

早期圆锥角膜的诊断技术研究进展

徐悦, 张晓峰

引用: 徐悦, 张晓峰. 早期圆锥角膜的诊断技术研究进展. 国际眼科杂志 2022; 22(2): 235-239

作者单位: (215000) 中国江苏省苏州市, 苏州大学附属独墅湖医院眼科

作者简介: 徐悦, 女, 硕士, 研究方向: 角膜眼表病。

通讯作者: 张晓峰, 男, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 角膜眼表病. zhangxiaofeng@suda.edu.cn

收稿日期: 2021-05-07 修回日期: 2021-12-23

摘要

早期圆锥角膜 (keratoconus, KC) 的诊断有助于在患者出现典型临床症状之前识别需要监测的患者。及时干预患者的病情进展并改善患者的长期预后, 对预防医源性角膜扩张和减轻角膜移植负担至关重要。早期 KC 的诊断技术种类繁多, 包括角膜地形图、角膜像差、角膜上皮和全层厚度测量、角膜共聚焦显微镜、角膜生物力学测量和基因检测等。由于单用一种技术往往难以获得足够的敏感度和特异度, 因此, 使用多种评估技术有助于更为全面地评估角膜, 这将成为今后早期 KC 诊断的发展趋势。

关键词: 早期圆锥角膜; 诊断技术; 角膜地形图; 光学相干断层扫描; 角膜生物力学

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.2.12

Research progress on the diagnostic techniques of early keratoconus

Yue Xu, Xiao-Feng Zhang

Department of Ophthalmology, Dushuhu Public Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Xiao - Feng Zhang. Department of Ophthalmology, Dushuhu Public Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China. zhangxiaofeng@suda.edu.cn

Received: 2021-05-07 Accepted: 2021-12-23

Abstract

• Diagnosis of early keratoconus (KC) contributes to identifying potential patients before typical clinical symptoms. It also contributes to timely intervention of the progress of disease and improvement of long-term prognosis. Hence, it is crucial to prevent iatrogenic corneal ectasia and reduce the burden of keratoplasty. There are diverse kinds of early KC diagnosis techniques, including corneal topography, corneal aberrations, epithelial and corneal thickness measurement, corneal confocal microscopy, corneal biomechanics, and genetic examination. Since it is often difficult to ensure sufficient sensitivity and specificity with single technique, multiple

techniques are beneficial to evaluate the cornea comprehensively, which may become the development tendency of early KC diagnosis in the future.

• **KEYWORDS:** early keratoconus; diagnostic technique; corneal topography; optical coherence tomography; corneal biomechanics

Citation: Xu Y, Zhang XF. Research progress on the diagnostic techniques of early keratoconus. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(2): 235-239

0 引言

圆锥角膜 (keratoconus, KC) 是一种双侧和不对称的扩张性角膜疾病, 以进行性角膜厚度变薄和突出为特征, 可能导致严重的视力障碍^[1-2]。中晚期 KC 的眼部症状和体征往往典型, 包括角膜基质变薄、锥形隆起、Fleischer 环、Vogt 条纹等^[3]。早期 KC 常常因症状和临床体征不明显而易被忽视^[4]。目前对于 KC 的分期, 包括 KC 严重度评分和 Amsler-Krumeich 分类等, 都没有为早期 KC 的检测提供明确的指导^[5]。对顿挫型 KC 和可疑 KC 的定义还在不断完善中^[6-7]。另外, 虽然存在许多检测技术, 但是临床医生对多种角膜特征参数的认识相对不足, 限制了这些技术在早期 KC 诊断中的运用和价值。本综述旨在回顾 KC 诊断技术研究进展, 以期早期识别 KC 患者, 降低医源性角膜扩张的风险并减轻角膜移植的负担。

1 角膜前表面形态参数

角膜前表面曲率和高度值的异常是 KC 有效的判别参数, 患者角膜前表面曲率异常通常早于角膜厚度和视力的异常。基于 placido 盘的角膜地形图可以通过检测角膜前表面局部陡峭程度, 生成量化角膜表面不规则性的多个参数, 常被用于诊断 KC^[8]。通常来说, 当出现以下角膜地形图参数异常应当引起重视并进行进一步检查: 散光大于 5 屈光度 (diopters, D), 平坦子午线角膜曲率或陡峭子午线角膜曲率大于 48D, 最大角膜曲率大于 49D, 角膜非球面系数大于 $-0.50\mu\text{m}^9$ 。改良的 Rabinowitz-McDonnell 检验, 以正常角膜为标准, 将模拟角膜镜读数 (simulated keratoscope reading, SimK) 介于 47.2~48.7D 和 (或) 角膜下方与上方平均屈光度差值 (inferior - superior diopter asymmetry, I-S) 介于 1.4~1.8D 归为疑似 KC^[10]。

Pentacam 眼前节分析系统中描述角膜前表面形态特征的参数包括: 表面变异指数、高度不对称指数、垂直不对称指数、高度离心指数、KC 指数、最小曲率半径、中央 KC 指数、不规则指数^[11]。这 8 个参数均具有较高的敏感性, 特别是表面变异指数和最小曲率半径^[3]。Donoso 等^[12]提出 Pentacam 系统中的 KC 指数、高度离心指数、BAD 增强扩张分析 (Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia Display) 的总体偏差, 以及 OPD-Scan 屈光分析仪中的 KC 预测指数、表面不对称指数和高阶三叶草像差的总和, 均可用于区分早

期 KC 和正常眼,而组合两个设备的参数时,显示出了更好的诊断效力。角膜前表面形态参数仍然是目前临床工作中,用于区分早期 KC 眼和正常眼最常用的参数。

2 角膜后表面形态参数

与正常眼相比,早期 KC 的角膜后表面主要表现为角膜后表面下方曲率的增加和后表面高度的异常^[13]。基于海拔的角膜断层成像包括基于裂隙扫描技术的 Orbscan 眼前节分析诊断系统,以及基于 Scheimpflug 成像原理的 Pentacam、Sirius 和 Galilei 眼前节分析仪。前者由于分辨率低、图像获取时间过长和不能获得角膜后表面的实际测量值,已被 Scheimpflug 成像原理的眼前节分析系统替代^[14-16]。

Pentacam 系统提供了可重复测量的角膜后表面参数,主要包括:后表面中央散光度、后表面最小矢状曲率、后表面高度最大值、最小值和高度差^[11]。OCULUS Pentacam 软件还提出了“Belin ABCD”的 KC 分级系统^[17]。它根据角膜最薄点 3mm 区域的角膜前、后表面角膜曲率半径,角膜最薄点厚度和最佳矫正视力将 KC 分为 0~4 级^[9]。其中,1~4 期的角膜前表面曲率与传统的 Amsler-Krumeich 分类呈现相关性,通过融入对角膜后表面的评估和分级,更全面地描述了角膜结构和功能的改变^[17]。De Sanctis 等^[18]发现角膜后表面高度大于 29 μm 可作为检测亚临床 KC 患者相对特异但不敏感的方法。

Sirius 眼前节分析仪研究的角膜后表面主要参数包括后表面曲率对称指数,后表面 Baiocchi-Calossi-Versaci 指数,角膜后表面膨隆的最高点以及后表面 4.5mm 或 8mm 范围内每单位面积均方根值^[19]。一项利用 Sirius 眼前节分析仪回顾性分析 1632 眼的角膜前表面、角膜后表面和角膜最薄点厚度的研究提示,在区分亚临床 KC 患者与正常人时,最敏感的是角膜后表面的参数^[20]。在多种角膜测量参数的基础上,Sirius 利用支持向量机自动将所测量的眼睛归类正常眼、KC 眼和亚临床 KC 眼等,同时提出角膜后表面曲率和测厚数据对于检测亚临床 KC 眼十分重要^[21]。

Galilei 眼前节分析仪与 Pentacam 相似,但具有跟踪眼球运动的功能,减少了运动误差。不规则散光指数大于 0.450,角膜屈光力标准偏差大于 1.065,以及表面规则指数大于 0.735,被认为是利用 Galilei 眼前节分析仪评估顿挫型 KC 患者具有诊断意义的指标^[8]。Jafarinasab 等^[22]使用 Galilei 眼前节分析仪评估了中央 3、57mm 区域内最大角膜前、后表面高度,发现中央 7mm 区域的最大角膜后表面高度能最好地区分亚临床 KC。

基于 Scheimpflug 成像原理的眼前节分析仪可同时测量角膜前、后表面的参数和角膜厚度。其中,角膜后表面参数和角膜厚度分布图是临床工作中诊断早期 KC 的重要参数^[23-24]。另外,不同仪器的参数之间存在差异,不能对其进行简单地互换。因此,在诊断早期 KC 时,需要强调对不同仪器得到的参数进行具体分析^[25]。

3 角膜曲率数学分析模型

Maeda 等^[26]通过对 SimK1、SimK2、表面不对称指数、差异扇区指数、对侧扇区指数、中央/周围指数、不对称散光指数和分析面积 8 个地形图参数的计算分析得出 KC 预测指数,该指数大于 0.23 的患者被提示为 KC 患者。其中差异扇区指数和对侧扇区指数对周边角膜异常陡峭的鉴别较为敏感,而中央/周围指数对中央角膜异常陡峭的

鉴别较为敏感。KC 百分比指数是基于中央角膜屈光力、I-S 值、角膜散光指数和最陡峭轴的相对偏移量计算得出的,KC 百分比指数在 60%~100% 被认为是可疑 KC^[27]。此外,还有研究构建了一个神经网络,并将 10 种不同的地形图参数作为网络的输入参数,以计算 KC 严重程度指数,当 KC 严重程度指数介于 15%~30% 被认为是可疑 KC 眼。BAD 增强扩张分析通过将角膜海拔和厚度数据相结合,并将其与“增强的最佳拟合球面”相比较,从而更敏感地获取早期 KC 的改变^[28]。Pentacam 中的 BAD 将测得的角膜前、后表面海拔数据与 8mm 范围固定光学区计算出的最佳拟合球面数据相比较,对角膜前后表面海拔变化、角膜最薄点厚度、角膜最薄点位移和厚度改变与正常人数数据库的各参数平均值的标准偏差进行回归分析,从而做到更为灵敏地对早期 KC 进行筛查^[29]。

4 角膜像差

KC 患者的角膜上下方不对称膨隆、角膜顶点移位,导致彗差明显增加;而角膜中央相较于周边屈光力的明显增加,也可导致角膜球差的显著增加。KC 眼的角膜总高阶像差约是正常眼的 38 倍,其中最显著的差异体现在垂直彗差,大约是正常眼的 78 倍^[30]。因此,以垂直彗差为代表的角膜波前像差被认为可用于区分早期可疑 KC 眼和正常眼^[8]。同时,将角膜前表面波前像差和眼波前像差纳入分析,可将诊断的敏感度和特异度提高到 80% 以上^[30]。Naderan 等^[31]的研究发现,相较于角膜像差,全眼像差更能区分顿挫型 KC 和正常眼,提示眼内像差和角膜后表面的改变发生在角膜前表面改变之前^[31]。在区分早期 KC 和正常眼时,以 Zernike 像差为基础的三阶像差、球差被认为具有最高的判别能力,可以识别非常早期的 KC 患眼^[32-33]。同时需要注意,角膜高阶像差随着瞳孔直径大小的增大而增加,但可疑 KC 和 KC 患者的增加幅度比正常眼更大,其中三阶像差对角膜总像差的贡献随瞳孔增大而减小,而四阶像差的贡献随瞳孔增大而增大。因此,在鉴别早期 KC 时,应以较大的瞳孔直径为宜,可取瞳孔直径为 6mm 时,观察像差的变化。因此,当发现总高阶像差,尤以彗差或负性球差增高时,应引起重视,并结合角膜曲率、海拔和厚度等角膜地形图数据进一步排查 KC。结合角膜像差参数,可将早期 KC 诊断的敏感度和特异度提高到 90% 以上^[34-36]。

5 角膜上皮及角膜全层厚度地形图

在 KC 中,角膜上皮会通过顶点处变薄而周围的环形区域内增厚来补偿角膜基质的变薄和膨隆,一定范围内代偿不规则的前表面,称之为“角膜上皮重塑”^[37-38]。因此,仅检测角膜前表面难以发现这一微小改变,加入对上皮和全层厚度的检查,有助于早期 KC 的诊断。目前,角膜上皮和全层厚度的检测方法主要包括:接触式测量(超高频数字超声仪)与非接触式测量光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)^[10]。Feng 等^[39]利用超高频数字超声仪发现角膜全层厚度的测量对区分地形图异常的可疑 KC 眼具有重要意义。Silverman 等^[40]根据超高频数字超声仪衍生的上皮和基质厚度图开发了一种基于 6 个角膜上皮和基质厚度相关变量的模型,并报道该模型与 KC 严重程度等级相关。

角膜厚度相对应区域的不对称性是诊断早期 KC 的关键。OCT 不仅构建了角膜全层和上皮厚度地形图,显示了角膜顶点和最薄点的位置,还自动比较了 I-S 角膜及上

皮厚度差值,以及鼻上-颞下角膜厚度差值,这些对早期 KC 均具有提示作用^[41]。Rattan 等^[42]发现,可疑 KC 眼角膜下方上皮厚度更薄,上皮最薄点厚度的偏移是早期 KC 诊断的有利指征。更为重要的是,OCT 可以检测到早期 KC 患者中“角膜上皮重塑”等早期征象^[43-44]。Li 等^[45]发现角膜各亚层厚度分布与角膜生物力学相关参数之间存在显著的相关关系。因此,OCT 可用于获取角膜全层厚度以及角膜上皮厚度、角膜最薄点厚度、角膜最薄点相对瞳孔中心的坐标,这些 OCT 参数对早期 KC 的诊断具有重要提示作用。

6 角膜共聚焦显微镜

角膜共聚焦显微镜 (*in vivo* confocal microscopy, IVCM) 是一种在细胞水平上非侵入式活体成像的技术^[46]。在临床上没有明显 Vogt 条纹的患者中,50% 患者在 IVCM 的角膜基质图像中观察到了条带^[47]。IVCM 的使用有助于观察 KC 患者 Bowman 层的破裂和中央上皮下神经丛的变化,同时,还可能观察到上皮细胞拉长、基质皱褶、上皮基底膜下神经增厚以及内皮细胞的多形性增加^[48]。体外研究提示 KC 患者的角膜上皮基底膜细胞密度降低,IVCM 证实并进一步发现这一差异与 KC 的严重程度无关^[49-50]。Bitirgen 等^[47]研究发现,在 KC 的早期阶段,角膜上皮基底细胞的退行性改变先于角膜上皮基底细胞的丢失。许多研究表明 KC 患者角膜神经纤维出现异常的分支模式、密度降低、弯曲度增加和增粗,角膜基底神经失去正常的放射状和中央螺旋状的形态,取而代之的是,锥顶处基底神经形成一个包含许多闭合环形的曲折的网络,而圆锥基底部神经围绕底部呈同心圆式地延展^[47]。在轻度 KC 患者中,角膜上皮基底细胞的密度明显降低,而角膜浅层及深层基质细胞密度和内皮细胞密度没有显著差异,提示 KC 变性过程开始于上皮基底细胞水平,为利用 IVCM 进行早期 KC 的诊断提供了依据。Ozgurhan 等^[51]则提出早期 KC 患者的浅层和深层角膜基质细胞密度较正常眼降低,而平均基质神经直径较正常眼增高。

7 角膜生物力学

角膜基质纤维的丢失、单个胶原纤维的方向改变、交联数减少以及角膜细胞功能障碍,都会导致角膜机械稳定性的下降,KC 发生发展过程中均伴有角膜生物力学的改变,而角膜曲率、高度和厚度的变化均是角膜扩张的继发表现^[52]。因此,对角膜生物力学特性的研究可能有助于早期 KC 的诊断。眼反应分析仪可以测定包括角膜迟滞和角膜阻力因子等多种角膜生物力学参数,两者在 KC 眼中均降低,但受中央角膜厚度和眼压的影响很大,难以区分早期 KC 眼和正常眼^[53]。Corvis ST 角膜生物力学分析仪可动态记录、分析角膜受压形变和复原过程中发生的生物力学改变,并记录角膜厚度、眼内压及角膜变形幅度、压平长度、反向曲率半径、压平速率等生物力学数据。在控制了眼压和角膜厚度后,变形幅度是临床前期 KC 诊断中比角膜迟滞更为敏感的参数,但在用于区分早期 KC 眼和正常眼时仍存在较大的重叠区^[54]。Brillouin 显微镜是一种新型光学弹性成像技术,目前被用于体外检测角膜,该技术的体内版本正在开发中,被认为可能是评估 KC 生物力学特性更灵敏的工具^[55]。KC 患者的平均 Brillouin 频率降低,在锥体区域最为明显,且随着疾病的严重程度增加而增加,轻度 KC 眼可通过 Brillouin 频率来区分双眼严

重程度。因此,双侧生物力学的不对称性可作为早期 KC 的诊断指标。

8 基因检测

目前,包括 *VSX1*、*DOCK9*、*TGFβ1*、*SOD1*、*miR-184*、*COL4A3*、*COL4A4* 在内的多个基因,因在 KC 患者中被检测到相应突变或是与 KC 发病机制相关而被选为 KC 的候选基因^[29]。其中,*VSX1* 和 *SOD1* 这 2 个基因被关注得最多^[56]。Li 等^[57]第一个报道了关于 KC 的全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS),提示 2q21.3 染色体上 *RAB3GAP1* 基因附近的一个基因组区域与 KC 存在潜在的关联,且被 Bae 等^[58]的另一项独立的研究验证。Burdon 等^[59]之后进行了第二次关于 KC 的 GWAS 研究,报道的最显著的关联位于 *HGF* 基因的上游,其特异性变异也与正常人的血清 *HGF* 水平有关,且该关联被 Sahebjada 等^[60]的独立的研究复制。一项 GWAS 研究提示 2 个中央角膜厚度相关的基因组区域 *FOXO1* 和 *FNDC3B* 与 KC 风险相关^[61]。最新的关于 KC 转录组学的研究除了鉴定了编码基因的组织特异性作用外,还开始评估新型非编码 RNA 靶标,KC 患者角膜中许多基因发生了严重的改变,特别是那些影响角膜组织生物力学特性的基因^[62]。从 KC 患者中收集的角膜上皮微小 RNA 微阵列中鉴定出许多上调和下调的微小 RNA,提示在微小 RNA 对应的靶基因中细胞连接、细胞分裂和运动活性过表达^[63]。通过对 KC 相关基因组区域进行高通量生物信息学分析,发现微小 RNA 基因和单核苷酸突变在包含 KC 基因座的区域中非随机分布,以微小 RNA 为基础的研究虽尚不成熟,但或将成为未来基因研究的重点,从而为早期 KC 诊断的生物标记物和潜在治疗靶标提供新的思路。

9 小结

综上所述,基于 placido 盘角膜地形图获得的角膜前表面形态特征仅依赖于角膜前表面曲率图,单独用于诊断早期 KC 患者的灵敏度较低。基于 Scheimpflug 成像原理的眼前节分析系统增加了对角膜厚度和角膜后表面形态特征的分析,是当前诊断早期 KC 最主要的手段。OCT 检测角膜上皮层及全层厚度地形图,可获得角膜最薄点厚度及坐标,其偏离角膜中心情况的分析对早期 KC 的诊断具有重要的提示作用。综合角膜前、后表面形态特征、角膜以及角膜最薄点厚度及其偏离角膜中心等检测结果是日前诊断早期 KC 相对最有效和可靠的方法。角膜曲率数学分析模型则进一步优化了 KC 相关参数的选择和计算模型,有助于简化评估流程。角膜波前像差、IVCM 和角膜生物力学的改变对早期 KC 的诊断均具有一定的提示作用,但这些检查相应指标的敏感度和特异度有待进一步提高。以上对于早期 KC 诊断的技术手段,多仅关注患者单眼的情况。今后通过人工智能对患者的双眼数据进行对比和判断或将成为早期 KC 诊断研究的热点。基因检测为早期 KC 的诊断提供了新的方向,但由于 KC 发病基因目前尚不明确,并且不同人种之间遗传特性差异也很大,因此早期 KC 基因诊断技术尚不成熟。

参考文献

- 1 Vazirani J, Basu S. Keratoconus; current perspectives. *Clin Ophthalmol* 2013;7:2019-2030
- 2 Karamichos D. Keratoconus; challenges and emerging trends. *J Mol Genet Med* 2018;12(3):367
- 3 Uçakhan ÖÖ, Cetinkor V, Özkan M, et al. Evaluation of Scheimpflug

- imaging parameters in subclinical keratoconus, keratoconus, and normal eyes. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(6):1116-1124
- 4 Tummanapalli SS, Potluri H, Vaddavalli PK, *et al.* Efficacy of axial and tangential corneal topography maps in detecting subclinical keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2015;41(10):2205-2214
- 5 Heidari Z, Mohammadpour M, Hashemi H, *et al.* Early diagnosis of subclinical keratoconus by wavefront parameters using Scheimpflug, Placido and Hartmann-Shack based devices. *Int Ophthalmol* 2020;40(7):1659-1671
- 6 Saad A, Gatinel D. Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(11):5546-5555
- 7 Muftuoglu O, Ayar O, Ozulken K, *et al.* Posterior corneal elevation and back difference corneal elevation in diagnosing forme fruste keratoconus in the fellow eyes of unilateral keratoconus patients. *J Cataract Refract Surg* 2013;39(9):1348-1357
- 8 Moshirfar M, Motlagh MN, Murri MS, *et al.* Galilei Corneal Tomography for Screening of Refractive Surgery Candidates; A Review of the Literature, Part II. Med hypothesis. *Discov Innov Ophthalmol J* 2019;8(3):204-218
- 9 Belin MW, Duncan JK. Keratoconus: the ABCD grading system. *Klinische Monatsblätter Fur Augenheilkunde* 2016;233(6):701-707
- 10 Zhang XM, Munir SZ, Sami Karim SA, *et al.* A review of imaging modalities for detecting early keratoconus. *Eye Lond Engl* 2021;35(1):173-187
- 11 Shetty R, Rao H, Khamar P, *et al.* Keratoconus screening indices and their diagnostic ability to distinguish normal from ectatic corneas. *Am J Ophthalmol* 2017;181:140-148
- 12 Donoso R, Rodríguez Á, Esteffan K, *et al.* Analysis of OPD-scan and pentacam parameters for early keratoconus detection. *Am J Ophthalmol* 2021;226:235-242
- 13 Kamiya K, Ishii R, Shimizu K, *et al.* Evaluation of corneal elevation, pachymetry and keratometry in keratoconic eyes with respect to the stage of Amsler-Krumeich classification. *Br J Ophthalmol* 2014;98(4):459-463
- 14 Gharieb HM, Othman IS, Elkitkat RS. Orbscan 3 versus pentacam HR; evaluating the possible interchangeable use of various parameters. *Cornea* 2020;39(5):649-653
- 15 Masiwa LE, Moodley V. A review of corneal imaging methods for the early diagnosis of pre-clinical keratoconus. *J Optom* 2020;13(4):269-275
- 16 Awad EA, Abou Samra WA, Torky MA, *et al.* Objective and subjective diagnostic parameters in the fellow eye of unilateral keratoconus. *BMC Ophthalmol* 2017;17(1):186
- 17 Duncan JK, Belin MW, Borgstrom M. Assessing progression of keratoconus: novel tomographic determinants. *Eye Vis Lond Engl* 2016;3:6
- 18 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(9):1534-1539
- 19 Vega-Estrada A, Alio JL. Keratoconus corneal posterior surface characterization according to the degree of visual limitation. *Cornea* 2019;38(6):730-736
- 20 Zhang Y, Chen YG, Yang HY, *et al.* Analysis on the role of Sirius combined topography and tomography system in screening for suspect keratoconus. 2018;54(1):33-38
- 21 Arbelaez MC, Versaci F, Vestri G, *et al.* Use of a support vector machine for keratoconus and subclinical keratoconus detection by topographic and tomographic data. *Ophthalmology* 2012;119(11):2231-2238
- 22 Jafarinasab MR, Feizi S, Karimian F, *et al.* Evaluation of corneal elevation in eyes with Subclinical Keratoconus and Keratoconus using Galilei double Scheimpflug analyzer. *Eur J Ophthalmol* 2013;23(3):377-384
- 23 Smadja D, Touboul D, Cohen A, *et al.* Detection of subclinical keratoconus using an automated decision tree classification. *Am J Ophthalmol* 2013;156(2):237-246
- 24 Golan O, Hwang ES, Lang P, *et al.* Differences in posterior corneal features between normal corneas and subclinical keratoconus. *J Refract Surg* 2018;34(10):664-670
- 25 Cavas-Martínez F, de la Cruz Sánchez E, Nieto Martínez J, *et al.* Corneal topography in keratoconus: state of the art. *Eye Vis Lond Engl* 2016;3:5
- 26 Maeda N, Klyce SD, Smolek MK, *et al.* Automated keratoconus screening with corneal topography analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(6):2749-2757
- 27 Marsack JD, Benoit JS, Kollbaum PS, *et al.* Application of topographical keratoconus detection metrics to eyes of individuals with down syndrome. *Optom Vis Sci* 2019;96(9):664-669
- 28 Imbornoni LM, McGhee CNJ, Belin MW. Evolution of keratoconus: from diagnosis to therapeutics. *Klinische Monatsblätter Fur Augenheilkunde* 2018;235(6):680-688
- 29 Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, *et al.* A review of keratoconus: diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol* 2017;62(6):770-783
- 30 Martínez-Abad A, Piñero DP. New perspectives on the detection and progression of keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2017;43(9):1213-1227
- 31 Naderan M, Jahanrad A, Farjadnia M. Ocular, corneal, and internal aberrations in eyes with keratoconus, forme fruste keratoconus, and healthy eyes. *Int Ophthalmol* 2018;38(4):1565-1573
- 32 Ortiz-Toquero S, Fernandez I, Martin R. Classification of keratoconus based on anterior corneal high-order aberrations: a cross-validation study. *Optom Vis Sci* 2020;97(3):169-177
- 33 Xu Z, Li W, Jiang J, *et al.* Characteristic of entire corneal topography and tomography for the detection of sub-clinical keratoconus with Zernike polynomials using Pentacam. *Sci Rep* 2017;7(1):16486
- 34 Saad A, Gatinel D. Combining placido and corneal wavefront data for the detection of forme fruste keratoconus. *J Refract Surg Thorofare N J* 2016;32(8):510-516
- 35 Castro-Luna G, Pérez-Rueda A. A predictive model for early diagnosis of keratoconus. *BMC Ophthalmol* 2020;20(1):263
- 36 Gordon-Shaag A, Millodot M, Ifrah R, *et al.* Aberrations and topography in normal, keratoconus-suspect, and keratoconic eyes. *Optom Vis Sci* 2012;89(4):411-418
- 37 Franco J, White CA, Kruh JN. Analysis of compensatory corneal epithelial thickness changes in keratoconus using corneal tomography. *Cornea* 2020;39(3):298-302
- 38 Vega-Estrada A, Mimouni M, Espla E, *et al.* Corneal epithelial thickness intrasubject repeatability and its relation with visual limitation in keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2019;200:255-262
- 39 Feng K, Zhang Y, Chen YG. The possible causes for tomography suspect Keratoconus in a Chinese cohort. *BMC Ophthalmol* 2021;21(1):47
- 40 Silverman RH, Urs R, Roychoudhury A, *et al.* Epithelial remodeling as basis for machine-based identification of keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(3):1580-1587
- 41 Hwang ES, Perez-Straziota CE, Kim SW, *et al.* Distinguishing highly asymmetric keratoconus eyes using combined scheimpflug and spectral-domain OCT analysis. *Ophthalmology* 2018;125(12):1862-1871
- 42 Rattan SA, Anwar DS. Comparison of corneal epithelial thickness profile in dry eye patients, keratoconus suspect, and healthy eyes. *Eur J Ophthalmol* 2020;30(6):1506-1511
- 43 Serrao S, Lombardo G, Cali C, *et al.* Role of corneal epithelial thickness mapping in the evaluation of keratoconus. *Contact Lens Anterior Eye* 2019;42(6):662-665
- 44 Yang XL, Wang Y, Luo BG, *et al.* Corneal epithelial thickness

analysis of forme fruste keratoconus with optical coherence tomography.

Int J Ophthalmol 2021;14(1):89–96

45 Li Y, Xu Z, Liu Q, *et al.* Relationship between corneal biomechanical parameters and corneal sublayer thickness measured by Corvis ST and UHR–OCT in keratoconus and normal eyes. *Eye Vis* 2021; 8(1):2

46 Gokul A, Vellara HR, Patel DV. Advanced anterior segment imaging in keratoconus: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2018;46(2):122–132

47 Bitirgen G, Ozkagnici A, Bozkurt B, *et al.* *In vivo* corneal confocal microscopic analysis in patients with keratoconus. *Int J Ophthalmol* 2015; 8(3):534–539

48 Cho KJ, Mok JW, Choi MY, *et al.* Changes in corneal sensation and ocular surface in patients with asymmetrical keratoconus. *Cornea* 2013;32(2):205–210

49 Patel DV, Ku JYF, Johnson R, *et al.* Laser scanning *in vivo* confocal microscopy and quantitative aesthesiometry reveal decreased corneal innervation and sensation in keratoconus. *Eye Lond Engl* 2009;23(3):586–592

50 Niederer RL, Perumal D, Sherwin T, *et al.* Laser scanning *in vivo* confocal microscopy reveals reduced innervation and reduction in cell density in all layers of the keratoconic cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(7):2964–2970

51 Ozgurhan EB, Kara N, Yildirim A, *et al.* Evaluation of corneal microstructure in keratoconus: a confocal microscopy study. *Am J Ophthalmol* 2013;156(5):885–893

52 Roberts CJ, Dupps WJ. Biomechanics of corneal ectasia and biomechanical treatments. *J Cataract Refract Surg* 2014;40(6):991–998

53 Galal Zaky A, Ellakwa AF, Basiony AI. Biomechanical properties in different types of thin corneas in menoufia population. *J Ophthalmol*

2021;2021:6613143

54 Girard MJ, Dupps WJ, Baskaran M, *et al.* Translating ocular biomechanics into clinical practice: current state and future prospects. *Curr Eye Res* 2015;40(1):1–18

55 Yun SH, Chernyak D. Brillouin microscopy: assessing ocular tissue biomechanics. *Curr Opin Ophthalmol* 2018;29(4):299–305

56 Gordon–Shaag A, Millodot M, Shneor E, *et al.* The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int* 2015;2015:795738

57 Li X, Bykhovskaya Y, Haritunians T, *et al.* A genome–wide association study identifies a potential novel gene locus for keratoconus, one of the commonest causes for corneal transplantation in developed countries. *Hum Mol Genet* 2012;21(2):421–429

58 Bae HA, Mills RA, Lindsay RG, *et al.* Replication and meta–analysis of candidate loci identified variation at RAB3GAP1 associated with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(7):5132–5135

59 Burdon KP, Macgregor S, Bykhovskaya Y, *et al.* Association of polymorphisms in the hepatocyte growth factor gene promoter with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(11):8514–8519

60 Sahebjada S, Schache M, Richardson AJ, *et al.* Association of the hepatocyte growth factor gene with Keratoconus in an Australian population. *PLoS One* 2014;9(1):e84067

61 Lu Y, Vitart V, Burdon KP, *et al.* Genome–wide association analyses identify multiple loci associated with central corneal thickness and keratoconus. *Nat Genet* 2013;45(2):155–163

62 Bykhovskaya Y, Rabinowitz YS. Update on the genetics of keratoconus. *Exp Eye Res* 2021;202:108398

63 Wang YM, Ng TK, Choy KW, *et al.* Histological and microRNA signatures of corneal epithelium in keratoconus. *J Refract Surg* 2018;34(3):201–211