

Eine neue OCT-basierte Keratokonus-Klassifizierung

Emilio A. Torres-Netto¹, MD, PhD FWCRS; Farhad Hafezi¹, MD PhD FARVO; Nan-Ji Lu², MD, PhD, MSc

¹ ELZA Institute AG, Zürich/Zürich, Schweiz; ² Abteilung für Augenheilkunde, West China Hospital Sichuan University, Chengdu, China

Keratokonius (KC) ist eine beide Augen betreffende ektatische Hornhauterkrankung, die gekennzeichnet ist durch eine örtlich begrenzte biomechanische Schwäche, Hornhautverdünnung und -vorwölbung.¹ Infolgedessen kann es zu zunehmender Myopie, unregelmäßigem Astigmatismus, Hornhautvernarbung und Visusverlust kommen.² Jüngste Forschungsergebnisse legen nahe, dass eine frühzeitige Diagnose in Verbindung mit einer rechtzeitigen Quervernetzung der Hornhaut (corneal cross-linking, CXL) das Fortschreiten der KC wirksam verlangsamen oder aufhalten kann.³ Darüber trägt eine frühe Diagnose auch entscheidend dazu bei, die Anwendung ungeeigneter refraktiver Laserbehandlungen, insbesondere bei subklinischen Erkrankungen, zu verhindern. Mit der konventionellen Untersuchung der Hornhautkrümmung mittels Placido-Topographie lassen sich Anzeichen für einen KC erkennen. Die Scheimpflug-

Tomographie geht darüber hinaus. Indem sie die Hornhautkrümmung und komplexere Parameter integriert, verbessert sie die Diagnose und Einteilung des KC. Die Einführung neuer Algorithmen und automatisierter Analysen bietet ein erhebliches Potenzial, unsere Fähigkeit zur präzisen und effizienten Diagnose von KC in frühen Stadien signifikant zu verbessern.⁴ In der Vergangenheit wurde die maximale Keratometrie (K_{max}) als einfacher und nützlicher Index zur Beurteilung des KC-Schweregrads angesehen, und viele verwenden ihn noch immer zur Überwachung der Progression.⁵ Allerdings ist K_{max} nur eine Ein-Punkt-Messung mit geringer Wiederholbarkeit bei fortgeschrittenem KC.^{6,7} Das Belin ABCD-Staging-System wurde eingeführt, um mithilfe der Scheimpflug-Technologie eine zuverlässigere Methode zur Progressionsbeurteilung und Stadieneinteilung des KC bereitzustellen.⁵

Trotz der Effektivität tomographischer Verfahren bei der Keratokonus-Diagnose übersehen diese oft einen entscheidenden Aspekt – Veränderungen der Hornhautbiomechanik. Um dieser Einschränkung zu begegnen, ermöglicht die Integration eines Luftstosstonometers mit Hochgeschwindigkeits-Scheimpflug-Bildgebung (Corvis, Oculus Optikgeräte, Wetzlar, Deutschland), dynamische Hornhautreaktionsparameter zu erfassen. Der daraus abgeleitete Corvis Biomechanical Index (CBI) wurde als wertvolle Ergänzung zur Verbesserung der frühen KC-Diagnose vorgeschlagen.^{8,9} Die lineare Struktur des CBI diene vor kurzem für die Entwicklung eines «Elastic» Staging-Systems,^{10–12} das in das Belin ABCD-Staging-System integriert wurde.¹¹ Die Technologie der Optischen Kohärenztomographie (OCT) hat die Beurteilung der Hornhaut bei Keratokonus grundlegend verbessert. Im Vergleich →

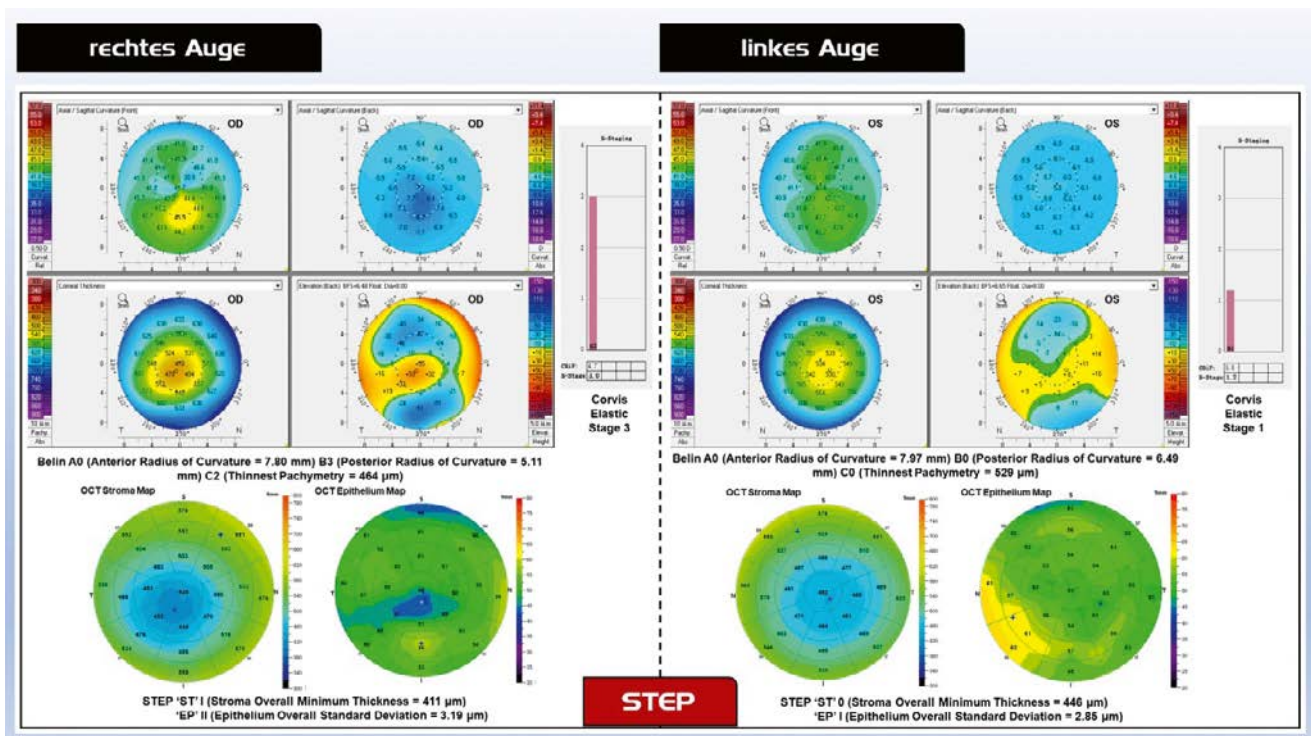


Abb. 1 Beispielfall 1 Für diesen Patienten befindet sich das rechte Auge im Frühstadium (early EKC) und das linke Auge im fortgeschrittenen Stadium (AKC) des Keratokonus. Möglicherweise sollte das Dresden-Protokoll für das linke Auge überdacht werden, da STEP <ST> sich im Stadium II befindet.

zur Scheimpflug-Technologie bietet die optische Vordersegment-Kohärenztomographie (AS-OCT, AS für anterior segment) eine noch höhere Bildauflösung. AS-OCT zeichnet sich dadurch aus, dass sie das Hornhautepithel und andere Hornhautschichten in einer wesentlich höheren Detailgenauigkeit unterscheiden kann als die Scheimpflug-Technologie.¹³ Obwohl das epitheliale Profil der Hornhaut ursprünglich mit Hilfe von Hochfrequenz-Ultraschall gemessen und beschrieben wurde,¹⁴ ein Verfahren, das in der klinischen Praxis kaum verbreitet ist, zeigten Studien, dass das AS-OCT zur verbesserten Früherkennung von Keratokonus beiträgt.^{15–18}

Idealerweise sollte ein Stadiensystem für Krankheiten bestimmte Merkmale aufweisen, darunter:

- (1) die Fähigkeit zur frühen Diagnose für eine erleichterte rechtzeitige Begleitung der Patienten;
- (2) objektive numerische Parameter, die lineare Veränderungen im Krankheitsverlauf zeigen und eine Bewertung der Ausprägung ermöglichen;
- (3) minimale Parameter zur Beurteilung der Krankheit über mehrere Dimensionen hinweg, mit einfacher klinischer Anwendung;
- (4) Plattformunabhängigkeit (Kompatibilität mit verschiedenen Geräten und Algorithmen).

Bemerkenswerterweise hat bisher kein datengesteuertes Stadiensystem für Keratokonus die epitheliale und die darunter liegende stromale Hornhautschicht vollständig integriert. Zu diesem Zweck haben wir ein OCT-basiertes Stadiensystem für Keratokonus entwickelt, indem wir ROC-Analysen durchgeführt und Experimentdiskussionen geführt haben, um einen Konsens im kleinen Rahmen zu erreichen. Dieses OCT-basierte Stadiensystem für Keratokonus wird STEP genannt, da es auf zwei Parametern basiert: der minimalen Gesamtdicke des Stromas (ST) und der Standardabweichung der Gesamtdicke des Epithels (EP).¹⁹

STEP ist der erste Ansatz, der Informationen zum epithelialen wie auch zum stromalen Bereich in ein Stadiensystem für Keratokonus integriert. Eine klinische Anwendung von STEP 'ST' könnte beispielsweise darin bestehen, den Entscheidungsprozess für CXL-Protokolle zu erleichtern. Bei fortgeschrittenen KC-Fällen ist das klassische Dresden-Protokoll oft nicht geeignet, wenn die Stromadicke unter 400 μm liegt (STEP 'ST' > Stadium I). In solchen Fällen könnten alternative CXL-Protokolle wie Sub400 oder andere angezeigt sein.²⁰ Für STEP 'EP' zeigt sich

während der KC-Progression, dass eine zunehmende Epithel-Asymmetrie zur Glättung der unregelmässigen stromalen Oberfläche führt. Dadurch erhöht sich STEP 'EP', das dieses Remodeling widerspiegelt, entsprechend, und gibt auch Aufschluss über das Ausmass der epithelialen Umverteilung. Darüber hinaus könnte sich STEP 'EP' auch zur Bewertung der Effektivität von CXL und für dessen Follow-up eignen, denn die Unterschiede in der Verteilung der Epitheldicke verringern sich bei stabilen post-CXL-Ektasien und KC-Patienten.^{21,22}

Sandali et al. entwickelten zunächst ein OCT-basiertes strukturelles Stadiensystem, welches auf Beschreibung von Schnittbildern mit verschiedenen Stadien des Remodelings der Hornhautstruktur beruht.²³ Jedoch ist das Fehlen numerischer Anhaltspunkte in ihrem System anfällig für potenzielle Diskrepanzen in der klinischen Praxis. Im Gegensatz dazu adressiert das STEP-System diese Einschränkung. Dennoch bleibt Sandalis strukturelles Stadiensystem wertvoll und könnte das STEP-System durch visuelle strukturelle Informationen ergänzen.

Zur Bewertung der Übereinstimmung zwischen dem STEP-System und dem Belin ABCD-Stadiensystem ergab die ursprüngliche Validierungsstudie vergleich-

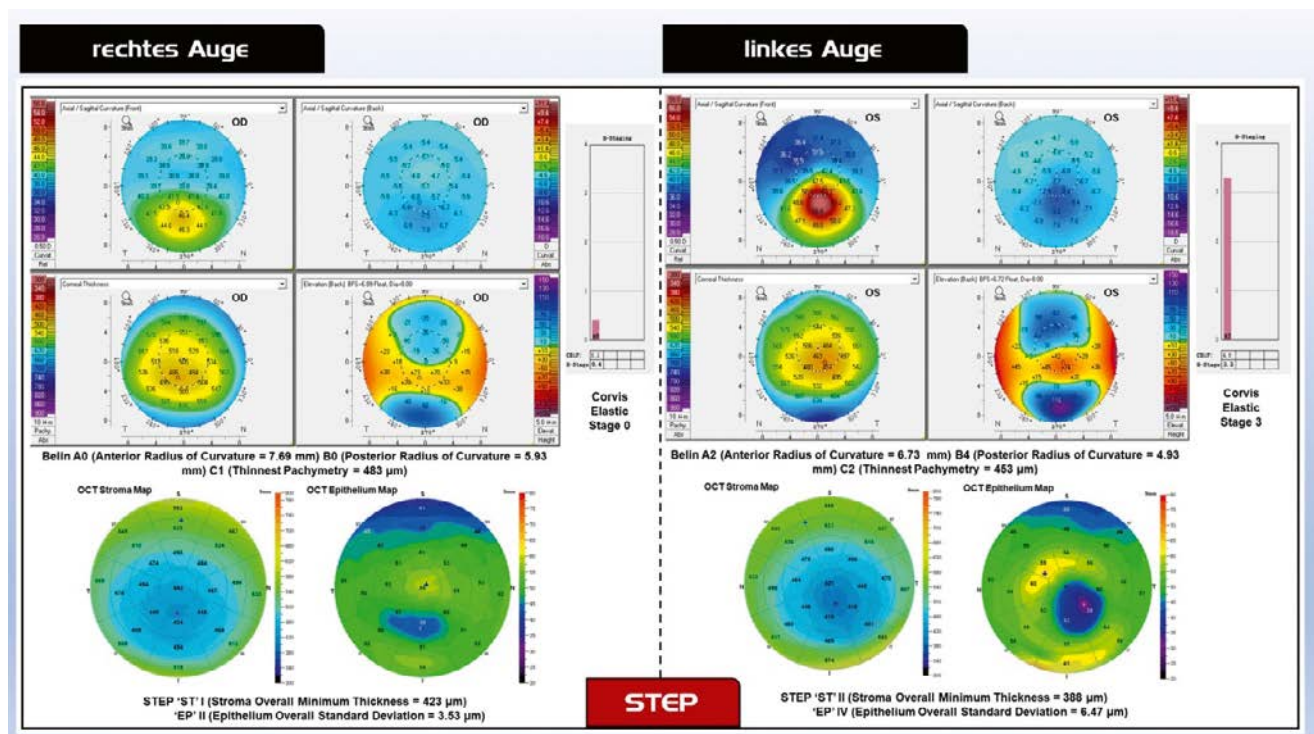


Abb. 2 Beispiel 2 Bei diesem Patienten ist das rechte Auge AKC und das linke Auge FFKC.

bare Ergebnisse wie das ursprüngliche Datenset, das für die Entwicklung des STEP-Systems verwendet wurde. Im Vergleich zum Belin ABCD-Stadiensystem zeigte STEP «ST» starke Übereinstimmung mit Belin «C» aufgrund ähnlicher Beschreibungen. STEP «EP» hingegen wies eine geringere Übereinstimmung auf, insbesondere mit Belin «A» und «B» innerhalb der Keratokonus (KC)-Gruppe, wobei der Unterschied mit Ersterem besonders auffällig war. Diese Diskrepanz kann darauf zurückgeführt werden, dass das epitheliale Remodeling den Veränderungen der Hornhautkrümmung vorangeht.²⁴

Ein effektives Krankheitsklassifikationssystem sollte üblicherweise die meisten normalen Patienten als Stadium 0–1 einordnen und höhere Stadien den betroffenen Patienten zuweisen. Das entspricht dem Muster, das im STEP-Stadiensystem beobachtet wurde. Die optische Kohärenztomographie des vorderen Augenschnitts (AS-OCT) zeigt eine präzise simultane Erfassung der vorderen und hinteren Hornhautkrümmungen sowohl bei Gesunden als auch bei KC-Patienten.²⁵ Daher bietet das STEP-Stadiensystem den potenziellen Vorteil, entweder mit dem Belin ABCD-Stadiensystem zu integrieren oder es als gleichzeitige Referenz zu betrachten (Abb. 1).

Da das STEP-Stadiensystem auf maschinell abgeleiteten Parametern basiert, könnte es theoretisch einfach auf verschiedenen kommerziell erhältlichen AS-OCT-Systemen angewendet werden. Eine Validierungsstudie ist geplant. Wir werden das STEP-System auch bei KC-Patienten vor und nach der CXL-Behandlung anwenden, um die Fähigkeit zur Bewertung des KC-Status zu bestätigen, einschliesslich Stabilität und Progression.

Zusammenfassend ermutigen wir unsere Kollegen, das STEP-Klassifikationssystem in Zukunft anzuwenden, was die klinische Praxis erleichtern könnte, einschliesslich der Entscheidung über die CXL-Behandlung und sicherlich neuer potenzieller Studien. •

No conflicts of interest

Referenzen

1. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol* 1984; 28: 293-322.
2. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998; 42: 297-319.
3. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 620-627.
4. Lopes BT, Ramos IC, Salomão MQ, et al. Enhanced Tomographic Assessment to Detect Corneal Ectasia Based on Artificial Intelligence. *Am J Ophthalmol* 2018; 195: 223-232.
5. Vinciguerra R, Belin MW, Borgia A, et al. Evaluating keratoconus progression prior to crosslinking: maximum keratometry vs the ABCD grading system. *J Cataract Refract Surg* 2021; 47: 33-39.
6. Asroui L, Mehanna CJ, Salloum A, et al. Repeatability of Zone Averages Compared to Single-Point Measurements of Maximal Curvature in Keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2021; 221: 226-234.
7. Jiménez-García M, Kreps EO, S ND, et al. Determining the Most Suitable Tomography-Based Parameters to Describe Progression in Keratoconus. The Retrospective Digital Computer Analysis of Keratoconus Evolution Project. *Eye Contact Lens* 2021; 47: 486-493.
8. Vinciguerra R, Ambrósio R, Jr., Roberts CJ, et al. Biomechanical Characterization of Subclinical Keratoconus Without Topographic or Tomographic Abnormalities. *J Refract Surg* 2017; 33: 399-407.
9. Vinciguerra R, Ambrósio R, Elsheikh A, et al. Detection of Keratoconus With a New Biomechanical Index. *Journal of Refractive Surgery* 2016; 32: 803-810.
10. Koh S, Inoue R, Ambrósio RJ, et al. Correlation Between Corneal Biomechanical Indices and the Severity of Keratoconus. *Cornea* 2020; 39: 215-221.
11. Flockerzi E, Vinciguerra R, Belin MW, et al. Combined biomechanical and tomographic keratoconus staging: Adding a biomechanical parameter to the ABCD keratoconus staging system. *Acta Ophthalmol* 2021.
12. Flockerzi E, Vinciguerra R, Belin MW, et al. Correlation of the Corvis Biomechanical Factor with tomographic parameters in keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2022; 48: 215-221.
13. Li Y, Tan O, Brass R, et al. Corneal epithelial thickness mapping by Fourier-domain optical coherence tomography in normal and keratoconic eyes. *Ophthalmology* 2012; 119: 2425-2433.
14. Reinstein DZ, Silverman RH, Trokel SL, Coleman DJ. Corneal pachymetric topography. *Ophthalmology* 1994; 101: 432-438.
15. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Corneal epithelial thickness profile in the diagnosis of keratoconus. *J Refract Surg* 2009; 25: 604-610.
16. Temstet C, Sandali O, Bouheraoua N, et al. Corneal epithelial thickness mapping using Fourier-domain optical coherence tomography for detection of forme fruste keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41: 812-820.
17. Li Y, Chamberlain W, Tan O, et al. Subclinical keratoconus detection by pattern analysis of corneal and epithelial thickness maps with optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg* 2016; 42: 284-295.
18. Pavlatos E, Chen S, Yang Y, et al. A Coincident Thinning Index for Keratoconus Identification Using OCT Pachymetry and Epithelial Thickness Maps. *Journal of Refractive Surgery* 2020; 36: 757-765.
19. Lu NJ, Hafezi F, Koppen C, et al. New keratoconus staging system based on OCT. *J Cataract Refract Surg* 2023; 49: 1098-1105.
20. Hafezi F, Kling S, Gilardoni F, et al. Individualized Corneal Cross-linking With Riboflavin and UV-A in Ultrathin Corneas: The Sub400 Protocol. *Am J Ophthalmol* 2021; 224: 133-142.
21. Reinstein D, Gobbe M, Archer T, Couch D. Epithelial Thickness Profile as a Method to Evaluate the Effectiveness of Collagen Cross-Linking Treatment After Corneal Ectasia. *Journal of refractive surgery (Thorofare, NJ : 1995)* 2010; 27: 356-363.
22. Rocha KM, Perez-Straziota CE, Stulting RD, Randleman JB. Epithelial and stromal remodeling after corneal collagen cross-linking evaluated by spectral-domain OCT. *J Refract Surg* 2014; 30: 122-127.
23. Sandali O, El Sanharawi M, Temstet C, et al. Fourier-domain optical coherence tomography imaging in keratoconus: a corneal structural classification. *Ophthalmology* 2013; 120: 2403-2412.
24. Reinstein DZ, Archer TJ, Urs R, et al. Detection of Keratoconus in Clinically and Algorithmically Topographically Normal Fellow Eyes Using Epithelial Thickness Analysis. *J Refract Surg* 2015; 31: 736-744.
25. Tang M, Chen A, Li Y, Huang D. Corneal power measurement with Fourier-domain optical coherence tomography. *Journal of cataract and refractive surgery* 2010; 36: 2115-2122.



Korrespondenz

Dr. Dr. med. (B) Emilio Torres
ELZA Institute
Webereistrasse 2, CH-8953 Dietikon/ZH
emilioatorres@me.com