



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**  
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE: DNS

Corso di Laurea in  
**ORTOTTICA E ASSISTENZA OFTALMOLOGICA**  
Presidente: Prof.ssa Elisabetta Pilotto

TESI DI LAUREA  
**BIOMECCANICA CORNEALE NELLE CHERATOPATIE  
ECTASICHE**

*Corneal Biomechanics in ectatic keratopathies*

**RELATORE:** Prof. Edoardo Midena

**CORRELATORE:** Dott.ssa Catia Gambato

**LAUREANDO:** Anna Morello

**MATRICOLA:** 2049345

**ANNO ACCADEMICO 2023-2024**



<b>INDICE</b>	
<b>ABSTRACT</b>	<b>5</b>
<b>ABSTRACT (ENGLISH VERSION)</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUZIONE</b>	<b>7</b>
<b>1. LA CORNEA</b>	<b>8</b>
1.1 Anatomia	8
1.2 Istologia	12
<b>2. LE CHERATOPATIE ECTASICHE</b>	<b>13</b>
2.1 Il cheratocono	16
<b>3. LA BIOMECCANICA CORNEALE</b>	<b>23</b>
3.1 Fattori che influenzano la biomeccanica	26
3.2 Tecniche ex vivo	29
3.2.1 <i>Estensimetria a strisce</i>	29
3.2.2 <i>Inflation test</i>	30
3.2.3 <i>OCT, HFU e DIC</i>	30
3.2.4 <i>Interferometria a pattern Speckle</i>	31
3.2.5 <i>Modelli biomeccanici predittivi</i>	32
3.3 Tecniche in vivo	34
3.3.1 <i>Ocular Response Analyzer</i>	36
3.3.2 <i>Corvis Scheimpflug Technology</i>	41
3.3.3 <i>Elastografia</i>	50
3.3.4 <i>Tomografia a Coerenza Ottica del Segmento Anteriore</i>	51
3.3.5 <i>Microscopia Ottica Brillouin</i>	52
3.3.6 <i>Ecografia ad alta risoluzione</i>	54
<b>MATERIALI E METODI</b>	<b>55</b>
<b>RISULTATI</b>	<b>56</b>
<b>DISCUSSIONE</b>	<b>57</b>
<b>CONCLUSIONE</b>	<b>59</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>60</b>



## ABSTRACT

**Introduzione:** la cornea presenta un profondo legame tra struttura e funzione, dove la disposizione geometrica delle fibre di collagene garantisce trasparenza ottica ed integrità meccanica. I fattori che influenzano la biomeccanica corneale sono molteplici, e modifiche ed anomalie in questo ambito possono avere effetti profondi sulla visione. In particolare, è stato dimostrato che nelle patologie ectasiche le alterazioni tomografiche sono secondarie ad un indebolimento focale che dà inizio ad uno scompenso biomeccanico.

**Scopo:** questo elaborato si propone di fornire una panoramica delle recenti conoscenze sulla biomeccanica corneale, e di discutere come queste possano essere tradotte nella pratica clinica a beneficio dei pazienti con ectasia corneale.

**Materiali e metodi:** sono state prese in considerazione 52 pubblicazioni scientifiche reperite dalla banca dati *Pubmed*. Tali contributi sono stati successivamente analizzati e comparati, insieme a due testi di riferimento.

**Risultati:** dall'analisi della letteratura è emerso che gli strumenti più affidabili ed efficaci per l'analisi biomeccanica sono l'ORA, il Corvis ST, l'ASOCT e la Microscopia Brillouin. In particolare, l'indice TBI del Corvis ST permette una diagnosi precoce e accurata delle ectasie, incrementando la sicurezza nella chirurgia refrattiva. La MB, invece, genera una mappa della rigidità corneale e, con l'implementazione del sistema BOSS, potrebbe superare i limiti tecnici attuali, favorendone un'applicazione più estesa nella pratica oftalmologica.

**Conclusioni:** in sintesi, l'analisi biomeccanica si dimostra utile per la diagnosi e il monitoraggio delle cheratopatie ectasiche, specialmente se integrata con altre tecniche diagnostiche, poiché consente di identificare precocemente condizioni di rischio. Tuttavia, la ricerca è stata finora concentrata principalmente sul cheratocono, mentre relativamente ad altre ectasie corneali i dati si mostrano scarsi. Estendere l'analisi biomeccanica ai casi di chirurgia refrattiva potrebbe inoltre ridurre l'incidenza di ectasia iatrogena post-operatoria, incrementando la sicurezza delle procedure. Con l'aumento dell'interesse clinico per la biomeccanica corneale, una maggiore diffusione degli strumenti di misurazione sarebbe auspicabile per ottimizzare la diagnosi e migliorare la qualità della cura del paziente.

## **ABSTRACT (ENGLISH VERSION)**

**Introduction:** the cornea presents a profound link between structure and function, where the geometric arrangement of collagen fibres ensures optical transparency and mechanical integrity.

There are many factors that influence corneal biomechanics, so changes and abnormalities in this area can have profound effects on vision. In particular, it has been shown that in ectatic pathologies, tomographic changes are secondary to a focal weakening that initiates a biomechanical decompensation.

**Purpose:** this paper aims to provide an overview of recent knowledge on corneal biomechanics and to discuss how this can be translated into clinical practice for the benefit of patients with corneal ectasia.

**Materials and methods:** 52 scientific publications retrieved from the Pubmed database were considered. These contributions were then analysed and compared, together with two reference texts.

**Results:** the literature analysis showed that the most reliable and effective tools for biomechanical analysis are the ORA, Corvis ST, ASOCT and Brillouin Microscopy. In particular, the TBI index of the Corvis ST allows an early and accurate diagnosis of ectasia, increasing safety in refractive surgery.

The MB, on the other hand, generates a map of corneal stiffness and, with the implementation of the BOSS system, could overcome the current technical limitations, favouring its wider application in ophthalmic practice.

**Conclusion:** in conclusion, biomechanical analysis proves to be useful for the diagnosis and monitoring of ectatic keratopathies, especially when integrated with other diagnostic techniques, as it allows early identification of risk conditions.

However, research to date has mainly focused on keratoconus, while data on other corneal ectasias are scarce. Extending biomechanical analysis to refractive surgery cases could also reduce the incidence of post-operative iatrogenic ectasia and increase the safety of the procedures.

With increasing clinical interest in corneal biomechanics, more widespread use of measuring instruments would be desirable to optimise diagnosis and improve the quality of patient care.

## INTRODUZIONE

La biomeccanica, definita come lo studio delle forze e delle loro interazioni con le strutture biologiche, è considerata un fattore chiave in numerosi disturbi oftalmici. Gli ultimi decenni hanno visto un notevole progresso tecnologico che ha permesso di evidenziare come la biomeccanica oculare giochi un ruolo significativo nei meccanismi patologici di disturbi come neuropatie del nervo ottico, ametropie, presbiopia, cataratta, patologie corneali e distacco di retina. Questo suggerisce che l'applicazione della biomeccanica potrebbe migliorare notevolmente la diagnosi e il trattamento di tali condizioni.

Uno degli ambiti di maggiore interesse è la biomeccanica corneale, che ha mostrato rilevanti applicazioni cliniche nella diagnosi precoce del cheratocono e nello screening per la chirurgia refrattiva, al fine di prevenire l'ectasia corneale iatrogena. I recenti progressi in questo campo offrono nuove opportunità per migliorare la diagnosi e il trattamento delle cheratopatie ectasiche, contribuendo alla gestione personalizzata delle malattie corneali e alla riduzione delle complicazioni post-chirurgiche.

Questo elaborato mira a fornire una revisione della letteratura sul ruolo della biomeccanica corneale, nonché una panoramica delle conoscenze più recenti in tale ambito, con particolare attenzione alla sua applicazione clinica nello screening, nella diagnosi e nella pianificazione del trattamento di pazienti con cheratopatie ectasiche. Si discutono i progressi più recenti dell'indagine biomeccanica, descrivendo lo sviluppo e le prestazioni dei nuovi indici degli strumenti disponibili in commercio, attraverso l'analisi di pubblicazioni scientifiche ed esempi clinici.

# 1. LA CORNEA

## *1.1 Anatomia*

La cornea è un tessuto connettivo trasparente e avascolare, che funge da barriera tra l'ambiente esterno e l'occhio, proteggendolo da traumi ed infiltrazioni<sup>1</sup>.

La nutrizione della cornea avviene principalmente attraverso due processi di diffusione: dall'umor acqueo posteriormente e attraverso il film lacrimale anteriormente. Per quanto riguarda la cornea periferica, invece, l'apporto di ossigeno proviene dalla circolazione limbare.

La cornea presenta una delle più elevate densità di terminazioni nervose dell'organismo, con circa 2,2 milioni di fibre nervose, il che conferisce una sensibilità circa 100 volte superiore rispetto alla congiuntiva. Le fibre nervose sensoriali, derivate dalla prima branca del nervo trigemino (V nervo cranico), penetrano nello stroma periferico profondo della cornea, in prossimità del limbus, e si dirigono anteriormente per formare un plesso subepiteliale e uno stromale più profondo<sup>2</sup>.

La cornea è una struttura complessa che, oltre ad avere un ruolo protettivo, è responsabile di circa i tre quarti del potere diottrico oculare (indicativamente tra le 40.00 e le 44.00 D).

Il suo spessore centrale è mediamente di 540 µm, per poi aumentare progressivamente verso la periferia.

La zona ottica centrale con un raggio di curvatura di circa 3 mm, e l'indice di rifrazione complessivo di 1,377.1, contribuiscono a focalizzare la luce sulla retina in modo efficiente.

La superficie anteriore ha un diametro medio di 11,5 mm in verticale e 12 mm in orizzontale, mentre quella posteriore presenta mediamente un diametro di 11 mm. La curvatura non è uniforme, poiché è più accentuata al centro e si riduce in periferia, definendo un profilo prolato, tipico di un sistema ottico asferico, che migliora la qualità visiva<sup>3</sup>.

La morfologia corneale, inoltre, permette di resistere ad occasionali insulti esterni e sopportare la pressione intraoculare (IOP) mantenendo la forma e la trasparenza.



Questa resistenza è garantita dalla sua struttura istologica, che conferisce al tessuto proprietà biomeccaniche viscoelastiche essenziali per preservarne l'integrità funzionale e ottica<sup>4</sup>. La cornea è costituita da vari strati:

1. L'epitelio è uno strato squamoso stratificato, composto da un singolo strato di cellule basali, due o tre strati di cellule definite "alari" e due strati di cellule squamose superficiali. Queste ultime sono dotate di microvilli, che facilitano l'ancoraggio della mucina e del film lacrimale. Il limbus corneo-sclerale contiene una riserva di cellule staminali corneali, fondamentali per il mantenimento della salute dell'epitelio<sup>3</sup>.

Lo spessore epiteliale varia tra i 40 e i 50  $\mu\text{m}$ , costituendo circa il 10% dello spessore totale della cornea. Le giunzioni strette tra le cellule epiteliali superficiali impediscono la penetrazione del liquido lacrimale nello stroma, bloccando anche l'ingresso di altri materiali come acqua, polvere e batteri. L'epitelio assorbe ossigeno e nutrienti e li distribuisce alla cornea, ed è ricco di terminazioni nervose, rendendolo particolarmente sensibile a sfregamenti o graffi<sup>2,5</sup>;

2. Lo strato di Bowman è uno strato composto da una matrice acellulare formata da fibre di collagene. Dopo lo stroma, è lo strato che contribuisce in maniera più significativa alla resistenza meccanica della cornea<sup>5</sup>;
3. Lo stroma rappresenta il principale elemento portante della struttura corneale, costituendo il 90% dello spessore totale del tessuto. Questo strato è significativamente più rigido degli altri strati e svolge un ruolo cruciale nel fornire forza, forma, trasparenza ed elasticità alla cornea, essendo composto da fibrille di collagene organizzate in modo regolare. Tuttavia, lo stroma non possiede capacità rigenerative, sebbene possa cicatrizzare in caso di lesioni<sup>5,3</sup>. In dettaglio, la struttura stromale è composta da lamelle sovrapposte, ciascuna contenente fibrille di collagene parallele immerse in una matrice extracellulare ricca di cheratociti, proteoglicani e glicoproteine. Alcuni studi hanno evidenziato che le fibrille di collagene

sono i principali componenti responsabili del supporto meccanico, stabilendo una chiara correlazione tra il comportamento biomeccanico della cornea e il contenuto e la distribuzione delle fibrille stromali<sup>4</sup>.

È importante sottolineare che lo stroma anteriore è più denso di quello posteriore, a causa di un numero maggiore di cheratociti e di un intreccio più fitto delle lamelle di collagene. Questa differenza tra lo stroma anteriore e quello posteriore potrebbe avere un ruolo nell'insorgenza dell'ectasia corneale, specialmente dopo interventi di chirurgia refrattiva corneale<sup>2</sup>;

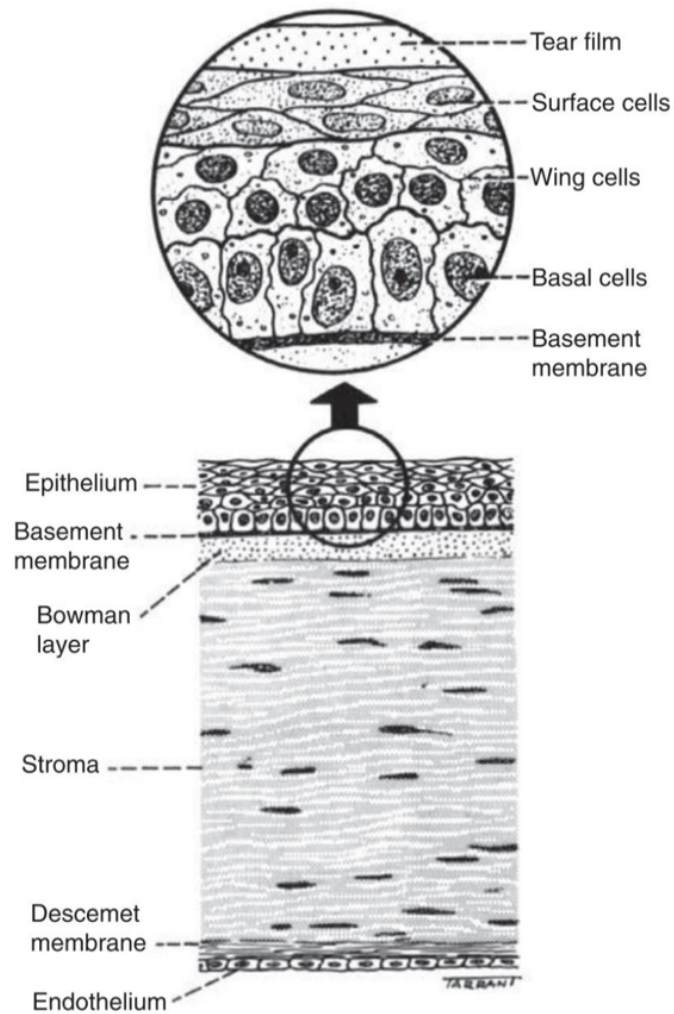
4. La membrana di Descemet è suddivisa in una parte anteriore definita "fasciata", che inizia a formarsi durante la vita fetale, e una parte posteriore "non fasciata", che continua a svilupparsi lungo tutto l'arco della vita e funge da membrana basale per l'endotelio corneale<sup>3</sup>.

È considerata una componente essenziale dell'architettura corneale, in quanto mantiene il monostrato endoteliale in posizione, contribuendo così a preservare la trasparenza della cornea. Situata immediatamente sotto lo stroma, la membrana di Descemet è composta anch'essa da fibre di collagene e rappresenta uno degli strati più rigidi della cornea, fondamentale per garantirne l'integrità e la sua funzione rifrattiva<sup>5</sup>;

5. L'endotelio si trova sulla superficie posteriore della cornea ed è costituito da un monostrato di cellule esagonali strettamente interdigrate. In seguito ad un trauma, ad un intervento chirurgico o con l'invecchiamento, si osserva una diminuzione della densità delle cellule endoteliali, e, per compensare la perdita, le cellule adiacenti iniziano ad ingrandirsi per coprire le aree danneggiate. Tuttavia, una riduzione del numero di cellule endoteliali sotto le 500 cellule/mm<sup>2</sup> può portare allo sviluppo di edema corneale, con conseguente perdita di trasparenza corneale.

L'endotelio, infatti, contribuisce al mantenimento della trasparenza regolando l'idratazione della cornea pompando via il fluido in eccesso dallo stroma<sup>2,3</sup>;

6. Nel 2013, è stata ipotizzata l'esistenza di un ulteriore strato corneale, denominato "strato di Dua", situato tra lo stroma e la membrana di Descemet. Questo strato, costituito principalmente da collagene, avrebbe uno spessore di circa 15  $\mu\text{m}$ , ma la sua esistenza è ancora oggetto di dibattito scientifico<sup>3</sup>.



*Figura 1. Anatomia della cornea<sup>3</sup>*

## ***1.2 Istologia***

La cornea vanta uno dei rapporti più espliciti in natura tra struttura e funzione. La relazione tra la morfologia della cornea e la qualità dell'immagine proiettata sulla retina è fondamentale in ambiti come la chirurgia cheratorefrattiva, e gioca un ruolo cruciale nella compromissione visiva associata a patologie come le cheratopatie ectasiche. La geometria corneale è, a sua volta, il prodotto dei suoi elementi costitutivi, delle loro proprietà meccaniche e di una serie di processi biologici che ne regolano la manutenzione e la riparazione. La normale struttura della cornea garantisce la proprietà ottica della trasparenza, fornendo al contempo l'integrità meccanica necessaria a mantenere la curvatura anteriore e a preservare l'equilibrio tra rigidità, forza, estensibilità e resistenza, consentendo al tessuto corneale di sopportare le forze interne ed esterne che lo sollecitano continuamente minacciandone l'integrità. Qualsiasi alterazione di tale equilibrio strutturale ha conseguenze dirette sulla funzione visiva<sup>6,7</sup>.

La trasparenza e la resistenza della cornea derivano dalla disposizione altamente organizzata della matrice extracellulare stromale. Essa è composta da acqua per circa il 78%, e da centinaia di fibrille di collagene di tipo 1 disposte parallelamente all'interno di lamelle. Lo strato di Bowman e la sua condensazione anteriore, lo strato di Bowman, sono i principali strati composti da collagene della cornea e forniscono la maggior parte della resistenza del tessuto. Le lamelle sono altamente intrecciate e orientate in modo casuale nello stroma anteriore, mentre sono più organizzate nello stroma posteriore, conferendo alla cornea la capacità di resistere alla trazione<sup>6,8</sup>.

La rigidità dello stroma anteriore in particolare sembra essere importante per il mantenimento della curvatura corneale. La cornea è forte in tensione, cioè è difficile da allungare, perché il collagene è un materiale resistente allo stiramento e ha un'elevata capacità di assorbire energia attraverso l'attrito viscoso grazie alla sua matrice di proteoglicani, che rende lo stroma simile ad un gel. Esistono malattie corneali, come il cheratocono, e procedure di chirurgia refrattiva che possono modificare le proprietà meccaniche e ottiche della cornea. Pertanto, è necessario comprendere e determinare le conseguenze di questi cambiamenti nella forma della cornea, ottenendo così una migliore comprensione del suo

comportamento e, di conseguenza, migliorando l'efficacia e la sicurezza di diverse procedure oculari o tecniche di chirurgia refrattiva<sup>1</sup>.

## **2. LE CHERATOPATIE ECTASICHE**

Le malattie ectasiche corneali comprendono un gruppo di patologie caratterizzate da un progressivo assottigliamento ed un successivo rigonfiamento della cornea.

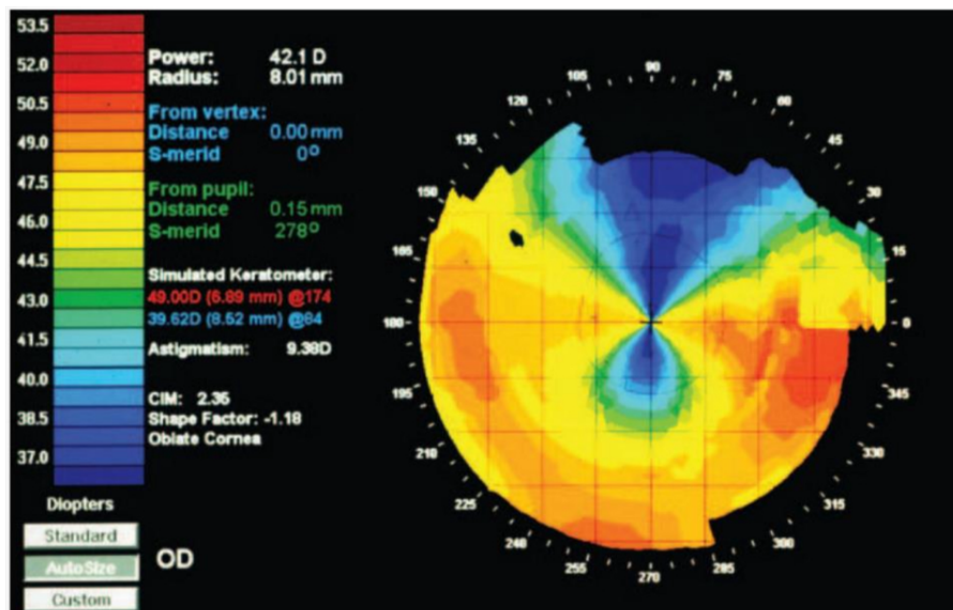
Sebbene siano stati identificati diversi fenotipi, tra cui il cheratoglobolo, la degenerazione marginale pellucida (PMD) e il cheratocono (KC), quest'ultimo rappresenta la forma clinica più comunemente descritta. Tuttavia, non è ancora del tutto chiaro se il cheratoglobolo e la PMD siano varianti fenotipiche del KC o se costituiscano entità patologiche distinte.

L'ectasia corneale progressiva iatrogena è stata documentata anche in seguito a diverse procedure di chirurgia refrattiva corneale, rendendo lo screening preoperatorio per i pazienti a rischio di progressione dell'ectasia un aspetto di fondamentale importanza. Questo approccio è essenziale per ridurre l'incidenza di complicazioni post-operatorie associate alla chirurgia refrattiva<sup>8</sup>.

Di seguito, sono descritte le principali cheratopatie ectasiche, ad eccezione del cheratocono che verrà trattato in una sezione dedicata:

- La degenerazione marginale pellucida (PMD), descritta per la prima volta nel 1957, è una rara patologia corneale degenerativa non infiammatoria, solitamente non ereditaria e di natura bilaterale, con eziologia sconosciuta. Sebbene la PMD sia prevalentemente idiopatica, sono stati osservati casi scatenanti in pazienti sottoposti ad interventi di cheratomileusi laser in situ (LASIK). Il pattern topografico è descritto come "a farfalla", con un grave astigmatismo contro regola e un diffuso irripidimento della cornea inferiore. Questo modello descrive la caratteristica banda stretta di assottigliamento corneale periferico, priva di infiammazione, situata in prossimità del limbus ma con la conservazione di un'area di 1-2 mm di tessuto corneale integro. La PMD viene generalmente diagnosticata in

soggetti tra i 20 e i 40 anni, e la prevalenza tra uomini e donne è equivalente. La principale manifestazione clinica è un astigmatismo elevato e irregolare, che comporta una significativa riduzione della capacità visiva. A differenza di altre patologie corneali, la PMD non è associata a vascolarizzazione o a depositi lipidici, anche se è stata osservata la presenza di una cicatrice stromale posteriore nell'area assottigliata. Dal punto di vista istopatologico, si osserva un assottigliamento dello stroma con interruzione focale dello strato di Bowman. La PMD viene gestita inizialmente con occhiali e lenti a contatto. Le opzioni chirurgiche includono la cheratoplastica perforante eccentrica, la cheratoplastica lamellare e la resezione a cuneo del tessuto malato. Inoltre, si può fare uso di innesti lamellari, e, in alcuni casi selezionati, è possibile considerare il cross-linking corneale per stabilizzare la progressione della malattia<sup>2,3,8,9</sup>.



*Figura 2. Mappa topografica che mostra il tipico pattern “a farfalla” della PMD<sup>2</sup>*

- Il cheratoglobolo è una condizione estremamente rara, bilaterale e non infiammatoria, solitamente congenita. In genere, non presenta caratteri ereditari. È caratterizzato da una cornea globosa, con una camera anteriore profonda ed un leggero aumento del diametro corneale. I pazienti affetti da cheratoglobolo mostrano un assottigliamento corneale diffuso che peggiora verso la periferia, accompagnato da una protrusione globulare della cornea. Conseguentemente, si registrano irregolarità topografiche e una maggiore fragilità strutturale dovuta all'assottigliamento estremo, la quale può portare alla rottura della membrana di Descemet. Questa condizione può essere dovuta ad un difetto nella sintesi del collagene e, all'esame istopatologico, si osservano uno strato di Bowman assente o frammentato, uno stroma assottigliato ma con organizzazione lamellare relativamente normale e una membrana di Descemet sottile. Dal punto di vista clinico, le lenti a contatto, soprattutto quelle sclerali, rappresentano un'opzione efficace per la gestione dell'ectasia, migliorando l'acuità visiva e proteggendo la cornea. Qualora l'uso delle lenti a contatto fosse insoddisfacente, i segmenti ad anello intrastromali e il cross-linking possono essere una valida alternativa<sup>2,3,8</sup>.
- L'ectasia iatrogena è una condizione caratterizzata da assottigliamento e protrusione della cornea indotti da interventi di chirurgia refrattiva laser. I tassi di incidenza dell'ectasia post-chirurgica variano a seconda del tipo di procedura: 20 casi su 100.000 occhi per la cheratectomia fotorefrattiva (PRK), 90 su 100.000 per la cheratomileusi laser in situ (LASIK) e 11 su 100.000 occhi per la Small Incision Lenticule Extraction (SMILE). Tra i fattori di rischio noti figurano un letto stromale residuo postoperatorio troppo sottile, un lembo corneale eccessivamente spesso o un cheratocono subclinico non diagnosticato prima dell'intervento. Le opzioni terapeutiche comprendono l'uso di lenti a contatto, il cross-linking corneale, l'impianto di segmenti anulari intracorneali, e in casi più gravi, cheratoplastica penetrante o lamellare. Studi preliminari stanno valutando anche l'efficacia dell'impianto di lenticoli corneali<sup>10</sup>.

- La degenerazione marginale di Terrien (TMD), descritta per la prima volta nel 1900, è una patologia oculare rara caratterizzata da un assottigliamento periferico della cornea periferica. Colpisce prevalentemente individui di sesso maschile di età media e determina una significativa riduzione dell'acuità visiva, principalmente dovuta ad un incremento dell'astigmatismo corneale. Sebbene l'eziologia rimanga incerta, le ipotesi sono rivolte a possibili origini degenerative ed infiammatorie. Le manifestazioni cliniche della TMD includono l'assottigliamento della cornea periferica associato alla formazione di solchi, la vascolarizzazione superficiale radiale con alcune tortuosità e, in alcuni casi, un aspetto circonfrenziale, dell'area assottigliata. Si osservano inoltre depositi lipidici lungo il bordo anteriore dell'area interessata. Le alterazioni istologiche più evidenti si riscontrano nello stroma corneale, con un epitelio generalmente integro, alcune irregolarità nello strato di Bowman e una degenerazione fibrillare accompagnata da infiltrazione lipidica delle fibre di collagene dello stroma<sup>11</sup>.

### ***2.1 Il cheratocono***

L'ectasia corneale più studiata è il cheratocono (KC). La prima descrizione dettagliata della patologia fu fornita da John Nottingham nel 1854, quando lo descrisse la condizione di "cornea conica". Da allora, la comprensione di questa malattia si è notevolmente ampliata<sup>12</sup>.

Si tratta di una patologia non infiammatoria, anche se recenti studi hanno iniziato ad indicare la sua possibile associazione con processi infiammatori, in cui il progressivo assottigliamento stromale e l'aumento della curvatura conferiscono una forma conica alla cornea. È tipicamente un disturbo bilaterale, sebbene possa manifestarsi in modo asimmetrico con uno degli occhi maggiormente colpito<sup>13-15</sup>.

L'assottigliamento apicale con protrusione o incurvamento anteriore della cornea paracentrale o medio-periferica inferiore, peggiora con la progressione, così come il grado di astigmatismo irregolare<sup>2</sup>.

I cambiamenti associati allo sviluppo del KC non si limitano alle alterazioni anatomiche e morfologiche della cornea; la malattia è anche associata ad una



diminuzione della qualità ottica e della capacità visiva, derivante dall'aumento delle aberrazioni oculari e da una perdita di trasparenza corneale nei casi più gravi, che può influire sulla qualità della vita<sup>16</sup>.

L'insorgenza avviene generalmente durante l'adolescenza e continua a progredire fino alla terza o quarta decade di vita. L'evoluzione sembra essere più rapida negli uomini, anche se le donne riportano un impatto maggiore sulla qualità della vita. Nei bambini la patologia tende ad avere un decorso più aggressivo rispetto agli adulti<sup>12,15</sup>.

Sebbene non sia comunemente osservato un modello ereditario, sono state riportate storie familiari positive nel 6-8% dei casi. La prevalenza della patologia varia notevolmente a livello globale, con tassi di incidenza che oscillano tra 1.5 e 25 casi per 100 mila persone l'anno. Gli studi epidemiologici recenti mostrano tassi più elevati rispetto a quelli riportati in passato, probabilmente a causa dell'uso diffuso di tecnologie avanzate per la diagnosi<sup>2,13</sup>.

Il KC è una condizione che coinvolge molti fattori diversi, tra cui quelli biochimici, genetici e ambientali. La familiarità, l'eczema, l'asma, l'uso di lenti a contatto, la chirurgia refrattiva in pazienti con cornea sottile prima dell'intervento e lo sfregamento degli occhi sono stati identificati come fattori di rischio che possono contribuire al suo sviluppo. Inoltre, è comunemente osservato in pazienti con sindrome di Down e altre condizioni associate a ritardi nello sviluppo, nonché in pazienti con ipovisione e pazienti con anomalie del collagene che provocano iperelasticità delle articolazioni<sup>2,8,13</sup>.

Le alterazioni istopatologiche nel KC coinvolgono principalmente l'epitelio corneale e lo stroma: è stato osservato un assottigliamento causato da una significativa riduzione della densità cellulare nell'epitelio e nell'innervazione corneale, accompagnata da un aumento della visibilità dei nervi corneali<sup>13</sup>. Inoltre, sono rilevabili la frammentazione o rottura della membrana di Bowman, pieghe o rotture della membrana di Descemet, deposizione di ferro nell'epitelio alla base del cono e una quantità variabile di cicatrici apicali<sup>2</sup>.

I segni clinici più comuni, riscontrati in oltre il 50% dei pazienti includono: protrusione e assottigliamento corneale, anello di Fleischer (anello di colore marrone che si trova alla base del cono), scissoring del riflesso luminoso alla retinoscopia comunemente associato ad astigmatismo irregolare e fibre nervose corneali prominenti. Tuttavia, l'andamento di questi segni e la loro correlazione con la gravità della malattia sono variabili<sup>2,15</sup>.

Altri segni comunemente associati al KC sono le strie di Vogt (linee sottili e parallele nello stroma posteriore all'apice del cono) e, talvolta, delle cicatrici apicali, legate all'uso di lenti a contatto o ad una precedente idrope corneale, nonché un edema corneale improvviso causato dalla rottura della membrana di Descemet, che si manifesta generalmente nelle fasi avanzate della malattia<sup>2</sup>.

Nelle fasi iniziali, i sintomi del KC possono imitare quelli di semplici errori di rifrazione e, se si raggiunge un'acuità visiva corretta di 10/10 senza evidenti segni clinici, l'individuazione della malattia è improbabile, a meno che non si esegua l'imaging corneale. L'imaging è dunque necessario per determinare se le alterazioni ectasiche siano stabili o progressive, o se il KC subclinico o sospetto sia progredito e rischi di diventare sintomatico. È inoltre utile per la stadiazione della malattia<sup>2,16</sup>.

La diagnosi di KC inizia con una valutazione clinica che tiene conto della variabilità dei sintomi visivi in base alla fase della malattia.

Le tecniche di imaging maggiormente utilizzate per fare diagnosi di cheratocono sono:

- La topografia corneale: permette di generare mappe della superficie corneale;
- La tomografia corneale 3D: ha migliorato la valutazione della superficie anteriore e di quella posteriore;
- La microscopia confocale: fornisce immagini dei diversi strati corneali, mettendo in luce l'eventuale riduzione della densità delle cellule epiteliali e dei cheratociti stromali;
- L'OCT del segmento anteriore: utilizzato per mappare lo spessore dell'epitelio corneale;

- La biometria oculare: occhi con KC avanzato presentano una maggiore profondità della camera anteriore;
- Genetica: è stata identificata una significativa eterogeneità genica, con almeno 17 loci genomici associati a KC e modelli di ereditarietà sia autosomici dominanti che recessivi;
- La valutazione biomeccanica della cornea: è stato riconosciuto che le malattie corneali ectasiche sono correlate ad anomalie nelle proprietà biomeccaniche della cornea<sup>2,13,17</sup>.

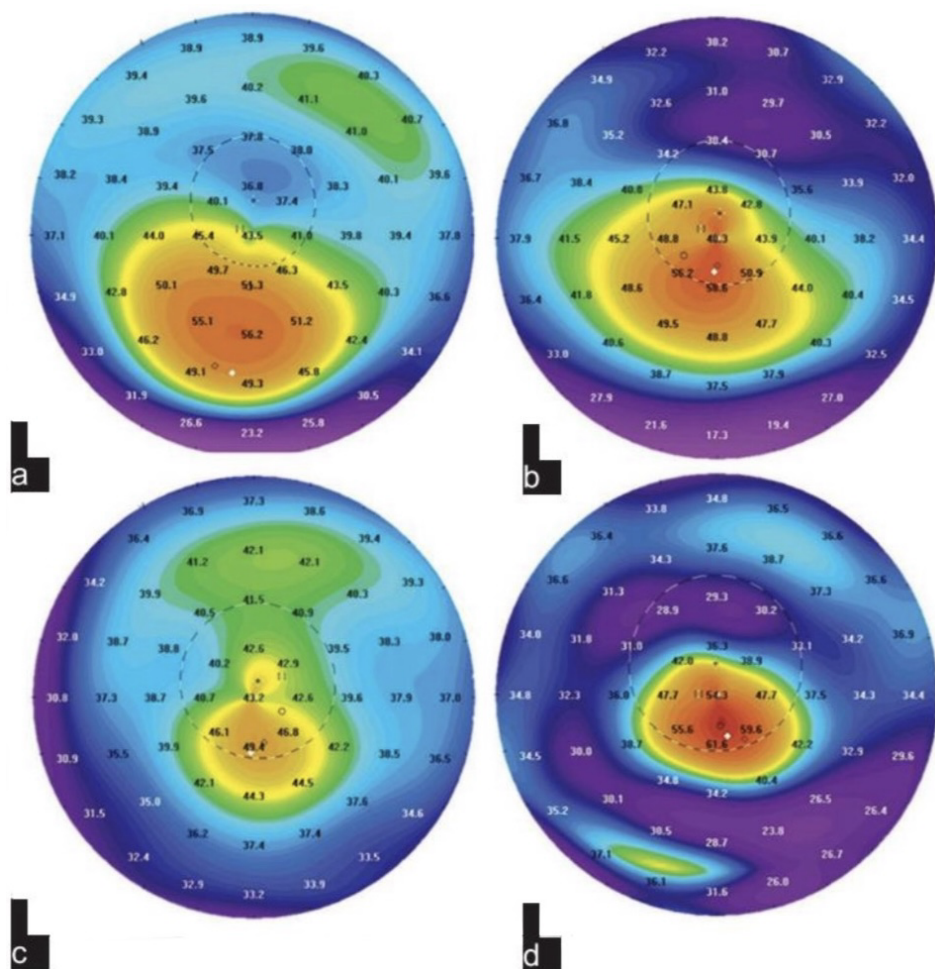


Figura 3. Fenotipi cheratotopografici del cheratocono: (a) zona di protrusione nella parte temporale inferiore della cornea, (b) e (c) astigmatismo irregolare, (d) modello di cheratocono centrale<sup>18</sup>.

Nelle fasi iniziali della patologia, tuttavia, i pazienti possono presentare un'acuità visiva normale e un aspetto corneale privo di anomalie all'esame con la lampada a fessura. In questi casi, la diagnosi si basa su una valutazione approfondita delle immagini topografiche e tomografiche, in grado di rilevare sottili variazioni nello spessore corneale che consentono un'individuazione accurata della patologia, facilitando una gestione tempestiva del paziente. Uno dei dispositivi di imaging più diffusi per la topografia e la tomografia corneale è Pentacam HR (Oculus, Optigeräte GmbH, Wetzlar, Germania). Lo studio di Heidari Z. et al. (2021) ha analizzato la capacità diagnostiche degli indici topografici e tomografici di Pentacam rispetto ad altri strumenti, evidenziando una sensibilità del 99.2% e una specificità del 100% nel rilevare il KC. Ciò dimostra come l'analisi topografica e tomografica della cornea sia un elemento di fondamentale importanza per la diagnosi, ma anche per la stadiazione, della patologia<sup>19</sup>.

Infatti, la gravità del KC è classificata in base a segni clinici e indici specifici rilevabili con gli strumenti di imaging. Le diverse fasi della condizione sono state descritte utilizzando i seguenti termini:

- Cheratocono preclinico: utilizzato per descrivere la forma più precoce della condizione in cui sono assenti i cambiamenti topografici e la visione può ancora essere corretta con gli occhiali<sup>15</sup>;
- Cheratocono a forme fruste (FFKC) è solitamente definito come un occhio con topografia normale e diagnosi di confermato nell'altro occhio<sup>20</sup>;
- Cheratocono subclinico (SKC): si riferisce tipicamente ad un occhio con segni topografici sospetti o confermati di cheratocono, con reperti corneali alla lampada a fessura normali e diagnosi di cheratocono nell'occhio controlaterale<sup>16</sup>;
- Cheratocono clinico: è caratterizzato dai reperti diagnostici già citati.

Uno studio di Huo Y. et al. (2023) ha evidenziato come il SKC è probabilmente causato da un deterioramento della biomeccanica nel FFKC: ciò suggerisce che il cambiamento biomeccanico probabilmente precede il cambiamento morfologico nell'ectasia<sup>20</sup>.

I sistemi di classificazione più comunemente utilizzati sono basati sui cambiamenti morfologici, sui valori cheratometrici e sull'evoluzione della malattia. Il sistema di classificazione di Belin ABCD considera 4 variabili: il raggio corneale anteriore e posteriore (A), la curvatura della zona centrale (B), la pachimetria più sottile (C) e l'acuità visiva corretta per la distanza (D). Questo sistema di classificazione è stato incluso anche nel sistema Pentacam, rendendolo tra i più utilizzati <sup>16</sup>.

Il trattamento del KC varia a seconda della gravità e della progressione della patologia. In genere, i casi lievi vengono trattati con gli occhiali, quelli moderati con le lenti a contatto, mentre i casi più gravi possono richiedere degli interventi chirurgici <sup>16</sup>.

Le opzioni per le lenti a contatto includono: lenti morbide, rigide, ibride e lenti con sistema piggyback (una lente rigida sopra una morbida). Nei casi più avanzati di KC, dove l'astigmatismo irregolare e le aberrazioni di ordine superiore compromettono gravemente la visione, occhiali e lenti a contatto non sono più efficaci, in quanto non impediscono la progressione della patologia <sup>2</sup>.

Negli ultimi due decenni, le opzioni terapeutiche per il trattamento del KC si sono evolute significativamente. Fino a poco tempo fa, l'unica soluzione chirurgica era la cheratoplastica perforante (PKP), che comporta la rimozione completa della cornea e la sua sostituzione con la cornea di un donatore.

Recentemente, è stata sviluppata come alternativa la cheratoplastica lamellare profonda (DALK), che preserva la membrana di Descemet e l'endotelio corneale, con un rischio ridotto di rigetto <sup>21</sup>.

Altre opzioni chirurgiche includono la cheratectomia fotorefrattiva (PRK), utile per ridurre le aberrazioni e migliorare l'acuità visiva nei casi iniziali e l'impianto di segmenti ad anello intra-corneali (ICRS), che rimodellano la cornea per migliorare la visione. Infatti, gli impianti ICRS vengono inseriti nello stroma attraverso un'incisione nella regione periferica della cornea, con l'obiettivo di ridurre l'astigmatismo asimmetrico e la convessità del cono. Sebbene gli studi non abbiano riscontrato differenze statisticamente significative nei parametri

biomeccanici in seguito all'impianto degli ICRS, si ipotizza che la presenza di questi elementi rigidi nello stroma possa influenzare il comportamento biomeccanico della cornea. Tale intervento è mirato a migliorare la forma della cornea e, allo stesso tempo, a rallentare o arrestare la progressione del cono, offrendo così una stabilizzazione strutturale che può favorire un esito visivo migliore per il paziente<sup>21,22</sup>.

Infine, il cross-linking del collagene (CXL) è un'innovazione che prevede l'immersione dell'epitelio corneale e dello stroma in riboflavina e l'irradiazione con luce ultravioletta UVA. Questa reazione chimica rafforza i legami tra le fibre di collagene all'interno dello stroma, aumentando la rigidità e la resistenza del tessuto corneale<sup>13</sup>. In particolare, irrigidendo la cornea umana di oltre il 300% rispetto allo stato iniziale, il CXL determina un significativo incremento a lungo termine della rigidità biomeccanica della cornea. L'effetto principale del trattamento si concentra nei 300µm anteriori dello stroma corneale, dove il CXL stimola la formazione di polimeri di collagene ad alto peso molecolare, favorendo un aumento della stabilità clinica del tessuto. Inoltre, il CXL induce un incremento del diametro delle fibre di collagene nello stroma corneale anteriore del 12.2%, contribuendo ad una maggiore resistenza strutturale.

Questo processo si traduce in una stabilizzazione complessiva della cornea, mirata a bloccare la progressione del KC e a prevenire ulteriori deformazioni della superficie corneale, garantendo un miglioramento delle condizioni biomeccaniche della cornea affetta<sup>23</sup>.

Una diagnosi tardiva di KC può rendere inefficaci opzioni terapeutiche come occhiali, lenti a contatto, cross-linking del collagene e ICRS, poiché non avrebbero più effetto nel rallentare la progressione della malattia.

Nei casi avanzati, il KC spesso provoca la cicatrizzazione della cornea, rendendo il trapianto l'unica opzione di gestione. Pertanto, individuare un metodo affidabile e ripetibile per il rilevamento precoce delle alterazioni corneali consente una gestione tempestiva della patologia, riducendo la necessità di interventi chirurgici complessi come il trapianto di cornea<sup>15</sup>.

### 3. LA BIOMECCANICA CORNEALE

La biomeccanica corneale è un campo in espansione, ed è proprio negli ultimi anni che ha suscitato particolare interesse in quanto studia la relazione tra forze e funzioni negli organismi viventi ed è di fondamentale importanza nella comprensione di diversi disturbi oftalmici. Le ricerche recenti in oftalmologia, infatti, hanno evidenziato come la biomeccanica oculare possa spiegare, almeno in parte, i meccanismi sottesi a vari disturbi visivi. Essa analizza le origini e gli effetti delle forze a livello molecolare, cellulare, tissutale, d'organo e dell'intero organismo, arricchendo la comprensione della fisiologia e fisiopatologia umana<sup>6,8</sup>.

L'obiettivo principale dei modelli biomeccanici è fornire una descrizione quantitativa della risposta di un materiale biologico a un carico, utilizzando equazioni matematiche che collegano diversi parametri di input e output. La validità di tali modelli dipende dall'integrazione di parametri anatomico-fisiologici pertinenti, consentendo la simulazione di condizioni patologiche attraverso la modifica di variabili di interesse<sup>24</sup>. Lo studio della biomeccanica ha come fine ultimo la previsione degli esiti derivanti da interventi chirurgici o terapie, e contribuisce allo sviluppo di strategie cliniche personalizzate per la gestione, la diagnosi, la prognosi e il trattamento delle patologie correlate<sup>1</sup>.

La caratterizzazione biomeccanica della cornea è essenziale per identificare con precisione il rischio di sviluppare patologie oculari, come ectasie e altre malattie corneali. L'integrazione di simulazioni strutturali consente lo sviluppo di protocolli terapeutici personalizzati, migliorando l'efficacia dei trattamenti in base alle caratteristiche biomeccaniche specifiche del paziente<sup>6</sup>.

La cornea, come già osservato, ha una stretta correlazione tra la sua struttura e la funzione; in particolare, la morfologia corneale è un elemento cruciale per la rifrazione oculare ed è strettamente legata alle sue proprietà biomeccaniche. Infatti, deve essere sufficientemente morbida da espandersi in una semisfera asferica e, al contempo, abbastanza rigida da mantenere questa forma e resistere alla pressione intraoculare (IOP)<sup>25</sup>.

La risposta elastica di un materiale è attribuita alla deformazione istantanea e reversibile sotto ad un carico esterno. Il modulo di Young (o modulo di elasticità) della cornea è un parametro che quantifica la relazione tra stress (forza applicata su un'area) e deformazione di un materiale elastico. Per la cornea, il modulo di Young varia da 0,1 a 57 MPa; un valore più alto corrisponde ad un tessuto più rigido e meno soggetto a deformazione. Tuttavia, alcuni materiali presentano una deformazione e un recupero gradualmente quando sono sottoposti a carico e scarico, e ciò dipende dalla velocità con cui il carico viene applicato o rimosso<sup>5</sup>. Questo comportamento, noto come viscoelasticità, è caratteristico anche della cornea, il che implica che il suo comportamento biomeccanico varia a seconda che sia sottoposta a carico o scarico.

Il comportamento viscoelastico del tessuto corneale può essere quantificato in termini di isteresi, proprietà che deriva principalmente dall'organizzazione delle lamelle di collagene nello stroma corneale. Qualsiasi fattore che alteri questa struttura, come traumi, patologie o interventi chirurgici, può quindi influenzare in modo significativo le proprietà biomeccaniche della cornea<sup>26,27</sup>.

Roberts C. et al. (2014) per primi hanno ipotizzato che le prime alterazioni nel cheratocono si verificano proprio a livello delle proprietà biomeccaniche, e che in particolare il primo cambiamento biomeccanico non sia globale, ma piuttosto focale. Pertanto, una valutazione biomeccanica complessiva potrebbe non essere sufficiente a caratterizzare adeguatamente una patologia asimmetrica come il KC. Nell'articolo sopra citato viene descritto per la prima volta il ciclo di scompenso biomeccanico che porta all'ectasia corneale. In particolare, viene osservato che le variazioni nella geometria della cornea influenzano la distribuzione delle sollecitazioni, e che le regioni più sottili e piatte tendono a subire sollecitazioni maggiori rispetto alle aree più spesse e curve.

Con l'assottigliamento della cornea, la distribuzione delle sollecitazioni diventa più irregolare, provocando una deformazione maggiore nella regione più debole, che si curva ulteriormente per ridurre le sollecitazioni locali. Questo processo porta a un ulteriore assottigliamento e deformazione, instaurando un ciclo continuo di scompensi biomeccanici che accelera la progressione della malattia.



Le cause di questo indebolimento focale della cornea possono essere molteplici e complesse. Una possibilità è che le alterazioni patologiche del tessuto siano innescate in specifiche aree della cornea a causa di una predisposizione genetica. In tal caso, i fattori ereditari influenzerebbero la vulnerabilità di determinate regioni corneali, rendendole più suscettibili all'indebolimento. Un'altra ipotesi è che i fattori ambientali, come ad esempio lo sfregamento degli occhi o l'esposizione a irritanti, possano scatenare un'espressione fenotipica anomala in soggetti con una predisposizione genetica preesistente<sup>17</sup>.

Più recentemente, è stato ipotizzato che un'elevazione anomala della superficie corneale posteriore possa costituire uno dei primi segni di alterazione ectasica, rappresentando un indicatore precoce nella diagnosi differenziale tra cornee cheratoconiche e cornee normali. Tuttavia, i soli valori di elevazione anomala (definiti in base a valori superiori a 12µm sulla mappa di elevazione anteriore e 15µm sulla mappa di elevazione posteriore) non sono sufficienti per determinare la diagnosi o la stadiazione del cheratocono. Nello studio di Sedaghat M. et al. (2021) è stato osservato che i pazienti con un'elevazione anomala limitata alla superficie corneale posteriore presentavano cornee più rigide dal punto di vista biomeccanico. Inoltre, i dati morfologici ottenuti da Pentacam (Oculus Optikgerate GmbH, Germany) hanno mostrato come i pazienti che presentavano un'elevazione anomala di entrambe le superfici corneali avessero delle cornee più sottili e caratterizzate da una curvatura più accentuata. Questi risultati indicano che i primi segni di ectasia compaiono inizialmente sulla superficie corneale posteriore prima, mentre l'epitelio può attenuare le irregolarità della superficie anteriore. È solo con il progredire della malattia che i cambiamenti stromali anteriori superano la capacità dell'epitelio di compensare l'anomalia, determinando l'elevazione anche della superficie anteriore.

Questo studio, dunque, fornisce evidenze aggiuntive a sostegno dell'ipotesi che gli stadi più precoci del cheratocono siano caratterizzati da proprietà corneali migliori rispetto agli stadi più avanzati, coerentemente con un ciclo di indebolimento progressivo<sup>28</sup>.

Attualmente, la comprensione dei principi biomeccanici fondamentali è stata applicata in diverse condizioni cliniche, tra cui la correzione delle misurazioni della pressione intraoculare, la pianificazione e il monitoraggio dei trattamenti di CXL, e nella chirurgia cheratorefrattiva elettiva. In particolare, nell'ambito della chirurgia refrattiva, l'analisi delle proprietà biomeccaniche della cornea ha assunto un'importanza cruciale nel processo di screening, al fine di identificare i pazienti a maggior rischio di sviluppare ectasia iatrogena dopo la correzione laser della refrazione<sup>29</sup>.

L'indagine della biomeccanica corneale nel KC e in altre malattie ectasiche si svolge in diverse fasi, tra cui lo screening della suscettibilità all'ectasia, la conferma diagnostica e la stadiazione della malattia, nonché la caratterizzazione clinica. Più recentemente, i ricercatori hanno scoperto che l'integrazione di dati biomeccanici e tomografici attraverso algoritmi di intelligenza artificiale aiuta a chiarire l'eziologia della KC e delle malattie ectasiche della cornea, il che potrebbe aprire la porta a trattamenti medici individualizzati o personalizzati nel prossimo futuro<sup>30</sup>.

### ***3.1 Fattori che influenzano la biomeccanica corneale***

I parametri che regolano il comportamento biomeccanico della cornea sono i seguenti:

- Componenti della matrice extracellulare: i glicosaminoglicani (GAG) e i proteoglicani (PG) sono elementi fondamentali per l'organizzazione della matrice extracellulare della cornea e la sua trasparenza. Alcuni studi suggeriscono che ci siano due tipi di PG: il primo che regola il diametro delle fibrille di collagene e il secondo che controlla la spaziatura interfibrillare e l'adesione tra le lamelle. Inoltre, è stato osservato che le proteine nucleari dei PG possono modulare la fibrillogenasi del collagene. Se la quantità di PG del primo tipo è significativamente ridotta o assente, la robustezza della cornea può essere compromessa facilitando l'insorgenza di ectasie corneali<sup>25</sup>;

- Organizzazione delle lamelle di collagene: le fibre di collagene sono orientate ortogonalmente nella regione centrale e circonferenzialmente verso la periferia. Ci sono inoltre differenze significative nell'intreccio delle fibre anche tra cornea anteriore, dove l'intreccio è maggiore, e quella posteriore. Questa proprietà è essenziale per mantenere la trasparenza e la struttura corneale; in patologie ectasiche degenerative come il KC, l'organizzazione del collagene risulta alterata<sup>25</sup>;
- Idratazione: più il tessuto corneale è idratato, più il suo modulo elastico è basso<sup>25</sup>;
- Strati corneali: a causa del diverso orientamento e densità delle fibre di collagene, ogni strato della cornea contribuisce in modo differente alla sua resistenza biomeccanica complessiva. Sebbene epitelio ed endotelio non offrano un contributo diretto alla rigidità corneale, influenzano indirettamente la biomeccanica regolando l'idratazione della cornea stessa. La membrana di Bowman e lo stroma, invece, sono gli strati che maggiormente definiscono le proprietà biomeccaniche della cornea, grazie alla loro elevata resistenza meccanica<sup>25</sup>;
- Malattie associate: diverse malattie sistemiche sono note per alterare la rigidità corneale. Ad esempio, i pazienti affetti da diabete mellito mostrano un aumento del fattore di resistenza oculare. Inoltre, il diabete sembra ridurre il tasso di incidenza e la gravità di malattie ectasiche progressive, come il KC. Condizioni come la Sindrome di Down, l'amaurosi congenita di Leber e l'osteogenesi imperfetta sono associate ad una predisposizione per KC<sup>25</sup>;
- Fluttuazioni ormonali: l'aumento degli estrogeni nella gravidanza e livelli patologicamente ridotti di ormoni tiroidei sono stati associati ad una diminuzione della resistenza corneale e all'insorgenza o alla progressione di ectasie corneali<sup>25</sup>;

- Fattori ambientali: lo sfregamento degli occhi è noto per essere associato allo sviluppo del KC, mentre fattori come fumo hanno un effetto opposto, irrigidendo il tessuto corneale. Anche l'utilizzo delle lenti a contatto a lungo termine può avere un impatto sulla biomeccanica, causando deformazioni o irregolarità nella superficie della cornea<sup>5,25</sup>;
- Età: con l'invecchiamento fisiologico si osserva un aumento della rigidità corneale e una diminuzione del comportamento viscoelastico. Le analisi microstrutturali dello stroma hanno rivelato un incremento nel numero di fibrille di collagene e nella densità dei legami incrociati tra le fibrille. Al contrario, la giovane età è stata identificata come un fattore di rischio per lo sviluppo di ectasie, poiché la cornea risulta essere meno resistente<sup>4,5</sup>;
- Spessore corneale centrale: è un parametro significativo per la stima della rigidità corneale ed è strettamente correlato alla biomeccanica oculare. Uno spessore corneale maggiore è associato ad una maggiore rigidità della cornea e ad una migliore sua capacità di assorbire e dissipare l'energia. Per questo, cornee più spesse tendono a mostrare resistenza e viscoelasticità più elevate<sup>5</sup>.

Negli ultimi 20 anni si sono compiuti notevoli progressi tecnologici che hanno migliorato significativamente la comprensione della biomeccanica degli occhi sani e di quelli patologici. Prima del 2005, la ricerca in questo ambito era principalmente basata su studi *ex vivo* di cornee umane, su modelli animali o su simulazioni al computer. Sebbene queste indagini abbiano fornito preziose informazioni per le ricerche successive, la trasposizione alla clinica con un impatto significativo sulla cura diretta dei pazienti era piuttosto limitata. Un punto di svolta è stato lo sviluppo di dispositivi clinici in grado di misurare rapidamente la risposta biomeccanica in pazienti *in vivo*. Il problema è stato poi quello di interpretare i dati acquisiti, difficile a causa della natura complessa delle misurazioni<sup>31</sup>.

Attualmente, dunque, sono state sviluppate e applicate diverse tecniche nel tentativo di quantificare le proprietà biomeccaniche della cornea. Queste si suddividono principalmente in due categorie: test distruttivi eseguiti *ex vivo* e test non distruttivi effettuati *in vivo*<sup>5</sup>.

### **3.2 Tecniche ex vivo**

Fino ad oggi, gran parte delle informazioni quantitative sulle proprietà meccaniche della cornea proviene da studi di laboratorio, in cui si esegue l'isolamento della cornea *ex vivo*, e la si sottopone a deformazioni in un ambiente con stress controllato e umidità costante. Il tessuto può essere sottoposto a diversi schemi di carico, ma, nonostante l'utilizzo di cornee intatte, non è possibile riprodurre completamente le condizioni fisiologiche *in vivo*. La maggior parte di questi studi si è concentrata sulla misurazione dell'elasticità corneale<sup>24,32</sup>.

#### **3.2.1. Estensimetria a strisce**

L'estensimetria a strisce, nota anche come “strip testing” o “coupon testing” è la tecnica *ex vivo* più comunemente utilizzata a livello sperimentale per determinare il comportamento stress-deformazione della cornea. Questo metodo consiste nel tagliare un campione corneale rettangolare lungo una specifica direzione anatomica, generalmente includendo anche una porzione di sclera. Le strisce di tessuto corneale sono sottoposte a forze di trazione per misurarne la risposta meccanica, dunque, prevede l'applicazione di un carico predefinito e la misurazione del relativo spostamento<sup>5,25,32,33</sup>.

I principali protocolli sperimentali utilizzati includono test sia con pressione crescente e decrescente (test di carico-scarico), sia con pressione costante. Grazie a questa tecnica, sebbene non possa essere applicata *in vivo*, è stato possibile misurare il modulo di Young della cornea e la sua resistenza alla trazione, sia in condizioni normali, che in campioni danneggiati (per simulare delle ulcere) oppure trattati con CXL<sup>33</sup>. Tuttavia, l'estensimetria presenta numerosi limiti: in primo luogo, l'isolamento delle strisce dalla cornea comporta l'eliminazione del suo stato naturale di tensione e forma, cruciale per valutare correttamente i rischi biomeccanici. Inoltre, il tessuto viene bloccato e caricato in un modo tale da non

tenere conto della curvatura naturale della cornea e delle lunghezze diverse della superficie anteriori e posteriore, causando uno squilibrio nelle forze applicate. Tali forze generalmente superano di molto quelle sperimentate in condizioni fisiologiche. Un ulteriore ostacolo è rappresentato dalla difficoltà nel mantenere il tessuto corneale a livelli di idratazione fisiologica<sup>32</sup>. Infine, la mancanza di tessuto umano ha spesso reso necessario affidarsi a modelli animali, che tuttavia non riescono a riprodurre fedelmente le caratteristiche anatomiche e biomeccaniche dell'essere umano. Di conseguenza, i risultati ottenuti devono essere interpretati con cautela quando vengono applicati alla pratica clinica<sup>5</sup>.

### *3.2.2. Inflation test*

Gli *inflation test*, noti anche come test di gonfiaggio, valutano le proprietà biomeccaniche della cornea in base alla variazione della pressione intraoculare (IOP), espandendo il campione, che può comprendere solo la componente corneale o l'intero bulbo oculare<sup>5,33</sup>. Questi test sono stati progettati nel tentativo di sviluppare tecniche con un impiego maggiore nella pratica clinica rispetto l'estensimetria a strisce. Infatti, i test di gonfiaggio mirano a preservare l'integrità del tessuto corneale, caricando l'intera struttura con una pressione interna che simula la pressione intraoculare. Sono stati impiegati diversi metodi; nel caso più semplice, per misurare lo spostamento dell'apice corneale in risposta all'aumento della pressione, è stato utilizzato il tracciamento laser puntiforme. Tuttavia, questa metodologia non fornisce informazioni dettagliate sul modo in cui la cornea si deforma né sulla natura specifica della biomeccanica tissutale che regola la sua risposta<sup>32,33</sup>.

### *3.2.3 OCT, HFU e DIC*

Per misurare la deformazione dell'intera cornea sono state utilizzate diverse tecniche, tra cui la tomografia a coerenza ottica (OCT), l'imaging ad ultrasuoni ad alta frequenza (HFU), la correlazione digitale dell'immagine (DIC) e tecniche basate sull'interferometria:

- L'OCT, grazie alla sua alta risoluzione e alla natura non invasiva, è particolarmente adatto alla valutazione della cornea. Tuttavia, la sua capacità di tracciare in modo affidabile la deformazione diminuisce al di fuori dei 6 mm centrali della cornea, a meno che quest'ultima non venga ruotata per la misurazione. Di conseguenza, questa tecnica non risulta efficace nel misurare la deformazione della cornea periferica o del limbus;
- L'HFU, analogamente all'OCT, è stato ampiamente impiegato per l'imaging del segmento anteriore. Sebbene fornisca informazioni molto simili a quelle ottenute con l'OCT, l'HFU presenta una risoluzione spaziale inferiore e richiede il contatto diretto con la cornea tramite una sonda. Inoltre, come per l'OCT, i dati ottenuti riguardano solo sezioni trasversali bidimensionali. Finora, l'HFU si è dimostrato efficace esclusivamente per raccogliere dati quantitativi nella regione centrale della cornea, limitata a circa 4 mm;
- La DIC, diversamente dall'OCT e dall'HFU, acquisisce istantaneamente le informazioni della superficie corneale attraverso un'unica immagine, senza necessità di scansione. Tuttavia, il limite principale della DIC è la capacità di registrare solo le informazioni relative alla superficie. Nonostante i progressi tecnologici, la sensibilità di queste tecniche rimane limitata a pochi micrometri, e l'applicazione della DIC richiede che la cornea sia esposta a fluttuazioni di pressione all'estremità superiore dell'intervallo fisiologico<sup>32</sup>.

#### *3.2.4 Interferometria a pattern Speckle*

L'interferometria è una tecnica di misurazione che sfrutta il fenomeno dell'interferenza della luce o di altre onde (come quelle sonore o le onde radio) per analizzare le caratteristiche fisiche di un oggetto. Nel contesto della biomeccanica corneale esistono due tecniche interferometriche: l'Interferometria Radial Shearing Speckle Pattern (RSSPI) e l'Interferometria Elettronica Speckle Pattern (ESPI). Vengono utilizzate per misurare la deformazione della cornea

sotto stress, valutando con precisione i cambiamenti di superficie in risposta a forze o pressioni.

L'ESPI, in particolare è una tecnica che sfrutta le variazioni del pattern Speckle generato dalla luce laser riflessa per misurare la deformazione della superficie corneale. Un vantaggio significativo di questa tecnica è che consente di misurare senza contatto le deformazioni su un'ampia area della superficie corneale, fornendo una descrizione completa del comportamento biomeccanico dell'intera cornea. L'RSSPI invece, utilizza l'ingrandimento differenziale per analizzare i cambiamenti nella deformazione radiale della cornea<sup>24</sup>.

Nonostante il loro potenziale, entrambe le tecniche presentano alcune limitazioni: sono estremamente sensibili alle condizioni ambientali e richiedono un ambiente controllato per garantire l'accuratezza delle misurazioni; hanno inoltre un campo visivo limitato, il che ostacola un'analisi completa della deformazione corneale. Infine, il processo di elaborazione dei dati è complesso e richiede tempo, rendendo difficile l'applicazione in tempo reale<sup>5</sup>.

Un ulteriore limite pratico dell'ESPI è il livello elevato di irraggiamento laser richiesto per ottenere immagini chiare della cornea, che si avvicina alla soglia massima consentita per la sicurezza.<sup>24</sup>

### *3.2.5 Modelli biomeccanici predittivi*

L'obiettivo dei modelli biomeccanici è descrivere, attraverso un'espressione matematica, come un materiale biologico risponde ad un carico applicato, correlando i vari parametri di input al comportamento meccanico risultante. Questo tipo di modello si basa sulla struttura interna del materiale e, nel contesto dei tessuti umani, è utilizzato per prevedere l'esito di trattamenti chirurgici o terapie. Per ottenere simulazioni realistiche, è necessario che i modelli integrino parametri anatomici specifici, consentendo la riproduzione di condizioni patologiche modificate. Le tecniche disponibili per raccogliere questi parametri biologici e anatomici sono molteplici e consentono di ottenere una descrizione dettagliata dei materiali in analisi. L'accuratezza dei risultati dipende fortemente dalla qualità e dalla precisione dei dati di input utilizzati nel modello.



Il metodo degli elementi finiti è il più comune per analizzare strutture complesse, poiché è costituito da strumenti informatici che consentono di suddividere il materiale in piccoli elementi per analizzarne la risposta a diversi tipi di sollecitazione.

Inizialmente, questi modelli sono stati utilizzati per studiare i cambiamenti ottici nella cornea dopo interventi di cheratotomia radiale. Tuttavia, prevedere i risultati dei singoli pazienti con la modellazione a elementi finiti è difficile a causa dell'impossibilità di considerare le variazioni individuali nelle caratteristiche strutturali e biomeccaniche della cornea e degli altri tessuti coinvolti<sup>24</sup>.

Lo studio recente di Falgayrettes N. et al. (2023) ha utilizzato un modello ad elementi finiti per descrivere gli strati corneali e i comportamenti meccanici del tessuto corneale, con particolare attenzione all'architettura lamellare delle fibre di collagene nello stroma anteriore e posteriore. Tramite questo modello, gli autori hanno analizzato l'impatto dell'ammorbidimento della zona inferocentrale della cornea e di specifici strati stromali, così come gli effetti legati alla disorganizzazione delle fibre di collagene nello stroma posteriore. Inoltre, il modello è stato sottoposto ad una simulazione di stress, simile a quello provocato dallo sfregamento dell'occhio, per identificare quali strati corneali subissero il maggior carico tensivo. I risultati hanno mostrato che l'ammorbidimento degli strati anteriori della cornea non induceva la tipica deformazione conica, mentre questa si verificava nel caso in cui le fibre di collagene nello stroma medio-posteriore fossero state disperse o si fosse verificato un ammorbidente in questo strato. In particolare, la simulazione dello sfregamento oculare ha evidenziato uno stress significativo nello stroma posteriore profondo, mentre gli altri strati risultavano influenzati in modo trascurabile. Queste osservazioni supportano l'ipotesi di Sedaghat M. et al. (2021) che il cheratocono possa originare da un'instabilità o da un danno meccanico nello stroma medio-posteriore, il quale a sua volta trasferisce lo stress agli strati anteriori, favorendo così la progressione della patologia<sup>28,34</sup>.

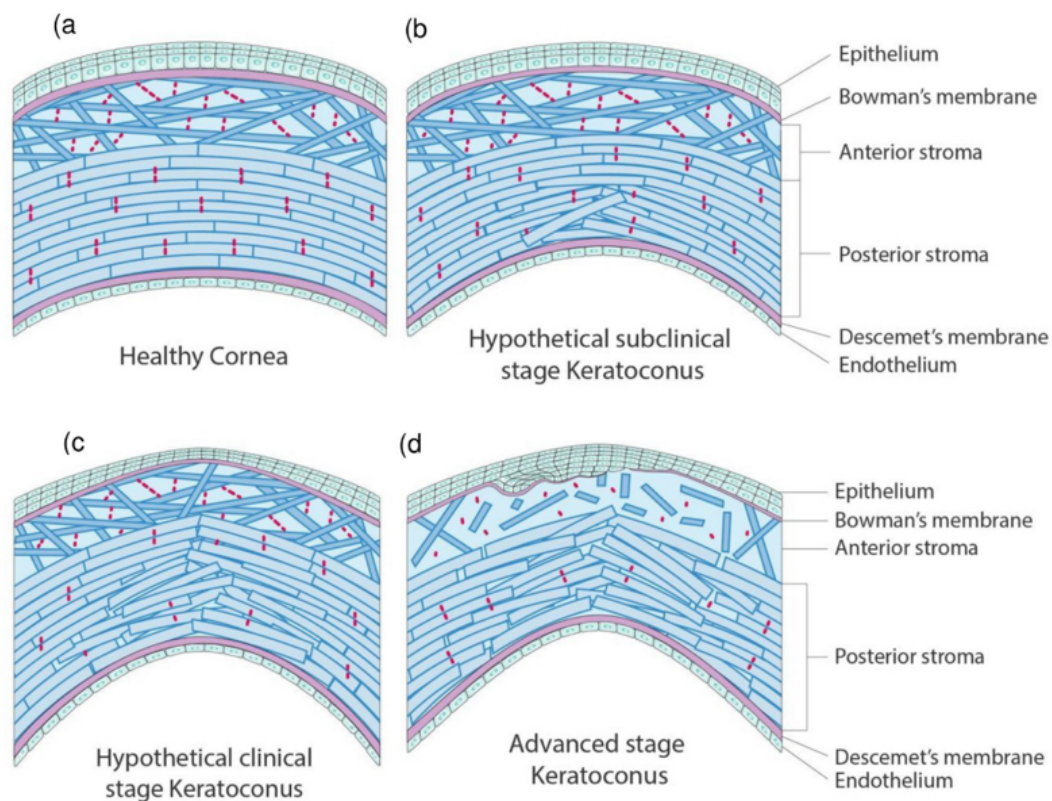


Figura 4. Rappresentazione schematica della cornea in sezione trasversale che mostra gli ipotetici cambiamenti microstrutturali nello stroma posteriore, che possono portare all'insorgenza e alla progressione del cheratocono<sup>34</sup>.

### 3.3 Tecniche in vivo

Le proprietà del tessuto corneale misurate *ex vivo* possono differire notevolmente da quelle misurate sul paziente, il che può portare a discrepanze tra i risultati sperimentali e le previsioni modellistiche<sup>24</sup>. Così, la crescita dell'interesse per la biomeccanica corneale ha incentivato lo sviluppo e il perfezionamento di diverse tecniche di misurazione *in vivo*, consentendo di evitare i limiti e gli effetti distruttivi delle sperimentazioni *ex vivo*<sup>4,33</sup>.

Tali tecniche offrono nuove opportunità per applicazioni cliniche, pur con la limitazione che le misurazioni devono essere effettuate senza compromettere la normale funzione oculare<sup>5</sup>. L'integrazione di questi dispositivi con i recenti progressi nell'intelligenza artificiale, che ha portato allo sviluppo di nuovi algoritmi e parametri, ha migliorato significativamente le capacità di rilevare

precocemente casi di cheratocono subclinico, migliorando così la diagnosi e l'intervento tempestivo<sup>32</sup>.

Le tecniche *in vivo* attualmente disponibili e in fase di sviluppo possono essere suddivise tra tecniche perturbative, che prevedono l'applicazione di un carico esterno, e tecniche non perturbative, che raccolgono informazioni sulle proprietà intrinseche del tessuto corneale<sup>33</sup>.

#### *Metodi perturbativi di valutazione biomeccanica*

Questi metodi si basano sulla modifica temporanea delle condizioni fisiche del materiale per misurare la sua risposta a tale perturbazione. Viene dunque applicato un carico esterno (come un soffio d'aria o una forza meccanica) per indurre la deformazione della cornea. La registrazione delle deformazioni indotte consente di raccogliere dati sul comportamento del tessuto sotto stress, comprendendo aspetti quali la misura della deformazione, il recupero elastico e le proprietà viscoelastiche. In base alla perturbazione si suddividono in:

- Perturbazione ad alta magnitudo e alta velocità: questi metodi utilizzano un soffio d'aria assiale ad alta velocità per misurare le risposte della cornea. Monitorano la deformazione bidirezionale della cornea attraverso due punti di appianazione durante le fasi di carico e scarico. Attualmente ci sono due strumenti disponibili in commercio: l'Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert Technologies, New York) e il Corvis Scheimpflug Technology (Corvis ST, Oculus, Optigeräte GmbH, Wetzlar, Germania). Pur condividendo un meccanismo per l'applicazione del carico esterno, le due tecniche differiscono per la forza applicata e l'approccio all'analisi, rendendole non totalmente intercambiabili<sup>7</sup>;
- Perturbazione a bassa magnitudo e bassa velocità: questi metodi includono principalmente due tecniche: l'elastometria a onde di superficie, che sfrutta l'induzione di onde elastiche di bassa intensità per analizzare le proprietà meccaniche del tessuto, e l'elastografia a coerenza ottica (OCE), che combina l'elastografia con la tomografia a coerenza ottica, generando

immagini ad alta risoluzione delle deformazioni del tessuto sottoposto a sollecitazioni meccaniche. Queste tecniche, grazie alla sensibilità e precisione, inducono perturbazioni sufficienti per ottenere misurazioni accurate, preservando al contempo l'integrità del tessuto e riducendo al minimo l'impatto sulla cornea<sup>7</sup>.

La tonometria ad appianazione è considerata un metodo perturbativo a bassa magnitudo e bassa intensità. Nasce per misurare la pressione intraoculare con la tecnica di appianazione di Goldmann, e successivamente viene utilizzata per ottenere una stima del modulo di elasticità della cornea umana<sup>24</sup>. Inizialmente, i tonometri *air-puff* sono stati sviluppati per misurare la IOP senza contatto fisico, e la pressione dell'aria necessaria per appianare la superficie corneale era considerata equivalente alla IOP.

L'Ocular Response Analyzer è stato il primo strumento a tentare di correlare la risposta di deformazione dinamica della cornea con i parametri biomeccanici. Più recentemente, la tonometria *air-puff* è stata combinata con sistemi di imaging ad alta velocità, come la tecnologia Scheimpflug e l'OCT, consentendo per la prima volta di ottenere un profilo completo della deformazione temporale e spaziale della cornea durante la sollecitazione indotta dal soffio d'aria<sup>25</sup>.

### *3.3.1 Ocular Response Analyzer*

Le prime misurazioni in vivo della risposta biomeccanica corneale sono state rese possibili con l'introduzione dell'Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert Technologies, New York) nel 2005. L'ORA è un tonometro senza contatto che, mediante un getto d'aria collimato applicato su un'area centrale di 3-6 mm, consente di monitorare il movimento bidirezionale della cornea attraverso un avanzato sistema elettro-ottico<sup>32</sup>.



*Figura 5. Ocular Response Analyzer G3 Reichert Technologies*  
*<https://www.reichert.com/it-it/products/ocular-response-analyzer-g3>*

Il principio di funzionamento si basa sull'analisi del comportamento corneale durante un processo di appianazione bidirezionale indotto da un getto d'aria. In particolare, l'ORA emette un impulso d'aria che deforma la cornea verso l'interno, provocando un primo stato di appianazione (P1). Subito dopo, la pressione dell'aria diminuisce, consentendo alla cornea di tornare a uno stato di appianazione inversa (P2) quando passa dalla concavità alla sua normale curvatura convessa <sup>24</sup>. A causa delle proprietà viscoelastiche della cornea, P2 è sempre inferiore a P1. La deformazione corneale viene monitorata tramite un fascio collimato di luce infrarossa e un fotorilevatore, e registra due valori di pressione distinti, associati ai due momenti di appianazione, che avvengono in un intervallo di circa 20 ms, un tempo sufficientemente breve da garantire che la posizione dell'occhio non cambi durante il processo di misurazione. La differenza tra questi due valori è dovuta alle proprietà viscoelastiche della cornea. La pressione massima dell'aria applicata non è costante e varia in base al valore di

P1, che è determinato sia dalla pressione intraoculare reale, sia dalla resistenza strutturale di ciascun occhio. La variazione della pressione del soffio d'aria in risposta alla deformazione corneale induce una variabilità nelle misurazioni, limitando così il confronto tra le misurazioni dello stesso occhio nel tempo<sup>4,24,27,29</sup>.

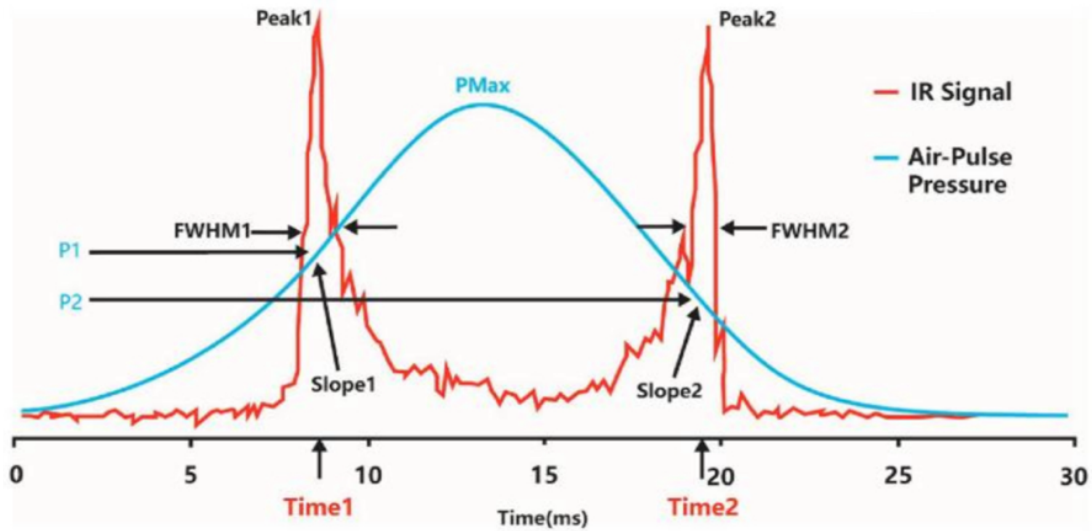


Figura 6. Profilo di applicazione della pressione che mostra P1 e P2 in una misurazione ORA<sup>4</sup>.

L'ORA fornisce diversi parametri biomeccanici, tra cui i principali sono l'isteresi corneale (CH), espressa in mmHg e definita come la differenza tra P1 e P2, e il fattore di resistenza corneale (CRF), che viene calcolato correlando l'isteresi con lo spessore corneale<sup>24</sup>. La CH fornisce indicazioni sul rischio di ectasia in pazienti che si preparano a interventi di chirurgia refrattiva, mentre il CRF riflette la resistenza complessiva del tessuto e serve come indicatore dell'elasticità della cornea<sup>2,35</sup>. Questi due indici, tuttavia, risultano fortemente influenzati dall'età del paziente. Lo studio di Ahmed A. et al. (2020) ha esaminato questi due parametri in soggetti appartenenti a differenti fasce d'età, rivelando un declino progressivo con l'avanzare degli anni, fino a raggiungere i valori minimi a partire dalla sesta decade di vita. La diminuzione di questi due parametri deve essere tenuta in considerazione durante la pianificazione di interventi chirurgici in gruppi di età relativamente avanzata (soprattutto con l'avanzamento di algoritmi di chirurgia refrattiva come i trattamenti della presbiopia)<sup>36</sup>.

Le misurazioni fornite dall'ORA sono state utilizzate per valutare e prevedere l'evoluzione di diverse patologie corneali, come il glaucoma e le cheratopatie ectasiche<sup>1</sup>. In particolare, uno studio ha evidenziato che sia CH che CRF risultano considerevolmente ridotti nel gruppo di pazienti con KC e nei loro parenti, rispetto ai soggetti di controllo, che mostrano valori più elevati. L'entità di questa diminuzione è correlata alla gravità del cheratocono. Le analisi hanno quindi indicato alterazioni nelle capacità viscoelastiche delle cornee cheratoconiche e nei parenti dei pazienti affetti. Inoltre, come riportato da Ionescu I. et al. (2018), Schwitzer C. et al. (2010) hanno ottenuto valori più bassi di CH e CRF nel FFKC rispetto alle cornee sane, con l'obiettivo di migliorare l'individuazione del KC subclinico<sup>6,35</sup>.

Tuttavia, nonostante CH e CRF mostrino una distribuzione significativamente diversa tra occhi sani e occhi con ectasia, il loro utilizzo nella diagnosi di cheratocono risulta limitato a causa di una notevole sovrapposizione dei valori, rivelandosi parametri insufficienti per discriminare efficacemente cornee con KC lieve da quelle normali. L'accuratezza predittiva complessiva dell'isteresi corneale, con un cutoff di 9.64 mmHg, mostra una sensibilità dell'87%, una specificità del 65% e un'accuratezza del test del 74.83%. Analogamente, il fattore di resistenza corneale, con un cutoff di 9.60 mmHg, presenta una sensibilità del 90.5%, una specificità del 66% e un'accuratezza del test del 76.97%. Questi risultati indicano una scarsa efficacia nell'identificare con sufficiente precisione i casi di KC lieve rispetto alle cornee normali<sup>24</sup>.

Un aspetto clinicamente rilevante è la posizione dell'apice del cono corneale, che può variare tra i pazienti con cheratocono, spostandosi solitamente dal centro della cornea verso i quadranti inferiori. La posizione dell'apice conico ha importanti implicazioni cliniche, poiché influenza il design delle lenti a contatto e il posizionamento degli ICRS; tuttavia, ci sono poche informazioni su come questa posizione possa influenzare la valutazione clinica della risposta biomeccanica della cornea. Se l'ipotesi di Roberts e Dupps, secondo cui l'indebolimento biomeccanico focale, piuttosto che globale, rappresenta l'evento iniziale nello sviluppo del KC<sup>2</sup>, è vera, ci si aspetterebbe che le cornee con coni centrali mostrino parametri di risposta biomeccanica differenti rispetto a quelle con coni

periferici. Questo perché i tonometri commerciali come l'ORA applicano carichi (il soffio d'aria) principalmente sulla cornea centrale. Lo studio di Yuhua P. et al. (2024) ha confermato questa ipotesi, poiché nella coorte con cono centrale le aree dei picchi P1 e P2 erano significativamente più piccole rispetto alla coorte con cono periferico. Questa differenza era determinata dall'altezza dei picchi stessi, inferiore nella coorte con cono centrale. Questo fenomeno è interpretato come un'indicazione che le cornee della coorte con cono periferico presentano una maggiore rigidità rispetto a quelle con cono centrale<sup>14</sup>.

Alcune ricerche hanno osservato che l'ORA non è uno strumento adeguato a valutare la cornea dopo il trattamento di CXL, per il quale è solitamente necessaria una modellazione biomeccanica<sup>5</sup>. È importante sottolineare che CH e CRF possono subire variazioni significative dopo la chirurgia refrattiva, con un minore impatto sulla resistenza corneale nei pazienti trattati con SMILE rispetto a quelli sottoposti a LASIK<sup>1</sup>.

Risultati più promettenti sono stati ottenuti tramite l'analisi della forma d'onda dell'ORA e l'introduzione di 37 nuovi parametri ORA. L'integrazione di queste nuove variabili con i dati tomografici ha ulteriormente migliorato l'accuratezza diagnostica<sup>29</sup>. In particolare, i parametri derivati dall'analisi della forma d'onda hanno dimostrato di poter documentare in modo efficace i cambiamenti biomeccanici dopo le procedure di CXL nel cheratocono, mentre CH e CRF non hanno mostrato differenze significative dopo tali interventi. Ciò suggerisce che questi nuovi parametri potrebbero fornire informazioni più dettagliate sui cambiamenti biomeccanici associati alle condizioni corneali e agli interventi chirurgici, rappresentando un passo avanti nella comprensione e nella gestione delle cheratopatie ectasiche<sup>37</sup>.



### 3.3.2 Corvis Scheimpflug Technology

Il Corvis Scheimpflug Technology (Corvis ST, Oculus, Optigeräte GmbH, Wetzlar, Germania), lanciato sul mercato nel 2010, è un sistema di tonometria senza contatto che utilizza una telecamera Scheimpflug ad altissima velocità per catturare le immagini della sezione trasversale della cornea su un'area di 6-8 mm durante la sua deformazione in risposta all'applicazione di un carico<sup>38</sup>.



*Figura 7. Corvis ST*

<https://www.oculus.de/en/products/corvis-st/>

Durante il processo di misurazione, un impulso d'aria deforma la cornea verso l'interno, fino a raggiungere il primo stato di appianazione e la sua massima concavità. Dopo questo stadio, la cornea riprende gradualmente la sua forma originaria, passando attraverso una seconda fase di appianazione prima di tornare alla sua posizione naturale.

Il principale vantaggio di questo strumento è la capacità di acquisire circa 140 immagini in un intervallo di 30 ms, e di registrare video che documentano tale

deformazione *in vivo*, permettendo di raccogliere una quantità maggiore di informazioni rispetto all'ORA, pur essendo strumenti simili<sup>38,39</sup>.

Sia il Corvis ST che l'ORA, infatti, sono tonometri senza contatto che impiegano un impulso d'aria, tuttavia presentano diverse differenze significative. La prima riguarda la pressione massima dell'impulso d'aria: nel Corvis ST essa è costante, mentre nell'ORA varia in funzione di P1. Inoltre, i parametri principali dell'ORA si basano su P1 e P2, mentre il Corvis ST, al termine della misurazione, fornisce vari parametri biomeccanici attraverso l'analisi dinamica della risposta corneale (DCR). Quando la cornea inizia a deformarsi a causa della pressione dell'aria, l'intero occhio subisce un movimento lento nella stessa direzione; pertanto, i parametri della DCR devono essere corretti per tenere conto di questo movimento dell'occhio<sup>1</sup>.

I parametri classificati come di “deformazione” non includono alcuna compensazione per il movimento oculare, mentre i parametri di “deflessione” considerano e correggono tale spostamento. L'ampiezza di deformazione (DA) è definita come il movimento dell'apice corneale in direzione anteroposteriore, con il valore massimo registrato nel momento di massima concavità (HC). Inoltre, vengono registrati la lunghezza di appianazione (AL) e la velocità corneale (CVel) nelle due fasi, il raggio di curvatura alla massima concavità, il reciproco del raggio (ovvero l'inverso del raggio di curvatura) e il raggio inverso integrato (IIR), che tiene conto del reciproco del raggio durante tutto il processo di deformazione<sup>1,4,37</sup>.

Un valore più alto di IIR indica una cornea meno rigida, mentre un raggio concavo maggiore è correlato ad una maggiore resistenza alla deformazione. Oltre a questi parametri, vengono registrati lo spessore corneale centrale (CCT), la IOP secondo Goldman e la IOP compensata biomeccanicamente (IOPb)<sup>1</sup>. Il report Vinciguerra ha dimostrato che la IOPb è in grado di stimare valori di IOP più vicini alla realtà, come confermato da test *ex vivo*, migliorando l'accuratezza della misurazione rispetto ai metodi convenzionali<sup>7</sup>.

I recenti avanzamenti nell'analisi della DCR, resa possibile dalle immagini più dettagliate ottenute tramite la telecamera Scheimpflug, hanno portato allo sviluppo di parametri meno influenzati dalla IOP, migliorando la capacità di

rilevare l'insorgenza di malattie ectasiche<sup>37</sup>. L'utilità di questi parametri come misura della rigidità corneale è stata ulteriormente convalidata dalla loro correlazione con il CCT e l'età. Il successo dei DCR nel fornire misurazioni affidabili ha incentivato lo sviluppo di ulteriori parametri progettati specificamente per facilitare la distinzione tra occhi con KC e occhi sani. Infatti, essi sono stati combinati con algoritmi di intelligenza artificiale, migliorando significativamente la capacità discriminatoria anche nelle fasi iniziali della malattia<sup>4,30</sup>.

Il Corvis Biomechanical Index (CBI) si basa proprio sulle risposte corneali dinamiche, e come riportato da Huo Y. et al. (2024) è stato introdotto nel 2016 da Vinciguerra P. et al. Deriva da una combinazione di caratteristiche pachimetriche e parametri integrati di deformazione corneale, e ha dimostrato un'elevata accuratezza nel rilevamento del cheratocono: in diversi studi (Vinciguerra P. et al. 2016, Sedaghat M. et al. 2018, Herber R. et al. 2019) è stato osservato che il CBI ha una sensibilità del 98.2% e una specificità del 100% nel rilevare il KC. Nello studio di Huo Y. et al. si riporta una sensibilità del 94.1% e un'area sotto la curva complessiva di 0.990, utilizzando un valore di cutoff di 0.5<sup>4,27</sup>.

I buoni risultati del CBI hanno facilitato l'introduzione di un altro parametro: lo studio di Ambrósio R. et al. (2017) ha avuto successo nello sviluppare il Tomographic Biomechanical Index (TBI), un parametro basato su una combinazione di dati derivati da analisi tomografiche corneali e biomeccaniche ottenute tramite la tecnologia Scheimpflug utilizzando l'intelligenza artificiale<sup>35,41</sup>. Il TBI è stato sviluppato utilizzando i risultati di esami con Pentacam e Corvis ST, dimostrando una maggiore accuratezza nel rilevare le patologie corneali ectasiche rispetto ai parametri precedenti. In particolare, l'AUROC, (ovvero una misura il cui valore più si avvicina a 1, migliore è la capacità dello strumento di distinguere correttamente tra due classi), del TBI è risultata statisticamente superiore rispetto a tutti gli altri parametri analizzati, incluso il CBI, nel rilevare l'ectasia clinica, considerando gruppi con KC e ectasia molto asimmetrica.

In questo studio di Ambrósio R. et al. (2017), il CBI si è dimostrato accurato nell'identificare i casi di ectasia clinica con una specificità del 97.5%, il 5.7% di

falsi negativi e un AUROC di 0.977, che tuttavia è risultato inferiore rispetto a quello del TBI. Il TBI ha dimostrato una sensibilità nel rilevare anomalie nel 90.4% dei casi del gruppo con ectasia molto asimmetrica e topografia normale, con meno del 5% di falsi positivi, mostrando una specificità del 96%. Sebbene questi casi siano stati definiti come cheratocono subclinico bisogna considerare l'ipotesi che alcuni di essi possano rappresentare casi di ectasia unilaterale, anche se il dibattito riguardo all'esistenza del vero KC unilaterale è ancora acceso.

Il TBI, secondo Ambrósio R. et al., potrebbe riflettere la suscettibilità intrinseca della cornea alla progressione dell'ectasia. Alcuni occhi, pur mostrando esami clinici normali, potrebbero presentare una forma lieve o una predisposizione all'ectasia, come osservato in pazienti che sviluppano cheratectasia dopo procedure di chirurgia refrattiva laser<sup>41</sup>.

Tuttavia, sebbene il TBI abbia dimostrato un'accuratezza superiore rispetto a tutti gli altri parametri esaminati, era necessaria una validazione esterna per confermarne l'affidabilità. A tal proposito, lo studio di Ferreira M. et al. (2019) ha avuto l'obiettivo di verificare l'efficacia del TBI. I risultati hanno evidenziato che l'AUC del TBI per il rilevamento dell'ectasia e della suscettibilità all'ectasia era pari a 0.998, con una sensibilità del 97.1% e una specificità del 98.1% considerando un valore di cut-off di 0.385. Questo elevato livello di accuratezza ha convalidato l'efficacia del TBI nel rilevare anche le forme molto lievi di ectasia, come le forme subcliniche in pazienti con topografia apparentemente normale<sup>40</sup>.

Nel 2023 invece, Ambrósio R. et al. hanno descritto il TBI come un parametro che, con un cutoff di 0.79, ha mostrato una sensibilità e una specificità del 100% per la discriminazione dei casi di ectasia manifesta<sup>37</sup>.

Lo studio di Liu Y. et al. (2021), che ha analizzato un campione di 137 soggetti, ha evidenziato che il TBI e il CBI mostrano prestazioni eccellenti nell'identificazione degli occhi con KC, riportando risultati simili a studi precedenti. Tuttavia, gli autori hanno sottolineato che l'efficacia dei parametri biomeccanici del Corvis ST risulta migliore nel momento in cui l'analisi biomeccanica viene combinata a quella tomografica ottenuta con Pentacam.

Questa osservazione suggerisce ancora una volta l'importanza di integrare l'analisi biomeccanica nel processo di screening e diagnosi del cheratocono, al fine di ottenere una valutazione più completa e accurata della patologia<sup>42</sup>.

Anche uno studio condotto da Li J. et al (2023) suggerisce una combinazione di tomografia e biomeccanica per prevedere il tasso di incidenza del KC nei figli di pazienti con SKC. In particolare, supporta l'ipotesi per la quale potrebbe esserci una predisposizione ereditaria al KC, in quanto è stato osservato che i genitori di pazienti affetti da KC mostravano alterazioni nei parametri tomografici e biomeccanici della cornea, indicativi di segni precoci della patologia. Sebbene queste caratteristiche non si siano manifestate clinicamente, le cornee dei genitori presentavano una ridotta rigidità e uno spessore inferiore rispetto agli individui sani. In questo studio, l'uso combinato di Pentacam e Corvis ST si è dimostrato efficace nel rilevare questi tratti ereditari associati al KC. In particolare, il TBI ha mostrato un'elevata capacità predittiva, identificando correttamente il 73.3% degli occhi con KC basandosi sui parametri rilevati nei genitori. Questi risultati sottolineano l'importanza di una valutazione della cornea con più tecnologie, consentendo una gestione più mirata nelle famiglie a rischio<sup>43</sup>.

Dunque, il TBI, essendo un parametro che integra dati di tomografia corneale Scheimpflug con valutazioni biomeccaniche, ha dimostrato un'elevata accuratezza nel rilevare l'ectasia rispetto ad altri parametri topometrici, tomografici e biomeccanici. Inoltre, ha mostrato un'alta sensibilità nel rilevare l'ectasia subclinica in occhi con topografia normale, specialmente in pazienti con ectasia molto asimmetrica<sup>41</sup>.

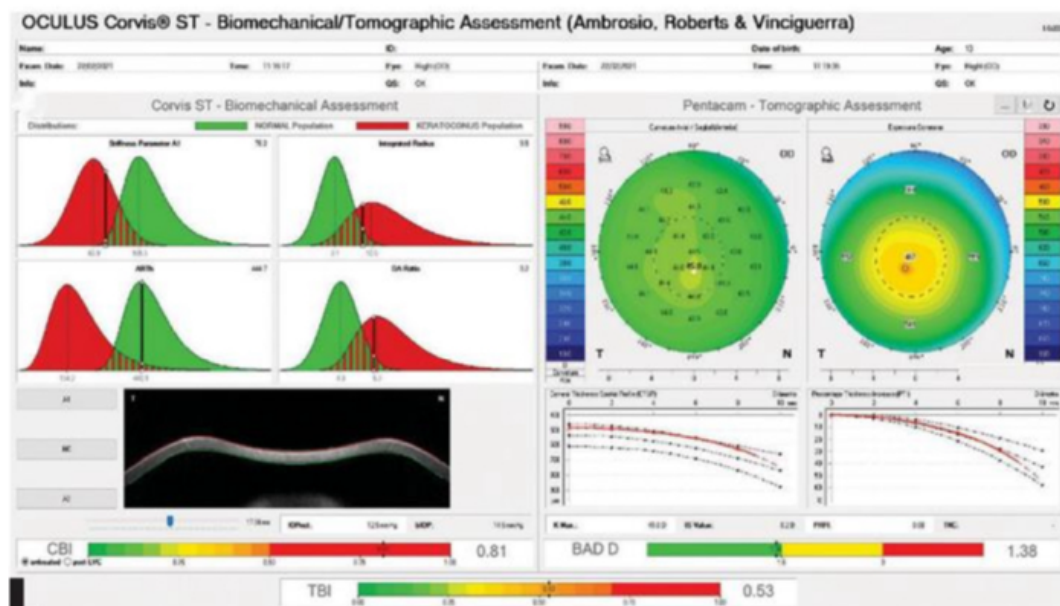


Figura 8. Visualizzazione tomografica biomeccanica Corvis ST. La diagnosi di FFKC è confermata dal TBI di 0.53<sup>30</sup>.

Un altro parametro rilevante è lo SP-A1, un biomarcatore della rigidità corneale, ottenuto dividendo il carico sulla cornea per il tempo e la posizione dell'apice corneale durante la prima appianazione. Ambrósio R. et al. (2023) hanno evidenziato che il valore di SP-A1 è significativamente più basso nelle cornee affette da KC rispetto a quelle normali, in particolare nelle cornee più sottili<sup>37</sup>. Tuttavia, lo studio di Sedaghat M. et al. (2022), che ha coinvolto 134 occhi normali e 128 occhi con ectasia corneale asimmetrica, ha evidenziato che, sebbene lo SP-A1 avesse una buona capacità discriminatoria, essa era inferiore rispetto agli indici combinati CBI e TBI<sup>44</sup>. Queste considerazioni sono state condivise da uno studio di Peyman A. et al. (2023), che ha coinvolto 73 occhi con KC sospetto e 69 occhi normali: dopo l'aggiustamento per IOP e CCT, sia SP-A1 sia il rapporto DA hanno perso le loro differenze significative. Questo ha portato a concludere che i parametri con miglior valore discriminatorio per distinguere occhi con KC sospetto da quelli normali rimangono TBI e CBI<sup>45</sup>.

Un altro studio ha analizzato le variazioni dei parametri di rigidità corneale, inclusi i valori di SP-A1, due anni dopo il CXL, dimostrando un miglioramento biomeccanico *in vivo* della rigidità corneale post trattamento. Il Corvis ST si è

rivelato importante per monitorare e analizzare i cambiamenti corneali post CXL anche grazie alla misurazione della differenza tra la lunghezza della prima appianazione e quella della seconda appianazione, che ha dimostrato di poter discriminare efficacemente cornee trattate, non trattate e sane<sup>7</sup>.

Sia lo spessore che la curvatura contribuiscono alla distribuzione dello stress corneale. Pertanto, poiché i dati tomografici cambiano nel tempo con il progredire dell'ectasia, anche la distribuzione dello stress si modifica seguendo questi cambiamenti. In quest'ottica è stato sviluppato da Roberts C. et al. (2023) il parametro di Contributo Corneale allo Stress (CCS), per quantificare questo effetto in funzione delle caratteristiche strutturali della cornea. Per calcolare il CCS, la IOP è stata esclusa dalla formula, eliminando così il suo impatto come fattore confondente. Il CCS è stato calcolato punto per punto nelle mappe di curvatura e spessore, per generare una mappa di distribuzione dello stress corneale in funzione di queste due caratteristiche. I risultati dello studio di Roberts C. et al. mostrano che un maggiore stress corneale è associato ad un ridotto spessore e ad una maggiore curvatura, coerentemente con l'ipotesi del ciclo di scompenso biomeccanico che Roberts aveva formulato quasi un decennio prima<sup>46</sup>.

Altri studi sullo stress corneale erano stati effettuati qualche anno prima e sono continuati di recente. Come riportato da Venugopal A. et al. (2023), per primi Eliasy A. et al. nel 2021 hanno sviluppato l'algoritmo Stress Strain Index (SSI)<sup>47</sup>. Questo parametro prevede il comportamento biomeccanico della cornea utilizzando modelli a elementi finiti per simulare gli effetti del soffio d'aria del Corvis ST<sup>7</sup>. L'SSI ha il vantaggio di essere strettamente correlato al comportamento elastico del materiale corneale. Rappresenta la prima misura *in vivo* che consente di costruire un diagramma che rappresenta l'intera curva di stress-deformazione del tessuto corneale, e può quindi essere indipendente dalla IOP<sup>48</sup>. In particolare, un valore  $>1,0$  rappresenta una cornea più rigida, mentre un valore  $<1,0$  una cornea più morbida<sup>47</sup>. Tuttavia, a causa dell'ampia variabilità fisiologica della rigidità della cornea nella popolazione e della natura localizzata del cheratocono, l'SSI non è considerato un parametro diagnostico per la malattia.

È, invece, ritenuto più adeguato a monitorare la progressione della patologia, identificare i pazienti a rischio di sviluppare ectasia post-chirurgica e fornire documentazione clinica sui cambiamenti biomeccanici della cornea dopo il cross-linking corneale<sup>1,4</sup>.

Lopes B. et al. (2022) hanno cercato di valutare il deterioramento biomeccanico regionale della cornea con la progressione del KC utilizzando le mappe dell'SSI. In tutti i 29 casi dello studio, la riduzione della rigidità era localizzata e concentrata nell'area interna al cono, mentre solo lievi alterazioni non significative sono state osservate al di fuori dell'area di patologia<sup>49</sup>.

A supporto di queste osservazioni ci sono diversi studi, tra cui quello condotto da Miao Y. et al. (2023) su un ampio campione di 1084 occhi normali e affetti da cheratocono in diversi stadi di gravità. In particolare, i risultati hanno evidenziato come l'SSI fosse significativamente più basso nelle cornee con KC rispetto a quelle normali, indicando una ridotta rigidità corneale. Dunque, questo parametro si è dimostrato efficace nella distinzione tra cornee normali e cornee affette da KC, nonché tra i diversi stadi della patologia, mantenendo tali risultati anche dopo la correzione per IOP e CCT. Tuttavia, l'efficacia diagnostica dell'SSI è risultata inferiore rispetto a parametri con prestazioni superiori, come il CBI e l'IIR. Inoltre, lo studio ha mostrato che la versione aggiornata dell'SSI, introdotta nel 2020 e denominata SSIV2, offre una capacità diagnostica superiore per tutti i gruppi di KC rispetto alla versione originale e agli altri parametri biomeccanici considerati. Questi risultati evidenziano l'importanza dell'aggiornamento e del perfezionamento delle tecnologie biomeccaniche per incrementare la precisione della diagnosi del cheratocono, con particolare rilevanza per l'identificazione delle forme più precoci della patologia<sup>50</sup>.



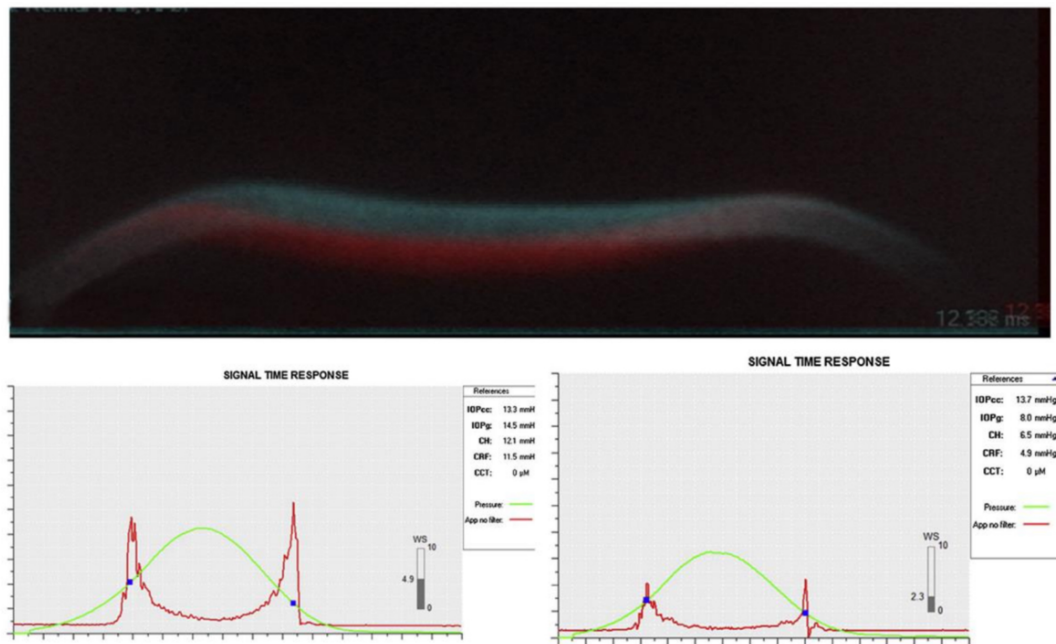


Figura 9. Immagini sovrapposte misurate con Corvis ST di una cornea normale (in blu) e una cornea con KC (in rosso), entrambe con IOP e CCT simile<sup>51</sup>.

Dunque, l'analisi della biomeccanica corneale mediante strumenti basati sulla tecnologia *air-puff* si sta rivelando sempre più utile per la diagnosi ed il monitoraggio del cheratocono; tuttavia, dati analoghi per la descrizione di altre cheratopatie ectasiche, come il cheratoglobulo, la TMD o la PMD, sono ancora limitati. In letteratura sono presenti solamente alcuni studi che riguardano la PMD. In particolare, lo studio condotto da Lenk J. et al (2016) rappresenta il primo tentativo di confrontare i parametri biomeccanici ORA e Corvis ST tra cornee normali e cornee affette da PMD. I risultati evidenziano che i parametri CH e CRF sono significativamente più bassi nel gruppo PMD rispetto al gruppo di controllo. Al contrario, i parametri Corvis ST non mostrano differenze sostanziali tra cornee normali e cornee affette da PMD, ad eccezione di uno spessore corneale centrale significativamente inferiore nel gruppo PMD.

Questi risultati suggeriscono che pochi parametri biomeccanici sono attualmente utili per caratterizzare la PMD per distinguere le cornee affette da quelle normali. Di conseguenza, sono necessari ulteriori studi per valutare l'applicabilità e il

potenziale di questa tecnica di imaging per caratterizzare i parametri di risposta biomeccanica della cornea in pazienti con diagnosi di PMD<sup>52</sup>.

### 3.3.3 Elastografia

L'elastografia è una tecnica di imaging utilizzata per valutare le proprietà elastiche e meccaniche dei tessuti biologici. Si basa sull'analisi delle deformazioni dei tessuti in risposta a forze applicate, consentendo di ottenere informazioni dettagliate sulle loro proprietà. Fa parte dei metodi perturbativi di valutazione biomeccanica, a bassa magnitudo e bassa intensità<sup>5</sup>. Esistono diverse tecnologie:

- Elastografia corneale transitoria (CTE): consente la misurazione delle proprietà biomeccaniche corneali mediante la generazione e l'analisi di onde all'interno del tessuto corneale<sup>5</sup>;
- Elastografia con lente gonioscopica: questa tecnica utilizza uno scanner che crea, in una scansione, un profilo uniforme che copre tutta la larghezza della cornea e parte della sclera, permettendo di ottenere un'immagine dettagliata della rigidità e dell'elasticità corneale in modo non invasivo<sup>7</sup>;
- Elastografia a ultrasuoni: questo metodo si basa sul principio per il quale la velocità di un'onda acustica che si propaga parallelamente all'orientamento delle fibre di collagene in un materiale viscoelastico è funzione della sua rigidità. Attualmente, questo sistema è stato impiegato principalmente per analizzare i cambiamenti biomeccanici che si verificano dopo interventi di cheratotomia e di CXL in cornee animali, dunque, sono necessari ulteriori studi per convalidare la sua efficacia nella caratterizzazione della biomeccanica della cornea umana e per valutarne l'applicabilità clinica<sup>24</sup>;
- Elastografia a coerenza ottica (OCE): questa tecnica permette di registrare, tramite OCT, la deformazione del tessuto corneale in risposta all'applicazione di una forza. Le immagini vengono acquisite mentre i sensori misurano la risposta corneale a contatto con una piastra di

compressione. Tuttavia, questa tecnologia presenta alcune limitazioni, principalmente dovute all'eterogeneità strutturale della cornea. Infatti, le cornee ectasiche mostrano cambiamenti non uniformi nelle loro proprietà biomeccaniche, il che può ridurre la sensibilità e la specificità nell'individuazione precoce del KC<sup>27</sup>. L'OCE ha dimostrato una notevole capacità di distinguere *ex vivo* cornee non trattate e cornee sottoposte a CXL. Inoltre, l'elastografia a coerenza ottica ad ultrasuoni (ACUS-OCE) è stata in grado di rilevare *in vivo* cambiamenti di rigidità nelle cornee animali, sia prima che dopo il trattamento CXL, evidenziando aree localizzate di irrigidimento in seguito ad una applicazione non uniforme della procedura. Questa tecnologia, dunque, ha un notevole potenziale rispetto a strumenti come ORA e Corvis ST che forniscono un singolo valore biomeccanico rappresentativo dell'intera cornea, senza consentire una valutazione dettagliata<sup>53</sup>.

#### 3.3.4 Tomografia a Coerenza Ottica del Segmento Anteriore (ASOCT)

L'Anterior Segment Optical Coherence Tomography (ASOCT, Zeiss, Stati Uniti) è una tecnologia avanzata di imaging che utilizza scansioni assiali più rapide e una luce a lunghezza d'onda maggiore rispetto all'OCT tradizionale<sup>7</sup>.

Questo strumento consente una modalità di imaging trasversale ad alta risoluzione, che raccoglie informazioni dettagliate sull'altezza della cornea e permette di analizzare con precisione la forma delle superfici corneali anteriore e posteriore. Il vantaggio di questa tecnologia è la capacità di misurare con alta risoluzione assiale l'epitelio corneale e lo strato di Bowman, che vengono visualizzati in una mappa di elevazione. Questa caratteristica risulta particolarmente utile nella diagnosi precoce del KC, poiché è stato suggerito che le irregolarità nello strato di Bowman possano rappresentare un segnale precoce dello sviluppo della patologia.

Come riportato da Gui Y. et al. (2023), nello studio di Itoi M. et al. (2020) è stato calcolato il rapporto tra le aree della superficie corneale anteriore e posteriore (As/Ps) utilizzando le mappe di elevazione generate dall'ASOCT. I risultati hanno evidenziato che il rapporto As/Ps era inferiore negli occhi con KC clinico e

subclinico, dimostrando che questo parametro offre un'elevata sensibilità e specificità per il rilevamento del KC<sup>54</sup>.

Recentemente l'ASOCT è stato impiegato *in vivo* per quantificare la deformazione corneale in risposta alla compressione dell'apice corneale mediante una lastra di vetro piatta. Il principio alla base di questo approccio è che nei pazienti con anomalie corneali in fase iniziale si possono osservare dei cambiamenti nella risposta della cornea attraverso il suo spessore durante la compressione.

Tuttavia, l'efficacia di questo metodo nel rilevare anomalie biomeccaniche precoci rimane ancora da determinare, poiché non quantifica direttamente le proprietà biomeccaniche. Infatti, come nel caso dell'*air-puff*, anche questa tecnica sottopone lo stroma anteriore ad un carico compressivo. Inoltre, è possibile che alcuni pazienti non siano inclini a sottoporsi a questo tipo di esame che prevede una pressione diretta sull'occhio<sup>32</sup>.

#### *Metodi non perturbativi di valutazione biomeccanica*

Si tratta di tecniche che permettono di analizzare le proprietà meccaniche di un materiale senza alterare le sue condizioni originali o causare deformazioni significative. Questi approcci si basano su misurazioni e osservazioni dirette delle proprietà innate del tessuto, evitando l'applicazione di carichi esterni che potrebbero influenzare il suo comportamento. Alcuni metodi sono: l'imaging Brillouin, l'OCT a decelerazione di fase (PhD-OCT) e l'ecografia ad alta risoluzione<sup>7</sup>.

#### *3.3.5 Microscopia Ottica Brillouin*

La Microscopia Ottica Brillouin (BM) è una tecnica recentemente introdotta per la misurazione della biomeccanica *in vivo* attraverso lo studio della dispersione della luce e la mappatura tridimensionale dello stato biomeccanico della cornea<sup>30</sup>. La spettroscopia Brillouin è basata sul principio della diffusione della luce Brillouin, che si fonda sull'interazione tra la luce e le onde acustiche intrinseche del tessuto. Queste onde derivano dalla vibrazione molecolare, naturalmente presente nel tessuto a temperatura ambiente<sup>29</sup>. Quando un laser interagisce con il tessuto,

provoca uno spostamento di frequenza nella luce diffusa, riflettendo le proprietà delle onde sonore, come la velocità, che sono strettamente correlate alle caratteristiche biomeccaniche del materiale. Solo negli ultimi dieci anni, questa tecnica è stata applicata all'imaging dando origine alla Microscopia Brillouin <sup>4</sup>. Questa tecnologia, dunque, consente di determinare le proprietà viscoelastiche del tessuto corneale, indipendentemente dalle informazioni strutturali e dalla pressione intraoculare; tuttavia, il sistema è sensibile a fattori quali la temperatura, le vibrazioni e l'allineamento del sistema, che possono influenzare la precisione delle misurazioni <sup>1,5</sup>.

Studi condotti sia in vivo che in vitro hanno evidenziato differenze significative tra occhi sani e affetti da KC: le cornee con KC avanzato infatti, appaiono chiaramente sulle mappe Brillouin come regioni caratterizzate da uno spostamento Brillouin significativamente ridotto.

Tuttavia, nelle cornee con KC in fase iniziale, la corrispondenza tra le mappe Brillouin e le mappe topografiche è meno evidente <sup>1,30</sup>. La BM si è dimostrata efficace non solo nel rilevare la presenza del KC, ma anche nel fornire informazioni precise sulla localizzazione dell'anomalia, evidenziando la presenza di un'alterazione biomeccanica focale nell'area di protrusione del KC, supportando l'ipotesi che il fallimento biomeccanico inizi con uno scompenso focale. Questa capacità potrebbe non derivare unicamente dall'identificazione delle variazioni nelle proprietà meccaniche del tessuto, ma anche dalla capacità di individuare cambiamenti strutturali e di idratazione nelle regioni affette <sup>30,32</sup>.

Uno dei principali vantaggi della BM rispetto ad altre tecniche, come l'ORA o il Corvis ST, risiede nella capacità di ottenere una mappatura della biomeccanica corneale. Ulteriori studi hanno inoltre migliorato la comprensione delle procedure di CXL, dimostrando la sua efficacia nell'irrigidimento della cornea e promuovendo lo sviluppo di procedure personalizzate come il CXL localizzato <sup>4</sup>.

Uno dei principali ostacoli alla sua adozione diffusa nella pratica clinica è rappresentato dai tempi di acquisizione prolungati: attualmente, una scansione su un'area limitata e a bassa risoluzione richiede diversi minuti. Di conseguenza, una valutazione completa della cornea in ambiente clinico richiederebbe ancora diverse ore <sup>32</sup>.

Di recente, come riportato da Chong J. et al. (2021), Blackburn B. et al. hanno sviluppato una tecnica innovativa per la valutazione non perturbativa delle proprietà biomeccaniche corneali: l'*OCT a decorrelazione di fase (PhD-OCT)*, che, in maniera simile alla BM, si fonda sul comportamento della diffusione della luce per analizzare le caratteristiche dei tessuti biologici<sup>27</sup>.

I progressi nelle tecniche di BM hanno portato allo sviluppo di un sistema clinicamente compatibile, denominato BOSS (Brillouin Optical Scattering System, Intelon Optics Inc.m Lexington, MA, USA), attualmente in fase di preparazione per la commercializzazione<sup>4</sup>.

### *3.3.6 Ecografia ad alta risoluzione*

Le mappe di spessore epiteliale e stromale ottenute mediante ecografia ad alta risoluzione possono essere utili per differenziare il KC da cornee atipiche e normali. In particolare, la valutazione della distribuzione degli strati corneali si è dimostrata estremamente sensibile, arrivando ad identificare il KC preclinico con un'affidabilità del 100%. La cornea presenta un modello di epitelio a ciambella, con un anello circostante di epitelio più spesso, il quale è caratterizzato da un assottigliamento compensativo sopra il cono, un segno distintivo della presenza di ectasia corneale. Grazie alla capacità di misurare lo spessore corneale e valutare specificamente lo strato epiteliale, l'ecografia ad alta risoluzione può essere un importante strumento, in combinazione con altre metodologie di valutazione corneale, nella diagnosi di KC preclinico<sup>4</sup>.

## MATERIALI E METODI

L'elaborato si è proposto di fornire una panoramica dettagliata delle più recenti innovazioni e conoscenze nell'ambito della biomeccanica corneale, focalizzandosi su come esse possano tradursi nella clinica per apportare benefici concreti ai pazienti. In particolare, è stato analizzato come l'evoluzione delle tecniche e delle tecnologie per la valutazione delle proprietà biomeccaniche della cornea possa contribuire a migliorare la precisione diagnostica nelle patologie corneali, con particolare attenzione alle cheratopatie ectasiche.

A tale proposito, tra i mesi di maggio e settembre 2024 è stata compiuta una ricerca sui database di carattere biomedico *Pubmed* e *ScienceDirect*, oltre che su testi accademici selezionati. La revisione della letteratura è stata condotta tenendo in considerazione i seguenti criteri di inclusione, quali la lingua inglese, la disponibilità di full text, la tipologia di articolo (review e case reports) e l'argomento trattato (principalmente l'approccio diagnostico alle ectasie corneali attraverso le moderne tecnologie di valutazione biomeccanica). La ricerca è stata limitata alle pubblicazioni tra il 2005 e il 2024, in modo da analizzare l'evoluzione dell'analisi biomeccanica *ex vivo* e *in vivo*, con un focus sulle tecniche e sui parametri diagnostici più recenti. I termini di ricerca includevano: "cornea", "biomeccanica corneale", "ectasia" e "cheratocono".

Dopo un'analisi preliminare dei titoli e degli abstract per verificarne la pertinenza, sono stati selezionati 64 articoli; successivamente, 9 di questi sono stati esclusi in quanto non aggiornati o rilevanti, mentre 3 sono stati scartati per assenza di full text. I restanti 52 articoli, integrati con due testi di riferimento, si sono rivelati interessanti per sviluppare una descrizione approfondita delle cheratopatie ectasiche, in particolare del cheratocono, e del ruolo della biomeccanica corneale nella valutazione clinica dei pazienti negli ultimi anni.

## RISULTATI

Dall'analisi approfondita della letteratura è emerso che i metodi più interessanti di valutazione biomeccanica siano il Corvis ST e la Microscopia Ottica Brillouin, entrambi riconosciuti per l'elevata affidabilità e ripetibilità.

In particolare, il Corvis ST ha mostrato grandi potenzialità nello screening delle ectasie corneali, grazie all'integrazione della tomografia basata su Scheimpflug con l'analisi biomeccanica, resa possibile grazie all'indice TBI. Questo parametro, secondo numerosi studi, ha dimostrato un'elevata sensibilità e specificità nella discriminazione tra cornee ectasiche e normali, anche negli stadi più precoci della patologia. Tale approccio migliora la capacità diagnostica precoce e contribuisce ad incrementare la sicurezza chirurgica negli interventi di chirurgia refrattiva.

Altri parametri aggiornati, come l'indice Stress-Strain, si sono rivelati utili per aumentare la precisione diagnostica delle ectasie. Tuttavia, sebbene siano stati condotti numerosi studi, la valutazione accurata del comportamento corneale sotto stress e l'utilizzo dei risultati per stimare le proprietà meccaniche della cornea nella pratica clinica, rappresentano ancora una sfida.

Attualmente, i dispositivi disponibili utilizzano parametri propri per la caratterizzazione della biomeccanica, rendendo difficile un confronto diretto tra tecnologie diverse. Un'ulteriore limitazione degli strumenti clinici attuali, come ORA e Corvis ST, è l'area di analisi biomeccanica, circoscritta ad un diametro di circa 3,0 mm centrali, che non rappresenta adeguatamente l'intera struttura corneale. Questo risulta particolarmente limitante soprattutto nei casi di disturbi ectasici periferici o asimmetrici, in cui le alterazioni biomeccaniche si manifestano lontano dal centro. La Microscopia Brillouin, invece, è una tecnica emergente che ha dimostrato di essere efficace non solo nel rilevare la presenza dell'ectasia, ma anche nella localizzazione specifica delle aree affette, permettendo di generare una mappa della rigidità corneale.

Nonostante le sue potenzialità, l'uso clinico della MB è attualmente limitato da vincoli tecnici, come l'elevata sensibilità alle condizioni ambientali e i tempi di acquisizione molto prolungati. Queste problematiche potrebbero essere in parte



superate con l'introduzione del nuovo sistema BOSS, aprendo la strada ad un'applicazione più ampia della biomeccanica corneale nella pratica clinica.

## **DISCUSSIONE**

Le patologie ectasiche sono caratterizzate da alterazioni nella microstruttura della cornea e dallo sfiancamento e protrusione del tessuto stesso. Roberts C. et al. (2014) sono stati i primi a formulare la teoria secondo cui l'evento iniziale nelle patologie ectasiche, in particolare nel cheratocono, consisterebbe in una riduzione focale delle proprietà biomeccaniche del tessuto, piuttosto che un indebolimento globale della cornea. Questa ipotesi è stata successivamente corroborata da numerosi studi, tra cui quelli di Wilson A. et al. (2020), Sedaghat M. et al. (2021), Yuhas P. et al. (2024), e altri ancora.

Una conseguenza importante di questa teoria è la possibilità di identificare una cornea a rischio di sviluppare ectasia prima che le modifiche strutturali secondarie siano clinicamente evidenti, consentendo così di intervenire precocemente. A tal fine, c'è stato un interesse crescente nello sviluppo di strumenti per la misurazione delle proprietà biomeccaniche *in vivo* della cornea, mirati alla diagnosi precoce e alla stadiazione della patologia.

Dopo i primi studi *ex vivo*, sono stati introdotti due strumenti per la valutazione biomeccanica della cornea *in vivo*: l'ORA e il Corvis ST. Entrambi si sono dimostrati efficaci nel distinguere cornee ectasiche da cornee normali, anche in stadi iniziali della patologia. Poiché le caratteristiche biomeccaniche della cornea risultano alterate nel KC (come evidenziato dalle analisi *ex vivo* su cornee di donatori), è stato ipotizzato che i parametri biomeccanici forniti da questi strumenti potessero costituire dei marcatori sensibili per la rilevazione precoce del KC.

Un contributo significativo in questo senso è stato l'indice CBI, sviluppato da Vinciguerra P. et al. (2016). L'ipotesi che questo indice potesse discriminare la presenza o meno della patologia, è stata avvalorata da diversi studi successivi, come quello di Herber R. et al. (2019), Sedaghat M. et al. (2018), Li J. et al. (2023) e altri. Dato il successo di questi risultati, Ambrósio R. et al. (2017) hanno

introdotto il TBI, un parametro che integra i dati tomografici con quelli biomeccanici, e che si è rivelato ancora più efficace nella rilevazione del KC in fase precoce. L'affidabilità del TBI è stata confermata da numerosi studi, tra cui quelli di Ferreira et al. (2019), Liu Y. et al. (2021), Li J. et al. (2023) e Ambrósio R. et al. (2023).

Negli anni successivi, sono stati introdotti nuovi indici e parametri di valutazione biomeccanica, tra cui l'indice SSI, sviluppato da Eliahy A. et al. (2021), la cui efficacia è stata validata principalmente negli studi di Lopes B. et al. (2022) e Miao Y. et al. (2023). Oltre agli strumenti che impiegano la tecnologia *air-puff*, sono stati introdotti altri dispositivi, tra cui la Microscopia Brillouin, che ha permesso per la prima volta di mappare la stabilità biomeccanica corneale, avvalorando ulteriormente l'ipotesi iniziale di Roberts C. et al. (2014).

Sebbene la tomografia corneale rimanga lo strumento più utilizzato per la diagnosi del KC, la crescente importanza della valutazione biomeccanica ha dimostrato come un approccio multiplo possa contribuire a migliorare sensibilmente l'accuratezza diagnostica e la sicurezza chirurgica.

## CONCLUSIONE

In conclusione, l'analisi biomeccanica della cornea rappresenta uno strumento efficace per la diagnosi e il follow-up delle cheratopatie ectasiche, sebbene la sua applicazione clinica debba ancora essere associata ad altre metodiche diagnostiche, come la tomografia corneale per una completa valutazione delle condizioni della cornea. L'integrazione di dati tomografici e biomeccanici ha dimostrato un notevole potenziale nel migliorare la capacità di rilevare precocemente queste patologie, identificando condizioni di suscettibilità anche in fase molto precoce. Tuttavia, a causa della maggiore incidenza del cheratocono rispetto alle altre cheratopatie ectasiche, la ricerca scientifica si è concentrata prevalentemente su questa patologia, con una relativa carenza di dati riguardanti altre forme di ectasia corneale. Oltre a ciò, la maggior parte dei nuovi strumenti che indagano la biomeccanica corneale è in grado di produrre informazioni complete ed affidabili solo relativamente alla porzione più centrale della cornea. Dunque, oltre ad implementare il campo di applicazione dell'analisi biomeccanica, sarebbe opportuno estenderne lo studio anche alle patologie ectasiche periferiche, certo più rare, ma non per questo meno invalidanti, ed a tutti i casi in cui vengano programmati interventi impegnativi di chirurgia refrattiva. Tale approccio potrebbe infatti contribuire a ridurre ulteriormente l'incidenza dell'ectasia iatrogena post-chirurgica, migliorando così la sicurezza delle procedure refrattive. Infine, poiché la biomeccanica corneale rappresenta un tema di crescente rilevanza nella ricerca clinica moderna in oftalmologia, è auspicabile in futuro una sempre maggiore diffusione degli strumenti di misurazione biomeccanica. Un accesso più esteso a tali tecnologie permetterebbe infatti di integrare efficacemente l'analisi biomeccanica nella pratica clinica, migliorando l'efficacia della diagnosi e la qualità complessiva delle cure per il paziente.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ramirez-Miranda A., Mangwani-Mordani S., Arteaga-Rivera J.Y., Ambrosio R. Jr., Navas A., Graue-Hernandez E.O., Valdez-Garcia J.E. *Importance and use of corneal biomechanics and its diagnostic utility*. Cir Cir. 2023;91(6):848-857.  
PMID: 38096874. doi: 10.24875/CIRU.23000260.  
[https://www.cirurgiaycirujanos.com/files/circir\\_23\\_91\\_6\\_848-857.pdf](https://www.cirurgiaycirujanos.com/files/circir_23_91_6_848-857.pdf).
2. Robert S. Feder et al.: *External Disease and Cornea*; in *Basic and Clinical Science Course*; American Academy of Ophthalmology, 2024; Volume 8; p. 3-511.
3. John F. Salmon, *Kansky's Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*, Ninth Edition. Elsevier, 2020.
4. Huo Y., Chen X., Song J., Li J., Hou J., Jhanji V., Li S., Wu G., Tian C., Liu Y., Wang Y. *Corneal Biomechanical Properties to Predict Prognosis of Abnormal Tomographic Corneas: A Prospective Cohort Study*. Am J Ophthalmol. 2024 Mar;259:185-196.  
PMID: 38211780. doi: 10.1016/j.ajo.2024.01.009.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939424000096/pdf?md5=11e40a14c12b63b4eecf520da1c9df3b&pid=1-s2.0-S0002939424000096-main.pdf>.
5. Komninou M.A., Seiler T.G., Enzmann V. *Corneal biomechanics and diagnostics: a review*. Int Ophthalmol. 2024 Mar 13;44(1):132.  
PMID: 38478103. doi: 10.1007/s10792-024-03057-1.  
[https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10937779/pdf/10792\\_2024\\_Article\\_3057.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10937779/pdf/10792_2024_Article_3057.pdf).

6. Girard M.J., Dupps W.J., Baskaran M., Scarcelli G., Yun S.H., Quigley H.A., Sigal I.A., Strouthidis N.G. *Translating ocular biomechanics into clinical practice: current state and future prospects*. *Curr Eye Res*. 2015 Jan;40(1):1-18.  
PMID: 24832392. doi: 10.3109/02713683.2014.914543.  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4233020/pdf/nihms598734.pdf>.
  
7. Esporcatte L.P.G., Salomão M.Q., Lopes B.T., Vinciguerra P., Vinciguerra R., Roberts C., Elsheikh A., Dawson D.G., Ambrósio R. Jr. *Biomechanical diagnostics of the cornea*. *Eye Vis (Lond)*. 2020 Feb 5;7:9.  
PMID: 32042837. doi: 10.1186/s40662-020-0174-x.  
[https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7001259/pdf/40662\\_2020\\_Article\\_174.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7001259/pdf/40662_2020_Article_174.pdf).
  
8. White T.L., Lewis P.N., Young R.D., Kitazawa K., Inatomi T., Kinoshita S., Meek K.M. *Elastic microfibril distribution in the cornea: Differences between normal and keratoconic stroma*. *Exp Eye Res*. 2017 Jun;159:40-48.  
PMID: 28315339. doi: 10.1016/j.exer.2017.03.002.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001448351630536X/pdf?md5=fe28e2f9ac6d7b1d9c9f4e9472d3dbc8&pid=1-s2.0-S001448351630536X-main.pdf>.
  
9. Lenk J., Haustein M., Terai N., Spoerl E., Raiskup F. *Characterization of Ocular Biomechanics in Pellucid Marginal Degeneration*. *Cornea*. 2016 Apr;35(4):506-9.  
PMID: 26890659. doi: 10.1097/ICO.0000000000000781.  
[https://pdfs.journals.lww.com/corneajrnl/2016/04000/characterization\\_of\\_ocular\\_biomechanics\\_in.14.pdf?token=method|ExpireAbsolute;source|Journals;ttl|1730758329811;payload|mY8D3u1TCCsNvP5E421JYK6N6XICDamxByyYpaNzk7FKjTaa1Yz22MivkHZqjGP4kdS2v0J76WGANHACH69s21Csk0OpQi3YbjEMdSoz2UhVybfqQxA7lKwSUIA502zQZr96TQR](https://pdfs.journals.lww.com/corneajrnl/2016/04000/characterization_of_ocular_biomechanics_in.14.pdf?token=method|ExpireAbsolute;source|Journals;ttl|1730758329811;payload|mY8D3u1TCCsNvP5E421JYK6N6XICDamxByyYpaNzk7FKjTaa1Yz22MivkHZqjGP4kdS2v0J76WGANHACH69s21Csk0OpQi3YbjEMdSoz2UhVybfqQxA7lKwSUIA502zQZr96TQR)

whVlocEp/sJ586aVbcBFlltKNKo+tbuMfL73hiPqJliudqs17cHeLcLbV/Cq  
jIP3IO0jGHIHQtJWcICDdAyGJMnpi6RlbEJaRheGeh5z5uvqz3FLHgPK  
VXJzdY0ScweoErG7eeOPnB2Hih9Xf4P+0ra43b8QOU0oeR0s=;hash|Eji  
23Z1W3FW1IWnYmpTsOQ==.

10. Wagner F.M., Sekundo W. *Iatrogenic Keratectasia after Refractive Surgery - Causes, Prophylaxis, Therapy*. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2023 Jun;240(6):783-794. English, German.  
PMID: 37348513. doi: 10.1055/a-2073-8478.  
<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/a-2073-8478.pdf?articleLanguage=en>.
11. Ding Y., Murri M.S., Birdsong O.C., Ronquillo Y., Moshirfar M. *Terrien marginal degeneration*. *Surv Ophthalmol*. 2019 Mar-Apr;64(2):162-174.  
PMID: 30316804. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.09.004.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003962571830047X/pdf?md5=c645082727230809f7b51ed22331e710&pid=1-s2.0-S003962571830047X-main.pdf>.
12. Bevara A., Vaddavalli P.K. *The Evolution of Diagnostics for Keratoconus: From Ophthalmometry to Biomechanics*. *Semin Ophthalmol*. 2023 Apr;38(3):265-274.  
PMID: 36598277. doi: 10.1080/08820538.2022.2152716.  
<https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/08820538.2022.2152716?needAccess=true>.
13. Salomão M.Q., Hofling-Lima A.L., Gomes Esporcatte L.P., Correa F.F., Lopes B., Sena N. Jr., Dawson D.G., Ambrósio R. Jr. *Ectatic diseases*. *Exp Eye Res*. 2021 Jan;202:108347.  
PMID: 33275919. doi: 10.1016/j.exer.2020.108347.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014483520306059/pdf?md5=98406ab28d81dc0469a7a73c11afcf5b&pid=1-s2.0-S0014483520306059-main.pdf>.

14. Yuhas P.T., Fortman M.M., Mahmoud A.M., Roberts C.J. *Keratoconus cone location influences ocular biomechanical parameters measured by the Ocular Response Analyzer*. *Eye Vis (Lond)*. 2024 Jan 3;11(1):2. PMID: 38167119. doi: 10.1186/s40662-023-00371-0. [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10763366/pdf/40662\\_2023\\_Article\\_371.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10763366/pdf/40662_2023_Article_371.pdf).
15. Masiwa L.E., Moodley V. *A review of corneal imaging methods for the early diagnosis of pre-clinical Keratoconus*. *J Optom*. 2020 Oct-Dec;13(4):269-275. PMID: 31917136. doi: 10.1016/j.optom.2019.11.001. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7520528/pdf/main.pdf>.
16. Santodomingo-Rubido J., Carracedo G., Suzaki A., Villa-Collar C., Vincent S.J., Wolffsohn J.S. *Keratoconus: An updated review*. *Cont Lens Anterior Eye*. 2022 Jun;45(3):101559. PMID: 34991971. doi: 10.1016/j.clae.2021.101559. <https://www.contactlensjournal.com/action/showPdf?pii=S1367-0484%2821%2900205-8>.
17. Roberts C.J., Dupps W.J. Jr. *Biomechanics of corneal ectasia and biomechanical treatments*. *J Cataract Refract Surg*. 2014 Jun;40(6):991-8. PMID: 24774009. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.04.013. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4850839/pdf/nihms590207.pdf>.
18. Solodkova E.G., Malyugin B.E., Zakharov I.N., Le V.H., Balalin S.V., Lobanov E.V., Balalin A.S. *Analysis of Corneal Biomechanical Properties*

*in Different Keratotopographic Patterns of Keratoconus*. J Curr Ophthalmol. 2024 Mar 29;35(3):249-258.

PMID: 38681694. doi: 10.4103/joco.joco\_83\_23.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11047815/pdf/JCO-35-249.pdf>.

19. Heidari Z., Hashemi H., Mohammadpour M., Amanzadeh K., Fotouhi A. *Evaluation of corneal topographic, tomographic and biomechanical indices for detecting clinical and subclinical keratoconus: a comprehensive three-device study*. Int J Ophthalmol. 2021 Feb 18;14(2):228-239.

PMID: 33614451. doi: 10.18240/ijo.2021.02.08.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7840368/pdf/ijo-14-02-228.pdf>.

20. Huo Y., Chen X., Cao H., Li J., Hou J., Wang Y. *Biomechanical properties analysis of forme fruste keratoconus and subclinical keratoconus*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2023 May;261(5):1311-1320.

PMID: 36441226. doi: 10.1007/s00417-022-05916-y.

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00417-022-05916-y.pdf>.

21. Mergen B., Sideroudi H., Seitz B., Flockerzi E. *Altered Corneal Biomechanics According to the Biomechanical E-Staging in Pellucid Marginal Degeneration*. Cornea. 2024 Nov 1;43(11):1361-1367.

PMID: 38334467. doi: 10.1097/ICO.0000000000003479.

[https://pdfs.journals.lww.com/corneajrnl/2024/11000/altered\\_corneal\\_biomechanics\\_according\\_to\\_the.6.pdf?token=method|ExpireAbsolute;source|Journals;ttl|1730759571153;payload|mY8D3u1TCCsNvP5E421JYK6N6XICDamxByyYpaNzk7FKjTaa1Yz22MivkHZqjGP4kdS2v0J76WGANHACH69s21Csk0OpQi3YbjEMdSoz2UhVybfqQxA7lKwSUIA502zQZr96TQRwhVlocEp/sJ586aVbcBFlltKNKo+tbuMfL73hiPqJliudqs17cHeLcLbV/CqjIP3IOjGHIHQJWcICDdAyGJMnpi6RlbeJaRheGeh5z5uvqz3FLHgPKVXJzdY0ScweoErG7eeOPnB2Hih3nwmteZW4i6yK14rLIaY5s=;hash|ECs/VIUQAll7UqVsvkZH9g==](https://pdfs.journals.lww.com/corneajrnl/2024/11000/altered_corneal_biomechanics_according_to_the.6.pdf?token=method|ExpireAbsolute;source|Journals;ttl|1730759571153;payload|mY8D3u1TCCsNvP5E421JYK6N6XICDamxByyYpaNzk7FKjTaa1Yz22MivkHZqjGP4kdS2v0J76WGANHACH69s21Csk0OpQi3YbjEMdSoz2UhVybfqQxA7lKwSUIA502zQZr96TQRwhVlocEp/sJ586aVbcBFlltKNKo+tbuMfL73hiPqJliudqs17cHeLcLbV/CqjIP3IOjGHIHQJWcICDdAyGJMnpi6RlbeJaRheGeh5z5uvqz3FLHgPKVXJzdY0ScweoErG7eeOPnB2Hih3nwmteZW4i6yK14rLIaY5s=;hash|ECs/VIUQAll7UqVsvkZH9g==).



22. Bao F., Geraghty B., Wang Q., Elsheikh A. *Consideration of corneal biomechanics in the diagnosis and management of keratoconus: is it important?* Eye Vis (Lond). 2016 Jul 4;3:18.  
PMID: 27382596. doi: 10.1186/s40662-016-0048-4.  
[https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4932704/pdf/40662\\_2016\\_Article\\_48.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4932704/pdf/40662_2016_Article_48.pdf).
23. Hamid A., Jahadi-Hosseini H., Khalili M.R., Jahanbani-Ardakani H. *Corneal Biomechanical Changes after Corneal Cross-Linking in Patients with Keratoconus.* J Curr Ophthalmol. 2023 Apr 29;34(4):409-413.  
PMID: 37180532. doi: 10.4103/joco.joco\_177\_21.  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10170983/pdf/JCO-34-409.pdf>
24. Piñero D.P., Alcón N. *Corneal biomechanics: a review.* Clin Exp Optom. 2015 Mar;98(2):107-16.  
PMID: 25470213. doi: 10.1111/cxo.12230.  
[https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cxo.12230?saml\\_referrer](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cxo.12230?saml_referrer)
25. Kling S, Hafezi F. *Corneal biomechanics - a review.* Ophthalmic Physiol Opt. 2017 May;37(3):240-252.  
PMID: 28125860. doi: 10.1111/opo.12345.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/opo.12345>
26. Ma J., Wang Y., Wei P, Jhanji V. *Biomechanics and structure of the cornea: implications and association with corneal disorders.* Surv Ophthalmol. 2018 Nov-Dec;63(6):851-861.  
PMID: 29857022. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.05.004.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039625718300584/pdf?md5=c07fa225779b250b923c08aaa320e14c&pid=1-s2.0-S0039625718300584-main.pdf>.

27. Chong J., Dupps W.J. Jr. *Corneal biomechanics: Measurement and structural correlations*. Exp Eye Res. 2021 Apr;205:108508.  
PMID: 33609511. doi: 10.1016/j.exer.2021.108508.  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8046161/pdf/nihms-1676060.pdf>
28. Sedaghat M.R., Momeni-Moghaddam H., Roberts C.J., Maddah N., Ambrósio R. Jr., Hosseini S.R. *Corneal biomechanical parameters in keratoconus eyes with abnormal elevation on the back corneal surface only versus both back and front surfaces*. Sci Rep. 2021 Jun 7;11(1):11971.  
PMID: 34099765. doi: 10.1038/s41598-021-91263-7.  
[https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8184812/pdf/41598\\_2021\\_Article\\_91263.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8184812/pdf/41598_2021_Article_91263.pdf)
29. Salomão M.Q., Hofling-Lima A.L., Gomes Esporcatte L.P., Lopes B., Vinciguerra R., Vinciguerra P., Bühren J., Sena N. Jr., Luz Hilgert G.S., Ambrósio R. Jr. *The Role of Corneal Biomechanics for the Evaluation of Ectasia Patients*. Int J Environ Res Public Health. 2020 Mar 23;17(6):2113. PMID: 32209975. doi: 10.3390/ijerph17062113.  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7143615/pdf/ijerph-17-02113.pdf>
30. Esporcatte L.P.G., Salomão M.Q., Junior N.S., Machado A.P., Ferreira É., Loureiro T., Junior R.A. *Corneal biomechanics for corneal ectasia: Update*. Saudi J Ophthalmol. 2022 Jul 11;36(1):17-24.  
PMID: 35971484. doi: 10.4103/sjopt.sjopt\_192\_21.  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9375464/pdf/SJO-36-17.pdf>
31. Yuhas P.T., Roberts C.J. *Clinical Ocular Biomechanics: Where Are We after 20 Years of Progress?* Curr Eye Res. 2023 Feb;48(2):89-104.  
PMID: 36239188. doi: 10.1080/02713683.2022.2125530.

<https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/02713683.2022.2125530?needAccess=true>.

32. Wilson A., Marshall J. *A review of corneal biomechanics: Mechanisms for measurement and the implications for refractive surgery*. Indian J Ophthalmol. 2020 Dec;68(12):2679-2690.  
PMID: 33229643. doi: 10.4103/ijo.IJO\_2146\_20.  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7856929/pdf/IJO-68-2679.pdf>.
33. Mascolini M.V., Toniolo I., Carniel E.L., Fontanella C.G. *Ex vivo, in vivo and in silico studies of corneal biomechanics: a systematic review*. Phys Eng Sci Med. 2024 Jun;47(2):403-441.  
PMID: 38598066. doi: 10.1007/s13246-024-01403-2.  
[https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11166853/pdf/13246\\_2024\\_Article\\_1403.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11166853/pdf/13246_2024_Article_1403.pdf).
34. Falgayrettes N., Patoor E., Cleymand F., Zevering Y., Perone J.M. *Biomechanics of keratoconus: Two numerical studies*. PLoS One. 2023 Feb 2;18(2):e0278455.  
PMID: 36730305. doi: 10.1371/journal.pone.0278455.  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9894483/pdf/pone.0278455.pdf>.
35. Ionescu I.C., Corbu C.G., Nicula C., Coviltir V., Potop V., Constantin M., Dascalescu D., Burcel M., Strehaiianu V., Ciuluvica R., Voinea L.M. *The importance of corneal biomechanics in assessing first degree family members of keratoconus patients*. Rom J Ophthalmol. 2018 Apr-Jun;62(2):149-154. PMID: 30206559.  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6117520/pdf/RomJOphthalmol-62-149.pdf>.

36. El Massry A.A.K., Said A.A., Osman I.M., Bessa A.S., Elmasry M.A., Elsayed E.N., Bayoumi N.H.L. *Corneal biomechanics in different age groups*. *Int Ophthalmol*. 2020 Apr;40(4):967-974.  
PMID: 31916064. doi: 10.1007/s10792-019-01273-8.  
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10792-019-01273-8.pdf>.
37. R. Ambrósio, L.P.G. Esporcatte, M. Salomão, N.B. Sena, C.J. Roberts, *Chapter 6 - Biomechanics of Keratoconus*; in L. Izquierdo, M. Henriquez, M. Mannis: *Keratoconus: diagnosis and management*, Elsevier, 2023, p. 65-82.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-75978-6.00006-6>  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323759786000066/pdf?md5=45e389f190172b1e6847e1e68f9c0fd4&pid=3-s2.0-B9780323759786000066-main.pdf>.
38. Rahmati S.M., Razaghi R., Karimi A. *Biomechanics of the keratoconic cornea: Theory, segmentation, pressure distribution, and coupled FE-optimization algorithm*. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2021 Jan;113:104155.  
PMID: 33125958. doi: 10.1016/j.jmbbm.2020.104155.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1751616120306998/pdf?md5=af7310bf7e02fe1f52666f46a1c0dbdc&pid=1-s2.0-S1751616120306998-main.pdf>.
39. Salomão M.Q., Hofling-Lima A.L., Faria-Correia F., Lopes B.T., Rodrigues-Barros S., Roberts C.J., Ambrósio R. *Dynamic corneal deformation response and integrated corneal tomography*. *Indian J Ophthalmol*. 2018 Mar;66(3):373-382.  
PMID: 29480246. doi: 10.4103/ijjo.IJO\_831\_17.  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5859590/pdf/IJO-66-373.pdf>.

40. Ferreira-Mendes J., Lopes B.T., Faria-Correia F., Salomão M.Q., Rodrigues-Barros S., Ambrósio R. Jr. *Enhanced Ectasia Detection Using Corneal Tomography and Biomechanics*. *Am J Ophthalmol*. 2019 Jan;197:7-16.  
PMID: 30201341. doi: 10.1016/j.ajo.2018.08.054.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939418305166/pdf?md5=49e2f2af99336fe5a2427f6572645829&pid=1-s2.0-S0002939418305166-main.pdf>.
41. Ambrósio R. Jr., Lopes B.T., Faria-Correia F., Salomão M.Q., Bühren J., Roberts C.J., Elsheikh A., Vinciguerra R., Vinciguerra P. *Integration of Scheimpflug-Based Corneal Tomography and Biomechanical Assessments for Enhancing Ectasia Detection*. *J Refract Surg*. 2017 Jul 1;33(7):434-443. PMID: 28681902. doi: 10.3928/1081597X-20170426-02.  
<https://journals.healio.com/doi/epdf/10.3928/1081597X-20170426-02>.
42. Liu Y., Zhang Y., Chen Y. *Application of a scheimpflug-based biomechanical analyser and tomography in the early detection of subclinical keratoconus in chinese patients*. *BMC Ophthalmol*. 2021 Sep 20;21(1):339.  
PMID: 34544392. doi: 10.1186/s12886-021-02102-2.  
[https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8454178/pdf/12886\\_2021\\_Article\\_2102.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8454178/pdf/12886_2021_Article_2102.pdf).
43. Li J., Zhang B.N., Jhanji V., Wang X., Li D., Du X. *Parental Corneal Tomographic and Biomechanical Characteristics of Patients With Keratoconus*. *Am J Ophthalmol*. 2023 Dec;256:146-155.  
PMID: 37567431. doi: 10.1016/j.ajo.2023.08.004.  
<https://www.ajo.com/action/showPdf?pii=S0002-9394%2823%2900323-9>.
44. Sedaghat M.R., Momeni-Moghaddam H., Heravian J., Ansari A., Shayanfar H., Moshirfar M. *Detection ability of corneal biomechanical*

*parameters for early diagnosis of ectasia.* Eye (Lond). 2023 Jun;37(8):1665-1672.

PMID: 36038724. doi: 10.1038/s41433-022-02218-9.

[https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10220061/pdf/41433\\_2022\\_Article\\_2218.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10220061/pdf/41433_2022_Article_2218.pdf).

45. Peyman A., Sepahvand F., Pourazizi M., Noorshargh P., Forouhari A. *Corneal biomechanics in normal and subclinical keratoconus eyes.* BMC Ophthalmol. 2023 Nov 15;23(1):459.

PMID: 37968616. doi: 10.1186/s12886-023-03215-6.

[https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10647094/pdf/12886\\_2023\\_Article\\_3215.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10647094/pdf/12886_2023_Article_3215.pdf).

46. Roberts C.J., Knoll K.M., Mahmoud A.M., Hendershot A.J., Yuhas P.T. *Corneal Stress Distribution Evolves from Thickness-Driven in Normal Corneas to Curvature-Driven with Progression in Keratoconus.* Ophthalmol Sci. 2023 Jul 20;4(2):100373.

PMID: 37868791. doi: 10.1016/j.xops.2023.100373.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10587627/pdf/main.pdf>.

47. Venugopal A., Ravindran M. *Commentary: Corneal biomechanics: Can it be overlooked or has to be perused?* Indian J Ophthalmol. 2023 Jun;71(6):2428-2429.

PMID: 37322654. doi: 10.4103/IJO.IJO\_258\_23.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10417969/pdf/IJO-71-2428.pdf>.

48. Padmanabhan P., Lopes B.T., Eliasy A., Abass A., Elsheikh A. *In Vivo Biomechanical Changes Associated With Keratoconus Progression.* Curr Eye Res. 2022 Jul;47(7):982-986.

PMID: 35385372. doi: 10.1080/02713683.2022.2058020.

<https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/02713683.2022.2058020?needAccess=true>.

49. Lopes B.T., Padmanabhan P., Eliasy A., Zhang H., Abass A., Elsheikh A. *In vivo Assessment of Localised Corneal Biomechanical Deterioration With Keratoconus Progression*. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022 Jun 8;10:812507. PMID: 35757796. doi: 10.3389/fbioe.2022.812507. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9213735/pdf/fbioe-10-812507.pdf>.
50. Miao Y.Y., Ma X.M., Qu Z.X., Eliasy A., Wu B.W., Xu H., Wang P., Zheng X.B., Wang J.J., Ye Y.F., Chen S.H., Elsheikh A., Bao F.J. *Performance of Corvis ST Parameters Including Updated Stress-Strain Index in Differentiating Between Normal, Forme-Fruste, Subclinical, and Clinical Keratoconic Eyes*. *Am J Ophthalmol*. 2024 Feb;258:196-207. PMID: 37879454. doi: 10.1016/j.ajo.2023.10.015. <https://www.ajo.com/action/showPdf?pii=S0002-9394%2823%2900437-3>.
51. Roberts C.J. *Concepts and misconceptions in corneal biomechanics*. *J Cataract Refract Surg*. 2014 Jun;40(6):862-9. PMID: 24857435. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.04.019. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0886335014005173/pdf?md5=3a68589fc27758d8cd785a1965b04de4&pid=1-s2.0-S0886335014005173-main.pdf>.
52. Wolffsohn J.S., Safeen S., Shah S., Laiquzzaman M. *Changes of corneal biomechanics with keratoconus*. *Cornea*. 2012 Aug;31(8):849-54. PMID: 22495031. doi: 10.1097/ICO.0b013e318243e42d. [https://pdfs.journals.lww.com/corneajrnl/2012/08000/changes\\_of\\_corneal\\_biomechanics\\_with\\_keratoconus.1.pdf?token=method|ExpireAbsolute;source|Journals;ttl|1730797172818;payload|mY8D3u1TCCsNvP5E421JYK6N6XICDamxByyYpaNzk7FKjTaa1Yz22MivkHZqjGP4kdS2v0J76WGANHACH69s21Csk0OpQi3YbjEMdSoz2UhVybfqQxA7IKwSUIA502zQZr96TQRwhVlocEp/sJ586aVbcBFlltKNKCo+tbuMfL73hiPqJliudqs17cHeLcL](https://pdfs.journals.lww.com/corneajrnl/2012/08000/changes_of_corneal_biomechanics_with_keratoconus.1.pdf?token=method|ExpireAbsolute;source|Journals;ttl|1730797172818;payload|mY8D3u1TCCsNvP5E421JYK6N6XICDamxByyYpaNzk7FKjTaa1Yz22MivkHZqjGP4kdS2v0J76WGANHACH69s21Csk0OpQi3YbjEMdSoz2UhVybfqQxA7IKwSUIA502zQZr96TQRwhVlocEp/sJ586aVbcBFlltKNKCo+tbuMfL73hiPqJliudqs17cHeLcL)

bV/CqjIP3IO0jGHIHQtJWcICDdAyGJMnpi6RlBEJaRheGeh5z5uvqz3FLHgPKVXJzdY0ScweoErG7eeOPnB2Hih3yVEsbEQ4gOlmS4KwCiOPU=;hash|NlePHhCeHATTA/diWk/hvw==.

53. Zvietcovich F., Nair A., Singh M., Aglyamov S.R., Twa M.D., Larin K.V. *In vivo assessment of corneal biomechanics under a localized cross-linking treatment using confocal air-coupled optical coherence elastography*. Biomed Opt Express. 2022 Apr 5;13(5):2644-2654. PMID: 35774330. doi: 10.1364/BOE.456186. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9203097/pdf/boe-13-5-2644.pdf>.
54. Gui Y., Wang S., He Y., Zhang S., Zhang Y. *Progress of corneal morphological examination combined with biomechanical examination in preoperative screening for keratorefractive surgery*. Indian J Ophthalmol. 2023 Jun;71(6):2369-2378. PMID: 37322646. doi: 10.4103/ijo.IJO\_1377\_22. [https://pdfs.journals.lww.com/ijo/2023/71060/progress\\_of\\_corneal\\_morphological\\_examination.10.pdf?token=method|ExpireAbsolute;source|Journals;ttl|1730797326146;payload|mY8D3u1TCCsNvP5E421JYK6N6XICDdamxByyYpaNzk7FKjTaa1Yz22MivkHZqjGP4kdS2v0J76WGANHACH69s21Csk0OpQi3YbjEMdSoz2UhVybfqQxA7IKwSUIA502zQZr96TQRwhVlocEp/sJ586aVbcBFlltKNKo+tbuMfL73hiPqJliudqs17cHeLcLbV/CqjIP3IO0jGHIHQtJWcICDdAyGJMnpi6RlBEJaRheGeh5z5uvqz3FLHgPKVXJzdtyva71xvRLiLnKGk7NPwDWUFDzn1D1aTGIZDulUwt5c=;hash|fp3LrtFEt+KWZr4VFcKUFA==](https://pdfs.journals.lww.com/ijo/2023/71060/progress_of_corneal_morphological_examination.10.pdf?token=method|ExpireAbsolute;source|Journals;ttl|1730797326146;payload|mY8D3u1TCCsNvP5E421JYK6N6XICDdamxByyYpaNzk7FKjTaa1Yz22MivkHZqjGP4kdS2v0J76WGANHACH69s21Csk0OpQi3YbjEMdSoz2UhVybfqQxA7IKwSUIA502zQZr96TQRwhVlocEp/sJ586aVbcBFlltKNKo+tbuMfL73hiPqJliudqs17cHeLcLbV/CqjIP3IO0jGHIHQtJWcICDdAyGJMnpi6RlBEJaRheGeh5z5uvqz3FLHgPKVXJzdtyva71xvRLiLnKGk7NPwDWUFDzn1D1aTGIZDulUwt5c=;hash|fp3LrtFEt+KWZr4VFcKUFA==).