

Μηχανικές ιδιότητες και παράμετροι του προσθίου ημιμορίου στον υποκλινικό κερατόκωνο

Χ. Σιδερούδη¹, Γ. Λαμπίρης^{1,2}, Μ. Γκίκα¹, Α. Γιαρμουκάκης¹, Γ. Πάνος², Β. Κοζομπόλης^{1,2}

Περίληψη

Σκοπός: Να αποτιμηθεί η προγνωστική αξία μηχανικών ιδιοτήτων του κερατοειδή και παραμέτρων του προσθίου ημιμορίου στη διάγνωση του υποκλινικού κερατόκωνου.

Υλικό & Μέθοδος: Σε 50 οφθαλμούς ασθενών με υποκλινικό κερατόκωνο (ομάδα FFK) και σε 70 φυσιολογικούς οφθαλμούς (CG), ελήφθησαν οι τιμές της κερατοειδικής υστέρησης (CH) και του συντελεστή αντίστασης του κερατοειδούς (CRF) με τη χρήση του Ocular Response Analyzer καθώς οι εξής παράμετροι του προσθίου ημιμορίου με τη χρήση της Pentacam: ο κερατοειδικός αστιγματισμός (Cyl), το βάθος πρόσθιου θαλάμου (ACD), ο κερατοειδικός όγκος (CV), στα 3mm (CV3) και στα 5mm (CV5), η μέγιστη τιμή οπίσθιας ανύψωσης (PEL), το κεντρικό πάχος κερατοειδούς (CCT), το πάχος στο λεπτότερο σημείο του κερατοειδούς

(TCT), οι συντεταγμένες του (TCTx, TCTy), ο λόγος TCT/CCT, οι δείκτες μεταβολής του πάχους (PPImin, PPIavg and PPImax), και οι παχυμετρικοί δείκτες του Ambrosio (ARTmin, ARTavg and ARTmax). Για την εκτίμηση της διαγνωστικής ικανότητας των παραπάνω παραμέτρων χρησιμοποιήθηκαν οι δυναμοκαμπύλες ROC. Η ανάλυση της λογιστικής παλινδρόμησης εφαρμόστηκε για την αξιολόγηση συνδυαστικών διαγνωστικού μοντέλου.

Αποτελέσματα: Στατιστικά σημαντική διαφοράς παρατηρήθηκαν σε όλες τις παραμέτρους προς μελέτη εκτός από τις CYL, ACD, TCTx και CV. Μεταξύ των μεμονωμένων παραμέτρων η υψηλότερη προγνωστική αξία βρέθηκε για την παράμετρο ARTavg (AUC: 95.4%, Ευαισθησία: 90%, Ειδικότητα: 88.9%) και το δείκτη TCT (AUC:95,3%, Ευαισθησία: 90.9% και Ειδικότητα: 89%). Επαρκής προγνωστική αξία (AUC: 99.4%, Ευαισθησία: 98.8% και Ειδικότητα: 94.6%) υπολογίστηκε σε μαθηματικό μοντέλο που συνδύαζε τις παραμέτρους CRF, ARTavg και PEL.

Συμπεράσματα: Καμία από τα παραμέτρους μεμονωμένα δεν παρουσιάζει επαρκή διαγνωστική ικανότητα στη διάγνωση του FFK. Παρόλα αυτά, διαγνωστικά μοντέλα που συνδυάζουν μηχανικές και τομογραφικές παραμέτρους, δείχνουν να παρέχουν υψηλή ακρίβεια στην διαφοροδιάγνωση του FFK από φυσιολογικούς κερατοειδείς.

1. Ελληνικό Κέντρο Έρευνας και Θεραπείας Οφθαλμικών Παθήσεων

2. Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική Αλεξανδρούπολης

Corresponding author: Σιδερούδη Χάρις
email: harissid@alex.duth.gr

Λέξεις κλειδιά: Υποκλινικός Κερατόκωνος, Κερατοειδική Υστέρηση, Συντελεστής Κερατοειδικής Αντίστασης, Παράμετροι Προσθίου Ημμορίου.

Εισαγωγή

Ο κερατόκωνος (ΚΚ) είναι μια εκφυλιστική μη φλεγμονώδης νόσος του κερατοειδούς, συνήθως αμφοτερόπλευρη, με συχνότητα περίπου 1 ανά 2000 στο γενικό πληθυσμό^{1,2}. Ο ΚΚ συνήθως παρουσιάζεται στη δεύτερη δεκαετία της ζωής³ και εξελίσσεται^{4,5}. Πρόσφατες τεχνολογικές εξελίξεις στην τομογραφία πρόσθιου τμήματος⁶ βασισμένες σε τεχνολογία Scheimpflug, δίνουν τη δυνατότητα μέτρησης ποσοτικών δεικτών όπως οι παχυμετρικοί χάρτες, ο όγκος του κερατοειδούς (CV) και οι υψομετρικοί χάρτες, που διευκολύνουν τη διάγνωση^{7-15,16}. Ωστόσο, παρά τα σαφώς καθορισμένα κλινικά ευρήματα του ΚΚ; οι πρώιμες μορφές της νόσου αποτελούν διαγνωστικές προκλήσεις. Ο υποκλινικός κερατόκωνος (FFK) αποτελεί μια ήπια μορφή ΚΚ με σημαντική κλινική σημασία, ιδιαίτερα στην διαθλαστική χειρουργική λόγω της σχέσης του με την ιατρογενή εκτασία έπειτα από LASIK^{1, 5, 17-20}. Παρά την αναγκαιότητα στη διάγνωση του κερατοκωνού, δεν έχουν ακόμη καθοριστεί τα κριτήρια της διαφοροδιάγνωσης της ασθένειας²¹. Αφετέρου μια σειρά από ιδιότητες του κερατοειδούς έχουν σχετιστεί με τον αυξημένο κίνδυνο στην εκδήλωση του κερατόκωνου. Στην πραγματικότητα, οι κερατοκωνικοί κερατοειδείς είναι πιο ελαστικοί και περισσότερο δύσκαμπτοι από τους φυσιολογικούς και για το λόγο αυτό παρουσιάζουν μειωμένη κερατοειδική υστέρηση²²⁻²⁴. Είναι γνωστό πως η υστέρηση αντιπροσωπεύει στις ιξωδοελαστικές ιδιότητες του κερατοειδή και είναι ενδεικτική των μηχανικών ιδιοτήτων του^{25,26}. Μελέτες έδειξαν ότι πέραν της μειωμένης υστέρησης, οι ΚΚ κερατοειδείς παρουσιάζουν και μειωμένη μηχανική αντοχή²⁴. Σε κλινικό επίπεδο, το Ocular Response Analyzer (ORA) βρίσκεται ανάμεσα στα επικρατέστερα όργανα για τη μέτρηση των προαναφερθέντων κερατοειδικών ιδιοτήτων. Μεταξύ άλλων παραμέτρων, το ORA παρέχει δεδομένα για την κερατοειδική υστέρηση (CH) και για τον συντελεστή αντοχής του κερατοειδούς (CRF), ο οποίος είναι ενδεικτικός για την συνολική μηχανική αντοχή του. Αρκετές μελέτες έχουν δημοσιεύσει στοιχεία για την κερατοειδική υστέρηση (CH) και το συντελεστή κερατοειδικής αντίστασης (CRF) σε υγιείς και παθολογικούς κερατοειδείς²⁷⁻³⁰. Στο πλαίσιο αυτό, η παρούσα μελέτη επιχειρεί να αξιολογήσει την διαγνω-

στική ικανότητα α) των παραμέτρων προσθίου ημμορίου του κερατοειδούς β) των μηχανικών ιδιοτήτων που προέρχονται από το ORA, και γ) ενός συνδυαστικού μοντέλου στην διαφοροδιάγνωση του υποκλινικού κερατόκωνου.

Υλικό και Μέθοδος

Η παρούσα εργασία είναι μια προοπτική, μη τυχαίοποιημένη μελέτη. Στη μελέτη έχει τηρηθεί πιστά το πρωτόκολλο της διακήρυξης του Ελσίνκι, ενώ επίσης ζητήθηκε και γραπτή συγκατάθεση από όλους τους συμμετέχοντες. Η επιτροπή βιοηθικής του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης (Δ.Π.Θ.), ενέκρινε το πρωτόκολλο και η μελέτη διεξήχθη στο Ελληνικό Κέντρο Έρευνας και Θεραπείας Οφθαλμικών Παθήσεων (ΕΛ.Κ.Ε.Θ.Ο.Π), στην Αλεξανδρούπολη, κατά την περίοδο μεταξύ Μαΐου του 2007 και Ιουλίου του 2010. Το ΕΛ.Κ.Ε.Θ.Ο.Π είναι ένα Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο που παρέχει ολοκληρωμένες διαγνωστικές υπηρεσίες και θεραπευτική οφθαλμολογική φροντίδα σε ασθενείς από ολόκληρη την Ελληνική επικράτεια.

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη υποβλήθηκαν σε πλήρη οφθαλμολογική εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της λήψης του ιατρικού ιστορικού, της λήψης της οπτικής οξύτητας με (BCVA) και χωρίς διόρθωση (UVA), τη τοπογραφία Placido disk (Topolyzer, Wavelight, Germany, ver: 2.5), τις μετρήσεις τομογραφίας πρόσθιου ημμορίου - Scheimpflug κάμερα (Pentacam Classic, Oculus Optikgerate GmbH, Heidelberg, Germany, software version 1.14r04), τις μετρήσεις ORA (ORA; Reichert Ophthalmic Instrument, Buffalo, NY, USA, ver: 2.04), την εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία και τη βυθοσκόπηση.

Οι ασθενείς στην ομάδα FFK έπρεπε να πληρούν δύο κριτήρια α) ένας οφθαλμός να έχει διαγνωστεί με κερατόκωνο και β) ο δείκτης KISA, στο υπό εξέταση μάτι έπρεπε να κυμαίνεται μεταξύ 60% και 100%, όπως περιγράφεται από τον Rabinovitz και Rasheed²⁴. Ο δείκτης αυτός ποσοτικοποιεί τα τοπογραφικά χαρακτηριστικά του κερατόκωνου και υπολογίζεται από την ακόλουθη εξίσωση:

$$KISA \% = \frac{K * (1 - S) * C_{gl} * SRAX * 100}{300}$$

Όπου, η κεντρική καμπυλότητα (K) προκύπτει από το μέσο όρο της διαθλαστικής ισχύος του κερατοειδούς, στις περιοχές 2, 3 και 4 mm από το κέντρο, όπως αυτές λαμβάνονται από τη τοπογραφία. Η ασυμμετρία μεταξύ της κατώτερης και ανώτερης διοπτρικής ισχύος

(I-S) υπολογίζεται, αφαιρώντας τη μέση τιμή των πέντε ανώτερων σημείων στα 3mm από το κέντρο του κερατοειδούς σε διαστήματα ανά 30° (30°, 60°, 90°, 120°, 150°), από τη μέση τιμή των αντίστοιχων πέντε σημείων κατά μήκος του κατώτερου τμήματος του κερατοειδή (210°, 240°, 270°, 300°, 330°). CYL είναι ο βαθμός του ομαλού αστιγματισμού (simK1-simK2). Ενώ η τιμή της γωνίας SRAX είναι μια έκφραση του ανώμαλου αστιγματισμού που εμφανίζεται στον κερατόκωνο και υπολογίζεται από τη γωνία που σχηματίζει ο άξονας του αστιγματισμού στην ανώτερη περιφέρεια του κερατοειδούς με τον άξονα του αστιγματισμού στην κατώτερη. Όταν ο δείκτης KISA υπολογιστεί πάνω από 100% σε ένα κερατοειδή τότε θεωρείται ως κερατόκωνος αρχικού σταδίου, λιγότερο από 60% θεωρείται φυσιολογικός και τιμές μεταξύ 60% και 100% θεωρείται ως υποκλινικός κερατόκωνος (FFK).

Στην ομάδα ελέγχου (CG) συμπεριλήφθηκαν υποψήφιοι που είχαν προσέλθει στο κέντρο για διαθλαστική χειρουργική. Εκτός από το διαθλαστικό σφάλμα, οι συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου δεν έπρεπε να παρουσιάζουν καμιά άλλη οφθαλμολογική παθολογία. Στους χρήστες φακών επαφής ζητήθηκε να μην έχουν κάνει χρήση αυτών για τουλάχιστον τρεις εβδομάδες πριν από την κλινική εξέταση. Από το CG αποκλείστηκαν οι υποψήφιοι με διαθλαστικό σφάλμα πάνω από 7 διοπτρίες και / ή αστιγματισμό πάνω από 4 διοπτρίες.

Επιπλέον αποκλείστηκαν από τη μελέτη άτομα με: προηγηθείσα οφθαλμολογική χειρουργική επέμβαση, θολώσεις και τραύματα στον κερατοειδή, ιστορικό ερπητικής κερατίτιδας, σοβαρή ξηροφθαλμία, εγκυμοσύνη και τη γαλουχία, ενεργό λοίμωξη, ή υποκείμενη αυτοάνοση ασθένεια.

Συλλογή δεδομένων

Για τις μετρήσεις του ORA, αρχικά κάθετα ο ασθενής μπροστά από τη συσκευή ORA και σταθεροποιείται η κεφαλή του κοιτάζοντας στο κόκκινο στόχο. Στη συνέχεια ο χειριστής ενεργοποιεί τη συσκευή και μια ριπή αέρα κατευθύνεται στον κερατοειδή. Εν συντομία, η ριπή του αέρα προκαλεί κίνηση του κερατοειδούς προς τα έσω, επιπέδωση του και τελικά την κύρτωση του. Μετά από μερικά χιλιοστά του δευτερολέπτου, η ριπή του αέρα σταματάει, η πίεση που ασκείται στον κερατοειδή μειώνεται, και ο κερατοειδής αρχίζει να επανέρχεται στην αρχική του κατάσταση. Το σύστημα παρακολουθεί την όλη διαδικασία και μετρά 2 τιμές πίεσης, οι οποίες αντιστοιχούν στις δύο θέσεις επιπέδωσης του κερατοειδούς κατά την κίνησή του προς τη κύρτωση και την επαναφορά. Από την παραπάνω διαδικασία το σύστημα προσδιορίζει και τις τιμές για α) τη CH η οποία σχετίζεται με τις ιξωδοελαστικές ιδιότη-

τες του κερατοειδικού ιστού, και υπολογίζεται ως η διαφορά μεταξύ των δύο τιμών πίεσης στις δύο θέσεις επιπέδωσης και τις τιμές β) τη CRF που είναι ενδεικτική της συνολικής αντοχής του κερατοειδή και υπολογίζεται ως μια γραμμική συνάρτηση των δύο παραπάνω πιέσεων. Προκειμένου να διασφαλιστεί η αξιοπιστία των μετρήσεων, ελήφθησαν τέσσερις αποδεκτές ποιοτικά μετρήσεις ORA για κάθε μάτι, όπως αυτές ορίζονται από τον κατασκευαστή και χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή τους.

Οι μετρήσεις της Pentacam ελήφθησαν με την ακόλουθη διαδικασία: Μετά την σωστή τοποθέτηση του ασθενούς, του ζητείται να καθλώσει το βλέμμα του στο στόχο. Η εικόνα του οφθαλμού του εξεταζόμενου εμφανίζεται στην οθόνη του υπολογιστή σε πραγματικό χρόνο. Στη συνέχεια γίνεται η επικέντρωση και η εστίαση του αντικειμένου με χειροκίνητο τρόπο από τον χειριστή. Η περιστρεφόμενη κάμερα λαμβάνει 25 εικόνες του προσθίου τμήματος του οφθαλμού σε περίπου 2 δευτερόλεπτα. Στιγμαίεις κινήσεις των οφθαλμών συλλαμβάνονται από μια δεύτερη κάμερα και διορθώνονται αυτόματα. Λάβαμε υπόψη μόνο μετρήσεις που είχαν κάλυψη του κερατοειδή τουλάχιστον 10,0 χιλιοστά. Επιπλέον, οι εικόνες με σημεία που προκύπτουν με αναγωγή κατόπιν μαθηματικού υπολογισμού, εντός της περιοχής των 9.0mm, αποκλείστηκαν. Τέλος, στις μετρήσεις με χαμηλή ποιότητα, η διαδικασία επαναλήφθηκε μέχρι να επιτευχθούν τα αποδεκτά κριτήρια.

Ο ομαλός αστιγματισμός(Cyl), το βάθος του πρόσθιου θαλάμου(ACD),ο όγκος του κερατοειδή στη ζώνη των 3mm (CV3), και 5mm (CV5), ο συνολικός όγκος του κερατοειδή (CV), το κεντρικό πάχος(CCT), το πάχος στο λεπτότερο σημείο (TCT), καθώς και οι συντεταγμένες του (TCTx, TCTy) ο λόγος TCT/CCT, ελήφθησαν με τη χρήση της Pentacam. Παρομοίως, μετρήσαμε τους δείκτες μεταβολής του πάχους με την μικρότερη (PPI Min) τη μεγαλύτερη (PPI Max) και τη μέση τιμή (PPI Avg) και τις παχυμετρικές παραμέτρους του Ambrósio (ARTmin, ARTavg και ARTmax) καθώς και τους λόγους TCT/PPImin, TCT/PPIavg, TCT/PPImax. Επιπλέον η οπίσθια ανύψωση (PEL) υπολογίστηκε ως η μέγιστη τιμή της ανύψωσης σε σχέση με σώμα αναφοράς σε σχήμα τορικού ελλειψοειδούς (BFTE), στα κεντρικά 5mm του οπίσθιου κερατοειδή. Τέλος υπολογίστηκε με την τοπογραφία της Pentacam ο δείκτης KISA.

Όλα τα δεδομένα ORA και Pentacam ελήφθησαν από τον ίδιο χειριστή (S.H) τις εργάσιμες ημέρες και ώρες.

Στατιστική Ανάλυση

Όλες οι μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν στην

ομάδα FFK συγκρίθηκαν με αυτές της ομάδας αναφοράς CG. Η σύγκριση των μέσων τιμών των παραμέτρων μεταξύ των δυο ομάδων, έγινε με τη χρήση των συναρτήσεων Student t-test και Wilcoxon test, ανάλογα με τη κατανομή που παρουσιάζουν. Το τεστ των Kolmogorov-Smirnov χρησιμοποιήθηκε για τις παραμέτρους κάθε ομάδας. Οι διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές για τιμές $p < 0.05$. Χρησιμοποιήθηκαν δυναμοκαμπύλες (ROC) για τον προσδιορισμό της προγνωστικής αξίας κάθε παραμέτρου, όπως αυτή καθορίζεται από το εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC). Οι καμπύλες αυτές προκύπτουν από τη γραφική αναπαράσταση της ευαισθησίας σε σχέση με την ποσότητα 1-ειδικότητα για κάθε παράμετρο που μελετήθηκε. Εμβαδόν 100% σημαίνει ότι το τεστ διαχωρίζει απόλυτα τις δυο ομάδες. Επιπλέον η μέθοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε για να βρεθεί η βέλτιστη τιμή κατωφλίου που διαχωρίζει τις δυο ομάδες για κάθε παράμετρο. Τέλος για την επιβεβαίωση και υποστήριξη της ανάλυσης ROC, οι βέλτιστες τιμές κατωφλίου που μεγιστοποιούν την ευαισθησία και την ειδικότητα, υπολογίστηκαν και με λογιστική παλινδρόμηση³¹⁻³². Η συσχέτιση των παραμέτρων του πρόσθιου ημμορίου του οφθαλμού με τις μηχανικές ιδιότητες του κερατοειδή αποτιμήθηκε με τη χρήση του συντελεστή Pearson και Spearman ανάλογα με την κανονικότητά τους. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν τα προγράμματα MedCalc version 9.6.2.0 (Medcalc Software, Mariakerke, Belgium) and OriginPro 8 SR0 (OriginLab Corporation, Northampton, USA).

Αποτελέσματα

Στην ομάδα FFK συμπεριλάβαμε 50 οφθαλμούς [50 ασθενείς, 21 γυναίκες, 29 άνδρες (μέση ηλικία 33.16±6.5 έτη)], ενώ στην ομάδα αναφοράς CG συμπεριλάβαμε 70 οφθαλμούς [70 άτομα 32 άνδρες, 38 γυναίκες (μέση ηλικία: 30.8±10.1 έτη)] (Πίνακας I).

Όσον αφορά τις μετρήσεις του ORA η μέση τιμή για τις παραμέτρους CH και CRF ήταν 11.08±1.48mmHg και 11.12±1.7mmHg στην ομάδα CG και 9.88±0.9mmHg και 9.09±0.8mmHg στην FFK ομάδα, αντίστοιχα. Σύμφωνα με τον πίνακα I, οι διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων είναι στατιστικά σημαντικές και για τους δυο δείκτες ($p < 0.01$ και $p < 0.001$, αντίστοιχα). Όσον αφορά τις παραμέτρους που προέρχονται από τη Pentacam, μη στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων διαπιστώθηκαν για τις παραμέτρους Cyl ($p: 0.1$), ACD ($p:0.5$), TCTx ($p:0.9$) και CV ($p:0.49$). Ωστόσο, στατιστικά σημαντικές διαφορές εντοπίστηκαν για τις παραμέτρους CV5 [11.72±0.73 mm³ (CG), 10.8±0.66mm³ (FFKG), ($p < 0.001$)], CV3 [4.01±0.26 mm³ (CG), 3.67±0.23

mm³ (FFKG), ($p < 0.001$)], PEL [3.9±2.1mm (CG), 9.4±3.3mm (FFKG), ($p < 0.001$)], CCT [552.3±38.7μm (CG), 506±33.37μm (FFKG), ($p < 0.001$)], TCT [547.5±61.3μm (CG), 496±45.02μm (FFKG), ($p < 0.001$)], TCTy [-0.19±0.2mm (CG) -0.44±0.19 mm (FFKG), ($p < 0.001$)] και TCT/CCT [1±0.01 (CG), 0.979±0.046 (FFKG), $p < 0.01$]. Επιπλέον, στατιστική σημαντική κατανομή ανάμεσα στις ομάδες παρουσίασαν οι παράμετροι PPImin [0.637±0.118 (CG), 0.817±0.153 (FFKG), ($p < 0.001$)], PPIavg [0.944±0.108 (CG), 1.108±0.223 (FFKG), $p < 0.005$], PPImax [1.176± 0.189 (CG), 1.391± 0.312 (FFKG), < 0.01], ARTmin [896.4± 158.665 (CG), 630.143± 147.311 (FFKG), $p:0.001$], ARTavg [593.187± 75.91 (CG), 466.13± 112.624 (FFKG), $p: 0.001$] και ARTmax [481.5± 75.71 (CG), 375.94± 107.25 (FFKG), $p:0.001$], (Πίνακας I).

Πίνακας I: Μέσες τιμές για κάθε τις παραμέτρους για τις δύο ομάδες.

	Mean Values		
	Normal	FFK	p
Male/Female	32/38	29/21	
Mean Age ±SD	30.8±10.1	33.16±6.5	
CH (mmHg)	11.08 ±1.48	9.88 ±0.9	<0.01
CRF (mmHg)	11.12 ±1.7	9.09 ±0.8	<0.001
Cyl (D)	-1.03±1.29	-1.86±1.25	P:0.1
ACD (mm)	3.11 ±0.38	3.05 ±0.42	0.5
CV (mm ³)	61.73 ±3.63	56.72 ±3.01	0.49
CV5 (mm ³)	11.72 ±0.73	10.8 ±0.66	<0.001
CV3 (mm ³)	4.01 ±0.26	3.67 ±0.23	<0.001
PEL (μm)	3.9 ±2.1	9.4 ±3.3	<0.001
CCT (μm)	552.3 ±38.7	506 ±33.37	<0.001
TCT (μm)	547.5 ±61.3	496 ±45.02	<0.001
TCTy (mm)	0.04 ±3.54	-0.01 ±0.58	0.0
TCTx (mm)	-0.19 ±0.2	-0.44 ±0.19	<0.001
PPImin	0.64±0.12	0.817±0.15	<0.001
PPIavg	0.94±0.11	1.11±0.22	<0.005
PPImax	1.18±0.19	1.39±0.31	<0.01
ARTmin	896.4±158.67	630.14±147.31	0.001
ARTavg	593.19±75.91	466.13±112.62	0.001
ARTmax	481.5±75.71	375.94±107.25	0.001
TCT/CCT	1±0.01	0.98±0.05	<0.01

Οι δυναμοκαμπύλες ROC έδειξαν συνολική προγνωστική αξία >80%, για τις παραμέτρους CV3, CV5, CH, PPImin, PPIavg, ARTmin και ARTmax, και >90% για τις παραμέτρους PEL, CCT, TCT, TCTy, CRF, PPImax, ARTavg και TCT/CCT, στη διαφοροδιάγνωση του υποκλινικού κερατόκωνου. Οι βέλτιστες τιμές διαχωρισμού

μεταξύ των ομάδων ήταν για τη CH 10.8mmHg με ευαισθησία 88.9%, ειδικότητα 62.4%, και αξιοπιστία του τεστ 82.6%. Για το CRF, η τιμή διαχωρισμού ήταν 9.9mmHg με ευαισθησία 91.7%, ειδικότητα 76.1% και αξιοπιστία του τεστ 91.5%. Επιπρόσθετα η βέλτιστη τιμή κατωφλίου για το CV5 ήταν 10.7mm3, με ευαισθησία 58.3%, ειδικότητα 92.3% και αξιοπιστία 84.4%. Για το CV3 ήταν 3.9mm3, με ευαισθησία 91.1%, ειδικότητα 60.7% και αξιοπιστία 85.5%, για το PEL ήταν 6mm, με ευαισθησία 83.3%, ειδικότητα 89.8% και αξιοπιστία 91.1%, για το CCT ήταν 522μm με ευαισθησία 81.8%, ειδικότητα 84.5% και αξιοπιστία 91%. Η τιμή διαχωρισμού για το TCT ήταν 520μm με ευαισθησία 90.9%, ειδικότητα 89% και αξιοπιστία 95.3%. Για τη παράμετρο TCTy ήταν -0.4mm με ευαισθησία 80%, ειδικότητα 93% και αξιοπιστία 92.4%. Τέλος η ευαισθησία για το λόγο TCT/CCT ήταν 90%, η ειδικότητα 94.1%, η αξιοπιστία 93.3% και κριτήριο διαχωρισμού <0.994. Για τους δείκτες μεταβολής του πάχους, η βέλτιστη τιμή κατωφλίου για το PPImin ήταν 0.6, η ευαισθησία 90.9%, η ειδικότητα 71.4% και αξιοπιστία του τεστ 87%; Για το PPIavg ήταν τιμή διαχωρισμού υπολογίστηκε 0.9, η ευαισθησία 81.2%, η ειδικότητα 75.86% και η αξιοπιστία 86.8%; για το PPImax ή τιμή κατωφλίου ήταν 1.2, ευαισθησία 80%, ειδικότητα 84.5% και αξιοπιστία 90%. Σχετικά με τους δείκτες του Ambrósio, ο ARTmin εμφάνισε κριτήριο διαχωρισμού <762.85, ευαισθησία 90.7%, ειδικότητα 78.9% και αξιοπιστία 88.9%; η βέλτιστη τιμή κατωφλίου για το ARTavg ήταν 512, με αξιοπιστία 95.4%, ευαισθησία 90% και ειδικότητα 88.9%; για το ARTmax η τιμή διαχωρισμού υπολογίστηκε 386.92, με ευαισθησία 90%, ειδικότητα 86.8% και αξιοπιστία 89.5%. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον πίνακα II.

Πίνακας II: Αποτελέσματα ανάλυσης με Διαστασιολογία: ROC

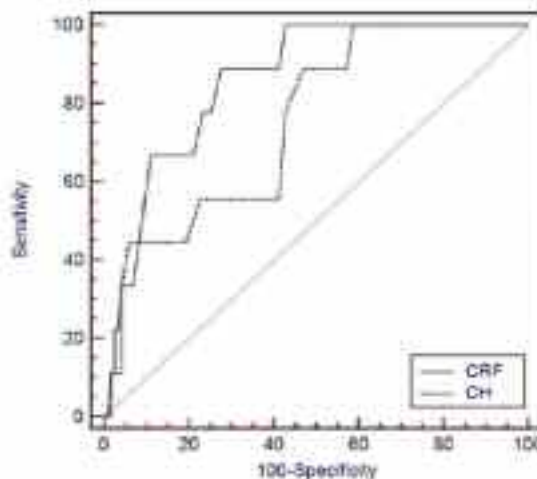
	AUC (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Cut-off point
CH	82.6	88.9	62.4	10.8
CRF	91.5	91.7	76.1	9.9
CV3	85.5	91.1	60.7	3.9
CV5	84.4	58.3	92.3	10.7
PEL	91.1	83.3	89.8	6
CCT	91	81.8	84.5	522
TCT	95.3	90.9	89	520
TCTy	92.4	80	93	-0.4
PPImin	87	90.9	71.4	0.6
PPIavg	86.8	81.2	75.86	0.9
PPImax	90	80	84.5	1.2
ARTmin	88.9	90.7	78.9	<762.85
ARTavg	95.4	90	88.9	512
ARTmax	89.5	90	86.8	386.92
TCT/CCT	93.3	90	94.1	<0.994
Combined Model	95.2	90.6	92.86	>0.1850

Επιπλέον, με την εφαρμογή της λογιστικής παλινδρόμησης προτάθηκε ένα συνδυαστικό μοντέλο με τη χρήση των παραμέτρων CRF, PEL, και ARTavg το οποίο παρουσίασε υψηλή ευαισθησία (99.9%), ειδικότητα (96.46%) και αξιοπιστία (99.3%). Το μοντέλο προκύπτει ως εξής:

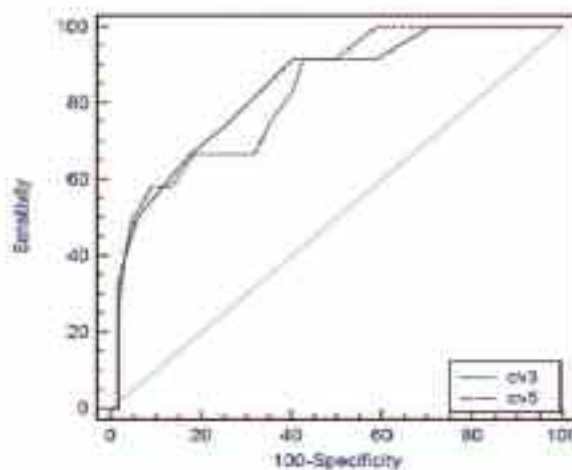
$$\text{logit}(p) = -1.56\text{CRF} - 0.033\text{ARTavg} + 1.077\text{PEL} + 23.96$$

Οι δυναμοκαμπύλες ROC για το συνδυαστικό μοντέλο, όπως και για τις παρακάτω παραμέτρους (CH, CRF, CV3, CV5, PEL, CCT, TCT, TCTy, TCT/CCT, PPImax, ARTavg) παρουσιάζονται στα σχήματα 1α, 1β, 1γ και 1δ.

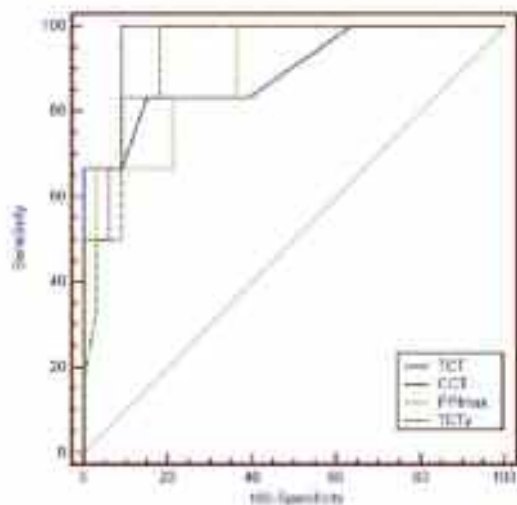
Σχήμα 1α: Δυναμοκαμπύλες ROC των παραμέτρων CH και CRF.



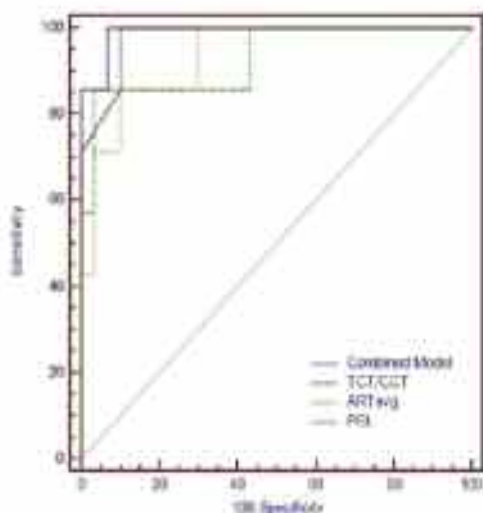
Σχήμα 1β: Δυναμοκαμπύλες ROC των παραμέτρων CV3 και CV5.



Εξήγη 14: Δυναμικοστατικές ROC των παραμέτρων TCT, CCT, PPImax, TCTy



Εξήγη 15: Δυναμικοστατικές ROC των παραμέτρων TCT/CCT, ARTavg, PEL και του συνδυαστικού μοντέλου



Σύμφωνα με την ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης, οι βέλτιστες τιμές κατωφλίου είναι παρεμφερείς με αυτές που εντοπίστηκαν στην ανάλυση των δυναμικοκαμπύλων ROC (Πίνακας IV).

Σχετικά με την ανάλυση συσχέτισης, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων Cy1, CV, TCTx, και των μηχανικών παραμέτρων του κερατοειδούς. Επίσης, ασθενής ως μέτρια συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ των παραμέτρων CV5 (0.46 και 0.59), CV3 (0.45 και 0.61), PEL (-0.21 και -0.29), CCT (0.28 και 0.39), TCT (0.37 και 0.45), TCTy (0.31 και 0.31), TCT/CCT (0.26 και 0.27), ACD (-0.287 και -0.331) και CH και CRF, αντίστοιχα. Επίσης, ιδίου επιπέδου συσχέτιση εντοπίστηκε ανάμεσα στις παραμέτρους PPImin (-0,3 και -0,41), PPI-

Πίνακας III: Ανάλυση συσχέτισης των μηχανικών παραμέτρων του κερατοειδούς με τις παραμέτρους του προσθίου ημμορίου.

Studied Parameters	Correlation Coefficient			
	CH	p	CRF	p
Cy1	0.11	0.253	-0.03	0.771
ACD	-0.29	0.001	0.33	<0.001
CV	-0.04	0.684	-0.07	0.483
CV5	0.47	<0.001	0.59	<0.001
CV3	0.45	<0.001	0.61	<0.001
PEL	-0.21	0.115	-0.287	0.028
CCT	0.28	0.001	0.39	0.001
TCT	0.37	<0.001	0.45	<0.001
TCTx	0.07	0.475	0.12	0.145
TCTy	0.31	<0.001	0.31	<0.001
PPImin	-0.3	0.034	-0.41	0.003
PPIavg	-0.276	0.051	-0.484	<0.001
PPImax	-0.233	0.004	-0.475	0.002
ARTmin	0.426	0.002	0.553	<0.001
ARTavg	0.483	<0.001	0.683	<0.001
ARTmax	0.419	0.002	0.610	<0.002
TCT/CCT	0.258	0.071	0.274	0.054

avg (-0,28 και -0,48), PPImax (-0,23 και -0,43), ARTmin (0,43 και 0,55), ARTavg (0,48 και 0,68), ARTmax (0,42 και 0,61) και CH και CRF, αντίστοιχα. Τα συνολικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα III.

Πίνακας IV: Αποτελέσματα λογιστικής παλινδρόμησης για όλες τις παραμέτρους.

Logistic Regression		
	R ²	Cut off point
CH	88.65	10.8
CRF	91.55	9.9
CV3	88.65	3.7
CV5	90.84	10.8
PEL	90.2	6.4
CCT	90.7	5.2
TCT	91.54	5.20
TCTy	90.84	-0.41
PPImin	85	>0.6
PPIavg	84.42	>0.89
PPImax	91.2	>1.23
ARTmin	89.45	<763.4
ARTavg	93.8	<512
ARTmax	90.7	<367.11
TCT/CCT	93.8	<0.589
Combined Model	99.1	>0.2043

Συζήτηση

Ο κερατόκωνος είναι μια προοδευτική αμφοτερόπλευρη, και ασύμμετρη δυστροφία του κερατοειδούς^{19,33,34}. Ως εκ τούτου, αναμένουμε σε κερατοκωνικό ασθενή ο φυσιολογικός οφθαλμός να παρουσιάζει λανθάνουσα μηχανική αστάθεια, την οποία χαρακτηρίζουμε ως υποκλινικό κερατόκωνο. Οι Rabinowitz και Rasheed πρότειναν τιμές του δείκτη KISA ανάμεσα στο 60% και 100% σε υποκλινικό κερατόκωνο και τιμές μικρότερες από 60% σε φυσιολογικό κερατοειδή.

Ελαστικότητα είναι η ιδιότητα υλικών σωμάτων να επανέρχονται στο αρχικό τους σχήμα μετά από άσκηση εξωτερικής τάσης. Ελαστικά είναι τα σώματα στα οποία αποκαθίσταται το αρχικό τους σχήμα όταν μηδενίζεται η τάση που εφαρμόζεται σ' αυτά. Η υστέρηση είναι μια εξωδοελαστική ιδιότητα που ορίζεται ως η διαφορά της παραμόρφωση σε σχέση με την τάση. Η διάταξη ORA της Reichert είναι σε θέση να δώσει στοιχεία για τις μηχανικές ιδιότητες του κερατοειδή, μέσω δυο παραμέτρων, της κερατοειδικής υστέρησης CH και του συντελεστή κερατοειδικής αντίστασης CRF. Η παράμετρος CH συσχετίζεται με τις εξωδοελαστικές ιδιότητες του κερατοειδή και η παράμετρος CRF αντικατοπτρίζει τη συνολική αντοχή του. Οι Luce et al²³ ανέφεραν χαμηλότερες τιμές της CH σε KC οφθαλμούς σε σύγκριση με φυσιολογικούς, δίνοντας τις πρώτες ενδείξεις για τις μειωμένες μηχανικές ιδιότητες του κερατοειδούς στον κερατόκωνο. Πρόσφατα, η διάγνωση της ασθένειας σε πρώιμα στάδια έχει εξελιχθεί αρκετά λόγω της τεχνολογικής ανάπτυξης στα συστήματα απεικόνισης προσθίου ημιμορίου του οφθαλμού. Πράγματι, νέοι δείκτες, όπως οι παχυμετρικοί χάρτες, οι δείκτες του Ambrósio που σχετίζονται με το πάχος του κερατοειδή, οι υψομετρικοί χάρτες, ο όγκος του κερατοειδή και το βάθος του πρόσθιου θαλάμου διευκολύνουν τον εντοπισμό ανωμαλιών του κερατοειδούς^{8, 11, 13, 16, 35-39}. Οι τομογραφία του πρόσθιου τμήματος του οφθαλμού με τη χρήση κάμερας Scheimpflug είναι από τα πιο διαδεδομένα συστήματα απεικόνισης για τη διάγνωση και τη παρακολούθηση εκτατικών ασθενειών, όπως ο κερατόκωνος. Επιπλέον, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχουν αποδεκτά κριτήρια που να καθιστούν τη διάγνωση του υποκλινικού κερατόκωνου αξιόπιστη⁴⁰. Διάφορες μελέτες επιχειρήσαν να αξιολογήσουν τη διαγνωστική ικανότητα ενός δείκτη ή ενός συνδυασμού δεικτών που είναι σε θέση να διακρίνουν τους οφθαλμούς με υποκλινικό κερατόκωνο από τους φυσιολογικούς^{31,41-44}. Η παρούσα μελέτη επιχειρεί να αξιολογήσει τη διαγνωστική ικανότητα των μηχανικών ιδιοτήτων του

κερατοειδούς σε συνδυασμό με μια σειρά από παραμέτρους του προσθίου ημιμορίου του οφθαλμού σε άτομα με FFK.

Τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι οι τιμές των CH και CRF ήταν χαμηλότερες στην ομάδα του FFKG σε σύγκριση με φυσιολογικούς οφθαλμούς, αν και υπήρχε αλληλοεπικάλυψη των δεδομένων στις δυο ομάδες. Επιπλέον οι Saad et al⁴⁵ και Schweitzer et al⁴⁶ παρατήρησαν ότι οι τιμές των CH και CRF ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα FFK από την ομάδα ελέγχου, αποτέλεσμα που είναι σε συμφωνία με τη παρούσα μελέτη. Ωστόσο τροχοπέδη στη διαγνωστική αξία αυτών των παραμέτρων αποτελεί η αλληλοεπικάλυψη των τιμών στις δυο ομάδες.

Όσον αφορά τους τοπογραφικούς δείκτες, ο όγκος του κερατοειδούς προτείνεται ως ένας νέος δείκτης στη διάγνωση και στον έλεγχο του κερατόκωνου¹⁴. Στη μελέτη μας η ομάδα FFK είχε μικρότερο όγκο στις περιοχές 3mm και 5mm γύρω από το κέντρο. Ωστόσο, ο συνολικός όγκος του κερατοειδούς δεν παρουσίασε ικανοποιητική ακρίβεια και ειδικότητα υποδηλώνοντας ότι η παράμετρος αυτή δεν έχει ιδιαίτερη διαγνωστική αξία στον υποκλινικό κερατόκωνο. Το αποτέλεσμα αυτό είναι σε συμφωνία με παλαιότερες μελέτες σχετικά με τον όγκο του κερατοειδούς⁴⁷. Οι Pinero et al δεν εντόπισαν μείωση στον όγκο του κερατοειδούς ούτε σε υποκλινικό κερατόκωνο ούτε σε στάδιο I κερατόκωνο. Πρότειναν επίσης ότι στα αρχικά στάδια του κερατόκωνο πραγματοποιείται αναδιάταξη στον όγκο του κερατοειδούς, χωρίς όμως απώλεια κερατοειδικού ιστού. Στη παρούσα μελέτη δεν βρέθηκε μεταβολή του συνολικού όγκου του κερατοειδούς μεταξύ FFK και φυσιολογικών οφθαλμών, όμως βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στον όγκο στις περιοχές 3mm και 5mm από το κέντρο, υποστηρίζοντας τη θεωρία της αναδιάταξης του συνολικού όγκου του κερατοειδούς στον κερατόκωνο.

Πιο πρόσφατες μελέτες, προτείνουν ότι η ανύψωση του οπίσθιου τμήματος του κερατοειδή αποτελεί έναν πρώιμο και ευαίσθητο δείκτη του κερατόκωνου^{10, 15, 40, 41}. Επιπλέον, οι Kovacs et al πρότειναν ότι η χρήση τορικού ελλειψοειδούς ως βάση αναφοράς (BFTE) φαίνεται να είναι η πιο ευαίσθητη μέθοδος στη διαφοροδιάγνωση του κερατόκωνου⁴⁸. Ως εκ τούτου, στη παρούσα μελέτη επιχειρήσαμε να υπολογίσουμε και να αναλύσουμε την μέγιστη τιμή της οπίσθιας ανύψωσης (PEL) με τη χρήση του τορικού ελλειψοειδούς με διάμετρο 5mm (BFTE) ως βάση αναφοράς. Μια σειρά από δημοσιευμένες μελέτες αναφέρθηκαν στις τιμές κατωφλίου της οπίσθιας ανύψωσης στην διάγνωση του υποκλινικού κερατόκωνου, όμως καμία από αυτές δεν χρησιμοποιεί ως σώμα αναφοράς το BFTE. Οι Ucakhan et al πρότειναν, σε

άτομα με υποκλινικό κερατόκωνο, τιμή κατωφλίου για την οπίσθια ανύψωση 20.5μm, χρησιμοποιώντας ως σώμα αναφοράς BFS με διάμετρο 5 mm⁴⁷. Οι De Sanctis et al πρότειναν μια τιμή κατωφλίου 29μm με τη χρήση σώματος αναφοράς BFS διαμέτρου 9mm¹⁵. Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε τιμή κατωφλίου 6μm χρησιμοποιώντας το τορικό ελλειψοειδές ως σώμα αναφοράς. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι χαμηλότερες τιμές των σημείων ανύψωσης που βρέθηκαν με την μέθοδο αυτή μπορούν να ερμηνευθούν από το γεγονός ότι το τορικό ελλειψοειδές πλησίαζε την σφαιρική κερατοειδική επιφάνεια καλύτερα από τα σφαιρικά μοντέλα. Προηγούμενοι ερευνητές αξιολόγησαν την παχυμετρία στον υποκλινικό κερατόκωνο αλλά και στον κερατόκωνο⁴⁷. Εντόπισαν σταδιακή μείωση των παχυμετρικών ενδείξεων στον FFK, στον πρώιμο και μετρίου βαθμού κερατόκωνο; Χωρίς σημαντικές διαφορές ανάμεσα στον FFK και στους φυσιολογικούς οφθαλμούς. Οι Uchachan et al⁴⁸ εντόπισαν σημαντικές διαφορές στους CCT και TCT ανάμεσα σε φυσιολογικούς και FFK οφθαλμούς. Στη μελέτη μας, οι κερατοειδείς των ασθενών με FFK παρουσίασαν χαμηλότερες τιμές CCT, TCT και χαμηλότερο λόγο TCT/CCT. Ακόμη η κατακόρυφη συντεταγμένη του λεπτότερου σημείου του κερατοειδούς (TCTy) βρέθηκε μετατοπισμένη κατά 0.25μm προς τα κάτω.

Ανάμεσα στους παχυμετρικούς δείκτες, ο PPIavg έχει την καλύτερη ικανότητα διάκρισης των FFK και NG ομάδων, το οποίο συμφωνεί με προηγούμενη μελέτη⁴⁸. Αυτοί οι παράμετροι φαίνεται να είναι περισσότερο ευαίσθητοι στη διάκριση των δυο ομάδων από ότι ο TCT και ο CCT.

Οι παχυμετρικοί δείκτες του Ambrosio έχει αναφερθεί ότι παρουσιάζουν υψηλότερη διαγνωστική ικανότητα σε σχέση με άλλους παχυμετρικούς δείκτες (PPImin PPImax, PPIavg, TCT, CCT, TCTy, TCT/CCT) σε κερατοκωνικούς οφθαλμούς³⁹. Στην πραγματικότητα, σύμφωνα με τη παρούσα μελέτη, αυτοί οι παράμετροι φαίνεται να συμβάλουν σημαντικά στην ανίχνευση του FFK, επίσης. Οι συγγραφείς βρήκαν ότι ο δείκτης ARTavg, παρουσίασε την υψηλότερη διαγνωστική ικανότητα σύμφωνα με την ανάλυση των δυναμοκαμπύλων ROC .

Επιπλέον, δεν προέκυψε διαφορά για την παράμετρο ACD(διάμετρος πρόσθιου θαλάμου) ανάμεσα στις δυο ομάδες. Το γεγονός αυτό συμφωνεί με τα ευρήματα της μελέτης των Uchachan's et al,⁴⁹ αλλά έρχεται σε αντίθεση με παλαιότερες μελέτες, που προτείνουν ότι οι κερατοκωνικοί οφθαλμοί έχουν ευρύτερο πρόσθιο θάλαμο^{50,51}. Πιθανώς, το ACD μεταβάλλεται καθώς η νόσος εξελίσσεται.

Επιπλέον προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι οι παρά-

μετροι CH και CRF έχουν αρνητική συσχέτιση με την ηλικία και θετική με την λέπτυνση του κερατοειδούς³⁰. Επιπρόσθετα, δεν βρέθηκαν συσχετίσεις μεταξύ των μηχανικών ιδιοτήτων και του σφαιρικού ισοδύναμου, του ACD και της κεντρικής κερατομετρίας³⁰. Τα αποτελέσματα μας έδειξαν υψηλή συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων του ORA και του όγκου του κερατοειδούς στη διάμετρο των 3mm και των 5mm, ενώ καμιά συσχέτιση δεν βρέθηκε για το συνολικό όγκο του κερατοειδούς. Επιπλέον, οι παράμετροι CCT και TCT παρουσίασαν ασθενή συσχέτιση με τις μηχανικές ιδιότητες, γεγονός που συμφωνεί με προηγούμενες έρευνες⁴⁵. Δεδομένου ότι το CCT είναι διαφορετικό σε άτομα με υποκλινικό κερατόκωνο από ότι σε φυσιολογικούς οφθαλμούς, είναι δυνατό να βελτιωθεί η διαγνωστική ικανότητα των παραμέτρων CH και CRF, αν και οι δυο ομάδες διαχωριστούν ανάλογα με το CCT, όπως προτείνεται στη μελέτη των Schweitzer et al⁴⁶. Επιπλέον οι νέοι παχυμετρικοί δείκτες του Ambrosio, παρουσίασαν μέτρια προς υψηλή συσχέτιση με τις παραμέτρους CH και CRF, και ως εκ τούτου είναι πολύ ενδιαφέρον αν και οι δυο ομάδες διαχωριστούν και μελετηθούν σύμφωνα με τις τιμές των παραμέτρων αυτών. Η συγκεκριμένη όμως ανάλυση ήταν πέραν από το σκοπό αυτής της μελέτης.

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης της λογιστικής πιθανοδότησης για τις τιμές διαχωρισμού των παραμέτρων μεταξύ των δύο ομάδων ήταν συγκρίσιμα με αυτά της ανάλυσης με δυναμοκαμπύλες ROC. Επιπλέον το μοντέλο που συνδυάζει τις παραμέτρους CRF, ARTavg και PEL φαίνεται να έχει υψηλή διαγνωστική ικανότητα στον υποκλινικό κερατόκωνο. Τα αποτελέσματα αυτά υπέδειξαν ότι οι μηχανικές ιδιότητες και οι παράμετροι του πρόσθιου τμήματος του κερατοειδή πρέπει να συνυπολογίζονται στη διάγνωση του κερατόκωνου.

Συμπερασματικά, ούτε η παράμετρος CH ούτε η παράμετρος CRF παρέχουν υψηλή διαγνωστική ικανότητα στον υποκλινικό κερατόκωνο. Επίσης, συνδυαστικά διαγνωστικά μοντέλα που συμπεριλαμβάνουν τις μηχανικές ιδιότητες του κερατοειδούς και μια σειρά από παραμέτρους του πρόσθιου ημμορίου του κερατοειδούς, όπως αυτό που προτάθηκε στη μελέτη, φαίνεται να παρέχουν υψηλή ακρίβεια στη διαφοροδιάγνωση του FFK από φυσιολογικούς κερατοειδείς. Εκτενέστερη έρευνα σε τέτοια μοντέλα θα συνεισφέρει στην εύρεση μιας μοναδικής παραμέτρου ή ενός μεμονωμένου δείκτη για την διάγνωση του υποκλινικού κερατόκωνου.

ABILITY OF CORNEAL BIOMECHANICAL METRICS AND ANTERIOR SEGMENT PARAMETERS, IN DIFFERENTIATION FORME FRUSTE KERATOCONUS FROM NORMAL CORNEAS

H. Sideroudi¹, M. Gkika¹, A. Giarmoukakis¹, G. Panos², G. Labiris^{1,2}, V. Kozobolis^{1,2}

1. Eye Institute of Thrace

2. University Eye Clinic of Alexandroupolis

Abstract

Aim: To evaluate the sensitivity, specificity, and test accuracy of corneal biomechanical metrics and anterior segment data in differentiating Forme Fruste Keratoconus (FFK) from healthy corneas.

Material & Methods: Comparative case series. 50 eyes from patients with FFK and 70 eyes with normal cornea (age and gender matched) underwent a complete clinical eye examination, including corneal hysteresis (CH) and corneal resistance factor (CRF) as measured by the Ocular Response Analyzer and anterior segment data as gathered through Pentacam assessments. Corneal Astigmatism (Cyl), Anterior Chamber Depth (ACD), Corneal Volume at 3mm (CV3), at 5mm (CV5), and overall (CV), Central Corneal Thickness (CCT), Thinnest Corneal Thickness (TCT) and TCT co-ordinates (TCTx, TCTy) were assessed, compared and analyzed. A receiver operating characteristic (ROC) curve was used to identify the best cutoff point by which to maximize the sensitivity and specificity of discriminating FFK from normal corneas for each data category.

Results: In Normal versus FFK group the CV5 values were 11.72 ± 0.73 mm³ versus 10.8 ± 0.66 mm³ ($p < 0.001$); CV3 4.01 ± 0.26 mm³ versus 3.67 ± 0.23 mm³ ($p < 0.001$); CCT 552.3 ± 38.7 μ m versus 506 ± 33.37 μ m ($p < 0.001$); TCT 547.5 ± 61.3 μ m versus 496 ± 45.02 μ m ($p < 0.001$); TCTy -0.19 ± 0.2 mm versus -0.44 ± 0.19 mm ($p < 0.001$); CH 11.08 ± 1.48 mmHg versus 9.88 ± 0.9 mmHg ($p: 0.01$); CRF 11.12 ± 1.7 mmHg versus 9.09 ± 0.8 mmHg ($p < 0.001$). ROC curve analysis showed good overall predictive accuracy (>80%) for CV3, CV5 and CH and very good (>90%) for CCT, TCT, TCTy and CRF, in differentiating FFK from normal corneas. The highest sensitivity (91.7% and 91.1%) was obtained for CRF and CV3 respectively (cutoff points 9.9mmHg and 3.9mm respectively). The best specificity (93%) was obtained for TCTy (cutoff point of -0.4 mm).

Conclusion: Although biomechanical properties (CH, CRF) cannot be used alone, they may be useful clinical ad-

just to anterior segment parameters, such as corneal volume of specific area and the location of thinnest cornea point, in diagnosis of subclinical Keratoconus.

Key words: Subclinical Keratoconus, Corneal Hysteresis, Corneal Resistance Factor, Anterior Chamber parameters, Diagnostic Capacity.

Βιβλιογραφία

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1987; 42:297-319.
2. Pouliquen Y. Keratoconus: the Doyne Lecture. *Eye* 1987; 1:1-14.
3. Jimenez JLO, Jurado JCG, Rodriguez FJB, Laborda DS. Keratoconus: age of onset and natural history. *Optom Vis Sci* 1997; 74:147-151.
4. Tuft SJ, Moodaley LC, Gregory WM, Davison CR, Buckley RJ. Prognostic factors for the progression of keratoconus. *Ophthalmology* 1994; 101:439-447.
5. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1986; 101:267-273.
6. Ambrosio R Jr, Belin Mw. Imaging of the cornea: topography vs tomography. *J Refract Surg* 2010; 26(11):847-849
7. Prospero Ponce CM, Rocha KM, Smith SD, Krueger RP. Central and peripheral corneal thickness measured with optical coherence tomography, Sheimflug imaging and ultrasound pachymetry in normal, Keratoconus suspect, and post laser in situ keratosmoleusis eyes. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:1055-1062.
8. Pinero DP, Alio JL, Aleson A, Escaf M, Miranda M. Pentacam posterior and anterior corneal aberration in normal and Keratoconic eyes. *Clin Exp Optom* 2009; 92:297-303.
9. Miranda MA, Radhakrishnan H, O' Donnell C. Repeatability of corneal thickness measured using an Oculus Pentacam. *Optom Vis Sci* 2009; 86:266-272.
10. Emre S, Doganay S, Yologlu S. Evaluation of anterior segment parameters in Keratoconic eyes measured with the Pentacam system. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:1708-1712.
11. De Sanctis U, Missolungi A, Mutani B, Richiardi L, Grignolo FM. Reproducibility and repeatability of central cornea thickness measurement in Keratoconus using the rotating Sheimflug camera ultrasound pachymetry. *Am J Ophthalmol* 2007; 144:712-718.
12. Ucakhan OO, Ozkan M, Kanpolat A. Corneal Thickness measurements in normal and Keratoconic eyes: Pentacam comprehensive eye scanner versus noncontact specular microscopy and ultrasound pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32:970-977.

13. Ambrosio R Jr, Alonso RS, Luz A, Coca Velarde LG. Corneal thickness, spatia profile and corneal volume distribution: tomographic indices to detect Keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32:1851-1859.
14. McGhee CN, Altaie R. Assessing computerized tomography and higher order aberration in the diagnosis of manifest and subclinical Keratoconus. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008; 36:807-809.
15. De Sanctis U, Loiacono C, Richiardi L, et al. Sensitivity and specificity of posterior corneal elevation measured by Pentacam in discriminating Keratoconus / subclinical Keratoconus. *Ophthalmology* 2008; 115:1534-1539.
16. Ambrósio R Jr, Caiado AL, Guerra FP, Louzada R, Roy AS, Luz A, Dupps WJ, Belin MW. Novel pachymetric parameters based on corneal tomography for diagnosing keratoconus. *J Refract Surg* 2011; 27(10):753-758.
17. Ambrosio R Jr, Klyce SD, Wilson SE. Corneal topographic and pachymetric screening of keratorefractive patients. *J Refract Surg* 2003; 19(1):24-29.
18. Wilson SE, Klyce SD. Screening for corneal topographic abnormalities before refractive surgery. *Ophthalmology* 1994; 101(1):147-152.
19. Holland DR, Maeda N, Hannush SB, et al. Unilateral keratoconus: incidence and quantitative topographic analysis. *Ophthalmology* 1997; 104(9):1409-1413.
20. Lee LR, Hirst LW, Readshaw G. Clinical detection of unilateral keratoconus. *Aust N Z J Ophthalmol* 1995; 23(2):129-133.
21. Seiler T, Quurke AW. Iatrogenic keratectasia after LASIK in a case of forme fruste keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24:1007-1009.
22. Ortiz D, Piñero D, Shabayek M, Arnalich-Montiel F, Alió J. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:1371-1375.
23. Luce DA. Determining in-vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:156-162.
24. Edmund C. Corneal Elasticity and Ocular rigidity in normal and Keratoconic eyes. *Acta Ophthalmol Copenh* 1988; 66:134-140.
25. Kirwan C, Omalley D, O'Keefe M. Corneal Hysteresis and Corneal Resistance Factor in Keratectasia: Finding Using the Reichert Ocular Response Analyser. *Ophthalmologica* 2008; 222:334-337.
26. Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R, Mantry S, Cunliffe I. Assessment of the Biomechanical Properties of the Cornea with the Ocular Response Analyzer in normal and Keratoconic Eyes. *IOVS* 2007; 48(7):3026-3031.
27. Sun L, Shen M, Wang J, Fang A, Xu A, Fang H, Lu F. Recovery of Corneal Hysteresis after reduction of intraocular pressure in chronic primary angle closure glaucoma. *Am. J. Ophthalmol* 2009; 147:1061-1066.
28. Shem M, Wang J, Qu J, Xu S, Wang X, Fang H, Lu F. Diurnal Variation of ocular hysteresis, corneal thickness and intraocular pressure. *Optom Vis Sci* 2008; 85:1185-1192.
29. Shah S, Laiquzzaman M, Mantry S, Cunliffe I. Ocular Response Analyzer to assesses hysteresis and corneal resistance factor in low tension, open angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin Exp Ophthalmol* 2008; 36:499-500.
30. Fontes BM, Ambrosio R Jr, Alonso RS, Jarmin D, Velarde GC, Nose W. Corneal biomechanical metrics in eyes with refraction of -19.00 to +9.00 D in healthy Brazilian Patients. *J Refract Surg* 2008; 24:941-945.
31. Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing Keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25:1327-1335.
32. Hoemr D, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*, 2nd ed. New York: Wiley, 2000; 160.
33. Li X, Yang H, Rabinowitz YS. Longitudinal study of keratoconus progression. *Exp Eye Res* 2007; 85(4):502-507.
34. Li X, Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology* 2004; 111(3):440-446.
35. Li Y, Meisler DM, Tang M, et al. Keratoconus diagnosis with optical coherence tomography pachymetry mapping. *Ophthalmology* 2008; 115:2159-2166.
36. Randleman JB. Post laser in-situ keratomileusis ectasia: current understanding and future directions. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17:406-412.
37. Lema I, Romero P, Mato JL, Feijoo ED. Corneal descriptive indices in the fellow eye of unilateral Keratoconus. *Eye Contact Lens* 2009; 35:65-68.
38. Kawamorita T, Uozato H, Kamiya K, et al. Repeatability, reproducibility and agreement characteristic of Rotating Scheimpflug photography and scanning slit corneal topography for corneal power measurements. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:127-133.
39. Swartz T, Marten L, Wang M. Measuring the cornea: the latest development in corneal topography. *Curr Opin Ophthalmol* 2007; 18:325-333.
40. Schlegel Z, Hoang-Xuan T, Gatinel D. Comparison of and correlation between anterior and posterior corneal elevation maps in normal eyes and Keratoconus-suspect eyes. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:789-795.
41. Fam HB, Lim KL. Corneal elevation indices in normal and Keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32:1281-1287.
42. Saad A, Gatinel D. Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas. *IOVS* 2010; 51(11):5546-5555.
43. Bühren J, Kook D, Yoon G, Kohnen T. Detection of subclinical keratoconus by using corneal anterior and pos-

terior surface aberrations and thickness spatial profiles. *IOVS* 2010; 51(7):3424-3432.

44. Bühren J, Kühne C, Kohnen T. Defining subclinical keratoconus using corneal first-surface higher-order aberrations. *Am J Ophthalmol* 2007; 143(3):381-389.

45. Saad A, Lteif Y, Azan E, Gatinel D. Biomechanical Properties of Keratoconus Suspect Eyes. *IOVS* 2010; 51(6):2912-2916.

46. Schweitzer C, Roberts C, Mahmoud A, Colin J, Maurice-Tison S, Kerautret J. Screening of Forme Fruste Keratoconus with the Ocular Response Analyzer. *IOVS* 2010; 51(5):2403-2410.

47. Pinero D, Alio J, Aleso A, Vergara M, Miranda M. Corneal volume, pachymetry, and correlation of anterior and posterior corneal shape in subclinical and different stages of clinical keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36:814-825.

48. Kovacs I, Mihaltz K, Ecsedy M, Nemeth J, Nagy Z. The role of reference body selection in calculating posterior corneal elevation and prediction of keratoconus using rotating Scheimpflug camera. *Acta Ophthalmol* 2011; 89:251-256.

49. Uçakhan ÖÖ, Cetinkor V, Özkan M, Kanpolat A. Evaluation of Scheimpflug imaging parameters in subclinical keratoconus, keratoconus, and normal eyes. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37(6):1116-1124.

50. Fontes B, Ambrosio R, Jarmin D, Velarde G, Nose W. Corneal Biomechanical Metrics and Anterior Segment Parameters in Mild Keratoconus. *Ophthalmology* 2010; 117:673-679.

51. Kovacs I, Mihaltz K, Nemeth J, Naqy ZZ. Anterior Chamber Characteristics of Keratoconus assessed by Rotating Scheimpflug Imaging. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36:1101-1106.