87/0,37/0,912). Die Messwerte der Pentacam-Parameter Index of Surface Variance (ISV) und topografische Keratokonusklassifikation (TKC) waren mit Erkennungsraten von ISV (90,05/15,77/0,969), TKC (2,23/0,00/0,940) nahezu vergleichbar. Die ORA-Parameter korneale Hysterese (CH), korneale Steifigkeit (CRF) und Keratoconus Match Index (KMI) zeigen mit: CH (8,22/11,48/0,947), CRF (7,25/11,20/0,951), KMI (0,31/1,05/0,909) geringfügig schlechtere Erkennungsraten.

Schlussfolgerung: In dieser Studie wurde ein Keratokonus mittels tomografischer und topografischer Diagnostik sicherer erkannt als durch die Beurteilung der biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut. So zeigten SAI und KSI (TMS) sowie die TKC und ISV (Pentacam) verbesserte Erkennungsraten als der KMI (ORA). Allerdings ist ein Parameter allein nicht aussagekräftig genug zur Diagnostik des Keratokonus.

Einleitung

Ein Keratokonus ist eine pathologische, nicht entzündliche Veränderung der Kornea. Diese ist durch eine progrediente, zumeist inferior oder inferotemporal gelegene Hornhautstromaverdünnung gekennzeichnet, die mit einer kegelförmigen Vorwölbung der Hornhaut verbunden ist. Der Keratokonus tritt prinzipiell bilateral auf, beginnt i. d. R. einseitig und betrifft auch das Partnerauge [1]. Mit einer Inzidenz von 1 : 2000 in der Normalbevölkerung manifestiert sich die Krankheit zwischen dem 2. und 3. Lebensjahrzehnt, beginnt jedoch häufig schon in der Pubertät [1–3]. Die Patienten fallen oft erstmals durch eine fortschreitende Myopisierung, einen schlecht korrigierbaren Visus, einen progredienten irregulären Astigmatismus oder eine zunehmende Kontaktlinsenunverträglichkeit auf [2].

Zur modernen gerätegestützten Diagnostik des Keratokonus gehört die Videotopografie der Hornhautvorderfläche sowie die Tomografie der Hornhaut (Topografie der Rückfläche und Pachymetrie) und die Messung der biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut. Als ein etabliertes Gerät zur Keratokonusdiagnostik im klinischen Alltag ist das Topographic Modelling System (TMS) anzuführen, das auf der placidobasierten computerisierten Hornhauttopografie aufbaut [4, 5]. Ebenfalls klinisch etabliert hat sich die Pentacam, die auf der Basis der Projektion eines Lichtspalts die diffuse Volumenstreuung der Hornhaut und der Strukturen des vorderen Augenabschnitts erfasst. Dieses Verfahren erlaubt eine Analyse der gesamten Kornea mit Topografie, Pachymetrie, Analyse der Rückfläche sowie eine Analyse der Vorderkammer. Einen nicht bildgebenden Ansatz verfolgt der Ocular Response Analyzer (ORA) zur Messung der biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut. Unter der Annahme, dass die Hornhaut viskoelastisch ist, wird ihr Deformationsverhalten analysiert und in einem Biokorneogramm dargestellt.

Bei jedem dieser Geräte wird eine Vielzahl an Parametern und Indizes als Ergebnis der Untersuchung ausgegeben. Ziel der vorliegenden Studie war es, zu überprüfen, inwiefern etablierte und neue Diagnosegeräte mit ihren implementierten Maßzahlen zur Erkennung und Klassifikation des Keratokonus (sog. Keratokonusindizes) empfindlich und spezifisch zur Diagnose eines Keratokonus sind. Zusätzlich wurde untersucht, welche Kenngrößen die größte Trennschärfe zwischen Gesunden und Augen mit Keratokonus erlauben.

TMS parameters with ISV (90.05/15.77/0.969), TKC (2.23/0.00/0.940). ORA indices Corneal Hysteresis (CH), Corneal Resistance Factor (CRF) and Keratoconus Match Index (KMI) showed slightly poorer performance with CH (8.22/11.48/0.909), CRF (7.25/11.20/0.951), KMI (0.31/1.05/0.909).

Conclusion: In this study, tomography and topography was more reliable in diagnosing keratoconus than evaluating the biomechanical properties of the cornea. SAI and KSI (TMS) as well as TKC and ISV (Pentacam) showed improved recognition rates compared to the KMI (ORA). However, individual parameters alone are not sufficient for the diagnosis of keratoconus.

Patienten und Methoden

In diese prospektive Studie wurden 93 Augen von Keratokonuspatienten sowie 107 Augen von Normalprobanden (Kontrollgruppe) eingeschlossen. Das Vorliegen eines Keratokonus wurde anhand des spaltlampenmikroskopischen und des topografischen Befunds gestellt. Bei den Keratokonuspatienten wurde das Auge ausgewählt, das die geringere Ausprägung des Keratokonus aufwies. Bei gleichem Keratokonusstadium der Augen wie auch bei der Kontrollgruppe wurde standardmäßig das rechte Auge ausgewählt. Ausschlusskriterien bei beiden Gruppen waren: vorangegangene operative Eingriffe am Auge, insbesondere eine Cross-linking-Therapie, Glaukom, Uveitis oder andere entzündliche Erkrankungen des Auges. Aus der Kontrollgruppe wurden zusätzlich alle Patienten mit einer Schilddrüsenerkrankung ausgeschlossen. Alle eingeschlossenen Augen wurden mit dem TMS-5-Topographiesystem (Tomey Corp., Nagoya, Japan), der Pentacam (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) und dem ORA (Reichert, Depew, NY, USA) untersucht.

Untersuchungsmethoden

TMS-5

Das TMS-5 vereint 2 Messprinzipien: die placidobasierte Hornhauttopografie und die Spaltlichtmethode zur Vermessung der vorderen Augenkammer. In dieser Studie wurden lediglich Daten aus der Hornhauttopografie verwendet. Unter der Hornhauttopografie wird ein Verfahren verstanden, bei dem ein beleuchtetes Muster auf die Hornhaut projiziert wird. Der präkorneal aufliegende Tränenfilm reflektiert das Muster direkt in eine CCD-Kamera (CCD: charge coupled device). Die Bilder werden durch den Vergleich mit Kalibrierkörpern computergestützt analysiert. Ausgehend von einem Referenzpunkt, zumeist die Reflexion des Fixationslichts, kann die Position jedes Punktes des Bildes mathematisch bestimmt werden. Die erhaltenen Rohdaten werden in topografische Informationen umgerechnet und als farbkodierte Höhen- oder Krümmungs-/Breckkraftkarte sowie in Form verschiedener statistischer Indizes dargestellt. Diese Indizes quantifizieren jeweils ein bestimmtes Charakteristikum der Hornhaut. Hierdurch wird der Vergleich von Hornhauttopografien verschiedener Augen objektiviert und erleichtert (Abb. 1). Für diese Studie wichtige Skalengrößen sind der Surface Asymmetry Index (SAI), der Surface Regularity Index (SRI) und der Irregular Astigmatism Index (IAI). In der Statistik bezeichnet man Variablen, welchen nur ein Zahlenwert zugeordnet ist, als Skalenwerte. Der SAI misst die Unterschiede in der kornealen Brechkraft über der

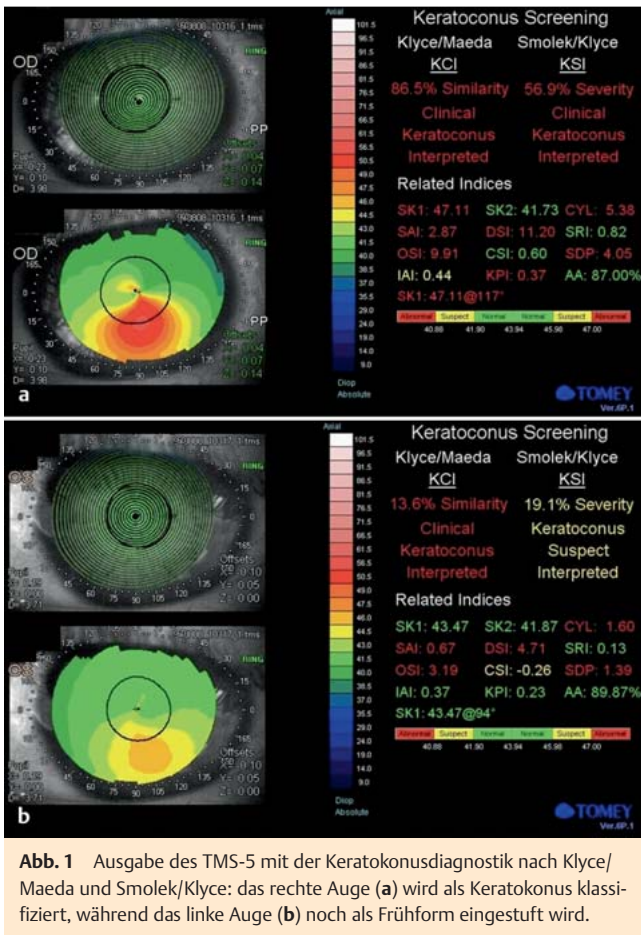


Abb. 1 Ausgabe des TMS-5 mit der Keratokonusdiagnostik nach Klyce/Maeda und Smolek/Klyce: das rechte Auge (a) wird als Keratokonus klassifiziert, während das linke Auge (b) noch als Frühform eingestuft wird.

Hornhautoberfläche. Bei Keratokonus nimmt er häufig abnorm hohe Werte an [6–8]. Der SRI ist ein Maß für die lokalen Schwankungen der zentralen kornealen Brechkraft. Hornhautirregularitäten über der Pupillenöffnung führen zu einer Verschlechterung der Sehschärfe und erhöhten SRI-Werten. Der IAI stellt die durchschnittliche Summe der Brechkraftunterschiede zwischen den Ringen entlang der Meridiane für die analysierte korneale Oberfläche dar. Der IAI steigt mit dem irregulären Astigmatismus an [7]. Die 3 oben erläuterten Parameter detektieren einen Keratokonus aufgrund von Asymmetrien in den Brechkraftkarten. Zur Unterstützung und Quantifizierung der topografischen Keratokonusdiagnose wurden spezielle Hornhautindizes und Detektionsprogramme entwickelt. Zu erwähnen sind hier die kategorialen Indizes: der Keratokonus Index (KCI), der Keratokonus Severity Index (KSI), sowie der Keratokonus Prediction Index (KPI). Von Kategorialwerten spricht man, wenn Variablen mehrere Ausprägungsformen aufweisen und aus der Einteilung in Kategorien mit natürlicher (ordinalskaliert) oder ohne (nominalskaliert) Rangordnung gebildet werden. Der KCI prognostiziert einen Keratokonus anhand bestimmter Keratokonusmuster und gibt diese Abschätzung in 2 Gruppen wieder: 0–4% (keine keratokonusähnlichen Muster) und 5–95% (keratokonusähnliche Topografie). Der KSI wird über ein neuronales Netzwerk und einen Entscheidungsbaum bestimmt. Im Unterschied zum KCI, kann der KSI zur Verlaufskontrolle bei Keratokonus dienen. Bei Erreichen eines KSI von 0,15 wird ein Keratokonusverdacht ausgesprochen, ein klinischer Keratokonus liegt bei einem Wert von

Tab. 1 Grenzwerte der TMS-Parameter gemäß Angabe der Gerätesoftware.

TMS Parameter	normal bis	pathologisch ab
Surface Asymmetry Index (SAI)	0,42	0,5
Surface Regularity Index (SRI)	1,01	1,97
Irregular Astigmatism Index (IAI)	0,44	0,49
Keratokonus Prediction Index (KPI)	0,23	0,3

Tab. 2 Grenzwerte der Indizes nach dem Gerätehandbuch der Oculus Pentacam [9].

Index	gelb (abnormal)	rot (pathologisch)
Index of Surface Variance (ISV)	≥ 37	≥ 41
Center Keratokonus Index (CKI)	≥ 1,03	≥ 1,03
Keratokonus Index (KI)	> 1,07	> 1,07

≥ 0,30 vor [9]. Den Keratokonus Prediction Index (KPI) erhält man aus der Diskriminanzanalyse der statistischen Indizes. In der TMS-Software sind für die Parameter Grenzwerte festgelegt und in normal und pathologisch eingestuft (☛ Tab. 1). Werte dazwischen gelten als verdächtig.

Pentacam

Bei der Pentacam erhält man als Ergebnis der Messung eine Reihe von Darstellungsmöglichkeiten mit farbigen Topografiearten und statistischen Indizes. Für diese Studie wurden die topometrische Darstellung mit den folgenden Indizes verwendet: Index of Surface Variance (ISV), topografische Keratokonusklassifikation (TKC), Center Keratokonus Index (CKI) und Keratokonus Index (KI) (☛ Abb. 2). Der ISV beschreibt die Abweichung der einzelnen Hornhautradien um den Mittelwert. Bei Unregelmäßigkeiten der Hornhaut, wie Keratokonus, Narben etc., ist der Parameter erhöht [10]. Der CKI ist ein Parameter zur Diagnostik des zentralen Keratokonus. Der KI zeigt speziell bei Keratokonus erhöhte Werte an. Wie sich die 3 Indizes im Einzelnen zusammensetzen und berechnen, ist nicht dokumentiert und daher nur dem Hersteller bekannt. Der TKC basiert auf der topografischen Analyse der Hornhautvorderfläche und ist an die klinische Einteilung nach Amsler/Muckenhirn angelehnt. In die Berechnung des TKC gehen u. a. die oben beschriebenen Parameter ISV und KI ein. Die Werte der Pentacam-Indizes ISV, CKI und KI werden in dem Auswerteprogramm mit einer gesunden Referenzgruppe verglichen und je nach Abweichung von dieser weiß (SD < 2,5), gelb (SD 2,5–3) oder rot (SD > 3) angezeigt. In ☛ Tab. 2 sind die laut Gerätehandbuch geltenden Grenzwerte für die Parameter aufgeführt [10].

Ocular Response Analyzer

Der Ocular Response Analyzer basiert auf dem Prinzip eines Pneumotonometers (Luftdrucktonometer). Durch den auf die Kornea einwirkenden Druck des Luftstoßes wird diese eingedellt. Beim Nachlassen der Krafteinwirkung geht die Hornhaut langsam wieder zurück in ihre Ausgangsposition. Bei der Impression sowie auch bei der Relaxation ist die Kornea für einen kurzen Moment plan. Dieser Prozess wird bidirektionale Applanation genannt [11, 12]. Der zeitliche Verlauf sowie das Ausmaß der Verformung der Hornhaut wird durch das elektrooptische Messgerät mittels Infrarotlicht gemessen. Die gesammelten Informationen über die Stärke des Luftstoßes und die Verformung werden auto-

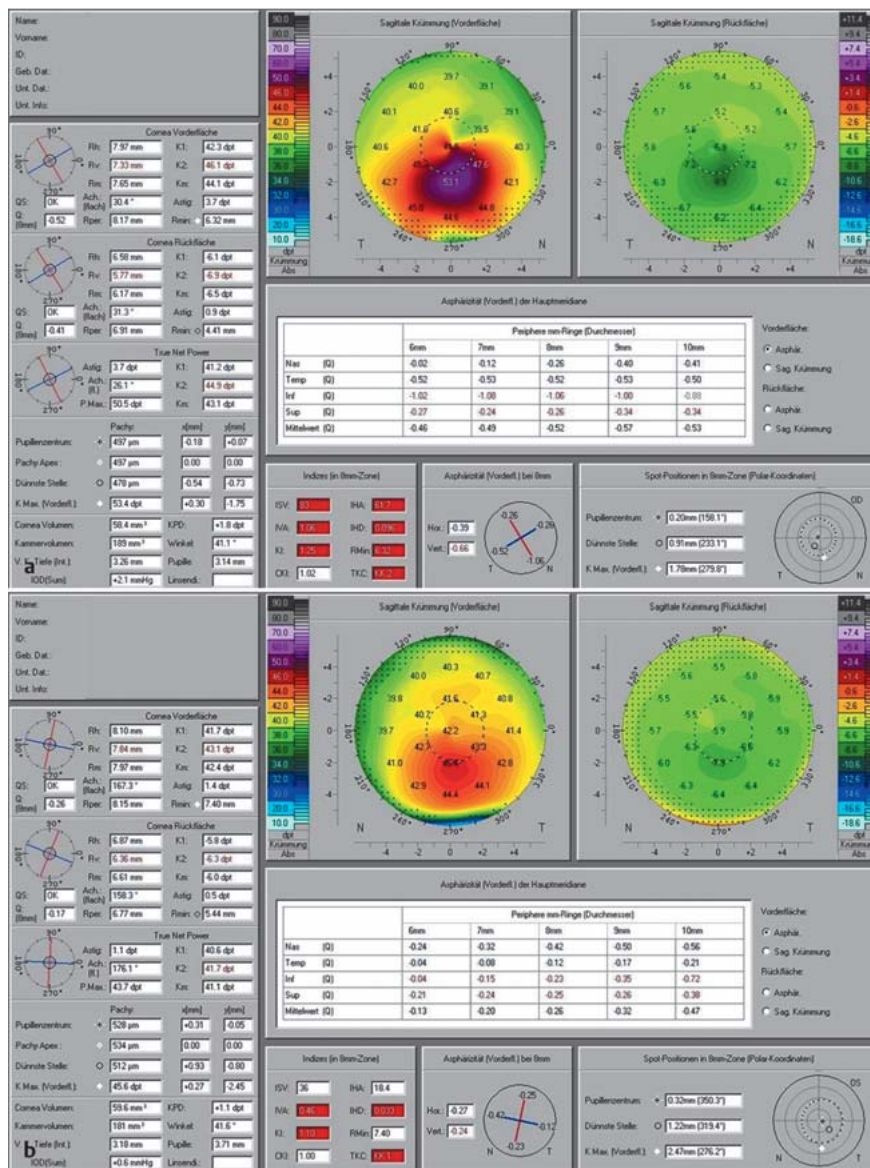


Abb. 2 Ausgabe der Pentacam mit dem Auswerteprogramm „topometrisch“: **a** das an Keratokonius (Grad 2) erkrankte rechte Auge, **b** das linke Auge mit beginnendem Keratokonius (Grad 1).

matisch analysiert und in Form eines Biokorneogramms dargestellt (Abb. 3a, b) [11]. Aufgrund des Deformationsverhaltens der viskoelastischen Hornhaut muss für die Applanation der Hornhaut bei Relaxation ein geringerer Druck aufgewendet werden als bei der Impression der Kornea [11, 13]. Die Differenz der Applanationsdrücke ergibt den Parameter korneale Hysterese (corneal hysteresis, CH) [11]. Ein weiterer Parameter, der aus dieser Untersuchung berechnet werden kann, ist die korneale Steifigkeit (corneal resistance factor, CRF) [14]. Der CRF beschreibt die allgemeine Steifigkeit der Kornea unter Berücksichtigung ihrer viskosen und elastischen Eigenschaften [13, 15]. Der CRF korreliert signifikant mit der zentralen Hornhautdicke (central corneal thickness, CCT) und der Applanationstonometrie nach Goldmann [16].

Augen mit bestimmten Erkrankungen, wie Keratokonius, ergeben ähnliche Biokorneogramme [4, 13]. Ein Softwarefeature des ORA vergleicht das Biokorneogramm mit denen verschiedener Keratokoniusausprägungen (verdächtig, mild, moderat und stark) sowie Gesunder. Der Keratokonius Match Index (KMI) zeigt auf einer Skala von 0 (starker Keratokonius) bis ≥ 1 (gesund) an, mit welcher Ausprägung das Biokorneogramm am meisten Ähnlichkeiten hat.

Die Keratokonius Match Probabilities (KMP) geben in einem Balkendiagramm die Ähnlichkeit des Biokorneogramms zu denen der Keratokoniuspopulationen sowie der Gesunden (Normalen) in Prozent wieder (Abb. 3c, d) [4, 13, 17, 18].

Statistische Auswertung

Zur Erfassung der Daten und Auswertung wurde eine relationale Datenbank (Microsoft Access) entworfen, in welche die erhobenen Daten eingegeben wurden. Die statistische Aufarbeitung wurde mittels IBM SPSS Version 19 auf Basis der zuvor angelegten Datenbank durchgeführt. Es wurde die Spezifität und Sensitivität verschiedener skalarer Keratokoniusindizes anhand von Receiver-Operator-Charakteristiken (ROC) ermittelt. Anhand der Area under the Curve (AUC) wurde die Testgenauigkeit der Parameter bestimmt. Um Vergleiche zwischen der Keratokonius- und der Kontrollgruppe anzustellen, wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Hierbei wurde das statistische Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ gesetzt.

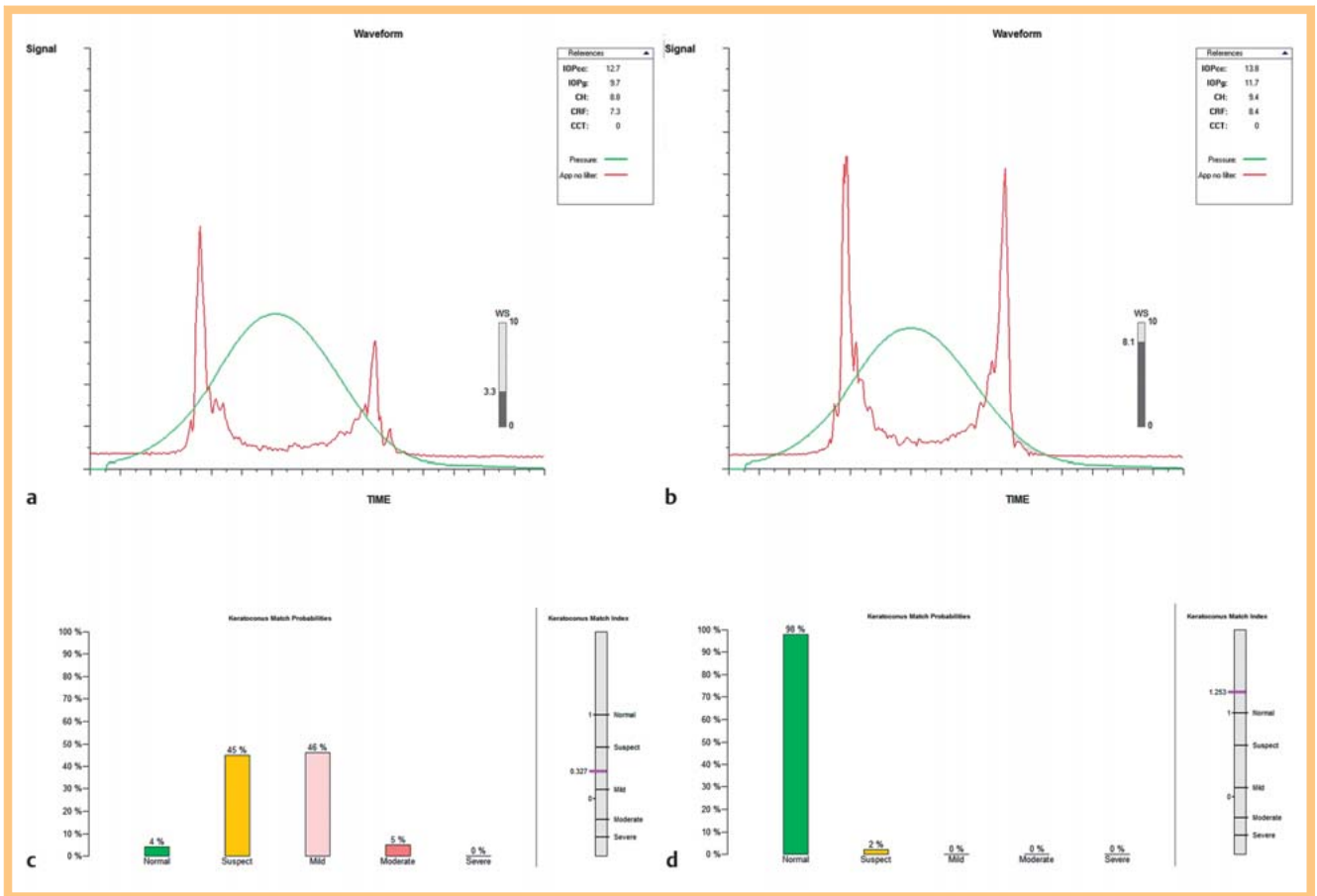


Abb. 3 Ausgabe des Ocular Response Analyzers mit dem Biokorneogramm (a und b), sowie dem in einem Balkendiagramm dargestellten Parameter „Keratoconus Match Probability (KMP)“ (c und d) und dem auf einer Skala

aufgetragenen Keratoconus Match Index (KMI) (rechts in c und d). Die linke Spalte (a und c) zeigt die Messung des an Keratoconus erkrankten Auges, die rechte Spalte (b und d) die der Keratokonussfrühform.

Ergebnisse

In **Tab. 3** sind die demografischen Daten, die zentrale Hornhautkrümmung (Km in dpt) und der Astigmatismus (dpt) des Studienkollektivs dargestellt. In die Keratokonusgruppe wurden 79 Männer und 14 Frauen eingeschlossen. In der Kontrollgruppe ist die Geschlechterverteilung nahezu ausgeglichen (52 Männer, 55 Frauen). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Keratokonusgruppe und der Kontrollgruppe ergeben sich u.a. bei der Geschlechterverteilung, dem Km und dem Astigmatismus. Die Keratokonusgruppe weist eine erhöhte Hornhautbrechkraft sowie einen erhöhten Astigmatismus im Vergleich zur Kontrollgruppe auf ($p < 0,0001$, **Tab. 3**).

Die erhobenen Werte für die Parameter und die Indizes der 3 Geräte sind für beide Gruppen in den **Tab. 4, 5** und **6** zusammengefasst. Zwischen den Keratokonusaugen und den normalen Augen ergeben sich statistisch hochsignifikante Unterschiede (p -Wert $< 0,001$) für alle erhobenen Parameter.

In der Keratokonusgruppe beträgt der Mittelwert des SAI 2,43 und in der Kontrollgruppe 0,36. Der in der Keratokonusgruppe erhobene SRI-Mittelwert von 1,03 kann nach Angaben der Gerätesoftware als Keratokonusverdacht eingestuft werden. Der IA der Keratokonusgruppe liegt bei 0,53 und damit nach der Einteilung im pathologischen Bereich. Der Mittelwert des KPI der Keratokonusgruppe liegt bei 0,92 und der der Kontrollgruppe bei 0,21.

Tab. 3 Demografische Daten der beiden getesteten Gruppen.

	Keratokonusgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Anzahl der Probanden	93	107	–
Geschlecht			
männlich	79 (84,9%)	52 (48,6%)	–
weiblich	14 (15,1%)	55 (51,4%)	–
Alter (MW ± SD)	35 ± 11,9	27 ± 6,9	<0,0001
Km (MW)	46,97 dpt	43,13 dpt	<0,0001
Astigmatismus (MW)	4,57 dpt	1,40 dpt	<0,0001

Km = zentrale Hornhautkrümmung, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Die erhobenen Mittelwerte der Pentacam-Parameter ISV mit 90,05, CKI bei 1,06 und KI mit 1,23 der Keratokonusgruppe liegen nach den Grenzwertangaben des Herstellers im roten, pathologischen Bereich. Die Werte der Kontrollgruppe (ISV 15,77, CKI 1,01, KI 1,02) hingegen im normalen Bereich.

Der KMI des ORA erzielt in der Keratokonusgruppe einen Mittelwert von 0,31 und tendiert somit in Richtung Keratokonus (KMI $\leq 0,5$, Keratokonusverdacht = 0,5). In der Kontrollgruppe erreicht der KMI gesunde Werte (KMI ≥ 1) mit im Mittel 1,05. Die CH und der CRF nehmen bei den von Keratokonus betroffenen Augen (CH 8,22, CRF 7,25 in der Keratokonusgruppe) niedrigere Werte im Vergleich zu den gesunden Augen (CH 11,48, CRF 11,20 in der Kontrollgruppe) an.

Tab. 4 Werte der TMS-Parameter mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und p-Wert für die Keratokonusgruppe sowie für die Kontrollgruppe.

TMS-Parameter	Keratokonussgruppe		Kontrollgruppe		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
Surface Asymmetry Index (SAI)	2,43	1,48	0,36	0,17	< 0,0001
Surface Regularity Index (SRI)	1,03	0,68	0,12	0,13	< 0,0001
Irregular Astigmatism Index (IAI)	0,53	0,19	0,34	0,05	< 0,0001
Keratoconus Index (KCI, Klyce/Maeda)	53,06	38,97	0,22	2,20	< 0,0001
Keratoconus Severity Index (KSI, Smolek/Klyce)	50,87	30,80	0,37	2,50	< 0,0001
Keratoconus Prediction Index (KPI)	0,92	5,33	0,21	0,02	< 0,0001

Tab. 5 Werte der Pentacam-Indizes mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und p-Wert für die Keratokonusgruppe sowie für die Kontrollgruppe.

Pentacam-Indizes	Keratokonussgruppe		Kontrollgruppe		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
topografische Keratokonusklassifikation (TKC)	2,23	1,13	0,00	0,00	< 0,0001
Index of Surface Variance (ISV)	90,05	49,12	15,77	5,91	< 0,0001
Center Keratoconus Index (CKI)	1,06	0,07	1,01	0,01	< 0,0001
Keratoconus Index (KI)	1,23	0,16	1,02	0,02	< 0,0001

Tab. 6 Werte der ORA-Parameter mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und p-Wert für die Keratokonusgruppe sowie für die Kontrollgruppe.

ORA-Parameter	Keratokonussgruppe		Kontrollgruppe		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
Keratoconus Match Index (KMI)	0,31	0,50	1,05	0,25	< 0,0001
korneale Hysterese (CH)	8,22	2,46	11,48	1,64	< 0,0001
korneale Steifigkeit (CRF)	7,25	3,66	11,20	1,73	< 0,0001

In der Kurvenanalyse der Receiver-Operator-Charakteristiken (ROC) weisen alle untersuchten Parameter eine gute Trennschärfe zwischen gesunden und erkrankten Augen auf. Die ROC-Werte der TMS-Parameter lagen zwischen 0,866 (KCI) und 0,969 (SAI). Der ISV erreichte unter den Pentacam-Parametern die höchste Trennschärfe mit einer Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,969. Der KMI als ORA-Parameter weist einen AUC-Wert von 0,909 auf. Am besten schneidet hier der CRF mit 0,951 ab. In **Abb. 4** sind die ROC-Kurven für die TMS-Parameter, die Pentacam-Indizes sowie der Biomechanik-Parameter des ORA dargestellt. Die AUC-Werte der ROC-Analyse der einzelnen Indizes sind in **Tab. 7** aufgeführt.

Diskussion

Das TMS, die Pentacam und der ORA sind etablierte Verfahren in der Diagnostik des Keratokonus, die auf der Basis topografischer oder biomechanischer Eigenschaften der Hornhaut verschiedene Parameter und teils spezifisch zur Keratokonusdiagnostik entwickelte Indizes ausgeben. Bislang gibt es keinen einheitlichen Standard in der gerätegestützten Diagnostik des Keratokonus. Die Geschlechterverteilung war in der Keratokonusgruppe zum männlichen Geschlecht hin verschoben (85% Männer). Wie in der Literatur beschrieben, erkrankten mehr Männer als Frauen an Keratokonus [18, 19].

Die TMS-Parameter der von uns untersuchten Keratokonusgruppe lagen bis auf den SRI deutlich über den von der TMS als pathologisch eingestuften Grenzwerten. Die Keratokonusgruppe erreichte im Mittel einen SRI von $1,03 \pm 0,68$. Die Gerätesoftware definiert einen SRI-Wert bis 1,01 als normal und ab 1,97 als pa-

thologisch. Die Keratokonusgruppe liegt somit im Mittel gerade im Bereich eines Keratokonusverdachts. In der Kontrollgruppe waren die SRI-Werte deutlich niedriger im Vergleich zu Normalwerten. So erzielte der SRI in der ROC-Kurvenanalyse trotzdem noch eine gute Trennschärfe zwischen gesunden und erkrankten Augen mit einer AUC von 0,938. Die gesunde Kontrollgruppe lag in allen Parametern innerhalb der vom TMS angegebenen Normwerte. Zwischen der untersuchten Keratokonusgruppe und der gesunden Gruppe war der Unterschied in allen Parametern statistisch hochsignifikant. Basierend auf der ROC-Kurvenanalyse stellte sich der SAI mit einer AUC von 0,969 als der Parameter mit der besten Trennschärfe heraus. Der speziell für die Keratokonusdiagnostik entwickelte Klyce/Maeda-Score zeigte zusammen mit dem IAI und dem KPI unter den TMS-Parametern überraschenderweise die geringste mathematische Trennschärfe in unserem Patientengut.

Maeda et al. [7] beschrieben höhere SAI- und IAI-Werte vor allem für die Keratokonusgruppe. Ein im Mittel niedrigeres Keratokonusstadium in unserem Patientenkollektiv könnte die unterschiedlichen SAI- und IAI-Werte im Vergleich zu Maeda et al. [7] erklären. Auch bei ihnen war die Streubreite der einzelnen Parameter sehr groß. Der KPI zeigte in ihrer Studie zwar eine hohe Spezifität, aber eine geringe Sensitivität (68% im Testdatensatz), sodass sie postulierten: der KPI allein wäre nicht erfolgversprechend bei der Diagnostik des Keratokonus.

Unter den Pentacam-Indizes zeigt der ISV mit einem Mittelwert von 90,05 in der Keratokonusgruppe nicht nur einen Wert von mehr als doppelt über dem als pathologisch geltenden Referenzwert, sondern präsentiert sich unter den Pentacam-Parametern auch als testgenauester Parameter mit einer AUC von 0,969. Allerdings zeigt dieser Wert vor allem in der Keratokonusgruppe

Tab. 7 Angabe der Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) für die Parameter des TMS-5, der Pentacam und des ORA.

TMS-Parameter	AUC
Surface Asymmetry Index (SAI)	0,969
Surface Regularity Index (SRI)	0,938
Irregular Astigmatism Index (IAI)	0,867
Keratoconus Index (KCI, Klyce/Maeda)	0,866
Keratoconus Severity Index (KSI, Smolek/Klyce)	0,912
Keratoconus Prediction Index (KPI)	0,903
Pentacam-Parameter	
topografische Keratokonusklassifikation (TKC)	0,940
Index of Surface Variance (ISV)	0,969
Center Keratoconus Index (CKI)	0,756
Keratoconus Index (KI)	0,943
ORA-Parameter	
Keratoconus Match Index (KMI)	0,909
korneale Hysterese (CH)	0,947
korneale Steifigkeit (CRF)	0,951

eine sehr hohe Streubreite. TKC und KI verzeichnen eine gute Trennschärfe zwischen gesunden und erkrankten Augen mit AUC-Werten von 0,940 (TKC) und 0,943 (KI). Die Werte des CKI überschneiden sich in der Keratokonus- und der Kontrollgruppe unter Einbeziehung der Standardabweichung (CKI Keratokonusgruppe 1,06 ± 0,07; Kontrollgruppe 1,01 ± 0,01). In der ROC-Kurvenanalyse zeigt der CKI die geringste Trennschärfe unter den Pentacam-Parametern mit einem AUC-Wert von 0,756.

Kanellopoulos et al. [20] untersuchten 212 Keratokonuspatienten, um Werte für die Pentacam-Indizes, ihre Reproduzierbarkeit und ihre Korrelation mit klinischen Keratokonusklassifikationen zu erhalten. Für ISV, KI und Km erhielten sie geringfügig höhere und für den CKI vergleichbare Mittelwerte wie in unserer Studie. Die Reproduzierbarkeit der 4 Werte bezeichneten Kanellopoulos et al. als gut [20]. ISV wurde als ein sehr sensibler und spezifischer Parameter bei der Diagnostik der Frühform des Keratokonus beschrieben. Des Weiteren korrelierte er eng mit der Ausprägung des Keratokonus.

In der Studie von Uçakhan et al. [21] wurde die Wirksamkeit einer Reihe von Pentacam-Indizes in der Unterscheidung zwischen Keratokonusaugen, Augen mit subklinischem Keratokonus und normalen Augen analysiert. Bis auf die ISV-Werte stimmten ihre erhobenen Pentacam-Mittelwerte mit denen aus unserer Studie überein. Der ISV zeigte in der Keratokonusgruppe einen Wert von 86,64 und in der Kontrollgruppe von 29,92. Somit erreicht der ISV-Wert im Vergleich zur vorliegenden Studie in der Keratokonusgruppe leicht niedrigere Werte und in der Kontrollgruppe höhere Werte. Uçakhan et al. [21] zeigten in der ROC-Kurvenanalyse auf, dass der ISV eine gute Trennschärfe zwischen normalen und Keratokonusaugen mit einer AUC von 0,924 aufwies. Im Vergleich zwischen subklinischem Keratokonus und der Kontrollgruppe war die Trennschärfe mit einer AUC von 0,795 allerdings deutlich geringer. Uçakhan et al. [21] kamen zu dem Schluss, dass ein Parameter alleine nicht aussagekräftig genug sei, vor allem in Bezug auf die Diagnostik des subklinischen Keratokonus.

Die Werte der kornealen Hysterese (CH) und des kornealen Resistenzfaktors (CRF) der ORA erreichten in der Keratokonusgruppe niedrigere Werte als in der Kontrollgruppe. Dieses Phänomen wurde in der Literatur mehrfach beschrieben [13,22,23]. Gatziofas und Seitz [13] erklärten in ihrem Übersichtsartikel über die biomechanischen Veränderungen der Kornea bei Keratokonus, dass eine geringere Festigkeit und eine verminderte Gewe-

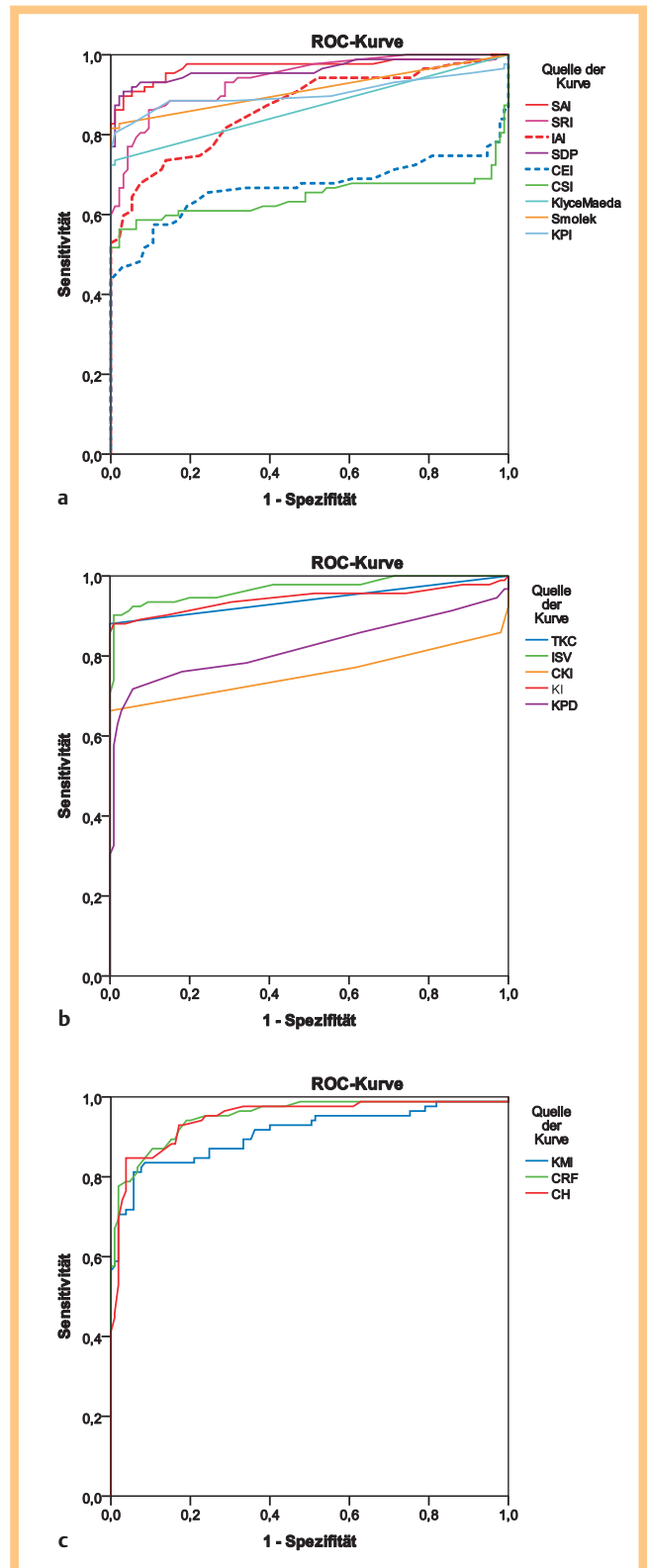


Abb. 4 ROC-Kurven für: **a** TMS-5-Parameter, **b** Pentacam-Indizes sowie **c** Biomechanik-Parameter des ORA. In ROC-Kurven ist die Sensitivität (x-Achse) gegen 1-Spezifität (y-Achse) aufgetragen. Durch die Area under the Curve (AUC) wird die Testgenauigkeit des Parameters erhalten. Ein AUC-Wert von 1,0 zeigt an, dass der Parameter perfekt zwischen beiden Gruppen unterscheiden kann. Ein Wert von 0,5 hingegen resultiert in einer Diagonalen in der ROC-Kurve und deutet auf eine Zufallsverteilung der Werte hin.

bedämpfung der Hornhaut bei Keratokonus zu herabgesetzten CH- und CRF-Werten führe. Saad et al. [24] erstellten eine Tabelle mit der Spannbreite der Werte für CRF und CH aus verschiedenen Studien. Die Tendenz der Werte entspricht denen aus dieser Studie. Im Vergleich zum KMI, der vor allem in der Keratokonusgruppe eine große Streubreite zeigte ($0,31 \pm 0,50$), schnitten CH und CRF in der ROC-Analyse aber besser ab als der KMI.

Vorherige Studien zeigten, dass CRF und CH nicht ausreichend zwischen an Keratokonus erkrankten Augen und gesunden Augen unterscheiden können [24–26]. Unter anderem liegt das an der großen Streubreite der Werte [22, 24]. Es fiel allerdings auf, dass oftmals die Unterschiede in den Biokorneogrammen zwischen Gesunden und Erkrankten viel gravierender waren als die CRF- oder CH-Werte [26]. So beschrieben Kerautret et al. [27] einen Fall von einseitiger Keratektasie nach LASIK mit gleichen CH- und CRF-Werten für beide Augen, aber das erkrankte Auge zeigte typische Veränderungen im Biokorneogramm. In der neuen Software des ORA (Software 3.0) wurden 2 neue Indizes eingeführt: der Keratoconus Match Index (KMI) und die Keratoconus Match Probability (KMP). Der KMI ist die mathematische Maßzahl zur Quantifizierung des Biokorneogramms. Der KMI umfasst 7 Wellenformparameter und basiert auf einem Vergleich des Biokorneogramms mit einer Referenzgruppe, was in einem einzelnen Zahlenwert (≤ 0 : große Ähnlichkeit mit Keratokonusbiokorneogrammen; $0,5$: Keratokonusverdacht, ≥ 1 : normales Biokorneogramm) resultiert.

In der vorliegenden Studie zeigt der KMI vor allem in der Keratokonusgruppe eine große Streubreite. Die ROC-Analyse zeigt eine mäßige Trennschärfe mit einer AUC von 0,909. Labiris et al. [17] konnten hingegen in ihrem Studienkollektiv eine „overall predictive accuracy“ von 97,7% für den KMI nachweisen. Sie erhielten im Vergleich zu unserer Studie niedrigere KMI-Werte in der Keratokonusgruppe. Die bessere Testgenauigkeit des KMI in der Studie von Labiris et al. [17] könnte auf die unterschiedlichen Keratokonusausprägungen in den Gruppen der beiden Studien zurückzuführen sein. Dies liefert einen Hinweis, dass der KMI leichte Keratokonusausprägungen von gesunden Augen nur schwer zu trennen vermag.

Im Vergleich der Messprinzipien der Geräte sollte der ORA, welcher die biomechanischen Veränderungen der Hornhaut quantifiziert, frühzeitige Veränderungen bei Keratokonus gut erkennen. Biomechanische Veränderungen der Hornhaut gehen den geometrischen Veränderungen (erfasst durch TMS und Pentacam) voraus [28, 29]. Der Vergleich unserer Ergebnisse mit denen von Labiris et al. [17] zeigt für den KMI aber eine geringere Testgenauigkeit bei früherem Keratokonusstadium. Bislang ist die genaue Bedeutung der ORA-Parameter nicht vollständig verstanden [30, 31].

Schlussfolgerung

Schlussfolgernd wurde in dieser Studie ein Keratokonus mittels topografischer und tomografischer Diagnostik sicherer erkannt als durch die Beurteilung der biomechanischen Parameter und Indizes des ORA. Die Ergebnisse bestätigen, dass ein Parameter allein in der gerätegestützten Keratokonusdiagnostik nicht aussagekräftig genug ist. Die TMS-Parameter SAI und KSI sowie die Pentacam-Parameter ISV, KI und TKC zeigen aufgrund größerer Unterschiede der Werte in beiden Gruppen eine verbesserte Erkennungsrate als die ORA-Parameter. Die Keratokonussoftware des ORA in der Version 3 kann bislang nur als ergänzende Unter-

stützung in der gerätegestützten Keratokonusdiagnostik angesehen werden. Es bedarf weiterer Studien zur Untersuchung der genauen Bedeutung der ORA-Parameter.

Interessenkonflikt

Nein.

Literatur

- 1 Bühren J, Bischoff G, Kohnen T. Keratokonus: Klinik, Diagnostik, Therapiemöglichkeiten. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2011; 228: 923–940
- 2 Grünauer-Kloevokorn C, Duncker G. Keratokonus: Epidemiologie, Risikofaktoren und Diagnostik. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006; 223: 493–502
- 3 Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998; 42: 297–319
- 4 Goebels S, Eppig T, Seitz B et al. Früherkennung des Keratokonus – systematisierte Screening-Verfahren heute. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2013; 230: 998–1004
- 5 Seitz B, Behrens A, Langenbacher A. Corneal topography. *Curr Opin Ophthalmol* 1997; 8: 8–24
- 6 Langenbacher A, Gusek-Schneider GC, Kus MM et al. Keratokonus-Screening mit Wellenfrontparametern auf der Basis topographischer Höhendaten. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999; 214: 217–223
- 7 Maeda N, Klyce SD, Smolek MK et al. Automated keratoconus screening with corneal topography analysis. *Invest Ophthalmol* 1994; 35: 2749–2757
- 8 Maeda N, Klyce SD, Smolek MK. Comparison of methods for detecting keratoconus using videokeratography. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 870–874
- 9 Smolek MK, Klyce SD. Current keratoconus detection methods compared with a neural network approach. *Invest Ophthalmol* 1997; 38: 2290–2299
- 10 Benutzerhandbuch *Oculus Pentacam/Pentacam HR*. Mess- und Auswertesysteme für den Vorderabschnitt des Auges (BH/70700/1108/de) für Pentacam-Programm: Version v63, Patientendatenverwaltung: Version 6.02r10
- 11 Kroll P, Kühle M, Kühle HJ, Hrsg. *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2007
- 12 Johnson RD, Nguyen MT, Lee N et al. Corneal biomechanical properties in normal, forme fruste keratoconus, and manifest keratoconus after statistical correction for potentially confounding factors. *Cornea* 2011; 30: 516–523
- 13 Gatziofias Z, Seitz B. Neues zur Biomechanik der Kornea beim Keratokonus. *Ophthalmologe* 2013; 110: 810, 812–817
- 14 Reichert Inc. *Ocular Response Analyzer Software Version 3.0 User's Guide*. 2010
- 15 Spörl E, Terai N, Haustein M et al. Biomechanische Zustand der Hornhaut als neuer Indikator für pathologische und strukturelle Veränderungen. *Ophthalmol* 2009; 106: 512–520
- 16 Reichert Inc., „Understand the cornea understand the pressure corneal biomechanics and accurate IOP in one simple instrument.“, interne Kommunikation von Reichert
- 17 Labiris G, Gatziofias Z, Sideroudi H et al. Biomechanical diagnosis of keratoconus: evaluation of the keratoconus match index and the keratoconus match probability. *Acta Ophthalmol* 2013; 91: 258–262
- 18 Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Introduction of quantitative and qualitative cornea optical coherence tomography findings induced by collagen cross-linking for keratoconus: a novel effect measurement benchmark. *Clin Ophthalmol Auckl NZ* 2013; 7: 329–335
- 19 Owens H, Gamble G. A profile of keratoconus in New Zealand. *Cornea* 2003; 22: 122–125
- 20 Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Revisiting keratoconus diagnosis and progression classification based on evaluation of corneal asymmetry indices, derived from Scheimpflug imaging in keratoconic and suspect cases. *Clin Ophthalmol Auckl NZ* 2013; 7: 1539–1548
- 21 Uçakhan ÖÖ, Cetinkor V, Özkan M et al. Evaluation of Scheimpflug imaging parameters in subclinical keratoconus, keratoconus, and normal eyes. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 1116–1124
- 22 Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R et al. Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes. *Invest Ophthalmol* 2007; 48: 3026–3031

- 23 Piñero DP, Alio JL, Barraquer RI *et al.* Corneal biomechanics, refraction, and corneal aberrometry in keratoconus: an integrated study. *Invest Ophthalmol* 2010; 51: 1948–1955
- 24 Saad A, Lteif Y, Azan E *et al.* Biomechanical properties of keratoconus suspect eyes. *Invest Ophthalmol* 2010; 51: 2912–2916
- 25 Touboul D, Bénard A, Mahmoud AM *et al.* Early biomechanical keratoconus pattern measured with an ocular response analyzer: curve analysis. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 2144–2150
- 26 Schweitzer C, Roberts CJ, Mahmoud AM *et al.* Screening of forme fruste keratoconus with the ocular response analyzer. *Invest Ophthalmol* 2010; 51: 2403–2410
- 27 Kerautret J, Colin J, Touboul D *et al.* Biomechanical characteristics of the ectatic cornea. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 510–513
- 28 Zeitz PF, Zeitz J. Keratokonusdetektion durch Analyse der kornealen Biomechanik. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2014; 231: 170–173
- 29 Roy AS, Shetty R, Kummelil MK. Keratoconus: a biomechanical perspective on loss of stiffness. *Indian J. Ophthalmol* 2013; 61: 392–393
- 30 Moshirfar M, Edmonds JN, Behunin NL *et al.* Corneal biomechanics in iatrogenic ectasia and keratoconus: A review of literature. *Oman J. Ophthalmol* 2013; 6: 12–17
- 31 Terai N, Raiskup F, Haustein M *et al.* Identification of biomechanical properties of the cornea: the ocular response analyzer. *Curr Eye Res* 2012; 37: 553–562