

Refractieve chirurgie: hoe detecteer je “cornea at risk” in 2023?

Louis Hoffart, Gaëlle Ho Wang Yin

Clinique Monticelli-Cérodrome, Marseille

Momenteel is er nog geen enkele methode die subklinische keratoconus met zekerheid kan detecteren. Een combinatie van verschillende analysetechnieken kan echter de gevoeligheid van screening verhogen in vergelijking met het exclusieve gebruik van corneale topografie.

Het identificeren van een patiënt met een “cornea at risk”, dit wil zeggen die een keratoconus in het vroegste stadium vertoont, is een moeilijk te bereiken doel voor refractieve chirurgie. Beschouwd als de belangrijkste risicofactor voor postoperatieve cornea-ectasie, is onopgemerkte keratoconus een contra-indicatie voor refractieve chirurgie. Helaas kunnen onderzoek met spleetlamp en corneale topografie deze patiënten niet met zekerheid identificeren [1]. Het diagnostische nut van een hoornvliesconstante is afhankelijk van de gevoeligheid (het vermogen om ogen met keratoconus correct te identificeren), de specificiteit (het vermogen om ogen zonder keratoconus correct te identificeren) en de drempel waarboven het als pathologisch zou worden beschouwd. Het is belangrijk op te merken dat er momenteel geen maatregelen zijn om vroege betrokkenheid ondubbelzinnig te differentiëren, dus een diagnose van “cornea at risk” moet een reeks beoordelingen van het hoornvlies in overweging nemen.

Het klinisch onderzoek

De subklinische stadia van keratoconus zijn moeilijk te identificeren op basis van een enkel onderzoek. Het verhoor, gericht op deze screening, zal met name zoeken naar: een familiegeschiedenis van keratoconus, wrijven van de ogen, moeilijkheden bij het nachtzicht of het bestaan van atopie. Het bio- microscopisch onderzoek zal geen tekenen van keratoconus vinden, maar zal het mogelijk maken om afwijkingen van het oogoppervlak uit te sluiten die de topografische onderzoeken zouden kunnen verstoren, zoals een overvloedige traanmenciscus, een droog-oog- syndroom of een dystropie.

Op refractief niveau is bijziendheid, eventueel geassocieerd met de ontwikkeling en/of progressie van astigmatisme, suggestief voor de ontwikkeling van keratoconus. Vanwege de meestal asymmetrische progressie is deze refractieve verandering groter in één oog, in tegenstelling tot een over het algemeen symmetrische banale bijziendheid.

Corneale topografie

Corneale topografie wordt nog steeds beschouwd als hét referentieonderzoek voor de diagnose van keratoconus. We spreken van verdenking van keratoconus bij patiënten die zich presenteren met een abnormale corneale topografie, maar zonder klinisch vastgestelde keratoconus [2]. Een verdachte topografie is onder meer een asymmetrie langs de horizontale meridiaan met een toename van de onderste keratometrie of onregelmatig astigmatisme. De vroege stadia, indien al zichtbaar aan de voorkant van het hoornvlies, zijn herkenbaar aan een over het algemeen inferieure temporale verplaatsing van de apex en/of een verlies van uitlijning van de hemi-meridianen van het hoornvlies. In veel gevallen worden de eerste subklinische veranderingen van een keratoconus waargenomen op het achterste oppervlak van het hoornvlies en zijn daarom niet waarneembaar op de klassieke Placido-topografie, maar hoofdzakelijk op de elevatietopografie. De meeste topografische apparaten bevatten topografische detectie-indicaties van keratoconus, maar deze parameters hebben relatief weinig nut bij de detectie van keratoconus in het subklinische stadium [3].

Tomografie van het voorste oogsegment

(Afbeelding 1)

Veranderingen aan het posterieure hoornvliesoppervlak kunnen één van de eerste klinisch detecteerbare tekenen van keratoconus zijn. Tal van onderzoeken hebben het nut van een beoordeling van het posterieure hoornvliesoppervlak aangetoond. Eén van de meest gebruikte metingen is de posterieu-

re corneale elevatie, de manier waarop de elevatie van de posterieure cornea afwijkt van een referentielichaam zoals een bol of ellips [4]. Een tomografie van het voorste segment van het oog door optische coherentietomografie (OCT) of Scheimpflug-proces maakt ook de analyse van het voorste hoornvliesoppervlak mogelijk en maakt een pachymetrische kaart van het gehele hoornvliesoppervlak mogelijk. De “Belin/Ambrósio Enhanced-Ectasia”-analyse van Pentacam (Oculus GmbH), een van de meest populaire topograaf indexen, houdt rekening met deze twee parameters. De BAD D-index is een totale afwijkingswaarde van de hoogtegegevens van de anterieure, posterieure en pachymetrie. Het is gebaseerd op lineaire regressieanalyse en geeft het risico op ectasie aan door gegevens uit een standaard populatiedatabase te vergelijken. Waarden > 1,6 standaarddeviatie zijn verdacht, waarden > 3 standaarddeviatie vormen een zeer hoog risico op ectasie [5].

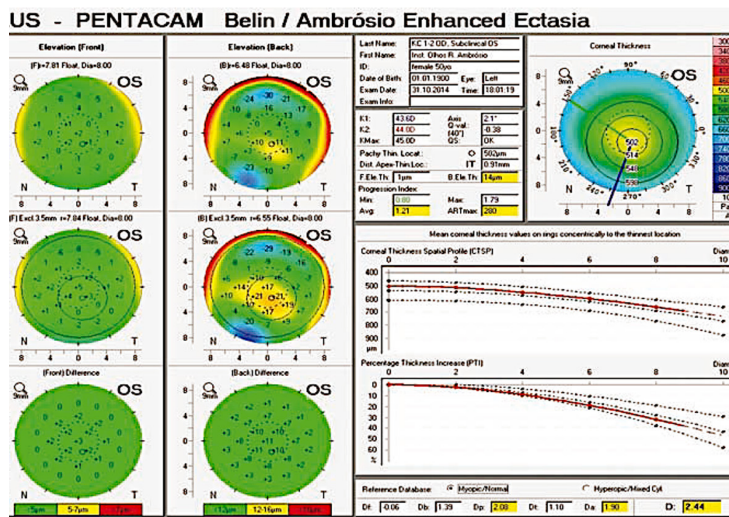
Dikteprofiel van het hoornvlies epitheel

(Afbeelding 2)

Sinds de komst van OCT-beeldvorming met hoge resolutie van het voorste segment, hebben veel onderzoeken het dikteprofiel van de hoornvlieslagen in keratoconus geanalyseerd. Keratoconische ogen vertonen typisch epitheelverdunding aan de top van de kegel, omgeven door een ring van epitheliale verdikking, gerelateerd aan hermodellering om het optische oppervlak glad te maken. Li en al [6] rapporteerden dat een meting van de epitheel-dikte een gevoeligheid van 96% vertoont en een specificiteit van 100% om een subklinisch keratoconus te onderscheiden van normale ogen. Eén van de beperkingen bij het detecteren van keratoconus met behulp van epitheliale dikteprofilering, is dat beeldsegmentatie lastig kan zijn in de aanwezigheid van basaalmembraanveranderingen. Daarom zijn diktemetingen minder betrouwbaar in keratoconische hoornvliezen dan in gezonde hoornvliezen [7]. Bij de diagnose van keratoconus moeten metingen van de dikte van het epitheel altijd worden overwogen in combinatie met andere klinische metingen.

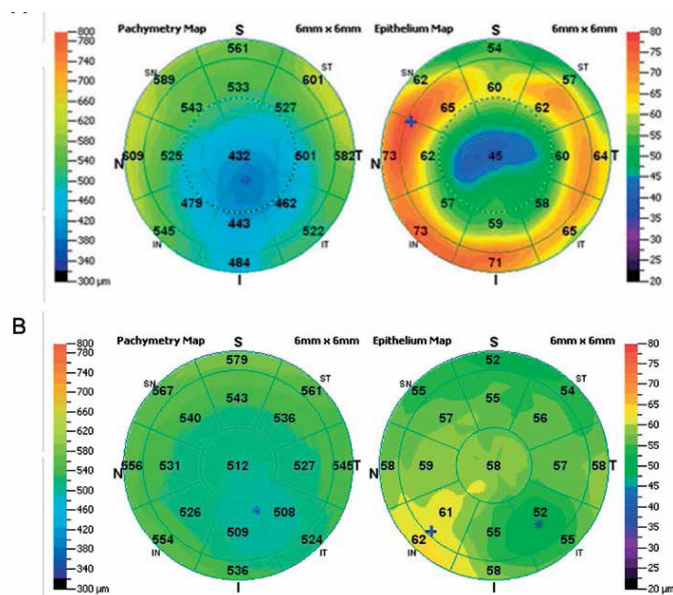
Oculaire aberrometrie

Aberrometrie wordt tegenwoordig vaak gebruikt als eerste intentie als een objectieve methode om refractie te bepalen. Een keratoconus kan worden vermoed wanneer de hoogwaardige aberraties (hogere orde aberraties of HOA's)



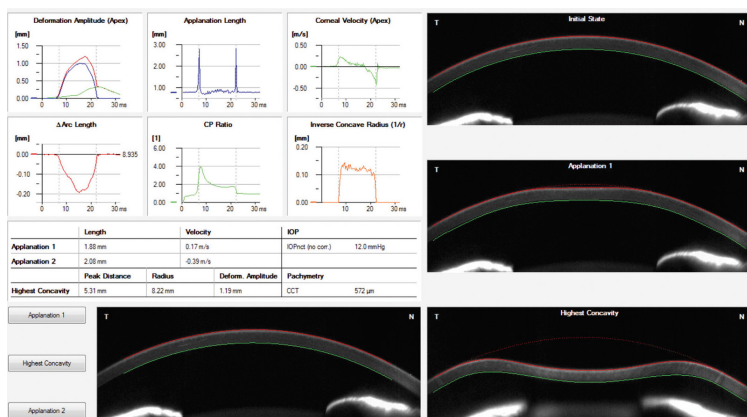
Afbeelding 1: Analyse-interface Pentacam “Belin/Ambrósio Enhanced-Ectasia” (Oculus GmbH).

De BAD D-index is gebaseerd op lineaire regressieanalyse en geeft het risico op ectasie aan door gegevens uit een standaard populatiedatabase te vergelijken. Waarden > 1,6 standaarddeviatie zijn verdacht (in dit voorbeeld is de waarde van 2,44 verdacht).



Afbeelding 2: Dikteprofiel van het hoornvliesepitheel in OCT
 A. Keratoconus in het klinische stadium: dunner worden van het epitheel aan de bovenkant van de kegel geassocieerd met hyperplasie van het epitheel in de vorm van een “donut”
 B. Subklinische keratoconus: inferieure tijdelijke verdunning van het epitheel naast de dunste pachymetrische zone.

van de twee ogen sterk verschillen in as en amplitude. Desalniettemin is het noodzakelijk om vooraf een instabiliteit van de traanfilm en de resulterende cornea-onregelmatigheden die de resultaten zouden kunnen vertekenen, uit te sluiten. De meting van HOA's van het voorste cornea gezicht, afgeleid van het elevatieprofiel van de cornea, is bijzonder nuttig voor de detectie van keratoconus (in het



Afbeelding 3: Corvis ST-interface (Oculus GmbH). De Corvis ST beoordeelt de visco-elastische eigenschappen van het hoornvlies op basis van de reactie op vervorming door een luchtstraal in combinatie met analyse van de hoornvliesgeometrie door een hogesnelheidscamera. Uit deze waarden wordt een biomechanische score (CBI) berekend.

bijzonder om normale ogen te onderscheiden van subklinische, grove of opkomende keratoconus) en in het bijzonder voor het meten van verticale coma. Een hoge waarde in één oog zal een belangrijke indicator zijn voor de mogelijke aanwezigheid van keratoconus. Het vermogen om onderscheid te maken tussen gezonde ogen en subklinische keratoconus wordt verbeterd wanneer HOA's van het voorste cornea in aanmerking worden genomen samen met andere parameters zoals pachymetrie en aberraties van het posterieur hoornvlies oppervlak^[8].

Analyse van de biomechanica van het hoornvlies

De biomechanische eigenschappen van het hoornvlies kunnen worden gewijzigd vanaf de vroege stadia van keratoconus. Vanwege verminderde verankering van collageenlamellen in het membraan van Bowman, kunnen de stabiliteit en mechanische integriteit bij keratoconus verminderd zijn. Terai et al.^[9] hebben aangetoond dat een verandering in de samenstelling en het gehalte aan proteoglycanen en glycosaminoglycanen van het hoornvlies bij keratoconus de visco-elastische eigenschappen van het hoornvlies beïnvloedt. In de afgelopen tien jaar is de belangstelling voor de biomechanica van het hoornvlies in de context van keratoconusdetectie enorm toegenomen door de beschikbaarheid van meetapparatuur, waaronder de Ocular Response Analyzer (Reichert GmbH) en de Corvis ST (Oculus GmbH). Deze instrumenten maken het mogelijk om de visco-elastische eigenschappen van het hoornvlies in vivo te evalueren op basis van zijn reactie op vervorming door een luchtstraal^[10]. Aangezien de biomechanische eigenschappen van het hoornvlies veranderd zijn in

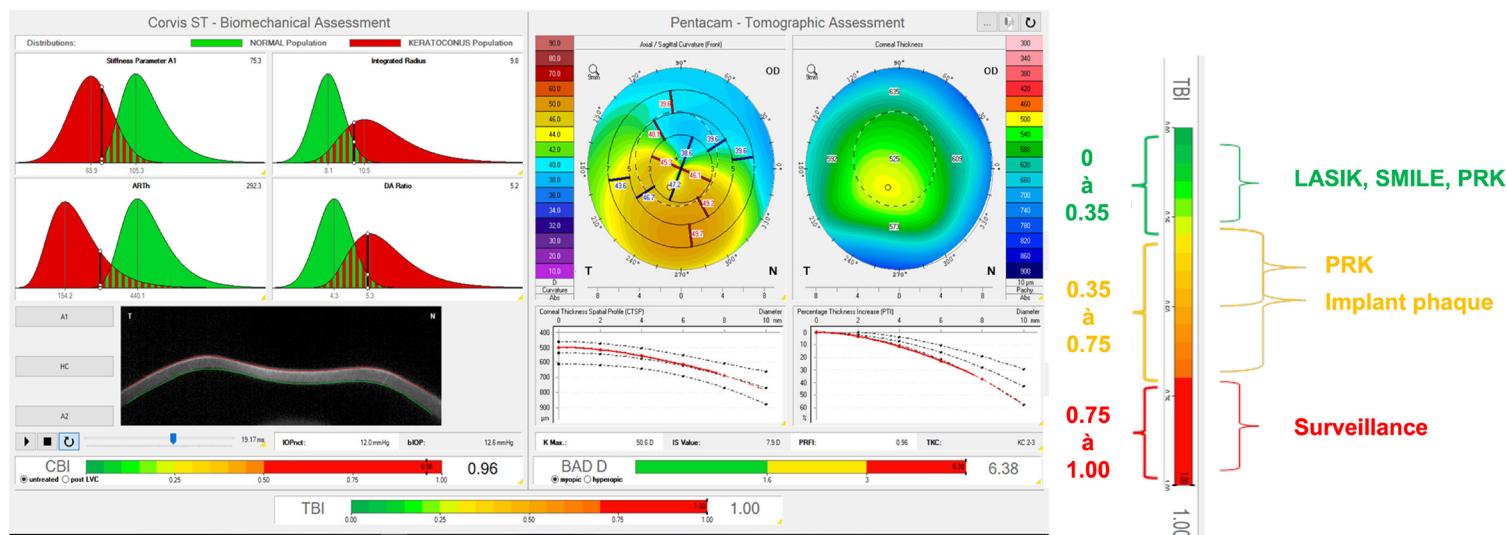
het geval van keratoconus, werd aangenomen dat biomechanische metingen een marker zijn met een goede gevoeligheid om subklinische keratoconus te detecteren. De ORA leidt de biomechanische constanten af door tonometrie de vervorming van het hoornvlies (hysteresis) te meten, de Corvis ST voegt daar een analyse van de hoornvliesgeometrie aan toe door middel van een hogesnelheidscamera (**Afbeelding 3**). Shah et al.^[11] had lagere hysteresiswaarden gepubliceerd met ORA in ogen met keratoconus. Tannhoff et al. bepaalde stijfheidsdrempelwaarden met de Corvis ST^[12]. De door de Corvis (CBI) voorgestelde biomechanische index combineert verschillende biomechanische parameters om ogen met keratoconus te onderscheiden van normale ogen. In één serie werd een biomechanische afwijking waargenomen, hoewel er nog geen afwijkingen waren op topografie en tomografie^[13].

Opkomende technieken zoals elastografie door optische coherentie kunnen helpen bij het identificeren van microstructurele veranderingen in het hoornvlies, waardoor keratoconus eerder kan worden opgespoord.

Artificiële intelligentie (AI)

In het afgelopen decennium zijn verschillende AI-benaderingen gebruikt in een poging om de detectie en classificatie van keratoconus te automatiseren op basis van een breed scala aan corneale parameters. De algoritmen die zijn ontworpen om keratoconus in het klinische stadium te onderscheiden van gezonde ogen op basis van corneale topografie, tomografie of door OCT, zijn betrouwbaar met een specificiteits- en gevoeligheidsscores van meer dan 95%. Verschillende onderzoeken hebben een uitstekend potentieel aangetoond voor het differentiëren en identificeren van een keratoconus frustre^[14].

Op basis van artificiële intelligentie (AI) werd de tomografische biomechanische index (TBI) ontwikkeld als globale score van de Corvis ST in combinatie met de optische tomografie van de Pentacam. Dit resulteert in een veel hogere precisie voor de detectie van subklinische keratoconus in vergelijking met het individuele onderzoek^[15]. De TBI wint verder aan nauwkeurigheid doordat het een "lerend" algoritme is dat steeds nauwkeuriger wordt naarmate de hoeveelheid gegevens toeneemt. De combinatie van beide methoden blijkt dus in de praktijk een toekomstige oplossing te zijn voor de vroege opsporing van keratoconus.



Afbeelding 4: Tomografische biomechanische index (TBI)-interface. De TBI bestaat uit een score die de CBI biomechanische index van de Corvis ST combineert met de optische tomografie van de Pentacam. Dit resulteert in een aanzienlijk hogere nauwkeurigheid voor de detectie van subklinische keratoconus in vergelijking met een eenvoudige tomografie of corneale topografie.

Conclusie

Voor de indicatie van een refractieve chirurgische ingreep en de mogelijke gevolgen van de aanwezigheid van een subklinische keratoconus te vermijden, is het essentieel om naast een gerichte anamnese een gepaste analyse van de dikte en het posterieur hoornvliesoppervlak uit te voeren. Het uitsluitend bekijken van de beschikbare indexen is niet voldoende, gezien het niet mogelijk is om de vroege stadia op te sporen. In geval

van verdenking van “cornea at risk”, is het essentieel om de diagnose te specificeren door verschillende analysemethoden te combineren. De combinatie van tomografie en biomechanica met methoden van artificiële intelligentie is een grote vooruitgang in de vroege detectie van keratoconus.

Referenties

1. Saad A, Gatinel D. Topografische en tomografische eigenschappen van afgeknotte hoornvliezen van keratoconus. *Investeer Ophthalmol Vis Sci* 51(11):5546-55.
2. Klyce SD. Op jacht naar de verdachte: Keratoconus. *Br J Ophthalmol* 2009;93(7):845-47.
3. Belin MW, Khachikian SS. Een inleiding tot het begrijpen van op hoogte gebaseerde topografie: hoe hoogtegegevens worden weergegeven- een overzicht. *Clin Exp Ophthalmol* 2009;37:14-29
4. Saad A, Gatinel D. Topografische en tomografische eigenschappen van afgeknotte hoornvliezen van keratoconus. *Onderzoek Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:5546-55.
5. Belin MW, Khachikian SS. Een inleiding tot het begrijpen van op hoogte gebaseerde topografie: hoe hoogtegegevens worden weergegeven- een overzicht. *Clin Exp Ophthalmol* 2009; 37: 14-29.
6. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Hoornvliesepitheel dikteprofiel bij de diagnose van keratoconus. *J Refract Surg* 2009;25:604-10
7. Li Y, Chamberlain W, Tan O, Brass R, Weiss JL, Huang D. Subklinische keratoconusdetectie door patroonanalyse van hoornvlies- en epitheel diktekaarten met optische coherentietomografie. *J Cataractrefract Surg* 2016;42:284-95. <https>
8. Vega-Estrada A, Mimouni M, Espla E, Ali'ó del Barrio J, Alio JL. Hoornvliesepitheel dikte intrasubject herhaalbaarheid en de relatie met visuele beperking bij keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2019;200:255-62.
9. Terai N, Raikup F, Haustein M et al. Identificatie van biomechanische eigenschappen van het hoornvlies: de oculaire responsanalysator. *Curr Eye-onderzoek* 2012; 37: 553-562
10. Vellara HR, Patel DV. Biomechanische eigenschappen van het keratoconische hoornvlies: een overzicht. *Clin Exp Optom* 2015; 98: 31-8.
11. Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R et al. Beoordeling van de biomechanische eigenschappen van het hoornvlies met de oculaire responsanalysator in normale en keratoconische ogen. *Investeer Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 3026-3031
12. Tannhoff H, Parasta AM, Eisenbarth W. Verschillen in corneale biomechanica in keratoconus en pellucida marginale degeneratie - gemeten met behulp van de Corvis ST München; 2017
13. Vinciguerra R, Ambrósio R jr, Elsheikh A et al. Detectie van keratoconus met een nieuwe biomechanische index. *J Refract Surg* 2016; 32: 803-810
14. Smadja D, Touboul D, Cohen A, Doveh E, Santhiago MR, Mello GR, et al. Detectie van subklinische keratoconus met behulp van een geautomatiseerde beslissingsboomclassificatie. *Am J Ophthalmol* 2013; 156: 237-46
15. Ambrósio R jr, Lopes BT, Faria-Correia F et al. Integratie van op Scheimpflug-1 gebaseerde corneale tomografische en biomechanische beoordelingen voor het verbeteren van ectasia-detectie. *J Refract Surg* 2017; 33: 266-273