

Wiederholbarkeit densitometrischer Messungen der kristallinen Linse mittels Scheimpflug-Fotografie

X. Weiner, J. Bühren, O. Klaproth, M. Baumeister, T. Kohnen

Zusammenfassung

Fragestellung: Evaluation der Wiederholbarkeit einer Messmethode (Pentacam® HR Oculus, Wetzlar) zur objektiven Vermessung der Linsendensitometrie, beruhend auf dem Scheimpflug-Verfahren.

Methodik: Untersucht wurden 130 Augen in Mydriasis. Jedes Auge wurde in zwei zu vergleichenden Messreihen, bestehend aus drei Einzelmessungen, erfasst. Für die Densitometrie stehen in der Pentacam-Software drei verschiedene Auswertungsmodi zur Bestimmung der Linsentrübung zur Verfügung: Peak (Maximalwert), Linear (Messung entlang einer zentralen Achse) und 3-D (Messung innerhalb eines dreidimensionalen Prüfkörpers). Die Ergebnisse wurden jeweils nach der Methode von Bland und Altman ausgewertet. Als statistische Kenngrößen dienten der Wiederholbarkeitskoeffizient (Coefficient of Repeatability, COR) sowie die relative Wiederholbarkeit (RR, das Verhältnis aus COR und dem Betrag des Mittelwerts aller Messungen).

Ergebnisse: In der linearen und 3-D-Messmethode lag der COR bei 0,9 (RR: 8,7 %) und 0,37 (RR: 3,56 %). Der Peak-Messmodus erreicht mit einem COR von 5,5 (rel. COR: 29,3 %) ein niedrigeres Reliabilitätsniveau.

Schlussfolgerungen: Die Linsendensitometrie, erfasst durch die Pentacam®, ist in hohem Maße wiederholbar.

Summary

Purpose: To evaluate an objective method (Pentacam® HR Oculus, Wetzlar) measuring lens densitometry based on the Scheimpflug principle.

Methods: 130 eyes were examined in diagnostic mydriasis. Each eye was evaluated comparing two successive measurements, both consisting of three single consecutive measurements. The assessment of the lens densitometry comprehends the application of three different analysis modes: Peak value, linear mode and 3D-mode. As statistical method, Bland-Altman-analysis was employed, using the corresponding parameters like the COR (coefficient of repeatability) and the relative repeatability (RR).

Results: The COR of the linear and the 3D mode added up to a COR of 0.9 (RR: 8.6 %) and 0.36 (RR: 3.56 %). The Peak-mode reaches a lower level of repeatability with a COR of 5.5 (RR: 29.3 %).

Conclusion: Lens densitometry measured by Scheimpflug imaging is highly repeatable.

Hintergrund

Die altersbedingte Trübung der kristallinen Linse ist ein alltäglich beobachtetes Phänomen. Aufgrund ihrer hohen Prävalenz ist die operative Therapie der Katarakt die weltweit am häufigsten durchgeführte operative Prozedur. Die geschätzte Zahl der operativen Katarakteingriffe beläuft sich in Deutschland auf über 600.000 [1].

Die Katarakt wird im Allgemeinen durch den Augenarzt subjektiv eingeschätzt und dann – falls nötig – einer operativen Therapie zugeführt. Auch ein objektivierender Score wie der LOCS III [2], der Katarakte je nach Lokalisation und ihrer Grade einteilt, beruht auf einer individuellen Einschätzung des Untersuchers und bietet so eine Angriffsfläche für untersucherabhängige Differenzen bei ophthalmologischen Studien.

Eine quantitative und objektive Methode, um die Trübung der Linse exakt zu erfassen, würde einen Fortschritt bedeuten, da hierdurch eine Untersuchung der Korrelation zwischen der Morphologie und der Funktion der Linse für die Presbyopieforschung erfolgen könnte. Eine andere denkbare Anwendung einer solchen Technologie könnte die Analyse eines wahrscheinlichen Zusammenhangs zwischen der Trübung der Linse und einer eventuellen Visuseinschränkung sein, die insbesondere für forensische Fragestellungen interessant werden könnte. Die vorliegende Studie soll nun zeigen, ob die Pentacam HR diese Anforderungen erfüllt und für die klinische und wissenschaftliche Anwendung zur Densitometrie der Linse geeignet ist. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universitätsklinik der Goethe-Universität in Frankfurt am Main überprüft und bewilligt.

Patienten und Methode

Patienten

Insgesamt konnten 130 Augen von 72 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Je nach Alter wurde das vorliegende Kollektiv in drei Gruppen eingeteilt (Abb. 1). Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 85 Jahren, eine durch den Patienten unterschriebene Einverständniserklärung sowie eine diagnostische

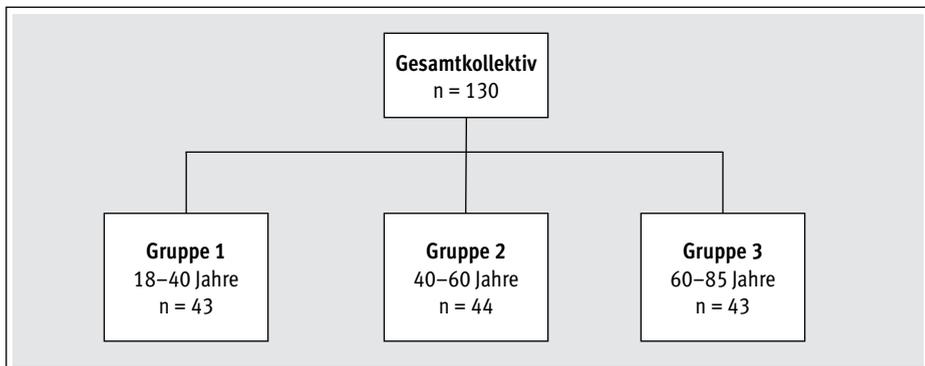


Abb. 1: Aufteilung des Kollektivs in 3 Untergruppen je nach Alter beziehungsweise geplantem Eingriff

Mydriasis. Patienten mit kornealen Pathologien, einem Augentrauma oder einer Augenoperation sowie ophthalmologischen Erkrankungen in der Anamnese wurden von der Studie ausgeschlossen. Der Patient sollte fähig zur Fixation über längere Zeit sein. Ein Ausschlusskriterium war ebenfalls eine ausgeprägte Blepharochalasis, die die Aufnahme mit der Pentacam erschwert.

Pentacam-HR-Scheimpflug-Fotografiesystem und Messungen

Die Pentacam beruht auf einer Spaltlampenbeleuchtung kombiniert mit einer Scheimpflug-Kamera, deren Aufnahmeweise in einer Rotation um das Auge besteht [3]. Die Bilder wurden von einem lateralen Blickwinkel aufgenommen und erfüllen das Scheimpflug-Prinzip (Theodor Scheimpflug 1904, [4]). Dank der Rotation der Kamera kann eine Bildreihe erfasst werden, die eine dreidimensionale Abbildung des vorderen Augenabschnitts ermöglicht. Die Pentacam ermöglicht eine Ermittlung der Vorderkammertiefe, der Hornhautdicke, eine Topografie der Hornhaut sowie eine Densitometrie der Linse. Dabei handelt es sich bei der Pentacam um ein schnelles, nicht invasives und nebenwirkungsfreies Verfahren [3].

Jeder Patient wurde vor der Durchführung der densitometrischen Messung einer ausführlichen augenärztlichen Untersuchung zugeführt. Nach Unterschreiben der Einwilligungserklärung wurden die Patienten an der Pentacam positioniert. Dort wurden die Patienten angeleitet, das Fixationslicht zu fixieren. Der Untersucher fokussierte und zentrierte das Gerät mithilfe der Ausrichtungsanzeige auf dem Computermonitor. Das Gerät löste automatisch bei richtiger Zentrierung aus, sodass untersucherunabhängige Bilder entstanden. Es wurden zwei verschiedene Messreihen M1 und M2 erfasst, zwischen denen der Patient gebeten wurde, kurz aufzustehen, und das Gerät komplett zurückgezogen wurde, um einen zweiten unabhängigen Besuch des Patienten zu simulieren. M1 und M2 umfassen jeweils das arithmetische Mittel von drei aufeinanderfolgenden Messungen.

Datenanalyse und Statistik

Die erfassten Werte wurden nun in drei verschiedenen Messmodi evaluiert: Peak, Linear und 3-D. Die Peak-Messmethode umfasst den Punkt der maximalen Trübung im Densitogramm der Pentacam. Der zweite Modus (Linear) wird durch den Mittelwert der Trübung einer manuell festgelegten vertikalen Linie durch den Apex der Linse berechnet. Der 3-D-Messmodus verwendet einen dreidimensionalen Prüfkörper, dessen Position und Volumen festgesetzt wurde (Position $x = 0$, $y = 0$, $z = 0$, Durchmesser $d = 3$ mm) und innerhalb dessen Ausmaße wiederum die mittlere Trübung erfasst wird (Abb. 2). Also kann man beobachten, dass in der genannten Reihenfolge der Auswertungsmethoden mehr Messwerte in den Mittelwert einfließen. Um den Messaufwand gering zu halten und um eine Vergleichbarkeit der einzelnen Bilder der Patienten zu gewährleisten, wurden nur optische Schnitte entlang des senkrechten Meridians verwendet: 90° bis 270° für das rechte Auge und 270° bis 90° für das linke Auge.

Die statistische Analyse erfolgte mittels eines für diese Studie erstellten Programms (Visual Basics for Applications/Microsoft Office Excel). Eine anhand eines

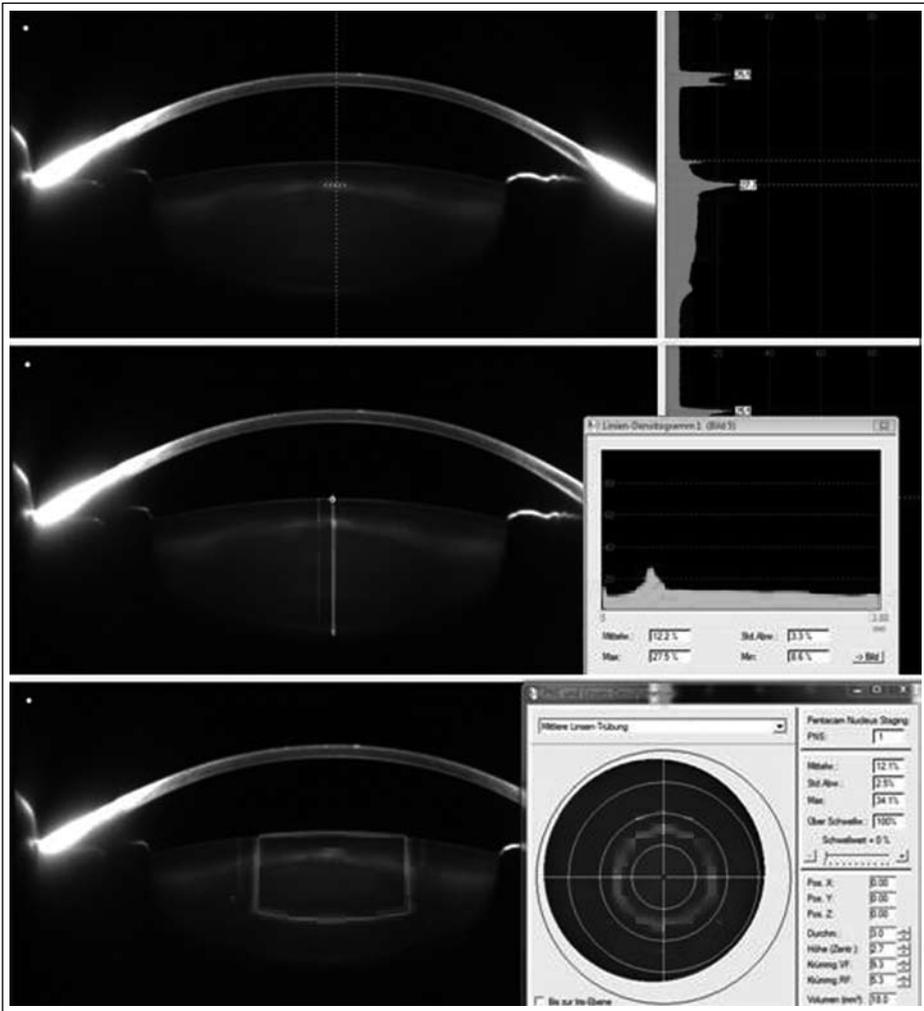


Abb. 2: Abbildung der 3 verschiedenen Messmodi. Oben Peak-Messmodus; mittig: linearer Messmodus; unten: 3-D-Messmodus

Referenzpapers von Kirkwood et al. [5] durchgeführte Fallzahlberechnung ergab eine Mindestgröße der Untergruppen von mindestens 23, was in jeder Gruppe erfüllt werden konnte. Um die Wiederholbarkeit der Densitometrie zu untersuchen, verwendeten wir eine Bland-Altman-Analyse [6]. Im Bland-Altman-Diagramm wird das Mittelmaß der beiden zu vergleichenden Messwerte $((M_1 + M_2)/2)$ gegen die Differenz der Messwerte $M_1 - M_2$ aufgetragen. Der Graph weist auf eventuelle systematische Messfehler und insbesondere darauf hin, wie weit die beiden Messwerte voneinander entfernt liegen. Statistisch erfasste Werte waren neben der Standardabweichung der Reliabilitätskoeffizient $(COR = 1,96 \times \sqrt{\frac{\sum(s_1 - s_2)^2}{n-1}})$ und die relative

Wiederholbarkeit (RR), die dem Wiederholbarkeitskoeffizienten bezogen auf die jeweiligen Werte entspricht. Hier gilt: Je kleiner der COR beziehungsweise die relative Wiederholbarkeit, desto wiederholbarer ist die Methode [6]. Außerdem erfassten wir die limits of agreement (LOA = $\pm 1.96 \cdot$ Standardabweichung), die die Schwankungsbereiche der Messwerte beschreibt.

Ergebnisse

Deskriptive Ergebnisse

Die deskriptiven Daten zeigen eine sehr homogene Aufteilung der Gruppengrößen sowie der anthropometrischen Daten, was eine gute Vergleichbarkeit der Gruppen gewährleistet. In jeder Gruppe konnte die geforderte Mindestgruppengröße von $n \geq 23$ erfüllt werden (Tab. 1).

Ergebnisse	
Gesamtkollektiv (n = 130)	
Alter	
Mittelwert	49,5
Median	49,5
Geschlecht (m/w)	68/62 (52,3 %/47,7 %)
Augenverteilung (OD/OS)	64/66 (49,2 %/50,8 %)
Gruppe 1 (n = 43)	
Alter	
Mittelwert	28,2
Median	29,0
Geschlecht (m/w)	22/21 (51,2 %/48,8 %)
Augenverteilung (OD/OS)	22/21 (51,2 %/48,8 %)
Gruppe 2 (n = 44)	
Alter	
Mittelwert	50,1
Median	49,5
Geschlecht (m/w)	20/24 (45,45 %/54,55 %)
Augenverteilung (OD/OS)	22/22 (50 %/50 %)
Gruppe 3 (n = 43)	
Alter	
Mittelwert	70,3
Median	71,0
Geschlecht (m/w)	26/17 (60,5 %/39,5 %)
Augenverteilung (OD/OS)	20/23 (46,5 %/53,5 %)

Tab. 1: Deskriptive Daten mit Alters- und Geschlechtsverteilung sowie Augenverteilung (OD/OS) für die 3 Untergruppen und das Gesamtkollektiv

Ergebnisse der Studie

Abbildung 3a zeigt das Bland-Altman-Diagramm der Ergebnisse des Peak-Messmodus. Abgesehen von einigen wenigen Ausreißern liegen alle Messwerte im Bereich des Konfidenzintervalls. Der errechnete Reabilitätskoeffizient liegt bei 5,55 (RR 29,3). Die lineare Korrelation der beiden zu vergleichenden Messwerte M1 und M2 liegt bei 86,7 %. Abbildung 3b, die den linearen Modus beschreibt, zeigt eine schmalere Schwankungsbreite der Werte (LOA 1,79) als im Peak-Messmodus. Der COR lag hier bei 0,87 (RR 8,66). Die lineare Messmethode wies Korrelationen der Werte von 98,5 % auf. Abbildung 3c zeigt schließlich die Wiederholbarkeit des 3-D-Messmodus. Hier wurde der kleinste Wiederholbarkeitskoeffizient mit 0,37 (RR 3,56) gefunden. Die LOA-Schwankungsbreite lag beim 3-D-Messmodus am tiefstem mit 0,32. Die lineare Korrelation r der beiden Messwerte belief sich auf 99,7 %.

Man kann also anhand dieser Diagramme und Werte beobachten, dass alle erfassten Parameter darauf hinweisen, dass die Wiederholbarkeit von Peak über Linear zu 3-D zunimmt.

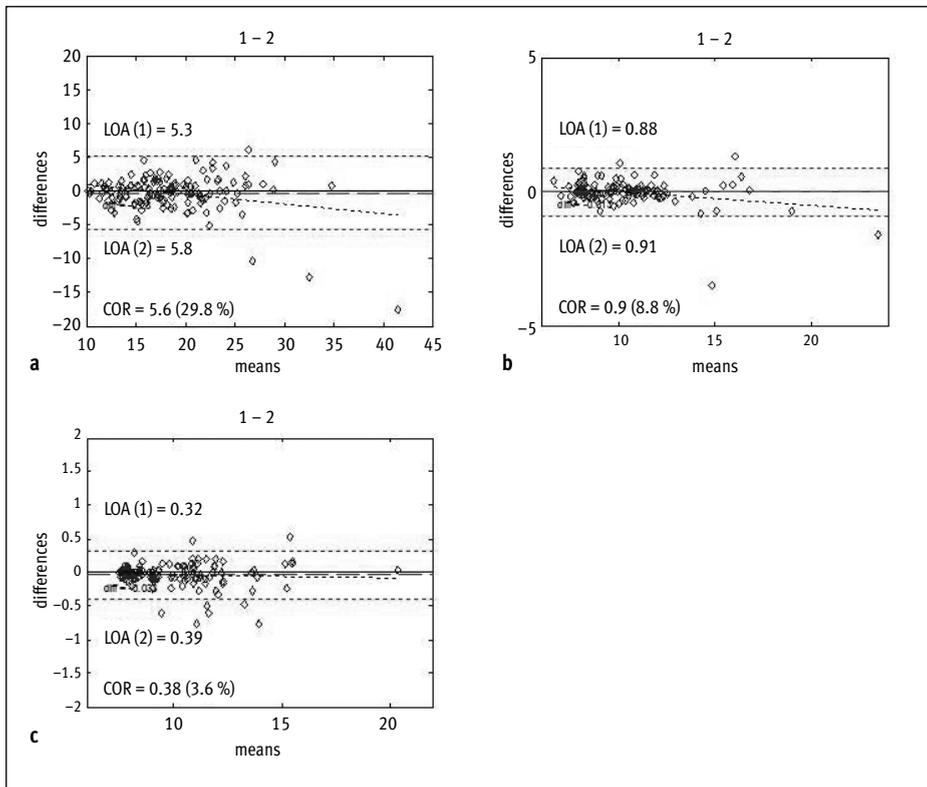


Abb. 3: a) Bland-Altman-Diagramm des Peak-Messmodus, b) Bland-Altman-Diagramm des linearen Messmodus, c) Bland-Altman-Diagramm des 3-D-Messmodus.

Diskussion

In der vorliegenden prospektiven Studie konnte eine zufriedenstellende Wiederholbarkeit für alle drei Messmodi festgestellt werden. Dabei stieg die Wiederholbarkeit deutlich von Peak über Linear zu 3-D. Dies wird sowohl durch das Bland-Altman-Diagramm, die linearen Korrelationen als auch durch die absolute und relative Wiederholbarkeit widergespiegelt. Vor allem für den 3-D-Modus konnte eine Wiederholbarkeit auf einem exzellenten Level (COR 0,37, RR 3,56) bestätigen, was sehr gut mit Ergebnisse aus vergleichbaren Studien korreliert [5, 7].

Die technische Durchführung der Studie bezüglich der Aufnahmetechnik durch die Pentacam HR brachte jedoch auch einige Probleme mit sich: Eines dieser Probleme bezieht sich auf das Anlegen des Prüfkörpers im linearen und 3-D-Messmodus. Beim linearen Modus konnte die axiale Gerade durch den Linsenapex nicht mit festgesetzten Koordinaten festgelegt werden, sodass die Anlage manuell erfolgen musste, was nicht den Ansprüchen an einen objektiv festgesetzten Prüfkörper entspricht. Auch das Festsetzen des 3-D-Prüfkörpers gestaltete sich insofern problematisch, da zwar die Position und das Volumen des Prüfkörpers fest eingestellt werden konnte, diese Koordinaten aber nicht an individuellen anatomischen Gegebenheiten, wie eine unterschiedliche Kippung der Linse oder die Linsendicke, angepasst ist. Dies kann zu einem eventuellen Übertreten des Prüfkörpers in die Vorderkammer führen, was zu falsch niedrigen Messwerten führt. Durch das Nichtbeachten der mit dem Alter zunehmenden Linsendicke erfasst man mit unadaptierten Prüfkörpern mit festen Koordinaten die Trübung der Linse bei unterschiedlich alten Testpersonen in unterschiedlichen Bereichen der Linse. Ein anderes aufnahmebedingtes Problem besteht in dem Auftreten von Reflexartefakten, die sich vor oder in die Linse projizieren können. Da der Peak-Modus den Ort der höchsten Trübung erfasst, wird das Reflexartefakt als solches erkannt und liefert so falsch hohe Werte. Dieser Wert wird im Peak-Messmodus nicht durch Mittelwertbildung wie in den anderen Modi relativiert, sodass es sich beim Peak-Messmodus daher um die ungünstigste Messmethode handelt. Zusätzlich konnte methodenbedingt insbesondere bei Linsen mit einer hohen Dicke und einem hohen Trübungsgrad trotz diagnostischer Mydriasis die hintere Zone der Linse nicht immer dargestellt werden, was vor allem die Diagnostik von posterioren subkapsulären Trübungen mit der Scheimpflug-Fotografie sehr erschwert.

Die Wahl des geeigneten Prüfkörpers wurde von verschiedenen Autoren auf unterschiedlichste Art und Weise gelöst. Wie in der vorliegenden Studie verwendeten Kirkwood et al. drei verschiedene Messmodi, die durch die Pentacam HR gegeben werden [5], während Pei sich auf die Messung von Maximalwerten beschränkte [8]. Grewal et al. [9] wählten eine eigenständige Auswertungsmethode, indem sie eine elliptische Region of Interest (ROI) wählten, die den Linsenkortex ausschließt und an die nukleare Trübungszone angepasst ist, um den Einschluss von umgebenden Diskontinuitätszonen zu vermeiden. Kim et al. [10] wählten ebenfalls eine elliptische ROI, deren mittlere und maximale Trübung erfasst wird, wobei hier nicht erwähnt wird, ob und wie das Volumen oder die Position des Prüfkörpers festgesetzt wurde. Auch in vorherigen Scheimpflug-Systemen wurde über die Wahl des Prüfkörpers be-

richtet: In einer Studie von Magno [7] wurde die mittlere Trübung innerhalb des Linsenkerne mithilfe eines rechteckigen Prüfkörpers gemessen, während Robman et al. [11] verschiedene bestimmte Messwerte, wie die Maximalwerte der anterioren und posterioren Kernzone, dem dazwischen liegendem Minimalwert sowie den Mittelwert eines elliptischen Prüfkörpers und die optische Dichte um das Linsenzentrum, bestimmten. Die Menge der verschiedenen verwendeten Messmethoden weisen darauf hin, dass es noch keine allgemeingültige Lösung zur Anlage und Definition des Prüfkörpers gibt, was den Vergleich der verschiedenen Studien und Messwerte erschwert. Um eine vergleichbare wissenschaftliche Messung zu erreichen, wäre eine allgemeine Definition eines individuellen, jedoch wiederholbaren Prüfkörpers vonnöten.

Eine klinische Anwendung der auf dem Scheimpflug-Prinzip basierenden Densitometrie könnte ein präoperativer Messdurchgang sein, um die geplante Phakoemulsifikation an die anatomischen Gegebenheiten anzupassen. Kim et al. berichten, dass die Linsenkerndichte gemessen mit dem Scheimpflug-Prinzip mit der operativen Zeit und der aufgewendeten Energie korreliert [10]. Nixon fand einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem PNS (Pentacam Nucleus Grading System) und einer kürzeren resultierenden effektiven Operationszeit sowie einem reduzierten BSS-Verbrauch (balancierter Salzlösung) nach Anpassung der Phakoemulsifikationseinstellungen abhängig vom gemessenen Grad der Kernkatarakt [12]. Vor allem bezüglich forensischer Fragestellungen ist ein wiederholbares Messinstrument unverzichtbar, um die klinische Indikation zur Kataraktchirurgie zu stellen. So zeigten Grewal et al. [9] einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Linsenkerntübung und der CDVA (corrected distance visual acuity) sowie der photopischen Kontrastempfindlichkeit. Auch Pei et al. [8] konnten eine Korrelation zwischen dem Mittelwert der Linsentrübung und dem Visus sowie dem LOCS III bestätigen. Beide Autoren stimmen darin überein, dass die Densitometrie mittels Pentacam HR einen guten objektiven Parameter darstellt, um die optische Beeinträchtigung des Patienten durch die Lichtstreuung einzuschätzen. Der Zusammenhang zwischen objektivem Grad der Katarakt und mittlerer Visuseinschränkung – auch wenn diese meist als multifaktoriell einzuschätzen ist [13] –, könnte in Zukunft ein wichtiger Aspekt für die Indikationsstellung für Kataraktchirurgie sowie für die individuelle Visusprognose bedeuten.

Literatur

1. KOHNEN T, BAUMEISTER M, KOOK D ET AL.: Kataraktchirurgie mit Implantation einer Kunstlinse. Dtsch Arztebl 2009;43
2. CHYLACK LT, WOLFE JK, SINGER DM ET AL.: The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. Arch Ophthalmology 1993;111(6):831–836
3. <http://www.pentacam.de/sites/messsprinzip.php>. [Online] Oculus. [Zitat vom: 12. April 2011]
4. SCHEIMPFLUG T: Improved Method and Apparatus for the Systematic Alteration or Distortion of Plane Pictures and Images by Means of Lenses and Mirrors for Photography and for other purposes. GB Patent; No 1196:1904

5. KIRKWOOD BJ, HENDICOTT P L, READ S A, PESUDOV K: Repeatability and validity of lens densitometry measured with Scheimpflug imaging. *J Cataract Refract Surg* 35;2009:1210–1215
6. BLAND JM, ALTMAN DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; Feb 8:307–310
7. MAGNO BV, FREIDLIN V, DATILES MB: Reproducibility of the NEI Scheimpflug. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; June 35, Bd. 7
8. PEI X, BEO Y, CHEN Y: Correlation of lens densitometry measured using the Pentacam Scheimpflug system with the Lens Opacities Classification System III grading score and visual acuity in age-related nuclear cataract. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1471–1475
9. GREWAL DS, BRAR GS, GREWAL SPS: Correlation of Nuclear Cataract Lens Density Using Scheimpflug Images with Lens Opacities Classification System III and Visual Function. *Ophthalmology* 116;2009:1436–1443
10. KIM JS, CHUNG SH, JOO CK: Clinical application of a Scheimpflug system for lens density measurements in phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:1204–1209
11. ROBMAN LD, McCARTY CA, GARRETT SKM, STEPHENSON H: Comparison of clinical and digital assessment of nuclear optical density. *Ophthalmic Res* 1999;31:119–126
12. NIXON DR: Preoperative cataract grading by Scheimpflug imaging and effect on operative fluidics and phacoemulsification energy. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(2):242–246
13. McCARTY CA, KEEFFE JE, TAYLOR HR: The need for cataract surgery: projections based on lens opacity, visual acuity, and personal concern. *Br J Ophthalmol* 1999;83:62–65