

临床角膜生物力学测量方法的研究进展

何 鸣, 杜之渝*

重庆医科大学附属第二医院眼科, 重庆

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月22日; 发布日期: 2024年3月29日

摘 要

角膜为黏弹性生物组织, 具有非线性、各向异性和粘弹性等复杂的生物力学性能, 并受到角膜厚度、眼压、角膜曲率、角膜水合状态等多种因素影响。随着基础和临床研究的不断深入, 角膜生物力学的活体测量在眼部疾病的诊疗中发挥着越来越重要的作用, 如屈光手术术前评估、扩张性角膜病的诊断、随访及治疗效果的评估, 青光眼的随访等。随着临床需求的不断扩大, 活体角膜生物力学测量技术在近十几年取得显著的发展, 技术的进步产生更多的方法和参数来表征角膜的生物力学特性。本文将对目前临床角膜生物力学测量方法最新进展进行综述, 以期帮助实现角膜生物力学的更多临床应用, 有助于个性化的诊疗和临床决策。

关键词

角膜生物力学, 眼反应分析仪, 可视化角膜生物力学分析仪, 光学相干弹性成像, 布里渊显微镜

Research Progress on Clinical Measurements of Corneal Biomechanics

Ming He, Zhiyu Du*

Department of Ophthalmology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 22nd, 2024; published: Mar. 29th, 2024

Abstract

The cornea is a viscoelastic biological tissue with nonlinear, anisotropic, and viscoelastic complex biomechanical properties. It is influenced by factors including corneal thickness, intraocular pressure, corneal curvature, and corneal hydration state. With the deepening understanding of basic and clinical research, *in vivo* measurements of corneal biomechanics are playing an increasingly important role in the diagnosis and treatment of ocular diseases. Such measurements are

*通讯作者。

useful in surgical planning for refractive procedures, diagnosis and monitoring of keratoconus evaluation of treatment efficacy, and follow-up of glaucoma cases, among other applications. Driven by growing clinical demand, significant progress has been made in the development of devices and technologies for *in vivo* assessment of corneal biomechanics over the past decade. These technological advancements have enabled more methods and parameters to characterize corneal biomechanical properties. This review summarizes the latest advances in clinical measurement methods of corneal biomechanics to facilitate wider clinical applications and provide guidance for personalized diagnostics, treatment, and clinical decision-making.

Keywords

Corneal Biomechanics, Ocular Response Analyzer, Corneal Visualization with Scheimpflug Technology, Optical Coherence Elastography, Brillouin Optical Microscopy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

角膜是一种主要由胶原组成的透明生物组织,具有非线性、各向异性、黏弹性等生物力学特性[1][2]。角膜的组织结构及力学性质对于维持角膜正常的形态及稳定的屈光状态有着重要的意义,而目前角膜生物力学性能的测量方法主要包括两种,即离体测量和活体测量,离体测量方法主要包括角膜轴向拉伸试验、角膜膨胀试验及离体全眼球测量等[3]。活体测量仪器主要包括眼反应分析仪(ocular response analyzer, ORA)、可视化角膜生物力学分析仪(corvis-ST)、布里渊显微镜(brillouin microscopy)、光学相干弹性成像(optical coherence elastography, OCE)、超声剪切波弹性成像术(ultrasonic shear wave elastography)等[4],其中 ORA 和 Corvis ST 已经在临床上有了较广泛的应用,但其仅提供整体的角膜参数,不能对角膜局部生物力学特性进行测量,而新发展的测量仪器有望填补这部分缺点。但新仪器仍面临着较多的问题,阻碍其临床应用。本文将针对目前临床角膜生物力学测量方法研究进展进行综述,帮助临床医生了解更多关于角膜生物力学的测量方法。

2. 临床不同生物力学测量方法

2.1. 眼反应分析仪(Ocular Response Analyzer, ORA)

眼反应分析仪于 2005 年推出,是第一台可以活体测量角膜生物力学的仪器。ORA 是一种非接触式眼压计[5]。其原理是将一股快速的脉冲气流作用于角膜中央 3~6 mm 的区域,通过红外线光束的反射监控角膜的双向运动以及角膜的变形,准确地测量角膜因脉冲气流作用而向内凹陷,压平后再形成轻微的凹陷,以及角膜回弹恢复正常状态的过程。第一次角膜压平时的压力值为 P_1 ,在回弹时角膜压平的压力值为 P_2 ,根据 P_1 、 P_2 计算获得角膜生物力学参数包括角膜滞后(corneal hysteresis, CH)和角膜阻力因子(corneal resistance factor, CRF)。CH 代表由于角膜的粘性阻尼而造成的能量损失,是对角膜粘弹性的测量。CRF 代表受气流压迫角膜产生形变时的阻力累积效应:粘性阻力和弹性阻力。作为反映角膜整体硬度的指标。CH 和 CRF 均与角膜弹性模量显著相关[6]。除了经典的 CH 和 CRF 参数外,眼反应分析仪波形参数能提供更多的信息,共有 37 个描述 ORA 曲线波形的参数,并从中得出 16 个变量,并根据波形特征将其分组[7]。

尽管已有研究报告圆锥角膜患者的 CH 和 CRF 低于健康角膜, 但研究发现这两个参数在正常人群及角膜扩张性疾病患者之间有相当大的重叠, 因此对圆锥角膜的敏感性和特异性相对较弱[8]。进一步的研究发现, ORA 波形信号相关的新参数, 如角膜凹陷时的最小红外信号、闭合滞后环面积等, 可以更准确地检测角膜扩张性疾病[7]。除了单独使用角膜生物力学评估, 将这些参数与角膜断层扫描数据相结合, 将对识别早期角膜扩张性疾病拥有更高的准确性。Luz 等[9]分别单独使用角膜生物力学、角膜断层扫描以及联合两者数据对正常角膜和早期圆锥角膜进行分辨, 单独使用角膜生物力学参数 Elevation B BFTE Thinnest 诊断模型曲线下面积为 0.872, 单独角膜断层扫描数据 BAD-D 曲线下面积为 0.91, 而使用两者数据共同建立的诊断回归模型曲线下面积为 0.953, 同时灵敏度为 85.71%, 特异性为 98.68%, 诊断效能更好。

ORA 以其非接触、快速、较准确地检测角膜生物力学的优点实现了广泛的临床应用, 但其仍有不足。首先, ORA 测量结果不直接提供关于角膜的直接生物力学相关标准指标, 与传统的杨氏模量等评价标准关系不清。其次, 其测量的是角膜整体对外力的反应, 不能反映角膜具体位置以及严重程度的信息。同时由于喷气在角膜中央区域, 在识别远离中央区域的角膜生物力学差异方面的敏感性将较差。最后, 由于前表面的向外抗张强度对保持角膜形状更加重要, 以压陷这种方式测量可能并不能体现角膜生理状态下生物力学抗张能力的大小。

2.2. 可视化角膜生物力学分析仪(Corneal Visualization with Scheimpflug Technology, Corvis ST)

Corvis-ST 首次于 2010 年推出, 也是一种新型的非接触式眼压计系统, 该设备对角膜施加最大压力为 25 千帕斯卡的空气脉冲, 并同时使用超高速 Scheimpflug 相机(每秒拍摄 4300 帧)监测角膜变形, 从而提供了一组基于喷气角膜动态反应的角膜变形参数。包括 16 个常规动态角膜反应参数。而相关衍生参数对提高圆锥角膜的检测性能具有更高的价值。例如在第一次压平(A1)时以力除以位移产生衡量角膜硬度的刚度参数(SP-A1), SP-A1 值与圆锥角膜的严重程度有关[10]。同时该指标也可作为评价青光眼进展的指标之一[11]。另外结合动态角膜反应参数和水平厚度剖面参数, 并使用 Logistic 回归计算得到角膜生物力学指数(Corvis Biomechanical Index, CBI), 将更大程度提高检测圆锥角膜及屈光术后角膜扩张的准确性[12], Herber 等[13]对德国患者的研究建议区分正常眼与可疑圆锥角膜的 CBI 临界值为 0.2, 区分正常眼与圆锥角膜 CBI 临界值为 0.5。除了 CBI, 通过应力-应变曲线计算得出的应力-应变指数(stress-strain index, SSI), 其独立于眼压和角膜厚度, 与年龄呈正相关, 可作为描述材料刚度参数[14]。在近期发表的一项针对中国患者的研究[15]提示 SSI、SP-A1、CBI 等与圆锥角膜严重程度均有显著相关性(均 $P < 0.05$)。但在区分正常眼和顿挫型圆锥角膜方面, SSI 优于其他 Corvis 参数, 临界值为 ≤ 0.773 。提示 SSI 在角膜扩张性疾病检测方面存在巨大潜在价值, 而近年利用 SSI 指标进行生物力学相关研究也越来越多, 值得进一步关注其应用价值。

对于临床上由 Pentacam 角膜地形图和 Corvis ST 参数联合分析得到的断层生物力学指数(tomographic biomechanical index, TBI), 相较于既往参数显示出对于检测角膜扩张等更加准确。Sedaghat 等[16]认为 TBI 在临界点为 0.24 时对顿挫型圆锥角膜眼的诊断具有最佳准确性。而 Ambrósio 等[17]研究发现区分临床圆锥角膜与正常眼 TBI 临界值为 0.79, 区分顿挫型圆锥角膜眼与正常眼 TBI 临界值为 0.29。Liu 等[18]针对中国患者的研究发现 TBI 临界值 0.38 在检测顿挫型圆锥角膜时敏感性和特异性较高。上述研究结论存在部分差异, 提示不同国家和种族即使是同一指标其参考值均可能存在差异, 针对中国人群的 TBI 参数临界值仍需依靠大样本的国人数据获得, 而不能一味地以设备内置的参数为准。Covis ST 相较于 ORA 测量可视化程度更高, 参数更加丰富, 但同样面临着与 ORA 类似的缺点。

2.3. 布里渊光学显微镜(Brillouin Optical Microscopy)

布里渊光学显微镜技术基于布里渊散射原理[19]。布里渊光散射即是由组织中光和物体本征声波相互作用产生。而布里渊光学显微镜通过测量窄带激光与物质中声波的相互作用, 激光从这种调制中反射时, 就会发生多普勒频移。该频移与组织的纵向模量相关。从力学角度看, 软组织中的剪切和纵向弹性模量是两个相互独立的弹性性质。但体外模型证明了从布里渊显微镜获得的纵向模量与角膜组织的杨氏模数相关[20]。

布里渊显微镜使用低功率聚焦激光束和高分辨率共聚焦光谱仪来测量焦点处的布里渊频率。不需要外加压或与角膜接触, 即可绘制组织纵向弹性模量值的空间变化图, 并提供微观三维分辨率。由于目前该设备临床使用较少, 关于正常人角膜的布里渊频移参考值范围尚无统一观点。Scarcelli 等[21]测得 780 nm 波长下正常人角膜的频移在 5.69~5.76 GHz 之间的狭窄范围内。既往研究显示布里渊频移在健康角膜和圆锥角膜之间存在显著差异, 而远离圆锥顶端的布里渊频移也显著高于圆锥体内的布里渊频移。该差异显示出布里渊显微镜在圆锥角膜的诊断和治疗评价中具有较大潜在的应用价值[22]。并通过其良好的空间分辨率, 观察到了人体角膜的显著的生物力学各向异性[23]。

目前临床对于布里渊显微镜临床广泛应用的主要障碍是采集时间长, 受角膜水化程度较大, 而且目前暂无商业设备。但其良好的空间分辨率以及无接触、无需外加负载等优势, 在临床有着巨大的潜在应用价值。

2.4. 光学相干弹性成像(Optical Coherence Elastography, OCE)

弹性成像指的是通过观测软组织器官在载荷激励下的形变来获得生物力学特性[24]。主要分为三个步骤: 1) 诱导软组织形变或振动; 2) 检测变形、位移、振动或振动的传播; 3) 评估软组织弹性。而 OCE 是基于光学相干断层成像(OCT)发展起来的弹性成像方法, 具有非侵入的成像方式、实时的图像处理性能和高分辨力等特点[25]。OCE 的探测方法主要分为散斑跟踪技术和相敏探测技术, 散斑跟踪技术主要应用于早期的静态 OCE 测量, 相敏探测技术主要应用于最新的动态 OCE 测量。OCE 将测量到的组织弹性反应数据通过数学建模, 最终以杨氏模量的形式呈现出来[26]。

随着 OCT 扫描精度及速度的大幅提升, 激励方式的多样化以及生物力学建模方式的改进, OCE 也展现出重要的潜在临床价值。一项使用压缩光学相干弹性成像(C-OCE)评估角膜交联术(CXL)前后生物力学变化的研究中, 发现使用标准角膜交联方案前后基质生物力学变化更早, 提示角膜前基质更早硬化[27]。心跳光学相干弹性成像(HB-OCE)使用心跳引起的周期性眼压变化诱导角膜变形而检测角膜硬度。同样发现角膜交联前后存在较明显的差异, 这证实了 HB-OCT 检测生物力学差异的可行性[28]。此外, 三维光学相干弹性成像(3D-OCE)技术能够在实现匹配角膜解剖特征的弹性特征, 即可分辨出在角膜不同层次及深度的生物力学差异, 例如在空间上识别角膜交联术后不同深度角膜生物力学增加的差异。此外, 也可以发现在低剂量和高剂量治疗效果之间存在显著差异[29] [30]。

然而, 目前各团队研发的 OCE 技术包含了不同的激励方法和成像方法, 基于不同激励和成像方法的生物力学性能的量化方法也不同, 也尚未有统一的临床标准。同样 OCE 目前还没有商业设备可用。

2.5. 超声弹性成像(Supersonic Shear-Wave Imaging, SSI)

超声弹性成像是一种基于超声波成像的弹性成像技术, 能够实时绘制组织弹性图。该设备测量过程中使用高帧速率(高达 20,000 帧/秒)超声成像进行量化组织内由聚焦超声产生的横波速度, 并通过数学模型与弹性模量进行联系[31]。超声弹性成像可系统评估沿作用力轴的组织压缩应变或横向传播波产生的剪切应变。有研究表明, 使用该方法检测角膜交联前后生物力学变化, 治疗前角膜平均弹性为 190 ± 32 kPa,

治疗后角膜前部的杨氏模量增加到 890 ± 250 kPa [31]。而另一项研究显示在角膜不同部位测量超声弹性成像结果各不相同, 再次证明了角膜生物力学的各向异性, 同时还发现角膜最大硬度方向与胶原纤维的解剖方向具有一致性[32]。尽管相关研究证明了该技术的可行性, 但诸多限制因素如需要液体耦合介质接触角膜、较长的图像采集时间、复杂的数据处理等阻碍了该技术在临床大规模应用[33]。

2.6. 相位去相关光学相干断层成像(Phase-Decorrelation OCT, PhD-OCT)

PhD-OCT 基于动态光散射理论进行角膜生物力学测量[34]。利用两个中心波长不同的 OCT 器件实现图像采集, 采集后处理采用傅里叶变换, 最后导出 PhD-OCT 的报告参数 Γ 。对于角膜, 参数 Γ 与胶原限制的程度成反比。即参数 Γ 越高, 生物力学越低。有研究发现在接受交联剂治疗的角膜中, 胶原蛋白变得更加受限, 生物力学增高而参数 Γ 降低, 从而可以较好的区分交联眼前后的差异[35], 同时也可指导角膜交联术中交联剂量和时间, 到达满意的治疗效果。

PhD-OCT 的优势在于其不需要对角膜进行任何扰动的情況下有良好的软组织空间分辨率, 测量相对简单、受眼压影响较小、采集时间短, 其可以使用现有的临床 OCT 系统实现, 使得其临床应用前景广阔。但信噪比较高、角膜水合程度以及眼球运动伪影的影响是影响其临床应用的阻碍。

3. 小结和展望

临床角膜生物力学的测量是一个发展快速的领域。目前临床上可用的基于喷气方法的仪器如 ORA 和 corvis-ST 等, 其检测的是角膜整体特性, 缺乏空间分辨率来检测角膜生物力学特性的局部差异, 且易受角膜水肿、厚度以及眼压等影响。而布里渊显微镜、光学相干弹性成像、超声弹性成像、PhD-OCT 等新型测量工具都显示出测量角膜生物力学的潜力, 同时较高的空间分辨率使得异常的区域更容易识别。将这些方法应用于临床仍然存在许多障碍, 如眼球运动伪影、角膜水合程度、仪器限制、成像速度等, 故目前尚没有相关商业设备问世。但不可否认其众多的优势将为临床角膜生物力学测量带来新的机遇。未来角膜生物测量仪器与其他设备如角膜断层成像、角膜地形图、波前相差等联合应用, 辅以人工智能以及神经网络深度学习建立更完善的临床应用模型, 将对角膜疾病以及其他眼科疾病的诊疗提供更多的支持。

参考文献

- [1] Elsheikh, A., Wang, D. and Pye, D. (2007) Determination of the Modulus of Elasticity of the Human Cornea. *Journal of Refractive Surgery*, **23**, 808-818. <https://doi.org/10.3928/1081-597X-20071001-11>
- [2] Boyce, B.L., Grazier, J.M., Jones, R.E., et al. (2008) Full-Field Deformation of Bovine Cornea under Constrained Inflation Conditions. *Biomaterials*, **29**, 3896-3904. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.06.011>
- [3] Zhao, Y., Hu, G., Yan, Y., et al. (2022) Biomechanical Analysis of Ocular Diseases and Its *in Vitro* Study Methods. *Biomedical Engineering Online*, **21**, Article No. 49. <https://doi.org/10.1186/s12938-022-01019-1>
- [4] Li, F., Wang, K. and Liu, Z. (2023) *In Vivo* Biomechanical Measurements of the Cornea. *Bioengineering*, **10**, Article 120. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10010120>
- [5] Luce, D.A. (2005) Determining *in Vivo* Biomechanical Properties of the Cornea with an Ocular Response Analyzer. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, **31**, 156-162. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2004.10.044>
- [6] Qin, X., Yu, M., Zhang, H., et al. (2019) The Mechanical Interpretation of Ocular Response Analyzer Parameters. *BioMed Research International*, **2019**, Article ID: 5701236. <https://doi.org/10.1155/2019/5701236>
- [7] Hallahan, K.M., Sinha Roy, A., Ambrosio Jr., R., et al. (2014) Discriminant Value of Custom Ocular Response Analyzer Waveform Derivatives in Keratoconus. *Ophthalmology*, **121**, 459-468. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.09.013>
- [8] Fontes, B.M., Ambrosio Jr., R., Jardim, D., et al. (2010) Corneal Biomechanical Metrics and Anterior Segment Parameters in Mild Keratoconus. *Ophthalmology*, **117**, 673-679. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.09.023>

- [9] Luz, A., Lopes, B., Hallahan, K.M., *et al.* (2016) Enhanced Combined Tomography and Biomechanics Data for Distinguishing Forme Fruste Keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*, **32**, 479-494. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20160502-02>
- [10] Yang, K., Xu, L., Fan, Q., *et al.* (2020) Association between Corneal Stiffness Parameter at the First Applanation and Keratoconus Severity. *Journal of Ophthalmology*, **2020**, Article ID: 6667507. <https://doi.org/10.1155/2020/6667507>
- [11] Qassim, A., Mullany, S., Abedi, F., *et al.* (2021) Corneal Stiffness Parameters Are Predictive of Structural and Functional Progression in Glaucoma Suspect Eyes. *Ophthalmology*, **128**, 993-1004. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.11.021>
- [12] Vinciguerra, R., Ambrosio Jr., R., Elsheikh, A., *et al.* (2016) Detection of Keratoconus with a New Biomechanical Index. *Journal of Refractive Surgery*, **32**, 803-810. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20160629-01>
- [13] Herber, R., Hasanli, A., Lenk, J., *et al.* (2022) Evaluation of Corneal Biomechanical Indices in Distinguishing between Normal, Very Asymmetric, and Bilateral Keratoconic Eyes. *Journal of Refractive Surgery*, **38**, 364-372. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20220601-01>
- [14] Eliasy, A., Chen, K.J., Vinciguerra, R., *et al.* (2019) Determination of Corneal Biomechanical Behavior *In-Vivo* for Healthy Eyes Using CorVis ST Tonometry: Stress-Strain Index. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **7**, Article 105. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00105>
- [15] Miao, Y., Ma, X., Qu, Z., *et al.* (2023) Performance of Updated Stress-Strain Index in Differentiating Between Normal, Forme-Fruste, Subclinical and Clinical Keratoconic Eyes. *American Journal of Ophthalmology*, **258**, 196-207. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2023.10.015>
- [16] Sedaghat, M.R., Momeni-Moghaddam, H., Heravian, J., *et al.* (2023) Detection Ability of Corneal Biomechanical Parameters for Early Diagnosis of Ectasia. *Eye*, **37**, 1665-1672. <https://doi.org/10.1038/s41433-022-02218-9>
- [17] Ambrosio Jr., R., Lopes, B.T., Faria-Correia, F., *et al.* (2017) Integration of Scheimpflug-Based Corneal Tomography and Biomechanical Assessments for Enhancing Ectasia Detection. *Journal of Refractive Surgery*, **33**, 434-443. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20170426-02>
- [18] Liu, Y., Zhang, Y. and Chen, Y. (2021) Application of a Scheimpflug-Based Biomechanical Analyser and Tomography in the Early Detection of Subclinical Keratoconus in Chinese Patients. *BMC Ophthalmology*, **21**, Article No. 339. <https://doi.org/10.1186/s12886-021-02102-2>
- [19] Prevedel, R., Diz-Munoz, A., Ruocco, G. and Antonacci, G. (2019) Brillouin Microscopy: An Emerging Tool for Mechanobiology. *Nature Methods*, **16**, 969-977. <https://doi.org/10.1038/s41592-019-0543-3>
- [20] Scarcelli, G., Kim, P. and Yun, S.H. (2011) *In Vivo* Measurement of Age-Related Stiffening in the Crystalline Lens by Brillouin Optical Microscopy. *Biophysical Journal*, **101**, 1539-1545. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2011.08.008>
- [21] Scarcelli, G. and Yun, S.H. (2012) *In Vivo* Brillouin Optical Microscopy of the Human Eye. *Optics Express*, **20**, 9197-9202. <https://doi.org/10.1364/OE.20.009197>
- [22] Shao, P., Eltony, A.M., Seiler, T.G., *et al.* (2019) Spatially-Resolved Brillouin Spectroscopy Reveals Biomechanical Abnormalities in Mild to Advanced Keratoconus *In Vivo*. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 7467. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43811-5>
- [23] Eltony, A.M., Shao, P. and Yun, S.H. (2022) Measuring Mechanical Anisotropy of the Cornea with Brillouin Microscopy. *Nature Communications*, **13**, Article No. 1354. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29038-5>
- [24] Lan, G., Twa, M.D., Song, C., *et al.* (2023) *In Vivo* Corneal Elastography: A Topical Review of Challenges and Opportunities. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, **21**, 2664-2687. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2023.04.009>
- [25] Schmitt, J. (1998) OCT Elastography: Imaging Microscopic Deformation and Strain of Tissue. *Optics Express*, **3**, 199-211. <https://doi.org/10.1364/OE.3.000199>
- [26] Zaitsev, V.Y., Matveyev, A.L., Matveev, L.A., *et al.* (2021) Strain and Elasticity Imaging in Compression Optical Coherence Elastography: The Two-Decade Perspective and Recent Advances. *Journal of Biophotonics*, **14**, e202000257. <https://doi.org/10.1002/jbio.202000257>
- [27] Ferguson, T.J., Singuri, S., Jalaj, S., *et al.* (2021) Depth-Resolved Corneal Biomechanical Changes Measured *via* Optical Coherence Elastography Following Corneal Crosslinking. *Translational Vision Science & Technology*, **10**, Article 7. <https://doi.org/10.1167/tvst.10.5.7>
- [28] Nair, A., Singh, M., Aglyamov, S., *et al.* (2021) Heartbeat Optical Coherence Elastography: Corneal Biomechanics *In Vivo*. *Journal of Biomedical Optics*, **26**, Article ID: 020502. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.26.2.020502>
- [29] Zvietcovich, F., Pongchalee, P., Meemon, P., *et al.* (2019) Reverberant 3D Optical Coherence Elastography Maps the Elasticity of Individual Corneal Layers. *Nature Communications*, **10**, Article No. 4895. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12803-4>

-
- [30] Ge, G.R., Tavakol, B., Usher, D.B., *et al.* (2022) Assessing Corneal Cross-Linking with Reverberant 3D Optical Coherence Elastography. *Journal of Biomedical Optics*, **27**, Article ID: 026003.
<https://doi.org/10.1117/1.JBO.27.2.026003>
- [31] Tanter, M., Touboul, D., Gennisson, J.L., *et al.* (2009) High-Resolution Quantitative Imaging of Cornea Elasticity Using Supersonic Shear Imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **28**, 1881-1893.
<https://doi.org/10.1109/TMI.2009.2021471>
- [32] Nguyen, T.M., Aubry, J.F., Fink, M., *et al.* (2014) *In Vivo* Evidence of Porcine Cornea Anisotropy Using Supersonic Shear Wave Imaging. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, **55**, 7545-7552.
<https://doi.org/10.1167/iovs.14-15127>
- [33] Shih, C.C., Qian, X., Ma, T., *et al.* (2018) Quantitative Assessment of Thin-Layer Tissue Viscoelastic Properties Using Ultrasonic Micro-Elastography with Lamb Wave Model. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **37**, 1887-1898.
<https://doi.org/10.1109/TMI.2018.2820157>
- [34] Vakoc, B.J., Tearney, G.J. and Bouma, B.E. (2009) Statistical Properties of Phase-Decorrelation in Phase-Resolved Doppler Optical Coherence Tomography. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **28**, 814-821.
<https://doi.org/10.1109/TMI.2009.2012891>
- [35] Blackburn, B.J., Gu, S., Ford, M.R., *et al.* (2019) Noninvasive Assessment of Corneal Crosslinking with Phase-Decorrelation Optical Coherence Tomography. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, **60**, 41-51.
<https://doi.org/10.1167/iovs.18-25535>