

Rozpoznawanie subklinicznych postaci stożka rogówki za pomocą klasyfikacji wykorzystującej zautomatyzowane drzewa decyzyjne

DAVID SMADJA^{a,b}, DAVID TOUBOUL^a, AYALA COHEN^c, ETTI DOVEH^c, MARCONY R. SANTHIAGO^{b,d}, GLAUCO R. MELLO^{b,e}, RONALD R. KRUEGER^b, JOSEPH COLIN^a

^aUniversity Center Hospital of Bordeaux, Anterior Segment and Refractive Surgery Unit, Bordeaux, Francja

^bCole Eye Institute, Cleveland Clinic Foundation, Refractive Surgery Department, Cleveland, Ohio, Stany Zjednoczone

^cFaculty of Industrial Engineering & Management, Technion, Israel Institute of Technology, Haifa, Izrael

^dDepartment of Ophthalmology, Federal University of Rio De Janeiro, Rio, Brazylia

^eDepartment of Ophthalmology, Federal University of Paraná, Kurytyba, Brazylia

Am J Ophthalmol 2013; 156:237-246

Cel pracy

Celem badania było opracowanie metody automatyzacji rozpoznawania subklinicznych form stożka rogówki na podstawie klasyfikacji wykorzystującej drzewo decyzyjne.

Typ badania

Retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne.

Metody

Miejsce badania: Szpital Uniwersytecki w Bordeaux.

Uczestnicy: do udziału w badaniu włączono 372 oczu 197 osób: 177 zdrowych oczu 95 osób, 47 oczu u 47 chorych z ukrytą formą stożka rogówki i 148 oczu u 102 chorych ze stożkiem rogówki.

Projekt badania: wszystkie oczy poddano badaniom obrazowym z wykorzystaniem podwójnego analizatora Scheimpfluga. Analizowano 55 parametrów pochodzących z pomiarów przedniej i tylnej powierzchni rogówki każdego oka, wykorzystując algorytmy systemów uczenia się, drzewo klasyfikacyjne i regresji, by przypisać oczy do jednej z trzech opisanych wyżej kategorii.

Pierwotne punkty końcowe badania: oceniono przydatność klasyfikowania chorób oczu za pomocą algorytmu systemów uczenia się, ponadto w każdej grupie porównywano parametry pochodzące z badań krzywizny rogówki, uniesień, pachymetrii i analizy czoła fali.

Wyniki

Reguły dyskryminujące wygenerowane przez klasyfikator wykorzystujący zautomatyzowane drzewo decyzyjne umożliwiły odróżnienie zdrowej rogówki od stożka rogówki z czułością wynoszącą 100% i swoistością 99,5% oraz odróżnienie zdrowej rogówki od ukrytej formy stożka rogówki z czułością wynoszącą 93,6% i swoistością 97,2%. Wyłonionymi przez algorytm zmiennymi o największej sile dyskryminującej okazały się parametry związane z asymetrią tylnej powierzchni rogówki oraz rozkład przestrzenny grubości rogówki.

Podsumowanie

Klasyfikator systemów uczenia się okazał się bardzo przydatny w różnicowaniu rogówek zdrowych oczu z ukrytą formą stożka rogówki. Stał się narzędziem bliższym zautomatyzowanemu wnioskowaniu medycznemu. Może to ułatwić podejmowanie decyzji przed zabiegami chirurgii refrakcyjnej, ponieważ zapewnia dużą czułość wykrywania rogówek zagrożonych rozwojem ektaзии.



Wskazanie chorych z rogówkami obarczającymi ryzykiem rozwoju jatrogennej ektaзии po laserowej korekcji wady wzroku metodą LASIK (laser *in situ* keratomileusis) stwarza poważny problem w trakcie badań przesiewowych poprzedzających taki zabieg. Choć ektaзия występuje rzadko, od 0,04 [1] do 0,6% [2], ektaзия powstająca po zabiegach LASIK jest ciężkim i nieodwracalnym powikłaniem, wyraźnie wpływającym na rokowanie dotyczące ostrości wzroku, które może spowodować konieczność przeszczepienia rogówki [3]. Dlatego w pełni uzasadnione jest poświęcenie czasu i energii na opracowanie skutecznych narzędzi diagnostycznych pozwalających na wskazanie chorych obciążonych ryzykiem wystąpienia tego powikłania.

Rozpoznawanie subklinicznych postaci stożka rogówki (keratoconus, KC) jest jedną z najtrudniejszych sytuacji, w obliczu których stają okuliści rozważający przeprowadzenie zabiegu refrakcyjnego. Ocena większości parametrów dokonywana za pomocą topografii i tomografii wskazuje, że większość wyników uzyskiwanych w oczach zdrowych i oczach z subklinikzną postacią KC nakłada się, co uniemożliwia jednoznaczne przypisanie oka do jednej z kategorii. Co więcej, duża liczba i złożoność danych dostarczanych przez współcześnie stosowane systemy obrazowania oka powoduje, iż ich interpretacja jest wyzwaniem dla okulisty. Dlatego decyzje często są podejmowane na podstawie osobistego doświadczenia lekarza i subiektywnej oceny wzorców albo empirycznych wartości granicznych, które w różnych systemach obrazowania niekoniecznie są takie same. Ostatnio niektórzy autorzy na podstawie programów wykorzystujących sztuczną inteligencję oraz kombinację wskaźników pochodzących z badań topograficznych opierających się na krążkach Placido i tomografii rogówki zaproponowali nowe, obiektywne metody rozpoznawania ukrytej formy KC i opublikowali wyniki świadczące o dużej czułości tej metody. Takie programy diagnostyczne opracowano dotychczas dla parametrów uzyskiwanych w badaniach przeprowadzanych za pomocą systemu Orbscan II (Bausch & Lomb, Rochester, Nowy Jork, USA) [4] oraz systemu Sirius (CSO, Florencia, Włochy) [5].

Autorzy tego artykułu opisują nowy program przesiewowy służący wykrywaniu ukrytych form KC. Oprogramowanie to wykorzystuje podwójny analizator Scheimpfluga GALILEI (GALILEI Dual Scheimpflug Analyser, Ziemer Ophthalmic Systems AG, Port, Szwajcaria). Metoda opiera się na klasyfikacji wykorzystującej zautomatyzowane drzewa decyzyjne i pomaga obiektywnie, ilościowo oraz bez wcześniejszego zyskania doświadczenia w interpretacji wyników badań obrazowych rogówki odróżnić oczy ze zdrową rogówką od oczu z ukrytą formą KC oraz od oczu z KC.

Metody

Retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne przeprowadzono National Reference Center for Keratoconus) szpitala uniwersyteckiego w Bordeaux we Francji, na co uzyskano zgodę komisji etycznej tego szpitala. Przeprowadzono je zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej, a wszyscy uczestnicy podpisali opracowaną na potrzeby badania świadomą zgodę na udział w nim.

Badana populacja

Od września 2011 r. do maja 2012 r. do udziału w badaniu zakwalifikowano 197 osób (372 oczu), które poddano badaniom obrazowym za pomocą GALILEI Dual Scheimpflug Analyser System. Następnie sklasyfikowano badane rogówki i przydzielono je do jednej z trzech grup. W grupie 1 znalazło się 177 zdrowych oczu 95 osób, w grupie 2 47 oczu 47 chorych z ukrytą formą KC, a w grupie 3 148 oczu 102 chorych z KC. Poniżej przedstawiono definicje poszczególnych grup.

Grupa 1. Zakwalifikowane do udziału w badaniu osoby o zdrowych oczach wybrano spośród odpowiednich kandydatów poddawanych badaniom przesiewowym przed zabiegami chirurgii refrakcyjnej oraz spośród zdrowej populacji osób poddawanych rutynowym badaniom okulistycznym. Na co najmniej tydzień przed rozpoczęciem badania wszyscy ci uczestnicy przestawali nosić codzienne soczewki kontaktowe. Oczy uważano za zdrowe, jeśli nie stwierdzano klinicznych objawów stożka rogówki i nie sugerowały podejrzenia takiego rozpoznania żadne wyniki

topografii lub tomografii rogówki, w tym obecność asymetrycznej kokardki o odchylonych osiach południkowych, ogniskowe lub umiejscowione w dolnej części strome wypuklenie rogówki, rezultaty centralnej keratometrii przekraczające 47,0 dioptrii albo grubość rogówki mniejsza niż 500 μm . Kryteriami wykluczającymi przydzielenie do tej grupy były przebyta operacja oka, współistnienie jakiegokolwiek choroby oczu, rodzinne występowanie stożka rogówki i noszenie soczewek kontaktowych w tygodniu poprzedzającym badanie.

Grupa 2. Grupę 2 stanowiło 47 oczu z ukrytą formą KC, za którą uznawano jednoznaczne kliniczne rozpoznanie stożka rogówki w drugim oku ($n=47$) [6]. W oczach z ukrytą formą KC nie stwierdzano klinicznych objawów stożka rogówki, a wyniki badań topograficznych były prawidłowe: nie wykazano asymetrycznej kokardki ani ogniskowego lub umiejscowionego w dolnej części stromego wypuklenia rogówki. W piśmiennictwie stan ten określa się mianem subklinicznego stożka rogówki. Opisywano, że u około 50% chorych z jednostronnym stożkiem rogówki w drugim oku klinicznie zdrowym następowała progresja zmian i w ciągu 16 lat obserwacji powstawał stożek rogówki, najczęściej w ciągu pierwszych 6 lat [7].

Grupa 3. Uczestników tej grupy wybrano spośród chorych skierowanych do National Reference Center for Keratoconus na okresowe badania kontrolne z powodu umiarkowanego lub zaawansowanego stożka rogówki. Stożek rogówki rozpoznano klinicznie już wcześniej na podstawie skojarzenia tak charakterystycznych cech [8,9], jak asymetryczna kokardka lub miejscowe strome wypuklenie w topografii rogówki, nieregularności rogówki widoczne w postaci zniekształcenia czerwonego refleksu z dna oka w trakcie skiaskopii lub oftalmoskopii oraz współistnienie co najmniej jednego spośród objawów widocznych w lampie szczelinowej, takich jak ścięćnienie zrębu rogówki, pierścień Fleischera większy niż 2 mm, prążki Vogta lub bliznowacenie rogówki w przebiegu stożka rogówki. Z udziału w badaniu wykluczono osoby chore noszące soczewki kontaktowe lub poddanych wcześniej swoistym zabiegom z powodu stożka rogówki, w tym sieciowaniu kolagenu rogówki, wszczepianiu pierścieni śródrogówkowych lub keratoplastyce, a także chorych ze zwyrodnieniem brzoźnym przezroczystym.

Dual Scheimpflug Analyser System i procedura jego zastosowania

Pomiarów dokonywano za pomocą systemu GALILEI (wersja oprogramowania 5.2.1), zgodnie z zaleceniami producenta. Wszystkie pomiary przeprowadzał ten sam lekarz doświadczony w ich wykonywaniu (D.S.).

System GALILEI to obrotowe urządzenie opierające się na tomografii Scheimpfluga, w którym połączono dwukanałowe kamery Scheimpfluga i topografię rogówki wykorzystującą krążki Placido. Obrotowy system skaningu uzyskuje 15-60 obrazów Scheimpfluga na skan i dwa obrazy górne z krążków Placido oddalonych od siebie o 90 stopni, podczas gdy kamery obracają się wokół osi centralnej. Dane pochodzące z odbicia krążków Placido i z kamery Scheimpfluga zbierane są jednocześnie, po czym uzyskany zestaw danych korygowany jest zgodnie z algorytmem modyfikacji ruchu. Korekcja ta kompensuje ruch badanego oka podczas skanowania dzięki systemowi śledzenia, który lokalizuje i śledzi plamki na tęczówce, dopasowując ich położenie na każdym skanie. Dane dotyczące wysokości i nachylenia pochodzące z kamer Scheimpfluga są konwertowane na mapy wysokości pochodzące z topografii wykorzystującej krążki Placido, a następnie scalane w celu uzyskania powierzchni odpowiadającej danym pochodzącym z przedniej powierzchni rogówki. Natomiast dane dotyczące tylnej powierzchni rogówki pochodzą z pomiarów wykorzystujących ocenę krawędzi na obrazach pochodzących z podwójnego systemu Scheimpfluga. Jednocześnie system umożliwia analizę aberracji rogówkowych niezależnie od aberracji pochodzących z soczewki i wyświetla całkowite aberracje wyższego rzędu fali czoła obliczane z przedniej i tylnej powierzchni rogówki. Zarówno wyświetlane mapy czoła fali, jak i wskaźniki pierwiastka średniej kwadratów są ponownie przeliczane po ich recentracji na środek źrenicy nad 6-milimetrową strefą optyczną. System wyświetla indywidualne wielomiany Zernikego dla aberracji od drugiego do szóstego, rzędu zarówno w milimetrach, jak i w dioptriach.

W analizie uwzględniono wyłącznie wyniki spełniające minimalne kryteria jakości wymagane przez system. Dobrą jakość pomiarów uzyskiwano, gdy system kontrolujący jakość na urządzeniu pokazywał na wyświetlaczu OK. Podczas oceny całkowitej jakości skanów pod uwagę brane są następujące cztery czynniki: jakość obrazów topograficznych opierających się na krążkach Placido, jakość obrazów Scheimpfluga, kompensacja ruchu i zasięg ruchu. Każdy z nich jest wyświetlany wraz z procentowymi wartościami progowymi wymaganymi, by uznać je za wystarczająco dobrej jakości.

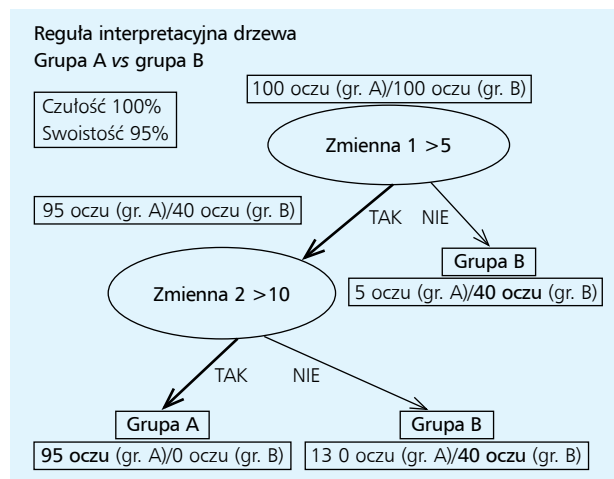
Zautomatyzowany klasyfikator wykorzystujący systemy uczenia się: metoda klasyfikacji wykorzystująca drzewo decyzyjne
Opis. W badaniu zastosowano zautomatyzowaną metodę klasyfikacji, by obiektywnie i ilościowo odróżnić zdrowe rogówki od ukrytych form KC i KC. Drzewo klasyfikacji

ne i regresyjne to elastyczne narzędzie analizy danych nieparametrycznych, które zaadaptowano w celu uzyskiwania danych [10]. Drzewa generowane są przez algorytm systemów uczenia się (oprogramowanie RPART, zestaw R wersja 3.1-50) na podstawie zbioru tzw. danych treningowych ze znanym ich przydziałem do poszczególnych klas (tu: rogówek zdrowych, ukrytej formy KC lub KC).

Drzewo decyzyjne składa się z następujących po sobie węzłów definiowanych na podstawie zmiennych różnicujących wraz z ich wartościami odcięcia, następnie z gałęzi, które dzielą próbę na dwie wykluczające się podgrupy, oraz z liści, które odpowiadają ostatecznej decyzji o przydzieleniu do poszczególnych klas (ryc. 1). Wśród wszystkich ocenianych parametrów algorytm automatycznie wybiera zmienne i odpowiednie wartości odcięcia dla tych zmiennych, które pozwalają najlepiej przypisać badanych do poszczególnych grup.

Jeśli ostatecznie wygenerowane drzewo decyzyjne jest zbyt duże, ponieważ zawiera zbyt wiele węzłów (duże drzewo decyzyjne), pojawia się ryzyko tzw. przetrenowania, a przez to słabego dopasowywania do nowych grup. Dlatego stosuje się procesy przycinania drzewa, by zwiększyć dokładność przewidywania dzięki ominięciu niektórych danych o małej dodatkowej mocy przepowiadającej, które uważa się za tzw. szum.

Zasady interpretacji. Jedną z głównych zalet drzew klasyfikacyjnych jest łatwość ich interpretacji i zrozumienia. Kolejną zaletą drzew klasyfikacyjnych i regresyjnych jest to, że odpowiadają one medycznemu sposobowi rozumowania dzięki budowaniu zasad różnicujących opartych na logicznej sekwencji stwierdzeń warunkowych „jeśli..., to...”. Drzewa przedstawia się graficznie, przy czym węzeł główny (korzeń drzewa) odpowiada niepodzielnemu zbiorowi danych i znajduje się na samej górze, a gałęzie i liście są niżej oraz obok. Węzły odzwierciedlają poszczególne atrybuty danych odpowiadające automatycznie wybranym przez algorytm parametrom najsilniej różnicującym dane wraz ze swoistymi wartościami odcięcia, które najlepiej dzielą grupę na klasy. Przy każdym konkretnym podziale oczy spełniające warunek opisany przez konkretny parametr (np. zmienna < 4) zostają oddzielone od oczu, które nie spełniają tego kryterium. Wszystkie gałęzie wiodące od węzła głównego do węzłów poszczególnych liści muszą spełniać konkretne warunki lub są poprzedzone spójnikiem „i”. W ten sposób ostateczne przypisanie oka do którejś z klas na dole drzewa zostanie scharakteryzowane dzięki spełnieniu szeregu warunków z określonymi wartościami odcięcia, wybranymi dla zróżnicowania poszczególnych stanów/klas – rogówek prawidłowych, ukrytej formy KC lub KC. Sztuczny przykład drzewa decyzyjnego służą-



Rycina 1. Model reguły dyskryminującej wygenerowany za pomocą klasyfikacji wykorzystującej zautomatyzowane drzewo decyzyjne w celu wyróżnienia dwóch grup: A i B. Pierwszy podział opiera się na zmiennej dyskryminującej 1 z wartością odcięcia 5. Warunek wyrażony w pierwszym węźle wybrany dla zróżnicowania między dwiema grupami brzmi: zmienna 1 ma wartość większą niż 5. Pierwszy podział wskazuje, że 95 oczu w grupie A i 40 oczu w grupie B spełniło to kryterium, podczas gdy 5 oczu w grupie A i 60 oczu w grupie B nie spełniło go. Następnie 95 oczu w grupie A i 0 oczu w grupie B spełniło warunek wyrażony w drugim podziale (zmienna 2 jest większa niż 10), podczas gdy 40 oczu w grupie B i 0 oczu w grupie A nie spełniło go. Oko powinno być zatem przypisane do grupy A, jeśli opisująca je zmienna 1 jest większa niż 5, a zmienna 2 jest większa niż 10, natomiast przypisanie oka do grupy B jest możliwe, gdy zmienna 1 opisująca oko jest mniejsza niż 5, a zmienna 2 jest mniejsza niż 10. W tym konkretnym drzewie decyzyjnym 100 oczu ze stanem B (grupa B) przypisano poprawnie do danej klasy (czulość 100%, brak wyników fałszywie ujemnych), natomiast 95 oczu ze stanem A (grupa A) sklasyfikowano poprawnie, a 5 przypisano do niewłaściwej klasy (czulość 95% wyników fałszywie dodatnich).

cego klasyfikacji poszczególnych podmiotów (zdrowy lub chory) przedstawiono na rycinie 1.

Metody oceny wiarygodności. Zalety drzewa jako narzędzia służącego klasyfikacji określa odsetek przypadków sklasyfikowanych błędnie. Szacowane odsetki błędów są zaniżone ponieważ ocenia się je na podstawie danych wykorzystanych do utworzenia zasad klasyfikacji. Dlatego w algorytmach generujących

Tabela 1. Lista parametrów mierzonych systemem GALILEI i analizowanych za pomocą klasyfikatora wykorzystującego automatyczne drzewo decyzyjne w celu odróżnienia prawidłowych rogówek od stożka rogówki i ukrytej formy stożka rogówki

Parametry pochodzące z pomiarów krzywizny	Parametry pochodzące z map wysokości	Parametry pochodzące z analizy czoła fali	Parametry pochodzące z badań tachymetrycznych	Parametry pochodzące z biometrii	Inne parametry
Dane z przedniej powierzchni rogówki:	Dane z przedniej powierzchni rogówki:	RMS całkowitych rogówkowych HOA	Najcieńszy punkt	Głębokość komory przedniej	Wiek
Kmax	W odniesieniu do BFTA:	RMS rogówkowych SA	Objętość rogówki	Objętość komory przedniej	
Osiowe SimKs, Kf, Cyl	Maksymalne uniesienie TP	RMS rogówkowej pionowej aberracji typu coma			
Osiowa średnia K (0-4 mm)	Maksymalne uniesienie Kmax	RMS pozarogówkowej poziomej aberracji typu coma			
Styczna średnia K (4-7 mm)	Maksymalne uniesienie				
Styczna średnia K (7-10 mm)	W odniesieniu do BFS:				
Ekscentryczność (E^2)	Maksymalne uniesienie TP	RMS całkowitej rogówkowej aberracji typu coma			
Wartość I-S	Maksymalne uniesienie Kmax				
Dane z tylnej powierzchni rogówki:	Maksymalne uniesienie				
Osiowe Ks, Kf, Cyl	AAI	Moc rogówki			
Osiowa średnia K (0-4 mm)	Dane z tylnej powierzchni rogówki:	Całkowita moc rogówki (0-4 mm)			
Styczna średnia K (4-7 mm)	W odniesieniu do BFTA:	Całkowita moc rogówki (4-7 mm)			
Styczna średnia K (7-10 mm)	Maksymalne uniesienie TP	Całkowita moc rogówki (7-10 mm)			
Ekscentryczność (E^2)	Maksymalne uniesienie Kmax				
Wskaźniki opisujące stożek rogówki:	Maksymalne uniesienie				
DSI, SAI, OSI, SRI, CSI, IAI, ACP, AA, SDP	W odniesieniu do BFS:	Centralny stosunek CP (0-4 mm)			
	Maksymalne uniesienie TP	Paracentralny stosunek CP (4-7 mm)			
	Maksymalne uniesienie Kmax	Obwodowy stosunek CP (7-10 mm)			
	Maksymalne uniesienie				
	AAI				

AA – badania powierzchni, ACP – średnia moc centralna, BFS – najlepiej dopasowana sferyczna płaszczyzna referencyjna, BFTA – najlepiej dopasowana toryczna i sferyczna płaszczyzna referencyjna, CP – moc rogówki, CSI – wskaźnik centrum/obwód, Cyl – cylinder (dioptrie), DSI – wskaźnik różnicujący sektory, HOA – aberracje wyższego rzędu, IAI – wskaźnik nieregularnego astygmatyzmu, I-S – dół-góra, ISPS – numer IS na tylnej powierzchni rogówki, AAI – wskaźnik asymetrii asferyczności, Kf – K w najbardziej płaskim południku, Ks – K w najbardziej stromym południku, średnia K – średnia wartość keratometrii (dioptrie), OSI – wskaźnik sektorów położonych naprzeciw siebie, SA – aberracje sferyczne, SAI – wskaźnik asymetrii powierzchni, SDP – moc odchylenia standardowego, SRI – wskaźnik regularności powierzchni, TP – najcieńszy punkt.

drzewo decyzyjne często stosuje się metodę 10-krotnej naprzemiennej walidacji [11]. Metoda ta polega na losowym podzieleniu zbioru danych na 10 podzbiorów podobnej wielkości. Następnie 10 razy generuje się drzewa decyzyjne. Za każdym razem drzewo zostaje wygenerowane na podstawie danych z brakującym jednym

z podzbiorów. Pominiętą część danych wykorzystuje się do oceny tzw. błędu predykcyjnego, gdy w stosunku do pominiętych danych stosuje się zasadę klasyfikacji drzewa decyzyjnego wygenerowanego bez ich udziału. Za ostateczne uznaje się to drzewo decyzyjne, w którym stwierdzono najmniejszy błąd szacunkowy w naprzemiennej walidacji.

Drzewo klasyfikacyjne opracowano na podstawie automatycznie wybranych parametrów o największej mocy różnicowania. Parametry te wybrano spośród 55 zmierzonych przez system, a następnie poddano je analizie przez oprogramowanie. Wszystkie analizowane parametry wymieniono w tabeli 1.

Analizowane parametry i ich opis

Wszystkich chorych poddano przed operacją szczegółowemu badaniu okulistycznemu, na które składały się ocena nieskorygowanej ostrości wzroku, ocena najlepszej skorygowanej okularami ostrości wzroku z wykorzystaniem tablic z badania Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), ocena refrakcji oka, badanie w lampie szczelinowej, tonometria aplanacyjna i wziernikowanie dna oka.

W obojgu oczach przeprowadzono badania obrazowe za pomocą analizatora GALILEI i wyłoniono 55 parametrów. W dalszej części podano skrócony opis analizowanych parametrów.

Parametry pochodzące z badań krzywizny rogówki

- Średnia wartość keratometrii (MeanK) to średnia wartość pomiarów keratometrycznych obliczana dla analizowanego obszaru centralnej rogówki (0-4 mm), jej części paracentralnej (4-7 mm) lub obwodowej (7-10 mm). Wartości te pochodzą z map krzywizny osiowej dla centralnej części rogówki lub map krzywizny stycznej dla paracentralnej i obwodowej części rogówki.
- Kmax pochodzi bezpośrednio z mapy krzywizny i odpowiada maksymalnym wartościom keratometrycznym.
- Ekscentryczność (ϵ^2) to jeden z czterech parametrów opisujących kształt stożka. Pozostałe parametry to Q (asferyczność), P oraz E (współczynnik kształtu rogówki). Parametry te są elementami następującego równania matematycznego: $\epsilon^2 = E = 1 - P = -Q$. Ekscentryczność oblicza się w obrębie centralnego obszaru rogówki o średnicy 8 mm jako średnią z nad wszystkich południków przedniej powierzchni rogówki. Wartość dodatnia odpowiada kształtowi wypukłemu powierzchni rogówki, natomiast wartość ujemna kształtowi spłaszczonemu.
- Wartość numeru I-S, którą opisali Rabinovitz i McDonnell, to stopień nachylenia dolnej części rogówki w porównaniu z górną częścią rogówki [12].
- Wartość OSI (wskaźnika przeciwległych sektorów, opposite sector index) opisali Maeda i wsp. Jest to największa różnica między średnimi skorygowanymi mocami leżących naprzeciw siebie 45-stopniowych sektorów rogówki [13].
- Parametry opisujące tylną powierzchnię rogówki zasadniczo odpowiadają danym z przedniej powierzchni,

jedyna różnica polega na tym, że wartości keratometrii (Ks, Kf) nie symulują się, ponieważ można je obliczyć na podstawie rzeczywistych wskaźników refrakcji rogówki (1,376) i cieczy wodnistej (1,336).

Parametry pochodzące z map wysokości rogówki

- Wartości na mapach wysokości mierzone za pomocą dwóch różnych płaszczyzn referencyjnych nad ustalonym 8-milimetrowym obszarem obliczeniowym - najlepiej dopasowanej sfery oraz najlepiej dopasowanej referencyjnej powierzchni torycznej i sferycznej. Pomiaru odczytywano zarówno z przedniej, jak i z tylnej powierzchni rogówki w 3 miejscach, na które ręcznie naprowadzano kursor na mapach wysokości przedniej i tylnej powierzchni rogówki. Było to miejsce najwyższego uniesienia w strefie o średnicy 8 mm, wysokość w najcieńszym miejscu rogówki oraz wysokość w miejscu odpowiadającym Kmax.
- Ilościowa ocena asymetrii asferyczności powierzchni rogówki – wskaźnik asymetrii asferyczności (asphericity asymmetry index, AAI) został zaproponowany przez Arce (Arce C., poster elektroniczny, Kongres ASCRS, 9-14 kwietnia 2010 r., Boston, Massachusetts). Oblicza się go w odniesieniu do najlepiej dopasowanej referencyjnej powierzchni torycznej i asferycznej jako bezwzględna wartość różnicy między maksymalną ujemną wartością wysokości i maksymalną dodatnią wartością wysokości w obrębie centralnej 6-milimetrowej strefy pomiarowej. Wskaźnik ten określano dla przedniej i tylnej powierzchni rogówki.

Parametry pochodzące z analizy czoła fali

Z map analizy fali czoła odnotowywano następujące dane wyrażone w mikrometrach: pierwiastek średniej kwadratów całkowitych aberracji rogówkowych wyższego rzędu od aberracji trzeciego rzędu do aberracji szóstego rzędu, jak również pierwiastek średniej kwadratów aberracji sferycznej Z (4,0), pierwiastek średniej kwadratów wertykalnej aberracji typu coma Z (3,-1) oraz horyzontalnej aberracji typu coma Z (3,1), a także pierwiastek średniej kwadratów całkowitej aberracji typu coma na obszarze 6 mm źrenicy.

Enancjomorfizm neutralizowano przez odwrócenie znaku symetrycznie lustrzanych współczynników pochodzących z lewego oka zgodnie z następującymi wzorami matematycznymi:

$$\text{Dla wszystkich } C_n^m, \text{ jeśli wartość } n \text{ jest parzysta} \\ \text{ i } m < 0: C_n^m = -(C_n^m)$$

$$\text{Dla wszystkich } C_n^m, \text{ jeśli wartość } n \text{ jest nieparzysta} \\ \text{ i } m > 0: C_n^m = -(C_n^m)$$

Rycina 2. Drzewa decyzyjne (duże i przycięte) wygenerowane za pomocą klasyfikacji wykorzystującej zautomatyzowane drzewa decyzyjne w celu odróżnienia zdrowych rogówek (N) od stożka rogówki (KC). Grubsze strzałki oznaczają, że oczy spełniają warunek wyrażony za pomocą zmiennej, a cieńsze strzałki, że oczy nie spełniają tego warunku. (Część górna) Duże drzewo decyzyjne. Zgodnie z regułą dyskryminującą, jeśli wskaźnik asymetrii asferyczności tylnej powierzchni rogówki (AAI) jest mniejszy niż 34,5 μm , a numer I-S mniejszy niż 2,38 i jeśli maksymalna wysokość przedniej powierzchni rogówki w najcieńszym punkcie (MAETP) na wykresie ukazującym najlepiej dopasowaną sferę (BFS) jest mniejsza niż 12,5 μm , rogówka zostanie sklasyfikowana jako zdrowa. Badania tej reguły klasyfikacyjnej wykazały jej czułość i swoistość wynoszące odpowiednio 100 i 99,5%. (Część dolna) Przycięte drzewo decyzyjne. Reguła dyskryminująca zastosowana w przyciętym drzewie decyzyjnym zawiera wyłącznie pierwsze dwie zmienne i osiągnęła czułość 99,3% oraz swoistość 99,5%. Szczegółowe informacje dotyczące podziałów między klasami oczu umieszczono w ramach przy każdym węzle drzewa decyzyjnego.

Parametry pochodzące z map mocy rogówki

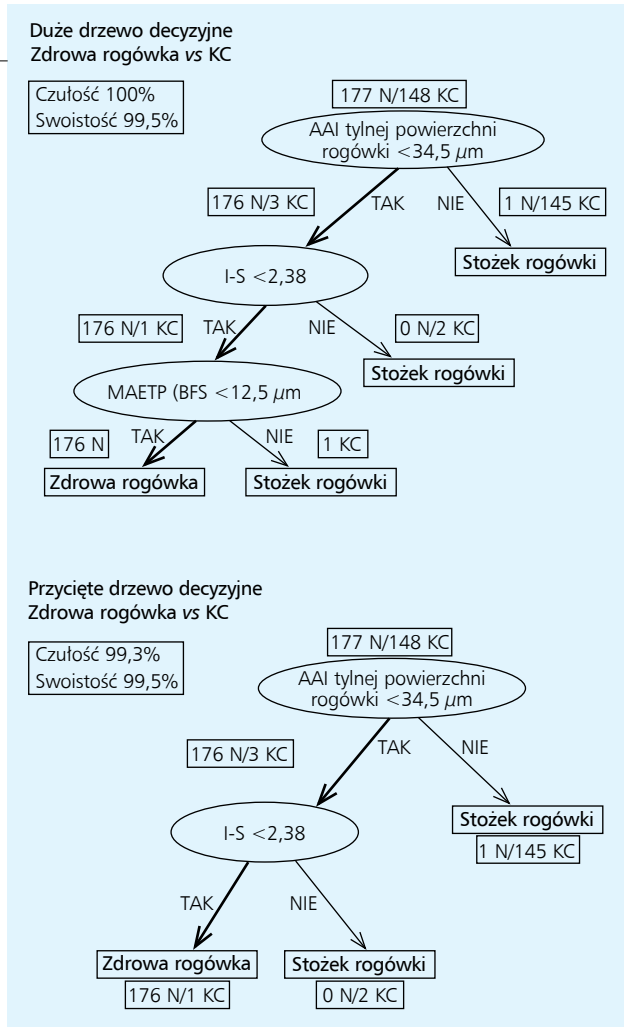
Średnią całkowitą moc rogówki odnotowano w trzech różnych strefach rogówki – centralnej (0-4 mm), paracentralnej (4-7 mm) i obwodowej (7-10 mm). Całkowita moc rogówki to moc obejmująca zarówno przednią, jak i tylną powierzchnię rogówki. Całkowitą moc rogówki i mapę mocy oblicza się śledząc przebieg promieni świetlnych wchodzących przez trójwymiarową rogówkę. Oblicza się też stosunek mocy tylnej powierzchni rogówki do mocy przedniej powierzchni rogówki w trzech analizowanych strefach rogówki, jak również stosunek wartości przednich do tylnych.

Parametry pochodzące z badań pachymetrycznych i biometrycznych

Mierzono najcieńsze miejsca w rogówce, obliczano też objętość rogówki i przedniej komory oka na obszarze obejmującym 8 mm. Głębokość przedniej komory mierzono jako odległość między soczewką a tylną powierzchnią rogówki, wzdłuż linii wytyczonej między krańcowymi punktami zewnętrznymi tęczy.

Analiza statystyczna

Na podstawie różnych zasad dyskryminacyjnych wygenerowano dwie pary dużych drzew decyzyjnych i przyciętych drzew decyzyjnych: na podstawie zasady umożliwiającej różnicowanie między oczami zdrowymi a oczami z KC oraz na podstawie zasady umożliwiającej różnicowanie



między oczami zdrowymi a oczami z ukrytą formą KC. Do wygenerowania tych drzew klasyfikacyjnych użyto oprogramowania RPART (wersja 3.1-50 pakietu R). Duże drzewa mają charakter opisowy dla populacji badanej przez autorów i nie muszą być równie przydatne w ocenie nowych zbiorów danych, ponieważ powstały na bazie danych treningowych autorów. Drzewa przycięte (mniejsze drzewa ze zredukowaną liczbą rozgałęzień) generuje się po zastosowaniu procesu przycinania, który zmniejsza drzewo decyzyjne przez usunięcie jego dolnych partii, mających mniejsze znaczenie dla mocy różnicowania danych. Dlatego drzewa przycięte uważa się za suboptymalne, ponieważ ich reguły klasyfikacji mają charakter bardziej globalny niż optymalne rozwiązania dla lokalnych zbiorów danych możliwych do zastosowania tylko w określonej populacji.

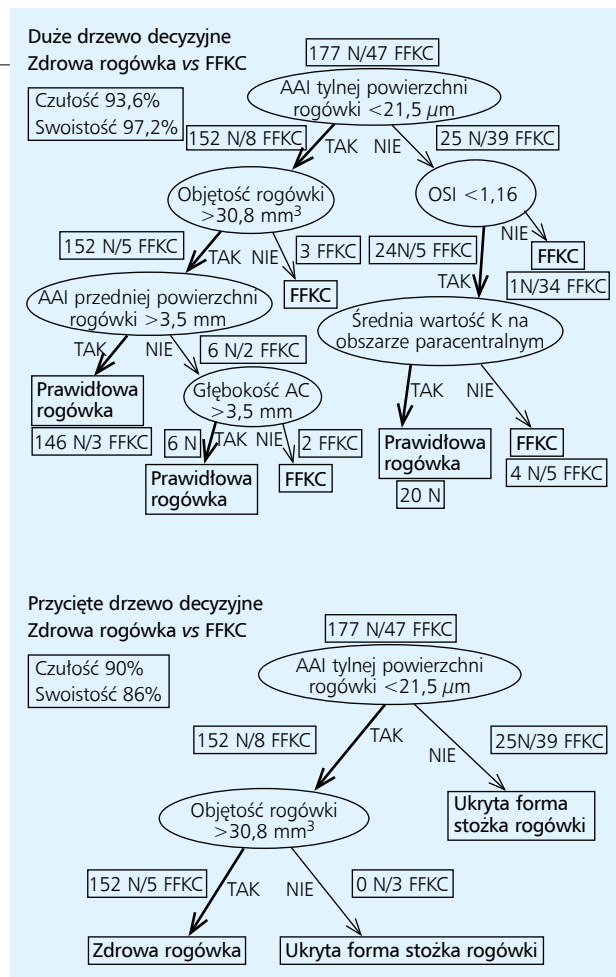
Rycina 3. Drzewa decyzyjne (duże i przycięte) wygenerowane za pomocą klasyfikacji wykorzystującej zautomatyzowane drzewa decyzyjne w celu odróżnienia zdrowych rogówek od ukrytej formy stożka rogówki. Grubsze strzałki oznaczają, że oczy spełniają warunek wyrażony za pomocą zmiennej, a cieńsze strzałki, że oczy nie spełniają tego warunku. (Część górna) Duże drzewo decyzyjne. Reguła decyzyjna z wykorzystaniem drzewa decyzyjnego obejmuje 6 zmiennych, jej czułość wyniosła 93,6%, a swoistość 97,2%. (część dolna) Przycięte drzewo decyzyjne. Zgodnie z regułą dyskryminującą przy zastosowaniu przyciętego drzewa decyzyjnego, jeśli wskaźnik asymetrii asferyczności tylnej powierzchni rogówki jest większy niż 21,5 μm i (lub) objętość rogówki jest mniejsza niż 30,8 mm³, rogówka zostanie sklasyfikowana jako ukryta forma KC. Ta reguła dyskryminująca obejmuje tylko dwie zmienne, a jej ocena wykazała czułość i swoistość wynoszące odpowiednio 90 i 86%. Szczegóły dotyczące podziałów między poszczególnymi klasami oczu zamieszczono w ramach przy każdym węźle drzewa decyzyjnego. N – oczy zdrowe, FFKC – ukryta forma stożka rogówki, KC – stożek rogówki

Część analizy statystycznej dotyczyła problemu zależności między obserwacjami. Biorąc pod uwagę, że dane większości badanych dotyczyły obojga oczu, prawdopodobna jest korelacja danych wewnątrz klasy między badanymi, nie można zatem uznać całej bazy danych za źródło niezależnych informacji. Dlatego początkowo autorzy porównywali grupy za pomocą modelu mieszanego, a nie modelu wariancji (ANOVA). Model mieszany umożliwił uwzględnienie zależności między obserwacjami. Wyniki tej analizy ujawniły jednak brak zależności między danymi, a zatem przyjęcie założenia niezależności obserwacji obowiązywało dla całego badanego zbioru.

Wyniki

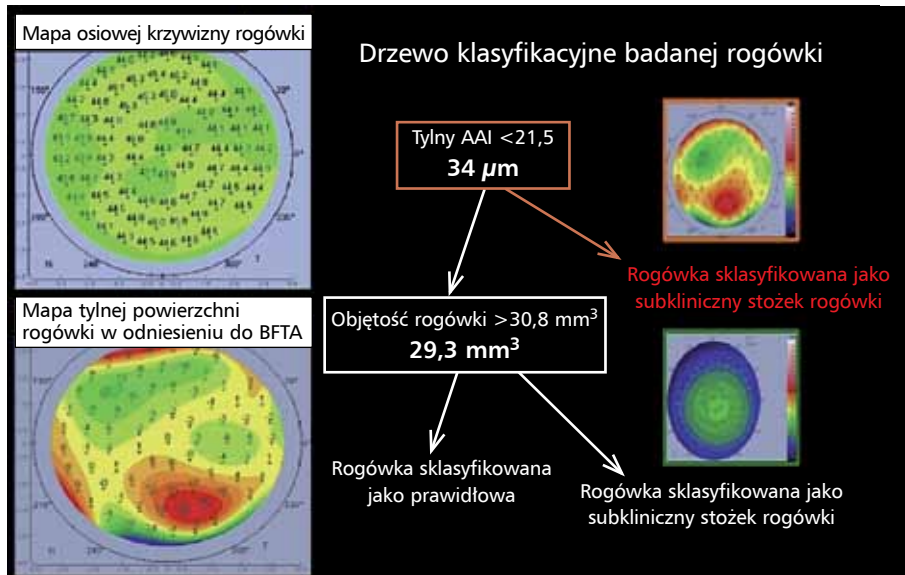
Reguły dyskryminujące drzewa klasyfikacji i regresji

Zdrowa rogówka vs stożek rogówki. Na rycinie 2 przedstawiono duże drzewo decyzyjne i przycięte drzewo decyzyjne umożliwiające odróżnienie oczu zdrowych od oczu



ze stożkiem rogówki. W zaadaptowanych regułach dyskryminujących stosowano odpowiednio 3 zmienne dla drzew dużych lub 2 zmienne dla drzew przyciętych, co umożliwiała różnicowanie zdrowych rogówek z KC z czułością 100% i swoistością 99,5% za pomocą dużych drzew oraz z czułością 99,3% i swoistością 99,5% za pomocą drzew przyciętych. Najbardziej dyskryminująca zmienna wyłoniona przez oprogramowanie przy pierwszym podziale na drzewie decyzyjnym wiąże się z asymetrią asferyczności tylnej powierzchni rogówki - wskaźnikiem asymetrii asferyczności z wartością odcięcia wynoszącą 34,5 μm.

Zdrowa rogówka vs ukryta forma KC. Na rycinie 3 przedstawiono duże drzewo decyzyjne i drzewo przycięte umożliwiające odróżnienie oczu zdrowych od oczu z ukrytą formą KC. W celu stworzenia reguł dyskryminujących wykorzystano 6 zmiennych w dużych drzewach decyzyjnych i 2 zmienne w drzewach przyciętych. Reguły te pozwoliły



Rycina 4. Przykład różnicowania ukrytej formy stożka rogówki ze zdrową rogówką za pomocą klasyfikatora wykorzystującego zautomatyzowane drzewo decyzyjne. (Część górna po stronie lewej) Mapa krzywizny przedniej powierzchni rogówki nie wykazuje asymetrycznej kokardki ani umiejscowionego u dołu stromego uniesienia rogówki, natomiast (część dolna po stronie lewej) mapa wysokości tylnej powierzchni rogówki w odniesieniu do najlepiej dopasowanej torycznej i asferycznej płaszczyzny referencyjnej wykazuje wyraźne uwypuklenie tylnej powierzchni rogówki do 23 μm wraz ze wskaźnikiem asymetrii asferyczności tylnej powierzchni rogówki wynoszącym 34 μm. Zgodnie z regułą dyskryminującą stworzoną przez program przesiewowy (po stronie prawej) drzewo decyzyjne zidentyfikowało subkliniczny KC. AAI – wskaźnik asymetrii asferyczności, BFTA – najlepiej dopasowana toryczna i asferyczna płaszczyzna referencyjna.

na różnicowanie oczu zdrowych z oczyma z ukrytą formą KC z czułością i swoistością wynoszącymi odpowiednio 93,6 i 97,2% za pomocą drzew dużych oraz wynoszącymi odpowiednio 90 i 86% za pomocą drzew przyciętych. Najbardziej dyskryminująca zmienna wybrana przez oprogramowanie dla pierwszego podziału na drzewie decyzyjnym również wiązała się z asymetrią asferyczności tylnej powierzchni rogówki - wskaźnikiem asymetrii asferyczności z wartością odcięcia wynoszącą 21,5 μm, natomiast objętość rogówki z wartością odcięcia 30,8 mm³ została wyłoniona jako druga najsilniej dyskryminująca zmienna umożliwiająca różnicowanie zdrowych oczu z oczyma z ukrytą formą KC (ryc. 4).

Przydatność drzew klasyfikacyjnych podsumowano w tabeli 2, a średnie wartości parametrów wybranych w drzewach decyzyjnych zgromadzono w tabeli 3.

Omówienie

Podczas opracowywania nowej metody służącej wykrywaniu subklinicznych postaci KC należy przede wszystkim

ustalić, kto jest zagrożony rozwojem ektaзии po zabiegach LASIK niezależnie od czynników chirurgicznych, takich jak grubość płatk, głębokość ablacji i pozostający zrąb rogówki. Zaproponowano kilka pojęć opisujących ten stan, w tym podejrzenie stożka rogówki, przedkliniczny stożek rogówki lub ukryta forma KC [6]. Nie określono wprawdzie ścisłych kryteriów opisujących podejrzenie KC, powszechnie przyjmuje się jednak, że ukryta forma KC odpowiada prawidłowym wartościom topograficznym w zdrowym oku chorego, u którego w drugim oku występuje KC [4,6,14]. Definicja ta opiera się na dwóch głównych cechach KC. Po pierwsze, stożek rogówki to choroba postępująca asymetrycznie, w której oboje oczu ma te same właściwości genetyczne. Uważa się zatem, że mniejsze zmiany w jednym z oczu odpowiadają łagodniejszej formie KC. Wyniki prowadzonych z długotrwałą obserwacją badań chorych z KC jednego oka świadczą, że w 20-50% klinicznie zdrowych oczu takich chorych w trakcie odległej obserwacji stwierdza się progresję KC, a ryzyko jest największe w ciągu pierwszych 6 lat od rozpoznania choroby [7,15]. Ponieważ można przyjąć, że

Tabela 2. Przydatność reguły dyskryminującej wygenerowanej za pomocą klasyfikacji z wykorzystaniem automatycznego drzewa decyzyjnego w celu odróżnienia zdrowych rogówek od ukrytej formy stożka rogówki oraz zdrowych rogówek od stożka rogówki

	Czułość (%)		Swoistość (%)	
	N vs FFKC	N vs KC	N vs FFKC	N vs KC
Liczba oczu (badanych)	177 (95) vs 47 (47)	177 (95) vs 148 (102)	177 (95) vs 47 (47)	177 (95) vs 148 (102)
Duże drzewo decyzyjne	93,6%	100%	97,2%	99,5%
Przycięte drzewo decyzyjne	90%	99,3%	86%	99,5%

FFKC – ukryta forma stożka rogówki, KC – stożek rogówki, N – zdrowa rogówka.

Tabela 3. Kluczowe zmienne wyłonione z drzew decyzyjnych przez klasyfikator wykorzystujący automatyczne drzewo decyzyjne jako parametry o największej mocy dyskryminującej odróżnianie zdrowych rogówek od stożka rogówki oraz zdrowych rogówek od ukrytej formy stożka rogówki: średnie i porównania między grupami.

Liczba chorych (liczba badanych oczu)	Średnie ± SD (min, max)			Porównania między grupami w modelu mieszanym (p) ^a		
	Rogówka zdrowa 177 (n=95)	FFKC 47 (n=47)	KC 148 (n=102)	Zdrowa rogówka vs FFKC	Zdrowa rogówka vs KC	FFKC vs KC
Drzewo: zdrowa rogówka vs FFKC						
AAI z tylnej powierzchni rogówki ^b	16,76±5 (0, 36)	31,1±12,3 (14, 66)	99,8±49,2 (23, 250)	0,002	<0,001	<0,001
Objętość rogówki	33,6±1,5 (30,9, 38,5)	31,9±1,7 (28,2, 35,9)	31,2±1,7 (25,2, 35,4)	<0,001	<0,001	<0,001
OSI	0,72±0,4 (0,01, 1,8)	1,85±1,2 (0,12, 5,3)	7,8±3,9 (0,5, 21,3)	0,002	<0,001	<0,001
AAI z przedniej powierzchni rogówki	9,2±3,6 (0, 27)	15,8±6,9 (3, 33)	54,4±26,2 (13, 150)	0,01	<0,001	<0,001
Głębokość AC	3,2±0,3 (2,4, 3,8)	3,2±0,3 (2,4, 3,8)	3,3±0,3 (2,6, 3,9)	0,98	0,07	<0,001
Styczna średnia K (4-7 mm)	41,6±1,4 (38,4, 44,7)	41,2±1,8 (37,6, 44,8)	40,6±2,7 (33,8, 48)	0,23	<0,001	<0,001
Drzewo: zdrowa rogówka vs KC						
Kmax (D)	44,2±1,3 (41,2, 46,9)	45,4±1,7 (41,7, 49,4)	54,7±5,2 (47, 76,6)	0,01	<0,001	<0,001
I-S	0,58±0,4 (0, 1,95)	0,96±0,5 (0,1, 2,3)	8,44±4,3 (0,9, 24,7)	0,004	<0,001	<0,001
BFS MAETP	1,55±1,4 (-2, 8)	3,3±2,5 (-1, 11)	17,9±10,8 (-2, 56)	0,04	<0,001	<0,001

AC – komora przednia, AAI – wskaźnik asymetrii asferyczności, BFS – najlepiej dopasowana sferyczna płaszczyzna referencyjna, BFTA – najlepiej dopasowana toryczna i asferyczna płaszczyzna referencyjna, FFKC – ukryta forma stożka rogówki, I-S – numer I-S, KC – stożek rogówki, Kmax (D) – maksymalna wartość keratometrii, MAETP – maksymalna wysokość uniesienia w najcięższym punkcie rogówki, średnia K – średnia wartość keratometrii (dioptrie), OSI – wskaźnik sektorów położonych naprzeciw siebie, SD – odchylenie standardowe, Tang – mapa wartości stycznych.

^aDruk pogrubiony – wartości znamienne statystycznie.

^bZmienna użyta w obu drzewach decyzyjnych (zdrowa rogówka vs FFKC oraz zdrowa rogówka vs KC), ale z różnymi wartościami odcięcia

w takich oczach powinny się pojawić najwcześniejsze topograficzne i tomograficzne objawy KC, wydaje się uzasadnione badanie takich rogówek w celu opracowania narzędzi przesiewowych służących wykrywaniu subklinicznych form KC.

W omawianym badaniu zastosowanie klasyfikatorów wykorzystujących systemy uczenia się – drzewa decyzyjne

i regresyjne – umożliwiło odróżnienie rogówek w zdrowych oczach od ukrytych form KC z czułością sięgającą 93,7% i swoistością 97,2% dzięki zastosowaniu dużych drzew dyskryminacyjnych oraz czułością 90% i swoistością 86% dzięki zastosowaniu przyciętych drzew dyskryminacyjnych (ryc. 3). Opracowując narzędzie pozwalające na wykrywanie ukrytej formy KC należy jednak zwrócić

szczególną uwagę na możliwości generalizowania reguł dyskryminujących w badanej populacji. Wykorzystywanie dużych drzew decyzyjnych zagraża przetrenowaniem danych, co zwiększa prawdopodobieństwo, że wygenerowana reguła dyskryminująca może odzwierciedlać charakterystykę różnych stanów oczu z badanej grupy, natomiast nie bardzo można ją uogólniać. W odróżnieniu od dużych drzew proces przycinania stosowany podczas generowania drzew przyciętych pozwala na zwiększenie dokładności przepowiadającej drzewa decyzyjnego i zmniejsza ryzyko błędu podczas wykorzystywania takiego drzewa w analizie nowej grupy [16]. Takie postępowanie i przeprowadzanie kolejnych badań w nowych grupach sprawiają, że globalnie bardziej przydatne okazują się drzewa przycięte, pozwalające na uzyskanie wyników bardziej zgeneralizowanych niż optymalne rozwiązanie dla konkretnej próby. Odbywa się to jednak kosztem czułości i swoistości danych w danej grupie badanej. Podział na modele wykorzystujące duże drzewa decyzyjne i drzewa przycięte wyjaśnia mniejszą liczbę zmiennych stosowanych w przypadku drzew przyciętych i nieco mniejszą ich przydatność w odróżnianiu zdrowych oczu od ukrytych form KC, a jednocześnie obie wybrane zmienne stają się szczególnie ważne dla praktykującego lekarza.

Kontrowersje budzi objaw ektaзии, który można wykryć jako pierwszy – czy jest nim umiejscowione w części dolnej strome wypuklenie przedniej powierzchni rogówki widoczne w badaniach topograficznych opierających się na krążkach Placido, czy też subtelne modyfikacje tylnej powierzchni rogówki wykrywane w badaniach tomograficznych. Wygenerowana reguła dyskryminująca służąca odróżnieniu oczu zdrowych od oczu z ukrytą formą KC automatycznie wyłoniła zmienne pochodzące z map wysokości tylnej powierzchni rogówki oraz parametry dotyczące rozkładu objętości rogówki. Algorytm wybrał wskaźnik asymetrii asferyczności tylnej powierzchni rogówki i objętość rogówki jako dwie najbardziej dyskryminujące zmienne wśród 55 parametrów zastosowanych podczas takiej analizy różnicującej. Wskaźnik asymetrii asferyczności tylnej powierzchni rogówki, będący wskaźnikiem ilościowym, został wybrany przez algorytm w obu regułach dyskryminujących jako czynnik najsilniej różnicujący, zarówno dla reguły różnicowania oczu zdrowych z KC (pierwsza para), jak reguły różnicowania oczu zdrowych oczu z ukrytą formą KC (druga para), przy czym wartości odcięcia wyniosły odpowiednio 34,5 i 21,5 μm . We wcześniejszym doniesieniu autorzy wykazali, że zastosowanie do obliczenia wskaźnika asymetrii asferyczności najlepiej dopasowanej torycznej i asferycznej płaszczyzny referencyjnej w porównaniu z najlepiej dopasowaną powierzchnią sferyczną

poprawiło czułość wykrywania ukrytych form KC [17]. Istotnie lepsze dostosowanie najlepiej dopasowanej torycznej i asferycznej płaszczyzny referencyjnej do naturalnego torycznego i asferycznego kształtu rogówki prowadzi do neutralizacji powszechnie spotykanego na mapach wysokości wzorca w porównaniu z najlepiej dopasowanymi płaszczyznami sferycznymi, co można przypisać efektowi toryczności rogówki [18,19]. Pomaga to uwidocznienie pierwsze objawy asymetrii wysokości. W obecnym badaniu stwierdzono, że wskaźnik asymetrii asferyczności tylnej powierzchni rogówki jest w oczach z ukrytą formą KC znamienne większy niż w grupie kontrolnej ($p=0,002$), a jego średnie wartości wyniosły odpowiednio $31,1 \pm 12,3$ oraz $16,76 \pm 5 \mu\text{m}$. Objętość rogówki z wartością odcięcia wynoszącą 30,83 mm^3 została wyłoniona przez algorytm jako drugi podział w obrębie drzewa decyzyjnego (para 2). Pojawiły się już doniesienia omawiające znaczenie rozkładu objętości rogówki dla możliwości odróżniania rogówek zdrowych od KC i subklinicznej postaci KC. Opisywano, że objętość rogówki jest w przypadku stożka [20] i subklinicznego KC [21] mniejsza niż w oczach zdrowych. Badania przeprowadzone przez autorów niniejszego artykułu przyniosły podobne wyniki. Objętość rogówki była w oczach z ukrytą formą KC znamienne mniejsza niż w oczach zdrowych ($p < 0,001$), a uzyskane wartości wyniosły odpowiednio $31,9 \pm 1,7$ i $33,6 \pm 1,5 \text{mm}^3$.

Uzyskane przez autorów wyniki świadczą, że w górnych częściach drzewa decyzyjnego służącego odróżnianiu oczu zdrowych od ukrytych form KC nie wykorzystano parametrów związanych z przednią powierzchnią rogówki. Nie powinno to zaskakiwać, jeśli uwzględnimy zastosowaną w omawianym badaniu definicję ukrytej formy KC, która bierze pod uwagę prawidłowe wyniki topografii rogówki bez asymetrycznej kokardki oraz bez miejscowego ani położonego w dolnej części stromego wypuklenia rogówki. Wyniki te są zgodne z licznymi opublikowanymi ostatnio doniesieniami, których autorzy rozważają znaczenie modyfikacji tylnej powierzchni rogówki oraz rozkładu grubości rogówki jako głównych czynników umożliwiających rozpoznanie najłagodniejszych form KC [4,22,23]. Schlegel i wsp. [22], Pinero i wsp. [21] oraz De Sanctis i wsp. [24], posługujący się odpowiednio systemami Orbscan i Pentacam, wykazali znamienne różnice między rogówkami zdrowymi a subklinicznym KC na poziomie tylnej powierzchni rogówki. Również Saad i Gatinel [4] podkreślili znaczenie parametrów pochodzących z badania tylnej powierzchni rogówki oraz badania profilu przestrzennego grubości rogówki w identyfikacji ukrytych form KC. Ostatnio Arbalaez i wsp. dostarczyli dalszych dowodów potwierdzających przydatność tych cech i wykazali, że

zastosowanie parametrów opisujących tylną powierzchnię rogówki oraz jej grubość znacząco poprawiły czułość badań wykrywających subkliniczny KC w dużej populacji chorych [5]. Uzyskane przez autorów tego artykułu wyniki znakomicie potwierdzają te rezultaty oraz słuszność hipotezy, zgodnie z którą najwcześniejsze objawy KC można wykryć w badaniach obrazowych rogówki, a polegają one polegają na współistnieniu ścięć rogówki z subtelnymi modyfikacjami tylnej powierzchni rogówki.

Wraz z rosnącym zainteresowaniem rozpoznawaniem subklinicznej postaci KC i coraz bardziej zaawansowanymi technologiami obrazowania rogówki umożliwiającymi jej pełniejszą analizę opracowano zaawansowane narzędzia diagnostyczne służące wykrywaniu subklinicznego KC za pomocą różnych systemów obrazowania. Połączenie wielu wskaźników opisujących rogówkę w jednej prostej funkcji dyskryminującej mającej rozpoznawać rogówki podatne na rozwój ektaźji uważa się za interesujące podejście zmierzające do zwiększenia czułości i swoistości takich metod [25]. Ostatnio oceniano skuteczność różnych systemów [4,5,23].

Zastosowana w omawianym badaniu klasyfikacja wykorzystująca zautomatyzowane drzewa decyzyjne to metoda eksploracji danych, którą można było opracować dzięki dostępności komputerów o dużych mocach obliczeniowych. Jej wielką zaletą jest możliwość przeanalizowania bardzo dużych zbiorów danych, zarówno zmiennych, jak i spójnych. Wygenerowana reguła hierarchicznej dyskryminacji jest przyjazna dla użytkownika, można ją zobrazować i łatwo zrozumieć w odróżnieniu do klasycznych modeli algorytmów typu czarnej skrzynki, stosowanych we współczesnych metodach obrazowania. Jednym z ograniczeń omawianego badania jest to, że chociaż proces przycinania drzewa i metoda krzyżowej walidacji ułatwiają uzyskiwanie lepszych rozwiązań, nadal nie wystarczają do uogólnienia przydatności reguły opisującej drzewo decyzyjne. Takie uogólnienie wymaga przetestowania reguły i poddania jej nowej ocenie wiarygodności w nowym, nieanalizowanym dotąd zbiorze danych. Zastosowanie modelu krzyżowej walidacji pozwala w rzeczywistości na ocenę wiarygodności programu przesiewowego tylko w grupie uczestników omawianego badania. Dalsze udoskonalenie tego testu i potwierdzenie jego wiarygodności wymaga zatem jego ponownej oceny w większej grupie badanych.

Autorzy porównywali przydatność własnego programu przesiewowego z innymi. Saad i Gatinel [4] opisali przydatność nowego wskaźnika opierającego się na funkcji dyskryminacyjnej złożonej z wielu parametrów rogówkowych i służącego odróżnianiu oczu zdrowych od oczu z ukrytą formą KC za pomocą systemu Orbscan. Osiągnęli wyniki podobne do uzyskanych dzięki zastosowaniu w oma-

wianym badaniu reguły dyskryminującej z dużego drzewa decyzyjnego, czułość sięgała bowiem 93%, a swoistość 92%. Natomiast czułość reguły dyskryminującej drzewa przyciętego okazała się większa niż w omawianym badaniu. Różnice w przydatności obu testów można tłumaczyć większym zbiorem danych analizowanych w omawianym badaniu oraz różnicą w liczbie czynników przepowiadających zastosowanych w algorytmie odróżniającym zdrowe oczy od 40 ukrytych form KC (34 w badaniu Saada i Gatinela w porównaniu z jedynie dwoma w przyciętym drzewie omawianego badania). Wskaźnik opracowany niedawno przez Saada i Gatinela oceniano też retrospektywnie na podstawie analizy jednego chorego z ektaźją po zabiegu LASIK [26], nadal nie zweryfikowano go jednak w analizie nowego zestawu danych. Z kolei reguła dyskryminacyjna zastosowana w przyciętym drzewie opiera się na krzyżowej walidacji przeprowadzonej przed ostatecznym wyborem drzewa, dlatego dostarcza wyników, które łatwiej uogólnić niż optymalne rozwiązanie zastosowane do jednego pomiaru. Mimo wszystko określenie wiarygodności zdolności dyskryminacyjnej zastosowanej przez autorów metody wymaga przeprowadzenia dalszych badań z analizą dużych zbiorów danych. Arbelaez i wsp. opracowali niedawno nowy algorytm klasyfikacyjny ułatwiający rozpoznawanie subklinicznego KC [5]. Wykorzystali system Sirius i techniki systemów uczenia się – maszyny wektorów nośnych [5]. Przedstawili znakomite wyniki uzyskane podczas analizy bardzo dużej grupy, w której czułość i swoistość rozpoznawania subklinicznego KC wyniosły odpowiednio 92 i 97,7%. Do grupy z subklinicznym KC włączyli jednak rogówki, które w badaniach topograficznych cechowały się już miejscowym stromym uwypukleniem, choć nie stwierdzano klinicznych cech KC. Może to częściowo tłumaczyć różnice z wynikami badania autorów niniejszego artykułu. Nie można na razie włączyć do porównań wyników pochodzących z Belin-Ambrosio Enhanced Ectasia Display w systemie Pentacam (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Niemcy), ponieważ jeszcze ich nie oceniono, a modele opierające się na wielu analizach regresji zaproponowanych przez Uçakhana i wsp. [23] z wykorzystaniem licznych wskaźników systemu Pentacam nie są dostępne w jego aktualnym oprogramowaniu. Zdolność dyskryminacyjna tego modelu była jednak mniejsza w porównaniu z wynikami uzyskanymi w niniejszym badaniu, ponieważ czułość i swoistość wyniosły odpowiednio 77,3 i 92,1%, w porównaniu z odpowiednio 93,6 i 97,2% uzyskanymi w omawianym badaniu. Badana przez Uçakhana i wsp. grupa była też mniejsza, dobór populacji chorych z subklinicznym KC był odmienny, opierano się też na wzorcach badań topograficznych.

Klasyfikacje wykorzystujące drzewo decyzyjne stosowano już we wcześniejszych badaniach, nigdy jednak nie próbowano ich wykorzystywać do ułatwienia rozpoznawania subklinicznego KC. Maeda i wsp. jako pierwsi zaproponowali takie podejście do sklasyfikowania nieprawidłowych wzorców badań topograficznych [27]. Ostatnio Twa i wsp. zastosowali klasyfikację wykorzystującą zautomatyzowane drzewa decyzyjne do różnicowania między KC a prawidłowym kształtem rogówki. Osiągnięte przez nich czułość i swoistość wyniosły odpowiednio 92 i 93% [28]. Przydatność klasyfikatora drzewa decyzyjnego porównywano też z przydatnością innych algorytmów umożliwiających rozpoznawanie KC, takimi jak wskaźnik KISA%, Keratoconus Prediction Index, zmodyfikowany wskaźnik Rabinovitz-McDonella, Cone Location and Magnitude Index oraz Z3 – wskaźnik wielomianów Zernikego trzeciego rzędu. Omawiana metoda okazała się równie przydatna jak wskaźnik Z3 i skuteczniejsza od pozostałych czterech.

W niniejszym badaniu klasyfikator wykorzystujący zautomatyzowane drzewa decyzyjne umożliwił rozpoznawanie KC i ukrytej formy KC z dużą czułością. Jego zdolność dyskryminacyjna okazała się zbliżona do opisywanej wcześniej dla metod stosowanych wraz z różnymi systemami obrazowania. Omawiana metoda umożliwiła też wykazanie znamienności i znaczenia w praktyce klinicznej takich parametrów, jak wskaźnik asymetrii asferyczności tylnej powierzchni rogówki oraz objętość rogówki. Wiarygodność metody wymaga wprawdzie potwierdzenia w nowej większej grupie badanych, można jednak uznać, że systemy sztucznej inteligencji niewątpliwie ułatwiają praktykującym lekarzom rozpoznawanie łagodnych form ektazji rogówki przed operacjami refrakcyjnymi.

Wszyscy autorzy wypełnili i dostarczyli formularz ICNJE ujawniające potencjalne konflikty interesów. Żaden z autorów nie ujawnia finansowego konfliktu interesów związanego z materiałami wykorzystanymi w tym badaniu. Dr Ronald Krueger otrzymuje środki na badania i wynagrodzenie za konsultacje od Alcon Laboratories

Inc., Fort FT, Worth, Texas. Pozostali autorzy nie otrzymali środków finansowych na przeprowadzenie omawianego badania.

Wkład pracy poszczególnych autorów: projekt i przeprowadzenie badania (D.S., D.T., M.R.S., G.R.M., R.K., J.C.), analiza i interpretacja danych (D.S., A.C., E.D.), gromadzenie danych i zarządzanie nimi (D.S., D.T., A.C.), przygotowanie i napisanie manuskryptu (D.S., A.C.), analiza i ostateczna akceptacja manuskryptu (D.S., D.T., M.R.S., A.C., J.S., R.K., G.R.M., E.D.)

© Copyright 2013 by Elsevier Inc. All rights reserved. Reprinted from Am J Ophthalmol 2013;156: 237-246. David Smadja, David Touboul, Ayala Cohen, Etti Doveh, Marcony R. Santhiago, Glauco R. Mello, Ronald R. Krueger, Joseph Colin Detection of Subclinical Keratoconus Using an Automated Decision Tree Classification with permission of Elsevier.

Piśmiennictwo

- 1 Randleman JB, Russell B, Ward MA, Thompson KP, Stulting RD. Risk factors and prognosis for corneal ectasia after LASIK. *Ophthalmology* 2003;110(2):267–275.
- 2 Pallikaris IG, Kymionis GD, Astyrakakis NI. Corneal ectasia induced by laser *in situ* keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2001;27(11):1796–1802.
- 3 Pramanik S, Musch DC, Sutphin JE, Farjo AA. Extended long-term outcomes of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Ophthalmology* 2006;113(9):1633–1638.
- 4 Saad A, Gatineau D. Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(11):5546–5555.
- 5 Arbelaez MC, Versaci F, Vestri G, Barboni P, Savini G. Use of a support vector machine for keratoconus and subclinical keratoconus detection by topographic and tomographic data. *Ophthalmology* 2012;119(11):2231–2238.
- 6 Klyce SD. Chasing the suspect: keratoconus. *Br J Ophthalmol* 2009;93(7):845–848.
- 7 Li X, Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology* 2004;111(3):440–446.
- 8 Rabinowitz Y. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998;42(4):297–319.
- 9 Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, et al. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(13):2537–2546.
- 10 Breiman L, Friedman J, Olshen R, Stone C. Classification and Regression Trees. Chapman and Hall; 1998:1–368.



Dr David Smadja urodził się i wychował we Francji, gdzie skończył studia medyczne i program szkolenia rezydentów na oddziale okulistycznym szpitala uniwersyteckiego w Bordeaux. Następnie w latach 2010-2011 odbył staż naukowy na oddziale chorób rogówki i chirurgii refrakcyjnej w Calle Eye Institute, Cleveland Clinic Foundation pod kierunkiem Ronalda R. Kruegera. Po ukończeniu stażu zdał egzamin European Board of Ophthalmology i ukończył staż kliniczny na oddziale przedniego odcinka oka i chirurgii refrakcyjnej szpitala uniwersyteckiego w Bordeaux pod kierunkiem profesora Josepha Collina. Obecnie dr Smadja jest zaangażowany w wielu projektach naukowych dotyczących chirurgii refrakcyjnej oraz w prace National Reference Center for Keratoconus.

- 11 Kohavi R. A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection. In: Proceedings of the 14th International Joint Conference on Artificial Intelligence. San Francisco, CA: Morgan Kaufmann; 1995:1137–1145.
- 12 Rabinowitz YS, McDonnell P. Computer-assisted corneal topography in keratoconus. *Refract Corneal Surg* 1989;5(6):400–408.
- 13 Maeda N, Klyce SD, Smolek M. Comparison of methods for detecting keratoconus using videokeratography. *Arch Ophthalmol* 1995;113(7):870–874.
- 14 Schweitzer C, Roberts CJ, Mahmoud AM, et al. Screening of forme fruste keratoconus with the ocular response analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(5):2403–2410.
- 15 Shirayama-Suzuki M, Amano S, Honda N, et al. Longitudinal analysis of corneal topography in suspected keratoconus. *Br J Ophthalmol* 2009;93(6):815–819.
- 16 Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. *The Elements of Statistical Learning*. New York: Springer-Verlag; 2001:269–272.
- 17 Smadja D, Santhiago MR, Mello GR, et al. Influence of the reference surface shape for discriminating between normal corneas, subclinical keratoconus and keratoconus. *J Refract Surg* 2013;29(4):274–281.
- 18 Gatinel D, Malet J, Hoang-xuan T. Corneal elevation topography: best fit sphere, elevation distance, asphericity, toricity, and clinical implications. *Cornea* 2011;30(5):508–515.
- 19 Kovács I, Miháلت K, Ecsedy M, Németh J, Nagy ZZ. The role of reference body selection in calculating posterior corneal elevation and prediction of keratoconus using rotating Scheimpflug camera. *Acta Ophthalmol* 2011;89(3):e251–e256.
- 20 Ambrósio R, Alonso RS, Luz A, Guillermo L, Velarde C. Corneal-thickness spatial profile and corneal-volume distribution: tomographic indices to detect keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2006;32(11):1851–1859.
- 21 Piñero DP, Alió JL, Alesón A, Escaf 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(5):814–825.
- 22 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(5):789–795.
- 23 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.
- 24 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.
- 25 Saad A, Gatinel D. Association of corneal indices for the detection of ectasia-susceptible corneas. *J Refract Surg* 2012; 28(3):166; author reply 166–167.
- 26 Saad A, Hodge C, Lawless M, Gatinel D. Retrospective testing of a new method for detecting ectasia-susceptible corneas. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(10):1907–1908.
- 27 Maeda N, Klyce SD, Smolek M. Automated keratoconus screening with corneal topography analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(6):2749–2757.
- 28 Twa MD, Parthasarathy S, Roberts C, et al. Automated decision tree classification of corneal shape. *Optom Vis Sci* 2005; 82(12):1038–1046.

KOMENTARZ



Dr hab. n. med.
Ewa Mrukwa-Kominek
Klinika Okulistyki Katedry Okulistyki,
Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach

STOŻEK ROGÓWKI TO DYSTROFIA ROZSTRZENIOWA rogówki, w przebiegu której dochodzi do zmian w strukturze rogówki prowadzących do jej ścięnięcia i nadmiernego uwypuklenia. W następstwie choroby krzywizna rogówki przybiera kształt stożkowaty, co przyczynia się do powstania znacznej nieźorności, zazwyczaj nieregularnej, z czasem trudnej do skorygowania szklami okularowymi i kontaktowymi. Dochodzi do znacznego zaburzenia wzroku – pacjenci często skarżą się na niewyraźne lub mnogie widzenie obrazu. Choroba dotyka ludzi młodych, stojących u progu życia zawodowego i często uniemożliwia im podjęcie pracy. Progresa schorzenia często sprawia, że konieczne staje się przeszczepienie rogówki. Nadal poszukuje się precyzyjnych metod diagnostycznych pozwalających na wykrycie stożka w jego

postaci subklinicznej. Możliwe byłoby wówczas zastosowanie nieinwazyjnych metod leczenia i zapobieganie progresji choroby, by jak najbardziej odroczyć moment, w którym konieczne będzie przeszczepienie rogówki.

W ostatnim dziesięcioleciu znacznie zwiększyły się możliwości wczesnego wykrywania choroby. Powstało szereg klasyfikacji opartych na wyniku badania klinicznego, a także najnowsze metody diagnostyki obrazowej, jakimi są wideokeratografia i optyczna koherentna tomografia komputerowa.

Wprowadzenie do diagnostyki okulistycznej na początku lat 90. XX wieku topografii rogówki (komputerowa wideokeratografia, CVK) stanowiło prawdziwy przełom w diagnostyce schorzeń rogówki. Metoda ta miała szczególne znaczenie w rozpoznawaniu wczesnych postaci stożka rogówki, tzw. postaci subklinicznych, zwanych również ukrytymi. Pociągnęło to za sobą stworzenie nowych formuł i klasyfikacji nieźorności, jak również testów mających w prosty sposób wskazać, czy obraz rogówki przemawia za stożkiem, czy nie. Podsumowując można powiedzieć, że powstały narzędzia mające ułatwić lekarzowi podejmowanie decyzji zarówno w trakcie kwalifikacji do zabiegu refrakcyjnego, jak również w prowadzeniu pacjenta po zabiegu. Zbyt duża liczba danych dostarcza-

nych przez współcześnie stosowane systemy obrazowania oka oraz ich złożoność bardzo utrudniają jednak właściwą interpretację uzyskiwanych wyników. Dlatego decyzje często są podejmowane na podstawie osobistego doświadczenia lekarza i subiektywnej oceny wzorców albo empirycznych wartości granicznych, które w różnych systemach obrazowania niekoniecznie są takie same.

Rozpoznawanie subklinicznych postaci stożka rogówki jest jedną z najtrudniejszych sytuacji, w obliczu których stają okuliści rozważający wskazania do przeprowadzenia zabiegu refrakcyjnego. Wykonanie takiego zabiegu u pacjentów z subkliniczną postacią stożka rogówki może skutkować niespodziankami refrakcyjnymi. Nie można przewidzieć, czy nastąpi progresja i ujawnienie się stożka, czy też powstanie ektazja rogówki. Opisywano również postacie szybkiej progresji prowadzące do powstania wodniaka rogówki zwanego potocznie ostrym stożkiem, co ostatecznie powoduje znaczne obniżenie ostrości i jakości widzenia.

Autorzy omawianego artykułu opisują nowy program przesiewowy służący wykrywaniu ukrytych form stożka rogówki. Oprogramowanie to wykorzystuje podwójny analizator Scheimpfluga GALILEI (GALILEI Dual Scheimpflug Analyser, Ziemer Ophthalmic Systems AG, Port, Szwajcaria). Metoda opiera się na klasyfikacji wykorzystującej zautomatyzowane drzewa decyzyjne i pomaga obiektywnie oraz ilościowo odróżnić oczy ze zdrową rogówką od oczu z ukrytą formą stożka i z jawnym stoż-

kiem, nawet jeśli doświadczenie lekarza w interpretacji wyników badań obrazowych rogówki jest niewielkie.

Na uwagę zasługuje fakt, iż uzyskane przez autorów artykułu wyniki potwierdzają słuszność hipotezy, zgodnie z którą najwcześniejsze objawy stożka rogówki polegające na współistnieniu ścięć rogówki z subtelnymi zmianami tylnej powierzchni rogówki można wykryć w badaniach obrazowych rogówki.

Autorzy posłużyli się połączeniem wielu wskaźników opisujących rogówkę w jednej prostej funkcji dyskryminującej mającej rozpoznawać rogówki podatne na rozwój ektazji. Z kolei zastosowana klasyfikacja wykorzystująca zautomatyzowane drzewa decyzyjne to metoda eksploracji danych, którą opracowano dzięki dostępności komputerów o dużych mocach obliczeniowych. Wielką zaletą tej metody jest możliwość przeanalizowania bardzo dużych zbiorów danych, zarówno zmiennych, jak i spostrzeżeń. Opracowany według najnowszych zasad statystycznych model drzewa decyzyjnego pozwalający na przycinanie drzewa poszerzony o metodę krzyżowej walidacji ułatwia wybór lepszych rozwiązań. Zdaniem autorów nadal nie wystarcza to do uogólnienia przydatności reguły opisującej to drzewo decyzyjne, ponieważ zastosowanie modelu krzyżowej walidacji pozwala w rzeczywistości na ocenę wiarygodności programu przesiewowego tylko w grupie uczestników omawianego badania. Słuszne wydaje się sugerowanie przeprowadzenia takiego badania w większej grupie uczestników.