

# Corneale Wellenfrontanalyse zur Unterscheidung zwischen Keratokonus und pellucider marginaler Degeneration

D.-L. Ott, J. Bühren, R. Schwarz, O. Klaproth, T. Kohnen

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Wellenfrontanalyse ist in den vergangenen Jahren immer weiter in den Blickpunkt der Forschung gerückt, um Charakteristika des Keratokonus (KK) und der pelluciden marginalen Degeneration (PMD) aufzuzeigen [1, 2, 3]. Derzeit werden topographische Parameter noch nicht als klinisches Routineverfahren zur Unterscheidung und Klassifikation von KK und PMD angewandt. In unserer Studie widmen wir uns der Analyse der anterioren und posterioren cornealen Wellenfrontdaten (2.–7. Ordnung) und deren Eignung zur Unterscheidung und Klassifikation von KK, PMD und gesunden Augen.

**Methodik:** Im ersten Schritt unserer Analyse führten wir eine explorative Clusteranalyse ohne a-priori-Klassifikation durch. In einem zweiten Schritt trainierten wir eine Support-Vektor-Maschine, um ein automatisches Klassifikationsschema zu erhalten. Abschließend bedienten wir uns der Receiver-Operating-Charakteristik-(ROC-)Analyse zur Ermittlung der trennschärfsten Zernike-Koeffizienten (ZK) zur Unterscheidung zwischen KK, PMD und gesunden Augen.

**Ergebnisse:** Es zeigte sich auch ohne a-priori-Klassifikation eine klare Aufteilung der Patientenaugen in drei Hauptgruppen. Die anteriore vertikale Coma  $C_3^{-1}$  unterschied mit hoher Genauigkeit zwischen KK und gesunden Augen sowie PMD und gesunden Augen. Zur Unterscheidung zwischen KK und PMD Augen erzielte der anteriore primäre Astigmatismus  $C_2^2$  die höchste Trennschärfe. Wellenfrontaberrationen der Hornhautvorderfläche zeigten eine höhere Trennschärfe als die der Hornhaurückfläche.

**Schlussfolgerung:** Zusammenfassend können ZK der Hornhautvorder- und -rückfläche und die dazugehörigen „cut-off“-Werte mit hoher Genauigkeit zwischen KK, PMD und gesunden Augen unterscheiden. Eine Folgestudie soll ermitteln, ob die Kombination aus Wellenfrontanalyse und Pachymetrieprofilanalyse eine Verbesserung der Ergebnisse zur Diagnose und Klassifikation von KK und PMD erzielen kann.

## Summary

**Purpose:** Wavefront analysis is of high interest to identify characteristics in eyes with Keratoconus (KC) and Pellucid marginal degeneration (PMD) [1, 2, 3]. Topographic parameters are currently not used as single criteria to classify KC and PMD. This study assesses the ability of anterior and posterior corneal wavefront data (2nd to 7th order) in order to identify groups and to classify eyes with KC, PMD and normal eyes.

**Methods:** Initially we performed an explorative cluster analysis without a-priori classification, followed by a support-vector-machine classification. The last step was a receiver operating characteristic analysis identifying the Zernike coefficients with highest discriminative ability to differentiate between KC, PMD and normal eyes.

**Results:** The cluster analysis showed successful separation into three major groups. Anterior vertical coma  $C_5^{-1}$  discriminated with high accuracy between KC and normal eyes as well as between PMD and normal eyes. Anterior primary astigmatism  $C_2^2$  discriminated between KC and PMD the best. Anterior wavefront aberrations had a higher discriminative ability than posterior ones.

**Conclusion:** We conclude that Zernike coefficients of the anterior and posterior corneal surface and their cut-off values can be used with high accuracy to discriminate between KC, PMD and normal eyes. A future study is necessary to assess whether a combination of wavefront analysis and pachymetric profile analysis might improve our current results.

## Einleitung

Bei dem Krankheitsbild des KK handelt es sich um eine irreversible, nicht entzündliche Hornhautektasie begleitet von einer progressiven stromalen Verdünnung, Myopisierung und irregulärem Astigmatismus [4]. Die Hornhauttopographie zeigt eine asymmetrische Schleife mit gegeneinander verkippten radialen Achsen [5, 6]. Als ebenfalls nicht entzündliche Hornhautektasie wird die PMD hingegen durch eine inferiore Aufsteilung der Hornhaut, eine 1 bis 2 mm breite halbmondförmige Hornhautverdünnung zwischen 4 und 8 Uhr mit 1 bis 3 mm Abstand zum Limbus, einer Hornhautektasie oberhalb der Hornhautverdünnung und einem Astigmatismus gegen die Regel charakterisiert [7, 8, 9]. In der cornealen Topographie zeigt sich ein „Hummerscheren-“ oder Schnauzbartmuster.

Die Unterscheidung zwischen KK und PMD stellt gegenwärtig eine Herausforderung dar, da aufgrund mangelnder Klassifikationskriterien eine exakte Zuordnung erschwert wird. Vorangegangene Studien prüften bereits die Eignung der Videokeratographie, Zernike-Dekomposition und Analyse der Mittelwerte der Hornhautkrümmungen zur Klassifikation von KK und PMD [1, 2, 3]. In einer vorangegangenen Studie, bei der wir die Gruppeneinteilung der Patienten nach alleiniger Beurteilung der Hornhauttopographie vorgenommen hatten, zeigte sich, dass einzelne ZK zur Unterscheidung zwischen KK, PMD und gesunden Augen geeignet sind. In dieser Studie werden die anterioren und posterioren cornealen Wellenfrontdaten aller Patientenaugen unabhängig von ihrer a-priori-Klassifikation behandelt, und es wird erörtert, ob sie zur Klassifikation von KK, PMD und gesunden Augen geeignet sind.

## Material und Methoden

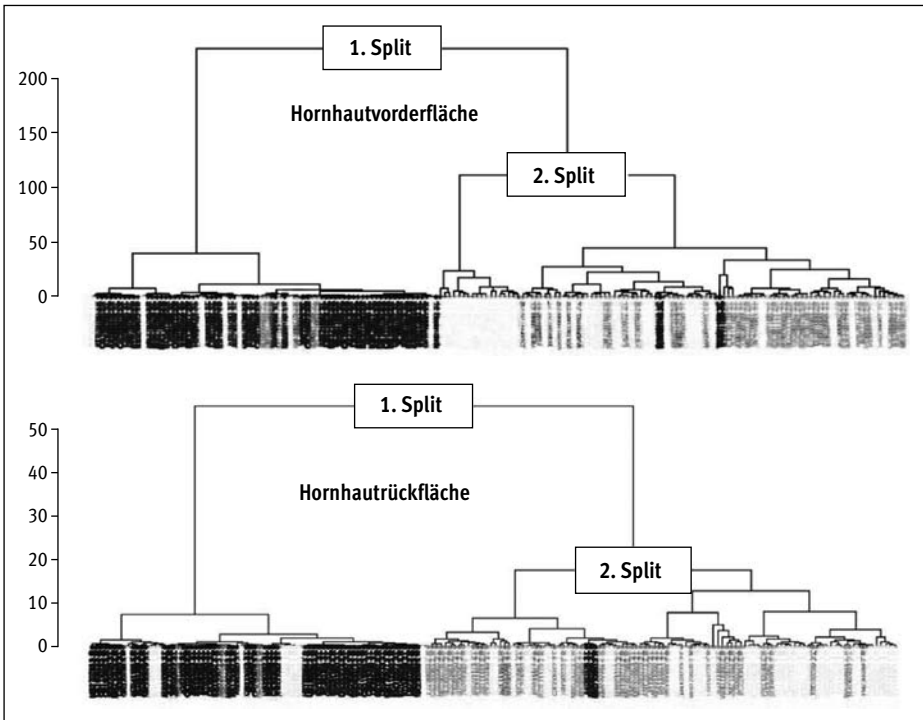
Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden 179 Patientenaugen, deren Hornhauttopographien zuvor mittels der Klassifikationskriterien von Bogen in drei Hauptgruppen (KK, PMD und gesunde Augen) eingeteilt wurden, analysiert [10]. Dabei konnten 55 KK Augen mit asymmetrischer Schleife und gekippter radialer Achse, 60 PMD Augen mit Hummerscherenmuster und 64 gesunde Augen (vor LASIK) mit unauffälliger, symmetrischer Schleife in der Hornhauttopographie klassifiziert werden. Die hornhauttopographischen Daten aller Patienten wurden mit dem Orbscan IIz (Bausch & Lomb, NY) erhoben. Von den axial-keratometrischen Daten

der Hornhautvorderfläche sowie den Elevationsdaten der Hornhaurückfläche wurde eine Zernike-Dekomposition (2. bis 7. Ordnung, 6 mm Pupillendurchmesser) durchgeführt (VOL-Pro 7.14, MATLAB 7.0). Aufgrund der Limitation durch die vorangegangene „subjektive“ Klassifikation war eine erweiterte Statistik als Methode zur genaueren Klassifikation erforderlich. Hierzu wurden die individuellen ZK mithilfe der Clusteranalyse auf eine mögliche Gruppenbildung ohne a-priori-Klassifikation überprüft. Zur Ermittlung einer Entscheidungsregel mit hoher Generalisierungsfähigkeit führten wir zusätzlich eine Klassifikation mit Support-Vektor-Maschine (SVM) durch (R Version 2.11.0). Abschließend ermittelten wir im Rahmen einer Receiver-Operating-Charakteristik-(ROC-)Analyse die trennschärfsten ZK zur Unterscheidung zwischen KK, PMD und gesunden Augen.

## Ergebnisse

### I. Hierarchische Clusteranalyse

Die individuelle hierarchische Clusteranalyse der anterioren sowie posterioren Wellenfrontdaten zeigt eine klare Formierung von drei Hauptgruppen (KK = weiß, PMD = grau, normal = schwarz) als Ergebnis der ersten beiden hierarchischen Splits (Abb. 1a und 1b). Der erste Split trennt gesunde von erkrankten (KK und PMD)



**Abb. 1:** a) Dendrogram der hierarchischen Clusteranalyse der anterioren cornealen Wellenfrontdaten, b) Dendrogram der hierarchischen Clusteranalyse der posterioren cornealen Wellenfrontdaten

Augen. Der zweite Split trennt KK von PMD Augen. Eine gemeinsame Clusteranalyse der Hornhautvorder- und -rückfläche zusammen erzielte keine signifikante Verbesserung der Gruppenformierung.

## II. SVM-Klassifikation

Die SVM-Klassifikation mit Gauss-Kernel der 33 ZK der Hornhautvorder- und -rückfläche zeigte eine klare Aufteilung der Patientenaugen in drei Hauptgruppen. Das beste Ergebnis erzielte die Auswertung aller 33 ZK der Hornhautvorderfläche mit einer Korrekturklassifikationsrate von 87 % auf ungesehene Daten, einem Kreuzvalidierungsfehler von 0,13 und einem Trainingsfehler von 0,01 (Abb. 2).

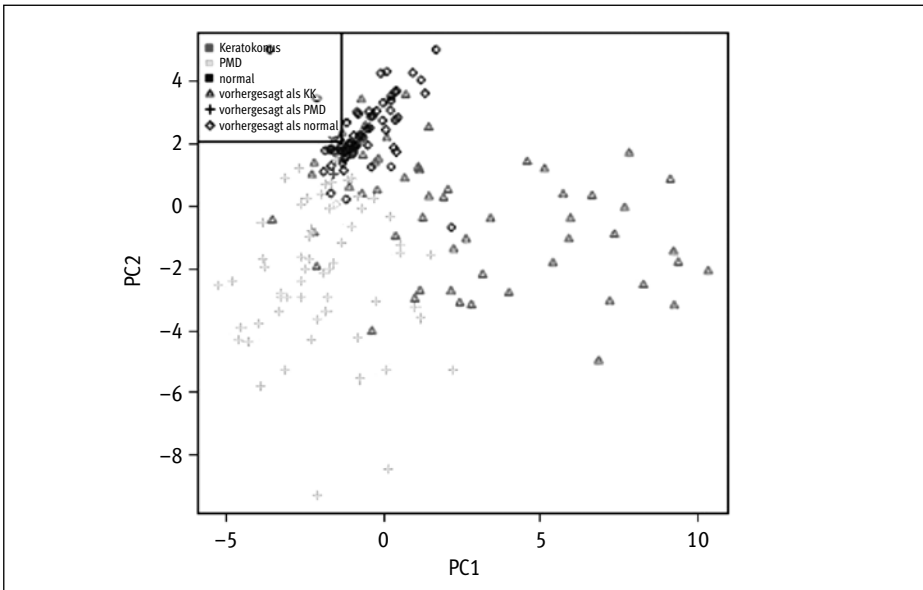


Abb. 2: Zweidimensionaler Scatterplot der SVM-Klassifikation mit Gauss-Kernel (nu-SVC: rbf kernel,  $s = 0,0066$ ,  $\nu = 0,10$ ) aller 33 anterioren ZK

## III. ROC-Analyse

Die anteriore vertikale Coma  $C_3^{-1}$  zeigte die höchste Trennschärfe zur Unterscheidung zwischen KK und gesunden Augen (AzROC, Fläche unter der ROC-Kurve, 0,986, Sensitivität 96,8 %, Spezifität 94,6 %, Genauigkeit 95,8 %, cut-off  $-0,228$ ) sowie zwischen PMD und gesunden Augen (AzROC 0,991, Sensitivität 93,7 %, Spezifität 98,3 %, Genauigkeit 95,9 %, cut-off  $-0,148$ ). Zur Unterscheidung zwischen KK und PMD Augen erzielte der anteriore primäre Astigmatismus  $C_2^2$  die höchste Trennschärfe (AzROC 0,891, Sensitivität 81,7 %, Spezifität 83,6 %, Genauigkeit 82,6 %, cut-off  $-0,129$ ) (Abb. 3 und Tab. 1). Die diagnostische Leistung der anterioren Wellenfrontdaten war höher ( $\bar{\phi}$  AzROC 0,91) als die der posterioren Wellenfrontdaten ( $\bar{\phi}$  AzROC 0,78).

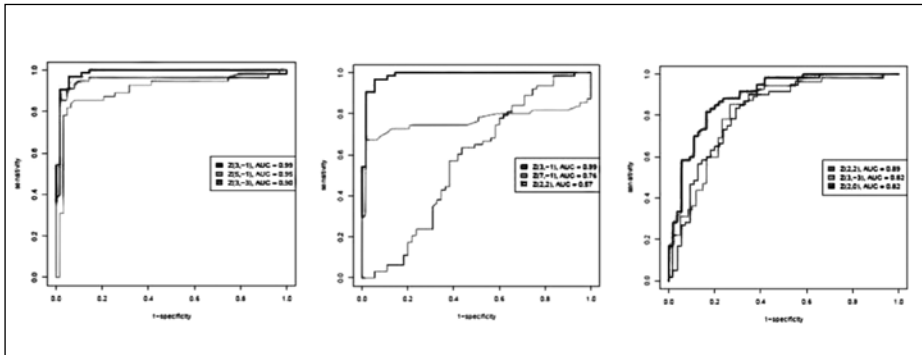


Abb. 3: ROC Kurven der jeweils drei trennschärfsten ZK der Hornhautvorderfläche für KK vs. normal, PMD vs. normal und KC vs. PMD

	Parameter	AzROC	cut-off	Spezifität [%]	Sensitivität [%]	Genauigkeit [%]
KK vs normal	$C_3^{-1}$	0,986	-0,228	94,6	96,8	95,8
PMD vs normal	$C_3^{-1}$	0,991	-0,148	98,3	93,7	95,9
KK vs PMD	$C_2^{-2}$	0,891	-0,129	83,6	81,7	82,6

Tab. 1: Beste ZK der Hornhautvorderfläche zur Unterscheidung zwischen KK, PMD und normalen Augen

### Diskussion

In unserer Studie untersuchten wir die Fähigkeit der anterioren und posterioren cornealen Wellenfrontaberrationen zur Unterscheidung und Klassifikation von KK, PMD und gesunden Augen. Hierbei analysierten wir nur die isolierten cornealen Wellenfrontfehler, da mehr als 90 % der Aberrationen des Auges von der Hornhaut abgeleitet werden. Dieser Prozentsatz ist umso höher, je größer die Hornhautirregularitäten wie im Falle von KK und PMD sind. Wir konnten verzeichnen, dass die Irregularitäten der Hornhautvorderfläche und damit einhergehende anteriore Wellenfrontfehler einen größeren Einfluss auf die Unterscheidung und Klassifikation von KK und PMD haben als die resultierenden Wellenfrontaberrationen der Hornhautrückfläche.

In der Studie von Lee et al. zeigte sich, dass ein Hummerscherenmuster in der Hornhauttopographie kein Diagnosekriterium für PMD ist, da es auch bei Patienten mit KK gefunden werden kann [11]. Unsere zu Anfang durchgeführte Klassifikation vernachlässigte genau das durch Lee et al. publizierte Ergebnis. Um objektive Ergebnisse der Klassifikation von KK, PMD und gesunden Augen zu gewährleisten, führten wir eine dreistufige statistische Analyse der anterioren und posterioren Wellenfrontaberrationen durch. Der Vorteil der hierarchischen Clusteranalyse war, dass wir keine subjektive a-priori-Klassifikation vorgeben mussten und unsere Ergebnisse somit vollkommen objektiv waren. Dieser Schritt bestätigte das Vorhandensein dreier Patientengruppen, wie zu Anfang angenommen. Die Überlappungen

im Dendrogram kamen in diesem Fall aufgrund der geringen Anzahl von Patientenaugen zustande, welche die Aussagekraft der Analyse jedoch nicht schmälerte.

Im zweiten Schritt unserer Analyse entwickelten wir eine SVM, die generalisiert mit möglichst kleiner Fehlerzahl eine Klassifikation unbekannter Patientenaugen vornehmen kann. 87 von 100 unbekanntem Patienten konnten hierbei von unserer SVM korrekt klassifiziert werden. Unsere SVM wurde mit den Ergebnissen der Gruppenbildung aus der Clusteranalyse trainiert, um ein möglichst objektives Klassifikationsschema zu erhalten. Ob die Clusteranalyse „PMD-like KK“ von PMD unterscheiden konnte, ist derzeit unklar. In einem letzten Schritt ermittelten wir die ZK und korrespondierende „cut-off“-Werte, die zur Unterscheidung zwischen KK, PMD und gesunden Augen in der Praxis am besten geeignet sind. Wie bereits in früheren Studien beschrieben, erwies sich die vertikale Coma als Schlüsselaberration für KK [12]. Zur Unterscheidung zwischen KK und PMD kristallisierte sich der anteriore primäre Astigmatismus als klassifizierender Wellenfrontfehler heraus. Trotz der vielversprechenden Studienergebnisse wird der Einsatz cornealer Wellenfrontaberrationen als alleiniges Universaldiagnostikum fraglich sein. Eine Kombination von Diagnosekriterien (Spaltlampenuntersuchung, Wellenfrontanalyse, Pachymetrieprofilanalyse) scheint möglicherweise eine verlässlichere Klassifikation zu gewährleisten.

## Literatur

1. TANG M, SHEKHAR R, MIRANDA D, HUANG D: Characteristics of keratoconus and pellucid marginal degeneration in mean curvature maps. *Am J Ophthalmol* 2005;140:993–1001
2. OIE Y, MAEDA N, KOSAKI R ET AL.: Characteristics of ocular higher-order aberrations in patients with pellucid marginal corneal degeneration. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:1928–1934
3. GRÜNAUER-KLOEVEKORN C, KLOEVEKORN-FISCHER U, KLOEVEKORN-NORGALL K, DUNCKER G: [Quantitative assessment of topographical parameters to differentiate keratoconus from pellucid marginal corneal degeneration and]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2005;222:874–882
4. RABINOWITZ Y: Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998;42:297–319
5. RABINOWITZ Y, McDONNELL P: Computer-assisted corneal topography in keratoconus. *Refract Corneal Surg* 1989;5:400–408
6. RABINOWITZ Y: Corneal topography. *Curr Opin Ophthalmol* 1993;4:68–74
7. KARABATSAS C, COOK S: Topographic analysis in pellucid marginal corneal degeneration and keratoglobus. *Eye (Lond)* 1996;10 ( Pt 4):451–455
8. SRIDHAR M, MAHESH S, BANSAL A ET AL.: Pellucid marginal corneal degeneration. *Ophthalmology* 2004;111:1102–1107
9. MAGUIRE L, KLYCE S, McDONALD M, KAUFMAN H: Corneal topography of pellucid marginal degeneration. *Ophthalmology* 1987;94:519–524
10. BOGEN SJ, WARING III GO, IBRAHIM O ET AL.: Classification of normal corneal topography based on computer-assisted videokeratography. *Arch Ophthalmol* 1990;108: 945–949
11. LEE B, JURKUNAS U, HARISSI-DAGHER M ET AL.: Ectatic disorders associated with a claw-shaped pattern on corneal topography. *Am J Ophthalmol* 2007;144:154–156
12. BÜHREN J, KÜHNE C, KOHNEN T: Defining subclinical keratoconus using corneal first-surface higher-order aberrations. *Am J Ophthalmol* 2007;143:381–389