AGENZIA INTERNAZIONALE PER LA PREVENZIONE DELLA CECITÀ
SEZIONE ITALIANA

Oftalmologia Sociale – Rivista di Sanità Pubblica

Direttore
Avv. Giuseppe CASTRONOVO

Condirettore
prof. Renato FREZZOTTI

Capo Redattore
dott. Filippo CRUCIANI

Comitato di redazione
prof. Luciano CERULLI
dott.ssa Cristina MARTINOLI
prof. Ugo MENCHINI
prof. Giovanni SCORCIA

COMITATO SCIENTIFICO NAZIONALE

• prof. Rosario BRANCATO
Ospedale San Raffaele - Milano

• prof. Bruno LUMBROSO
Già Primario Ospedale Oftalmico - Roma

• prof. Marco NARDI
Direttore Clinica Oculistica Università degli Studi di Pisa

• dott. Matteo PIOVELLA
Segretario Tesoriere SOI

• prof. Mario STIRPE
Fondazione Bietti

Sede operativa:
Via G. Vico,1 - 00196 Roma
Tel.06.36.00.49.29
Fax 06.36.08.68.80
sito internet: www.iapb.it
e-mail: sezione.italiana@iapb.it

iapb

Agenzia Internazionale
per la Prevenzione della Cecità
sezione italiana

costituita da:

• UIC (Unione Italiana Ciechi)
• SOI (Società Oftalmologica Italiana)

Oftalmologia Sociale

rivista di Sanità Pubblica

Contributo ordinario
€ 16 annuo

Contributo sostenitore
€ 26 annuo

Contributo benemerito
€ 52 annuo

Contributo di sostegno da versare sul c.c.p. 24059008 - intestato all'Agenzia Internazionale per la Prevenzione della Cecità - Sezione Italiana, Via G. Vico 1 - 00196 Roma

Oftalmologia Sociale rivista di Sanità Pubblica

trimestrale edito a cura dell'Agenzia Internazionale per la Prevenzione della Cecità (I.A.P.B.) - Sezione Italiana

Anno XXIX N. 3 Luglio - Settembre 2006
Reg. Trib. Roma N. 16799
Agenzia Internazionale per la Prevenzione della Cecità
Sezione italiana
Via G. Vico, 1 - 00196 Roma
Tel. 0636004929 Fax 0636086880
Grafica: Francesco Vizzani
Stampa: Spedalgraf srl Via dello Scalo Tiburtino, 1 00157 Roma

Hanno collaborato a questo numero:

F. Cruciani; B. Lumbroso; S.M. Recupero;
A. Leonardi; N. Pescosolido S. D'Angelo; P. Fumoleau;
P. Pantina; R. Ranieri; L. Mazzeo; E. Tedeschi; M.L. Livani;
F. Allievi; M. Nebbioso; U. De Marco; A. Moramarco;

Sommario

In copertina:
Luca Giannelli, 1995 olio su tela

4 **EDITORIALE**

IL POLO NAZIONALE DI SERVIZI E RICERCA PER LA PREVENZIONE DELLA CECITÀ E LA RIABILITAZIONE VISIVA DEGLI IPOVEDENTI
DI F. CRUCIANI

6 **NEWS DALL'AGENZIA**

COSTITUZIONE DELL' "INTERNATIONAL TASK FORCE FOR LOW VISION" E CONGRESSI IN AFRICA DEL NORD
DI B. LUMBROSO

8 **AGGIORNAMENTO**

LA VISIONE BINOCULARE RELAZIONE AL CONGRESSO SIOL ROMA 19 MAGGIO 2006
DI S.M. RECUPERO, A. LEONARDI

BIOMECCANICA CORNEALE
DI N. PESCOSOLIDO, S. D'ANGELO

24 **NEWS DALL'ITALIA**

DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETÀ: AUSILI PRESCRITTI IN UN ANNO DI ATTIVITÀ
DI P. FUMOLEAU, P. PANTINA, R. RANIERI, L. MAZZEO, E. TEDESCHI

28 **LAVORI SCIENTIFICI**

L'ELETTROFISIOLOGIA NEI PAZIENTI CON SCLEROSI MULTIPLA
DI M.L. LIVANI, F. ALLIEVI, M. NEBBIOSO, U. DE MARCO, L. MAZZEO, A. MORAMARCO

MANTENIMENTO DI UNA SUPERFICIE OCULARE SANA
PER UN MIGLIORAMENTO DELLA QUALITÀ DI VITA DEL PAZIENTE
DI N. PESCOSOLIDO, S. D'ANGELO

Il Polo Nazionale di Servizi e Ricerca per la Prevenzione della Cecità e la Riabilitazione Visiva degli Ipovedenti

F. Cruciani

Finalmente il Polo Nazionale di Servizi e Ricerca per la Prevenzione della Cecità e la Riabilitazione Visiva degli Ipovedenti è una bella e concreta realtà.

Il giorno 24 luglio 2006 è stato firmato l'Accordo di Collaborazione tra la Agenzia Internazionale per la Prevenzione della Cecità - Sezione Italiana (IAPB-Italia), rappresentata dal suo Presidente, avv. Giuseppe Castronovo, e l'Università Cattolica del Sacro Cuore – Policlinico A. Gemelli, rappresentata dal Direttore, dott. Antonio Cicchetti.

L'accordo sostanzialmente prevede:

• la pertinenza gestionale della IAPB-Italia delle attività del Polo.

• La costituzione di un Comitato Consultivo (composto da 7 membri: il Presidente della IAPB-Italia + 3 della IAPB-Italia, 3 dell'Università) con funzioni di programmazione, controllo monitoraggio delle attività di ricerca e dei servizi, nonché di formazione e di aggiornamento del personale.

• La garanzia da parte dell'Università della piena collaborazione tecnico-scientifica per lo svolgimento di tutte le attività del Polo Nazionale di Servizi e Ricerca per la Prevenzione della Cecità e la Riabilitazione Visiva degli Ipovedenti.

• La concessione, sempre da parte dell'Università, dell'utilizzo a titolo gratuito di una superficie di circa metri quadrati 430 di un'ala del Policlinico "A.Gemelli".

• L'impegno della IAPB-Italia a farsi carico delle spese relative all'adeguamento e all'allestimento dei locali.

Il Polo Nazionale è stato istituito con la legge n. 291 del 16 ottobre 2003, che stanziava una somma di 750.000 euro "una tantum": "Creazione in Roma di un Polo Nazionale di Servizi e Ricerca per la Prevenzione della Cecità e la Riabilitazione Visiva degli Ipovedenti".

Era stata la IAPB-talia e in particolare il suo Presidente, avv. Giuseppe Castronovo, a svolgere una lunga e faticosa azione per la sua approvazione. Essa veniva a completare la divulgazione della Legge 284 del 28 agosto 1997, che istituiva i Centri di Riabilitazione Visiva, delegando le Regioni per la loro distribuzione ed organizzazione territoriale e destinando apposite risorse finanziarie, sia pure insufficienti per tutte le esigenze, riconoscendo le alte finalità dell'Agenzia Internazionale per la Prevenzione della Cecità - Sezione Italiana (IAPB-Italia).

Ma se c'erano i fondi per la creazione del Polo Nazionale di Servizi e Ricerca per la Prevenzione della Cecità e la Riabilitazione Visiva degli Ipovedenti, sorgeva il problema di come reperirli per la sua complessa gestione. Anche in questo caso l'impegno della IAPB-Italia e del suo Presidente veniva coronato con la concessione di un contributo annuo, ai sensi della legge di conversione del D.L. del 30 settembre 2005.

Come è noto a tutti, la Riabilitazione Visiva è ormai anche in Italia – sia pure con un certo ritardo rispetto ad alcuni paesi del Nord Europa – un nuovo capitolo dell'oftalmologia moderna, aperto dal crescente aumento degli ipovedenti soprattutto per patologie degenerative legate all'età che la clinica oftalmologica riesce solo – e non sempre – a rallentarne l'evoluzione e a non farle evolvere verso la cecità assoluta.

Allo stato attuale esiste una forte differenziazione tra le varie aree territoriali della Nazione. In alcune città si è fatto molto e ci sono già realtà riabilitative efficienti. In altre si è solo ai primordi. Per quanto riguarda il settore più squisitamente oftalmologico va segnalato il grosso sforzo per sensibilizzare prima tutti gli oculisti sull'importanza ed urgenza del problema e poi per formare alcuni di essi ad essere operatori riabilitativi, affiancati, in questa nuova attività, da ortottisti anch'essi riconvertiti professionalmente.

A tal proposito ricordiamo i corsi svolti nell'ambito del progetto Europeo "Leonardo" dal dott. Broggini, i con-

"Il giorno 24 luglio 2006 è stato firmato l'Accordo di Collaborazione tra la Sezione Italiana dell'Agenzia Internazionale per la Prevenzione della Cecità (IAPB-Italia) e l'Università Cattolica del Sacro Cuore - Policlinico A. Gemelli"

vegni e i corsi svolti periodicamente dal prof. Lumbroso, i master del prof. Cerulli, e tanti altri congressi organizzati a livello pubblico e privato.
Inoltre non si può non sottolineare l'attività svolta dalle Società Scientifiche che si occupano di ipovisione: il GISI, che ha avuto come fondatori e Presidenti i professori Mario Zingirian ed Enrico Gandolfo – scomparsi prematuramente –, la Low Vision Academy e la stessa IAPB-Italia, che ha organizzato – tra l'altro – un simposio internazionale nel marzo 2005 che ha visto i più grandi scienziati dl settore riuniti a Roma e che ha dato il via a collaborazioni internazionali.
Ma al di là di tutte queste iniziative, la strada da percorrere è ancora molto lunga perché l'Italia possa dirsi all'avanguardia in questo settore.
La riabilitazione visiva è un capitolo complesso, sostanzialmente multidisciplinare, che è completamente al di fuori dei confini diagnostico-terapeutici in cui sono abituati a muoversi gli oftalmologi. Essa presuppone che il paziente non sia più il soggetto passivo su cui intervenire, ma richiede che egli stesso diventi il primo attore di un processo che mira a potenziare al massimo il suo residuo funzionale, sia pure di minima entità. Ma necessita soprattutto di un follow-up lungo e continuo che vuole un'organizzazione perfetta e strutture adeguate.
Il Polo Nazionale di Servizi e Ricerca per la Prevenzione della Cecità e la Riabilitazione Visiva degli Ipovedenti nasce con impegni gravosi.
Senza la minima pretesa di voler interferire o sopraffare l'attività dei Centri di Riabilitazione già operanti sul territorio nazionale, siano essi pubblici che privati, deve saper trarre dalla loro esperienza assistenziale quanto di positivo hanno realizzato per renderlo patrimonio disponibile per tutti gli altri. Deve, in altre parole, proporsi come punto di riferimento e come catalizzatore, favorendo incontri, collegamenti, scambi e garantendo sempre la piena autonomia. Oggi in Italia i Centri di Ipovisione si presentano con connotati diversi: medico chirurgico, ottico, tecnologico, pedagogico o, semplicemente, commerciale. Ma se si deve procedere – come necessario – alla definizione di standard operativi, ciò deve avvenire con il contributo e la collaborazione di tutti.
E' però sul versante della ricerca che il Polo Nazionale deve soprattutto impegnarsi. Questo sicuramente è quello che langue maggiormente, anche per la cronica mancanza di fondi. I settori su cui indirizzare le indagini sono molteplici: epidemiologici, medico diagnostici e medico terapeutici, medico chirurgici, riabilitativi, ambientali, architettonici….
Non vanno neppure trascurati i collegamenti e le collaborazioni con Organizzazioni, Centri di Eccellenza e di Ricerca internazionali.
Un altro fronte che il Polo deve particolarmente curare è la formazione di personale qualificato e il suo aggiornamento continuo. Non si tratta soltanto di oculisti e ortottisti, ma anche di psicologi, assistenti sociali, infermieri, tiflologi, educatori etc., come previsto dal Decreto del Ministero della Sanità del 18 dicembre 1997.
Ma il Polo Nazionale non si deve occupare solo di Riabilitazione Visiva, ma anche – e secondo noi soprattutto – di Prevenzione delle malattie oftalmiche a forte valenza invalidante, capaci di determinare ipovisione o cecità. Se l'OMS più di mezzo secolo fa aveva solennemente dichiarato che la Sanità Pubblica si identificava con la Medicina Preventiva, ancora oggi quest'ultima fatica ad affermarsi. Circondata dal solito alone di retorica, resta sempre confinata nei grandi progetti da realizzare.
Se la medicina classica – diagnostica e terapeutica – usufruisce di una fiorentissima ricerca clinica che ha prodotto e produce collaudati ed efficaci protocolli, lo stesso non si può dire per la medicina preventiva. E' vero che quest'ultima presenta meno interessi economici immediati, che la realizzazione di progetti è più complessa e più costosa e che i risultati - soprattutto – non sono sempre sicuri ed immediati. Tuttavia non si giustifica il disinteresse del mondo medico per questo tipo di ricerca.
Il fine che essa si propone è quello di fissare le linee guida per l'intervento profilattico sia a livello primario (individuale e di massa) che secondario (diagnosi precoce di malattie che evolvono verso la cecità). E' soprattutto quest'ultimo che necessita di ricerca clinica per la messa a punto di protocolli validi e universalmente accettati. Le indagini di screening che vengono oggi eseguite hanno carattere sporadico e non rispettano sempre i criteri fissati da tempo dall'OMS, con il rischio di creare tanti falsi positivi e falsi negativi e di sbilanciare profondamente il rapporto costo/beneficio. Da qui le numerose polemiche recenti su riviste internazionali sulla validità di condurre indagini di screening in ambito oftalmologico (ambliopia).
In conclusione, il lavoro che il Polo Nazionale di Servizi e Ricerca per la Prevenzione della Cecità e la Riabilitazione Visiva degli Ipovedenti deve svolgere, è tanto ed impegnativo. Oltre al lavoro saranno necessarie organizzazione, idee e – perché no? – fantasia.
Per il momento l'augurio di tutti è: buon lavoro!

Costituzione dell'"International Task Force for Low Vision" e congressi in Africa del Nord

B. Lumbroso

Si è tenuto a Tunisi, il 2 e 3 giugno 2006, un importante congresso dell'Organizzazione non Governativa Fondazione Nadi el Bassar, che si occupa di prevenzione della cecità, riabilitazione visiva e missioni di chirurgia nei Paesi d'Africa equatoriale e Medio Oriente. Era il 25° anniversario della Fondazione ed il Presidente di questa, Dr. Ahmed Trabelsi, ha organizzato una riunione importante in associazione con la Task Force for Low Vision West Mediterranean. Erano presenti cinquecento oculisti ed ortottisti europei, africani e mediorientali, esponenti dell'OMS e della IAPB internazionale e mediorientale.

In rappresentanza della componente italiana della Task Force erano presenti l'Avv. Giuseppe Castro-novo, Presidente onorario della Task Force e Presidente della IAPB Italia, il Prof. Bruno Lumbroso, Presidente, il Dott. Corcio e la Prof.ssa Crouzet-Barbati, consiglieri.

La Task Force for Low Vision è stata ideata da Castronovo, Trabelsi e Lumbroso, in occasione del Simposio della IAPB Italia sulla Riabilitazione Visiva, a Roma nel marzo 2005. I 3 promotori, analizzando lo stato delle basse visioni nei Paesi del Mediterraneo, si resero conto che in molte zone il problema non era preso in considerazione dagli oculisti e dalle autorità sanitarie. Pertanto pensarono di organizzare non una società, la cui struttura e funzionamento sono troppo rigidi, ma una Task Force, cioè un gruppo di lavoro fra amici e colleghi interessati allo stesso argomento, senza le difficoltà burocratiche legate ad un'associazione. Decisero di coinvolgere oculisti ed ortottisti della zona del Mediterraneo, in modo da creare degli aiuti incrociati nord-sud, est-ovest dove, chi avesse maggiore esperienza nel campo della riabilitazione e dell'insegnamento della riabilitazione, potesse aiutare Paesi e gruppi con minore esperienza.

L'iniziativa raccolse l'interesse dell'Italia e della Tunisia, promotrici, alle quali si aggiunsero Mauritania, Marocco, Algeria, Libia e Francia. La prima riunione si tenne a Taormina nell'ottobre 2005 ed in quella occasione venne fondata la Task Force. Si trattò di una riunione molto piacevole anche dal punto di vista umano e sociale ed i convenuti formarono subito un gruppo attivo ed affiatato. Gli scopi della Task Force sono soprattutto di valutazione del problema dell'ipovisione nei Paesi interessati; di approfondire l'interesse degli oculisti di queste regioni nei confronti della riabilitazione visiva ed occuparsi di coloro per i quali non vi sono più possibilità di recupero visivo ma che hanno tuttavia necessità di aiuto e supporto nello svolgimento quotidiano delle loro funzioni in questa condizione di ipovedenti; di intervento presso le autorità sanitarie per convincere dell'importanza della riabilitazione visiva; di organizzazione di congressi, simposi e riunioni di oculisti, di ortottisti e di ottici su ipovisione e riabilitazione visiva; di organizzare corsi riservati a poche persone

Tavolo di Presidenza del congresso di Tunisi, con il Ministro della Sanità Tunisina, Dr. Trabelsi (Tunisia), Dr. Rajhi (Arabia Saudita), Prof.ssa Barbati, Avv. Castronovo

che trattino degli aspetti pratici della riabilitazione visiva. Scopo principale è la creazione di un gruppo di lavoro preposto alla configurazione di persone atte alla divulgazione e alla conoscenza di tali discipline e alla formazione di formatori per tali discipline.
La Task Force ha come Presidente d'onore:
Avv. G. Castronovo (Italia);
Chairman: Prof. B. Lumbroso (Italia); Co-chairman: Dr. A. Trabelsi (Tunisia); Segretario: Prof. L. Cerulli (Italia);
Comitato Scientifico: Prof. C. Corbé (Francia), Prof. A. Reibaldi (Italia) e Prof. A.Ouertani (Tunisia);

Riunione del Consiglio Direttivo della Task Force a Tunisi. Da sinistra, Prof. Ailem (Algeri), Prof. Lumbroso (Roma), Prof. Aied (Tunisi), Prof. Trabelsi (Tunisi), Generale Corbé (Parigi)

Riunione del Consiglio Direttivo della Task Force a Tunisi: Prof. Barbati, Prof. Rajhi (Arabia saudita), Avv. Castronovo

Comitato Esecutivo: Prof. A. Ailem (Algeria), Prof. S. Ayed, Dr. S. Fitouri (Libia), Dr. Timsiline (Algeria), Prof. Aragona (Italia), Prof. A. Pece (Italia), Prof. M.T. Nouri (Algeria), Prof. Zaghloul (Marocco), Prof. R. Crouzet Barbati (Italia), Dr. S. Sidicheikh (Mauritania), Dr. Hache (Francia);
Comitato di segreteria: Dr. H. Farah (Tunisia), Dr. M. Vadalà (Italia) e Dr. L. Rais (Marocco);
Consiglieri esterni: Dr. Abdulaziz Al Rajhi (Arabia Saudita), Dr. Etya'lé (OMS).
Il Board della Task Force si è riunito successivamente ad Algeri (Prof. Ailem) nel dicembre 2005, a Marrakech (Prof. Zaghloul e Dr. Rais) nel gennaio 2006 e a Palermo la Dot-toressa Maria Vadalà, con il Prof. Lodato, hanno organizzato non solo la riunione del Comitato Diret-tivo ma anche un bel corso di insegnamento di riabilitazione visiva, che è stato il primo corso sotto l'egida ed il controllo del nostro gruppo di lavoro.
A Tunisi, in oc-casione del bel congresso sul glaucoma di Nadi el Bassar, organizzato dal Dr. A. Trabelsi, vi è stata una riunione di riabilitazione visiva sotto l'egida della Task Force. I consiglieri convenuti hanno steso il programma di insegnamento di riabilitazione visiva che servirà all'organizzazione di corsi nei vari Paesi, adattandoli alle specificità locali. La prossima riunione ed il prossimo corso si terranno a Roma durante il IX Congresso della Società Mediterranea di Oftalmologia organizzato dal Prof. Luciano Cerulli.
Durante l'inaugurazione ufficiale del congresso associato di Nadi El Bassar e della Task Force for Low Vision, il Ministro della Sanità della Repubblica Tunisina, Dottoressa Becheik, si è congratulata con l'Avv. Castronovo per aver ideato la Task Force che ha agito subito organizzando riunioni e corsi. L'Avv. Castronovo, in un bel discorso, ha insistito sul carattere umano del nostro lavoro e su quanto sia importante, per chi versa nella condizione di ipovedente, di rendersi utile dedicandosi alla creazione di gruppi che possano essere di aiuto e di sostegno.
Il Dr. Trabelsi ha voluto regalarci una serata che rispecchiasse il luogo in cui ci trovavamo, organizzando, nel parco della sua residenza, una cena in cui sono stati serviti i piatti tipici, molto apprezzati da tutti gli ospiti, con la cordialità e l'ospitalità, ben conosciuta, del padrone di casa e della Tunisia tutta.

Riunione del Consiglio Direttivo della Task Force a Tunisi: Dr. Corcio, Prof. Barbati, Avv. Castronovo

La visione binoculare

Relazione al Congresso SIOL Roma 19 maggio 2006

S.M. Recupero, A. Leonardi
Università degli Studi di Roma "La Sapienza" Dipartimento di Scienze Oftalmologiche – Direttore Prof. C. Balacco Gabrieli

La visione binoculare è la capacità di percepire singole le due immagini retiniche di un oggetto. Per ottenere una visione binoculare singola è indispensabile che vi sia l'integrità anatomica, sensoriale e motoria dell'apparato visivo.

L'integrità anatomica e diottrica del bulbo oculare è indispensabile affinché le immagini percepite da ciascuna retina siano nitide e di dimensioni simili.

Il campo visivo binoculare non deve essere alterato. Il campo visivo di un occhio si sovrappone a quello dell'occhio controlaterale per una estensione minore di quella del campo visivo monoculare (ved. fig.1).

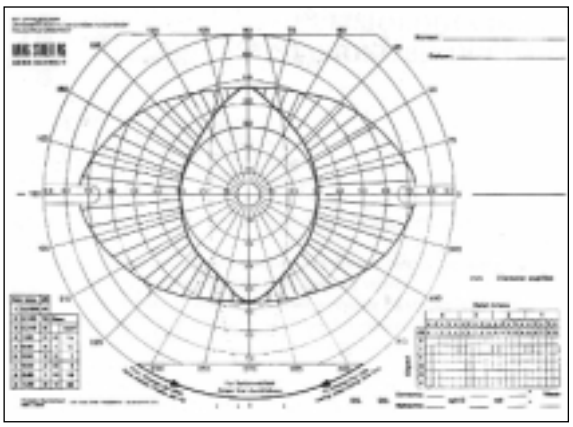


Fig.1

Terzo elemento indispensabile per una visione binoculare singola è la *corrispondenza retinica*. Quando la luce colpisce una zona retinica, lo stimolo luminoso viene percepito non solo per i suoi caratteri fisici ma anche localizzato in una precisa direzione dello spazio. La direzione spaziale è una proprietà intrinseca dei fotorecettori retinici. Ciascun elemento retinico extrafoveale localizza lo stimolo visivo in una particolare direzione dello spazio. La fovea, che è l'area retinica che è dotata di maggior capacità funzionale, rappresenta il centro della direzione visiva a cui fanno riferimento gli altri elementi retinici. Ciascun punto della retina di un occhio ha un punto omologo nella retina dell'occhio controlaterale che ha la stessa direzione visiva. Gli elementi retinici dei due occhi che hanno la stessa direzione visiva si definiscono *corrispondenti*.

Quando un'immagine colpisce punti retinici corrispondenti nelle due retine viene localizzata nella stessa direzione dello spazio si può fondere a livello cerebrale e pertanto viene vista singola.

La *fusione sensoriale* indica l'unificazione di sensazioni visive a livello cerebrale, che provengono da punti retinici corrispondenti, in una immagine singola. Perchè sia possibile la fusione sensoriale le immagini debbono avere la stessa localizzazione spaziale e caratteristiche fisiche simili quali grandezza e luminosità. Caratteri fisici diversi rappresentano un ostacolo alla fusione. Ad esempio nel caso dell'anisometropia, in cui una delle immagini abbia una grandezza che superi del 4-5% l'altra, non è possibile la fusione e pertanto l'immagine dell'occhio più ametrope sarà soppressa.

La *fusione motoria* mantiene sulla fovea le due immagini di un oggetto simile per mezzo dell'allineamento degli assi visivi (azione dei muscoli extraoculari).

L'occhio ciclope rappresenta una figura teorica, posta al centro ed al di sopra dei due occhi, formata dalla sovrapposizione delle due retine. Quando i due occhi fissano un oggetto con le due fovee e lo vedono singolo, tutte le altre coppie di punti corrispondenti delle due retine ricevono immagini di oggetti che vengono visti singoli (ved. fig.2).

La linea che unisce tutti i punti dello spazio che vengono visti singoli da punti retinici corrispondenti si definisce *oroptero* (ved. fig.3).

Se il punto oggetto non giace sulla linea dell'oroptero, le sue immagini si formano su punti retinici non corrispondenti per cui viene visto doppio. E' la cosiddetta "diplopia fisiologica", che non interferisce con la visione binoculare in quanto si verificano fenomeni di soppressione poiché le immagini si formano su

> ***"Per ottenere una visione binoculare singola è indispensabile che vi sia l'integrità anatomica, sensoriale e motoria dell'apparato visivo"***

recettori retinici periferici dotati di ridotte capacità funzionali.

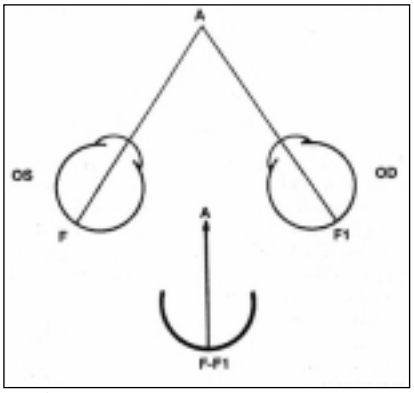


Fig.2

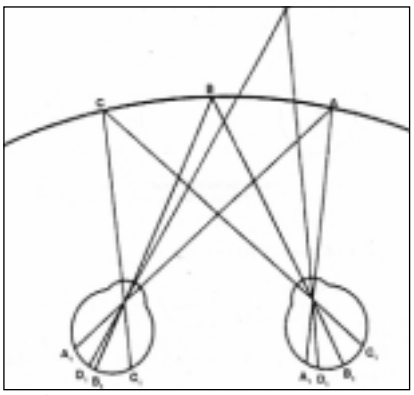


Fig.3

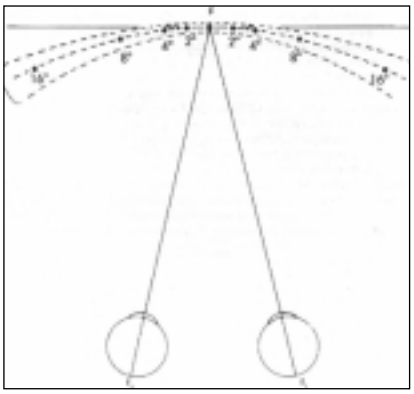


Fig.4

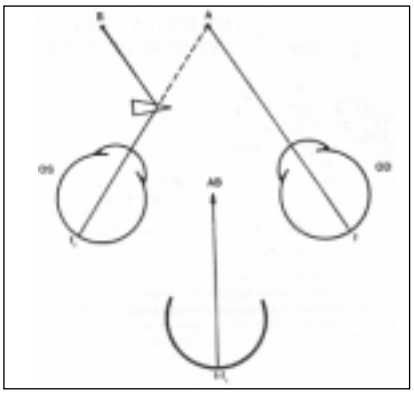


Fig.5

E' stato dimostrato sperimentalmente che la zona di visione binoculare è rappresentata da un'area ristretta, detta *"area di Panum"*, posta dietro e davanti alla linea dell'oroptero entro cui la stimolazione di punti retinici disparati consente la visione singola. Questa zona ha un'estensione che non supera i 6-10 minuti di arco vicino alla fovea e aumenta progressivamente fino a raggiungere i 30-40 minuti di arco a 10° dalla fovea (ved. fig.4).

Il complesso degli elementi sopra descritti (fusione sensoriale, fusione motoria, area di Panum, punti retinici corrispondenti, oroptero, diplopia fisiologica) è alla base della sensazione della profondità (senso stereoscopico).

Secondo la classificazione di Worth la visione binoculare si divide in 3 gradi:

1. Percezione simultanea. Due immagini completamente differenti vengono presentate a ciascun occhio separatamente. Le immagini saranno percepite sovrapposte se il soggetto esaminato possiede questo grado di binocularità; in caso contrario una delle due immagini sarà soppressa.

2. Fusione. Le due immagini sono simili, differiscono solo per qualche dettaglio presente in una ed assente nell'altra. La fusione delle due immagini è rappresentata da una sola figura che presenta tutti i particolari.

3. Senso stereoscopico. Le due immagini sono identiche ma lievemente decentrate l'una rispetto all'altra. La loro fusione comporta la sensazione di rilievo.

La stereopsi o sensazione di rilievo si ha quando vengano stimolati elementi retinici disparati in senso orizzontale, purchè posti entro l'area di Panum. La disparità verticale non produce la sensazione di rilievo.

Fusione e stereopsi non sono sinonimi della stessa funzione. La fusione che risulta dalla stimolazione di punti retinici corrispondenti può essere presente senza stereopsi mentre, perché vi sia stereopsi è necessario che la stimolazione di punti retinici corrispondenti avvenga all'interno dell'area di Panum.

La fusione si esercita a tutte le distanze di fissazione mentre la stereopsi si riduce progressivamente fino a scomparire intorno a 100 metri.

Alcuni fenomeni giocano un ruolo aggiuntivo sul senso tridimensionale: il movimento di parallasse, la prospettiva lineare, la sovrapposizione dei contorni, la distribuzione delle luci e delle ombre e le dimensioni degli oggetti conosciuti.

Sviluppo
della visione binoculare

Nell'apparato visivo del neonato, fin dai primi giorni di vita, sono presenti delle associazioni binoculari, sensoriali e motorie, quando gli occhi compiono dei grossolani movimenti coniugati.

Il riflesso di fissazione, sia pure incompleto, è presente fin dalla nascita nonostante lo sviluppo della fovea si compia intorno ai 4 mesi.

Il muscolo ciliare, usato per l'accomodazione, non si sviluppa fino al 4° mese. Entro i 4 mesi di vita il bambino è in grado di dirigere lo sguardo verso gli oggetti e compie movimenti rapidi (saccadi di fissazione). A 6 mesi i movimenti coniugati divengono precisi e la convergenza ben sviluppata. Entro gli 8 mesi di vita sono presenti i movimenti fusionali e la visione binoculare risulta completa.

Fisiopatologia
della visione binoculare

Quando gli assi visivi perdono il loro parallelismo, come conseguenza immediata dell'alterato allineamento dei recettori retinici si avrà la sensazione soggettiva di diplopia e di confusione.

La *confusione* si manifesta quando l'immagine di due oggetti diversi stimola punti retinici corrispondenti. Il soggetto vede due oggetti sovrapposti localizzati nella stessa direzione spaziale (ved. fig.5).

La *diplopia* si manifesta quando l'immagine di un oggetto stimola punti retinici non corrispondenti. Il soggetto vede due immagini dello stesso oggetto che appare localiz-

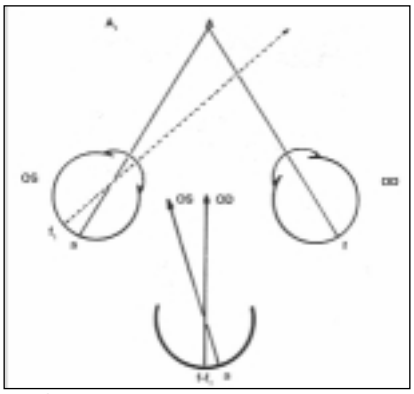


Fig.6

zato in due direzioni diverse (ved. fig.6).
Per evitare queste fastidiose sensazioni, il paziente può ricorrere ad alcuni meccanismi di compenso quali la soppressione e la corrispondenza retinica anomala. Da sottolineare che ciò è possibile solo in soggetti di età inferiore a 10 anni. Oltre questo periodo non è possibile attuare meccanismi di difesa.
La *soppressione o neutralizzazione* è l'inibizione della visione di un occhio. Si tratta di un fenomeno inconscio che ha lo scopo di evitare i fastidiosi effetti della diplopia e della confusione. Viene soppressa l'immagine proveniente dalla retina dell'occhio deviato; qui si forma una zona di soppressione, localizzata nel punto in cui cade l'immagine dell'oggetto fissato. Si tratta di una neutralizzazione corticale che interessa una zona limitata del campo visivo dell'occhio deviato.
La soppressione viene considerata un fenomeno corticale attivo; ipotesi che è stata anche recentemente confermata da studi elettrofisiologici effettuati mediante i potenziali visivi evocati.
La corrispondenza retinica anomala rappresenta un adattamento sensoriale della retina, in visione binoculare, alla deviazione oculare.
La fovea dell'occhio fissante assume un nuovo rapporto, non più con la fovea dell'occhio controlaterale, bensì con un punto retinico extrafoveale dell'occhio deviato. Si avrà di conseguenza uno scivolamento tra gli elementi retinici quando le due retine si sovrappongono; i punti retinici, inizialmente disparati, diverranno corrispondenti. Il fenomeno è rilevabile solo in visione binoculare. Si sviluppa nella prima infanzia quando il sistema è plastico ed in costante evoluzione mentre non è presente nelle età successive.

Esame
della visione binoculare
I tests che si effettuano per valutare la visione binoculare si basano su criteri soggettivi ed introducono, nell'esecuzione dell'esame, degli elementi di dissociazione della visione binoculare. Ogni test modifica in misura più o meno evidente la visione binoculare.
In base al loro potere dissociante, crescente quelli usati più frequentemente nella clinica sono:
1 Vetri striati
2 Sinottoforo
3 Stecca dei filtri rossi
4 Luci di Worth.

Vetri striati
Si tratta di due lenti piane con tenui striature sulla superficie (ved. fig.7) che inducono un effetto tale per cui uno stimolo luminoso attraverso queste appare come attraversato da una striscia luminosa. Il raggio luminoso percepito dall'esaminato è perpendicolare alle striature ed un segno sulle lenti indica la direzione nella quale viene vista la striscia.
Le lenti vengono poste in un portalenti con la tacca di riferimento rispettivamente a 45° ed a 135° e posti dinanzi all'esaminato che contemporaneamente fissa una mira luminosa alla distanza sia di 33 cm che di 5 metri (ved. fig.8).
Le risposte che può dare il soggetto esaminato sono le seguenti:
a. La mira luminosa forma una X. In tal caso si può affermare che vi sia una visione binoculare normale.
b. Nel caso in cui il soggetto veda una sola striscia luminosa si è in presenza della soppressione di un occhio.
c. Quando le due strisce non si intersecano tra di loro ma sono separate al centro della mira si è in presenza di diplopia.
d. Nel caso manchi un tratto di una linea si è in presenza di uno scotoma parziale.

Sinottoforo
L'apparecchio è formato da un corpo centrale e da due bracci laterali mobili. In questi sono poste delle lastrine trasparenti su cui sono delle figure illuminate dall'interno. Il soggetto esaminato è seduto dinanzi all'apparecchio e può vedere una immagine con ciascun occhio. Lo strumento è progettato in modo da evitare l'influenza della convergenza prossimale. E' considerato uno strumento molto dissociante della visione binoculare e quindi molto lontano dalle condizioni di visione abituale, sia perché il campo visivo delimitato dagli oculari è molto ridotto, sia per la notevole differenza delle immagini che giungono alla retina.

Barra dei filtri rossi
Il test realizza una dissociazione variabile della visione binoculare consentendo una valutazione quantitativa della profondità dell'adattamento sensoriale.
Si tratta di una stecca di filtri di colore rosso di densità crescente che il soggetto esaminato tiene dinanzi ad un occhio e fa scorrere lentamente dal filtro meno denso fino a quello che determina la comparsa della diplopia. Maggiore il numero del filtro che eccita la diplopia e più solida risulta essere la cooperazione binoculare (ved. fig.9.).

Fig.7

Fig.8

Fig.9

Test delle 4 luci di Worth

E' uno strumento ad illuminazione interna con 4 fori, due posti in senso orizzontale e due in senso verticale ricoperti da due filtri verdi, uno rosso ed uno bianco. Il soggetto esaminato indossa un occhiale con una lente rossa ed una verde. Le risposte possibili sono:

a. Il paziente vede 4 luci, due rosse e due verdi. In questo caso siamo in presenza di una visione binoculare normale.

b. Il soggetto vede doppio cioè tre luci verdi e due rosse. In questo caso la diplopia può essere causata da uno strabismo latente scompensato o da una deviazione oculare in cui l'effetto dissociante del test superi i meccanismi soppressivi.

c. E' possibile che il soggetto veda o due luci rosse o tre verdi il che indica la soppressione di un occhio. (ved. fig.10)

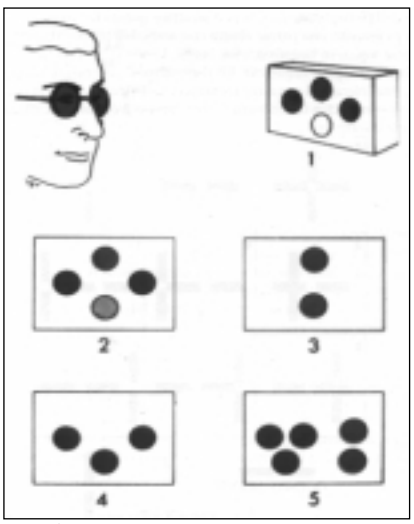


Fig.10

Tests per l'esame del senso stereoscopico

I tests che valutano la stereopsi debbono possedere alcuni requisiti essenziali cioè non contenere elementi che possano essere visti monocularmente; a ciascun occhio è necessario presentare oggetti separatamente ed ogni oggetto deve contenere elementi che stimolino punti retinici corrispondenti.

L'acuità stereoscopica rappresenta la soglia di riconoscimento del parallasse binoculare e si esprime in secondi di arco.

I tests di uso clinico più comune sono:

a. Il test di Lang I-II

b. Il Titmus test o test di Wirt o test della mosca

c.Il TNO

a.Il test di Lang, introdotto recentemente in clinica, si basa su una combinazione di punti randomizzati e di panografia a schermo lenticolare. Il vantaggio del metodo è che non usa filtri polarizzati o colorati per cui non si allontana dalla visione abituale. Si esegue facilmente in bambini piccoli e consente un rapido screening della visione binoculare con un discreto indice di precisione (intorno al 70%). Consente una valutazione piuttosto grossolana della capacità stereoscopica in quanto alla distanza di 40 cm. la disparità dei simboli varia da 550" a 1200" di arco.

b. Il test di Wirt o Titmus test si usa con filtri polarizzati, è composto da una serie di 3 figure di animali e di 9 gruppi di cerchi le cui disparità variano tra 40" ed 800" di arco.

Una tabella allegata al test servirà a fare il computo finale delle risposte esatte e quindi della percentuale di stereopsi. Lo svantaggio del test è che può dare, con una certa frequenza, dei falsi positivi.

c. Per eliminare questi inconvenienti sono stati proposti tests basati su una serie di stereogrammi a punti randomizzati. Gli stereogrammi sono costituiti da una combinazione di punti ottenuta con l'ausilio di un calcolatore che, visti monocularmente, non sono riconoscibili. L'uso di filtri rosso-verdi consente di percepire, in presenza di senso stereoscopico normale, delle figure nell'ambito dei punti.

Il test più usato in clinica basato su questi principi è il TNO, composto da una serie di 6 tavole; in ogni stereogramma due mezze immagini sono stampate con i colori rosso-verdi ed il rilievo appare grazie all'uso di filtri degli stessi colori. La disparità delle figure varia tra 15" e 480" di arco. Ha una percentuale di attendibilità superiore agli altri tests stereoscopici ma è difficilmente applicabile ai bambini per la difficoltà incontrata nel riconoscimento di simboli non familiari.

RIASSUNTO

Gli AA. illustrano i principi su cui si basa una visione binoculare normale. Particolare importanza viene data all'integrità del sistema anatomico e diottrico del bulbo oculare, al campo visivo binoculare ed alla corrispondenza retinica. Descrivono tutti gli elementi che sono alla base della visione binoculare: fusione sensoriale e motoria, punti retinici corrispondenti, occhio ciclope, oroptero, area di Panum, diplopia fisiologica.

Vengono riportate alcune delle alterazioni più frequenti della fisiopatologia binoculare quali la diplopia e la confusione.

Descrivono i tests clinici usati più di frequente nell'esame della cooperazione binoculare quali i vetri striati, il sinottoforo, la barra dei filtri rossi, il test delle 4 luci di Worth e quelli usati per l'esame della stereopsi quali il test di Lang, il test di Wirt ed il TNO.

BIBLIOGRAFIA

-E. Campos. Manuale di strabismo. Ghedini editore, Milano 1994.

-E. Leonardi. Le alterazioni oculomotorie, diagnosi e terapia. Società editrice Universo Roma 1999.

-Noorden von G.K. Atlas of strabismus. The C.V.Mosby Co.St. Louis 1983.

-Noorden von G.K. Binocular vision and ocular motility. The Mosby Co.St.Louis 2002.

Biomeccanica corneale

N. Pescosolido, S. D'Angelo***
Università degli Studi di Roma "La Sapienza" I Facoltà di Medicina e Chirurgia
**Dipartimento di Scienze dell'Invecchiamento; **Dipartimento di Scienze Oftalmologiche*

Introduzione

La biomeccanica corneale è attualmente un argomento di grande interesse nell'ambito dell'oftalmologia clinica. E' importante cercare di comprendere come la biomeccanica corneale possa influire sulla misurazione della pressione intraoculare (IOP) con vari tipi di tonometri e come debba essere valutata nel prevenire, durante la fase pre-operatoria, il rischio di ectasia dopo intervento di chirurgia rifrattiva.

Biomeccanica corneale e IOP

Nel definire la biomeccanica della cornea è necessario prendere in considerazione diversi parametri: spessore corneale centrale (SCC), isteresi corneale, curvatura corneale, astigmatismo corneale, edema corneale ed altri vari fattori che descriveremo.

- *Spessore corneale centrale (SCC)*

Lo spessore della cornea nella parte centrale è sicuramente in grado di influenzare in modo cospicuo le misurazioni tonometriche effettuate con tecniche ad applanazione. Può essere misurato con facilità mediante l'uso di pachimetri (Salz et al., 1983). La formula di Goldmann per il calcolo della IOP viene calcolata presupponendo uno spessore corneale di 520 µm e correggendo le letture tonometriche nel caso di spessori corneali maggiori o minori di tale valore.

Con il decrescere del suo spessore, la cornea offre una resistenza minore all'applanazione e per questo la lettura tonometrica sottostima la reale IOP; il contrario avviene quando i valori pachimetrici sono elevati.

Nel corso degli anni, si è cercato di trovare un fattore matematico di correzione da applicare al variare dello spessore corneale.

Una meta-analisi di studi pubblicati precedentemente in letteratura (Doughty e Zaman, 2000) ha portato alla conclusione che si debbano aggiungere 2-3 mmHg ogni 50 µm in più o in meno a partire dai 535 µm; una recente revisione ha individuato, dopo chirurgia rifrattiva, un fattore di correzione pari a 0.63 mmHg per ogni diottria di difetto eliminato (Lee et al., 2002).

Sulla base di una ricerca pubblicata nel 2001 (Brandt et al., 2001), si è visto che i pazienti ipertesi oculari che nel corso degli anni non sviluppavano glaucoma avevano cornee di spessore superiore al normale; i pazienti con glaucoma ad angolo aperto sembravano possedere uno spessore corneale comparabile con quello dei soggetti normali, mentre i pazienti con glaucoma a "pressione normale" tendevano ad avere cornee più sottili; più in generale, pazienti ipertesi oculari con SCC < 555 µm potrebbero avere un rischio relativo di sviluppare un iniziale glaucoma quasi triplo rispetto ai soggetti con SCC > 588 µm.

Recentemente, sono apparsi in letteratura i risultati di due studi, che confermano questa tendenza (Brusini et al., 2005; Yagci et al., 2005).

In un altro studio (Kniestedt et al., 2005) sono stati esaminati 258 occhi di soggetti con glaucoma o sospetto glaucoma. L'obiettivo era quello di correlare le misurazioni della IOP ottenute con tonometro dinamico a profilo di Pascal® (PDCT), con lo pneumotonometro (PNT) e con il tonometro ad applanazione di Goldmann (TaG), con lo spessore corneale centrale (SCC) rilevato con la pachimetria. I vari tipi di tonometrie sono state effettuate in ordine casuale sempre dagli stessi operatori, con controllo settimanale della taratura degli strumenti. Il valore dello SCC è stato eseguito considerando la media di cinque misurazioni consecutive ottenute con un pachimetro. Alla fine dello studio 66 occhi sono risultati con sospetto di glaucoma, 22 con ipertensione oculare e 170 con glaucoma ad angolo aperto. Il campione considerato era costituito da 95 maschi e 163 femmine con età media di 69 anni, 181 pazienti erano di razza bianca, 39 di razza asiatica, 16 afro-americani, 18 ispanici e 4 arabi. Il valore medio dello SCC è risultato di 545 ± 38 µm. Il valore medio della IOP misurata con TaG è stato di 16.0 ± 3.0 mmHg, con PNT è stato di 17.1 ± 4.1 mmHg, con PDCT è stato di 18.3 ± 4.2 mmHg. Non è stata evidenziata una differenza significativa della IOP modificando l'ordine delle misurazioni con i vari tonometri. La IOP misurata con il tonometro di Goldmann è risultata quella significativamente correlata con lo SCC; cambiamenti di 0.25 mmHg della IOP corrispondevano a variazioni di 10 µm nel valore dello SCC. La misurazione della IOP con tonometro dinamico a profilo di Pascal non ha mostrato invece una significativa correlazione con lo SCC; stessi risultati sono stati riscontrati per lo PNT.

Alcuni Autori (Ehlers et al., 1975) hanno sviluppato un nomogramma basato su esperimenti manometrici per la correzione della IOP in caso di errori dipendenti dalla variazione dello SCC. In altri lavori (Orssengo e Pye, 1999) è stato proposto un modello teorico per determinare la "vera IOP", ossia un valore ottenuto dalla correzione della IOP secondo la variazione dello SCC e della curvatura corneale. In un altro studio (Gunvant et al., 2005) sono stati esaminati 324 soggetti, di cui 175 (99 femmine e 76 maschi) sono stati valutati come normali (gruppo 1) e 149 (46 femmine e 103 maschi) affetti da glaucoma ad angolo aperto o da ipertensione oculare (grup-

po 2). Il raggio di curvatura corneale è stato determinato attraverso l'uso di un cheratometro, prima di misurare la IOP. La valutazione dei due principali meridiani della cornea è stata calcolata in modo da ottenere il valore del raggio di curvatura.
I soggetti sono stati quindi sottoposti prima a misurazione della IOP con tonometro di Goldmann e poi a misurazione dello SCC con pachimetro. Il valore più alto di IOP non trattata è stato riscontrato sia in soggetti con glaucoma ad angolo aperto che con ipertensione oculare.
L'età media dei pazienti del gruppo 1 era di 35.4 ± 15.3 anni, la IOP di 14.6 ± 2.3 mmHg, lo SCC di 517.8 ± 32.6 micron, la curvatura corneale di 7.64 ± 0.25 mm e la rifrazione - 0.61 ± 1.8 D.
L'età media dei pazienti del gruppo 2 era di 55.33 ± 11.12 anni, la IOP di 25.42 ± 5.35 mmHg, lo SCC di 520 ± 39.18 micron, la curvatura corneale di 7.68 ± 0.30 mm e la rifrazione - 0.18 ± 1.77 D.
Dai risultati è stato evidenziato che lo SCC aveva effetti significativi sulla valutazione della IOP, mentre l'età, la curvatura corneale e la rifrazione non avevano effetti rilevanti sulla IOP. Già in altri studi era stata riscontrata l'importante influenza dello SCC sulla IOP (Herndon et al., 1997; Wolfs et al., 1997, Singh et al., 2001; Bhan et al., 2002) ma non la scarsa rilevanza della curvatura corneale.

- Isteresi corneale
E' un parametro che descrive le proprietà viscoelastiche della cornea. Sottoposta ad una forza nota e sufficientemente intensa la cornea inizia a cambiare la sua conformazione fino ad applanarsi e ad assumere una forma concava; quando la forza cessa, essa dapprima si applana nuovamente e quindi ritorna all'originale conformazione convessa ma con velocità diversa dovuta ad un "effetto smorzante" del tessuto ovvero all'isteresi corneale.
In altri termini, l'isteresi è una misura della "deformabilità" della cornea e riflette la resistenza che essa offre all'applicazione di una forza esterna; questo parametro sembra comprendere l'effetto dello spessore, della rigidità e dell'idratazione.
Maggiore è l'isteresi, minore sarà la forza necessaria ad applanare una data superficie di cornea e di conseguenza la IOP misurata. Una valutazione dell'isteresi corneale si può ottenere attraverso l'uso di un analizzatore di risposta oculare (ORA), di cui parleremo più approfonditamente in seguito.

- Curvatura della cornea
La superficie anteriore della cornea fornisce il maggiore contributo individuale al potere diottrico complessivo dell'occhio, a causa dell'elevato salto di indice di rifrazione fra aria e cornea, quindi la sua forma è di estrema importanza nella determinazione dell'aberrazione dell'immagine retinica. La superficie anteriore della cornea ha un potere di circa +49 D, mentre la faccia posteriore ha un potere di -6 D, così il potere diottrico totale della cornea diventa di +43 D. Bastano piccole variazioni di forma della superficie anteriore della cornea per ottenere una variazione diottrica significativa. Ogni cambiamento di curvatura pari a 4 centesimi di millimetro di raggio corrisponde ad una variazione ottica di 0.25 D.
La curvatura corneale sembra intervenire in maniera importante anche nella determinazione della IOP anche se il lavoro precedentemente riportato da Gunvant et al. (2005) non lo conferma. Infatti, una curvatura maggiore implica la necessità di esercitare una forza maggiore per applanare la superficie di 7.35 mm^2 (area del biprisma del tonometro di Goldmann), con una conseguente sovrastima della IOP misurata; l'opposto si verifica quando il raggio di curvatura è superiore alla media. La tonometria dovrebbe quindi prevedere l'addizione di 1 mmHg ogni 3 D di potere diottrico corneale rispetto al valore di riferimento di 43 D. Dopo chirurgia rifrattiva corneale lo spessore della cornea può variare contestualmente alla curvatura.

- Astigmatismo corneale
Da un punto di vista ottico, una cornea ideale deve avere una zona ottica costituita da una superficie ellittica, con un adeguato fattore di forma (asfericità), deve essere perfettamente liscia e con l'apice centrato sull'asse visivo. Se il fattore di forma non è adeguato si ha aberrazione sferica, se l'apice non è centrato si ha un effetto prismatico, astigmatismo da incidenza obliqua e coma, se la superficie è irregolare si presentano aberrazioni di più alto ordine.
L'astigmatismo corneale può influenzare le letture tonometriche in quanto più è appiattita la curvatura corneale più la IOP è sottostimata (Mark e Mark, 2003). La IOP è sottostimata di circa 1 mmHg ogni 4 D di astigmatismo secondo regola e sovrastimata di circa 1 mmHg ogni 4 D di astigmatismo contro regola.

- Edema corneale
L'edema della cornea può essere di tipo epiteliale e quindi a localizzazione più superficiale, oppure stromale e quindi più profondo. Quest'ultimo provoca un aumento dello spessore corneale proporzionale al contenuto in acqua di tale strato. L'imbibizione determina la perdita della normale architettura lamellare con alterazioni della trasparenza, localizzate o generalizzate. Aldilà della sua localizzazione, l'edema corneale determina generalmente una sottostima della IOP (Simon et al., 1993) misurata con il tonometro di Goldmann; in questi casi, infatti, la rigidità della cornea è diminuita a causa dell'anomala idratazione e la forza necessaria ad applanarla è ridotta. In presenza di edema corneale può essere preferibile l'uso di tonometri non ad applanazione.

- Altri parametri che influenzano la IOP
Le alterazioni della superficie corneale quali irregolarità e cicatrici possono interferire con la corretta misurazione della IOP.
Anche variazioni della rigidità sclerale possono comportare sostanziali

differenze nelle valutazioni tonometriche ad indentazione (scarto fino a 10 mmHg). Sono soprattutto le basse rigidità, inferiori a K=0.0215, a sottostimare i dati pressori indicandoci degli stati normotensivi ed a fornire dei "falsi negativi". Di contro, potremmo riscontrare anche dei "falsi positivi". Sul piano statistico è interessante ricordare che circa il 4% degli occhi hanno un K=0.015 o inferiore e che solo l'1% presenta un K=0.040. Nel primo caso il valore tonometrico in difetto è di circa 4 mmHg, mentre nel secondo caso il valore tonometrico in eccesso è anche di 8 mmHg (Pescosolido e Gentili, 2005).
La miopia elevata (Kolker et al., 1983), *l'osteogenesi imperfetta* (Kaiser-Kupfer et al., 1981) ed il pregresso uso di *farmaci miotici o vasodilatatori* (Friedenwald, 1937; Drance, 1960) sono condizioni associate a bassa rigidità sclerale e quindi a rischio di sottostimare le misurazioni.
L'ipermetropia elevata (Drance, 1960) può essere associata ad aumentata rigidità sclerale e può portare a letture tonometriche che sovrastimano la IOP.

La IOP è il più significativo fattore di rischio per lo sviluppo di glaucoma, essa viene calcolata basandosi su un insieme di costanti fisiche che si pensa siano uniformi in tutti gli occhi. E' clinicamente rilevante determinare la IOP nel modo più preciso possibile (Dohadwala et al., 1998; Copt et al., 1999). Recenti studi hanno chiarito che proprietà corneali individuali influenzano tutti i tipi di tonometri ad applanazione in modo variabile (Wolfs et al., 1997; Stodmeister, 1998; Bron et al., 1999; Shah et al., 1999; Brandt et al., 2001; Bhan et al., 2002) e ciò spiega la ricerca di tonometri sempre più affidabili.

Tipologie di tonometri
Tonometro ad applanazione di Goldmann (TaG)
E' lo strumento oggi più estesamente utilizzato. Il relativo metodo di misurazione è molto semplice e dura un paio di minuti. Esso prevede l'illuminazione della testa biprismatica del tonometro con una luce blu cobalto e l'applanazione della cornea dopo applicazione di anestesia topica e di fluoresceina nel film lacrimale. La manopola graduata sul fianco dello strumento viene quindi ruotata fino a che il semicerchio del menisco di lacrime fluorescenti visualizzato attraverso ogni emiprisma risulti sovrapposto.

Pneumotonometri (PNT)
Sono strumenti a contatto utilizzati per misurare la IOP con il metodo dell'applanazione. Nello PNT la forza necessaria per applanare la cornea è rappresentata da aria compressa. Lontano dalla cornea l'aria può liberamente uscire dallo strumento mentre, se la sonda dello PNT viene posta sull'occhio, l'aria avrà un ostacolo alla sua fuoriuscita creando una pressione proporzionale alla IOP che può essere opportunamente misurata.
L'Ocular Blood Flow Analyzer (BFA) è un particolare pneumotonometro che effettua misurazioni della pressione intraoculare 200 volte al secondo e registra con grande precisione l'ampiezza del polso oculare. L'influenza dello spessore corneale sui valori ottenuti ha fornito risultati contrastanti (Bhan et al., 2003).

Tonometri a soffio
Sono un esempio di tonometri non a contatto (TNC). Questi strumenti mettono in opera due procedimenti: l'applanazione è ottenuta da un getto d'aria compressa il cui posizionamento corretto sulla cornea è controllato otticamente; il momento dell'applanazione è valutato dalla riflessione massima di un raggio incidente a 45° e la velocità con cui essa viene ottenuta corrisponde alla IOP. L'influenza dello spessore corneale è variabile. Vi sarebbe una sovrastima per gli ipotesi e una sottostima per gli ipertesi.

Tonometro dinamico a profilo di Pascal® (PDCT)
Si tratta di uno strumento entrato in commercio recentemente e si basa sul metodo della tonometria dinamica. Mentre per la tonometria statica uno strumento di forma appropriata posto a contatto con la cornea deforma la superficie corneale e questa deformazione correla con la IOP, la tonometria dinamica si basa non sulla deformazione in sè, ma sul fatto che lo strumento, di caratteristiche ben precise di forma e massa, applana la cornea con una ben definita velocità. E' proprio la relazione tra il tempo e la velocità con cui si ottiene la deformazione a correlare con il valore della IOP. Il concetto statico di valutazione della IOP, alla base dei più utilizzati tonometri preesistenti, viene in qualche modo sostituito dal concetto dinamico di velocità di deformazione corneale, tempo e massa inerziale.
La punta profilata del tonometro, detta SensorTip, ha un raggio di curvatura di 10.5 mm e la superficie di contatto ha un diametro di 7.5 mm che determina una linea di profilo con la superficie corneale e con il film lacrimale; essa è montata su di un braccio mobile (cantilever) che viene appoggiato alla cornea esercitando una forza equivalente ad un grammo e mantenuta costante da un meccanismo a molla. Al centro della superficie di contatto è collocato un sensore piezo-elettrico del diametro di 1.2 mm che genera un segnale elettrico proporzionale alla IOP (Fig. 1).
Per dimostrare la validità funzionale di tale strumento e che la forma ottimale della punta del tonometro è quella con curvatura pari a 10.5 mm, sono stati condotti studi su occhi di cadaveri e su occhi di soggetti vivi. Tali occhi avevano un raggio corneale di 8.03 mm e uno SCC di 537 micron (Kanngiesser et al., 2005); il tonometro poteva montare delle punte con diametro di 7 mm e con una curvatura di: 8.5, 9.5, 10.5 e 12.5 mm. Le misure erano eseguite sull'occhio destro di ogni soggetto esaminato; il valore della IOP veniva normalizzato ad una "IOP costante" di 15 mmHg per eliminare variazioni fisiologiche dovute a prolungata misurazione dello stesso

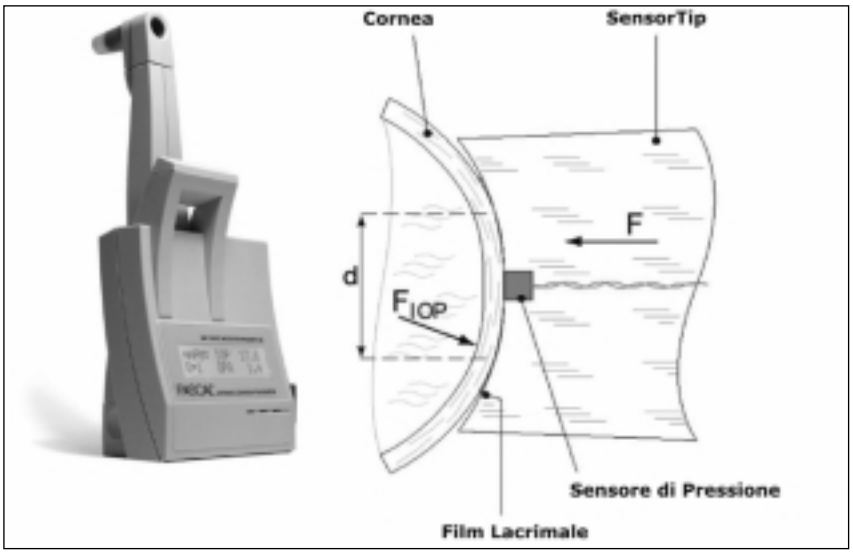


Fig. 1 – Foto del tonometro dinamico a profilo di Pascal® (PDCT) e rappresentazione schematica della SensorTip in contatto con la cornea. All'interno dell'area di contatto (d) le forze tangenziali generate dalla IOP (FIOP) sono annullate dalla forza apposizionale (F). Il profilo della punta e della cornea combaciano; questa condizione è detta "aderenza dei profili" ("contour matching") (Pepose et al., 2005)

occhio. La normalizzazione era fatta usando la seguente formula: IOP_n= IOP x 15mmHg x 2 / (TaG_p + TaG_a) dove IOPn era la IOP normalizzata, TaG_p era la tonometria eseguita con il Goldmann prima della misurazione con PDCT e TaG_a indicava la tonometria effettuata, sempre con Goldmann, ma dopo quella eseguita con PDCT.

Per mantenere il più possibile intatta la struttura corneale degli occhi dei pazienti morti, veniva utilizzato destrano al 20% per idratare la cornea e, contemporaneamente, veniva misurato con un pachimetro lo SCC. Le misurazioni eseguite con PDCT erano cinque. Dalle misurazioni rilevate con le punte con raggio di curvatura di 8.5, 9.5 e 10.5 mm, si ottenevano dei valori pressori prossimi alla IOP normalizzata, mentre con la punta con curvatura pari a 12.5 mm si aveva una differenza da 3 a 5 mmHg rispetto alla IOP normalizzata. La punta con raggio di curvatura di 10.5 mm creava, a differenza delle altre, una distribuzione di forze tra il PDCT e la cornea tale da eguagliare la pressione presente all'interno della camera anteriore.

In conclusione, il PDCT elimina la maggior parte degli errori sistematici dovuti a cambiamenti individuali delle proprietà corneali (es. SCC) che invece influenzano tutti i tipi di tonometri ad applanazione. Il vantaggio di misurare la pressione reale in combinazione con la capacità di registrare le fluttuazioni dinamiche della pressione fornisce opportunità di diagnosticare e classificare differenti tipi di glaucoma. Infatti, è importante sottolineare che con il tonometro PDCT è possibile ottenere un'accurata definizione della fluttuazione pressoria dovuta al battito cardiaco (ampiezza del polso oculare – OPA) (Fig. 2).

Infatti, il PDCT sembra lo strumento più preciso per la misurazione dell'ampiezza del polso oculare; recenti studi, nei quali è stato utilizzato questo tonometro, mostrano che l'ampiezza del polso oculare varia in individui diversi ed è compresa tra 1 e 10 mmHg (Kaufmann e Bachmann, 2003; Kanngiesser et al., 2005).

Importante merito del PDCT è anche quello di riuscire a valutare, come detto, la IOP in maniera indipendente dallo spessore corneale.

In uno studio (Bernd et al., 2005) sono stati inclusi 176 occhi di 126 soggetti (69 donne) scelti a caso con età media pari a 60.4 ± 17.1 anni, acuità visiva media pari a 0.67 ± 0.33, errore rifrattivo sferico medio di - 0.17 ± 3.42 D ed errore rifrattivo cilindrico medio di -0.74 ± 0.87 D. Sono stati considerati 39 occhi con glaucoma ad angolo aperto e 137 occhi normotensivi con cataratta e che non presentavano altre patologie né a carico della cornea né del nervo ottico. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a cinque misurazioni tonometriche. Dopo anestesia topica della cornea è stata eseguita una misurazione della IOP con TaG, poi

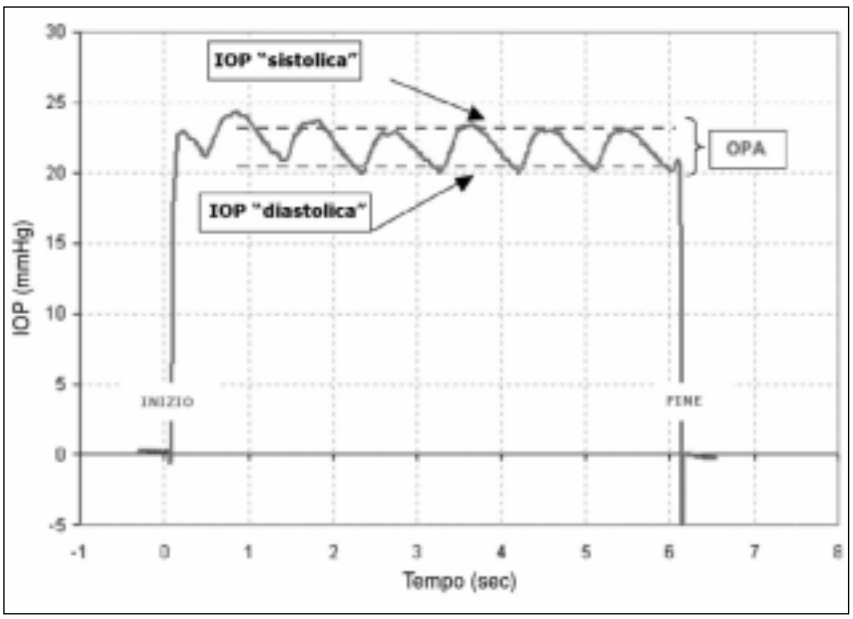


Fig. 2 – Caratteristiche principali di una tipica curva di ampiezza del polso oculare (OPA) (Pescosolido e Gentili, 2005)

altre tre rilevazioni eseguite con PDCT, ancora misurazione con TaG (Kaufmann et al., 2003; Duba e Wirthlin, 2004; Kniestedt et al., 2004; Siganos et al., 2004) ed in ultimo una pachimetria corneale (spessore centrale corneale medio pari a 546.25 ± 37.6 micron). Venti (3.8%) delle 521 misurazioni con PDCT non sono state eseguite correttamente per una scarsa compliance dei pazienti. La misurazione media ottenuta con PDCT (18.71 ± 5.90 mmHg) è stata significativamente più alta rispetto al valore medio ottenuto con TaG (16.98 ± 5.86 mmHg). Il TaG ha mostrato una correlazione importante con lo spessore corneale centrale, mentre il PDCT è risultato statisticamente indipendente dalla pachimetria corneale. La differenziazione tra gruppo di studio con glaucoma e gruppo senza glaucoma non ha rivelato differenze nei risultati.

Nel corso degli ultimi anni sono stati sperimentati anche altri strumenti per la misurazione della IOP, la cui valenza scientifica deve essere ancora supportata da evidenze della letteratura: tonometro a rimbalzo I-Care, Bioresonator AB, SmartLens ed altri.

Tonometro a rimbalzo I-Care®

Utilizza un pistoncino monouso dotato di una punta simile ad una capocchia di spillo smussa con un diametro di 0.9 mm (contro il diametro di 3.06 mm del Goldmann): superficie di contatto di 0,65 mm^2 (contro i 7,35 mm^2 del Goldmann) e peso di 24 mg. Questo viene spinto a circa 2/1000 di secondo verso l'apice corneale. La pressione intraoculare è direttamente correlata al tempo utilizzato dalla punta per rientrare dopo aver rimbalzato sulla cornea (tonometria dinamica) (Fig. 3). Due recenti studi evidenziano una buona concordanza di risultati tra il tonometro I-Care (TIOLAT) ed il Goldmann (Fernandes et al., 2005; Van der Jagt e Jansonius, 2005). Questo tonometro può essere utilizzato senza anestetico e senza l'uso della fluoresceina. Non necessita di calibrazione, non è influenzato dalla curvatura corneale, dalla temperatura e, grazie alla sua piccola superficie di contatto è però influenzato dallo spessore della cornea. I-Care è particolarmente indicato su soggetti poco collaboranti, sui bambini, su pazienti con patologie infettive corneali e su pazienti sottoposti a trattamento con laser ad eccimeri o trapianto corneale.

Bioresonator AB®

E' un tonometro che sfrutta un elemento piezo-elettrico che oscilla ad una determinata frequenza. Quando il tonometro entra in contatto con la cornea, viene a crearsi un nuovo sistema oscillante con una diversa frequenza di risonanza. La quantificazione di questa variazione permette la misurazione della pressione intraoculare (Eklund et al., 2003). Harada e Naoi (2004) hanno trovato una correlazione inversamente proporzionale tra elasticità corneale misurata con il Bioresonator AB e pressione intraoculare misurata con il tonometro di Goldmann.

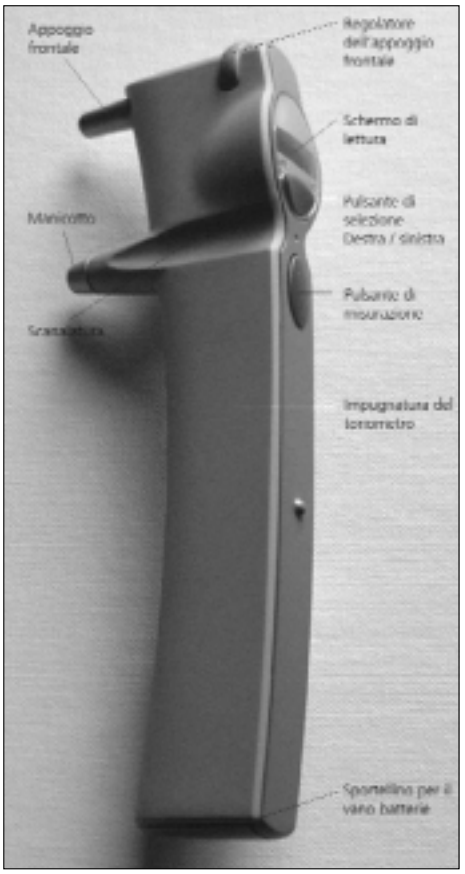


Fig. 3 – Tonometro I-Care® (Pescosolido e Gentili, 2005)

SmartLens®

E' una lente a contatto della dimensione di una lente di Goldmann a tre specchi. Nella lente è incorporato un sensore pressorio piezo-elettrico che consente la misurazione continua della IOP e dell'ampiezza del polso oculare mediante l'applanazione di un'area corneale di 2.5 mm di diametro. La SmartLens® sembrerebbe sovrastimare la IOP di diversi mmHg rispetto al Goldmann e le misurazioni dipenderebbero in maniera significativa dall'operatore (Holfmann et al., 2004).

Per altri tipi di tonometri e per una più ampia descrizione di quella riportata si può far riferimento al volume di Pescosolido e Gentili (2005).

Biomeccanica corneale e chirurgia rifrattiva

La biomeccanica corneale deve essere tenuta in grande considerazione in caso di interventi di chirurgia rifrattiva.

In uno studio di Marshall e collaboratori (1996) si è cercato di prevedere i risultati ottenibili dopo intervento di LASIK, modificando la zona di ablazione corneale da 5 a 6 millimetri (Fig. 4). E' stato osservato che aggiungere un millimetro alla zona di ablazione vuol dire eliminare alcuni dei segmenti periferici della cornea che intervengono in maniera sostanziale nella modificazione della biomeccanica corneale. Inoltre, si è visto che anche la scelta del tipo di laser utilizzato per l'intervento di LASIK, può influenzare la biomeccanica corneale.

Il primo modello biomeccanico della risposta corneale ad un intervento è stato descritto nel 1995. In accordo con tale modello, la cornea normale era considerata come una serie di strisce lamellari sovrapposte e poteva essere paragonata a degli elastici con delle spugne che li separava-

Fig. 4 – Rappresentazione schematica dell'aumento della zona di ablazione con LASIK e conseguente influenza sulla biomeccanica corneale. In particolare viene evidenziata l'ablazione dei segmenti lamellari periferici della cornea (Pepose et al., 2005)

no. Una procedura di intervento rifrattivo che circonferenzialmente divideva le lamelle poteva essere interpretata come una rimozione della tensione tra gli elastici. Come risultato, questi elastici non potevano più trattenere l'acqua all'esterno delle spugne, nella periferia e nella media periferia della cornea e quindi le spugne si rigonfiavano. Nell'occhio tale cambiamento si evidenzia come un ispessimento della parte paracentrale e periferica della zona di ammiccamento.

Il biofisico Keith Meek e collaboratori (Meek et al., 2004) hanno utilizzato la diffrazione a raggi X per analizzare l'ultrastruttura dello stroma corneale in modo da fare luce su come la cornea risponde quando una procedura agisce su una sola parte di essa. Il collagene fornisce la resistenza meccanica alla cornea ed è l'orientamento e la distribuzione delle fibrille che in gran parte regolano la risposta della cornea a stress meccanici. Per questo motivo è importante studiare la distribuzione e l'organizzazione delle lamelle di collagene nella cornea. La tecnica usata è stata quella di passare un intenso fascio di raggi X (Fig. 5), generato da un sincrotrone, attraverso la cornea e misurare come questi raggi vengono ad essere diffusi. Ciò fornisce informazioni riguardo l'orientamento e la distribuzione delle fibrille di collagene, permettendo di mappare la cornea. Ogni fibrilla ha un diametro di circa 25-33 nm, la loro struttura e la loro disposizione sono la causa della birifrangenza, mentre la loro regolarità e l'uniformità di dimensione e della distanza che le separa sono cruciali per la trasparenza della cornea. Attualmente sono state prodotte solo mappe bidimensionali corneali. Questo fatto può aiutare a descrivere alcune delle proprietà biomeccaniche della cornea, anche se un modello tridimensionale potrebbe essere necessario per determinare potenziali rischi in caso di intervento rifrattivo.

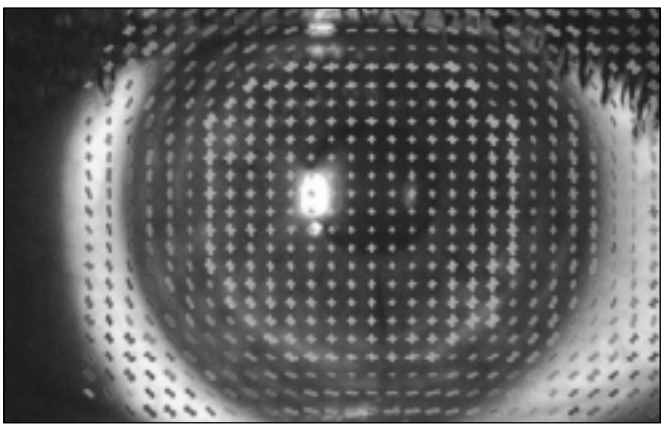


Fig. 5 – Mappa corneale ottenuta con l'impiego di raggi X che fornisce informazioni riguardo l'orientamento e la distribuzione delle fibrille di collagene (Pepose et al., 2005)

Studi comparati tra occhi normali ed altri affetti da cheratocono hanno evidenziato che l'organizzazione delle lamelle stromali è drammaticamente disturbata negli occhi malati, in particolare nella porzione del cono. In aggiunta, si è visto una variazione della massa fibrillare del collagene negli occhi con cheratocono rispetto a una distribuzione relativamente uniforme negli occhi normali.

Ricerche sulla biomeccanica corneale e la possibilità di manipolare tutte le proprietà della cornea nella pratica clinica, dipendono dalla disponibilità di attrezzature che consentono misurazioni non invasive e dal vivo.

Ci sono due modalità investigative per la misura delle proprietà biomeccaniche della cornea.

La prima utilizza un prototipo a ultrasuoni soprannominato occhio sonoro, il quale misura il "tempo di volo" o velocità di propagazione di un'onda attraverso due punti in un tessuto campione. Questo strumento fornisce un modo per caratterizzare la rigidità corneale perché la velocità di propagazione di un'onda sonora è maggiore in una cornea più rigida. Questa metodica offre una buona ripetibilità delle misurazioni in diverse regioni della cornea, i risultati non vengono alterati dall'epitelio e la profondità del campionamento può essere compresa tra i 250 ed i 750 micron.

Un secondo metodo per determinare la biomeccanica corneale è un sistema che utilizza una topografia corneale computerizzata ad alta velocità. Questo esame consiste nella proiezione sulla cornea di una serie di mire luminose concentriche, che vengono presentate su un video come anelli concentrici, ela-

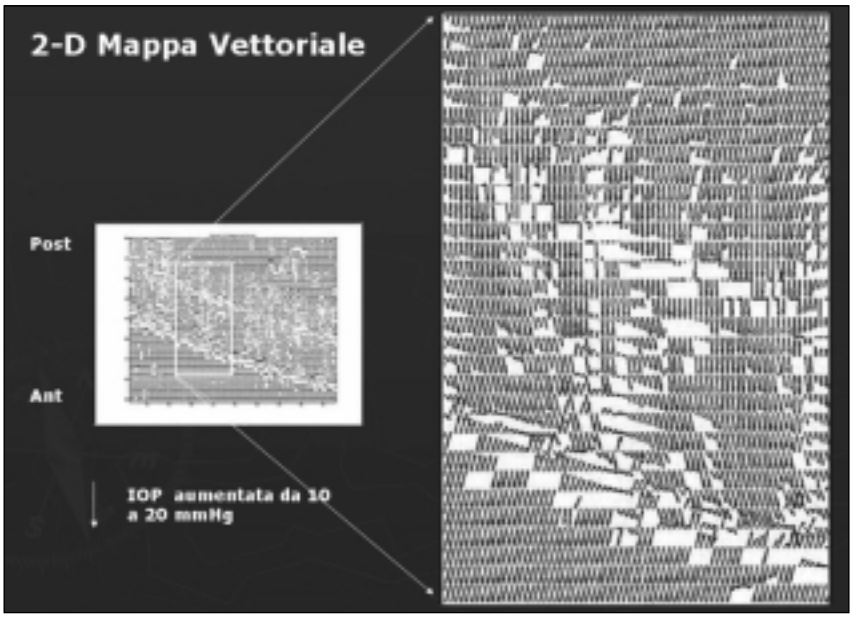


Fig. 6 – Mappa vettoriale della cornea con rappresentazione grafica bidimensionale. La tecnica usata è quella di passare un fascio di raggi X attraverso la cornea e misurare come tali raggi vengono diffusi (Meek et al., 2004)

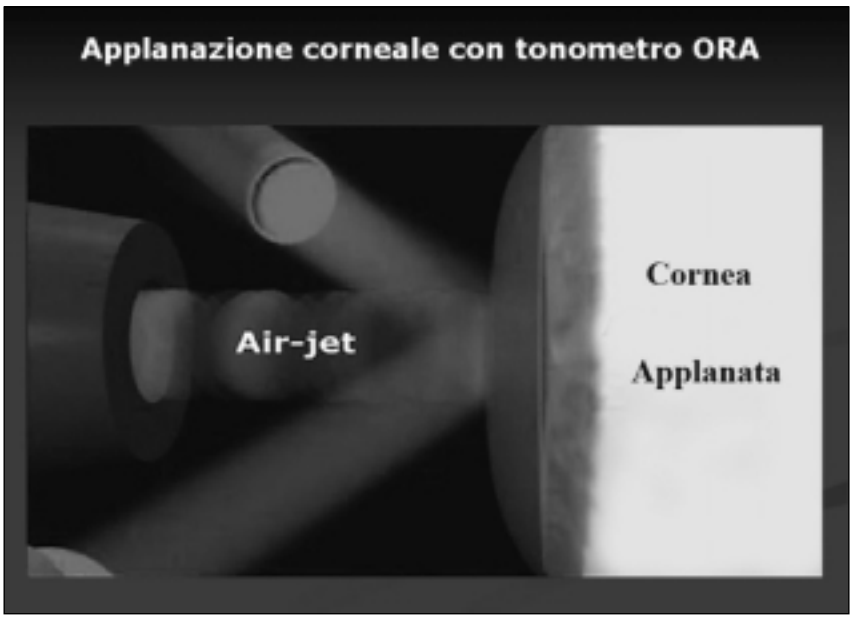


Fig. 7 – Analizzatore di risposta oculare (ORA) (Pepose et al., 2005)

borati al computer per ottenere una rappresentazione matematica quantitativa e qualitativa della superficie corneale. Il computer calcola il potere diottrico e il raggio di curvatura di migliaia di punti sulla superficie corneale anteriore. La rappresentazione grafica bidimensionale dei dati può essere di due tipi:
1) mappa topografica in scala di colori, in cui l'interpretazione della superficie corneale viene codificata per mezzo di una scala cromatica in cui, a ciascun colore, corrisponde un determinato raggio di curvatura e di conseguenza un potere diottrico. Le zone piatte della cornea sono rappresentate con colori freddi (Blu – Verde), mentre le zone curve (dove il potere diottrico è più elevato) con colori caldi. Il profilo della cornea normale consiste in una superficie asferica più curva nella porzione centrale.
2) mappa vettoriale che fornisce informazioni riguardo il raggio di curvatura (Fig. 6).
Attualmente, si sta cercando di sviluppare un programma in grado di fornire una ricostruzione tridimensionale della superficie corneale.
Questa tecnologia potrebbe essere utilizzata per una facile e rapida diagnosi di cheratocono, o per la previsione di modificazioni biomeccaniche corneali dopo intervento di chirurgia rifrattiva.
In uno studio di Shah et al. (2004), si è cercato di determinare la biomeccanica corneale post intervento, attraverso l'uso di un analizzatore di risposta oculare (ORA). Si tratta di un particolare tonometro a soffio (Fig. 7), come prima riportato, che consente di misurare la risposta corneale ad una rapida indentazione. La pressione necessaria ad ottenere la prima applanazione risulta superiore alla pressione che si registra al momento della seconda; questa differenza è attribuibile ad un effetto "smorzante" del tessuto, ovvero all'isteresi corneale (Fig. 8). Lo studio è stato eseguito su 80 occhi che si erano sottoposti ad interventi di LASIK o LASEK. Si è potuto osservare che la quantità di isteresi era significativamente ridotta da 11.5 mmHg (intervallo compreso tra 7.9 mmHg e 16.7 mmHg) ad un valore base di 9.3 mmHg (intervallo compreso tra 2.5 mmHg e 13.1 mmHg) per tutti i pazienti, sia quelli sottoposti a LASIK che a LASEK.
Eseguendo una analisi di regressione dei dati raccolti, si è evidenziata una correlazione moderata tra isteresi corneale e spessore corneale. Infatti, l'isteresi non cambiava di una quantità prevedibile in base allo spessore. Da tali informazioni è possibile dedurre che i chirurghi oftalmici non possono utilizzare lo spessore della cornea come parametro valido per prevedere i cambiamenti dell'isteresi corneale nel post-operatorio. Ad ogni modo converrebbe non sottoporre ad intervento di chirurgia rifrattiva un paziente con bassa isteresi. Hjortdal e collaboratori (2005) hanno con-

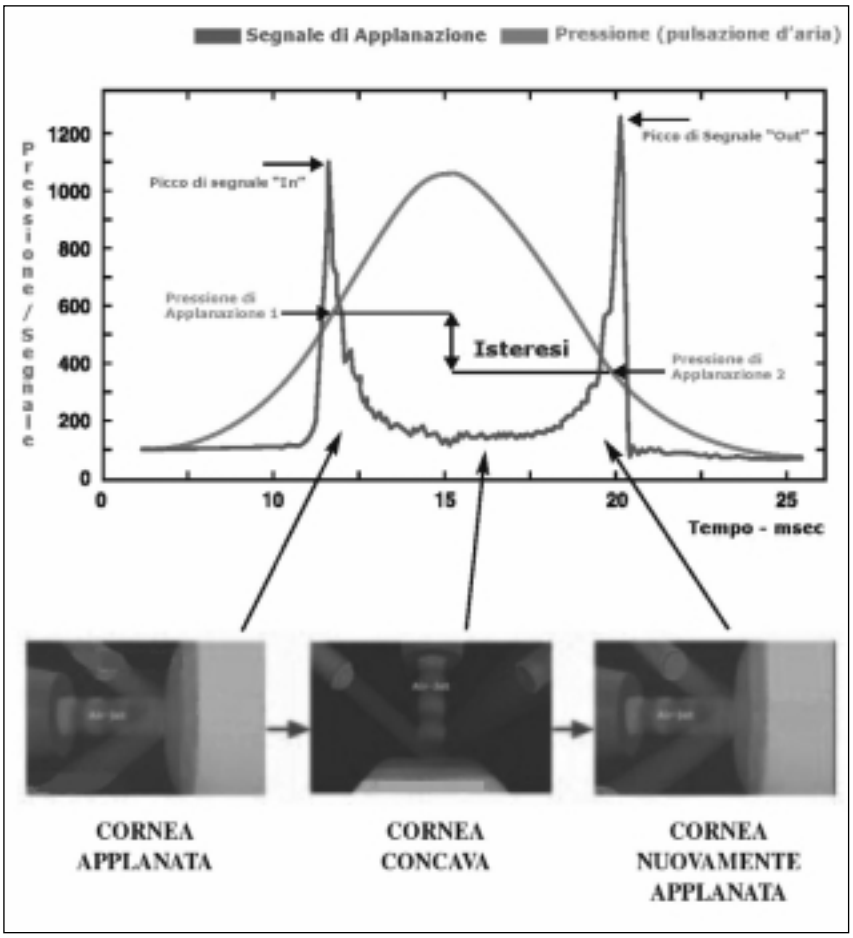


Fig. 8 – Isteresi corneale. La cornea viene inizialmente applanata dal getto d'aria e a questo momento corrisponde un primo picco di assorbimento (picco di segnale "In"); successivamente, persistendo la forza applicata, essa assume una conformazione concava; quando il getto viene interrotto si registra l'altro picco (picco di segnale "Out"), corrispondente al secondo momento in cui la cornea risulta applanata prima di ritornare alla conformazione convessa iniziale. La differenza tra le pressioni corrispondenti ai 2 picchi di assorbimento sembra dovuta alle proprietà viscoelastiche della cornea e viene definita isteresi corneale (Pepose et al., 2005)

frontato i risultati dopo intervento rifrattivo intrastromale (PRK) e di ablazione superficiale della cornea (LASIK) per determinare quanto i due tipi di trattamento siano biomeccanicamente differenti. Infatti, molti dei risultati post-operatori quali variazioni del potere ottico della cornea, variazione dello spessore corneale centrale, modificazione della IOP (Ehlers et al., 1975; Doughty e Zaman, 2000) sono strettamente correlati con la reazione biomeccanica corneale (Hjortdal et al., 1996; Møller-Pedersen et al., 2000; Comaish e Lawless, 2002).

Per lo studio sono stati reclutati 100 pazienti con miopia compresa tra -6 D e -8 D, astigmatismo minore di 1.5 D e con un equivalente sferico di -7.5 D. Sono stati esclusi soggetti con patologie oculari, di età inferiore ai 19 anni e coloro che avevano subito altri interventi. Considerati i criteri di esclusione dei 100 pazienti disponibili, ne sono rimasti 46, per ognuno dei quali è stato trattato un solo occhio. La LASIK è stata effettuata su 25 pazienti, la PRK invece su 21.

Nel periodo pre-operatorio sono stati effettuati i seguenti esami: misurazione delle lenti degli occhiali, valutazione dello spessore corneale, rilevazione della IOP e del potere rifrattivo corneale. Il numero di donne incluse nello studio è stato maggiore rispetto a quello degli uomini.

I controlli post-operatori sono stati effettuati in un intervallo di tempo breve (0-30 giorni), medio (1-12 mesi) e lungo (1-3 anni). I parametri considerati sono stati: la misurazione dell'acuità visiva, il cambiamento della gradazione degli occhiali, lo spessore corneale, la misurazione della IOP effettuata con pneumotonometro e la topografia corneale.

Nel primo mese dopo l'intervento si è potuto rilevare un annebbiamento della visione nel 64% dei soggetti trattati con LASIK e nel 50% di quelli trattati con PRK, l'equivalente sferico per tutti e due gli interventi è risultato mediamente pari a -1.3 D. Nell'intervallo di tempo breve, il potere corneale è risultato diminuito sia per la LASIK che per la PRK; l'aberrazione sferica è invece risultata aumentata in entrambi i trattamenti. Lo spessore corneale è diminuito significativamente per PRK più che per LASIK; la IOP è diminuita maggiormente per LASIK che per PRK. Nel medio termine (Fig. 9), il potere corneale è aumentato per LASIK e PRK, l'aberrazione sferica è diminuita per PRK ma non per LASIK, lo spessore corneale, invece, è aumentato più nella PRK che nella LASIK, la IOP è aumentata significativamente nella LASIK. A lungo termine (1-3 anni), il potere corneale e l'aberrazione sferica non è cambiata né per i soggetti trattati con LASIK né per quelli trattati con PRK, lo spessore è aumentato lentamente ma significativamente in entrambi i casi, la IOP è aumentata maggiormente nella PRK (Fig. 10).

In definitiva, si è potuto vedere come i cambiamenti della biomeccanica corneale, dovuti nella LASIK principalmente a variazioni nell'idratazione del flap e nella PRK a diversità dell'epitelio e dello spessore stromale, siano stati determinanti nell'identificazione del potere ottico e soprattutto della IOP post-operatoria. I cambiamenti nella IOP, inoltre, suggeriscono che durante i primi anni dopo LASIK si sono verificate alcune variazioni della struttura interlamellare. Dopo LASIK e PRK la curvatura corneale è dimi-

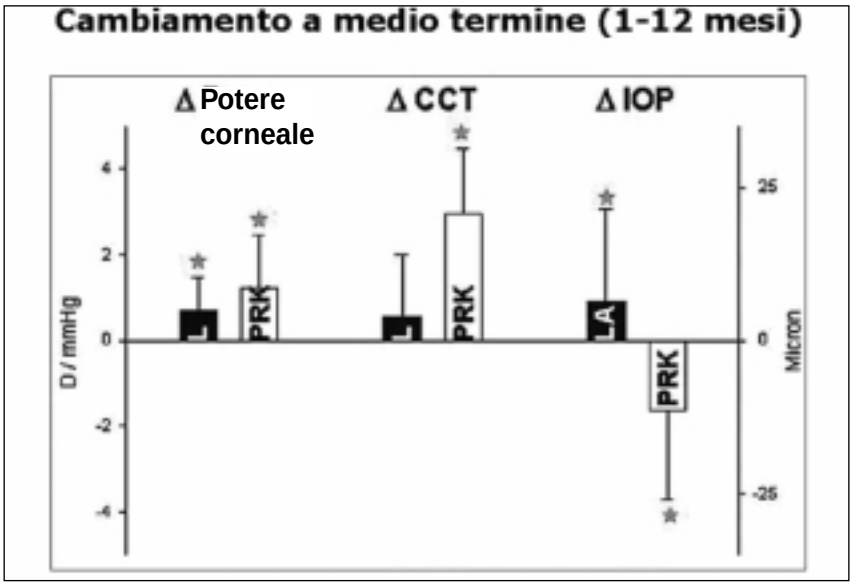


Fig. 9 – Analisi della rigidità oculare in soggetti sottoposti a LASIK (L/LAS) o PRK e controllati in un intervallo di tempo che va da 1 a 12 mesi dopo l'intervento. Analisi anche della IOP in soggetti sottoposti a LASIK o PRK e controllati nello stesso intervallo di tempo. D = diottrie, unità di misura del potere corneale; mmHg = unità di misura della IOP apparente; micron = unità di misura dello spessore corneale (ccr modificata da Hjortdal et al.,2005)

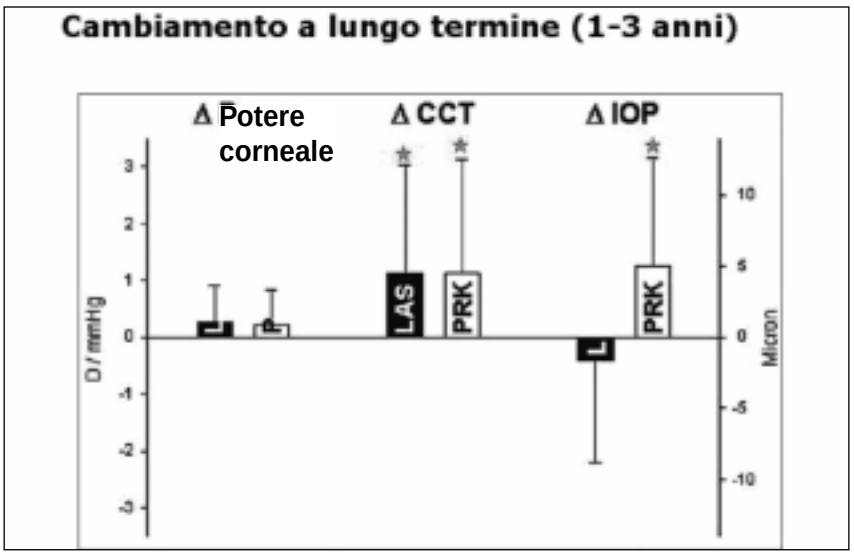


Fig.10 – Analisi della rigidità oculare in soggetti trattati con LASIK (L/LAS) o PRK (P/PRK) e controllati in un intervallo di tempo tra 1 e 3 anni. D = diottrie, unità di misura del potere corneale; mmHg = unità di misura della IOP apparente; micron = unità di misura dello spessore corneale (ccr modificata da Hjortdal et al.,2005)

nuita, ed alcune accentuazioni della rigidità si sono verificate negli occhi con PRK a lungo termine.

In altri studi condotti in soggetti sottoposti a LASIK, sono stati messi a confronto nella misurazione della IOP, il TaG e il PDCT.

In uno studio prospettico svolto su 62 occhi sottoposti a LASIK miopica, la IOP è stata misurata prima e dopo l'intervento mediante TaG e PDCT. Si è osservata una buona concordanza dei risultati delle due tecniche prima dell'intervento. Dopo la LASIK la lettura tonometrica è calata di 3 mmHg con il TaG, mentre è rimasta sostanzialmente invariata con il PDCT. Negli occhi adelfi, non operati ed utilizzati come controlli, non si è osservata alcuna modificazione significativa rispetto al basale con entrambe le metodiche (Kaufmann et al., 2003).

In un'altra ricerca, 118 occhi sono stati sottoposti a tonometria con TaG, con TNC e con PDCT, sia prima che 10 e 30 giorni dopo un intervento di LASIK. La TaG ha rilevato un apparente calo pressorio di 4.9 mmHg e di 5.4 mmHg rispetto al basale ai due intervalli considerati ed un comportamento simile ha caratterizzato le letture con un TNC, mentre le misurazioni effettuate con il PDCT non si sono modificate significativamente a seguito dell'intervento (Siganos et al., 2004).

Knorz (2006) ha valutato i cambiamenti topografici verificatisi quando la LASIK veniva eseguita in due tempi, ossia dopo aver ottenuto un flap corneale e dopo ablazione, così da caratterizzare separatamente la risposta biomeccanica corneale. Sono state effettuate misurazioni su 48 occhi di 24 pazienti, dopo che il flap era stato tagliato, alzato e rimesso a posto.

I pazienti tornavano dopo tre mesi per l'ablazione e le misurazioni topografiche venivano ripetute. La valutazione topografica mostrava che la creazione del flap non aveva causato cambiamenti alla curvatura centrale, anche se il taglio della cornea era stato associato ad un significativo aumento della curvatura paracentrale e periferica.

L'ablazione aveva invece causato una diminuzione importante della curvatura centrale ed era stata accompagnata da un significativo aumento della curvatura paracentrale e periferica.

Si è potuto inoltre vedere che la creazione del flap aveva causato un significativo aumento dell'aberrazione sferica soprattutto nella zona periferica (Fig. 11). L'aberrazione sferica era significativamente aumentata anche dall'ablazione (Fig. 12). In definitiva, possiamo dire che sia il taglio del flap che l'ablazione laser causano un aumento della curvatura corneale periferica e quindi dell'aberrazione sferica, sottolineando l'importanza di capire la biomeccanica corneale per affinare

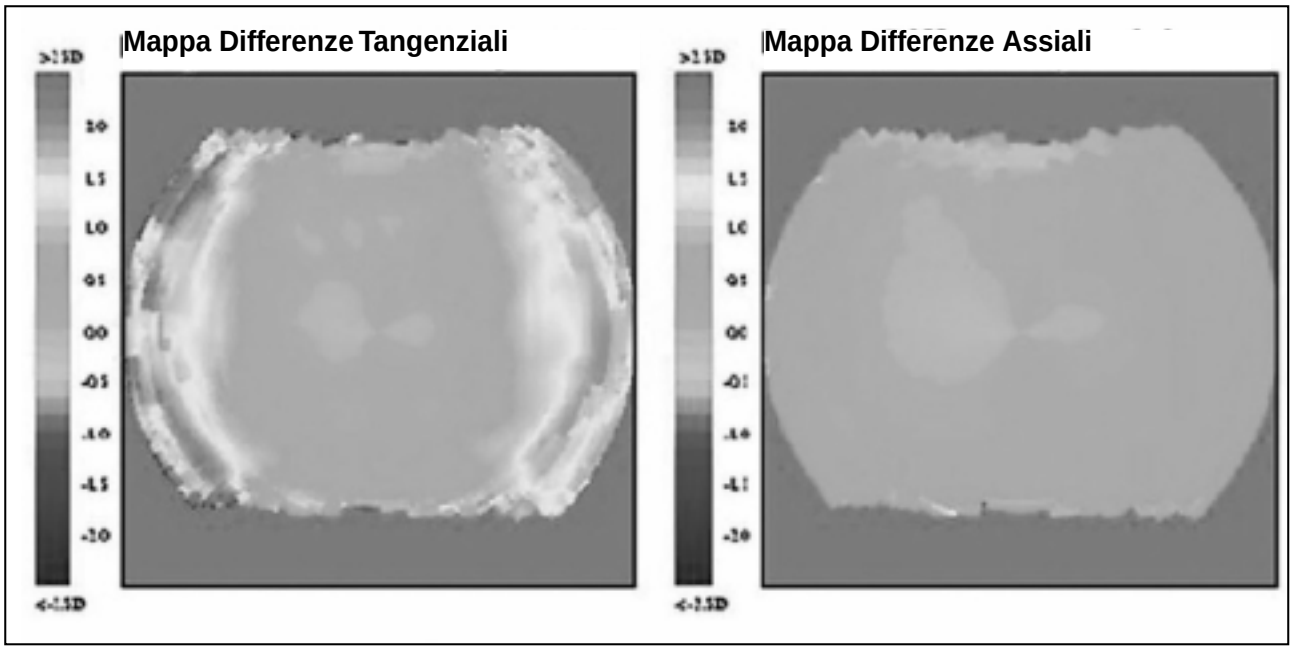


Fig.11 – Valutazione topografica del flap corneale (Knorz, 2006)

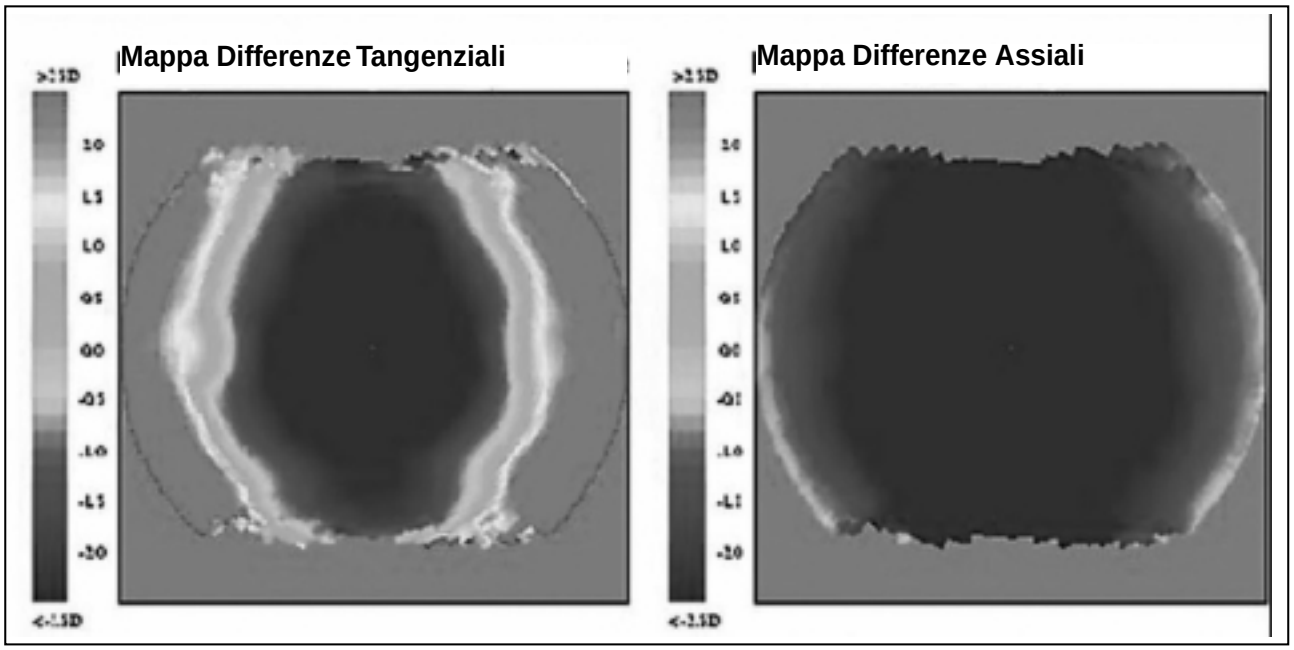


Fig.12 – Valutazione topografica dell'ablazione corneale (Knorz, 2006)

il più possibile le procedure d'intervento (Knorz, 2006).
Molte ricerche, tra cui alcune qui riportate, hanno evidenziato un'influenza notevole della biomeccanica corneale sul rilevamento della IOP con il tonometro ad applanazione di Goldmann. L'ORA e il tonometro PDCT, sono invece strumenti in grado di ridurre gli errori di rilevamento del tono, dovuti a cambiamenti biomeccanici indotti da LASIK, così come già detto.
Recentemente, è stato condotto uno studio (Pepose et al., 2005) su 66 occhi con valore medio di miopia pari a -5.0 diottrie ed è stata misurata la IOP prima e dopo LASIK, con ORA e con PDCT. Dopo la LASIK veniva rilevata una diminuzione della IOP, misurata con il tonometro ORA, mentre se la rilevazione veniva fatta con PDCT, si aveva una diminuzione della IOP di minore entità. Il valore misurato dall'ORA risultava correlato con lo spessore corneale (pachimetria), mentre quello ottenuto con PDCT no.
Pallikaris ha trattato le conseguenze dell'intervento rifrattivo sulla biomeccanica corneale con una visione più d'insieme (Pallikaris et al., 2005). L'Autore ha studiato le relazioni tra la rigidità oculare, che esprime le proprietà elastiche di tutto il bulbo, il flusso sanguigno e la

cornea; ha spiegato che la cornea è sottoposta ad un carico pressorio in continua oscillazione, dovuto al flusso sanguigno della coroide. Quando si ha l'ablazione della cornea durante un intervento rifrattivo, il carico pressorio sulla sua superficie potrebbe aumentare, nonostante il fatto che il flusso sanguigno dell'occhio rimanga inalterato. Tale cambiamento può causare alla cornea una curvatura verso l'esterno.

Il rischio di ectasia può essere associato alle caratteristiche ed all'ampiezza di fluttuazione temporale del carico di pressione sulla cornea. Tuttavia, va anche considerato che occhi molto miopi possono avere sclere relativamente sottili. Nel momento in cui la cornea viene rimossa, la pressione tende a diminuire. Secondo questo modello, il carico pressorio sulla cornea di soggetti molto miopi, quindi con pareti sottili e bassa rigidità oculare, è piuttosto basso. Gli studi svolti indicano quindi che la rigidità oculare non è collegata fortemente alla biomeccanica corneale, anche se tale rigidità può modulare le caratteristiche dello stress corneale.

In definitiva, dalla nostra trattazione emerge quanto la struttura corneale sia complessa e delicata, tanto da dover essere tenuta in considerazione ogni qual volta si voglia effettuare una misurazione della IOP attendibile, o si vogliano stabilire i pro e i contro di un intervento di chirurgia rifrattiva.

Riassunto

La biomeccanica corneale può influenzare la misurazione della pressione intraoculare (IOP) con vari tipi di tonometro e deve essere valutata nel prevenire, durante la fase pre-operatoria, il rischio di ectasia dopo intervento di chirurgia rifrattiva. Sono oggi disponibili, per la rilevazione della IOP, vari tipi di tonometro. Molte ricerche hanno evidenziato una influenza notevole della biomeccanica corneale sul rilevamento della IOP con il tonometro ad applanazione di Goldmann (TaG). Il tonometro dinamico a profilo di Pascal® (PDCT), invece, sembrerebbe uno strumento in grado di ridurre gli errori di rilevamento del tono dovuti alle caratteristiche biomeccaniche della cornea (esempio SCC e curvatura).

La biomeccanica corneale deve essere tenuta in grande considerazione anche in caso di interventi di chirurgia rifrattiva per cui vi è la necessità di attrezzature che consentano misurazioni non invasive e dal vivo.

Si è potuto vedere come i cambiamenti della biomeccanica corneale, dovuti nella LASIK principalmente a variazioni nell'idratazione del flap e nella PRK a diversità dell'epitelio e dello spessore stromale, siano determinanti nell'identificazione del potere ottico e soprattutto della IOP post-operatoria.

Parole chiave

biomeccanica corneale, pressione oculare, chirurgia rifrattiva.

Bibliografia

Bernd A., Kamppetter M., Jonas J.B.: Dynamic contour tonometry for intraocular pressure measurement. Am. J. Ophthalmol., 2005; 140:318-320

Bhan A., Bhargava J., Vernon S.A., Armstrong S., Bhan K., Tong L., Sung V.:
Repeatability of ocular blood flow pneumotonometri. Ophthalmology, 2003; 110:1551-1554

Bhan A., Browning A.C., Shah S., et al.: Effect of corneal thickness on intraocular pressure measurements with the pneumotonometer, Goldmann applanation tonometer, and Tono-Pen. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2002; 43:1389-1392

Brandt J.O., Beiser J.A., Kass M.A.: Central corneal thickness in the ocular hypertension treatment study. Ophthalmology 2001; 108:1179-1188

Bron A.M., Creuzot-Garcher C., Goudeau-Boutillon S., et al.: Falsely elevated intraocular pressure due to increased central corneal thickness. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1999; 237:220-224

Brusini P., Tosoni C., Parisi L., Rizzi L.: Ocular hypertension and corneal thyckness: a long-term prospective study. Results after two years. Eur. J. Ophthalmol., 2005; 15:550-555

Comaish I.F., Lawless M.A.: Progressive post-LASIK keratectasia; biomechanical instability or chronic disease process? J. Cataract Surg., 2002; 28:2206-2213

Copt R.P., Thomas R., Mermoud A.: Corneal thickness in ocular hypertension, primary open-angle glaucoma, and normal tension glaucoma. Arch. Ophthalmol., 1999; 117:14-16

Dohadwala A.A., Munger R., Damji K.F.: Positive correlation between Tono-Pen intraocular pressure and central corneal thickness. Ophthalmology, 1998; 105:1849-1854

Doughty M.J., Zaman M.L.: Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures. A review and meta-analysis approach. Surv. Ophthalmol., 2000; 44:367-408

Drance S.M.: The coefficient of scleral rigidity in normal and glaucomatous eyes. Arch. Ophthalmol., 1960; 63:668-674

Duba I., Wirthlin A.C.: Dynamic contour tonometry for post-LASIK intraocular pressure measurements. Klin. Monatsbl. Augenheilkd, 2004; 221:347-350

Ehlers N., Bramsen T., Sperling S.: Applanation tonometry and central corneal thickness. Acta Ohthalmol., 1975; 53:34-43

Eklund A., Linden C., Backlundt T., Andersson B.M., Lindhal O.A.: Evaluation of Applanation resonator sensors for intra ocular pressure measurements; results from clinical and in vitro studies. Med. Bio. Eng. Comput., 2003; 41:190-196

Fernandes P., Diaz-Rev J.A., Queiros A., Gonzales-Meijonme J.M., Jorge J.: Comparison of the I-Care rebound tonometer with the Goldmann tonometer in a normal population. Ophthalmic Physiol. Opt., 2005; 25:436-440

Friedenwald J.S.: Contribution to the theory and practice of tonometer. Am. J. Ophthalmol., 1937; 20:985-1024

Gunvant P., O'Leary D.J., Baskaran M., et al.: Evaluation of tonometric correction factors. J. Glaucoma,

2005; 14:337-343
Harada Y., Naoi N.: Corneal elasticity as a measure of intra-ocular pressure: a controlled clinical examination. Kobe J. Med. Sci., 2004; 50:141-152
Herndon L.W., Choudhri S.A., Cox T., et al.: Central corneal thickness in normal, glaucomatous, and ocular hypertensive eyes. Arch. Ophthalmol., 1997; 115:1137-1141
Hjortdal J.O., Böhm A., Kohlhaas M., et al.: Mechanical stability of the cornea after radial keratotomy and photorefractive keratectomy. J. Refract. Surg., 1996; 12:459-466
Hjortdal J.O., Moller-Pedersen T., Ivarsen A., Ehlers N.: Corneal power, thickness and stiffness: results of a prospective randomized controlled trial of PRK and LASIK for myopia. J. Cataract Refract. Surg., 2005; 31:21-29
Holfmann E., Grus F.H., Pfeiffer N.: Intraocular pressure and ocular pulse amplitude using dynamic contour tonometer and contact lens tonometer. BMC Ophthalmology, 2004; 4:4
Kaiser-Kupfer M.I., McCain L., Shapiro J.R.: Low ocular rigidity in patients with Osteogenesis imperfecta. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1981; 20:807-809
Kanngiesser H.E., Kniestedt C., Robert Y.C.: Dynamic contour tonometry: Presentation of a new tonometer. J. Glaucoma, 2005; 14:344-350
Kaufmann C., Bachmann L.M., Thiel M.A.: Intraocular pressure measurements using dynamic contour tonometry after LASIK. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2003; 44:3790-3794
Kniestedt C., Lin S., Choe J., Bostrom A., Nee M., Stamper R.L.: Clinical comparison of contour and applanation tonometry and their relationship to pachymetry. Arch. Ophthalmol., 2005; 123:1532-1537
Kniestedt C., Nee M., Stamper R.L.: Dynamic contour tonometry: a comparative study on human cadaver eyes. Arch. Ophthalmol., 2004; 122: 1287-1293
Knorz M.C.: Complication of refractive excimer laser surgery. Ophthalmologe, 2006
Kolker A.E., Hetherington B.J.J.: Shaffer's diagnosis and therapy of the glaucoma. St Louis: CV Mosby, 1983
Lee G.A., Khaw P.T., Ficker L.A., Shah P.: The corneal thickness and intraocular pressure story: where are we now?. Clin. Experiment Ophthalmol., 2002; 30:334
Mark H.H., Mark T.L.: Corneal astigmatism in applanation tonometry. Eye, 2003; 17:617
Marshall J., O' Brart D.P., Corbett M.C., Heacock G., Oliver K.M., Lohman C.P., Kerr Muir M.G.: Effects of ablation diameter, depth, and adge contour on the outcome of photorefractive keratoctomy. J. Refract Surg., 1996; 12:50-60
Meek K.M., Aghamohammdzadeh H., Newton R.H.: X-ray scattering used to map the preferred collagen orientation in the human cornea and limbus. Structure, 2004; 12:249-256
Møller-Pedersen T., Cavanagh H.D., Petroll W.M., Jester J.V.: Stromal wound healing explains refractive instability and haze development after photorefractive keratectomy; a 1-year confocal microscopic study. Ophthalmology, 2000; 107:1235-1242
Orssengo G.J., Pye D.C.: Determination of the true intraocular pressure and modulus of elasticity of the human cornea in vivo. Bull. Mathematical Biol., 1999; 61:551-572
Pallikaris I.G., Kymionis G.D., Ginis H.S., et al.: Ocular rigidity in living human eyes. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2005; 46:409-414
Pescosolido N., Gentili P.P.: Tonometria a contatto. In: Pescosolido N., Gentili P.P. (Eds.), La tonometria ieri e oggi. Canelli (AT): Fabiano Editore, 2005: pp. 18-19
Pepose J.S., Roberts C., Meek K., et al.: Corneal Biomechanics: journal of cataract and refractive surgery symposium. Eurotimes, 2005; 10:16-19
Salz J.J., Azen S.P., Berstein J., Caroline P., Villasenor R.A., Schanzlin D.J.: Evaluation and comparison of sources of variability in the measurement of corneal thickness with ultrasonic and optical pachymeters. Ophtalmic Surg. Sep., 1983; 14:750-754
Shah S., Chatterjee A., Mathai M., et al.: Relationship between corneal thickness and measured intraocular pressure in a general ophthalmology clinic. Ophthalmology, 1999; 106:2154-2160
Shah S., Yeung I.Y., Mantry S., Cunliffe I.A, Benson M.T.: Correlation of Nidek OPD-scan objective refraction with subjective refraction. J. Refract. Surg., 2004; 20:734-736
Siganos S., Papastergiou G., Moedas C.: Assessment of the Pascal dynamic contour tonometer in monitoring intraocular pressure in unoperated eyes and eyes after LASIK. J. Cataract Refract. Surg., 2004; 30:746-751
Simon G., Small R.H., Ren Q., Parel J.M.: Effect of corneal idration on Goldmann applanation tonometry and corneal topography. Refract. Corneal Surg., 1993; 9:110
Singh R.P., Goldberg I., Graham S.L., et al.: Central corneal thickness, tonometry, and ocular dimensions in glaucoma and ocular hypertension. J. Glaucoma, 2001; 10:206-210
Stodtmeister R.: Applanation tonometry and correction according to corneal thickness. Acta Ophthalmol. Scand., 1998; 76:319-324
Van der Jagt L.H., Jansonius N.M.: Three portable tonometers, the TGDc-01, the I-Care and the Tono-Pen XL, compared with each other and with Goldmann applanation tonometer. Ophthalmic Physiol. Opt., 2005; 25:429-435
Wolfs R.C., Klaver C.C., Vingerling J.R., et al.: Distribution of central corneal thickness and its association with intraocular pressure: the Rotterdam study.Am. J. Ophthalmol., 1997; 123:767-772
Yagci R., Eksioglu U., Midillioglu I., Yalvac I., Altiparmak E., Duman S.: Central corneal thickness in primary open angle glaucoma, pseudoexfoliative glaucoma, ocular hypertension, and normal population. Eur. J. Ophthalmol., 2005; 15:324-328

Degenerazione Maculare legata all'età: ausili prescritti in un anno di attività

P. Fumoleau, P. Pantina, R. Ranieri, L. Mazzeo, E. Tedeschi
Centro di Terapia Riabilitativa Visiva dell'Ospedale Oftalmico di Roma

La degenerazione maculare legata all'età è una patologia che colpisce circa il 20% della popolazione al di sopra dei 65 anni. Essa è responsabile dell' insorgenza di una condizione di ipovisione in un numero sempre maggiore di casi per l'allungamento della vita media, e quindi di una disabilità visiva.
La patologia maculare determina la formazione di uno scotoma centrale e perciò l'impossibilità di avere una visione utile allo svolgimento della gran parte delle attività da vicino, in quanto il paziente viene privato della visione dei dettagli.
Anche nella visione da lontano la mancanza della percezione dei dettaglio crea delle limitazioni, ma esse vengono riferite come meno disabilitanti poichè i pazienti continuano ad avere una visione periferica utile alla deambulazione e agli spostamenti in modo autonomo.
Per ridurre la disabilità visiva indotta dalla DMLE il paziente, una volta che la malattia sia da un punto di vista clinico stabilizzata, può accedere ai Centri di riabilitazione visiva dove effettuerà un percorso riabilitativo che prevede l'insegnamento per la fissazione dell'utilizzo di una zona di retina sana eccentrica (locus preferenziale retinico o PRL) con il quale utilizzare gli ausili ottici ed elettronici e limitare le disabilità indotte dalla maculopatia. Si è voluto valutare, nel corso di un anno, quali fossero stati gli ausili più prescritti nelle varie situazioni di difficoltà visiva nel Centro di terapia riabilitativa visiva dell'Ospedale Oftalmico di Roma, cercando di dare una interpretazione alla scelta effettuata dai pazienti. Sono stati presi in considerazione solo quei pazienti che avessero portato a conclusione il progetto riabilitativo in quanto è nostra convinzione che la prescrizione di un ausilio non associata ad una riabilitazione visiva non sia in grado di modificare lo stato di disabilità di un ipovedente.
L'utilizzo del PRL e degli ausili richiede infatti un periodo più o meno lungo di training in cui il paziente deve essere seguito e guidato da operatori specializzati in ipovisione (oculista, ortottista, ottico), al fine di ottimizzare il suo residuo visivo e l'impiego degli ausilì.
Nel Centro di Terapia riabilitativa visiva dell'Ospedale Oftalmico di Roma, nell'anno 2004, sono stati presi in carico per la riabilitazione visiva 408 pazienti di età superiore ai 6 anni.
Tra i pazienti che hanno concluso il percorso riabilitativo, 102 erano affetti da Degenerazione Maculare Legata all'Età stabilizzata e avevano un'età superiore ai 65 anni. Scopo del lavoro è quello di valutare gli ausili ottici ed elettronici prescritti a fine riabilitazione in questo gruppo omogeneo per patologia ed età.

Le lenti fotoselettive e i filtri solari sono stati prescritti in un gran numero di casi (89/102).
L'abbagliamento è lamentato dalla quasi totalità degli ipovedenti affetti da DMLE, associato spesso ad una riduzione della percezione del contrasto.
Ai fini della prescrizione e del soddisfacimento delle esigenze dei paziente con il raggiungimento del miglior confort visivo, molto importante è la prova delle lenti fotoselettive e dei filtri solari nelle ore della giornata in cui più frequentemente si trova in ambiente estemo ed in cui ha fastidi visivi legati all'abbagliamento.
Nel nostro Centro di Riabilitazione visiva sono presenti le lenti fotoselettive e i filtri solari della Zeiss che vengono fatte provare ai pazienti nel corso della riabilitazione, in ambiente interno ed esterno, in diverse ore della giornata ed in diverse condizioni climatiche (sereno, nuvoloso, ecc ...).

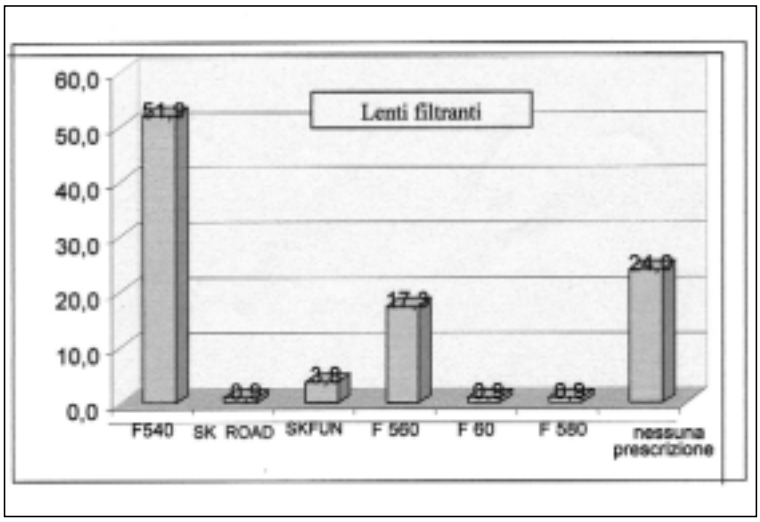
I risultati sui 102 pazienti affetti da DMLE sono rappresentati dalla tabella 1 (le prescrizioni risultano 104 perché un paziente ha voluto la prescrizione di 3 lenti).

"Scopo del lavoro: valutare gli ausili ottici ed elettronici prescritti a fine riabilitazione in 102 pazienti con DMLE seguiti nel 2004 presso il Centro di terapia riabilitativa dell'Ospedale Oftalmico di Roma"

Tabella 1

F540	**54**	**51,92%**
SK ROAD	**1**	**0,96%**
SK FUN	**4**	**3,85%**
F 560	**18**	**17,31%**
F 60	**1**	**0,96%**
F 580	**1**	**0,96%**
Nessuna prescrizione	**25**	**24,04%**
Totale	**104**	**100,00%**

F 540 = assorbimento 50% a 540 nm (gialle)
SK ROAD = assorbimento 80% rad blu
SK FUN = assorbimento 70% rad 555
F 560 = assorbimento 50% a 560 nm (arancioni)
F 60 = assorbimento 60% a 600 nm (marroni)
F 580 = assorbimento 50% a 580 nm (rosse)

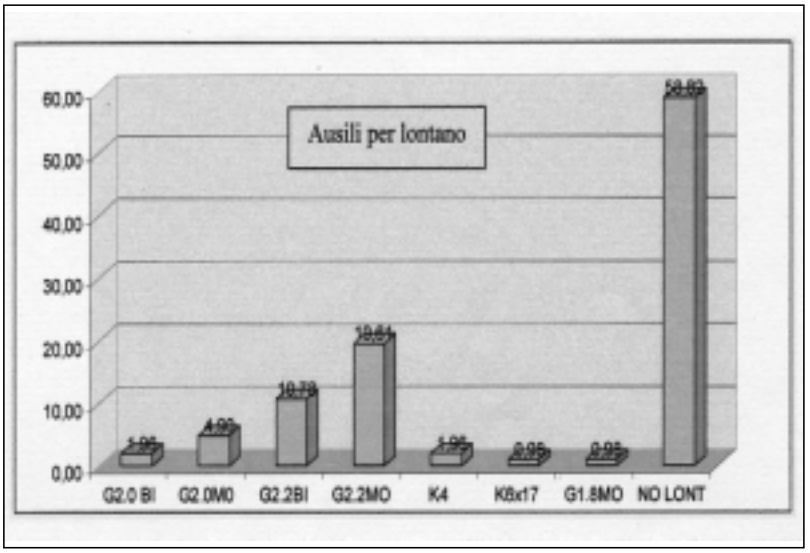


E' evidente che la maggior parte dei pazienti (51,92%) ha preferito lenti gialle (540nm), seguite dalle lenti arancioni (560nm) (17,31%), poi gli skylet fun (3,85%), skylet road (0,96%), lenti rosse (580 nm) (0,96%), lenti marroni (60nm) (0,96%).
Il 24,04% dei pazienti non ha trovato giovamento dall'utilizzo dei filtri selettivi.
Questo dato può essere così analizzato.
Gli anziani affetti da DMLE non hanno necessità di utilizzare lenti filtranti molto scure, in quanto le abitudini di vita prevedono uscite in inverno ed autunno nelle ore centrali della giornata, più calde e più soleggiate, ma in primavera e soprattutto d'estate le uscite avvengono nelle ore più fresche della giornata. Questo comportamento determina l'esposizione a radiazioni luminose non eccessivamente abbaglianti e che si giovano, per essere ridotte, di lenti non troppo scure.
Inoltre le lenti fotoselettive a 540 - 560 nm possono essere utilizzate in ambiente interno, in quanto anche l'illuminazione artificiale è spesso fonte di abbagliamento. Particolarità di queste lenti è anche di aumentare la percezione della sensibilità al contrasto e quindi lenti abbastanza chiare possono essere indossate anche tutta la giomata, aumentando il confort visivo e riducendo il fenomeno della stanchezza visiva che è un disturbo lamentato da molti ipovedenti affetti da DMLE.
Nel complesso le lenti fotoselettive, spesso associate all'utilizzo di una correzione ottica per lontano, rappresentano l'ausilio che gli ipovedenti con DMLE utilizzano con maggior soddisfazione a fine riabilitazione.
L'utilizzo di sistemi ingrandenti per lontano rappresenta una parte importante della riabilitazione visiva negli ipovedenti con degenerazione maculare legata all'età.
Nella tabella 2 sono riassunti i dati pertinenti gli ausili per lontano prescritti a fine percorso riabilitativo.

Tabella 2

G 1.8X monoculare	**1**	**0,98%**
G 2.0X binoculare	**2**	**1,96%**
G 2.0X monoculare	**5**	**4,90%**
G 2.2X binoculare	**11**	**10,78%**
G 2.2X monoculare	**20**	**19,61%**
K 4X monoculare	**2**	**1,96%**
K 6x17	**1**	**0,98%**
Nessuna prescrizione	**60**	**58,82%**
Totale	**102**	**100,00%**

K = kepleriano
G = galileiano

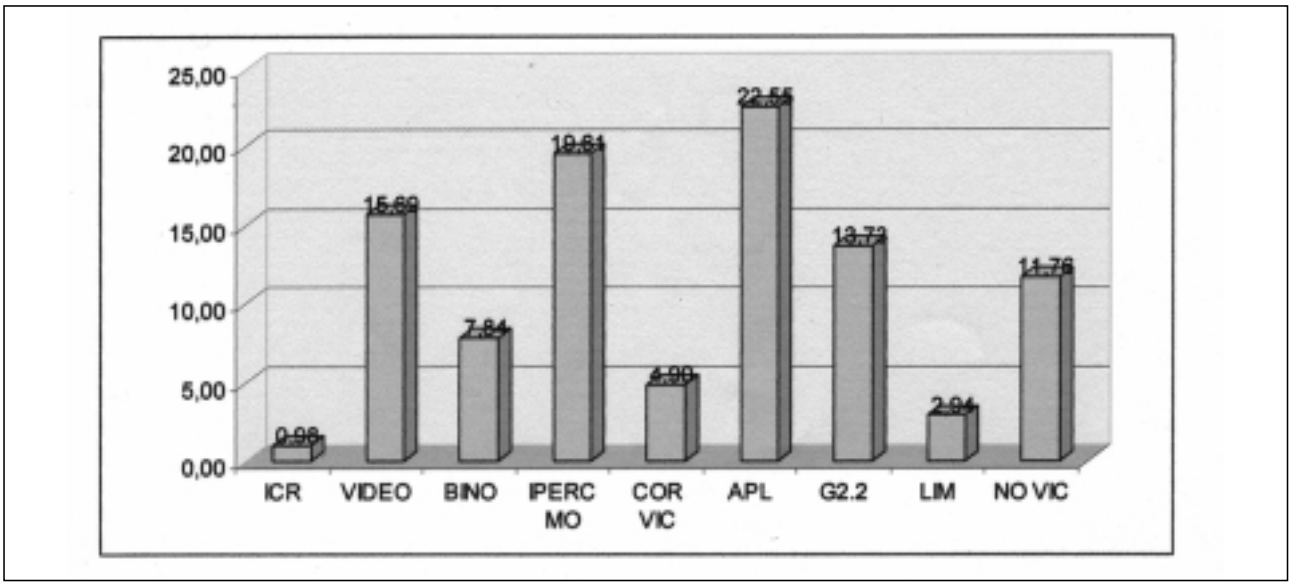


E' evidente che più della metà dei pazienti (58,82%) ha preferito non utilizzare alcun ausilio ingrandente per la visione da lontano, nonostante questi fossero stati provati diverse volte e per diverse attività.
Tra i pazienti a cui è stato prescritto un sistema ingrandente per lontano, si evidenzia la netta prevalenza dei sistemi galileiani di diverso potere ìngrandente (da 1,8X a 2,2X) monoculare (25,48%) e binoculare (12,74), mentre una esigua minoranza ha optato per la prescrizione e l'utilizzo dei sistemi Kepleriani sia a fuoco fisso che a fuoco variabile (2,94%).
Il ridotto numero di prescrizioni per ausili ottici per lontano va attribuito alle caratteristiche della patologia. La visione per lontano nella degenerazione maculare legata all'età è ridotta, ma nella maggior parte dei casi consente di mantenere una deambulazione, in ambienti noti e a volte anche sconosciuti, abbastanza sicura.
Nei soggetti anziani, le attività svolte fuori casa sono ridotte e quelle in ambito domestico possono essere svolte con l'ausilio della idonea correzione per lontano con lenti a tempiali. Inoltre, l'utilizzo degli ausili ottici per lontano richiede un addestramento prolungato, la necessità di modificare il proprio modo di guardare, riducendo i movimenti della testa e degli occhi per evitare il senso di vertigine, riduce il campo visivo percepito nella singola fissazione, non permette una visione ottimale e quella che si ha risulta molto diversa dalla visione naturale e l'ausilio non può essere utilizzato nella deambulazione.
Tutto ciò ne limita l'utilizzo ed il paziente preferisce mantenere la sua visione ridotta e non efficiente qualitativamente ma naturale a cui la sua percezione cerebrale è abituata.
Nei pazienti a cui sono stati prescritti i sistemi ingrandenti per lontano, sia galileiani che kepleriani, questi venivano utilizzati soprattutto per la visione della televisione, per il riconoscimento della fisionomia delle persone care, per la visione del panorama dalla finestra della propria casa, per il riconoscimento del numero dell'autobus, per le indicazioni di vie e nomi sui citofoni ecc...
Tutte queste attività miglioravano l'autonomia del paziente e miglioravano la sua qualità di vita.
Per quanto riguarda la prescrizione degli ausili da vicino, questi sono stati prescritti a 90 su 102 pazienti affetti da DMLE.
Le difficoltà nella visione da vicino e soprattutto l'impossibilità della lettura sono le inabilità maggiormente sentite dagli ipovedenti affetti da DMLE.
Poiché i pazienti sono tutti maggiori di 65 anni, bisogna considerare che per molti le occasioni di uscita sono ridotte e quindi il poter svolgere delle attività da vicino risulta fondamentale per poter trascorrere in maniera soddisfacente alcune ore della giornata e soprattutto per mantenere la propria autonomia.
Tra gli ausili prescritti, il numero maggiore è rappresentato dagli ipercorrettivi [ipercorrettivi monoculari (19,61%), ipercorrettivi binoculari prismatici (7,84%), sistemi aplanatici (22,55%)].
Dato interessante è che in 5 pazienti è stato sufficiente prescrivere l'idonea correzione ottica da vicino per eliminare le difficoltà nella lettura.
I sistemi galileiani sono stati prescritti in 14 pazienti, mentre 16 pazienti hanno ritenuto più idoneo l'utilizzo di un videoingranditore. Solo ad 1 paziente è stata prescritta una sintesi vocale vista la gravità dell'ipovisione.
3 pazienti hanno preferito una lente di ingrandimento. Probabilmente erano pazienti in cui l'esigenza da vicino poteva essere risolta con un sistema semplice e che potesse essere utilizzato in modo puntuale.
12 dei 102 pazienti non hanno ritenuto necessario che fosse loro prescritto alcun ausilio per vicino. Alcuni di questi pazienti presentavano una bassa o nulla scolarità, altri possedevano già degli ausili idonei che nel corso della riabilitazione si è loro insegnato ad utilizzare in maniera corretta e quindi soddisfacente.
Nella Tabella 3 sono riportati i dati relativi alla prescrizione degli ausili per vicino.

Tabella 3

Sintesi vocale (ICR)	**1**	**0,98%**
videoingranditore	**16**	**15,69%**
Ipercorrettivo prismatico binoculare	**8**	**7,84%**
Ipercorrettivo monoculare	**20**	**19,61%**
Correzione da vicino	**5**	**4,90%**
Sistema aplanatico	**23**	**22,55%**
G2. 2X con aggiuntivo per vicino	**14**	**13,73%**
Lente di ingrandimento	**3**	**2,94%**
Nessuna prescrizione	**12**	**11,76%**
Totale	**102**	**100,00%**

G = galileiano sistema telescopico
K = kepleriano sistema telescopico
ICR = sintesi vocale
VIDEO = videoregistratore
IPERC MO = ipercorrettivo monoculare
BINO = ipercorrettivo prismatico binoculare
APL = aplanatico
LIM = lente di ingrandimento



CONCLUSIONI

In conclusione, dai dati rilevati nel Centro di Terapia riabilitativa visiva dell'Ospedale Oftalmico nel corso di un anno su pazienti affetti da DMLE maggiori di 65 anni, si è potuto rilevare che il maggior numero di prescrizioni di ausili è stato per le attività da vicino. La difficoltà riferita come maggiormente disabilitante dai pazienti è l'impossibilità di svolgere una qualsiasi attività di lettura, sia essa puntuale come la lettura di una bolletta necessaria al mantenimento della propria autonomia, sia essa prolungata come la lettura di un quotidiano o di un libro che permette di mantenersi aggiornati, di passare del tempo in maniera piacevole e di sentire di meno la presenza di difficoltà motorie spesso associate all'ipovisione nei soggetti anziani.

Altrettanto rilevante è stata la prescrizione delle lenti fotoselettive per la riduzione dell'abbagliamento. Queste, riducendo l'abbagliamento e migliorando la percezione sia nell'ambiente domestico che negli ambienti esterni sia noti che sconosciuti, permettono il miglioramento dell'autonomia personale.

La riduzione della visione da lontano, seppur grave in questi pazienti, è riferita come meno disabilitante e meno limitante la propria autonomia. L'impossibilità di utilizzare questi sistemi nella deambulazione è un limite all'accettazione dell'utilizzo di questi sistemi da parte dei pazienti ipovedenti. A tutto ciò va aggiunto che questi ausili, sia per lontano che per vicino, sono esteticamente difficili da accettare in quanto rendono immediatamente evidente la presenza di un deficit visivo che ingenera curiosità nelle persone vicine. Questo fa si che anche se funzionalmente efficienti non vengano utilizzati in presenza di estranei e a volte neanche prescritti.

Parole chiave

DMLE, autonomia visiva, qualità di vita, ausili visivi, ipovisione, riabilitazione visiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Doorduyn K., Harper R. : Biographical and clinical characteristics of a low vision population. Ophthal. Physiol. Opt., 1996; 16: 361

2. Bailey I., Lovie J. E. : The design and use of a new near vision chart. Am. J. Optom. Physiol. Opt. , 1980; 57: 378-387

3. Dowie A.T. : Management and practice of low vision acuity. London: The Eastern Press, 1988

4. Faye E. E. , editor. Clinical low vision , 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company, 1984; pp 171-212

5. Freeman P. B. , Jose R.T. : The art and practice of low vision. Oxford UK: Butterworth - Heinemann, 1991

6. La Plante M. P. : Prevalence of conditions causing need for assistance in activities of daily living. In: Data on disability from the National Health Interview Survey, 1983-1985: info use report. Washington, D. C. : National Institute on Disability and Rehabilitation Research, 1988

7. Mangione C. M., Berry S., Spritzer K., et al.: Identifying the content area for the 51-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: result from focus group with visually impaired persons. Arch. Ophthalmol., 1998; 116: 227-233

8. Mehr E. B.: Low Vision Care. Chicago: Professional Press, 1975; pg 254

9. Scott I. U., Smiddy W. E., Schiffman J. et al.: Quality of life of low vision patients and the impact of low vision services. Am. J. Ophthalmol., 1999; 128: 54-62

10. Tielsch J. M., Sommer A., Witte K. et al.: Blindness and visual impairment in an American urban population: The Baltimore Eye Survey. Arch. Ophthalmol., 1990; 108: 286-290

11. Ware J. E., Sherbourne C. D. : The MOS 36-item Short Form Health Survey (SF-36): conceptual framework and item selection. Med. Care, 1992; 30: 473-483.

L'elettrofisiologia nei pazienti con sclerosi multipla

M.L. Livani, F. Allievi, M. Nebbioso, U. De Marco, L. Mazzeo, A. Moramarco
Università degli Studi di Roma "La Sapienza" Dipartimento di Scienze Oftalmologiche – Direttore C. Balacco Gabrieli

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria demielinizzante ad eziopatogenesi multifattoriale, caratterizzata dalla molteplicità dei sintomi all'esordio e da una diversa distribuzione temporale delle remissioni e delle recidive.
La SM causa frequentemente (78% sec. Cambier) una compromissione del sistema visivo nelle fasi iniziali, pertanto l'oftalmologo si trova spesso di fronte alla necessità di esprimere un'ipotesi diagnostica su questa patologia.
La più comune manifestazione oculare della SM è la neurite ottica (NO) (35,9% sec. Vinken et al.) (1) seguita dalla diplopia (12% sec. Vinken et al.) e da altre con minore incidenza, quali discromatopsia e nistagmo orizzontale.
La neurite ottica, nel 58% dei casi, si manifesta con una riduzione dell'acuità visiva che può avvenire anche molto rapidamente (2). I pazienti guariscono dall'episodio neuritico gradualmente, nel giro di pochi mesi, spesso con un recupero completo o quasi del visus. Tuttavia misure accurate del visus (ottotipo ETDRS), della sensibilità al contrasto e alcuni esami strumentali (campo visivo computerizzato, esami elettrofunzionali) evidenziano un incompleto ripristino di tutti i parametri della funzione visiva (3).
L'oftalmologia riveste un ruolo importante nella diagnosi di questa patologia, in quanto è raro avere una SM senza sintomi e segni a carico del sistema visivo.
Il giovane paziente affetto da SM, che per la prima volta giunge all'osservazione dell'oftalmologo, frequentemente riferisce un'improvvisa diminuzione dell'acuità visiva. All'esame del fondo oculare si potrà evidenziare in 1/3 dei casi un disco ottico edematoso (4). Quando all'oftalmoscopia la papilla risulta normale è necessario dover approfondire l'ipotesi diagnostica di NO, oppure nel caso di una papilla ottica pallida, si dovrà discernere tra NO infiammatoria, demielinizzante o su base ischemica.
Tra gli esami strumentali utilizzati in tal senso quelli elettrofunzionali sono importanti nell'iter diagnostico del paziente affetto da NO. Dall'esame dei potenziali elettrovisivi (PEV) pattern, infatti, si potrà evidenziare una marcata diminuizione dell'ampiezza o un preponderante aumento della latenza e pertanto ci si potrà orientare rispettivamente verso una NO infiammatoria o una neurite demielinizzante. L'esame dei PEV pattern è pertanto di fondamentale importanza nella diagnosi di SM perché, come già descritto in letteratura, è in grado di riconoscere precocemente una lesione demielinizzante a volte riscontrata solo più tardivamente dalla RMN.
La RMN risulta positiva solo nel 90% dei pazienti con SM definita.
In questo articolo vengono riportati i risultati del confronto fra il PEV ed altri esami strumentali utilizzati abitualmente nella diagnosi di SM al fine di individuare le potenzialità, i limiti e la complementarietà delle varie tecniche diagnostiche.

Materiali e metodi

Sono stati selezionati 24 pazienti affetti da sclerosi multipla, accertata mediante RMN, di età compresa fra i 20 e i 45 anni, in buone condizioni generali di salute e privi di deficit motori, che presentavano un'anamnesi positiva per neurite ottica retrobulbare (NORB).
Il gruppo di controllo era composto da 16 volontari, 8 uomini e 8 donne di età compresa fra i 20 e i 45 anni, con un'anamnesi negativa per patologie a carico del sistema visivo con un visus di 10/10 in ciascun occhio, con una correzione non superiore alle 3D.
I pazienti sono stati sottoposti ai seguenti esami:

1) **Visita oculistica**:
-esame del visus con tavola ETDRS al fine di determinare con accuratezza l'acuità visiva del paziente.
-esame biomicroscopico del segmento anteriore.
-tonometria ad applanazione.
-esame del fondo oculare con oftalmoscopia binoculare indiretta secondo Schepens.

2) **Campo visivo statico computerizzato Humphrey**:
svolto con strategia di soglia piena, stimolo III bianco, sfondo 31,5 asb.
Per la valutazione dei campi visivi si è utilizzata una classificazione dedotta sulla base delle "linee guida per l'esecuzione e la ripetizione di esami perimetrici" della Società Italiana di Perimetria (SIP).
E' stato assegnato un punteggio da 1 a 4 per ogni deficit campimetrico in base alla sua entità (%) e moltiplicato tale valore per un fattore correlato all'importanza dell'area affetta dal deficit:
fattore 1: area pericentrale (25-30°)
fattore 2: area paracentrale (11-24°)
fattore 3: area pericecale e perifoveale (6-10°)
fattore 4: area foveale (0-5°), cecale e paracecale

3) **Esami Elettrofunzionali**:
- PEV da pattern: *parametri stimolatore*: forma degli stimoli, scacchiera con contrasto del 99%, frequenze spaziali 1.5, 4.5 C/°, per ciascuna

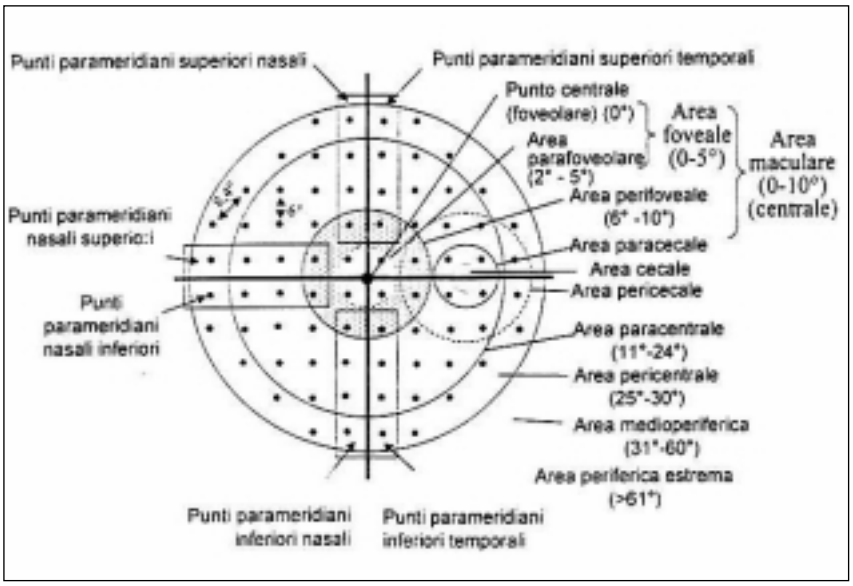


Fig.1 Linee guida per l'esecuzione e la ripetizione di esami perimetrici, SIP 1999.

frequenza spaziale si acquisiscono 100 campioni; distanza paziente-monitor 1,5 m; *parametri analisi*: tempo di analisi 256 msec, amplificazione 50000, reiezione automatica degli artefatti. Le latenze delle risposte ottenute dall'esame dei PEV pattern sono state confrontate con i valori normali derivati da un gruppo di controllo di 16 volontari normali (otto uomini e otto donne di età compresa fra i 20 e i 45 anni) e che sono risultate essere di 102 ± 5,2 ms per frequenze spaziali di 1,5C/° e di 118 ± 7,4 ms per frequenze spaziali di 4,5C/°. La latenza è stata considerata aumentata per valori superiori alla media più di una deviazione standard (DS), quindi maggiori di 107,2 ms per frequenze spaziali di 1,5C/° e di 125,4 ms per frequenze spaziali di 4,5C/°.

- PEV da flash: tempo di analisi 500 msec, amplificazione 50000, campioni 100, reiezione automatica degli artefatti, cupola Ganzfeld con stimolo flash standard 2,5 Cd/m^2/sec.

Le ampiezze delle risposte ottenute dall'esame dei PEV da flash sono state confrontate con i valori normali del gruppo di controllo e sono risultate essere di 14±9µV.

- Elettroretinogramma: svolto secondo lo standard ISCEV.

L'ERG standard è stato eseguio su tutti i pazienti al fine di rilevare un'eventuale presenza di lesioni retiniche concomitanti: sono stati inseriti nello studio solo i pazienti che presentavano delle risposte elettroretinografiche nella norma. Per i Potenziali Oscillatori è stato assegnato un punteggio da 1 (normali) a 6 (estinti);

4) **Risonanza Magnetica Nucleare cerebrale** con gadolinio

Per la RMN è stata utilizzata una classificazione basata sull'assegnazione di un punteggio a seconda del grado di atrofia cerebrale:

0 punti: assente
2 punti: lieve
4 punti: moderata
6 punti: grave

a seconda dell'attività della malattia:

0 punti: nessuna lesione attiva
1 punto: fino a 5
2 punti: > di 5

da 1 (<30) a 3 (>70) in base al numero di lesioni e da 0 (assenza) a 6 (>15) in base al numero di buchi neri. Tale classificazione è stata suggerita dai neurologi anche sulla base delle recenti considerazioni sulla correlazione tra la gravità clinica della malattia da un lato e il grado di atrofia e il numero dei buchi neri dall'altro, presenti nelle sequenze T1 pesate (6).

Ad 8 pazienti giunti alla nostra osservazione durante il loro primo episodio neuritico è stata richiesta inoltre una risonanza magnetica nucleare dei nervi ottici con Gadolinio.

Risultati

In 20 pazienti (83%) era presente un aumento della latenza della componente P100 ad almeno una delle due frequenze spaziali utilizzate ed una riduzione significativa dell'ampiezza della P100. In 4 dei 24 soggetti esaminati era presente solamente un aumento della latenza della P100 (2 pz) o una riduzione dell'ampiezza della P100 (2 pz). In 16 pazienti (66%) si associava un aumento della latenza della componente P2 del PEV da flash.

In tutti i 24 pazienti (100%) erano pertanto presenti delle alterazioni dei PEV.

Tra i pazienti giunti alla nostra osservazione durante il loro primo episodio neuritico, otto avevano effettuato una risonanza magnetica nucleare dei nervi ottici.

Tutti gli otto pazienti mostravano un aumento significativo della latenza della P100 dei PEV pattern e la presenza di placche demielinizzanti alla RMN, ma nessuno di questi presentava placche a livello dei nervi ottici.

Tra la riduzione di ampiezza dei PEV e le alterazioni campimetriche, è stata riscontrata una correlazione sia alle frequenze spaziali (FS) di 1,5C/°(R2=0,0496) sia a FS di 4,5C/° (R2=0,1576), tali correlazioni erano presenti anche nei pazienti esaminati durante la fase quiescente della malattia.

L'ampiezza della P100 pertanto diminuisce all'aumentare del numero e della gravità delle alterazioni presenti al campo visivo come mostrato in figura 2.

Discussione

La maggior parte degli Autori è concorde nel ritenere che il prolungamento della latenza della P100 sia la principale alterazione elettrofisiologica associata alla demielinizza-

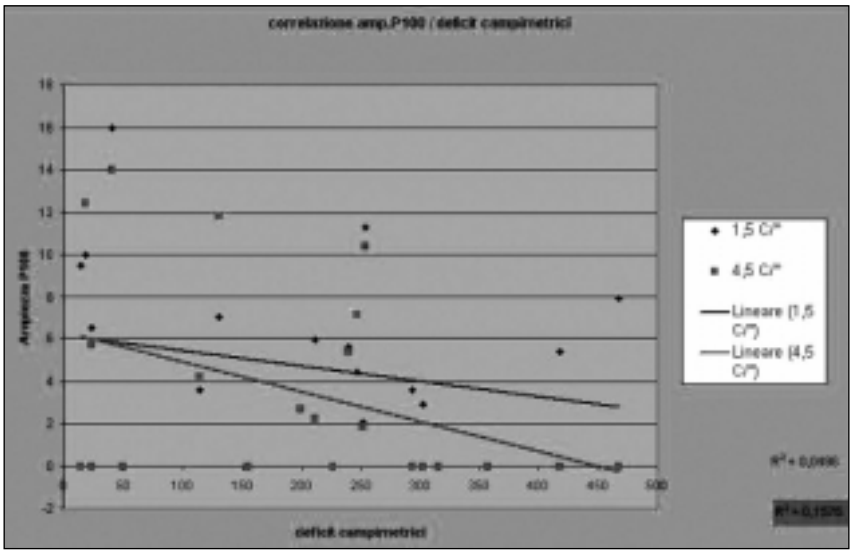


Fig.2

zione del nervo ottico (7-11).
Molti studi descrivono il persistere del ritardo della latenza della P100 nelle fasi intercorrenti della neurite. Halliday ha descritto il persistere dell'aumento di latenza della P100 nel PEV pattern anche 5 anni dopo l'ultimo episodio di neurite ottica ed ha riscontrato che solo nel 5% dei pazienti con PEV alterato la latenza della P100 torna a valori normali (8).
La campimetria statica automatizzata, notoriamente in grado di rilevare alterazioni anche in occhi asintomatici dei pazienti con SM (16,17), rimane alterata nonostante il recupero spesso completo dell'acuità visiva, documentando una non totale guarigione del paziente (3).
Quando la neurite ottica è clinicamente manifesta, l'incidenza dell'aumento della latenza della P100 (PEV pattern) è molto elevata ed è presente nell'89%-95% dei casi (12), quando invece l'evidenza clinica di un coinvolgimento del nervo ottico manca, l'incidenza dell'aumento della latenza sembra essere molto più bassa (51% in un campione di 715 pazienti) (12). Tuttavia, se è vero che solo il 50% dei pazienti ha una storia di neurite ottica, all'autopsia il 100% dei pazienti presentava i segni di una pregressa NO (18-19). Da qui la necessità di approfondire lo studio dei pazienti affetti da sclerosi multipla al fine di individuare tutti, e il più precocemente possibile, i segni di un coinvolgimento visivo.
La RMN con gadolinio mirata allo studio del nervo ottico non ha permesso di individuare le aree di demielinizzazione. L'assenza di placche a livello del nervo ottico anche nelle sequenze rinforzate con gadolinio della RMN è probabilmente dovuta alla sede anatomica dei nervi ottici.
In questo lavoro si evidenzia un aumento della latenza ed una riduzione dell'ampiezza della componente P100 in 20 pazienti (83%).
In 4 pazienti era presente solamente o una riduzione dell'ampiezza (2 soggetti) o un aumento della latenza della componente P100 (2 individui).
La convinzione che i PEV siano l'esame più valido per l'individuazione di segni anche iniziali di demielinizzazione a carico del nervo ottico, ci ha portato ad approfondire un altro parametro elettrofisiologico, l'ampiezza dei tracciati. L'ampiezza dell'onda P100 è costituita dal numero di neuroni funzionanti, mentre la latenza della componente P100 rappresenta il tempo di conduzione dell'impulso attraverso gli oligodendrociti. La morfologia della perdita campimetrica può indicare con grande precisione quali porzioni del sistema visivo sono interessate. I difetti presenti in corso di NO sono rappresentati da un allargamento della macchia cieca, da un restringimento concentrico delle isoptere e soprattutto da difetti fascicolari, che possono essere, a seconda delle fibre interessate, cecali, iuxtacecali o quadrantopsie.
L'ampiezza della P100, tuttavia, non è mai stata considerata dalla maggior parte degli Autori un parametro attendibile a causa della fisiologica variabilità intra ed inter individuale, e gli stessi Autori la correlano unicamente con l'acuità visiva (13-15).
Dal confronto fra i diversi esami da noi effettuati invece, oltre alla correlazione tra i PEV e l'acuità visiva è stata trovata una correlazione tra la riduzione di ampiezza dei PEV e le alterazioni campimetriche (Fig.2) valutate secondo la classificazione dedotta sulla base delle "linee guida per l'esecuzione e la ripetizione di esami perimetrici" della Società italiana di Perimetria (SIP). Questa correlazione assume un ulteriore significato qualora si consideri che è presente anche nei pazienti esaminati nelle fasi intercorrenti della malattia.

Conclusioni

Attualmente, il problema della ricerca di segni precoci di alterazioni a carico del sistema visivo nella SM assume un significato sia per le nuove metodologie diagnostiche, quali i PEV multifocali e tecnologia a duplicazione di frequenza (20-21), sia per le nuove prospettive terapeutiche offerte dall'INF beta-Ia (22). Secondo Jacobs e coll. infatti la terapia con IFN beta-Ia è risultata essere maggiormente efficace se somministrata in occasione dei primi segni di demielinizzazione del nervo ottico. Alla luce di quanto detto finora, questo studio consente di tracciare le direttive per un lavoro futuro che vede, accanto alle nuove metodiche, una lettura più attenta dei PEV, che mettano in evidenza modificazioni anche minime dell'ampiezza che si possano correlare ad alterazioni iniziali campimetriche.

Riassunto

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di valutare l'importanza degli esami elettrofunzionali nella diagnosi di sclerosi multipla. La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria demielinizzante ad eziopatogenesi multifattoriale, caratterizzata da una molteplicità di sintomi che possono comparire all'esordio, e da una diversa distribuzione temporale delle remissioni e delle recidive. Sono stati selezionati 24 pazienti affetti da sclerosi multipla, accertata mediante RMN, di età compresa fra i 20 e i 45 anni, in buone condizioni generali di salute e privi di deficit motori, che presentavano un'anamnesi positiva per neurite ottica retrobulbare (NORB). Il gruppo di controllo era costituito da 16 volontari sani, 8 uomini e 8 donne, di età compresa fra i 20 e i 45 anni, con un'anamnesi negativa per patologie a carico del sistema visivo, con un visus in ogni occhio di 10/10 con una correzione non superiore alle 3D.

I pazienti sono stati sottoposti a visita oculistica completa, campo visivo statico computerizzato Humphrey, esami elettrofunzionali, risonanza magnetica nucleare cerebrale.

Tra i pazienti esaminati, tutti con una storia di coinvolgimento del nervo ottico, 20 pazienti (83%) presentavano all'esame PEV un aumento della latenza della componente P100, in accordo con i dati della letteratura internazionale e, negli stessi, l'ampiezza dell'onda P100 risultava significativamente ridotta; nei rimanenti 4 pazienti, 2 presentavano una riduzione dell'ampiezza e 2 un aumento della latenza della P100.

Dal confronto fra gli esami effettuati, oltre alla correlazione tra i PEV e l'acuità visiva, è stata trovata una corrispondenza tra la riduzione di ampiezza dei PEV e le alterazioni campimetriche valutate secondo la classificazione dedotta sulla base delle "linee guida per l'esecuzione e la ripetizione degli esami perimetrici" della Società Italiana di Perimetria (SIP) (Fig.2). Alla luce di quanto detto finora, questo lavoro consente di tracciare le direttive per una lettura più attenta dei PEV, alla ricerca di alterazioni anche minime dell'ampiezza che si possono correlare ad alterazioni iniziali campimetriche.

Parole chiave

neurite ottica, sclerosi multipla, potenziali evocati visivi, elettrofisiologia.

Bibliografia

1) Hess RF, Plant GT. Optic Neuritis. Cambridge University Press 1986.
2) Wray SH, Scholl GB, Giffen C. Optic neuritis and gender 1992.
3) Wall M. Loss of P retinal ganglion cell function is resolved optic neuritis. Neurology 1990; 40:649.
4) Yanoff M, Duker JS. Trattato di Oftalmologia. Editore Delfino A. 2003; 11:6.1.
5) Brooks EB, Chiappa KH. A comparison of clinical neuroophthalmological findings and pattern shift visual evoked potentials in multiple sclerosis. In Courjon J, Mauguiere F, Revol M (eds): Clinical Application of Evoked Potentials in Neurology, New York, Raven Press, 1982; 453.
6) Clanet M, Berry I. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. Curr Opin Neurol 1998; 11:299-303.
7) Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Delayed visual evoked responses in optic neuritis. Lancet 1972; 1:982.
8) Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Visual evoked responses in the diagnosis of multiple sclerosis. Br Med J 1973; 4:661.
9) Halliday AM, Mushin J. The visual evoked potential in neuroophtalmology. Int Ophtalmol Clin 1980; 210:155.
10) Shahrokhi F, Chiappa KH,Young RR. Pattern shift visual evoked responses: Two hundred patients with optic neuritis and/or multiple sclerosis. Arch Neurol 1978; 35:65.
11) Halliday AM. The visual evoked potential in the investigation of diseases of the optic nerve. In Halliday AM (ed): Evoked potential in Clinical Testing. London Churchill, Livingstone 1982;187.
12) Chiappa KH (ed). Evoked Potentials in Clinical Medicine. 2nd ed. New York, Raven Press, 1990.
13) Kupersmith MJ, Nelson JI, Seiple WH, et al. The 20/20 eye in multiple sclerosis. Neurology 1983; 33:1015.
14) Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Delayed pattern evoked responses in optic neuritis in relation to visual acuity. Trans Ophtalmol Soc UK 1973; 93:315.
15) Halliday AM, McDonald WI. Visual evoked potentials. In Stalberg E, Young RR (eds) Neurology I: Clinical Neurophysiology. London Butterworths 1981;228.
16) Younge BR, Trautmann JC. Computer assisted perimetry in neuro-ophtalmic disease. Mayo Clin Proc 1980; 55:207.
17) Meinberg O, Flammer J, Ludin HP. Subclinical visual field defects in multiple sclerosis. J Neurol 1982; 227:125.
18) Perkin GD, Rose FC. Optic neuritis and its differential diagnosis. Oxford medical publications. New York: Oxford University press, 1979.
19) Chan JW. Optic neuritis in multiple sclerosis. Ocul Immunol Inflamm 2002 Sep; 10(3):161-186.
20) Fraser CL, Klistorner A, Graham SL, Garrik R, Billson FA, Grigg JR. Multifocal visual evoked potential analysis of inflammatory or demyelinating optic neuritis. Ophthalmology 2006 Feb; 113(2):323 e1- 323 e2.
21) Sisto D, Trojano M, Vetrugno M, Trabucco T, Iliceto G, Sborgia C. Subclinical visual involvement in multiple sclerosis: a study by MRI, VEPs, frequency-doubling perimetry, standard perimetry, and contrast sensivity. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005 Apr; 46(4):1264-8.
22) Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kenkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ et al. Intramuscolar interferon beta-Ia therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group N Engl J Med 2000; 343(13):898-904.

Mantenimento di una superficie oculare sana per un miglioramento della qualità di vita del paziente

N. Pescosolido, S. D'Angelo***
Università degli Studi di Roma "La Sapienza" I Facoltà di Medicina e Chirurgia
**Dipartimento di Scienze dell'Invecchiamento; **Dipartimento di Scienze Oftalmologiche*

Definizione

L'occhio secco è un fenomeno patologico prodotto da un'alterata correlazione tra film lacrimale ed epitelio della superficie oculare, ed è causato da deficit quantitativo o qualitativo di uno o di entrambi (Murube et al., 2003; 2005).

Epidemiologia

La sindrome da occhio secco rappresenta una condizione relativamente frequente, particolarmente nella popolazione anziana, con prevalenza maggiore nel sesso femminile.

Le fonti sulla prevalenza della sindrome sono essenzialmente di due tipi: quelle basate su dati ottenuti nel corso di indagini cliniche e quelle derivate da analisi sulla popolazione generale (Pradelli e Vacchini, 2005).

Il primo tipo di dati conferma la sua elevata frequenza nella popolazione mondiale dei pazienti oftalmici (17% di 2127 nuovi pazienti di uno studio giapponese, Hikichi et al., 1995); tale prevalenza potrebbe non riflettere la situazione nel complesso della popolazione.

In uno studio epidemiologico statunitense, condotto su un campione di oltre 2500 pazienti ultrasessantenni non selezionati in base a particolari caratteristiche cliniche, la prevalenza è risultata quasi del 15% in base a criteri clinici e del 3.5% se per la formulazione della diagnosi di occhio secco venivano presi in considerazione, oltre alla sintomatologia, i risultati patologici ai test obiettivi. Estrapolando questi valori al complesso della popolazione anziana degli USA, gli Autori hanno stimato un numero di pazienti compreso tra 1 e 4.3 milioni, a seconda della percentuale utilizzata, solo per quanto riguarda gli ultrasessantenni (Schein et al., 1997).

Dati sulla prevalenza dell'occhio secco sono stati ottenuti anche in uno studio osservazionale di tipo longitudinale, il Beaver Dam Eye Study (Moss et al., 2000), svolto tra gli abitanti della cittadina di Beaver Dam, nel Wisconsin (USA). 5924 soggetti di età compresa tra i 43 e gli 84 anni, sono stati esaminati in tre fasi successive: nel 1988-1990, nel 1993-1995 e nel 1998-2000. Nel secondo e nel terzo periodo di osservazione, sono stati raccolti dati compatibili con una possibile diagnosi di occhio secco. Si è, così, ottenuta una coorte di 2414 soggetti a rischio di sviluppare occhio secco tra i quali si è evidenziata una prevalenza di occhio secco del 14.4%. Valutando la popolazione per fasce di età, tale prevalenza passa dal 6.8% in soggetti di età inferiore a 60 anni, a circa il 19% in soggetti con età superiore ad 80 anni. Si è notato, inoltre, che la prevalenza della sindrome dell'occhio secco varia col sesso (11.4% negli uomini, 16.7% nelle donne). Sempre Moss e collaboratori (2004), hanno calcolato un'incidenza di occhio secco del 13.3% su 322 casi a distanza di 5 anni dall'inizio dello studio. Si è potuto notare che l'incidenza è maggiore con l'aumentare dell'età e nel sesso femminile. Infatti si è passati da un'incidenza del 10.7% tra i 48 ed i 59 anni a una del 17.9% in soggetti di età maggiore agli 80 anni. Inoltre è stata evidenziata una correlazione statisticamente significativa tra occhio secco ed altri fattori di rischio quali diabete ed assunzione di antistaminici, diuretici, corticosteroidi e antidepressivi. Si è anche rilevato un effetto protettivo da parte degli ACE-inibitori da interpretarsi, alla luce delle conoscenze attuali, come conseguenza della loro probabile azione antinfiammatoria. Un'altra importante osservazione si riferisce al notevole impatto dell'occhio secco sulla qualità di vita dei pazienti in età avanzata, che sembra dimostrata dal fato che i soggetti con diagnosi di *dry eye* alla visita del 1993-1995 avevano una maggiore probabilità di assumere antidepressivi alla visita del periodo 1998-2000, rispetto ai soggetti non affetti da occhio secco.

La maggiore prevalenza della sindrome dell'occhio secco con l'avanzare dell'età è stata confermata da un altro studio effettuati a Melbourne (Australia) su 926 soggetti di età superiore a 40 anni (McCarthy et al., 1998). In tale studio si è notato una maggiore prevalenza di sintomi e segni correlati a occhio secco nelle fasce di età compresa tra i 70 ed i 79 anni e tra gli 80 e gli 89 anni. I dati evidenziano anche una netta preferenza per il sesso femminile nelle fasce di età comprese tra i 50 ed i 59 anni e tra i 70 ed i 79 anni. Un recente studio americano (Schaumberg et al., 2003), condotto su 39876 donne di età compresa tra i 45 e gli 84 anni, ha evidenziato una prevalenza per occhio secco del 6.7%. Questo dato, aggiustato rispetto alla popolazione delle donne di età superiore ai 50 anni degli Stati Uniti, raggiunge il 7.8%. Viene stimato, quindi, che circa 3.23 milioni di donne americane di età $\geq$ 50 anni possano essere affette da occhio secco. Lo studio, inoltre, dimostra come la prevalenza incrementa con l'aumentare dell'età, passando dal 5.7% per le donne di età inferiore a 50 anni al 9.8% per quelle con età superiore a 75 anni. I risultati sono stati ottenuti mediante l'utilizzo di un semplice questionario che ha preso in considerazione un'eventuale, precedente, diagnosi clinica di occhio secco e la presenza di sintomi quale secchezza ed irritazione oculare, definendo come affetti da occhio secco soggetti con diagnosi clinica già precedentemente accertata o che riferivano una sintomatologia severa.

Si è visto che il 16% dei soggetti intervistati riferiva secchezza oculare *costantemente*, il 5.7% spesso e il 28.3% qualche volta; mentre, riguardo al sintomo irritazione oculare lo 0.6% rispondeva costantemente, il 5.7% spesso e il 51.1% *qualche volta*. Uno studio di tipo non osservazionale, prendendo in considerazione una banca dati che raccoglie prescrizioni mediche riferentesi a 22 piani di salute pubblica e contenente dati

longitudinali per 10 milioni di individui, ha evidenziato una prevalenza di prescrizioni per occhio secco pari allo 0.48% nel 1997 e dello 0.39% nel 1998. Lo studio rileva come i pazienti di età superiore a 65 anni abbiamo una probabilità 4 volte superiore di essere affetti da occhio secco rispetto a soggetti di età inferiore. I casi di occhio secco diagnosticati/trattati nel 1997 furono nell'ordine dello 0.65% nel sesso femminile e dello 0.26% in quello maschile. Le percentuali di casi di occhio secco sono state più elevate tra le donne di età compresa fra i 75-79 anni (2.02%) e tra gli uomini tra gli 80-84 anni di età (1.3%), con una tendenza a porre diagnosi di cheratocongiuntivite sicca, o instabilità del film lacrimale per le donne ad un'età più giovane rispetto agli uomini (Yazdani et al., 2001).
Uno studio condotto in Indonesia su 1058 soggetti a partire dai 21 anni di età, ha stimato una prevalenza per la sindrome di occhio secco pari al 27.5%. Si è anche notata un'associazione tra sintomi di occhio secco e presenza di pterigio bilaterale ed una correlazione con l'abitudine al fumo di sigaretta (Lee et al., 2002).

Clinica

I sintomi più frequentemente lamentati da pazienti con sindrome da occhio secco sono: sensazione di sabbia o corpo estraneo, secchezza e bruciore che normalmente peggiorano verso sera, iperemia congiuntivale soprattutto nel quadrante inferiore, secrezione mucosa, irritazione oculare che peggiora negli ambienti fumosi, occhi secchi o surriscaldati durante gli sforzi prolungati (lettura, lavoro al computer) e ipersecrezione lacrimale riflessa.
Dal punto di vista obiettivo, i segni rilevabili esternamente e mediante esame con lampada a fessura sono: riduzione del menisco lacrimale, aumento di detriti nel film, "pieghettatura" congiuntivale, cheratopatia puntata superficiale e difetti epiteliali che nei casi più gravi possono dare origine ad ulcerazioni corneali, iperemia e sofferenza congiuntivale, presenza di placche o secrezione mucosa (Pescosolido, 2000).

Classificazione

Per praticità clinica, la sindrome dell'occhio secco può essere classificata in base ai seguenti parametri (Murube et al., 2005) :
1. eziopatogenesi
2. danni a tessuti e ghiandole esocrine
3. gravità

1) Eziopatogenesi
Le diverse cause in grado di produrre secchezza oculare, possono essere suddivise in 10 gruppi (Tab. 1).

Pan-esocrino	Dacrio-esocrino
1. Età	6. Disgenetica
2. Ormonale	7. Infezioni/ Infiammazioni
3. Farmacologica	8. Traumatica
4. Immunologica	9. Neurologica
5. Iponutrizionale	10. Tantalica

Tab. 1 – Classificazione eziopatogenetica dell'occhio secco (Murube et al., 2005)

I primi 5 gruppi, di solito, ma non sempre, presentano problemi di secrezione a tutte le ghiandole esocrine (lacrimali, salivari, nasali, vaginali ecc.) perché il danno è prodotto a livello delle strutture cellulari di tali ghiandole.
Gli ultimi 5 gruppi, invece, si riferiscono soltanto ad alterazioni a livello delle ghiandole lacrimali (strato mucoso, acquoso e lipidico).
Il film lacrimale è composto da 3 strati sovrapposti dall'esterno verso l'interno nell'ordine seguente:
a) uno strato lipidico, spesso 0.11µm, prodotto dalle ghiandole di Meibomio,
b) uno strato acquoso, spesso 7µm, prodotto dalle ghiandole lacrimali principali e accessorie di Krause e Wolfring,
c) uno strato mucinico idrofilo, spesso 0.02-0.05µm, prodotto dalle cellule caliciformi della congiuntiva.
Le anormalità che colpiscono anche uno solo dei tre strati provocano l'instabilità del film lacrimale e conseguentemente la sintomatologia dell'occhio secco.
Lo strato lacrimale più frequentemente alterato è quello centrale, con prevalenza di iposecrezione lacrimale (Rolando e Calabria, 1997).
Verranno ora descritti i 10 gruppi in cui risulta prevalente una determinata causa:

- Età

Tutte le strutture cellulari del corpo seguono un progressivo processo di apoptosi con l'aumento dell'età.
La secrezione lacrimale incomincia a diminuire intorno ai 30 anni, mantenendo comunque una buona idratazione dell'occhio.
Il livello critico tra produzione del film lacrimale e necessità si assesta intorno ai 45 anni.
La produzione decresce intorno ai 60 anni quando la secrezione diventa insufficiente per le necessità della vita normale.
In tale situazione si avverte la sensazione di occhio secco principalmente la sera tardi o la notte, quando il ritmo circadiano di produzione del film lacrimale si è abbassato.

- Ormonale

La secrezione lacrimale è influenzata dall'attività di alcune ghiandole endocrine, le più importanti delle quali sono quelle secernenti androgeni, estrogeni e prolattina.
In particolare, si è visto che la cheratocongiuntivite sicca è un fenomeno patologico che riguarda maggiormente le donne, soprattutto nel periodo della gestazione e della menopausa (Kramer et al., 1990; Wenderlain e Mattes, 1996; Sullivan et al., 2002).
Nelle donne in menopausa, presumibilmente la diminuzione del livello degli estrogeni e un'attenuazione nella sintesi degli androgeni, risultano i fattori responsabili dell'aumento dell'incidenza di cheratocongiuntivite sicca e di disfunzioni a livello delle ghiandole di Meibomio (Sullivan et al., 2002).
Osservando la trasformazione istologica della congiuntiva a seguito di stimolazione estrogenica, si è ipotizzata nei soggetti affetti da cheratocongiuntivite sicca ed in menopausa, una terapia ormonale sostitutiva.
A tale proposito sono state condotte varie sperimentazioni; alcune hanno confermato l'utilità della terapia ormonale sostitutiva nell'occhio secco, altre, invece, hanno dato esito negativo.
In particolare, è stato condotto uno studio su più di 25000 donne in menopausa sottoposte a terapia ormonale sostitutiva (Schaumberg et al., 2001).
Alla fine della sperimentazione si è potu-

to osservare piuttosto che una diminuzione dell'incidenza della cheratocongiuntivite sicca un suo aumento, soprattutto nelle donne trattate con terapia ormonale unicamente a base di estrogeni.
Gli estrogeni sembrano influenzare prevalentemente la produzione della fase acquosa del film lacrimale, agendo sulle ghiandole lacrimali principali, sulla congiuntiva e sulle ghiandole di Meibomio, attraverso l'interazione con recettori estrogeno-dipendenti ed estrogeno-indipendenti.
Sono stati isolati due recettori isoformi per gli estrogeni, il recettore α e il recettore β, mappati rispettivamente sul cromosoma 6 e sul cromosoma 14 (Pavao e Traish, 2001).
L'estradiolo sembrerebbe avere, in generale, una uguale affinità sia per il recettore α che per quello β; quando però sono espressi entrambi, l'affinità sembrerebbe essere maggiore per il β.
Il recettore α è stato scoperto nelle ghiandole di Meibomio sia delle donne che degli uomini (Esmaeli et al., 2000), quello β si è visto maggiormente presente a livello della retina e della cornea (Suzuki et al., 2001; Munaut et al., 2001).
La presenza dei due recettori non è identificabile nel film lacrimale attraverso l'utilizzo di anticorpi monoclonali (Gans et al., 1990; Lemp e Chacko, 1991).
E' stato recentemente condotto uno studio (Spelsberg et al., 2004) su volontari senza problemi alla congiuntiva, alle palpebre o alle ghiandole lacrimali per la valutazione di questi recettori.
Durante l'intervento di cataratta su 20 pazienti sono state effettuate biopsie nelle congiuntive bulbari su tutti e 20 e di porzioni tarsali su 14. Prelievi del tessuto palpebrale sono stati effettuati su altri 12 soggetti.
Inoltre, tessuto delle ghiandole lacrimali è stato fornito post-mortem da 13 donatori di cornea.
L'età media dei volontari era di 71 anni (dai 38 ai 90 anni), quella dei donatori di cornea era di 76.2 anni (tra i 63 e gli 89 anni); in totale, tra volontari e donatori, 32 erano donne e 13 uomini.
Prelevati i campioni si è passati alla ricerca dei recettori α e β.
I primi sono stati ritrovati su 25 dei 28 campioni analizzati a livello della congiuntiva, delle ghiandole lacrimali e del tessuto tarsale; i secondi in 9 campioni di ghiandole lacrimali ed in un campione sia di tessuto tarsale che congiuntivale.
Il prelievo post-mortem non ha impedito il ritrovamento dei recettori.
Vista la specifica interazione tra i recettori α e β e gli estrogeni e vista la loro massiccia presenza sulla congiuntiva palpebrale e sulle ghiandole di Meibomio, si è giunti alla conclusione che nelle donne in menopausa, a causa della scarsità di stimolazione estrogenica, si ha una maggiore presenza di cheratocongiuntivite sicca.
Fatte queste considerazioni, si potrebbe pensare per queste donne ad una cura dell'occhio secco con terapia ormonale sostitutiva, ma non basata unicamente su estrogeni (Stern et al., 1998) e ricordando come anche la carenza nella sintesi degli androgeni sia un evento eziologico (Sullivan et al., 2002).

- *Farmacologica*

Alcuni farmaci hanno un effetto collaterale sulla secrezione esocrina, tra questi ricordiamo: antidepressivi, ansiolitici, sedativi, anti-Parkinsoniani, diuretici, anti-ipertensivi, anti-colinergici, antistaminici, antiaritmici.

- *Immunologica*

Alcune patologie autoimmuni possono produrre secchezza dell'occhio, danneggiando le ghiandole lacrimali e la superficie oculare.
Tra le patologie su base autoimmunitaria che alterano la secrezione delle ghiandole esocrine ricordiamo: Sjögren, LES, dermatomiosite, sclerodermia, artrite reumatoide, Stevens-Johnson, Schmidt.

- *Iponutrizionale*

L'ipovitaminosi A è principalmente causa di xeroftalmia, inoltre può determinare gravi alterazioni a carico della superficie oculare, come cheratomalacia e blefarite. La carenza di vitamina A può scaturire da grave iponutrizione o da alimentazione ricca di grassi.
Può essere anche associata a malassorbimento intestinale, alcolismo cronico, resezione intestinale.
Altri deficit importanti nel determinare secchezza oculare sono quelli dati da: vitamina B_2, B_{12}, e C.
In realtà, attraverso numerose ricerche, si è potuto osservare che l'alimentazione è un elemento molto importante nel determinare la secchezza oculare.
I pazienti con secchezza oculare presentano un aumento della concentrazione di citochine infiammatorie come IL-1α, IL-6 e TNF-α nel film lacrimale (Solomon et al., 2001), prodotte dai linfociti Th-1 che influiscono sui recettori CCR 5 (Calder et al., 1999; Andrew et al., 2001).
Si è visto come l'introduzione nell'organismo di una alimentazione a base di acidi grassi n-3 e di acidi grassi n-6 influenzi l'attività infiammatoria (Simopoulos e Robinson, 1999; Simopoulos, 2000).
Sembra infatti che n-3 e n-6 svolgano una funzione di difesa dell'organismo intervenendo anche sull'occhio secco (Boerner, 2000; Ambrosio e Stelzner, 2002).
E' stato eseguito uno studio randomizzato (Miljanovic et al., 2005) in doppio cieco, con placebo di controllo, su 32470 donne in salute, che dicevano di avere benefici dall'uso di aspirina e di vitamina E nella prevenzione di malattie cardiovascolari e cancro. Un questionario sul tipo di alimentazione condotta durante la sperimentazione ha permesso di evidenziare l'uso di 134 diversi tipi di alimenti (Willett, 1998). E' stata rilevata la presenza di n-6, detto acido linoleico, in alimenti quali burro, maionese, margarina, arachidi e altri tipi di frutta secca mentre n-3, detto anche acido eicosapentanoico, è risultato presente in particolar modo, nei frutti di mare e nel tonno (US Department of Agricolture, 1989; Holland et al., 1991).
Le pazienti considerate sono state sottoposte anche al test di Schirmer e a quello per identificare il tempo di rottura del film lacrimale (BUT).
Sono risultate positive alla diagnosi di occhio secco 1546 donne, ossia il 4.7% del campione esaminato.
Alla fine della sperimentazione si è visto che un aumento del rapporto n-6 su n-3 è direttamente proporzionale ad un aumento del rischio di occhio secco. Invece, la presenza nell'alimentazione di n-3 in quantità maggiore ad n-6 comporta un minore rischio di sviluppare occhio secco.
In un lavoro pubblicato nel 2004 (Gong et al., 2004), si sono analizzati gli effetti di una dieta povera di Zinco (Zn) sui tessuti corneali di topo.

I segni oculari indotti da tale carenza sono: eccessiva lacrimazione, sensazione di corpo estraneo, iperemia congiuntivale e scarso potere di adattamento al buio (Karcioglu et al., 1982). Studiando le cornee con microscopio elettronico e mediante time-of flight secondary ion mass spectrometry, si è potuto notare una spiccata riduzione di microvilli e micropliche a livello dello strato più superficiale dell'epitelio corneale e congiuntivale, con aumento massivo di cellule scure. Inoltre, i livelli di Calcio e di vitamina C corneale apparivano notevolmente ridotti.
La carenza dello ione Zinco, e quindi degli enzimi da esso costituiti, interferisce sulla sintesi di proteine, acidi nucleici e collagene e, di conseguenza, su quella di filamenti di actina, di elementi miosino-simili e di tonofibrille, componenti strutturali importanti di microvilli e micropliche epiteliali. Inoltre, il deficit di Zn riduce la quantità di cellule caliciformi congiuntivali con una conseguente scarsa produzione di mucina. Tutti questi fattori, interferendo sui normali processi di difesa contro le infezioni a livello della superficie oculare e sulle attività immunitarie corneali, alterano la fisiologica trasparenza corneale. Si è osservato che anche l'iperosmolarità del liquido lacrimale, che ad esempio caratterizza la sindrome dell'occhio secco, può causare cambiamenti patologici a livello dell'epitelio corneale, come un aumento della desquamazione cellulare, la distruzione dei legami intercellulari e delle membrane cellulari ed un incremento del volume cellulare con riduzione della densità citoplasmatica.

- Disgenetica
Può essere trasmessa per via ereditaria o per esposizione intrauterina a infezioni, tossine, traumi.
La secchezza disgenetica può colpire uno o più strati del film lacrimale e nei casi più importanti coinvolgere l'epitelio della superficie oculare.

- Infezioni/infiammazioni
La presenza di esteri del colesterolo nel film lacrimale crea un buon ambiente per la proliferazione di microrganismi come lo Staphylococcus aureus, che produce lipasi che denatura la secrezione e aumenta l'evaporazione della componente acquosa dando come risultato occhio secco, con successiva blefarite.
Secchezza oculare può derivare anche da tracoma, herpes zoster, herpes simplex e adenovirus.

- Traumatica
I danni traumatici sulla superficie oculare possono essere meccanici, chimici o indotti da radiazioni.
Possono essere prodotti accidentalmente o a seguito di terapie farmacologiche.
La gravità della secchezza dell'occhio traumatico dipende dalle cause, dai tessuti colpiti e dall'intensità del danno.

- Neurologica
La secrezione lacrimale dipende dalla stimolazione nervosa.
L'ipotalamo determina una produzione circadiana del film lacrimale, che risulta secreto in massima quantità al mattino, mentre raggiunge il suo minimo la notte e durante il sonno.
Anche la zona limbica influenza la secrezione delle ghiandole lacrimali.
Inoltre, un qualsiasi danno alle vie nervose sia afferenti che efferenti che giungono a livello delle ghiandole lacrimali, può influenzarne notevolmente la secrezione (Pescosolido e Stefanucci, 2005).

- Tantalica
Questo gruppo prende il nome dal mito di Tantalo, figlio di Zeus, che per aver offeso gli dei, fu costretto a vivere in un lago, senza però poter mai bere.
Infatti, ogni volta che provava ad avvicinarsi al lago per dissetarsi, le acque si ritiravano.
Si tratta di una condizione in cui c'è una buona produzione del film lacrimale, ma si presenta ugualmente l'occhio secco.
Questo fatto può dipendere da tre situazioni: incongruenza palpebra-occhio, patologie dell'epitelio, iperevaporazione.

2) Danni a tessuti e ghiandole esocrine (ALMEN)
ALMEN è un acronimo in cui A indica la deficienza dello strato acquoso; L la deficienza dello strato lipidico; M la deficienza dello strato mucoso; E la deficienza epiteliale ed N le deficienze non correlate alle ghiandole esocrine oculari, ma ad altre ghiandole dell'organismo, sempre a secrezione esocrina.

3) Gravità
Possiamo identificare un grado 1 (o minimo) di occhio secco, in cui abbiamo sintomi ma non abbiamo segni visibili all'esame con la lampada a fessura; un grado 2 (o moderato), in cui si hanno sintomi e segni reversibili; un grado 3 (o grave), in cui i sintomi sono associati a segni permanenti.
I pazienti con occhio secco di grado 1 hanno sensazione di secchezza, prurito, fotofobia, stanchezza oculare, visione offuscata e blefarospasmo.
I soggetti appartenenti al grado 2, presentano sintomi più o meno evidenti, e segni reversibili all'osservazione alla lampada a fessura, quali: erosione epiteliale, cheratopatia puntata o filamentosa, breve BUT (Fig. 1), congiuntivite cicatriziale (Fig. 2) , secrezione notturna, blefariti marginali.
I pazienti di grado 3, oltre ai soliti sintomi, presentano segni permanenti come: ulcere corneali, leucomi corneali, neovascolarizzazioni corneali, metaplasia epiteliale squamosa.
Considerando le due variabili età e gravità (Tab. 2) è possibile calcolare approssimativamente che la secchezza oculare di grado 1 è presente nell'1% della popolazione sotto i 30 anni, nel 20% tra 30-60 anni e nel 100% oltre i 60 anni.
Quella di grado 2 è presente nello 0.1% della popolazione sotto i 30 anni, nell'1% tra 30-60 anni e nel 10% oltre i 60 anni.

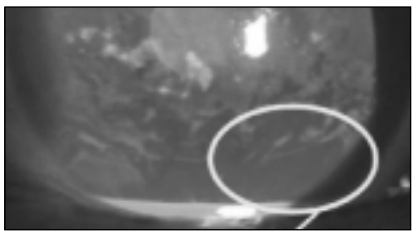


Fig. 1 – Zona di rottura del film lacrimale con BUT < 15 secondi (McCulley et al., 2005)

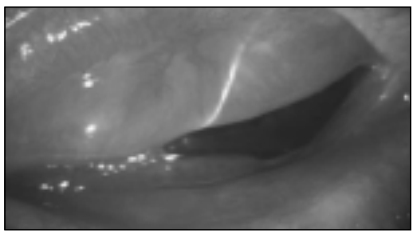


Fig. 2 – Congiuntivite cicatriziale in occhio secco (McCulley et al., 2005)

	Grado 1	Grado 2	Grado 3
< 30 anni	1%	0.1%	0.002%
30 – 60 anni	20%	1%	0.01%
> 60 anni	100%	10%	0.1%

Tab. 2 – Percentuale dei vari gradi di occhio secco nella popolazione in base all'età (Murube et al., 2005)

Quella di grado 3 è presente nello 0.002% delle persone sotto i 30 anni, nello 0.01% tra 30-60 anni e nello 0.1% oltre i 60 anni (Murube et al., 2005).
L' occhio secco correlato all'età, ha di solito una gravità di grado 1 e di frequente di grado 2, come pure quello correlato alla produzione ormonale e all'assunzione di farmaci.
La secchezza oculare correlata invece alle patologie autoimmuni ha una gravità di grado 2 o 3.

Patologie sistemiche più frequentemente associate alla sindrome dell'occhio secco

Le patologie sistemiche che si associano alla secchezza oculare sono state già accennate mentre riportiamo nel presente paragrafo quelle che si associano con maggiore frequenza all' occhio secco: la sindrome di Sjögren, il morbo di Parkinson e la rosacea.
- La sindrome di Sjögren è caratterizzata dalla contemporanea presenza di secchezza degli occhi (xeroftalmia) e della cavità orale (xerostomia) (Fox e Kang, 1992; Anaya e Talal, 1997); colpisce prevalentemente il sesso femminile, che rappresenta circa il 90-95% della casistica.
La sindrome viene classificata in due sottotipi:
a) pazienti con disfunzione immunitaria sistemica ma senza evidenza di connettivopatia (sindrome di Sjögren primaria);
b) pazienti con connettivopatia autoimmune (Bacman et al., 1998), prevalentemente artrite reumatoide (sindrome di Sjögren secondaria).
Dal punto di vista istopatologico, tutti i casi sono caratterizzati dalla progressiva infiltrazione delle ghiandole lacrimali e salivari da parte di linfociti (principalmente Th-1), con conseguente disorganizzazione della struttura tissutale e perdita di funzione (Tsubota et al., 1994; Anaya e Talal, 1999; Calder et al., 1999).
I sintomi da occhio secco nei pazienti con Sjögren sono quelli classici (Anaya e Talal 1999;Fox et al., 1999) sopra descritti.
Oltre ai comuni trattamenti a base di lacrime artificiali è stato condotto uno studio (Masasfumi et al., 2004) sull'uso della cevimelina per i sintomi di secchezza dell'occhio nei pazienti con Sjögren.
Sono stati esaminati 60 soggetti, di cui 20 hanno ricevuto un placebo, a 21 è stata somministrata cevimelina 20mg per tre volte al giorno e ai restanti 19 cevimelina 30mg per tre volte al dì.
La cevimelina agisce legandosi ai recettori muscarinici presenti nelle ghiandole esocrine ed in particolare a quelli del sottotipo M3 (Iga et al., 1998), stimolando la loro funzionalità.
Alla fine del trattamento si è notato un miglioramento dell'occhio secco in una buona parte dei soggetti trattati con cevimelina 30 mg per tre volte al dì.
- Il Parkinson è una malattia ad evoluzione progressiva correlata ad una degenerazione neuronale della sostanza nigra, caratterizzata dai seguenti sintomi clinici: bradicinesia-acinesia, tremore, rigidità, instabilità posturale.
Frequenti sono pure i disturbi neurovegetativi quali: seborrea, scialorrea, ipersudorazione, ipotensione ortostatica, disfunzione della reattività pupillare e secchezza oculare (Appenzeller e Goss, 1971; Bannister e Oppenheimer, 1972; Goetz et al., 1986).
Riguardo alla correlazione tra Parkinson e alterazione nella secrezione del film lacrimale è stato condotto uno studio (Tamer et al., 2005) su 56 occhi di 56 soggetti affetti dal Parkinson, messi a confronto con 34 occhi di 34 soggetti sani (gruppo di controllo).
I pazienti malati avevano un'età al di sopra di 50 anni, una diagnosi di Parkinson risalente almeno ad un anno prima, sintomi della propria malattia di media entità.
Sono stati esclusi dallo studio soggetti trattati farmacologicamente con β-bloccanti, steroidi, anti-colinergici e tutti coloro con problemi metabolici che potevano compromettere la struttura del film lacrimale.
Il gruppo di controllo era formato da soggetti senza alcun disturbo della secrezione lacrimale o problemi sistemici che potevano procurare occhio secco.
La causa principale di occhio secco nei soggetti con Parkinson sembra essere una diminuzione dell'ammiccamento (Tsubota e Nakamori, 1995).
Alla fine dello studio (Tamer et al., 2005) si è visto che 49 pazienti (87.5%) malati di Parkinson e 7 soggetti (20.6%) del gruppo di controllo, sono risultati affetti da occhio secco.
- La rosacea è una patologia della cute e degli occhi che colpisce prevalentemente i soggetti di carnagione chiara. I segni facciali caratteristici della rosacea comprendono eritema, teleangectasie, papule, pustole, ghiandole sebacee prominenti e rinofima.
La disfunzione delle ghiandole meibomiane si sviluppa nella maggioranza di questi pazienti che spesso presentano anche cheratocongiuntivite sicca e blefarite marginale (American Academy of Ophthalmology, 2003).
Dopo aver analizzato le caratteristiche fondamentali dell'occhio secco ed alcune delle condizioni patologiche sistemiche che lo favoriscono, andiamo a considerare i test necessari per fare diagnosi di secchezza oculare.

Test di valutazione

1. *Rilevamento dei sintomi*
Ai pazienti viene chiesta la frequenza con cui si presentano i sintomi di occhio secco, come: senso di sabbia nell'occhio, affaticamento, rossore e bruciore oculare.

2. *Valutazione delle ghiandole di Meibomio*
La presenza/gravità di una malattia a livello della ghiandola di Meibomio viene rilevata con un esame accurato alla lampada a fessura (Bron et al., 1991).

3. *Valutazione dell'altezza del menisco lacrimale*
La misurazione in mm dell'altezza del menisco lacrimale in condizioni normali varia tra 0.2-0.5 mm. La presenza di

occhio secco si può sospettare con altezza di menisco uguale o inferiore a 0.1 mm (Lamberts et al., 1979; Oguz et al., 2000).

4. *Tempo di rottura del film lacrimale (BUT)*
Dopo colorazione della superficie oculare con fluoresceina sodica, si nota la rottura del film lacrimale, in condizioni di normalità, dopo 15 sec o più, ovviamente evitando l'ammiccamento.
In caso di occhio secco il BUT è pari o inferiore a 10 sec.
Data la scarsa riproducibilità del test è consigliabile ripetere la prova almeno tre volte, ed effettuare la media dei risultati (Lemp, 1995; Cho et al., 1998).

5. Test del rosa bengala 1% e verde lissamina 1%
Si tratta di coloranti vitali che impregnano le cellule in via di degenerazione e le cellule morte; inoltre colorano il muco evidenziandone fiocchi e conglomerati a livello dei menischi e del fornice.
Sia nell'occhio normale che in quello secco vi sono cellule devitalizzate sulla superficie oculare, ma in presenza di alterazione del film lacrimale queste sono in numero decisamente superiore e quindi la colorazione è più estesa e più accentuata.
Per valutare correttamente le alterazioni dell'epitelio corneale dopo colorazione è possibile suddividere la superficie oculare anteriore in sette porzioni (Masasfumi et al., 2004), oppure secondo uno schema semplificato in tre porzioni (Fig. 3).

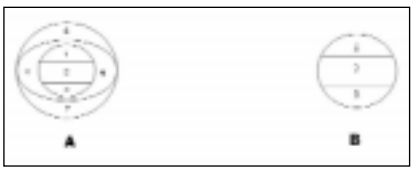


Fig. 3 – (A) Diagramma di valutazione della secchezza oculare con Rosa Bengala. 1- parte superiore della cornea; 2- parte centrale della cornea; 3- parte inferiore della cornea; 4- congiuntiva nasale bulbare; 5- congiuntiva temporale bulbare; 6- congiuntiva palpebrale superiore; 7- congiuntiva palpebrale inferiore. (B) Schema semplificato delle regioni. 1- parte superiore della cornea; 2 - parte centrale della cornea; 3 - parte inferiore della cornea (Masasfumi et al., 2004)

Viene quindi assegnato un punteggio da 1 a 3 per ogni zona a seconda dell'intensità della colorazione ottenuta. Se il risultato è di 4 o maggiore si ha l'indicazione di iposecrezione lacrimale.

6. *Test di Schirmer*
Il test di Schirmer viene eseguito senza anestetico (5 minuti con occhio chiuso), posizionando una striscia di carta bibula sterile lunga 30 mm nella palpebra inferiore a livello del canto esterno.
Finito il test la striscia viene rimossa e la porzione inumidita viene misurata; se questa risulta inferiore a 5 mm si ha un'indicazione di iposecrezione lacrimale.

7. *Impressione citologica*
Si tratta di un esame non invasivo, facile da eseguire e in grado di fornire numerose informazioni sullo stato di salute della superficie oculare, creando un minimo disagio per il paziente. Si basa sull'utilizzo di filtri di cellulosa acetata, che sono in grado di rimuovere da uno a tre strati dell'epitelio della superficie oculare. Una volta rimosse, le cellule, possono essere sottoposte ad analisi molecolare, istologica o immunoistologica. I filtri utilizzati possono avere pori di varia misura.
In uno studio recente di Singh et al. (2005) si sono utilizzati filtri millipori di 13 µm di diametro con forma a "D". Tali filtri venivano poggiati delicatamente sulla superficie congiuntivale supero-temporale per 10-15 secondi, poi rimossi e passati in un fissante (acido acetico ghiacciato, formaldeide e alcol etilico in rapporto 1:1:20) per 10 minuti (Tseng, 1985). In seguito venivano reidratati con alcol etilico al 70% e trattati con acido periodico di Schiff, metasulfito di sodio, ematossilina di Gill e infine bagnati con acqua di Scott (Gill et al., 1974).
Sono stati eseguiti altri trattamenti di reidratazione con alcol etilico, con tempi e percentuali diverse. Una volta così preparato il campione, veniva eseguito l'esame al microscopio.
In presenza di alterazioni patologiche a carico della superficie oculare, dall'impressione citologica deriveranno alterazioni a carico delle cellule epiteliali quali cambiamento morfologico del nucleo, alterazione del rapporto nucleo citoplasma, modificazione del colore citoplasmatico, inizio di cheratinizzazione, presenza di cellule infiammatorie, ecc. In caso di occhio secco moderato si può rilevare la riduzione delle defensine h-BD2, responsabili della produzione di citochine infiammatorie maggiormente riscontrabili a livello congiuntivale (Pescosolido e Conflitti, 2006).
L'impressione citologica risulta un esame estremamente utile non solo per la valutazione di secchezza oculare o di cheratocongiuntivite sicca (Marner, 1980; Nelson e Wright, 1984) ma anche di altre patologie della superficie oculare quale pemfigoide cicatriziale (Nelson, 1982), problemi atopici (Dogru et al., 1998), mucopolisaccaridosi e metaplasia squamosa.
Per una descrizione più estesa di questi test si può far riferimento al lavoro di Pescosolido e Da Dalt (2001).

Trattamento
I trattamenti che si possono attuare sono molteplici (Pescosolido, 2000) ma il cardine della terapia dell'occhio secco è attualmente costituito dalla lubrificazione sostitutiva ottenuta con l'instillazione di gel o colliri.
Nella maggior parte dei lubrificanti abbiamo la presenza di acido ialuronico, sodio-carbossimetilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, idrossietilcellulosa, carbomeri o polivinilalcool, componenti che hanno mostrato buoni effetti nella regolarizzazione della superficie oculare (Liu e Pflugfelder, 1999; Huang et al., 2002; Iskeleli et al., 2002).
I portatori di lenti a contatto sono tra coloro che maggiormente soffrono di secchezza oculare e che necessitano dell'uso di lubrificanti; essi spesso presentano una fluttuazione della visione dopo l'ammiccamento, dovuta sia al movimento della lente che ad uno spostamento dell'immagine retinica.
In vari studi è stata testata la sensibilità al contrasto dopo l'ammiccamento in soggetti che utilizzavano diversi tipi di correzione della vista: occhiali, lenti a contatto morbide sferiche (Ridder III e Tomlinson, 1991), morbide usa-getta (Watanabe et al., 1993), rigide gas-permeabili (Tomlinson e Ridder III, 1992) e morbide toriche (Tomlinson et al., 1994).
In particolare, di recente, Ridder III e collaboratori (2005) hanno condotto uno studio su 20 soggetti di età superiore ai 18 anni, dieci dei quali utilizzavano abi-

tualmente lenti a contatto morbide mentre, gli altri dieci, lenti a contatto rigide gas-permeabili. Ai pazienti venivano somministrate lacrime artificiali ad elevata viscosità contenenti *carbossimetilcellulosa* (CMC) quali Celluvisc (CMC ad alta viscosità 1.0%; Allergan) e Liquigel (CMC a media viscosità 0.65% e CMC a bassa viscosità 0.35%; Allergan) e veniva misurata la sensibilità al contrasto per 30 minuti dopo l'instillazione delle lacrime.

Alla fine dello studio si è visto che alla riduzione della sensibilità al contrasto dovuta all'uso di lenti a contatto si aggiungeva quella dovuta all'instillazione di lacrime artificiali; una goccia di Liquigel e di Celluvisc diminuiva la sensibilità al contrasto in tutte le possibili condizioni (lenti a contatto morbide, rigide gas-permeabili, occhiali); Liquigel, usato con lenti a contatto morbide, determinava una diminuzione più importante della sensibilità al contrasto, rispetto a quando utilizzato con gli occhiali.

In generale, Celluvisc influenzava maggiormente la sensibilità al contrasto rispetto a Liquigel, determinando un lieve offuscamento visivo subito dopo l'instillazione; nonostante ciò, si è potuto stabilire che tutti e due i tipi di lacrime artificiali possono essere utilizzati nella terapia dell'occhio secco.

In un altro studio (Ridder III et al., 2005), sono stati considerati tre prodotti, GenTeal, Clerz2 e Sensitive eyes. I prodotti sono stati somministrati a soggetti portatori di lenti a contatto e quindi più sottoposti al fenomeno dell'occhio secco. GenTeal contiene lo 0.3% di *idrossipropilmetilcellulosa*, Clerz2 contiene *idrossietilcellulosa* e *polossamero-406*, mentre Sensitive eyes è una soluzione salina a bassa viscosità.

I dati raccolti hanno evidenziato che la sensibilità al contrasto e l'acuità visiva sono aumentate con l'uso di Sensitive eyes e non con gli altri due prodotti.

Questo fatto dipende dall'omogeneità dei soggetti sottoposti allo studio, cioè tutti individui con occhio secco, con normale livello lipidico e massiccio fenomeno di evaporazione del film lacrimale; dipende altresì dall'uso non di lacrime artificiali dense, che potevano diminuire l'acuità visiva, ma di un prodotto molto fluido, quale è appunto Sensitive eyes.

Un recente studio (Danzi e Sfagara, 2005) ha valutato l'efficacia clinica e la tollerabilità di un gel oftalmologico a base di *carbomero 974P* allo 0.25% ed alcol polivinilico (Siccafluid® - Farmila-Thea Farmaceutici) su 34 pazienti di entrambi i sessi e di età compresa tra i 23 e gli 80 anni (media 55) che presentavano almeno uno dei seguenti sintomi oculari: bruciore, senso di sabbia, fotofobia, secchezza, pesantezza e sensazione di occhio bagnato. Dopo l'arruolamento, i soggetti sono stati trattati per 6 mesi con una goccia di gel oftalmico instillata 3 volte al giorno. Cinque pazienti su 34 (14.7%) hanno interrotto il trattamento per la comparsa di bruciore a seguito dell'instillazione del collirio. Tale effetto collaterale non si è manifestato immediatamente all'inizio del ciclo terapeutico, bensì dopo alcune settimane, per cui si è pensato ad una sensibilizzazione al benzalconio cloruro, contenuto come conservante nel collirio in studio sebbene in concentrazioni molto basse (0.006%). Per altri pazienti, la tollerabilità al trattamento è stata buona per il 90% dei casi e discreta nei rimanenti.

I carbomeri, anche detti acidi poliacrilici, polimeri carbossivinilici o carbossipolietileni, sono macromolecole ottenute dalla polimerizzazione di acidi acrilici ed eteri, con un peso molecolare compreso tra i 700 e i 4000 kD.

Le varie molecole di carbomeri, a causa delle forze di repulsione elettrostatica, si dispongono a formare una matrice tridimensionale in grado di trattenere grandi quantità di acqua all'interno. Il contatto con gli ioni del liquido lacrimale promuove la liberazione osmotica delle molecole di acqua intrappolate nelle maglie della matrice polimerica, garantendo in tal modo una buona idratazione della superficie oculare. I carbomeri inoltre, possiedono alcune proprietà mucomimetiche dovute all'interazione con le glicoproteine della componente mucinica del liquido lacrimale. A causa della struttura macromolecolare i carbomeri non attraversano le membrane biologiche e non vengono assorbiti dall'occhio, la loro eliminazione è interamente dovuta al fisiologico ricambio del film lacrimale.

Effetto positivo sulla stabilizzazione del film lacrimale si può ottenere anche grazie all'utilizzo di *lubrificanti a base ionica* (Bachman e Wilson, 1985).

Infatti, le lacrime naturali contengono un'alta concentrazione di potassio e di sodio (Iwata, 1973), sostanze che intervengono nel mantenimento di una superficie oculare sana.

Alcuni Autori ipotizzano che anche il calcio, il magnesio, il bicarbonato e il fosfato possano essere utilizzati per stabilizzare il film lacrimale (Dohlman, 1972). In particolare, il calcio e il magnesio facilitano l'adesione cellulare, intervengono nel metabolismo del glicogeno, sull'endocitosi e sulla motilità cellulare.

L'acido ialuronico, un polisaccaride, è a sua volta utilizzato per il trattamento della secchezza oculare. La sua instillazione aumenta il BUT e diminuisce l'incidenza di danni a livello della cornea (Hamano et al., 1996; Yokoi et al., 1997). Induce inoltre una stimolazione nella migrazione delle cellule epiteliali corneali (Polack e McNiece, 1982; Laflamme e Sbieca, 1988; Sand et al., 1989) e l'azione è simile a quella svolta da altri glicosaminoglicani quali il *condroitinsolfato*, il *cheratansolfato e l'eparansolfato* (Nishida et al., 1991).

I recettori per lo ialuronano sono stati evidenziati sulla superficie corneale e sono il meccanismo attraverso il quale si attiva la riparazione epiteliale (Underhill, 1989; Goa e Benfield, 1994).

Resta da stabilire quanto la posologia nella somministrazione dell'acido ialuronico possa incidere con i suoi effetti benefici sulla superficie oculare (Sand et al., 1989; Nishida et al., 1991; Sugiyama et al., 1991; Nakamura et al., 1992).

Su tale problema è stata condotta una sperimentazione (effettuata sui conigli) che ha evidenziato il massimo effetto dello ialuronano ad una concentrazione pari allo 0.2% e peso molecolare compreso tra 800-1.400 kD (Camilleri et al., 2004).

Johnson e collaboratori (2006), in una recente sperimentazione, hanno testato l'efficacia di due tipi di lacrime artificiali contenenti rispettivamente lo 0.1% e lo 0.3% di ialuronato di sodio nel trattamento dell'occhio secco di grado moderato. Sono stati considerati 13 soggetti (con età compresa tra i 21 e i 34 anni, 8 femmine e 5 maschi). In entrambi gli occhi di ogni singolo paziente sono stati instillati 40 μl di ialuronato di sodio (peso molecolare = 1.6x106 Da) allo 0.1%, allo 0.3% o di soluzione salina allo 0.9%. Dopo tale procedura è stata rilevata l'in-

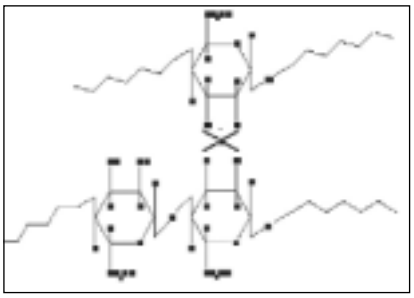


Fig. 4 – Struttura della gomma Guar (Ketelson et al., 2004)

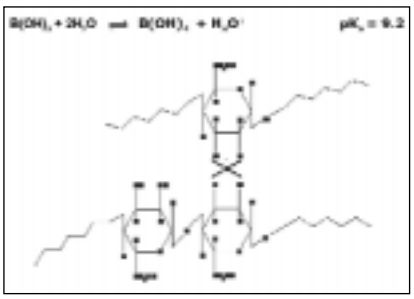


Fig. 5 – Struttura della reazione tra gomma Guar e tetraidrossiborato per formare un gel (Ketelson et al., 2004)

tensità dei sintomi da occhio secco (dolorabilità, prurito, bruciore e sensazione di corpo estraneo) ed è stata effettuata una misurazione del BUT, ripetuta dopo 5, 15, 30, 45, 60 minuti e poi ancora ogni ora fino a 6 ore totali di osservazione. Il tutto era ripetuto in entrambi gli occhi a distanza di 7 (±1) giorni, ma con un trattamento diverso rispetto al precedente, cosicché alla fine della sperimentazione ogni soggetto era stato trattato con tutti i prodotti (ialuronato di sodio allo 0.1%, allo 0.3% e soluzione salina allo 0.9%) almeno una volta. Alla fine dello studio si è potuto rilevare un miglioramento della sintomatologia e un aumento del BUT maggiormente con l'utilizzo dello ialuronato di sodio rispetto alla soluzione salina. In particolare, lo ialuronato di sodio allo 0.3% ha dimostrato effetti benefici più duraturi rispetto allo ialuronato di sodio allo 0.1%.

Di contro Bernauer e collaboratori (2006) hanno riferito, in un loro studio, effetti collaterali rilevanti dopo trattamento intensivo con lacrime artificiali a base di ialuronato di sodio. Gli Autori hanno preso in considerazione 5 pazienti affetti da cheratopatie epiteliali e in essi hanno osservato evidenti depositi di calcio a livello della cornea dopo instillazione frequente di lacrime artificiali a base di ialuronato di sodio 0.1% tamponato con fosfato in concentrazione pari a 50.9 mmol/l (Hylo-Comod, Ursapharm, Germany). All'osservazione al microscopio sono state rilevate aree corneali caratterizzate da densa mineralizzazione che raggiungeva la porzione stromale. Tali depositi cristallini erano formati da idrossiapatite, Ca5(PO4)3OH. In seguito è stato fatto un confronto tra lo ialuronato di sodio con fosfato in concentrazione pari a 50.9 mmol/l e altre formulazioni che contenevano fosfato in concentrazioni inferiori quali: Hyabak 0.15% (Laboratoires Théa, France) con fosfato 10.9 mmol/l, Vismed 0.18% (TRB chëmedica, Germany) con fosfato 10.5 mmol/l, Comfort Shield 0.15% (i.com medical GmbH, Germany) con fosfato 2.3 mmol/l, Hyal-drop 0.2% (Bausch & Lomb) con fosfato 2 mmol/l, Fermavisc 0.1% (Novartis Pharma) con fosfato 1.7 mmol/l e Lacrycon 0.14% (Pfizer) con fosfato < 0.1 mmol/l.

In conclusione si è visto che le lacrime artificiali utilizzate nello studio (Hylo-Comod 0.1%) favorivano la formazione di depositi di cristalli di calcio insolubili in presenza di cheratopatia epiteliale. Tale condizione era favorita dalla elevata concentrazione di fosfato e dall'instillazione topica frequente. Altre lacrime artificiali contenenti fosfato in concentrazioni inferiori, non si sono dimostrate in grado di provocare complicanze corneali rilevanti.

In uno studio (Hirai et al., 2005), condotto sui conigli, si è cercato invece di dimostrare l'efficacia del condroitinsolfato nell'occhio secco. In particolare si è visto che l'instillazione topica dello 0.1% di acido ialuronico e dell'1.0% di condroitinsolfato, ha fornito buoni risultati sui conigli, ragion per cui si pensa a degli esiti positivi anche in una eventuale sperimentazione sull'uomo.

Una sostanza che è stata utilizzata con successo nella formulazione di lacrime artificiali è l'HP-guar (*idrossipropil guar*).

Guar (Fig. 4) è una gomma ad elevato peso molecolare (circa 10 milioni di Dalton) di polisaccaride naturale formata da una catena lineare di mannosio e galattosio (rapporto 2:1). La gomma Guar ha un basso costo, è facilmente disponibile e la sua capacità di formare una soluzione viscosa a basse concentrazioni ha permesso di utilizzarla in una grande varietà di prodotti oftalmici; può essere legata a ioni metallo ed in particolare a tetra-idrossi-borato per formare un gel (Fig. 5). I borati sono comunemente utilizzati in composizioni oftalmiche e i loro effetti sono molto efficaci. HP-guar (idrossipropil-guar) è un guar chimicamente modificato con una sostituzione molare di 0.4.

In uno studio (Ketelson et al., 2004) è stata effettuata la misura di cinque proprietà fisiche dell'HP-guar, inserito in varie formulazioni di lacrime artificiali, in modo da individuare il prodotto migliore da utilizzare per il trattamento della secchezza oculare. Sono state considerate: la viscosità, la capacità di lubrificazione, la tensione d'interfaccia acqua-aria, la tensione d'interfaccia acqua-ottanolo e la viscosità d'interfaccia. La sperimentazione sulla viscosità e sulla lubrificazione ha mostrato che i sistemi basati su HP-guar in condizioni di pH oculare (7.5-7.8) e temperatura di 35°C danno buoni risultati per quanto riguarda la ritenzione precorneale e la riduzione dell'attrito tra palpebra e superficie corneale.

La tendenza dei polimeri a stabilizzare il film lacrimale a livello dell'interfaccia film-aria e film-epitelio, li rendono particolarmente idonei per il trattamento dell'occhio secco.

I lubrificanti si dimostrano un valido rimedio anche nel trattamento dell'occhio secco che si sviluppa in soggetti sottoposti ad intervento di chirurgia oculare come quello di cataratta, chirurgia rifrattiva e trapianto di cornea.

Con il passare del tempo e con l'aumentare delle esperienze cliniche, i chirurghi hanno elaborato nuove strategie per diminuire il più possibile, nel periodo post-operatorio, i disturbi da secchezza oculare.

Mantenere una superficie oculare sana nella fase post-operatoria è in realtà, per i chirurghi oculari, una vera e propria sfida.

Ci sono molte misure preventive che si possono attuare per identificare i pazienti a rischio prima dell'operazione e quindi per cercare di diminuire le complicanze post-operatorie che possono coinvolgere la superficie oculare.

Le misure preventive consistono nell'identificare i pazienti ad alto rischio come quelli con il diabete (Fig. 6 -7) (Seifart e Strempel, 1994; Nepp et al.,

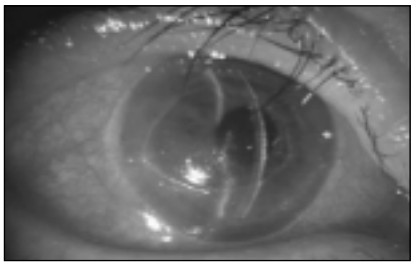


Fig. 6 – Occhio secco e danno corneale in paziente diabetico (McCulley et al., 2005)

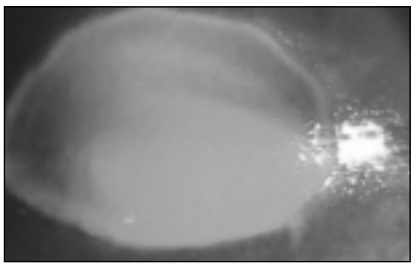


Fig. 7 – Esame con fluoresceina della superficie oculare in un paziente diabetico (McCulley et al., 2005)

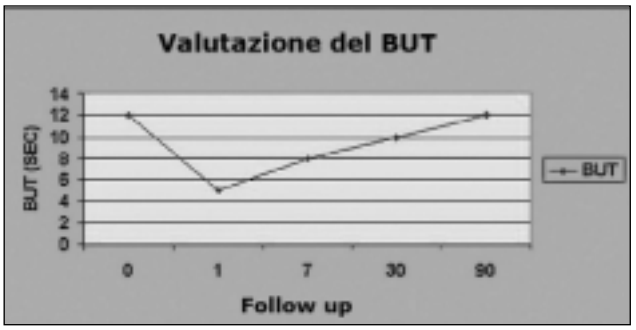


Fig. 8 – Tempo di rottura del film lacrimale (BUT) dopo trattamento con Systane®. Il follow-up riportato è in giorni (McCulley et al., 2005)

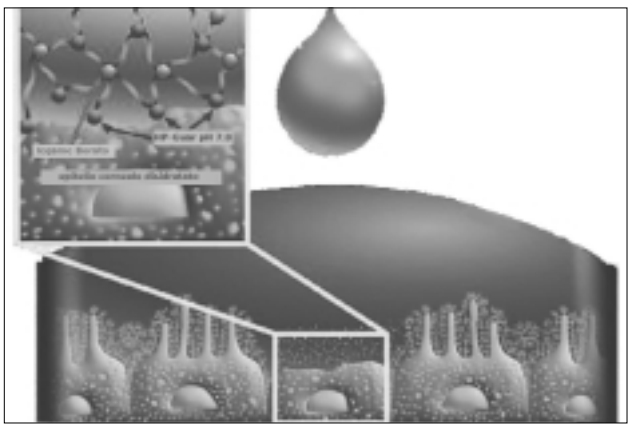


Fig. 9 – Interazione di una lacrima artificiale (Systane®) con la superficie Oculare (McCulley et al., 2005)

2000; Kaiserman et al., 2005), con età avanzata e tutti coloro che presentano intolleranza alle lenti a contatto (Glasson et al., 2003; Belmonte et al., 2004).

Tali soggetti dovrebbero essere informati circa il pericolo che corrono di presentare l'occhio secco dopo l'intervento. Si è notato che i sintomi da occhio secco sono effettivamente più frequenti nei pazienti valutati maggiormente a rischio.

Analizzando l'uso di lubrificanti sulla superficie oculare dopo intervento di LASIK, si è potuto notare che il disturbo dell'occhio secco si presenta in metà dei pazienti che si sono sottoposti all'operazione (Yu et al., 2003).

Uno studio clinico (Oliveri, 2005) è stato condotto su 30 pazienti che avevano subito intervento di LASIK e che hanno utilizzato come lubrificante Systane® gocce (idrossidopropil guar, glicol propilenico, polietilenglicol-400, Alcon).

E' stato rilevato che, dopo tre mesi di trattamento con tale farmaco, i sintomi da occhio secco si sono ridotti ed è aumentato il tempo di rottura del film lacrimale (Fig. 8).

Quando i componenti del lubrificante si combinano con le lacrime naturali dell'occhio si verifica una reazione chimica che forma una specie di gel protettivo sulla superficie oculare (Fig. 9).

La funzione di tale gel è quella di un vero e proprio schermo di difesa dagli agenti esterni (Fig. 10) capace, anche in presenza di danni, di consentire una rapida riparazione epiteliale.

I benefici che traggono i pazienti da tale trattamento sono notevoli ed infatti, oltre a verificarsi un miglioramento della qualità della visione, si verifica soprattutto un miglioramento della loro qualità di vita.

Se da una parte è vero il fatto che l'occhio secco si presenta in molti pazienti operati di LASIK (Tab. 3), è pur vero che tale disturbo è altrettanto frequente in soggetti sottoposti ad intervento di cheratoplastica perforante e cataratta.

La risposta della superficie oculare alla cheratoplastica nucleare comprende: infiammazione, reinnervazione, lubrificazione e riepitelizzazione. Per quanto riguarda i problemi di gestione della lubrificazione, una linea strategica possibile può essere la seguente:

1. utilizzare lubrificanti monodose al bisogno, in base alle esigenze del paziente
2. in caso di cheratopatia puntata utilizzare frequentemente lubrificanti monodose
3. in caso di cheratopatia filamentosa associare acetilcisteina e cortisone se questo è stato sospeso
4. non applicare la lente a contatto terapeutica per il sollievo sintomatologico per il rischio di infezione e infiltrazione della sutura
5. non utilizzare il siero autologo, che essendo un preparato estemporaneo può facilmente essere contaminato e predisporre all'infezione.

In molti casi si può considerare come lubrificante di riferimento un collirio monodose a base di acido ialuronico sale sodico allo 0.2% in quanto esso, grazie ad un comportamento pseudoplastico ed al raggiungimento di alte concentrazioni di ione potassio, preserva l'integrità della superficie corneale. Tale composto inoltre possiede proprietà muco-adesive, muco-mimetiche, capacità di trattenere acqua, tempo di permanenza oculare significativamente superiore rispetto a HPMC e PVA (45 minuti vs. 15 minuti di eliminazione dopo instillazione) ed effetto antinfiammatorio per interazione con il recettore specifico CD44.

Alcuni chirurghi sono convinti che il disturbo dell'occhio secco dopo intervento di cataratta in molti casi abbia un'origine psico-somatica; in realtà, dati clinici ben precisi dimostrano che sulla superficie oculare si verificano, dopo intervento di LASIK o di cataratta, gravi alterazioni responsabili della successiva sindrome dell'occhio secco.

Misurazione	Effetto	Riferimento
Pazienti con sintomi	15.6% (pre-op) 94.8% (1giorno) 85.4% (1sett.) 59.4% (1mese)	Yu et al., 2003
TFBUT	5.32sec (pre-op) 4.14sec (1giorno) 4.49sec (1sett.) 5.09sec (1mese)	Yu et al., 2003
Strato lipidico densità cellule caliciformi	diminuzione livelli	Albietz et al., 2002
Schirmer	da 24 (pre) a 18mm (1mese) 13.3 (pre), 14.5 (1giorno), 11.2 (1sett.), 10.8 (1mese)	Yu et al., 2003
Cheratiti	aumento 1 settimana ritorno normale 12mesi	Battat et al., 2001

Tab. 3 – Diversi studi hanno dimostrato che i segni ed i sintomi di occhio secco peggiorano post-LASIK (Yu et al., 2000; Battat et al., 2001; Albietz et al., 2002)

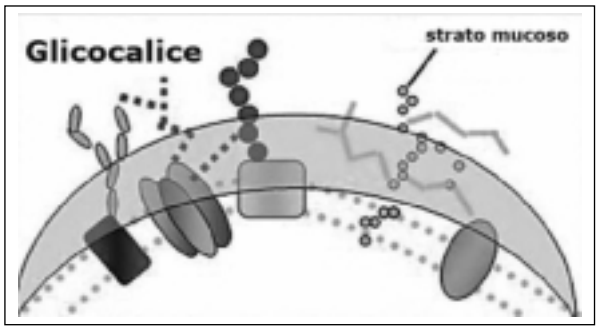


Fig. 10 – Schermo protettivo realizzato da una lacrima artificiale sulla cornea (McCulley et al., 2005)

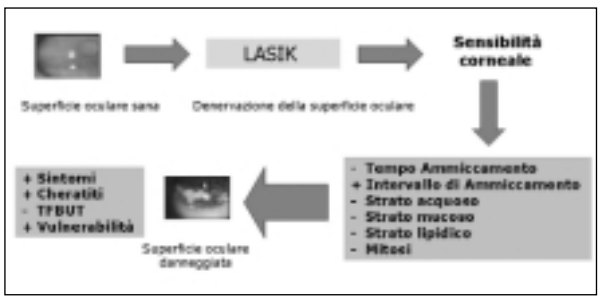


Fig. 11 – Effetto della denervazione nella superficie oculare (McCulley et al., 2005)

Esistono numerose testimonianze di pazienti che, dopo essere stati operati di cataratta, riferiscono un notevole miglioramento dell'acuità visiva, ma allo stesso tempo, tutta una serie di fastidi causati dall'occhio secco. La spiegazione si può far risalire ad un effetto di denervazione della superficie oculare (Fig. 11).

I pazienti affetti da cataratta sono di per sé predisposti ai disturbi da occhio secco, sia perché di età avanzata, sia perché, spesso, si sono sottoposti a trattamenti farmacologici con numerosi effetti collaterali.

Inoltre, l'occhio secco può essere generato da fattori strettamente correlati con l'intervento di cataratta, quali: la dilatazione pre-operatoria, l'uso di antisettici e di gocce anestetiche.

Anche l'uso del divaricatore e l'incisione chirurgica possono costituire un problema.

Infine, nella fase post-operatoria, l'uso da parte dei pazienti di lubrificanti che contengono conservanti può risultare, a sua volta, estremamente dannoso (Fig. 12). Si consiglia quindi, nel post-operatorio, l'uso di lubrificanti privi di conservanti tossici (Ubels et al., 2004; Hartstein et al., 2005; Korb et al., 2005; Sall et al., 2006).

In effetti, i colliri che contengono un conservante, in particolar modo un ammonio quaternario, sono risultati estremamente dannosi per il film lacrimale interferendo sulla sua funzione protettrice e nutritiva nei confronti della superficie oculare. La rottura della componente lipidica del film lacrimale, la riduzione della sua stabilità e la sua solubilizzazione, sono i primi effetti indesiderati prodotti dai conservanti presenti nelle soluzioni oftalmiche.

Garcher e collaboratori (1998) hanno evidenziato una modifica della struttura delle cellule produttrici di muco in pazienti che presentavano un glaucoma trattato con beta-bloccante con conservanti. La perdita di cellule produttrici di muco e la modifica della qualità del film lacrimale sarebbero associate allo sviluppo della fibrosi subcongiuntivale pro-

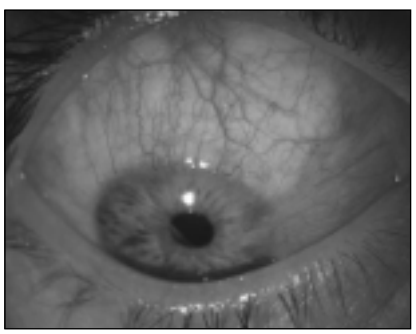


Fig. 12 – Reazione tossica a seguito dell'instillazione di lubrificanti con conservanti (McCulley et al., 2005)

	Medie (± scarto tipo)	
	Schirmer test (mm)	Tempo di rottura del film lacrimale (sec.)
Soggetti campione (n=20)	12.70 (2.21)	14.40 (2.67)
Monoterapia (n=20)	10.40 (1.58)	8.00 (1.89)
Biterapia (n=20)	8.20 (1.55)	6.90 (1.97)

Tab. 4 – Alterazione del film lacrimale nei pazienti glaucomatosi in monoterapia (timololo) o biterapia (timololo+dipivefrina) rispetto a soggetti senza anomalia oculare non trattati (Yalvaç et al., 1995)

dotta dai colliri con conservanti (Liesegang, 1998). Una diminuzione di circa il 50% della densità di queste cellule è stata osservata nelle biopsie di pazienti glaucomatosi trattati a lungo termine (Sherwood et al., 1989).

Yalvaç e collaboratori (1995) hanno condotto uno studio su soggetti sani e soggetti affetti da glaucoma primario ad angolo aperto (POAG) trattati con monoterapia o con biterapia. I pazienti presi in esame erano divisi in tre gruppi: il gruppo I includeva 20 occhi (14 destri e 6 sinistri), con età media di 50.80 ± 9.81 anni. I soggetti dovevano risultare normali all'esame alla lampada a fessura, non avere patologie del segmento anteriore e non essere in trattamento farmacologico (8 femmine e 12 maschi). Il gruppo II includeva 20 occhi (10 destri e 10 sinistri) di pazienti con glaucoma primario ad angolo aperto (POAG) con età media di 56.10 ± 9.42 anni e trattati due volte al giorno per 21.20 ± 1.32 mesi con timololo maleato 0.50% contenente 0.01 g/100 ml di cloruro di benzalconio (BAC) come conservante. Il gruppo III includeva 20 occhi (12 destri e 8 sinistri) di soggetti con POAG ed età media di 54.80 ± 9.56 anni trattati due volte al giorno per 21.70 ± 1.34 mesi con timolo maleato 0.50% contenente 0.01 g/100 ml di BAC e dipivefrina HCl 0.1% contenente 0.04 mg/ml di BAC come conservante. Dopo l'analisi dell'impressione citologica congiuntivale a cui erano stati sottoposti tutti i pazienti inclusi nello studio, si poteva evidenziare una diminuzione di oltre il 60% della densità delle cellule produttrici di muco nei soggetti trattati a lungo termine con monoterapia (timololo) o con biterapia (timololo/dipivefrina), contrariamente ai soggetti senza anomalie oculari. Inoltre, veniva riportata anche una diminuzione significativa del test di Schirmer ed una diminuzione del tempo di rottura del film lacrimale in pazienti con POAG rispetto a soggetti senza affezioni oculari (Tab. 4).

Altro studio effettuato su tale argomento è quello di Wilson e collaboratori (1975). Sono stati esaminati 16 soggetti con età compresa tra 19 e 40 anni, trattati con due gocce di anestetico topico instillato 2-3 minuti prima dell'esperimento. In seguito venivano somministrate due gocce di una soluzione sterile salina o di cloruro di benzalconio (BAC) allo 0.001%, sia nell'occhio destro che sinistro seguendo un ordine casuale. Dopo vari ammiccamenti e la fuoriuscita del liquido in eccesso, entrambi gli occhi venivano tenuti aperti ed osservati alla lampada a fessura. In molti casi l'esperimento terminava dopo 120 secondi, ossia nel momento in cui si riscontravano i primi segni di secchezza oculare. In alcuni soggetti la secchezza si evidenziava solo in alcuni punti e l'osservazione continuava fino a che non si estendeva ad altre zone della cornea. Dai risultati è emerso che il BAC produceva un dimezzamento del tempo di rottura del film lacrimale dissolvendo lo strato mucinico congiuntivale assorbito sulla superficie dell'epitelio corneale. Lo stesso trattamento era stato attuato su dei conigli, con una diminuzione di un fattore quattro del tempo di rottura del film lacrimale rispetto alle condizioni normali.

Nuzzi e collaboratori (1998) hanno dimostrato che il BAC instillato per 3 mesi in soggetti senza malattie oculari poteva produrre alterazioni del film lacrimale della stessa importanza di quelle rilevate in soggetti che presentavano POAG trattati a lungo termine con monoterapia (timololo) o con biterapia (timololo/pilocarpina).

Costagliela e collaboratori (2001) hanno evidenziato che la somministrazione di latanoprost allo 0.005% (una goccia al giorno per 2 settimane), contenente una concentrazione doppia di BAC (0.02%), produce una diminuzione della qualità del film lacrimale più rilevante rispetto a quella riportata con la somministrazione di timololo allo 0.5% instillato 2 volte al giorno per 2 settimane e contenente una concentrazione minore di BAC (0.01%).

E' chiaro che l'effetto dannoso del BAC contenuto in molti colliri utilizzati per il trattamento del POAG, risulta ancora più rilevante in soggetti con secchezza oculare (Blodi, 1986). In questi pazienti, l'uso prolungato ad esempio di colliri betabloccanti, può peggiorare notevolmente la situazione.

In uno studio (Strempel, 1988) è stata osservata l'influenza di 8 farmaci betabloccanti sul tempo di rottura del film lacrimale (BUT), per cercare di analizzare la loro influenza nella determinazione di secchezza oculare in soggetti normali. I colliri esaminati erano: levobunololo, timololo, betaxololo, carteololo, metipranololo, befunololo, pindololo e bupranololo. Per prima cosa veniva somministrata una goccia di soluzione fisiologica e si valutava il BUT in condizioni normali, in un secondo momento ai soggetti veniva invece somministrava una goccia di betabloccante e si analizzava il BUT dopo 20 minuti. Il bupranololo determinava un dimezzamento del BUT, il levobunololo invece influenzava il BUT ma non in maniera importante, il timololo si posizionava in una condizione intermedia rispetto a tutti gli altri farmaci. Anche la concentrazione del farmaco, si è visto, poteva essere importante nel modificare il BUT. Analizzati questi effetti secondari così importanti sul film lacrimale da parte dei betabloccanti, va sicuramente sconsigliato l'uso prolungato di tali colliri anche se ad esempio il levobunololo combinato con un polimero (alcool polivinilico 1.4%) è risultato ben tollerato. Sembra che l'aggiunta del polimero porti ad un miglioramento del film lacrimale, in più l'alcool polivinilico ha la caratteristica di prolungare la biodisponibilità del farmaco (Krieglstein, 1986). In realtà, anche il diverso effetto dei farmaci sul BUT dipende da alcune loro proprietà farmacologiche quali il t/2, la velocità di

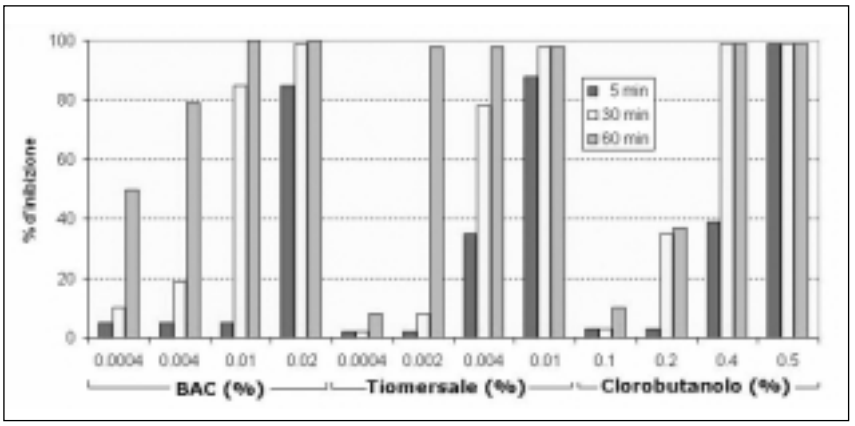


Fig. 13 – Inibizione della proliferazione cellulare indotta dai conservanti. Nel grafico viene riportata l'inibizione dell'incorporazione di timidina da cellule epiteliali di cornea di coniglio in coltura primaria esposte per 5, 30 e 60 minuti a varie concentrazioni di cloruro di benzalconio (BAC) tiomersale o clorobutanolo (Imperia et al., 1986)

riassorbimento e la liposolubilità (Novak, 1986). Attraverso alcune sperimentazioni si è potuto anche vedere che il betabloccante meno tossico sul BUT è quello in cui la concentrazione di BAC è più bassa (0.004%).

Tale affermazione viene confermata da uno studio di Imperia (1986) che considera gli effetti tossici oltre che del BAC anche del tiomersale e del clorobutanolo. L'Autore ha dimostrato che tali effetti citotossici aumentavano con la concentrazione del conservante e la durata dell'esposizione (Fig. 13).

I conservanti sostanzialmente producono a livello corneale e congiuntivale i seguenti effetti: modificazioni morfologiche, infiammazione e stress ossidante.

- Modificazioni morfologiche

Le principali modificazioni morfologiche prodotte sull'epitelio corneale dai conservanti o dai colliri con conservanti sono:

1) perdita delle microvillosità sulla superficie delle cellule epiteliali;

2) perdita del contatto con le cellule adiacenti;

3) emarginazione delle cellule e morte cellulare caratterizzata dal raggrinzimento della membrana plasmatica;

4) desquamazione degli strati superficiali che espongono le cellule degli altri strati della cornea (Dormans e Vanlogten, 1982; Pfister e Burstein, 1976).

Dormans e Vanlogten (1982) hanno riportato che i primi effetti dell'instillazione di una goccia di BAC allo 0.01% apparivano dopo 10 minuti e dipendevano dalla concentrazione. Si osservavano prima il gonfiore delle cellule epiteliali e la perdita di microvillosità, dopo 30 minuti i primi due strati erano fortemente alterati. Si poteva evidenziare inoltre la perdita totale delle microvillosità, cambiamenti degenerativi di membrana, morte cellulare e desquamazione dei primi due strati superficiali dopo 3 ore di esposizione.

- Infiammazione

Per quanto riguarda l'infiammazione indotta dai conservanti, Baudouin e collaboratori (1999) hanno condotto uno studio sul ratto. Gli Autori hanno dimostrato l'infiltrazione di cellule infiammatorie al livello della congiuntiva e del trabecolato dopo somministrazione di timololo con conservante per un mese. Tale reazione non è stata osservata con il timololo senza conservanti, indicando chiaramente la funzione del conservante nello sviluppo dell'infiammazione. Si presuppone che l'applicazione dei conservanti possa denaturare le proteine cellulari ed indurre una stimolazione delle cellule immunocompetenti. In particolare, si verificherebbe l'attivazione delle cellule di Langerhans presenti a livello dell'epitelio congiuntivale e del limbus corneocongiuntivale le quali potrebbero migrare dagli spazi subepiteliali e mantenere una reazione immunoinfiammatoria con successivo sviluppo di fibrosi subcongiuntivale.

- Stress ossidante

L'anione superossido O_2^- è citotossico per le cellule in coltura: può degradare i polisaccaridi ed il DNA, modificare la struttura delle membrane attraverso un meccanismo di perossidazione lipidica, alterare la permeabilità vascolare e potenziare le reazioni infiammatorie. Debbasch e collaboratori (2001) hanno dimostrato che i colliri contenenti conservanti producevano un aumento significativo della formazione di anioni superossidi rispetto ai colliri senza conservanti.

Nel loro studio venivano considerate colture di cellule epiteliali congiuntivali umane trattate con differenti concentrazioni di vari tipi di conservanti: tre ammoni quaternari con differenti catene di idrocarbonio quali il cloruro di benzalconio (BAC), il benzododecinio bromide (BOB) e la cetrimide (Cet), il fenilmercurio nitrato (PM), il timerosal (thi), il metil paraidrossibenzoato (MPHB), il clorobutanolo (cb) e l'EDTA. L'esposizione durava quindici minuti seguita da 24 ore di osservazione per ottenere la rigenerazione delle cellule trattate. E' stato poi effettuato un pretrattamento per un'ora con vitamina E seguito da 15 minuti di trattamento con BAC. L'integrità della membrana è stata valutata con un test rosso neutro e la condensazione della cromatina con il test di Hoechst 33342. Le specie reattive all'ossigeno erano misurate utilizzando un test di diclorofluoresceina diacetata per la produzione di H_2O_2 ed un test di idroetidina per la produzione di O_2^-. La conta delle cellule e del contenuto di DNA era analizzata usando la citometria di flusso. In seguito veniva adoperato il microscopio per analizzare i cambiamenti morfologici. Alla fine dell'esperimento è stata osservata una significativa diminuzione dell'integrità della membrana con condensazione di cromatina per tutti gli ammoni quaternari presi in esame a concentrazioni di 0.005% e superiori. Gli effetti sono risultati amplificati dopo rigenerazione delle cellule a 24 ore. Gli altri conservanti testati non diminuivano l'integrità della membrana. La produzione di H_2O_2 è stata rilevata con tutti i conservanti, inoltre, la produzione di O_2^- era significativamente aumentata con gli ammoni quaternari a 0.005% e 0.01% rispetto agli altri conservanti. L'esame della citometria di flusso ha a sua volta confermato la citotossicità dei conservanti. Gli ammoni quaternari testati (BAC, BOB e Cet) sono risultati come i conservanti più citotossici. Sembra infatti che a basse con-

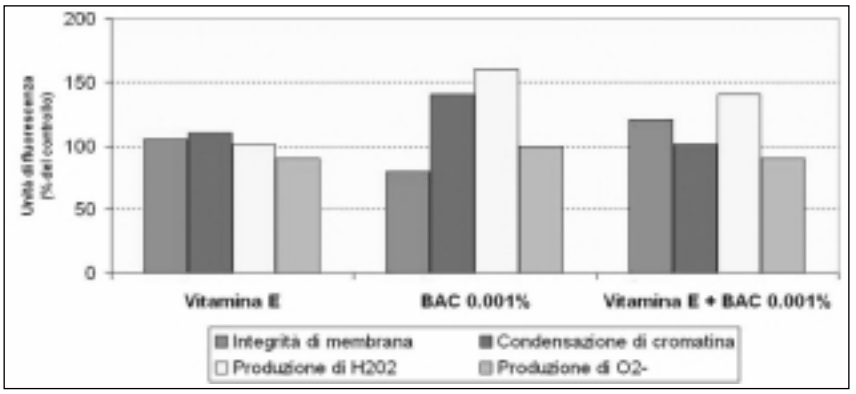


Fig. 14 – Protezione cellulare mediante la vitamina E. L'incubazione delle cellule epiteliali di congiuntiva umana per 1 ora con la vitamina E protegge dagli effetti del BAC sulla produzione di specie ossigenate reattive (perossido d'idrogeno ed anione superossido) favorisce l'integrità di membrana ed impedisce la condensazione della cromatina (Debbash et al., 2001)

centrazioni gli ammoni quaternari siano in grado di innescare un meccanismo di apoptosi cellulare e un vero e proprio processo necrotico a concentrazioni più elevate. Inoltre, gli anioni superossido possono intervenire nel peggiorare ulteriormente lo stato dei tessuti. Ultimo dato da rilevare è che l'incubazione delle cellule epiteliali per 1 ora con vitamina E protegge dagli effetti del BAC sulla produzione di specie ossigenate reattive (H_2O_2 e O_2-) favorisce l'integrità di membrana ed impedisce la condensazione della cromatina (Fig. 14).

Nelle tabelle 5, 6 e 7 riportiamo le formulazioni di alcuni sostituti lacrimali indicati nel trattamento della sindrome da occhio secco.

Come abbiamo finora visto, i sostituti lacrimali sono i preparati maggiormente utilizzati nel trattamento dell'occhio secco per provvedere alla lubrificazione della superficie oculare e per creare un film protettivo. Abbiamo anche visto che ne esistono diversi tipi, dalle caratteristiche molto differenti e che tutti esercitano un'azione preventiva sulle manifestazioni da irritazione e sulla sintomatologia, pur non possedendo proprietà curative. Da ciò deriva l'importanza cruciale della compliance al trattamento: per un buon risultato terapeutico sono infatti necessarie applicazioni regolari, più o meno fre-

Principio Attivo	Nome	Azienda	Confezione
	Dropstar 0.4 %	Farmigea	20 cont. 0.5ml
	Dropyal coll.	Bruschettini	20 cont. 0.65ml
	Hyalistil 0.2%	Sifi	20 cont. 0.25ml
			Flac. 10ml
			Flac. 5ml
Acido ialuronico	Hy-drop	Bausch&Lomb	Flac. 10ml
	2mg/ml	Oftal	Flac. 5ml
	Ialurex	Bausch&Lomb	20 cont. 0.25ml
	ipotonico	Oftal	30 cont. 0.2ml
	Irilens collirio	Montefarmaco	Flac. 10ml
PVA	Hypotears	Medivis	Flac. 10ml
BAC+carbomer	Lacrinorm gel	Farmigea	Tubetto 10g
	Lacrisifi	Sifi	Flac. 10ml
BAC+ipromellosa	Lacrisol	Bruschettini	Flac. 10ml
	Tirs collirio	Skills in Farmacia	Flac. 10ml
	Siccafluid	Farmila-Thea	Flac. 10ml
Carbomer	Dacriogel	Alcon Italia	Tubetto 10g
			30 fiale 0.5ml
	Dropgel	Eupharmed	Tubetto 10g
	Viscotirs	Medivis	Tubetto 10g
Carmellosa	Cellvisc	Allergan	30 fl. 0.5%
			30 fl. 0.1%
Destrano+ipromellosa	Dacriosol	Alcon Italia	Flac. 10ml
	collirio		30 cont. 0.4ml
Paraffina	Duratirs	Alcon Italia	Tubetto 3.5g
Paraffina+vaselina	Lacrilube	Allergan	Tubetto 3.5g
Povidone	Clarover	Novartis Farma	Flac. 10ml
			20 cont. 0.4ml
	Protagent	Alcon Italia	20 cont. 0.4ml

Tab. 5 – Principi attivi e confezioni dei principali sostituti lacrimali indicati nella terapia da sindrome da occhio secco (Pradelli e Vacchini, 2005)

Principio Attivo	Nome	Azienda	Confezione
NaCl + NaHCO3 + NaH2PO4o2H2O + MgSO4	Lacrimalfa	Alfa Intes	Flac. 10ml 12 cont. 0.5ml
Carbomer+tiomersal	Lacrigel	Farmigea	Tubetto 10g
	Blu yal	Sooft	15 monodose 0.15% collirio 5ml
	Hylo comod	Visufarma	Flac. 10ml no conser.
	Blu gel	Sooft	Coll. 5ml 15 monodose 0.35ml
Acido ialuronico sale sodico	Hyabak	Farmila-Thea	Flac. ABAK 10ml no conser.
	Next300	Bioos I.	Coll. 5ml
	Hyluprotect	Farmila-Thea	Coll. 10ml 15 monodose 10%
	Vismed	Tubilux	20 monodose 0.3ml
	Fermavisc	Medivis	20 monodose 0.3ml
Seme di tamarindo	Tsp	Farmigea	Sol. oft. 0.5% 5ml Sol. oft. 1% 5ml 20 monodose 0.5% 20 monodose 1% Sol. oft. 0.2% 5ml 20 monodose 0.2% 5ml
HPguar	Systane	Alcon	Collirio 10ml

Tab. 6 – Principi attivi e confezioni dei principali sostituti lacrimali indicati nella terapia da sindrome da occhio secco (Pradelli e Vacchini, 2005)

Principio Attivo	Nome	Azienda	Confezione
	Cellufresh	Allergan	Sol. oft. 12ml
	Genteal	Novartis	coll. 3% 10ml gel oft. 3% 10ml
HPMC	Next	Bioos I.	20 monodose 0.35ml
	Vistil	Tubilux	Collirio 10ml
	Lacrilens	Tubilux	Collirio 10ml
	Lacrilux I	Tubilux	Collirio 10ml
HPMC 1%	Cellumed	Allergan	Collirio 15ml
Acido ialuronico + elettroliti	Oxyal	Tubilux	Collirio 10ml
Soluzione salina	Hydrabak	Farmila-Thea	Flac. ABAK 10ml no conser.
	Blusal	Sooft	15 monodose 0.35ml
PVP 2% + elettroliti	Filmabak	Farmila-Thea	Flac. ABAK 10ml no conser.
Carbossimetilcellulosa 0.25% + El.	Theratears	Eupharmed	24 monodose 0.6ml
PVP 2%	WET comod	Visufarma	Collirio 10ml
BAC+metilcellulosa	Lacrimart	Baif	Flac. 10ml

Tab. 7 – Principi attivi e confezioni dei principali sostituti lacrimali indicati nella terapia da sindrome da occhio secco (Pradelli e Vacchini, 2005)

quenti a seconda del tempo di permanenza del preparato sostitutivo e prolungate nel tempo, poiché nei casi di patologia reversibile sono necessari alcuni mesi prima che la sintomatologia regredisca mentre, nelle forme croniche, il trattamento non deve più essere sospeso.
In un recente studio (Gulsen et al., 2005) è stata ipotizzata la somministrazione di farmaci oftalmici e di lubrificanti, attraverso l'utilizzo di particolari lenti a contatto (LAC). Infatti, l'applicazione topica di far-

maci in gocce, che è pari circa al 90% di tutte le terapie attuali, risulta inadeguata per svariati motivi.
Solo circa il 5% del farmaco instillato può essere assorbito dalla cornea, il restante 95% fluisce con le lacrime attraverso i canali lacrimali (Jarvinen et al., 1995). Il drenaggio può provocare l'assorbimento sistemico del farmaco a livello della mucosa nasale, con conseguenti effetti collaterali. Ad esempio, il timololo, un beta bloccante, usato di frequente per il trattamento del glaucoma, se assimilato per via sistemica può causare problemi cardiaci in soggetti predisposti (Lang, 1995).
Si è visto che, in caso di somministrazione di un farmaco attraverso l'uso di gocce, il suo tempo di persistenza nel film lacrimale è di circa 2 minuti, attraverso l'uso delle LAC, invece, è notevolmente aumentato.
Un maggior tempo di persistenza avrà come risultato un aumentato flusso attraverso la cornea e una riduzione sia del drenaggio attraverso il sacco naso-lacrimale che dell'assorbimento sistemico. Il tempo di somministrazione di un farmaco con l'uso delle LAC può essere significativamente aumentato se quest'ultimo viene prima intrappolato in vescicole (liposomi) (Gulsen e Chauhan, 2004) e poi disperso nel materiale delle LAC. I liposomi sono vescicole sferiche con doppio strato lipidico esterno e nucleo acquoso (Lasic, 1998). Tale conformazione conferisce ai liposomi la capacità di trasportare e poi rilasciare sia farmaci idrofobici che idrofilici (Ostro, 1987).
Inoltre, i liposomi possono essere caricati positivamente o negativamente. Lo strato mucinico della cornea è carico negativamente, quindi caricando in maniera positiva i liposomi, si avrà una loro buona adesione alla superficie oculare. Di conseguenza, un aumento del tempo di persistenza dei liposomi nel film lacrimale, comporterà un aumento della biodisponibilità del farmaco in essi incapsulato (Fitzgerald et al., 1987; Lee, 1993).
I liposomi possono essere sintetizzati di varia misura, con dimensioni che oscillano tra 20 nm e pochi micrometri (Betageri et al., 1993). Nello studio di Gulsen et al. (2005) sono stati utilizzati liposomi di dimistriol fosfatidilcolina (DMPC), immersi in poli-2-idrossietilmetacrilato (p-HEMA). I liposomi usati avevano una grandezza pari a 20nm con carico lipidico pari a 3mg per ogni grammo di gel secco. E' stata utilizzata la lidocaina in quantità pari a 1.48 mg per ogni grammo di gel secco. La lidocaina è stata utilizzata in questo studio come modello di medicinale idrofobico, essendo non costosa e disponibile in forma pura. Si è evidenziato che circa il 30% del farmaco intrappolato nei liposomi veniva rilasciato nel giro di poche ore, la parte rimanente nel corso di circa 6-7 giorni. Visti i risultati positivi dello studio sul rilascio prolungato del farmaco, si è considerata valida l'ipotesi di utilizzare le LAC anche per la somministrazione di lubrificanti nella cura dell'occhio secco. Infatti, un nuovissimo trattamento per l'occhio secco, su cui si sta focalizzando l'attenzione di molti studiosi, è l'uso di una lente a contatto speciale, dal nome Safe-gel 7 days.
Il materiale di questa lente è composto da due polimeri: Filcon 1B e il biopolimero naturale ialuronato-Gel.
Il primo è di fatto la struttura solida della lente, il secondo è la parte solubile arricchita da minerali attivi quali calcio, magnesio e potassio, sostanze già presenti nel film lacrimale.
La funzione del biopolimero ialuronato-Gel che viene legato al Filcon 1B durante la fase di produzione della lente è quella di lubrificare a stabilizzare il film lacrimale proteggendo così gli epiteli della cornea e della congiuntiva.
La nuova composizione della lente consente infatti, anche grazie alla temperatura corporea e all'attività di ammiccamento, un lento e graduale rilascio della soluzione gel le cui caratteristiche idratanti e mucomimetiche garantite dallo jaluronato persistono sulla lente per il periodo di sostituzione consigliato e clinicamente testato, offrendo al portatore grandi benefici in termini di benessere e di igiene oculare.
Un'insufficiente quantità di film lacrimale, o una sua alterazione qualitativa, rappresenta la condizione più frequente di rischio patologico e di disconfort durante l'uso delle lenti a contatto.
Questa situazione è causata dalla riduzione numerica delle cellule mucipare caliciformi che, conseguentemente, comporta una riduzione della produzione di mucina. Il lento rilascio dello ialuronato-Gel, grazie al suo effetto muco- mimetico, aiuta a mantenere e ripristinare il volume mucinico all'interno del film lacrimale, riducendo significativamente i sintomi di secchezza oculare. Queste lenti potrebbero trovare un massimo utilizzo dopo chirurgia rifrattiva.
Per quanto si tratti di una patologia generalmente benigna, la sindrome da occhio secco, se non adeguatamente trattata, comporta un elevato costo per il paziente in termini di qualità di vita, interferendo con le comuni attività e causando un costante fastidio o dolore.
Ogni trattamento efficace sulla sintomatologia oculare comporta pertanto un miglioramento della qualità di vita del paziente.

Riassunto
La sindrome da occhio secco rappresenta una condizione relativamente frequente, particolarmente nella popolazione anziana, con prevalenza maggiore nel sesso femminile.
I sintomi più frequentemente lamentati da pazienti con sindrome da occhio secco sono sensazione di sabbia o corpo estraneo, secchezza e bruciore, iperemia congiuntivale, secrezione mucosa, irritazione oculare che peggiora negli ambienti fumosi e ipersecrezione lacrimale riflessa.
I segni rilevabili esternamente e mediante esame con lampada a fessura sono: riduzione del menisco lacrimale, aumento di detriti nel film, "pieghettatura" congiuntivale, cheratopatia puntata superficiale e difetti epiteliali che, nei casi più gravi, possono dare origine ad ulcerazioni corneali, iperemia e sofferenza congiuntivale, presenza di placche o secrezione mucosa.
Per praticità clinica, la sindrome dell'occhio secco può essere classificata in base ai seguenti parametri: eziopatogenesi, danni a tessuti e ghiandole esocrine, gravità.
Le principali patologie sistemiche che si associano all'occhio secco con maggiore frequenza sono: la sindrome di Sjögren, il morbo di Parkinson e la rosacea.
I test necessari per fare diagnosi di secchezza oculare sono: rilevamento dei sintomi, valutazione delle ghiandole di Meibomio, valutazione dell'altezza del menisco lacrimale, tempo di rottura del film lacrimale, test del rosa bengala e del

verde lissamina, test di Schirmer, impressione citologica.

I trattamenti che si possono attuare sono molteplici ma il cardine della terapia dell'occhio secco è costituito dalla lubrificazione sostitutiva, ottenuta con l'instillazione intraoculare di gel o colliri. Nella maggior parte dei lubrificanti abbiamo la presenza di sodio-carbossimetilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa o polivinilalcool. L'acido ialuronico è a sua volta utilizzato per il trattamento della secchezza oculare. La sua instillazione aumenta il BUT e diminuisce l'incidenza di danni a livello della cornea. Altra sostanza utilizzata con successo per la formulazione di lacrime artificiali è l'Hpguar.

I lubrificanti si dimostrano un valido rimedio anche nel trattamento dell'occhio secco che si sviluppa in soggetti sottoposti ad intervento di chirurgia oculare come quello di cataratta, chirurgia rifrattiva e trapianto di cornea.

Con il passare del tempo e con l'aumentare delle esperienze cliniche, i chirurghi hanno elaborato nuove strategie per diminuire il più possibile, nel periodo post-operatorio, i disturbi da secchezza oculare. In particolare è sconsigliato l'utilizzo di lubrificanti con conservanti perché si sono dimostrati molto tossici sulla superficie oculare. Recentemente è stata ipotizzata la somministrazione di farmaci oftalmici e di lubrificanti, attraverso l'utilizzo di particolari tipi di lenti a contatto caricate con liposomi o legate con acido ialuronico.

La sindrome da occhio secco, se non adeguatamente trattata, comporta un elevato costo per il paziente in termini di qualità di vita, ragion per cui è importante cercare di intervenire nel modo più efficace possibile.

Parole chiave

secchezza oculare, tempo di rottura del film lacrimale, lubrificanti, conservanti, chirurgia rifrattiva, lenti a contatto.

Bibliografia

Albietz J.M., Lenton L.M., McLennan S.G.: Effect of laser in situ keratomileusis for hyperopia on tear film and ocular surface. J. Refract. Surg., 2002; 18:113-123

Ambrosio R.J., Stelzner S.K.: Nutrition and dry eye: the role of lipids. J. Refract. Surg., 2002; 18: 29-32

American Academy of Ophthalmology: Dry eye syndrome-preferred practice pattern. American Academy of Ophthalmology, 2003

Anaya J.M., Talal N.: Sjögren's syndrome and connective tissue diseases associated with other immunologic disorders. In: Koopman W. (Ed.), Arthritis and allied conditions. 13th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1997;pp.1561-1580

Anaya J.M., Talal N.: Sjögren's syndrome comes of age. Semin. Arthritis Rheum., 1999; 28:355-359

Andrew D.P., Ruffing N., Kim C.H., Miao W., Heath H., Li Y., et al.: C-C chemokine receptor 4 expression defines a major subset of circulating nonintestinal memory T cells of both Th1 and Th2 potential. J. Immunol., 2001; 166:103-111

Appenzeller O., Goss J.E.: Autonomic deficits in Parkinson's syndrome. Arch. Neurol., 1971; 24:50-57

Bachman W.G., Wilson G.: Essential ions for maintenance of the corneal Epithelial surface. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1985; 26:1484-1488

Bachman S., Leiros C.P., Sterin-Borda L., et al.: Autoantibodies against lacrimal M3 muscarinic acethylcholine receptors in patients with primary Sjögren's syndrome. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1998; 39:151-156

Bannister R., Oppenheimer D.R.: Degenerative diseases of the nervous system associated with autonomic failure. Brain, 1972; 95:457-474

Battat L., Macri A., Dursun D., Pflugfelder S.C.: Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. Ophthalmology, 2001; 108:1230-1235

Baudouin C., Pisella P.J., Fillacier K., et al.: Ocular surface infiammatori changes induced by topical antiglaucoma drugs. Human and animal studies. Ophthalmology, 1999; 106:556-563

Belmonte C., Acosta M.C., Gallar J.: Neural basis of sensation in intact and injured corneas. Exp. Eye Res., 2004; 78:513-525

Bernauer W., Thiel M.A., Kurrer M., et al.: Corneal calcification following intensified treatment with sodium hyaluronate artificial tears. Br. J. Ophthalmol., 2006; 90:285-288

Betageri G.V., Jenkins S.A., Parsons D.L.: Liposome drug delivery systems. Lancester, PA: Technomic Publ. Co., 1993

Blodi F.: Epidemiologie des trockenen auges. Fortschr. Ophthalmol., 1986; 83: 113-114

Boerner C.F.:Dry eye successfully treated with oral flaxseed oil. Ocular Surg. News, 2000; pp. 147-148

Bron A.J., Benjamin L., Snibson G.R.: Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. Eye, 1991; 5:395-411

Calder V.L., Jolly G., Hingorani M., Adamson P., Leonardi A., Secchi A.G., et al.: Cytokine production and mRNA expression by conjunctival T-cell lines in chronic allergic eye disease. Clin. Exp. Allergy, 1999; 29:1214-1222

Camilleri G., Bucolo C., Rossi S., Drago F.: Hyaluronan-induced stimulation of corneal wound healing is a pure pharmacological effect. J. Ocul. Pharmacol. Ther., 2004; 20:548-553

Cho P., Leung L., Lam A., Choi A.: Tear break-up time: clinical procedures and their effects. Ophthalmic Physiol. Opt., 1998; 18:319-324

Costagliela C., Prete A.D., Incorvaia C., et al.: Ocular surfaxe changes induced by topical application of latanoprost and timolol: a short-term study in glaucomatous patients with and without allergic conjunctivities. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 2001; 239:809-814

Danzi P., Sfagara I.: Efficacia e tollerabilità di un collirio a base di carbopol 974P 0.25% e PVA (Siccafluid). L'oftalmologo informer Hippocrates, 2005; 14: 50-56

Debbasch C., Brignole F., Pisella P.J., et al.: Quaternary ammoniums and other preservatives contribution in oxidative stress and apoptosis on chang conjunctival cells. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2001; 42:642-652

Dogru M., Katakami C., Nakagawa N., et al.: Impression citology in atopic dermatitis. Ophthalmology, 1998; 105:1478-1484

Dohlman C.H.: Transactions of the Ophthalmological Societies of the United Kingdom Symposium on the dry eye. London: Curchill Livingstone, 1972

Dormans J.O., Vanlogten M.J.: The effects of ophthalmic preservatives on corneal epithelium of the rabbit: a scanning electron microscopical study. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1982; 62:251-261

Esmaeli B., Harvey J.T., Hewlett B.: Immunohistochemical evidence for estrogen receptors in meibomian gland. Ophthalmology, 2000; 107:180-184

Fitzgerald P., Hadgraft J., Kreuter J., Wilkon C.G.: A Gamma scintigraphic evaluation of microparticulate ophthalmic delivery systems: liposomes and nanoparticles. Int. J. Pharm., 1987; 40:81-84

Fox R.I., Kang H.I.: Pathogenesis of Sjögren's syndrome. Rheum. Dis. Clin. North. Am., 1992; 18:517-538

Fox R.I., Tornwall J., Michelson P.: Current issues in the diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. Curr. Opin. Rheumatol., 1999; 11:364-371

Gans L.A., Lee S.F., Lemp M.A., Pepose J.S.: Estrogen and progesterone receptors and human conjunctiva. Am. J. Ophthalmol., 1990; 109:474-477

Garcher C., Bron A., Baudouin C., Bildstein L., Bara J.: CA 19-9 ELISA test: a new method for studying mucus changes in tears. Br. J. Ophthalmol., 1998; 82:88-90

Gill G.W., Frost J.K., Miller K.A.: A new formula for a half-oxidised haematoxylin solution that neither over stains nor requires differentiation. Acta Cytol., 1974; 18:300-311

Glasson M.J., Stapleton F., Keay L., Sweeny D., Willcox M.D.: Differences in clinical parameters and tear film of tolerant and intolerant contact lens wearers. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2003; 44:5116-5124

Goa K.L., Benfield P.: Hyaluronic acid: a review of its pharmacology and use as a surgical aid in ophthalmology, and its therapeutic potential in joint disease and wound healing. Drugs, 1994; 47:536-566

Goetz C.G., Lutge W., Tanner C.M.: Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. Neurology, 1986; 36:73-75

Gong H., Takami Y., Amemiya T., Tozu M. Ohashi Y.: Ocular surface in Zn-deficient Rats. Ophthalmic Res., 2004; 36:129-138

Gulsen D., Chauhan A.: Ophthalmic drug delivery through contact lenses. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2004; 45:2342-2346

Gulsen D., Chi-Chung L., Chauhan A.: Dispersion of DMPC liposomes in contact lenses for ophthalmic drug delivery. Curr. Eye Res., 2005; 30:1071-1080

Hamano T., Horimoto K., Lee M., et al.: Sodium hyaluronate eyedrops enhance tear film stability. Jpn. J. Ophthalmol., 1996; 40:62-65

Hartstein I., Khwarg S., Przydryga J.: An open-label evaluation of HP-Guar

gellable lubrificant eye drops for the improvement of dry eye signs and symptoms in a moderate dry eye adult population. Curr. Med. Res. Opin., 2005, 21:255-260

Hikichi T., Hyoshida A., Fukui Y., et al.: Prevalence of dry eye in Japanese eye Centers. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1995; 223:555-558

Hirai S.I., Kawahara M., Sakamoto K., Kimura A., Nakamura M.: Effects of various lubricants on corneal surface regularity in rabbits. J. Ocul. Pharmacol. Ther., 2005; 21:376-381

Holland G.W., Unwin A.A., Buss I.D., Paul D.H., Dartt S.: The composition of foods. Cambridge, United Kingdom: Royal Society of Chemistry and Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, 1991

Huang F.C., Tseng S.H., Shih M.H., et al.: Effect of artificial tears on corneal surface regularity, contrast sensitivity, and glare disability in dry eyes. Ophthalmology, 2002; 109:1934-1940

Iga Y., Arisawa H., Ogane N., et al.: (±)-cis-2-Methylspiro[1,3-oxathiolane5,3'- quinuclidine] hydrochloride, hemihydrate tear secretions in rats and nice: the role of muscarinic acethylcholine receptors. Jpn. J. Pharmacol., 1998; 78:373- 380

Imperia P.S., Lazarus H.M., Botti R.E., Lass J.H.: An in vitro method for measuring ophthalmic preservative cytotoxicity. J. Toxicol. Cut. Ocular Toxicol., 1986; 5:309-317

Iskeleli G., Kizikaya M., Arslan O.S., et al.: The effect of artificial tears on corneal surface regularity in patients with Sjögren's syndrome. Ophthalmologica, 2002; 216:118-122

Iwata S.: The preocular tear film and dry eye syndromes. In: Holly F.J., Lemp M.A. (Eds.), International Ophthalmology Clinics, Boston, Massachusetts, 1973; pp. 31-32

Jarvinen K., Jarvinen T., Urtti A.: Ocular absorption following topical delivery. Advanced Drug Delivery Reviews, 1995; 16:3-19

Johnson M.E., Murphy P.J., Boulton M.: Effectiveness of sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eye. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 2006; 244:109-112

Kaiserman I., Kaiserman N., Nakar S., Vinker S.: Dry eye in diabetic patients. Am. J. Ophthalmol., 2005; 139:498-503

Karcioglu Z.A.: Zinc in the eye. Surv. Ophthalmol., 1982; 27:114-122

Ketelson H.A., Asgharian B., Chowhan M., Meadows D.: Characterization of physical property attributes for polymer systems used in artificial tear products. ARVO, 2004

Korb D.R., Scaffidi R.C., Greiner J.V., et al.: The effect of two novel lubrificant eye drops on tear film lipid layer thickness in subject with dry eye symptoms. Optom. Vis. Sci., 2005; 82:594-601

Kramer P., Lubking V., Potter W., Jacobs M., Labay G., Silverman P.: Cyclic changes in conjunctival smears from menstruating females. Ophthalmology, 1990; 97:303-307

Krieglstein G.K.: Zur pharmakokinetik am auge appli: Arzneistoffe. Z. Prakt. Augenheilkd, 1986; 7: 373-382

Laflamme M.Y., Sbieca R.: A comparative study of two preservative-free tear substitutes in the management of severe dry eye. Can. J. Ophthalmol., 1988; 23:174-176

Lamberts D.W., Foster C.S., Perry H.D.: Schirmer test after topical anesthesia and the tear meniscus height in normal eyes. Arch. Ophthalmol., 1979; 97:1082-1085

Lang J.C.: Ocular drug-delivery conventional ocular formulations. Adv. Drug Deliv., 1995; 16:39-43

Lasic D.: Novel applications of liposomes. Trends Biotechnol., 1998; 16:307-321

Lee V.H.L.: Applications of liposomes in ocular drug delivery. In: Pleyer U., Schmidt K., Thiel H.J. (Eds.), Liposomes in ophthalmology and dermatology. Stuggart : Hippokrates, 1993; pp.53-59

Lemp M.A.: Report of the national eye institute/industry workshop on clinical trials in dry eyes. CLAO J., 1995, 21:221-232

Lee A.J., Lee J., Saw S.M., et al.: Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia. Br. J. Ophthalmol., 2002; 86:1347-1351

Lemp M.A., Chacko B.: Diagnosis and treatment of tear deficiencies. In: Tasman W., Jaeger E.A. (Eds.), Clinical Ophthalmology, Vol. 4., Chapter 14. New York: Lippincott-Raven, 1991; pp. 1-13

Liesegang T.J.: Conjunctival changes associated with glaucoma therapy: implications for the external disease consultant and the treatment of glaucoma. Cornea, 1998; 17:574-583

Liu Z., Pflugfelder S.C.: Corneal surface regularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. Ophthalmology, 1999; 106:939-943

Marner K.: Snake-like appearance of nuclear chromatin in conjunctival epithelial cells from patients with keranconjunctivitis sicca. Acta. Ophthalmol. (Copenh), 1980; 58:849-853

Masasfumi O., Takamura E., Kazumi S., Tomoko T., Takashi H., Yukiko Y., Kazuo T.: Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. Am. J. Ophthalmol., 2004; 138:6-17

McCarthy C.A., Bansal A.K., Livingston P.M., et al.: The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. Ophthalmology, 1998; 105:1114-1119

McCulley J., Palmares J., De la Colina J.D., Oliveri J.: Maintaining a healthy ocular surface after surgery. Eurotimes, 2005; 10:14-15

Miljanovic B., Trivedi K.A., Dana M.R., Gilbard J.P., Buring J.E., Schaumberg D.A.: Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnoses dry eye syndrome in women. Am. J. Clin. Nutr., 2005; 82:887-893

Moss S.E., Klein R., Klein B.E.: Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. Arch. Ophthalmol., 2000; 118:1264-1268

Moss S.E., Klein R., Klein B.E.: Incidence of dry eye in an older population. Arch. Ophthalmol., 2004; 122:369-373

Munaut C., Lambert V., Noël A., Frankenne F., Deprez M., Foidart J.M., et al.: Presence of estrogen receptor type α in human retina. Br. J. Ophthalmol., 2001; 85:877-882

Murube J., Benitez del Castillo J.M., ChenZhuo L., Berta A., Rolando M. : The Madrid triple classification of dry eye. Arch. Soc. Españ. Ophthalmol., 2003; 78:587-594

Murube J., Németh J., Höh H., Kainak-Hekimhan P., Horwath-Winter J., Agarwal A., Baudouin C., Benìtez Del Castillo J.M., Cervenka S., Chenzhuo L., Ducasse A., Duràn J., Holly F., Javate R., Nepp J., Paulsen F., Rahimi A., Raus P., Shalaby O., Sieg H., Soriano H., Spinelli D., Ugurbas SH, Van Setten G. : The triple classification of dry eye for practical clinical use. Eur. J. Ophthalmol., 2005; 15:660-667

Nakamura M., Hikida M., Nakano T.: Concentration and molecular weight dependency of rabbit corneal epithelial wound healing of hyaluronan. Curr. Eye Res.,1992; 11:981-986

Nelson J.D.: Ocular surface impression using a cellulose acetate filter material. Arch. Ophthalmol., 1982; 27:67-69

Nepp J., Abela C., Polzer I., Derbolav A., Wedrich A.: Is there a correlation between the severity of diabetic retinopathy and keratoconjunctivitis sicca? Cornea, 2000; 19:487-491

Nelson J.D., Wright J.C.: Conjunctival goblet cell densities in ocular surface disease. Arch. Ophthalmol., 1984; 102:1049-1051

Nishida T., Takamura M., Mishima H., Otori T.:

Hyaluronan stimulates corneal epithelial migration. Exp. Eye Res., 1991; 53:753-758

Novak G.D.: Levobunolol for the long-term treatment of glaucoma. Gen. Pharmacol., 1986; 17:373-377

Nuzzi R., Finazzo C., Cerreti A.: Adverse effects of topical antiglaucomatous medications on the conjunctiva and the lacrimal response. Int. Ophthalmol., 1998; 22:31-35

Oguz H., Yokoi N., Kinoshita S.: The height and radius of the tear meniscus and methods for examining these parameters. Cornea, 2000; 19:497-500

Ostro M.: Liposomes from biophysics to therapeutics. New York: Marcel Dekker Inc., 1987

Pavao M., Traish A.M.: Estrogen receptor antibodies: specificity and utility in detection, localization and analyses of estrogen receptor α and β. Review Article. Steroids, 2001; 66:1-16

Pescosolido N.: Le alterazioni del film lacrimale. In: Stendler P. (Ed.), Le vie lacrimali. Canelli (AT): Fabiano Editore, 2000; pp. 237-320

Pescosolido N., Conflitti S.: Il ruolo delle defensine sulla superficie oculare. Oftalmologia Sociale, 2006 n.2

Pescosolido N., Da Dalt S.: Test per l'esame del film lacrimale. In: Pescosolido N. (Ed.), Lenti a contatto morbide ad uso continuo. Una rivoluzione nella contattologia. Canelli (AT): Fabiano Editore, 2001; pp. 189-214

Pescosolido N., Stefanucci A.: Analisi dell'intolleranza alle lenti a contatto attraverso l'esplorazione dell'integrazione neuroanatomica di difesa della superficie oculare. Lac, 2005; VII (n. 1):11-27

Pfister R.R., Burstein N.: The effects of ophthalmic drugs, vehicles, and preservatives on corneal epithelium: a scanning electron microscope study. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1976; 15:246-259

Polack F.M., McNiece M.T.: The treatment of dry eyes with Na Hyaluronate (Healon®) in the treatment of ocular surface disorder. Ann. Ophthalmol.,1982; 17:190-191

Pradelli L., Vacchini L.: Profilo farmacologico clinico e farmacoeconomico di un gel oftalmico a base di carbomero 974P e PVA (Siccafluid®) nella terapia della cheratocongiuntivite secca. Farmeconomia e percorsi terapeutici, 2005; 6:185-196

Ridder III W.H., Lamotte J.O., Fermin J.: Short-term effects of artificial tears on visual performance in normal subjects. Optom. Vis. Sci., 2005; 82:370-377

Ridder III W.H., Tomlinson A.: Blink induced, temporal variations in contrast sensitivity. ICLC, 1991; 18:231-237

Ridder III W.H., Tomlinson A., Paugh J.: Effect of artificial tears on visual performance in subjects with dry eye. Optom. Vis. Sci., 2005; 82:835-842

Rolando M., Calabria G.: Il film lacrimale. Milano: Fogliazza (Ed.), 1997

Sall K.N., Cohen S.M., Christensen M.T., Stein J.M.: An evaluation of the efficacy of a cyclosporine-based dry eye therapy when used with marketed artificial tears as supportive therapy in dry eye. Eye Contact Lens, 2006; 32:21-26

Sand B.B., Marner K., Norn M.S.: Sodium hyaluronate in the treatment of keratoconjunctivis sicca. A double masked clinical trial. Acta Ophthalmol.,1989; 67:181-183

Schaumberg D.A., Buring J.E., Sullivan D.A., Dana M.R.: Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. JAMA, 2001; 286:2114-2119

Schaumberg D.A., Sullivan D.A., Buring J.E., Dana M.R.: Prevalence of dry eye syndrome among US women. Am. J. Ophthalmol., 2003; 136:318-326

Schein O.D., Munoz B., Tielsch J.M., et al.: Prevalence of dry eye among the elderly. Am. J. Ophthalmol., 1997; 124:723-728

Seifart U., Strempel I.: The dry eye in diabetes mellitus. Ophthalmologe, 1994; 91:235-239

Sherwood M.B., Grierson I., Millar L., Hitchings R.A.: Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. Ophthalmology, 1989; 96:327-335

Simopoulos A.P.: Human requirement for n-3 polyunsaturated fatty acids. Poult. Sci., 2000; 79:961-970

Simopoulos A.P., Robinson J.O.: The omega diet. New York. NY: Harper Collins Publishers Inc., 1999

Singh R., Joseph A., Umapathy T., Tint N.L., Dua H.S.: Impression cytology of the ocular surface. Br. J. Ophthalmol., 2005; 89:1655-1659

Solomon A., Dursun D., Liu Z., Xie Y., Matri A., Pflugfelder S.C.: Pro-and anti-infiammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry eye disease. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2001; 42:2283-2292

Spelsberg H., Klueppel M., Reinhard T., Glaeser M., Niederacher D., Beckmann M.W., Sundmacher R.: Detection of Oestrogen receptors (ER) α and β in conjunctiva, lacrimal gland, and tarsal plates. Eye, 2004; 18:729-733

Stern M.E., Beuerman R.W., Fox R.I., Gao J., Mircheff A.K., Pflugfelder S.C.: The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. Cornea, 1998; 17:584-589

Strempel I.: Les bêtabloquant dans le traitment de l'œil glaucomateux et sec. Ophthalmologie, 1998; 2:149-152

Sugiyama T., Miyauchi S., Machida A., Miyazaki K., Tokuyasu K., Nakazawa K.: The effect of sodium hyaluronate on the migration of rabbit corneal epithelium. II. The effect of topical administration. J. Ocul. Pharmacol., 1991; 7:53-64

Sullivan D.A., Sullivan B.D., Evans J.E., Schirra F., Yamagami H., Liu M., et al.: Androgen deficiency meibomian gland disfunction, and evaporative dry eye. An. NY Acad. Sci., 2002; 966:211-222

Suzuki T., Kinoshita Y., Tachibana M., Mattsushima Y., Kobayashi Y., Adachi W., et al.: Expression of sex steroid hormone receptors in human cornea. Curr. Eye Res., 2001; 22:28-33

Tamer C., Melek M.I., Duman T., Öksüz H.: Tear film tests in Parkinson's disease patients. Ophthalmology, 2005; 112:1795-1800

Tomlinson A. e Ridder III W.H.: Effect of lens movement on vision with RGP contact lenses. Br. Contact Lens Assoc. J., 1992; 15:25-29

Tomlinson A., Ridder III W.H., Watanabe R.: Blink-induced variations in visual performance with toric soft contact lenses. Optom. Vis. Sci., 1994; 71:545-549

Tseng S.C.G.: Staging of conjunctival squamous metaplasia by impression cytology. Ophthalmology, 1985; 92:728-733

Tsubota K., Nakamori K.: Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. Arch. Ophthalmol., 1995; 113:155-158

Tsubota K., Saito I., Miyasaka N.: Expression of granzyme. A and perforin in lacrimal gland of Sjögren's syndrome. Adv. Exp. Med. Biol., 1994; 350:637-640

Ubels J.L., Clousing D.P., Van Haitsma T.A., Hong B.S., Stauffer P., Asgharian B., Meadows D.: Pre-clinical investigation of the efficacy of an artificial tear solution containing hydroxypropyl-guar as a gelling agent. Curr. Eye Res., 2004; 28:437-444

Underhill C.B.: The interaction of hyaluronate with the cell surface: the hyaluronate receptor and the core protein. In: Evered D., Whelan J. (Eds.),The biology of hyaluronan. The Ciba Foundation Symposium 143, Wiley,Chichester, 1989; pp.87-106

US Department of Agriculture. Composition of foods-raw, processed and prepared, 1963-1988. Washington, DC: US Government Printing Office, 1989

Watanabe R.K., Ridder III W.H., Tomlinson A.: Visual performance of three disposable soft contact lens. ICLC, 1993; 20:106-112

Wenderlain M., Mattes S.: Phänomen 'Trockenes Auge' und ovarialfunktion. Studie an 700 Frauen prä- und postmenopausal. Zentralbl Gynakol, 1996; 118:643-649

Willett W.: Nutritional epidemiology. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press, 1998

Wilson W.S., Duncan A.J., Jay J.L.: Effect of benzalkonium chloride on the stability of the precorneal tear film in rabbit and man. Br. J. Ophthalmol., 1975; 59:667-669

Yalvaç I.S., Gediko_lu G., Karagöz Y., et al.: Effects of antiglaucoma drugs on ocular surface. Acta Ophthalmol. Scand., 1995; 73:246-248

Yazdani C., McLaughlin T., Smeeding J.E., Walt J.: Prevalence of treated dry eye disease in a managed care population. Clin. Therap., 2001; 23:15-24

Yokoi N., Komuro A., Nishida K., et al.: Effectiveness of hyaluronan on corneal epithelial barrier function in dry eye. Br. J. Ophthalmol., 1997; 81:533-536

Yu E.Y., Leung A., Rao S., Lam D.S.: Effect of laser in situ keratomileus on tear stability. Ophthalmology, 2000; 107:2131-2135

Oggi c'è una grande esigenza
a tutti i livelli della Società
di avere il maggior numero di informazioni
circa le possibilità preventive, terapeutiche e riabilitative
di malattie oculari, rispetto a quelle che una visita oculistica
di routine può fornire. Esistono anche il desiderio
e la necessità di conoscere al meglio le possibilità
di assistenza sanitaria per ogni realtà riabilitativa.

LINEA VERDE
Numero telefonico : 800 068506

La Sezione Italiana dell'Agenzia Internazionale per la Prevenzione della Cecità, nel quadro della sua costante azione promozionale con lo scopo di diffondere la cultura della prevenzione delle patologie oculari, ha dato il via ad una LINEA VERDE DI CONSULTAZIONE GRATUITA, aperta a tutti coloro che chiamano da una postazione telefonica fissa, situata in territorio italiano.

La linea verde funzionerà per due ore e trenta nei giorni feriali dalle ore 10 alle ore 12,30 dal lunedì al venerdì

Sarà possibile consultare un medico oculista, al quale esporre il proprio problema ed ottenere i suggerimenti necessari.

La speranza è che questa iniziativa contribuisca a diffondere ulteriormente la coscienza della prevenzione, concetto che incontra tutt'ora un non facile accesso nella mentalità civica e soprattutto delle categorie più a rischio (i giovanissimi e gli anziani).