

Bild 1: Ansicht Densitometrie Modul bei Keratokonus Grad 3

Densitometrie bei Keratokonus

Ist eine Ergänzung der topographischen Keratokonus Klassifikation durch die Densitometrie möglich?²

Didier Herrmann¹

Zusammenfassung:

Stark ausgeprägte Keratokoni weisen morphologische Veränderungen auf, die sich häufig in Form von Narbenbildung präsentieren. Ziel der Thesis war es, einen Zusammenhang des Transparenzverlusts mit ansteigender Keratokonus Klassifikation zu untersuchen und bestehende topographische Klassifikationen durch eine Densitometrie-Messung der Hornhaut (Transparenzmessung) zu erweitern. Bei 220 Keratokonusaugen wurde mit Hilfe des in der Pentacam® HR integrierten Densitometrie-Moduls die Transparenz der Hornhaut in verschiedenen Arealen analysiert und die Differenzen zwischen diesen Arealen berechnet. Anhand dieser Differenzen konnte gezeigt werden, dass der Transparenzverlust von mittel-peripherer zu zentraler Zone bei steigender topographischer Keratokonus Klassifikation (TKC) eine klare Signifikanz aufweist. Wenn man die Densitometrie mit einer Keratokonus-Früherkennung kombinieren würde, wäre eine neue Densitometrie Keratokonus Klassifikation (DKC) möglich.

Schlüsselwörter: Keratokonus, Cornea Densitometrie, Klassifikation, Pentacam

Abstract:

Severe Keratokoni have morphological changes, which are often manifested by scarring. The aim of this thesis was to explore a correlation between the loss of transparency with increasing keratoconus classification and to expand existing topographic classifications by densitometry measurement of the cornea (transparent measurement). 220 keratoconus eyes were examined by the Pentacam® HR. With the densitometry module, the transparency in different regions was analyzed and the differences between these areas were also calculated. Based on these differences the evaluation showed that the loss of transparency of the cornea from midperipheral to central has a clear significance with increasing topographic keratoconus classification (TKC). Combining densitometry with early keratoconus detection a new densitometry keratoconus classification (DKC) could be possible.

Keywords: Keratoconus, Corneal Densitometry, Classification, Pentacam

¹MAS FHNW in Optometrie, EurOptom

²Grundlage dieses Artikels ist eine Masterthesis, die im Rahmen des Studiums zum Master of Advanced Studies in Optometrie an der Fachhochschule Nordwestschweiz entstand.

Einführung

Der Keratokonus wurde im Detail zum ersten Mal 1854 beschrieben¹. Sein Name setzt sich aus dem griechischen Wort Kerato (Hornhaut) und Konus zusammen.

Die Klassifikation des Keratokonus hat Marc Amsler in den Jahren 1938 und 1946 aufgestellt^{2,3} und über die Jahre mehrfach erweitert. Sie ist heute immer noch allgemein gültig und wird von Augenärzten, Optometristen sowie von Geräteherstellern verwendet. Verschiedene Gerätehersteller haben bei ihren topographischen Messsystemen die Auswertung direkt in die Software integriert. Hierzu gehört auch die Firma Oculus Optikgeräte GmbH (Wetzlar, Deutschland), bei welcher diese Klassifikation seit Jahren fester Bestandteil des Oculus Keratograph® und auch der Pentacam® ist. Durch das Fortschreiten des technischen Know-hows ergeben sich neue Möglichkeiten, die Klassifikation des Keratokonus zu erweitern und zu verfeinern. Ein möglicher Ansatz wäre die Densitometrie, bei welcher die Transparenz der Hornhaut gemessen wird.

Die Densitometrie (Dichtemessung) misst die Intensität des vom Gewebe ausgehenden Streulichts; hierdurch kann im Umkehrschluss auf die Lichtdurchlässigkeit des Gewebes geschlossen werden. Der Output wird in Gray Scale Units (GSU) angegeben. Die Skalierung beruht auf dem Dynamik-Bereich des Kamerasensors und ist somit ein relatives Maß⁴. Ein Minimum an Streulicht wird mit 0 ein Maximum mit 100 GSU bezeichnet.

Aktueller Wissensstand

Es ist bekannt, dass mit zunehmendem Keratokonusstadium die Hornhaut um den Keratokonuspeak häufig durch zunehmende Narbenbildung eintrübt. Zusätzlich kommt es im Bereich der Kegelspitze zu einer Verdünnung des Epithels, dessen Zellen zum Teil stark elongiert sind⁵. Die Basalmembran ist irregulär und weist Unterbrüche sowie Schwankungen in der Dicke auf. Störungen in der Integrität der Bowman Membran sowie fibrotische Areale können auftreten⁶. Im anterioren Stroma kommt es zum Verlust von transversalen Kollagenfasern; diese ziehen durch mehrere Schichten des Stromas zur Bowman Membran und spielen eine entscheidende Rolle in der Stabilität der Hornhaut⁷. Durch den Verlust kommt es zur Instabilität und einem Verschieben der Kollagenfasern in ihrer Anordnung⁸⁻¹⁰. Ein weiterer Ansatzpunkt im Verlust der

Transparenz und Narbenbildung liegt in der Aktivierung verschiedener Wundheilungsmechanismen, die durch oxidativen Stress hervorgerufen werden¹¹.

Diese Veränderungen können eine Rolle in der Abnahme der Hornhauttransparenz spielen. Ein anderer Faktor kann der Kontaktlinsensitz sein. Eine optische Rehabilitation ist vielfach nur mit formstabilen Kontaktlinsen möglich. Falls diese durch schlechtes Sitzverhalten auf den Apex des Keratokonus drücken, kann es ebenfalls zu einer Narbenbildung kommen.

Die erste Studie über normative Densitometrie Messdaten wurde im Februar 2014 von NĀ Dhuhghaill et al. publiziert, bei der die Hornhaut sowohl in den verschiedenen Bereichen um den Apex als auch in drei unterschiedliche Schichttiefen (anterior, zentral und posterior) analysiert wurde. Eine altersabhängige Zunahme der Densitometrie wurde festgestellt, nicht aber für den isolierten Bereich bis 6mm um den Apex¹². In der Studie von Lopes et al. konnten höhere Densitometriewerte bei Keratokonus im Vergleich zu normalen Hornhäuten belegt werden. Ein Zusammenhang von steigendem Keratokonusgrad und der Densitometrie wurde auch bewiesen, jedoch wurde zum Vergleich nicht der topographische Keratokonusgrad (TKC) direkt verwendet, sondern eine eigene Klassifikation (mild, moderat, schwerwiegend), welche auf dem TKC basiert¹³. Die TKC (Topographic Keratokonus Classification) ist eine gerätespezifische Klassifikation der topographischen Messgeräte Keratograph® und Pentacam® der Firma Oculus. Beide Studien sind erst nach Abschluss dieser Masterthesis publiziert worden.

Ziel der Studie

Diese Studie beantwortet die Fragestellung, ob ein Zusammenhang zwischen der Hornhauttransparenz, der Narbenbildung und dem Keratokonusgrad besteht. Man ermittelt den Keratokonusgrad nach einem Index basierendem System und sucht nach Korrelationen mit der Hornhauttransparenz. Es wird analysiert, wie die TKC durch die Densitometrie erweitert werden kann, und ob die Densitometrie eine Korrelation zum Keratokonusgrad aufweist.

Material und Methoden

Messgerät

In der Studie wurde die Pentacam HR® der Firma Oculus (Wetzlar, Germany) verwendet, die eine Tomographie des vorderen

Augenabschnittes nach dem Scheimpflugverfahren anfertigt. Es wurde die TKC, Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia und Densitometrie mit dem gleichen Messgerät und derselben Messung ermittelt.

Studiendesign

Bei dieser Masterthesis handelt es sich um eine Querschnittsstudie. Der Risikofaktor (Densitometrie) und der Endpunkt (Keratokonusgrad) wurden gleichzeitig gemessen. Die Studie erfolgte retrospektiv.

Die Studiendurchführung fand im Kontaktlinsenstudio Ottlens in Zürich statt.

Der Kundenstamm der Firma Ottlens diente als Studienpopulation. Die Selektion erfolgte durch die Oculus Patientendatenbank unter Einbezug der unten aufgeführten Einschluss- und Ausschlusskriterien. Die nötigen Informationen für die Kriterien wurden den Patientendossiers entnommen. Es wurde keine systematische Stichprobe erhoben. Die komplette Datenbank wurde analysiert und alle geeigneten Daten verwendet. Aufgrund einer fehlenden Pilotstudie erfolgte keine Poweranalyse, um einen Stichprobenumfang zu berechnen.

Ein- und Ausschlusskriterien

Für diese Studie galten folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien

(alle müssen erfüllt sein):

- Belin-/Ambrosio Enhanced Ectasia Positiv
- Topographische Keratokonus Klassifikation (TKC) mind. Grad 1

Ausschlusskriterien:

- Entzündliche Prozesse im vorderen Augenabschnitt
- Epitheliale Hyperplasie
- Hornhautnarben, welche nicht durch den Keratokonus bedingt sind
- Schlechter Sitz formstabiler Kontaktlinsen
- Messungen bei Fluorezein positivem Befund des Apex
- Hornhautödem
- Durchgeführtes Crosslinking (CXL)
- Chirurgische Interventionen (Kornea)

Datenerhebung

Die Densitometriemessung der Hornhaut erfolgte mittels der Pentacam® HR. Für die Datenerhebung wurde die Softwareversion 1.19r¹¹ und die Tabelle Cornea-Densitometrie Annulus- und Schicht-Mittelwerte verwendet, die im Zusatzmodul Densitometrie zu finden ist (Bild 1).

Diese Tabelle zeigt die Densitometrie-Mittelwerte ausgehend vom Apex gegliedert in verschiedene konzentrische Zonen. Der Apex wird für die Darstellung der Densitometrie von Oculus nach rein mathematischen Gesichtspunkten definiert und bezieht sich auf den höchsten Punkt der Hornhautvorderfläche mit der Steigung 0 bei Ausrichtung des Auges auf die Fixierlampe. Im Gegensatz dazu wird die Bezeichnung „Apex“ meist für die Spitze des Keratokonus verwendet; eindeutiger ist allerdings die Bezeichnung „Keratokonusspeak“ oder „Kegelspitze“. Der Apex nach mathematischer Definition und der Keratokonusspeak liegen daher meist nicht am gleichen Ort.

In der Ausdehnung wurden die Daten wie in Bild 1 in konzentrische Zonen um den Apex von 0-2mm, 2-6mm und 6-10mm gegliedert (Annulus Mittelwerte). Der Bereich 10–12mm wurde bewusst ausgeblendet, da dieser wegen unterschiedlicher Hornhautdurchmesser sowie alters- und stoffwechselbedingten Veränderungen zu Verzerrungen des Ergebnisses führen könnte. Trübungen und Narben treten im Zusammenhang mit Keratokonus im Bereich der Kegelspitze an der dünnsten Stelle der Hornhaut auf, die aber meist innerhalb der Zone 0–2mm liegen.

Eine Unterteilung in die Tiefe der Hornhaut wurde ebenfalls vorgenommen. Bei den apikalen Trübungen und Narben handelt es sich um Veränderungen im anterioren Teil der Hornhaut. Aus diesem Grund wurden nur die Daten des anterioren Segmentes (120µm) ausgewertet.

Zusätzlich wurde die TKC erhoben, um ei-

ne mögliche Verbindung statistisch auszuwerten. Die TKC wird aus den Daten der topometrischen Ansicht bestimmt. Häufig weist die Pentacam® die TKC nicht in ganzzahligen Graden, sondern in Zwischenstufen (Grad 1–2 oder 3–4) aus. Um eine eindeutige Klassifikation zu erhalten, wurde in der vorliegenden Arbeit die Zwischenstufen aufgerundet. Es wurde von jedem Patienten beide Augen, welche die Kriterien erfüllten, für die Datenerhebung benutzt.

Um eine bessere Durchmischung des Stichprobenumfangs zu erreichen, wurde das Verwenden von mehreren Messungen des gleichen Auges über einen größeren Zeitraum nicht zugelassen.

Das Alter des Patienten wurde einerseits wegen des ungefähren Bestehens des Keratokonus andererseits wegen altersbedingten Veränderung in der Hornhauttransparenz erhoben.

Statistische Methoden

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der SPSS Statistics Version 20 von IBM durchgeführt. Zur Überprüfung der Daten auf Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk Test verwendet. Daten die normalverteilt waren und mehrere Gruppen enthielten, wurden mittels ANOVA, nicht normalverteilte mittels Kruskal-Wallis analysiert. Mann-Whitney diente zur Auswertung von zwei nicht normalverteilten Gruppen. Die Korrelation nach Spearman wurde für das Ansteigen der Densitometrie bei höherem TKC verwendet. Für das Vergleichen von zwei Messmethoden diente das Bland Altman Diagramm.

Bland-Altman Diagramm

Das Bland-Altman-Diagramm, benannt nach John Martin Bland und Douglas G. Altman, ist eine graphische Darstellungsmethode für den Vergleich zweier Messmethoden. In dieser Sonderform eines Punktdiagramms werden die Differenzen der beiden Messmethoden gegen den Mittelwert der beiden Methoden aufgetragen. Dieses Diagramm wird vor allem für den Vergleich eines neuen Messverfahrens zum Goldstandard benutzt^{14,15}.

Zur Erleichterung der Interpretation werden drei Hilfslinien zusätzlich zum Punktdiagramm dargestellt:

- Mittelwert der Differenz
 - Mittelwert der Differenz plus 1.96x Standardabweichung der Differenz
 - Mittelwert der Differenz minus 1.96x Standardabweichung der Differenz
- Folgende Punkte können optisch beurteilt werden:
- Wie hoch ist die Schwankungsbreite der Übereinstimmung
 - Wird mit der Messmethode prinzipiell höher oder tiefer gemessen
 - Ist die Streuung der Abweichung von der Höhe der Messwerte abhängig

Ergebnisse

Die Daten von 220 Keratokonus-Augen (144 Patienten) wurden verwendet. Aufgegliedert nach Ihrem TKC ergeben sich folgende Häufigkeiten: TKC 1: 18; TKC 2: 108; TKC 3: 65; TKC 4: 33

Das Alter der Patienten war im Durchschnitt 47 Jahre mit einem Median von 46 Jahren. Die Altersverteilung lag bei 15–90 Jahren.

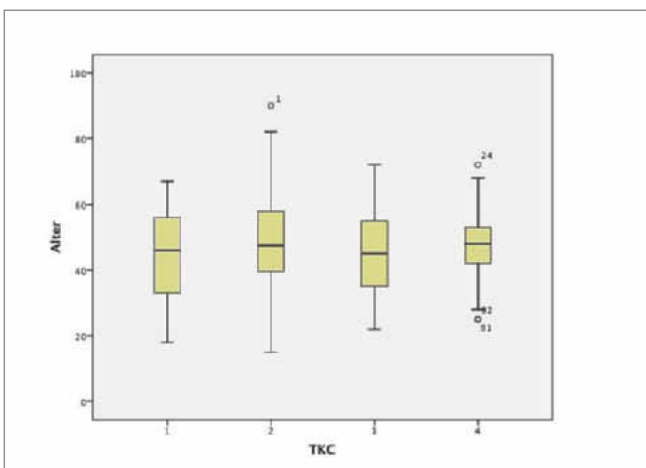


Bild 2: Alter in Abhängigkeit des TKC

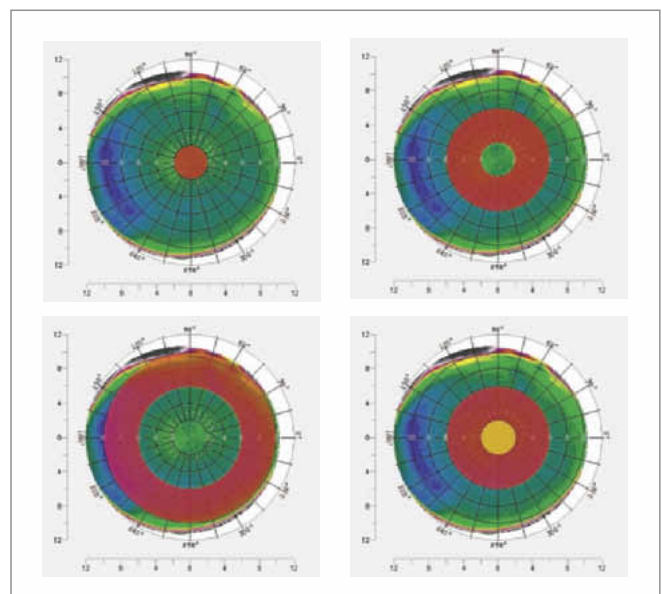


Bild 3: Unterschiedliche Zonen um den Apex

Anterior (120µm)	TKC 1	TKC 2	TKC 3	TKC 4	Kruskal Wallis (p)	Korrelation Spearman
Zone 0–2	30.883 ±3.17	34.724 ±5.03	36.482 ±6.44	43.361 ±12.19	0.000	0.359
Mann-Whitney (p)	0.01	0.087 (NS)	0.006			
Zone 2–6	26.906 ±2.32	29.838 ±3.85	30.397 ±3.75	31.812 ±6.16	0.01	0.227
Mann-Whitney (p)	0.01	NS	NS			
Zone 6–10	28.244 ±6.43	29.662 ±8.31	27.338 ±7.03	27.815 ±7.16	NS	NS
Mann-Whitney (p)	-	-	-			
Diff. 0–2/2–6	3.978 ±1.05	4.886 ±2.02	6.085 ±4.74	11.548 ±10.13	0.000	0.378
Mann-Whitney (p)	0.026	0.023	0.001			

NS = Nicht signifikant

Tabelle 1: Datenanalyse nach Hornhautgebiet um den Apex

Alter

Zuerst überprüfte man den Datensatz auf die Altersverteilung unter dem TKC, um einen möglichen Einfluss des Alters auf die Hornhauttransparenz auszuschließen.

Das Alter war über die 144 Probanden normalverteilt und konnte somit mittels ANOVA, einem Test für Normalverteilung und mehrere Gruppen (TKC 1–4), analysiert werden. Mit $p = 0.575$ konnte die Nullhypothese, dass die Altersverteilung über alle Gruppen gleich ist, beibehalten werden (Bild 2).

Datenanalyse nach Hornhautbereich um den Apex

Bei der Datenanalyse wurden die Densitometriemesswerte als abhängige Variable zum TKC als Faktor untersucht. Das Augenmerk wurde auf die unterschiedlichen Areale um den Apex gerichtet (Bild 3). Alle Daten wurden mittels Shapiro-Wilk auf Normalverteilung überprüft. Die Daten waren hochsignifikant nicht normalverteilt.

Zone 0–2mm um den Apex

Die Mittelwerte der Densitometrie Messungen sind in diesem Gebiet mit höher werdenden TKC konstant ansteigend und signifikant unterschiedlich (TKC1 = 30.883 ±3.17, TKC2 = 34.724 ±5.03, TKC3 = 36.482 ±6.44, TKC4 = 43.361 ±12.19, $p = 0.000$). Wenn man die einzelnen TKC zueinander untersucht, sind zwar TKC1 zu TKC2 und TKC3 zu TKC4 signifikant unterschiedlich, jedoch nicht TKC2 zu TKC3 (TKC1 vs. TKC2 $p = 0.01$, TKC2 vs. TKC3 $p = 0.087$, TKC3 vs. TKC4 $p = 0.006$). Die Berechnung der nicht parametrischen Korrelation nach Spearman ist mit einem

Wert von 0.359 nicht sehr hoch, jedoch kann ein klares Ansteigen der Mittelwerte der Densitometrie bei ansteigendem TKC beobachtet werden (Tabelle 1).

Zone 2–6mm um den Apex

Auch in diesem Gebiet sind die Mittelwerte der Densitometrie Messungen mit zunehmenden TKC konstant ansteigend und signifikant unterschiedlich (TKC1 = 26.906 ±2.32, TKC2 = 29.838 ±3.85, TKC3 = 30.397 ±3.75, TKC4 = 31.812 ±6.16, $p = 0.001$). Legt man den Fokus wieder auf die einzelnen TKC Gruppen, ist nur TKC1 zu TKC2 signifikant unterschiedlich (TKC1 vs. TKC2 $p = 0.01$, TKC2 vs. TKC3 $p = 0.255$, TKC3 vs. TKC4 $p = 0.457$) (Tabelle 1). Dieses Ergebnis zwischen den TKC Gruppen spiegelt sich in einer schlechteren Korrelation nach Spearman 0.227 wider.

Zone 6–10mm um den Apex

Im Gebiet 6–10mm um den Apex sind die Mittelwerte der Densitometrie nicht konstant ansteigend (TKC1 = 28.244 ±6.43, TKC2 = 29.662 ±8.31, TKC3 = 27.338 ±7.03, TKC4 = 27.815 ±7.16, $p = 0.175$). Somit erübrigt sich eine Prüfung zwischen den einzelnen Gruppen.

Differenz Zone 0–2mm zu 2–6mm um den Apex

Diese Variable zeigt den Transparenzverlust von der mittleren Peripherie zum Zentrum der Hornhaut und eliminiert allfällige individuelle oder altersbedingte Unterschiede in der Hornhauttransparenz. Die Mittelwerte der Differenz der Densitometrie im Gebiet 0–2mm und 2–6mm um den Apex sind konstant ansteigend und signifikant unterschiedlich

(TKC1 = 3.978 ±1.05, TKC2 = 4.886 ±2.02, TKC3 = 6.085 ±4.74, TKC4 = 11.548 ±10.13, $p = 0.000$). Bei der Analyse der einzelnen TKC zueinander zeigte sich überall eine Signifikanz (TKC1 vs. TKC2 $p = 0.026$, TKC2 vs. TKC3 $p = 0.023$, TKC3 vs. TKC4 $p = 0.001$) (Tabelle 1).

Daten ohne Hornhautnarben

Die Narbenbildung war einer der Haupteinflussfaktoren bei der statistischen Auswertung; daher wurden die Messungen dementsprechend markiert.

Die Datenanalyse wurde aus diesem Grund einmal mit allen Daten, inklusive zentraler Hornhautnarben und einmal ohne durchgeführt.

Es zeigten sich bei den Daten ohne Hornhautnarben nur im Gebiet 0–2mm signifikante Unterschiede und ansteigende Mittelwerte (TKC1 = 30.883 ±3.17, TKC2 = 34.076 ±4.46, TKC3 = 34.306 ±3.42, TKC4 = 35.000 ±4.48, $p = 0.006$). Ein signifikanter Unterschied zwischen den TKC Gruppen zeigte sich nur zwischen TKC 1 und TKC 2 (TKC1 vs. TKC2 $p = 0.003$, TKC2 vs. TKC3 $p = 0.419$, TKC3 vs. TKC4 $p = 0.775$).

Densitometrie Keratokonus Klassifikation

Eine erste Analyse der Daten zeigt im Gebiet 0–2mm die klare Tendenz einer Zunahme der Mittelwerte der Densitometrie bei steigendem Keratokonusgrad. Diese ist statistisch nicht immer signifikant; jedoch kann eine Tendenz festgestellt werden. Nimmt man den Transparenzverlust, welcher sich mit der Differenz der Gebiete 0–2 und 2–6mm errechnen lässt, zeigt sich ein noch eindeutigeres Bild. Die Zunahme der Mittelwerte der Densitometrie zwischen

den einzelnen TKC Gruppen ist statistisch signifikant. Diese Ergebnisse haben dazu geführt, eine Densitometry Keratokonus Classification (DKC) aufzustellen und diese mit dem TKC zu vergleichen.

Es wurden versuchsweise drei unterschiedlichen Kriterien für die DKC aufgestellt (Tabelle 2):

Variante 1: Mittelwerte der Densitometrie im Gebiet 0–2mm

Variante 2: Mittelwerte der Differenz der Densitometrie der Gebiete 0–2 und 2–6mm

Variante 3: Median der Differenz der Densitometrie der Gebiete 0–2mm und 2–6mm

In den Bland Altmann Diagrammen wurden die drei unterschiedlichen DKC Klassifikationen gegen die TKC verglichen (Bilder 4,5,6).

Die Anzahl der Messpunkte wird in Graustufen dargestellt. Es ist zu erkennen, dass die meisten Abweichungen zwischen TKC und DKC innerhalb von +/-1 im Grading sind. Die DKC nach dem Mittelwert der Differenzen im Gebiet 0–2 und 2–6mm (Variante 2) zeigt eine kleinere Standardabweichung, jedoch aber ein um ca. 0.4 Stufen höheres Grading (Bild 5). Die Klassifikation nach dem Mittelwert der Densitometrie im Gebiet 0–2mm (Variante 1) weist die besten Übereinstimmungen auf, welche noch in der 1.96-fachen Standard-

abweichung liegen (Bild 4); jedoch ist diese Standardabweichung größer als diejenige der Variante 2.

Diskussion

Die Densitometrie an Hornhäuten ist ein spannendes Thema. Bis zur Veröffentlichung des Erweiterungsmoduls Densitometrie für die Pentacam® war die Transparenzmessung nur beschränkt und punktuell im Hauptansichtsmenu möglich. Es gibt bisher noch wenige Studien oder Case Reports zu diesem Thema.

Die statistische Analyse der Densitometrie bei Hornhäuten mit Keratokonus zeigte signifikante Unterschiede in den Bereichen 0–2mm, 2–6mm und in der Differenz der beiden Bereiche 0–2mm/2–6mm. Im Bereich von 2–6mm ergab sich nur zwischen TKC 1 und TKC 2 ein signifikanter Unterschied.

Das Gebiet 0–2mm ist sicherlich das interessanteste Areal, da hier meistens der Keratokonuspeak liegt. Die Densitometriewerte für TKC 1 vs. 2 und 3 vs. 4 waren beide hoch signifikant unterschiedlich, der Densitometriewert TKC 2 vs. 3 hingegen war mit einem p-Wert von 0.087 knapp nicht signifikant.

Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die Berechnung der unterschiedlichen Zonen vom Apex (mathematische Definition) des Auges ausgeht, dieser aber nicht immer

die Spitze des Keratokonus darstellt. In den meisten Fällen liegt dieser im Bereich 0–2mm um den Apex, jedoch kann sich dieser bei zunehmendem TKC manchmal auch außerhalb befinden. Eine Neuberechnung der Gebiete ausgehend von der dünnsten Stelle der Hornhaut, wie beim Berlin Ambrosio Enhanced Ectasia Modul, würde noch mehr Klarheit bringen.

Die Differenz der Densitometriewerte der Zonen 0–2 mm und 2–6 mm zeigte den Transparenzverlust von der Mittelperipherie zum Zentrum und war ebenfalls signifikant. Auf diese Art werden auch individuelle Schwankungen der gesamten Hornhaut bezüglich unterschiedlicher Transparenz eliminiert. Die statistische Analyse zeigte hier zwischen allen TKC Graden einen signifikanten Unterschied der Densitometriewerte. Vergleicht man die nicht parametrische Korrelation nach Spearman über die verschiedenen analysierten Bereiche, so wiesen die beiden interessanten Bereiche einen Korrelationskoeffizienten von 0.378 (Differenz Gebiet 0–2/2–6) und 0.359 (Gebiet 0–2) auf. Dies sind nicht sehr hohe Korrelationswerte, doch erkennt man ganz klar einen Anstieg der Mittelwerte der Densitometrie bei steigendem TKC.

Die Datenanalyse wurde sowohl für alle Messungen durchgeführt, auch unter Ausschluss der Messungen, bei denen die Pa-

	Variante 1		Variante 2		Variante 3	
DKC	MW Densito 0–2mm		MW Diff 0–2/2–6mm		Med Diff 0–2/2–6mm	
	von	bis	von	bis	von	bis
1		32.8		4.4		4.1
2	32.9	35.6	4.5	5.4	4.2	4.9
3	35.7	39.9	5.5	8.8	5.0	6.3
4	40.0		8.9		6.4	

Tabelle 2: Drei hypothetische DKC's für die statistische Analyse

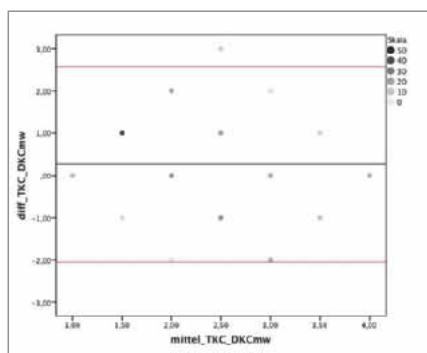


Bild 4: TKC vs DKC Variante 1

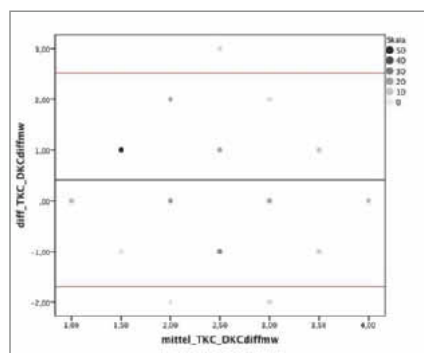


Bild 5: TKC vs DKC Variante 2

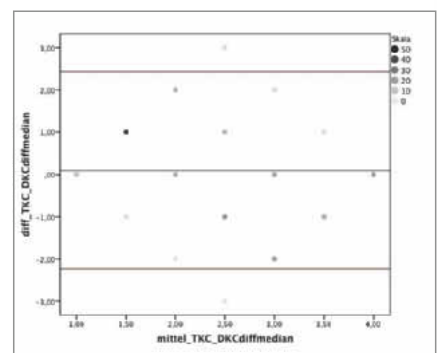


Bild 6: TKC vs DKC Variante 3

tientenaugen zentrale Hornhautnarben mit komplettem Transparenzverlust (GSU 100) aufwiesen. Unter Ausschluss dieser Messungen zeigte sich nur im zentralen Gebiet ein signifikanter Unterschied zwischen den Densitometriewerten TKC 1 und TKC 2; hingegen ist bei den Vergleichen der höheren TKC Gruppen keine statistische Signifikanz zu beobachten. Vermutlich gibt es stärkere morphologische Veränderungen zwischen einem Keratokonus TKC 1 und TKC 2 als bei den höheren Keratokonusgraden, wenn man lediglich die Augen betrachtet, die keine zentrale Narbe mit einem Transparenzverlust von GSU 100 aufweisen.

Tabelle 3 zeigt pro Keratokonusgrad (TKC) den Anteil der Augen im Vergleich zur Gesamtzahl, die aufgrund einer zentralen Narbe mit 100% Transparenzverlust ausgeschlossen wurden. Hier wird klar ersichtlich, dass mit steigendem Keratokonusgrad der Anteil der Augen mit Narbe deutlich zunimmt. Man könnte davon ausgehen, dass die Narbenbildung pathophysiologisch bei Keratokonus ist. Allerdings waren in dieser Studie alle Teilnehmer Kontaktlinsenträger, so dass ein Einfluss der Kontaktlinse nicht komplett ausgeschlossen werden kann.

Betrachtet man die drei Möglichkeiten der Densitometrie Keratokonus Klassifikation mit Hilfe der Bland Altman Diagramme genauer, so fällt auf, dass das Grading DKC nach Variante 3 die größte Standardabweichung der Mittelwerte der Differenz TKC zu DKC und für Variante 2 die geringste aufweist. Somit stellte die Variante 2 die beste Klassifikation dar.

Ein Einflussfaktor auf die Densitometrie Messung war das Fluoreszein. Die Gabe von Fluoreszein kann je nach Zeitspanne nach der Applikation die Messwerte zum Teil massiv beeinflussen. Bei dem Datenpool handelte es sich um Kontaktlinsenträger, bei denen eine Pentacam Messungen im Rahmen einer Kontrolle oder Neuanpassung durchgeführt wurde, nachdem man Fluoreszein applizierte. Die Messungen erfolgten alle konstant ca. 5 Minuten nach der Applikation des Fluoreszeins. Große Verzerrungen der Messwerte waren nach diesem Zeitraum nicht mehr zu erwarten. Eine Überprüfung an einigen Probanden zeigte, dass nach 4–5 Minuten die Densitometriewerte auf dem Ursprungsniveau sind. Dies könnte vielleicht auch ein Grund dafür sein, dass in der Zone 0–2mm um den Apex die Mittelwerte der Densitometrie nicht in allen TKC Grup-

	TKC 1	TKC 2	TKC 3	TKC 3
Anzahl Augen gesamt	18	108	65	33
Anzahl der Augen mit zentraler Narbe (GSU 100)	0	13	16	16
Anteil der Augen mit zentraler Narbe (GSU 100)	0%	12.0%	24.6%	48.5%

Tabelle 3: Prozentualer Anteil an Hornhautnarben pro TKC

pen signifikant unterschiedlich sind. Nimmt man die Differenz der beiden Zonen 0–2mm zu 2–6mm, so rechnet man den möglichen Einfluss des Fluoreszeins heraus und erreicht so für alle Gruppenvergleiche signifikante Unterschiede.

Die Grundfrage, die es in dieser Masterthesis zu klären galt, ist, ob eine Ergänzung der topographischen Keratokonusklassifikation durch die Densitometrie möglich ist. Die Zusammenhänge wurden in verschiedenen Punkten statistisch bestätigt. Die am besten geeignete Kennzahl wäre der Mittelwert der Differenz der Densitometrie von der Mittelperipherie zum Zentrum (Variante 2). Eine Erweiterung der TKC ist somit möglich. Dies würde bedeuten, dass die Indexbasierte topographische Klassifikation durch eine morphologische Komponente erweitert werden kann.

Eine Möglichkeit für eine klinische Keratokonus Klassifikation unter Einbezug der Densitometrie wäre eine Erweiterung der DKC mit dem Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia Modul. Unter der Voraussetzung, dass ein Keratokonus durch das Belin/Ambrosio Enhanced Modul bestätigt worden ist, könnte die DKC als eigene klinische Keratokonus Klassifikation eingesetzt werden. Diese Studie hat gezeigt, dass die Densitometrie ein großes Potenzial besitzt. Aus dem Bereich Keratokonus wurden verschiedene Ansätze in dieser Thesis aufgezeigt, wie man bestehende Klassifikationen erweitern oder sogar neue Klassifikationen aufstellen könnte.

Literatur:

- [1] Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: A review. *Contact Lens and Anterior Eye* 2010;33(4): 156–165. doi:10.1016/j.clae.2010.04.006.
- [2] Amsler M. Le k eratoc one fruste au Javal. *Ophthalmologica*. 1938;96(2):77–83. doi:10.1159/000299577.
- [3] Amsler M. K eratoc one classique et k eratoc one fruste; arguments unitaires. *Ophthalmologica*. 1946;111(2–3):96–101.
- [4] Halstenberg E. *Oculus Pentacam Benutzerhandbuch*. Oculus Optikger ate GmbH; 2012:1–212.

- [5] Somodi S, Hahnel C, Slowik C, Richter A, Weiss DG, Guthoff R. Confocal in vivo microscopy and confocal laser-scanning fluorescence microscopy in keratoconus. *Ger J Ophthalmol*. 1996;5(6):518–525.
- [6] Sherwin T, Brookes NH. Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2004;32(2):211–217. doi:10.1111/j.1442–9071.2004.00805.x.
- [7] Winkler M, Shoa G, Xie Y, et al. Three-Dimensional Distribution of Transverse Collagen Fibers in the Anterior Human Corneal Stroma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013. doi:10.1167/iovs.13–13150.
- [8] Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(6):1948–1956. doi:10.1167/iovs.04–1253.
- [9] Tan HY, Sun Y, Lo W, et al. Multiphoton Fluorescence and Second Harmonic Generation Imaging of the Structural Alterations in Keratoconus Ex Vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(12):5251–5259. doi:10.1167/iovs.06–0386.
- [10] Morishige N, Wahlert AJ, Kenney MC, et al. Second-harmonic imaging microscopy of normal human and keratoconus cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(3):1087–1094. doi:10.1167/iovs.06–1177.
- [11] Cristina Kenney M, Brown DJ. The cascade hypothesis of keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye*. 2003;26(3):139–146. doi:10.1016/S1367–0484(03)00022–5.
- [12] Ni Dhubghaill S, Rozema JJ, Jongenelen S, Ruiz Hidalgo I, Zakaria N, Tassignon M-J. Normative values for corneal densitometry analysis by Scheimpflug optical assessment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(1):162–168. doi:10.1167/iovs.13–13236.
- [13] Lopes B, Ramos I, Ambrosio R. Corneal densitometry in keratoconus. *Cornea*. 2014;33(12):1282–1286. doi:10.1097/ICO.0000000000000266.
- [14] Altman DG. *Altman: Some common problems in medical research* – Google Scholar. Practical statistics for medical research. 1991.
- [15] Bland-Altman-Diagramm – Wikipedia. *de.wikipedia.org/wiki/Bland-Altman-Diagramm*. Accessed January 2, 2014.

Der Autor:

Didier Herrmann, MAS
E-Mail: didier.herrmann@prolens.ch