

**AGENZIA INTERNAZIONALE PER LA PREVENZIONE DELLA CECITÀ  
SEZIONE ITALIANA**

**Oftalmologia Sociale – Rivista di Sanità Pubblica**

**Direttore**

Avv. Giuseppe CASTRONOVO

**Condirettore**

prof. Corrado BALACCO GABRIELI

**Capo Redattore**

dott. Filippo CRUCIANI

**Comitato di redazione**

prof. Renato FREZZOTTI

prof. Emilio BALESTRAZZI

prof. Alfredo REIBALDI

prof. Enrico GANDOLFO

prof. Ugo MENCHINI

dott. Mario BROGGINI

prof. Enzo TIOLI

dott. Michele CORCIO

**COMITATO SCIENTIFICO NAZIONALE**

• prof. Rosario BRANCATO

Direttore Clinica Oculistica Ospedale San Raffaele - Milano

• prof. Mario STIRPE

Fondazione Bietti

• prof. Luciano GERULLI

Cattedra di Ottica Fisiopatologica Università di Roma "Tor Vergata"

• prof. Bruno LUMBROSO

Già Primario Ospedale Oftalmico - Roma

• prof. Vito De MOLFETTA

Già Primario Ospedale San Gerardo di Monza

**Sede operativa:**

Via G. B. Vico, 1 - 00196 Roma

Tel. 06.36.00.48.95 - 06.36.00.49.29

Fax 06.36.08.68.80

sito internet: [www.iapb.it](http://www.iapb.it)

e-mail: [sezione.italiana@iapb.it](mailto:sezione.italiana@iapb.it)



**Agenzia Internazionale  
per la Prevenzione della Cecità  
Sezione Italiana  
costituita da:**

- **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 -  
00196 Roma Via G. B. Vico 1, intestato all'Agencia Interna-  
zionale per la Prevenzione della Cecità - Sezione Italiana**

# Oftalmologia Sociale

rivista di Sanità Pubblica

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

Anno XXVII N. 2 Aprile - Giugno 2004

Reg. Trib. Roma N. 16799

Agencia Internazionale per la Prevenzione della Cecità

Sezione Italiana

Via G. B. Vico, 1 - 00196 Roma

Tel. 0636004895-0636004929 Fax 0636086880

Grafica: Francesco Vizzani

Stampa: Spedalgraf srl Via dello Scalo Tiburtino, 1 00157 Roma

## Hanno collaborato a questo numero:

C. Balacco Gabrieli; R. Frezzotti  
G Sammartino; F. Cruciani  
E. Moreno; E. Lombardo  
F. M. Amore; R. Santoro;  
T. Curto; F. Pacella  
P. Turchetti; L. Di Genova  
D. Giorgi; F. Matrisciano  
V. Rao; G. Molfino  
N. Pescosolido; L. Paffetti  
M. L. Spezia; R. Rosa

## Sommario

In copertina:

*Mare lucente (olio su tela), di Michele Pernozzoli*

- 4** EDITORIALE  
NUOVE FRONTIERE DELL'OFTALMOLOGIA  
DI C. BALACCO GABRIELI  
VI È FORSE UNA CRISI DELLA MEDICINA ACCADEMICA?  
DI R. FREZZOTTI
- 8** NEWS DALL'AGENZIA  
IL SITO INTERNET DELLA IAPB ITALIA  
DI G. SAMMARTINO  
LINEA VERDE  
LA PREVENZIONE DELLA DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETÀ NEI PAESI INDUSTRIALIZZATI:  
L'INCHIESTA GALLUP  
DI F. CRUCIANI; E. MORENO
- 14** A PROPOSITO DI...  
INDAGINE STATISTICA SULLA CECITÀ IN ITALIA NEGLI ANNI 1994-2000: CONSIDERAZIONI E TENDENZE  
DI F. CRUCIANI, E. LOMBARDO
- 25** NEWS DALL'OFTALMOLOGIA MONDIALE  
ASSOCIAZIONE TRA DEGENERAZIONE MACULARE SENILE NEOVASCOLARE E IPEROMOCISTEINEMIA  
DI F. M. AMORE  
TRAUMI OCULARI NELLO SPORT  
DI R. SANTORO, T. CURTO  
VIZI DI REFRAZIONE, PRESSIONE INTRAOCULARE E GLAUCOMA  
NELLA POPOLAZIONE DI RAZZA CAUCASICA DI BAYER DAM (WISCONSIN U.S.A.)  
DI T. CURTO, R. SANTORO
- 29** LAVORI SCIENTIFICI  
LA RIABILITAZIONE VISIVA DELL'IPOVEDENTE ATTRAVERSO IL BIOFEEDBACK  
DI F. PACELLA, P. TURCHETTI, L. DI GENOVA, D. GIORGI, C. BALACCO GABRIELI  
"OBIETTIVO GLAUCOMA": SCREENING TONOMETRICO SULLA CITTÀ DI CASERTA  
DI F. MATRISCIANO, V. RAO, G. MOLFINO  
EPARINA. I SUOI MULTIFORMI RUOLI E LE SUE PROSPETTIVE NELLA TERAPIA OFTALMOLOGICA  
DI N. PESCOSOLIDO, L. PAFFETTI  
LE METALLOPROTEASI DI MATRICE NELLE PATOLOGIE E NEI PROCESSI RIPARATIVI DEI TESSUTI OCULARI  
DI N. PESCOSOLIDO, M. L. SPEZIA, R. ROSA, L. PAFFETTI  
CONSIDERAZIONI SU ALCUNI SISTEMI RECETTORIALI PRESENTI NEL CORPO CILIARE E NEL TRABECOLATO.  
LORO IMPORTANZA NELL'IDRODINAMICA OCULARE  
DI N. PESCOSOLIDO, R. ROSA, M. L. SPEZIA,

# Nuove frontiere dell'Oftalmologia

C. Balacco Gabrieli

**I**n pochi altri campi delle scienze mediche si sono avuti progressi tanto clamorosi negli ultimi trent'anni, come nella nostra specialità.

Le prime tecnologie elettrotiche che hanno dato un enorme contributo alla terapia delle retinopatie sono stati i laser ad Argon, sin dalla metà degli anni '60.

I laser fotocoagulatori nelle varie lunghezze d'onda, grazie anche alla loro precisione e affidabilità, sono tra i pochi interventi utili a limitare i danni della retinopatia diabetica, a scongiurare le conseguenze devastanti delle trombosi venose spesso generatrici di glaucomi secondari e refrattari e in moltissimi casi a prevenire il distacco di retina trattando lesioni retiniche regmatogene, con buona pace dei pareri discordanti di qualche collega nord-americano.

A tal proposito è importante ricordare uno studio epidemiologico del Ministero della Salute, da noi consultato, in cui risulta che il distacco di retina dal 1990 al 2000 si è ridotto di circa il 50%. Molto probabilmente questo buon risultato è da attribuire alla profilassi laser effettuata per proteggere le aree regmatogene delle retine di casi a rischio.

Minore utilità si è avuta con la trabeculoplastica per ridurre l'ipertono oculare.

Ormai è accertato che questo trattamento è limitato nel tempo e non sempre riesce a conseguire gli scopi.

L'avvento del laser Yag ha rappre-

sentato un'autentica rivoluzione nel trattamento di alcune complicanze frequentissime che seguono l'intervento di cataratta, essenzialmente la capsulotomia ed in qualche caso la sinechiotomia irido-lenticolare.

Utilissimo è anche lo Yag-laser per effettuare iridotomie profilattiche in occhi predisposti al glaucoma ad angolo stretto e con camera anteriore bassa; così come l'iridotomia è preziosa nell'aiutare la remissione dell'attacco acuto di glaucoma.

Dobbiamo anche ricordare i numerosi impieghi di questo autentico gioiello dell'elettrotica europea, messo a punto alla fine degli anni '70 dal Prof. Franz Fankauer e dalla Dott. Aron-Rosa. Ems, infatti, è uno strumento prezioso per tagliare fibre vitreo-retiniche trattive, rompere sinechie irido-endoteliali e in una quantità straordinaria di altri impieghi che ho peraltro descritto in una monografia degli anni 80.

Molti ricorderanno che nell'83 il C.N.R. (Consiglio Nazionale Ricerche) mi affidò il Microruptor II della Lasag per la sperimentazione clinica in Italia. In quell'anno e fino alla metà del 1984 ho avuto modo di osservare, studiare e trattare più di settecento pazienti che mi venivano inviati da tutta Italia essendo il mio l'unico strumento disponibile sul territorio nazionale.

Continuando nell'ambito della tecnologia elettrotica abbiamo sperimentato presso l'Istituto di Oftalmologia "La Sapienza" di Roma, il laser a picosecondi del ISL (Nd: YLF). Abbiamo lavorato con questo appa-

recchio estremamente sofisticato per cinque anni. I risultati sono stati molto deludenti e ci siamo convinti che questa macchina, peraltro costosissima, non dà un contributo innovativo e realmente utile in quasi tutte le patologie studiate. Le nostre pubblicazioni sull'argomento, comparse quasi tutte su riviste internazionali, fanno fede di questa sperimentazione.

Dal 1991, dopo numerosi soggiorni negli Usa, in particolare dal prof. Kaufman presso il Dep.of Oft. di New Orleans ho avuto modo di osservare e di impraticarmi con il prototipo della Visex 2020 laser ad eccimeri, abbastanza rudimentale, che però conseguiva i suoi scopi.

La Dott.ssa Marguerite McDonald, bellissima donna, sperimentava il laser ad eccimeri su cornea di pazienti accuratamente selezionati.

Ho usato quasi tutti i modelli di laser ad eccimeri presenti sul mercato italiano ed europeo. Alla fine mi sono affidato all'attuale CAIRON 217 di III generazione, che consente, grazie anche al software sofisticati e proteiformi, la correzioni di quasi tutti i vizi di refrazione entro certi range.

In dodici anni ho trattato oltre tremila occhi, ottenendo risultati estremamente positivi e in alcuni casi esaltanti, come fanno fede le nostre



“

***L'Oftalmologia ha conosciuto, negli ultimi 30 anni, progressi tanto clamorosi da potersi definire rivoluzionari***

”

pubblicazioni e resoconti a congressi nazionali ed internazionali.

Poche parole per ricordare la straordinaria rivoluzione intervenuta nella chirurgia della cataratta, che vede il Dipartimento da me diretto ai primi posti per numero di interventi (non solo di cataratta), complessivamente circa 2400 l'anno.

Qualcosa di più va detto sulle sofisticate tecnologie rivolte alla diagnosi. Innanzitutto all'ecografia che si giova anche dall'ultrabiomicroscopio, che consente diagnosi sofisticate di ogni tipo, così come risulta dalla bellissima pubblicazione dei miei collaboratori Mannino e Papale. Un'opera degna e importante di grande valore didattico e scientifico, che onora il nostro Dipartimento e la nostra Scuola.

Nel completamento della diagnostica fine non si può non ricordare gli strumenti che hanno avuto sviluppo negli ultimi anni, come l'elettrofisiologia oculare (ERG e potenziali visivi evocati) coordinata nel nostro Dipartimento dal Prof. Rispoli.

Importante centro di riferimento nazionale è il Centro di Immunologia virologia diretto dalla Prof. Pivetti Pezzi, che tanto si impegna nell'indagine e nel trattamento di alcune patologie uveo-retiniche, particolarmente complesse e rare.

Diagnostica retinica più fine e studiata dall'Heidelberg (II) che con l'OCT-STRATUS costituisce tutta una serie di apparecchiature molto sofisticate ed affidabili.

Posso concludere affermando che il lavoro svolto dal Dipartimento di Scienze Oftalmologiche di Roma è ad un livello di assoluta eccellenza ricoprendo un'area di assistenza che si estende dall'Umbria alla Sicilia.

Alcune patologie oftalmologiche complesse da studiare e sulle quali in molti casi è necessario intervenire chirurgicamente, sono da noi eseguite ed affrontate con grande

“

***Sono convinto  
che l'Università rimanga  
uno dei pochi punti  
di riferimento ai giovani  
per la cultura, per la ricerca  
e per la didattica***

”

impegno e disponibilità. Devo ringraziare di questo tutti i miei affermati e validissimi collaboratori che voglio ricordare.

Il nostro dipartimento in conclusione richiede un impegno forte, continuo e costante, mio e dei miei collaboratori, delle mie funzionarie di segretari a degli specializzandi che crescono giorno dopo giorno nella loro dimensione culturale scientifica ed umana al nostro fianco.

L'attività didattica è notevolissima al Dipartimento afferiscono oltre ai corsi di laurea, due scuole di specializzazione ed un corso di laurea breve e due dottorati di ricerca (uno di prossima istituzione).

La produzione scientifica è ad ottimo

livello. Negli ultimi due anni sono comparse molte pubblicazioni internazionali e nazionali (circa 80).

Sono sempre più persuaso che l'impegno, il lavoro e la dedizione, e qualche volta il sacrificio siano paganti ed appaganti.

Sono altresì convinto che l'Università malgrado gli attacchi, la denigrazione l'invidia e le bugie che vengono dette sul suo conto rimanga uno dei pochi punti di riferimento ai giovani per la cultura, per la ricerca e per la didattica, a patto che le venga garantita la vera autonomia e la completa indipendenza dal potere politico e dalle lobby industriali che continuamente tentano di limitarne lo sviluppo.

Il futuro dell'università come diceva B. Croce dovrà ancora una volta essere salvaguardato dagli uomini che la rappresentano.

Il cammino sarà lungo e non sempre facile. Malgrado tutto, ho fiducia che se sapremo guardare al futuro con speranza ed agire con fermezza, ma senza arroganza, con intelligente prudenza e con grande volontà di riuscire, riusciremo a conseguire uno degli scopi più nobili ed importanti che la nostra antichissima scuola di pensiero ci ha tramandato: lavorare per il bene ed il progresso dell'umanità negli anni a venire.



Palazzo e chiesa della Sapienza verso Sant'Eustachio (Incisione di G. B. Falda)

# Vi è forse una crisi della medicina accademica?

R. Frezzotti

**N**on vi è in questo titolo allusione ad un compianto funebre per la baronia universitaria, che ha iniziato dagli anni '60 a soffrire l'impatto dei grandi numeri (discenti e docenti); travoltane negli anni '70, entrò in agonia dagli '80 in poi. Vi è una letteratura dedicata, non priva di qualche vena nostalgica.

E' concorde opinione che gli eventi ambientali responsabili della scomparsa di dinosauri quali i baroni della medicina siano stati soprattutto le convergenze tra le rivoluzioni portate dalla società globale, la rivoluzione che ha trasformato la medicina da arte liberale in attività squisitamente pubblica, cioè in strumento sociale e la rivoluzione che ha trasformato pressoché ovunque la Università di élite in Università di massa. Nell'assetto odierno, anche gli emergenti sono divenuti perciò massa indistinta e naturali vassalli nell'orbita dei protettori degli amministratori, dei politici, della Università, delle Aziende Ospedaliere.

Ulteriori fattori, questi intrinseci, hanno contribuito rilevantemente a quella estinzione. Il carattere che accomunava le Università europee, consolidatosi nel XIX secolo, pur nelle varianti della Università humboldtiana tedesca, cui la italiana si ispirò, delle "grandes écoles" post-

napoleoniche, delle sussiegose "schools" inglesi, era la vocazione e il carattere fortemente elitario, concetto e termine questo oggi ostentatamente tenuto a distanza, in attesa forse di un compensatorio egualitarismo, livellato verso l'alto se oggi si vuole parlare di eccellenza.

Al di là dell'Atlantico, vi è una supremazia-egemonia indiscussa in molti settori del sapere e della espressione, percepita invero con qualche perplessità dalla cultura europea: le Università privilegiano là in grande sintesi la speculazione pragmatica connessa alla espansione tecnologica piuttosto che la formazione intellettuale critica. E' questa una delle ragioni della divaricazione tra gli intellettuali di qua e quelli di là dell'oceano oppure di posizioni di pensiero "trasversale" come in "The Closing of the American Mind" di H. Bloom, statunitense. E' sorprendente in ogni caso che nella diffusa soggezione emulativa verso i modelli di quel mondo, non si sia importata in primis la architettura dei loro sistemi di governo universitario ove in genere un organo collegiale di "laici" nomina il Rettore o figura corrispondente il quale, a cascata, nomina i Presidi e i Direttori di Dipartimento, come ha fatto l'Olanda nel 1997, dopo una gestazione di oltre 15 anni.

Da noi la onerosa ricerca del consenso, la difficile governabilità, il

mega affollamento degli organi collegiali, la crescente burocratizzazione, lo sbriciolamento a pioggia delle risorse, l'assenza

di riscontri, il clientelismo che automaticamente deriva da tutto ciò, caratterizzano molto la democraticità del sistema, mentre garantiscono molto poco il suo rendimento e il merito in genere. I target non sono idee e fatti, ma più che altro i numeri, di voti, di ore, di moduli, di crediti, di studenti, di soldi, quanti a te, a me, ecc. Una selva, demotivante per studenti e docenti, che trapela con un risultante offuscamento della immagine della istituzione verso l'esterno, una perdita di prestigio.

Di recente il nostro Ministro della Salute, in un convegno della FISM, in una concatenazione di idee dall'ECM al conflitto di interessi e di qui alla necessità della collaborazione tra industria farmaceutica e ricerca universitaria, si è espresso prendendo lo spunto da un articolo su Lancet di metà marzo. In realtà negli ultimi tre-quattro anni non solo testate mediche di altissimo prestigio come il Lancet e il British Medical Journal, ma anche riviste medi-



“

***La baronia universitaria iniziò negli anni '60  
e soffrì l'impatto dei grandi numeri...  
ne fu travolta negli anni '70,  
entrò in agonia dagli anni '80 in poi***

”

che canadesi, australiane, olandesi, croate dibattono in chiaro un problema formulato in termini realisticamente crudi: "Academic medicine is in crisis across the world", "Medicine's capacity to research, think, and teach is collapsing...", "... a project to debate whether the existing structure of academic medicine is still fundamentally sound and, if not, to propose alternatives to it".

Oltre a mostrare adeguata e responsabile sensibilità al grosso problema, vi si trovano sforzi di analisi anche impietose dei fattori causali onde individuare le ipotesi di correzione. Molte delle ragioni sono economiche, ma vi è il coraggio di non nascondervi dietro e di ricercare anche quelle culturali, etiche e morali e quelle di costume. Si sottolineano così la carenza di una chiara e globale prospettiva degli obiettivi, la dilatazione critica della ricerca medica aggravata dal filone della genetica molecolare, la proliferazione babelica e disaggregante culturalmente e per la formazione delle specialità e subspecialità.

Vengono menzionate però anche la inadeguatezza delle leadership, la criticabilità dei criteri di reclutamento dei giovani con doti di ricercatore - e non altre doti, yesmen, devoti e peggio - e la loro insufficiente incentivazione, il difficile punto di bilanciamento tra ricerca di base e ricerca clinica (persino nell'ambito della docimasia dei curricula), le incertezze nel finalizzare e tradurre la ricerca di base in benefici per i pazienti, infine la scarsa capacità di sapersi convenientemente rapportare con le altre componenti mediche e di darsi livelli di qualità per portarsi tra queste con un impatto più che significativo.

Questi osservatori, in Lancet, nel BMJ, nel Dutch J of Med, nel Canadian Med Ass J, nel Med J of Australia, nel Croatian Med J stanno lanciando a gran voce una campagna analitica e ragionata di rivitalizzazione della medicina accademica.

La medicina universitaria italiana si sente coinvolta nella crisi e nel problema? E più da vicino, la oftalmo-

“

**Academic medicine  
is in crisis  
across the world**

”

logia universitaria italiana avverte una crisi e sente la necessità di praticarsi un check-up?

La società che fruisce del rendimento di siffatti sistemi complessi, scientifici e sanitari, e il baricentro dei quali è, in questo nostro discor-

so, la Oftalmologia e non suoi singoli comparti professionali, ha pieno diritto di richiederne la adeguatezza globale e quella delle componenti, ordinate in una graduatoria di ruoli stabilita per valori e non per altri parametri (numeri, colpi di mano, furberie tribunizie, conflitti,) e in una corretta, scalare, graduatoria di considerazione degli interessi, del paziente, della comunità, della disciplina, e inoltre, realisticamente, della corporazione, della casta, degli sponsor, del singolo.

Una parte di noi è convinta che, ove il problema sussista, è illusorio pensare di ignorare, di aggirare, di eludere, di derogare, il che non porterà certamente a risalire la china.



# Il Sito Internet della IAPB Italia

G. Sammartino

**I**l sito internet della IAPB Italia ([www.iapb.it](http://www.iapb.it)) è online dal settembre del 2000. Per sua stessa natura, un sito è un'entità in continuo divenire che deve rispondere a esigenze di varia natura. Esso permette di dare e ottenere informazioni, di creare contatti, divulgare materiale conoscitivo e, soprattutto, di far conoscere le attività dell'Agenzia.

Il sito è stato inizialmente predisposto dalla Smile Communication in un'operazione coerente con i progetti comunicativi varati nel 2000 e comprendenti gli *spot* con il *testimonial* Bud Spencer, un filmato realizzato con tecnica di animazione 3D, fumetti con lo stesso personaggio e altro materiale di contorno.

Esso è stato poi rivisto sia nella parte grafica che in quella funzionale. Sono state aggiunte molte sezioni: per citarne solo alcune, ve ne è una dalla quale è possibile scaricare la nostra rivista, *Oftalmologia sociale*, in formato PDF; sono presenti le ultime novità riguardanti l'attività della IAPB Italia, gli indirizzi e i numeri utili dei centri di riabilitazione e si può effettuare un semplice test autodiagnostico della funzionalità visiva.

Posto che il sito è ben lungi dall'essere considerato giunto al suo stadio ottimale, riguardo agli aspetti grafico-funzionali di cui si è accennato è però, ormai, uno strumento che ci fornisce una notevole mole d'informazioni e va diventando via via più importante come mezzo di divulgazione e di conoscenza dell'Agenzia. Anticipando quanto seguirà, il dato di sintesi che emerge è che il numero di contatti, di pagine visitate e di informazioni scaricate è, ormai, di tutto rispetto e testimoniano il grado crescente di penetrazione e di visibilità dell'Agenzia.

I dati che seguono, e sui quali ho

effettuato l'analisi, coprono il periodo marzo 2003-marzo 2004: permettono, dunque, di avere delle indicazioni interessanti e non influenzate da oscillazioni casuali di breve periodo.

Già dalla seguente Tabella 1 si ha un primo quadro d'insieme:

**Tabella 1**

<b>Visitatori</b>	
In totale	37 444
Media visitatori per giorno	97
<b>Operazioni sul sito</b>	
In totale	611 698
Media operazioni per giorno	1 597
Media operazioni per visitatore	16.34
<b>Pagine visitate</b>	
In totale	50 453
Media pagine viste per giorno	131

Si può notare il numero totale di visitatori (37444), dato certamente ragguardevole, con una media molto vicina ai 100 per giorno. Naturalmente, quando si parla di visitatori non si può desumere che si tratti di persone sempre diverse e, dunque, una stessa persona potrebbe aver utilizzato i servizi del sito più volte:

ma ciò vale per tutti i siti internet, né tale informazione è ottenibile per l'attuale organizzazione tecnica della rete mondiale.

E' interessante anche il dato sulle "operazioni": con questo termine intendendosi tutto ciò che, una volta giunti sul sito, viene compiuto dagli utenti cliccando sui vari item e nelle varie sezioni. Il valore medio, circa 16, dimostra che non si hanno molte visite occasionali, dovute magari al fatto di essere capitati solo per caso sul nostro sito (come sa bene chiunque utilizzi internet), o comunque dimostra che, una volta sul sito, si compiono molte operazioni, evidentemente interessati dalle diverse sezioni. Posso senz'altro affermare che tale valore è assolutamente rilevante.

In totale, abbiamo più di 600 mila operazioni nel periodo di tempo considerato.

Anche il numero delle pagine visitate, in media 130 al giorno (per un totale di 50 mila) è di assoluto rispetto, specie se si considera che tutto ciò è avvenuto senza che la IAPB Italia abbia in alcun modo pubblicizzato (commercialmente) il proprio sito. Ma è il dato di tendenza, evidentissimo nel grafico che segue, che risulta alquanto incoraggiante:

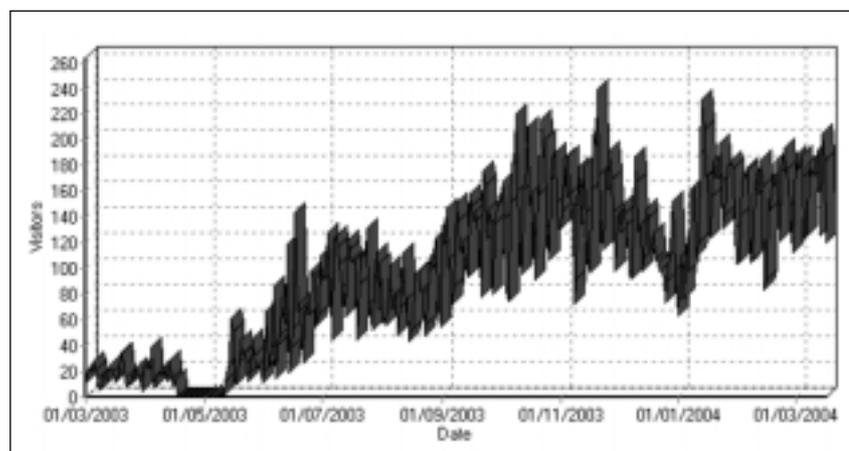
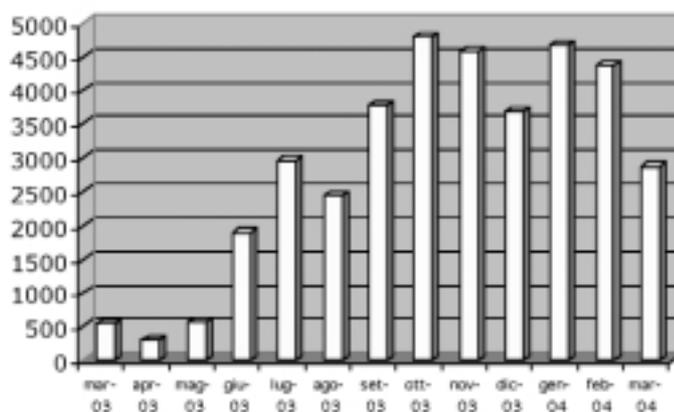


Grafico 1

Tabella 2

Mese	Operazioni	Visitatori
marzo-03	5690	535
aprile-03	2081	302
maggio-03	44384	565
giugno-03	39269	1889
luglio-03	59025	2958
agosto-03	35002	2440
settembre-03	65564	3780
ottobre-03	75413	4794
novembre-03	77737	4577
dicembre-03	49074	3695
gennaio-04	61991	4666
febbraio-04	60015	4369
marzo-04	36453	2874
<b>Totale</b>	<b>611698</b>	<b>37444</b>

Visitatori



Come si vede dal grafico 1, che si riferisce appunto al numero di visitatori del sito, tale numero è andato aumentando con una progressione alquanto rapida, ed è passato dai circa 20-25 visitatori ai primi di marzo del 2003 agli attuali 170, con un incremento di circa il 750%.

Anche dall'esame del dato mensile, si ricava (e non potrebbe essere altrimenti) lo stesso trend (vedi tabella 2).

Il dato di marzo è incompleto ma conduce a una stima di circa 5000 visitatori, che rappresenterebbe il massimo storico, non raggiunto neppure in diretta coincidenza degli eventi televisivi in cui l'Agenzia ha avuto modo di far conoscere la propria esistenza e la propria opera ma che indica come si abbia spesso una sorta di effetto-volano dalla presenza nelle trasmissioni, specie televisive, o dalla possibilità di divulgare l'opera che la IAPB Italia svolge tramite campagne ed eventi particolari o mediante tutta una serie di altre azioni.

Per quanto attiene, invece, alle pagine più visitate, il report, almeno per le prime posizioni, è quello riportato nella tabella 3, dove la prima dell'elenco è, ovviamente, in quanto pagina d'ingresso naturale, l'home-page del sito.

Da notare che, home-page a parte, vi è una certa equidistribuzione nelle pagine visitate ma spicca la

Tabella 3

Pagine più visitate	Visitatori	Operazioni
<a href="http://www.iapb.it/index.asp">http://www.iapb.it/index.asp</a>	6 918	9 299
<a href="http://www.iapb.it/centridiriabilitazione/main.asp">http://www.iapb.it/centridiriabilitazione/main.asp</a>	3 087	3 838
<a href="http://www.iapb.it/agenzia/gliorgani.asp">http://www.iapb.it/agenzia/gliorgani.asp</a>	1 776	1 966
<a href="http://www.iapb.it/sceglistyle.asp">http://www.iapb.it/sceglistyle.asp</a>	1 346	1 537
<a href="http://www.iapb.it/vista/patologie.asp">http://www.iapb.it/vista/patologie.asp</a>	1 326	1 495
<a href="http://www.iapb.it/link/list.asp">http://www.iapb.it/link/list.asp</a>	1 274	1 399
<a href="http://www.iapb.it/vista/importanzafunzionevisiva.asp">http://www.iapb.it/vista/importanzafunzionevisiva.asp</a>	1 184	1 535
<a href="http://www.iapb.it/contatti/main.asp">http://www.iapb.it/contatti/main.asp</a>	1 150	1 285
<a href="http://www.iapb.it/rivista/main.asp">http://www.iapb.it/rivista/main.asp</a>	1 109	1 308
<a href="http://www.iapb.it/agenzia/chiamo.asp">http://www.iapb.it/agenzia/chiamo.asp</a>	1 082	1 216
<a href="http://www.iapb.it/vista/testautodiagnostics.asp">http://www.iapb.it/vista/testautodiagnostics.asp</a>	972	1 045
<a href="http://www.iapb.it/news/list.asp">http://www.iapb.it/news/list.asp</a>	960	1 072
<a href="http://www.iapb.it/news/details.asp">http://www.iapb.it/news/details.asp</a>	945	1 458
<a href="http://www.iapb.it/comunicazione/main1.asp">http://www.iapb.it/comunicazione/main1.asp</a>	941	1 127
<a href="http://www.iapb.it/vista/testocchiosecco.asp">http://www.iapb.it/vista/testocchiosecco.asp</a>	891	934
<a href="http://www.iapb.it/vista/grigliadiamsler.asp">http://www.iapb.it/vista/grigliadiamsler.asp</a>	862	906
<a href="http://www.iapb.it/agenzia/cometrovarci.asp">http://www.iapb.it/agenzia/cometrovarci.asp</a>	858	919
<a href="http://www.iapb.it/vista/ilsistemavisivo.asp">http://www.iapb.it/vista/ilsistemavisivo.asp</a>	836	910
<a href="http://www.iapb.it/comunicazione/main0.asp">http://www.iapb.it/comunicazione/main0.asp</a>	769	864
<a href="http://www.iapb.it/vista/danniaccidentali.asp">http://www.iapb.it/vista/danniaccidentali.asp</a>	737	770
<a href="http://www.iapb.it/style.asp">http://www.iapb.it/style.asp</a>	718	924
<a href="http://www.iapb.it/area_riservata/cpanel.asp">http://www.iapb.it/area_riservata/cpanel.asp</a>	717	910
<a href="http://www.iapb.it/area_riservata/login.asp">http://www.iapb.it/area_riservata/login.asp</a>	702	1 097
<a href="http://www.iapb.it/vista/sviluppofunzionevisiva.asp">http://www.iapb.it/vista/sviluppofunzionevisiva.asp</a>	692	725
<a href="http://www.iapb.it/comunicazione/main.asp">http://www.iapb.it/comunicazione/main.asp</a>	684	770
<a href="http://www.iapb.it/vista/patologie_etaadulto.asp">http://www.iapb.it/vista/patologie_etaadulto.asp</a>	558	610
<a href="http://www.iapb.it/vista/patologie_primainfanzia.asp">http://www.iapb.it/vista/patologie_primainfanzia.asp</a>	471	516
<a href="http://www.iapb.it/vista/patologie_etagiovanile.asp">http://www.iapb.it/vista/patologie_etagiovanile.asp</a>	447	478
<a href="http://www.iapb.it/vista/patologie_allanascita.asp">http://www.iapb.it/vista/patologie_allanascita.asp</a>	395	451
<a href="http://www.iapb.it/vista/patologie_etasenile.asp">http://www.iapb.it/vista/patologie_etasenile.asp</a>	393	420

frequenza di accesso a quella che fornisce indicazioni sui **centri di riabilitazione**, segno, questo, che la riabilitazione visiva in Italia è un

campo potenzialmente tra i più importanti e l'impegno dell'Agenzia in tal senso è senz'altro giustificato.

Infine, può essere interessante andare a scoprire quali frasi, fra quelle digitate nei c.d. motori di ricerca (e che hanno condotto gli stessi a indicare il nostro sito come risultato della ricerca), sono state le più utilizzate.

In questo caso si è voluto riportare l'elenco quasi completo per fornire un quadro preciso di ciò che gli utenti di internet cercano.

Il risultato possiamo vederlo nella tabella 4.

Naturalmente, i motori di ricerca agiscono ancora in modo non sempre mirato e quindi, ad esempio, cercando "mappe stradali roma" si trova *anche* il nostro sito.

Un dato come quello del prospetto non ha, però, solo fini di curiosità; può, invece, essere molto utile se utilizzato **a ritroso**, nel senso che può far capire che tipo d'informazioni inserire allo scopo di "catturare" l'attenzione dei motori di ricerca. Si tratta della prassi più utilizzata da tutti i curatori di siti (spesso in modo capzioso) ma è un'analisi che, nel nostro caso, può aiutare a fornire uno sbocco alla sete d'informazioni degli utenti della rete, soprattutto cercando di analizzare quali frasi avrebbero dovuto essere presenti e non lo sono. Se, infatti, notiamo l'assenza della frase "riabilitazione visiva", tanto per fare un esempio, ciò, statisticamente, potrebbe esser dovuto a due fattori: da un lato all'eventuale, oggettivo, ridotto numero di ricerche in tal senso sulla rete internet, e dunque in termini generali; ma, dall'altro, potrebbe rivelarci una insufficiente mole d'informazioni sul nostro sito in tal senso. In realtà, chiunque può verificare che la ricerca di "riabilitazione visiva" conduce **anche** al nostro sito, ma nell'elenco siamo, in genere, non ai primi posti.

Entrambe le possibilità, a ogni modo, richiedono l'attenzione dell'Agenzia: nel primo caso per proseguire l'opera di diffusione e divulgazione; nel secondo per migliorare e arricchire sempre di più il nostro sito internet.

Tabella 4

Cod	Frase	N.ricerche
1	ospedale oftalmico roma	247
2	apb	133
3	(corio)retinite sierosa centrale	88
4	occhio secco	67
5	griglia di amsler	63
6	comunicazione sociale	54
7	miodesopsie	54
8	prof. vito de molfetta	50
9	mappa stradale di roma	38
10	clinica oculistica roma	32
11	oculista	31
12	mario stirpe	28
13	sistema visivo	25
15	anaci	21
16	occhio pigro	21
17	bruciore agli occhi	20
18	cecità	20
19	clinica villa margherita roma	18
20	dacriocistite	16
21	oculista risponde	16
22	danni	15
23	keratocono	15
24	clinica oculistica siena	14
25	oftalmologia sociale	13
26	xerofthalmia	13
27	malattie della cornea	13
28	ambliopia	12
29	bruno lumbroso	12
30	endofthalmite	12
31	microperimetria	12
32	test di fansworth	11
33	schirru oculistica	11
34	alfabeto brail	11
35	agenzia internazionale prevenzione cecità	11
36	oculistica roma	11



# Linea Verde

**T**ra i compiti fondamentali della IAPB-Italia figura lo svolgimento di programmi di prevenzione primaria, che riconosce come suo caposaldo la creazione di una coscienza sanitaria attraverso un'informazione precisa e corretta.

Proprio questa esigenza ha portato all'istituzione del servizio di Linea verde (**800 06 85 06**) di consultazione oculistica, al momento **attivo per 2 ore e 30 minuti al giorno (10.00 - 12.30), dal lunedì al venerdì** per un totale di 600 ore annue.

L'utilità di tale servizio è testimoniata dalle migliaia di utenti che annualmente si rivolgono ad esso per ottenere spiegazioni e chiarimenti su malattie oculari ed informazioni sui centri di cura e riabilitazione visiva pubblici.

Il servizio ha mostrato nel corso degli anni un tendenziale aumento delle telefonate in virtù della maggiore visibilità che gli è stata data attraverso le numerose campagne realizzate dalla IAPB Italia, attraverso giornali, radio e televisione.

Dall'analisi percentuale dei dati rilevati (figura 1) attraverso il servizio di linea verde si evince che il veicolo comunicativo più efficace, attraverso il quale la popolazione ha conosciuto l'esistenza della linea verde, è sicuramente la televisione (47%). Accanto a questa è possibile segnalare la discreta capacità espressa dalle riviste (18%), da internet (11%) e dall'Unione italiana dei ciechi (8%).

Un altro dato importante è rappresentato dagli argomenti che spingono il cittadino a rivolgersi agli oculisti durante il servizio (figura 2).

Il primo aspetto di rilievo è che circa 1/3 degli utenti richiedono informazioni sia sui centri specializzati per il trattamento di specifiche patologie, sia sulle visite gratuite effettuate con le unità mobili oftalmiche.

Dall'analisi delle patologie si evince

il seguente quadro:

- le maculopatie costituiscono il 20% e nella fattispecie la degenerazione e la maculopatia legata all'età, sia nella sua forma atrofica che essudativa e dalle attuali possibilità terapeutiche;
- la miopia l'11%, non solo come semplice vizio refrattivo che necessita di

correzione, ma anche, quando si tratti di miopia degenerativa, come causa di gravi complicanze come rotture della membrana di Bruch, emorragie maculari, degenerazioni maculari e regmatogene;

- il glaucoma il 6%, sia cronico semplice che ad angolo stretto;
- le patologie vitreoretiniche il 6%;
- le retinopatie degenerative ed ereditarie il 6%, dove la patologia di più frequente riscontro è la retinite pigmentosa e le sue varianti.

Un cenno particolare meritano le complicanze di interesse oculistico

delle patologie sistemiche quali il diabete, l'ipertensione e l'arteriosclerosi;

La percentuale di chiamate che hanno come argomento la cataratta è molto bassa (2%), con grossa sproporzione con la reale prevalenza della patologia. La giustificazione può essere ricercata nella piena risoluzione che si ottiene tramite l'intervento chirurgico di facoemulsificazione con impianto di lentina intraoculare ormai molto diffuso e alla portata di tutti nel mondo industrializzato.

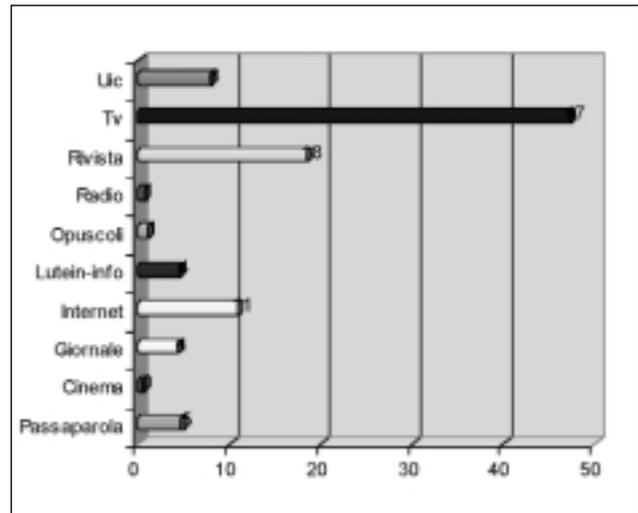


Fig. 1 – Distribuzione Percentuale fonte di conoscenza numero verde

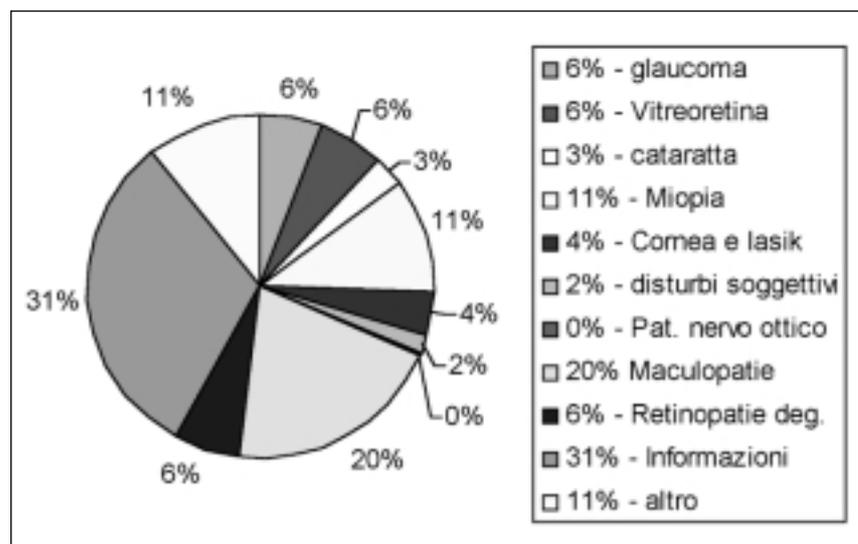


Fig. 2 – Distribuzione Percentuale argomenti trattati

# La prevenzione della degenerazione maculare legata all'età nei paesi industrializzati: l'inchiesta Gallup

F. Cruciani, E. Moreno

**L**a World Health Organization afferma che la degenerazione maculare legata all'età è oggi la prima causa di handicap visivo nei paesi industrializzati. Stima che le persone che ne risultano affette nel mondo siano da 25 a 30 milioni.

E' noto che contro questa grave malattia allo stato attuale le nostre possibilità preventive e terapeutiche sono limitate.

Ciononostante riveste particolare importanza la profilassi non solo primaria ma anche secondaria. La prima deve essere intesa come "stile di vita" che garantisca il controllo di tutti i fattori di rischio, oggi accertati, nel favorire l'insorgenza e l'evoluzione della forma patologica. La seconda come diagnosi precoce specialmente della forma "umida", altamente e velocemente invalidante. Individuarla allo stato preclinico o nelle sue prime manifestazioni può voler dire limitarne i danni visivi permanenti.

Ma non si deve dimenticare l'importanza della riabilitazione visiva, capace attraverso le possibilità tecnologiche moderne ed il supporto di équipe multidisciplinari di sfruttare

al massimo il residuo visivo degli ipovedenti, garantendo loro una certa capacità di lettura e la possibilità di una vita autonoma.

Per avere un quadro della situazione attuale in tema di prevenzione e di riabilitazione nei paesi più avanzati, presentiamo i principali risultati di un'indagine voluta dall'AMD Alliance International e condotta dalla Gallup Europe (2003): "Eye tests, awareness & age-related macular degeneration". Essa ha riguardato varie nazioni oltre all'Italia: Australia, Canada, Francia, Germania, Irlanda, Giappone, Paesi Bassi, Spagna, Svizzera, Regno Unito e Stati Uniti.

In particolare si è voluto conoscere quale fosse la conoscenza della degenerazione maculare legata all'età da parte dell'intera popolazione e, soprattutto, quale fosse il livello di consapevolezza della necessità ai fini preventivi di sottoporsi regolarmente a visita oculistica, intesa non solo come controllo dell'acutezza visiva (visita optometrica), ma come esame completo dell'apparato oculare (visita oftalmologica).

Rispetto al primo obiettivo - vale a dire il grado di conoscenza della malattia - il dato italiano è stato

molto deludente: solo l'8 % degli Italiani ha mostrato di sapere che cosa fosse la degenerazione maculare senile; il 2 % ha presentato incertezza; il 90 % ha confessato di non averne mai sentito parlare.

Il dato è apparso ancora più preoccupante nel momento in cui è stato paragonato a quello emerso negli altri paesi: l'Italia si è piazzata al penultimo posto avendo alle spalle solo il Giappone con un 6% appena. La degenerazione maculare legata all'età è risultata molto conosciuta negli Stati Uniti (46%), seguito dal Canada (27%), dalla Svizzera (20%), dall'Australia (18%), dalla Germania (18% con un 9% di incerti), dalla Francia (17%), dal Regno Unito (14%), dalla Spagna (13%), dall'Irlanda (11%) e dai Paesi Bassi. Rispetto ad una precedente indagine, condotta con gli stessi criteri quattro anni prima (1999), tutte le nazioni hanno fatto registrare un incremento della percentuale di coloro che conoscevano la malattia. Ma anche in questo caso l'Italia ha avuto l'aumento più basso (4%), molto lontano dal 27% riscontrato negli USA.

E' chiaro che molto si deve fare nel nostro paese ai fini della profilassi primaria in tema di salute degli

“

**Solo l'8% degli italiani ha mostrato di sapere che cosa fosse la degenerazione maculare senile; il 2% ha presentato incertezza; il 90% ha confessato di non averne mai sentito parlare**

”

occhi in generale e della degenerazione maculare che costituisce oggi la causa prima di ipovisione e mostra un continuo aumento con il progressivo invecchiamento della popolazione. Si impone uno sforzo organizzativo a vari livelli, anche con una certa urgenza, per far conoscere al grosso pubblico questa patologia, i suoi fattori di rischio, le sue temibili conseguenze e la necessità di una diagnosi precoce. Ma non solo. E' necessario sensibilizzare anche e soprattutto i medici di base. Dalla presente inchiesta è emerso, infatti, che pazienti con problemi visivi hanno consultato prima il medico di famiglia che li ha inviati all'oculista. Sono risultati loro, pertanto, il primo filtro, che doveva saper ben valutare sintomi anche apparentemente insignificanti. Le visite di controllo, invece, sono state prerogativa dell'oftalmologo.

Per quanto riguarda il secondo obiettivo dell'inchiesta Gallup, e cioè avere informazioni sulla profilassi secondaria della degenerazione maculare legata all'età, si è voluto indagare sulla frequenza e regolarità – ma anche sulle motivazioni – delle visite oculistiche a cui gli intervistati si erano sottoposti nel recente passato.

Il primo dato che ci preme sottolineare è che l'Italia, anche in questo caso, costituisce il fanalino di coda: nell'anno precedente all'inchiesta solo il 39% degli intervistati si era sottoposto ad un controllo oculistico. Negli altri paesi sono emerse percentuali superiori al 50% negli USA (54%), Spagna (53%) e Germania o leggermente inferiori come il Giappone (47%), Regno Unito (46%), Francia (45%).

Comunque il dislivello sembra ridursi se il limite temporale viene spostato a due o a cinque anni: in Italia l'82% aveva eseguito una visita negli ultimi 5 anni.

Sorprende che 6% degli Italiani intervistati abbia dichiarato di non aver mai fatto una visita oculistica nella sua vita. Tra gli Americani, i Tedeschi e gli Svizzeri costoro sono stati il 2%, tra gli Spagnoli e i Francesi il 5%, tra gli Inglesi il 4%, tra i

“

***Il 6% degli italiani intervistati ha dichiarato di non aver mai fatto una visita oculistica nella sua vita***

”

Giapponesi il 3%. Sono risultati agli ultimi posti gli Australiani con il 7% e i Belgi e gli Olandesi con l'8%.

Rispetto all'età, sono risultati i giovani coloro che frequentano maggiormente gli ambulatori oculistici: la maggiore probabilità di essersi sottoposti a visita oculistica nell'arco dell'ultimo anno è caduta nella fascia di età compresa tra 18 e i 24 anni con una percentuale del 46%. Oltre i 55 anni tale valore è risultato del 43% e coloro che non avevano fatto un controllo oculistico negli ultimi due anni il 32%. In Italia tale valore rapportato all'intera popola-

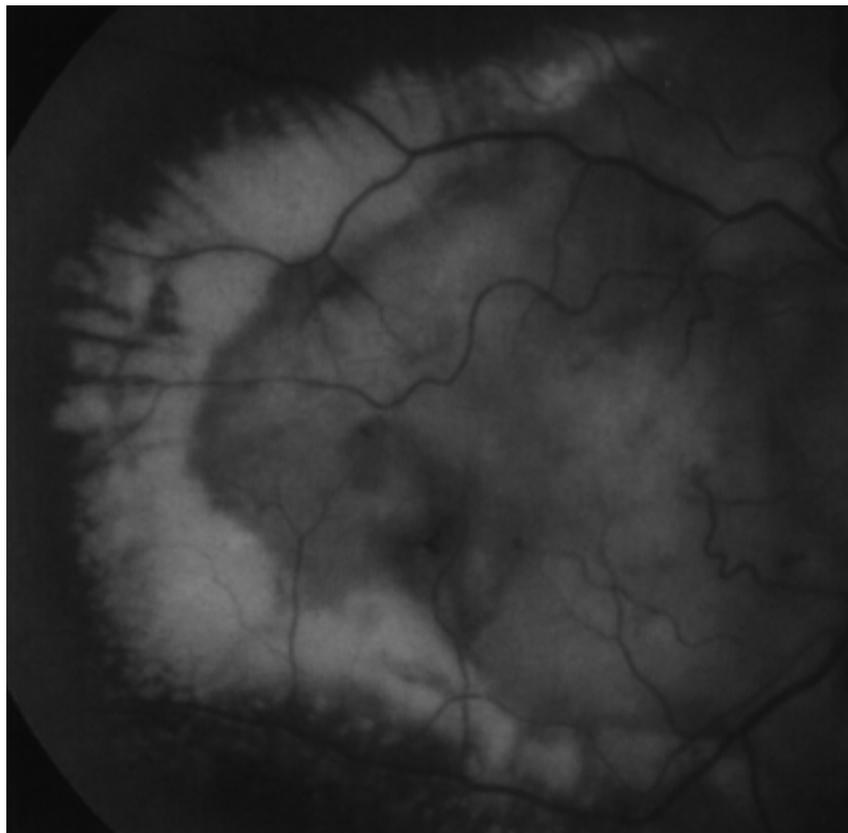
zione si traduce in circa 4,6 milioni di persone: non è sicuramente una notizia confortante per chi da anni è impegnato in programmi di prevenzione della degenerazione maculare senile.

L'inchiesta Gallup ha cercato anche di indagare sulle motivazioni che possono essere alla base della scarsa richiesta di controllo oculistico.

Sono emerse tre principali ragioni:

1. Mancanza di motivazione: "I miei occhi non avevano nessun problema". Ben il 70% degli Italiani intervistati ha addotto questa motivazione (89% nei Paesi Bassi; 51% in Giappone).
2. Mancanza di tempo. E' stata la scusa avanzata dal 9% in Italia (12% negli USA).
3. Costo della visita, degli occhiali e degli accertamenti. In Italia solo il 3% (il 5% tra gli ultra cinquantacinquenni) ha segnalato questo motivo. Una percentuale nettamente più bassa di quella degli USA (12%) e del regno Unito (11%).

La diagnosi precoce di questa malattia resta ancora oggi un'importante sfida.



# Indagine statistica sulla cecità in Italia negli anni 1994-2000: considerazioni e tendenze

F. Cruciani\*, E. Lombardo\*\*

\*Dipartimento di Scienze Oftalmologiche

\*\*Dipartimento di Studi Geoeconomici, Statistici, Storici per l'Analisi Regionale  
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

## INTRODUZIONE

L'handicap visivo, sia che si tratti di cecità o di ipovisione, costituisce oggi un problema prioritario che i Servizi Sanitari e Sociali sono chiamati ad affrontare non solo nei paesi in via di sviluppo ma anche in quelli industrializzati.

Nei primi la povertà, la promiscuità, le precarie condizioni igieniche e la mancanza di assistenza sanitaria, nei secondi la ricchezza, l'allungamento della vita media, il progresso della tecnologia medica stanno determinando un aumento esponenziale dei soggetti con gravi deficit visivi.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha lanciato l'allarme e ha messo a punto il programma "Vision 2020".

Si impongono interventi di prevenzione primaria e secondaria, di intervento sanitario e di riabilitazione.

Ma soprattutto diventa necessario la conoscenza epidemiologica del fenomeno.

Allo stato attuale non esistono dati precisi sulla prevalenza e/o incidenza della cecità e dell'ipovisione rap-

presentativi delle realtà nazionali. Esistono solo delle stime più o meno grossolane.

In Italia l'ISTAT ha svolto periodicamente indagini conoscitive del fenomeno.

Con la presente indagine si vuole valutare il fenomeno cecità in Italia proprio attraverso le ultime indagini ISTAT del 1994 e del 2000, sottolineandone gli aspetti più salienti e le eventuali tendenze

## MATERIALI E METODI

L'ISTAT, recentemente, ha pubblicato dei dati relativi alle condizioni di salute nel nostro Paese, ottenuti per gli anni 1999-2000. Da questa importante raccolta di informazioni estraiamo e presentiamo quelle relative alla cecità.

Lo studio dal titolo "Indagine statistica sulle condizioni di salute della popolazione e sul ricorso ai servizi sanitari" viene periodicamente effettuato dall'Istituto.

Si tratta di un'indagine su base campionaria. Il disegno di campionamento è a più stadi comuni-famiglie, con stratificazione dei primi. All'inter-

no dei comuni che partecipano all'indagine viene effettuato un campionamento a grappoli: i grappoli, costituiti dalle famiglie, vengono selezionati in modo sistematico dalla lista anagrafica e tutti i componenti che appartengono alla famiglia, di fatto, vengono sottoposti a rilevazione.

L'indagine avviene attraverso un questionario.

In questo nostro studio vengono affiancati ai dati del 2000 anche quelli della precedente indagine ISTAT del 1994 perché dalla comparazione, quando possibile, possono scaturire interessanti considerazioni sul fenomeno della cecità.

Occorre tuttavia rammentare che le stime del 1999-2000 risultano più precise di quelle dell'indagine precedente, anche perché la numerosità campionaria per quegli anni era di circa 52 mila famiglie mentre nel periodo precedente era stata di circa 20 mila.

In riferimento alla cecità, la raccolta di informazioni riguarda la distribuzione del numero dei ciechi regione per regione, la ripartizione geografi-

“

***In indagini statistiche di così ampio raggio, estese a tutta la popolazione, non si può ravvisare, né si può raggiungere, la dimensione e la finezza diagnostica clinica di studi condotti direttamente da personale medico***

”

ca, le differenze tra comuni in rapporto al numero di abitanti, e all'interno dei comuni la differenza tra aree comuni e periferiche.

Il numero dei ciechi è inoltre suddiviso per sesso, fascia di età e per stato civile.

Vengono inoltre forniti i dati sul numero di persone cieche occupanti i vari settori di attività economica, la ripartizione in base al titolo di studio e alla condizione professionale.

Infine viene analizzata la distribuzione delle cause di cecità per sesso e classi di età. Dal momento che i dati provengono da un'indagine campionaria, con schema di campionamento complesso, ciascun dato viene fornito con l'errore campionario associato.

### RISULTATI

Il numero di invalidi nell'intera Italia risulta pari a 3,2 milioni di persone nell'indagine del 1999-2000 e di questi il 10,9% lo è a causa della

cecità. Le altre forme di invalidità registrate nell'indagine, in ordine decrescente di importanza, sono: invalidità motoria, sordità, insufficienza mentale e sordomutismo, ponendosi la cecità al penultimo posto.

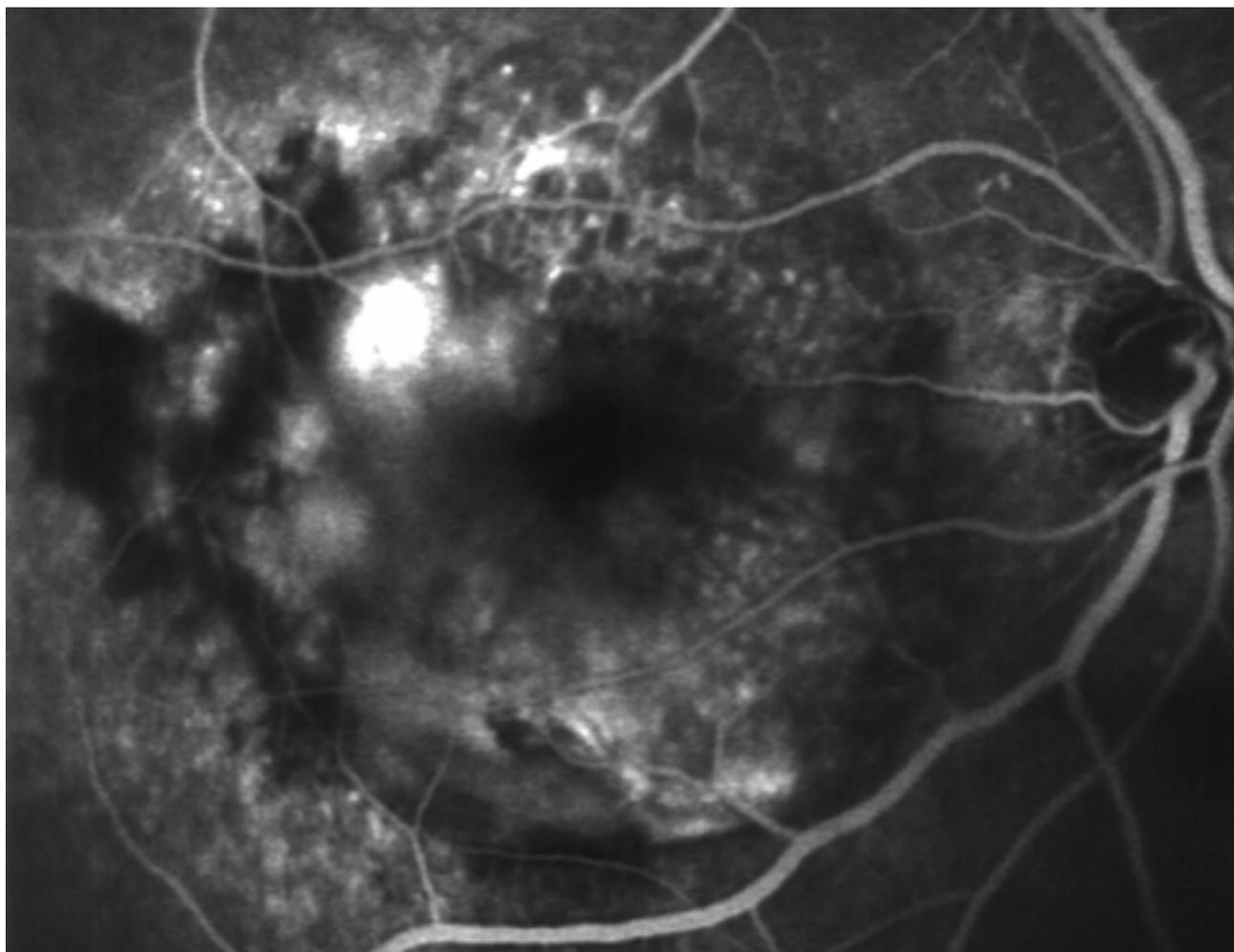
Inoltre le donne in numero di 1,7 milioni presentano un valore superiore ai maschi (1,5 milioni): l'incidenza percentuale della cecità sul complesso delle persone invalide è del 8,0% per i maschi e del 13,3% per le donne.

Nell'indagine del 1994 il numero complessivo di invalidi risulta essere pari a 2,7 milioni (DS 71,7 mila; valore dell'errore di campionamento), quindi consistentemente minore del valore più recente, e ciò potrebbe essere ascrivibile, in prima approssimazione, all'innalzamento della popolazione. I maschi invalidi sono pari a 1,4 milioni (DS 49,6 mila) e le donne 1,3 milioni (DS 48,2 mila); dunque la situazione si

rovescia nell'indagine seguente, nel senso che in questa sono le invalide a prevalere numericamente sugli invalidi.

L'incidenza percentuale della cecità sul numero complessivo di invalidi è, nel 1994, pari al 13,1%, con differenze lievissime tra uomini e donne. Ancora una volta la situazione si presenta molto diversa da quella individuata nella successiva indagine del 2000. Nel complesso la percentuale di cecità passa dal 13,2% nel 1994 a 10,9% nel successivo anno di rilevazione.

Nella tabella 1 viene illustrata la distribuzione delle persone cieche per regione, ripartizione geografica e tipo di comune. Si può notare che in Italia, negli anni che vanno dal 1994 al 2000, il numero complessivo di ciechi rimane pressoché stazionario, variando, infatti, da un totale in migliaia di ciechi  $\pm$  errore di  $351,9 \pm 25,8$  nel 1994 a  $348,7 \pm 16,0$  nel 2000. Emergono, però,



tendenze inverse che caratterizzano le varie regioni. Vi sono regioni come Piemonte, Val d'Aosta, Liguria, Emilia Romagna, Toscana, Umbria, Abruzzo, Molise, Puglia, Calabria e Sicilia in cui si ha un aumento medio per regione da 12200 a 17900, e regioni come Lombardia, Trentino Alto Adige, Friuli Venezia Giulia, Veneto, Marche, Lazio, Campania, Basilicata, Sardegna in cui al contrario si ha una diminuzione che in media per regione porta da 23300 ciechi a 17800. Possiamo concludere quindi che nelle regioni in cui si ha il maggior numero di ciechi si va incontro ad una diminuzione del loro numero, mentre in quelle in cui il numero di ciechi è minore, la tendenza è verso un aumento.

Sempre nella tabella 1 possiamo ancora notare come, per quella che è la ripartizione geografica del nostro Paese, nell'Italia nord occidentale, nord orientale e centrale si passa da 221000 ciechi nel 1994 a 194400 nel 2000, mentre nell'Italia meridionale e insulare da 129800 nel 1994 a 151400 ciechi nel 2000, con nette tendenze inverse tra la parte nord della penisola, caratterizzata da una diminuzione del numero dei ciechi, e quella meridionale e insulare, in cui invece si ha un aumento.

Per quello che riguarda invece la ripartizione per tipo di comuni, si verifica, sempre secondo i dati espressi dall'ISTAT nella tabella 1,

- un aumento del numero dei ciechi sia nel centro che nelle periferie delle grandi aree metropolitane, nei comuni con più di 50001 abitanti con una variazione del numero di ciechi da 116200 ciechi a 141100,
- una diminuzione nei comuni con meno di 50000 abitanti fino a 2001 abitanti, con variazioni del numero dei ciechi da 228600 a 204300.

Le tabelle 2 e 3 mettono in evidenza come il numero dei ciechi vari a seconda dell'età e del sesso. Considerando gli anni trascorsi dal 1994 al 2000 possiamo vedere come per un numero totale di ciechi di 351000 nel 1994, suddivisi in 180000 maschi e 171000 femmine, abbiamo



**Non crediamo si possa negare o sottovalutare l'utilità di queste ricerche e dei risultati raggiunti per la conoscenza di fenomeni che altrimenti resterebbero in larghissima misura sconosciuti nella loro dimensione globale**



invece un totale di 348700 ciechi a loro volta suddivisi in 114800 maschi e 231100 femmine nel 2000. Compaiono diverse variazioni all'interno delle suddivisioni per classi di età.

Se tra 0 e 14 anni, infatti, il numero dei ciechi negli anni rimane pressoché stazionario sia per i maschi che per le femmine, tra 15 e 44 anni, invece, la popolazione cieca maschile diminuisce sensibilmente, mentre quella femminile aumenta lievemente e non significativamente. Tra i 45 e i 64 anni, come anche tra i 65 e 74 anni, si registra una diminuzione del numero dei ciechi sia per quanto riguarda la popolazione maschile che femminile.

Per quanto riguarda invece la popolazione dai 75 anni in poi abbiamo una considerevole diminuzione della cecità nei maschi, e al contrario un considerevole aumento del numero dei ciechi nelle femmine.

Nella tabella 4 viene illustrata la distribuzione percentuale delle cause di cecità, per sesso e classi di età nel 1999-2000.

E' opportuno sottolineare che le cause più frequenti di cecità sono condizioni precedenti o legate alla nascita tra 0 e 44 anni, e le malattie croniche tra 45 e oltre 75 anni con una netta prevalenza di queste ultime come causa di cecità per il totale della popolazione. Le cause traumatiche presentano un'alta percentuale tra 15 - 44 anni, specie nei maschi con una prevalenza doppia

rispetto alle femmine.

Nelle tabelle 5 e 6 viene mostrato lo stato civile del campione; nelle tabelle 7 e 8, invece, il titolo di studio.

Si può notare come il numero di ciechi con licenza di scuola elementare, scuola media inferiore e superiore rimanga pressoché invariato, mentre si registra, nel 2000, un aumento dei soggetti con nessun titolo.

I dati delle tabelle 9 e 10 mostrano la suddivisione dei soggetti ciechi nelle varie condizioni professionali. Dal 1994 al 2000 diminuisce sensibilmente il numero degli occupati, da 37000 a 17000 circa.

Le tabelle 11 e 12 analizzano il settore di attività economica occupato dai lavoratori ciechi. Osserviamo che il numero degli impiegati nel settore agricolo, industriale e commerciale diminuisce dal 1994 al 2000, mentre sono in aumento i soggetti che si rivolgono verso la Pubblica Amministrazione.

*Non deve sorprendere se in alcune tavole, il totale (M+F) non coincide con la somma dei valori dei maschi e delle femmine, in quanto si tratta di stime indipendenti delle singole poste. Si deve sempre tener presente che ogni singolo dato è affetto da errore di campionamento e costituisce, dunque, una buona valutazione del collettivo cui si riferisce, ma non un dato certo.*

## DISCUSSIONE

Una volta stabilita la necessità e l'urgenza della conoscenza epidemiologia del fenomeno cecità-ipo-visione (secondo stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, oggi nel mondo, ci sono circa 180 milioni di persone con handicap visivo, di cui circa 40-45 milioni sono ciechi, mentre gli altri sono ipovedenti), sorge spontanea la domanda: che valore può avere questa indagine ISTAT in tal senso? Che tipo di informazione può fornirci? Può darci dati sicuri circa prevalenza della cecità e delle sue cause?

Innanzitutto va ricordato che l'inchiesta non si rivolge soltanto allo studio delle condizioni visive, bensì

dello stato di salute generale.

Per avere, pertanto, notizie sull'handicap visivo bisogna estrapolare informazioni dal contesto generale dell'indagine. In particolare bisogna far riferimento ai dati della disabilità in quanto quelli dell'invalidità visiva vengono accomunati e confusi nell'unica classe: "Difficoltà vista, udito e parola", e non v'è modo di scorporare l'invalidità dovuta alla mera difficoltà di vista.

L'accezione della disabilità, seguendo la International Classification of Disability and Handicap approntata dall'OMS, viene precisata come "la riduzione o perdita di capacità funzionali o dell'attività conseguente alla menomazione"; specificamente la disabilità visiva, indicata nel seguito come "cecità", si concreta nella "parziale o totale assenza della vista sino a meno di 1/20 con eventuale correzione".

Va poi sottolineato il fatto che l'inchiesta viene condotta per questionario, con tutti i limiti che una tale

metodica comporta. Chiedere ad un soggetto sulle sue condizioni di salute in generale e visive in particolare, presuppone, innanzitutto, che egli ne sia cosciente ed informato, senza sottovalutazioni e sopravvalutazioni. Queste ultime sono purtroppo inevitabili e non facilmente quantizzabili.

Su un punto è indubbio che esista la concordanza di tutti: in indagini statistiche di così ampio raggio, estese a tutta la popolazione, non si può ravvisare, né si può raggiungere, la dimensione e la finezza diagnostica clinica di studi condotti direttamente da personale medico.

Ciononostante non crediamo si possa negare o sottovalutare l'utilità di queste ricerche e dei risultati raggiunti per la conoscenza di fenomeni che altrimenti resterebbero in larghissima misura sconosciuti nella loro dimensione globale.

Intanto ci viene fornito un dato sulla prevalenza della cecità in Italia:

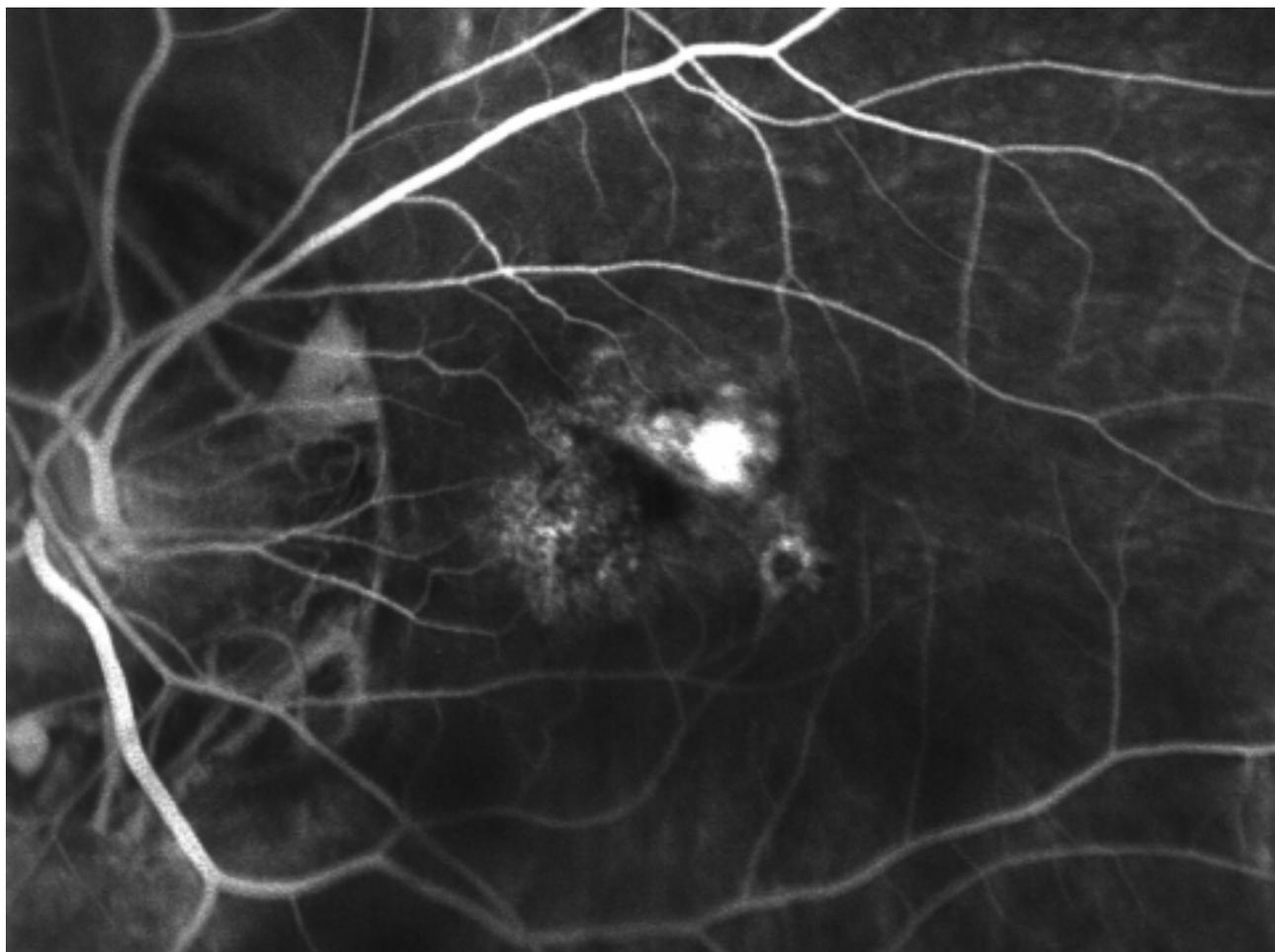
• **6,1 ogni mille persone nel 2000**

• **6,2 ogni mille persone nel 1994.**

Si tratta di un valore quasi identico nelle due indagini, che rientra nel range – sia pure molto ampio per le difficoltà metodologiche - della prevalenza di altre Nazioni. In Europa, infatti, i dati disponibili in Letteratura, forniti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), mostrano una prevalenza della cecità fra la popolazione adulta che varia dallo 0.2% in Francia (1985) allo 0.7% in Inghilterra (1991).

Riguardo alla distribuzione territoriale emerge, nell'indagine del 2000, un'evidente differenza tra Nord e Sud, con una maggiore concentrazione di ciechi nel Meridione (punta massima nel Molise con 11/1000 abitanti: circa il doppio rispetto a sei anni prima). Tale differenza era molto meno evidente nella ricerca precedente.

Il fattore età emerge in tutta la sua importanza in entrambe le due indagini. Esso sta ad indicare come la cecità sia, oggi, soprattutto un pro-



blema dell'anziano. Sino a 60 anni, infatti, si registrano sì aumenti, ma sono scarsamente significativi. Poi si ha un'impennata. Dai 60 anni sino ai 75 la frequenza si triplica. Dopo i 75 addirittura le persone colpite sono 16 volte di più (indagine 2000). Sono più colpiti gli uomini o le donne? L'indagine del '94 dava il sesso maschile al primo posto con lo 6,5/1000 contro il 5,9/1000. Quella del 2000, invece dà una netta prevalenza del sesso femminile con il 7,9/1000 contro il 4,2/1000. E' probabile che, in considerazione del maggior numero della popolazione femminile e del campione molto più ampio della seconda inchiesta, le donne siano realmente più colpite. Circa le cause l'indagine ISTAT ci dà scarse informazioni e si riferiscono all'indagine del 2000. Lo stesso Istituto nel formulare la domanda resta di proposito nel vago. La classificazione eziologica della malattia che è alla base dell'handicap visivo, infatti, è grossolana:

- Condizioni precedenti la nascita o

legate ad essa.

- Traumi, incidenti.
- Malattie croniche.
- Esiti di malattie acute.

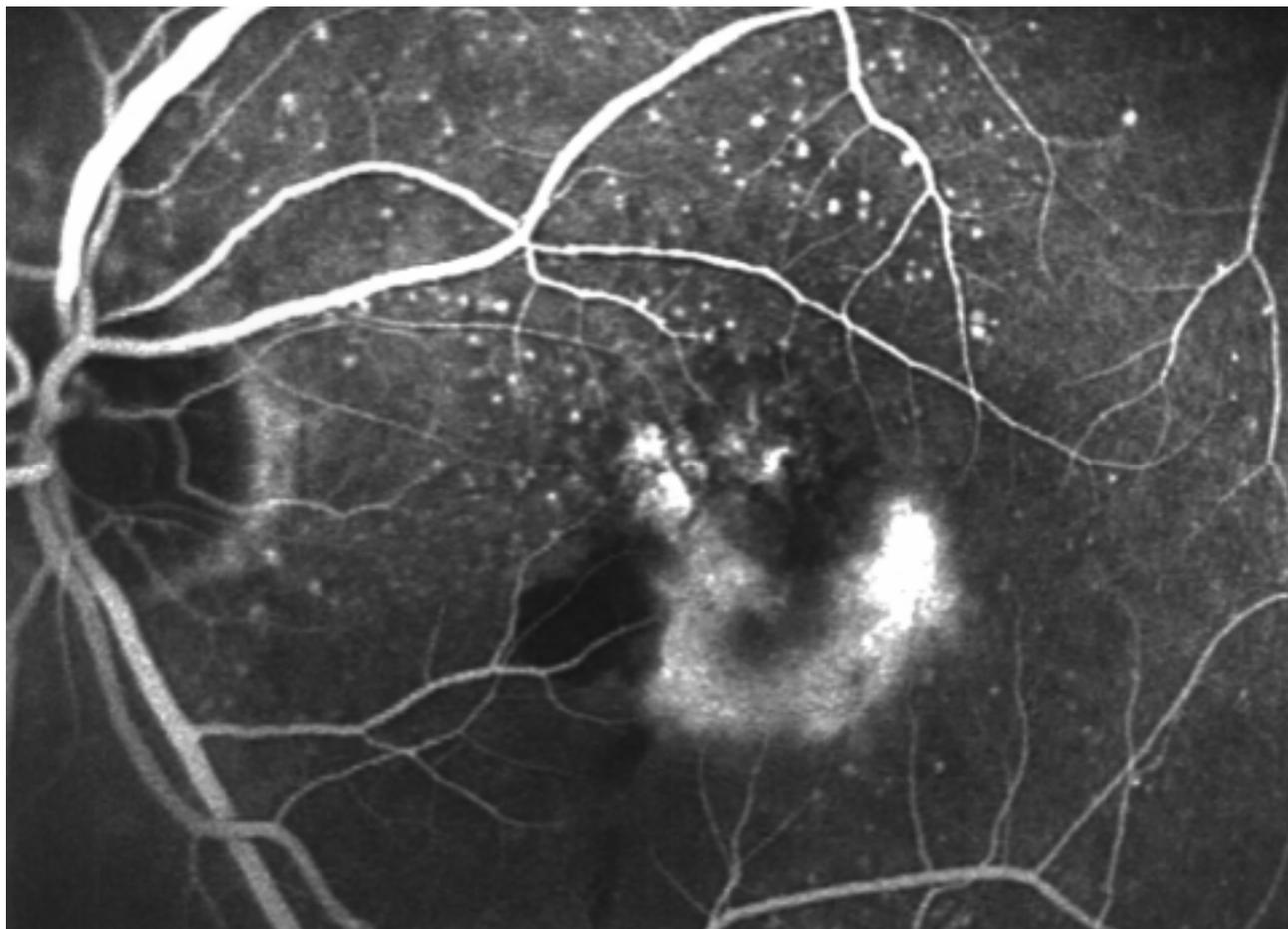
Emerge che le malattie croniche (comprende per la maggior parte le forme degenerative) sono in assoluto le più frequenti con il 60% dei casi. Esse aumentano con l'età e colpiscono sia il sesso maschile che femminile.

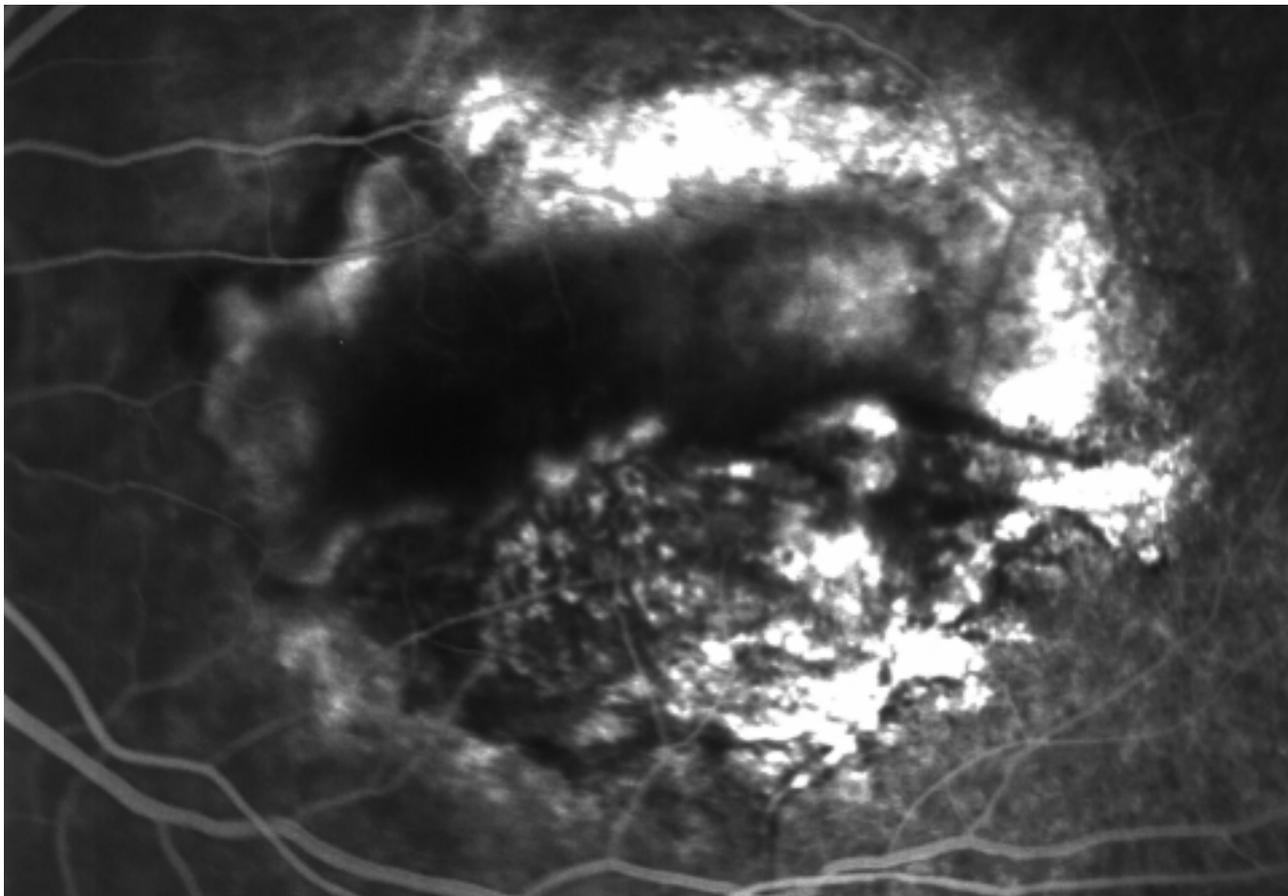
Seguono gli esiti delle malattie acute, senza distinzione di sesso e senza nette differenze di età (salvo i primi anni di vita dove si rinvergono in più alta percentuale).

Meno importante, da un punto di vista epidemiologico, sembra la patologia traumatica. Va però ricordato che essa è maggiormente responsabile di cecità monolaterale. Meritano la segnalazione la sua prevalenza tra la popolazione giovanile e della media età e la non trascurabile presenza del sesso femminile specie dopo i 45 anni, quando supera addirittura e di gran lunga quello maschile.

Infine dalle indagini ISTAT emerge una condizione socio-economica del soggetto cieco poco rassicurante con una netta tendenza a peggiorare tra le due indagini. Circa 30 sono i ciechi vedovi su mille persone con età superiore a 6 anni dello stesso stato civile. Ciò vuol dire con un'alta probabilità di non poter disporre di una struttura familiare di supporto. Rispetto alla scolarità la voce più frequente è "nessun titolo di studio": 17,1 sono i ciechi su 1000 persone senza scolarità nel '94 e sale a 20,1/1000 nel 2000. Gli occupati risultano essere solo lo 0,8 su mille persone nella stessa condizione e posizione di professione nel 2000 e 1,8/1000 nella precedente. Il settore in cui risultano maggiormente occupati è la Pubblica Amministrazione; ma anche qui si registra una diminuzione: 3/1000 nel '94 e 1,8/1000 nel 2000.

In conclusione il prototipo del soggetto cieco, così come emerge dalle indagini ISTAT, è una persona anziana, di entrambi i sessi, spesso





senza un forte supporto familiare alle spalle, con bassa scolarità, al di fuori del mondo lavorativo.

E' chiaro che informazioni precise di natura medica sullo stato di salute oculare non possono pervenirci da questo tipo di indagine.

Esiste la possibilità di far riferimento ad altre fonti dati o ad altre indagini epidemiologiche?

Quale è la situazione in Italia?

Nel nostro Paese, fino alla seconda metà degli anni 80, le informazioni sulle minorazioni visive erano scarse e si basavano principalmente su casistiche cliniche o estrapolazioni di informazioni raccolte in altri

Paesi. Il primo studio epidemiologico sulla prevalenza della cecità ed ipovisione è stato effettuato fra il 1986 ed il 1988 da Cerulli e coll. nell'isola di Ponza. Già in quegli anni il Consiglio Nazionale delle Ricerche aveva recepito la necessità di avviare uno studio più accurato del problema costituito dalle minorazioni visive ed aveva istituito e reso operante una "Commissione per lo studio epidemiologico e delle cause e per la ricognizione dei sistemi preventivi e riabilitativi della cecità in Italia". Furono istituite tre Unità Operative in tre Regioni campione: Lombardia (diretta dal Prof. Mario

Miglior) Lazio (diretta dal Prof. Luciano Cerulli) e Sicilia (diretta dal Prof. Francesco Ponte) che effettuarono le indagini epidemiologiche sul territorio fra il 1990 ed il 1995. Nel prosieguo che segue - tratto dagli studi del prof. Cerulli - vengono riportati i risultati degli studi di popolazione effettuati in Italia sulla prevalenza delle minorazioni visive effettuati prima e nell'ambito del progetto. La prevalenza varia dallo 0% a Bollate, dove peraltro l'età del campione esaminato era limitato ai 40-69 anni, allo 0,5% di Ponza (1988) e Ventotene, dove, peraltro, era stata esaminata l'intera popolazione

**Studi di popolazione italiani sulla prevalenza delle minorazioni visive (Cerulli e collaboratori)**

Autore	Località	Anno	Classi di Età	Esaminati	Cecità %	Ipovisione %
Cerulli	Ponza	1986-88	Tutte	2.318	0,5	1,0
Cerulli	Priverno	1987	45 - 69	860	0,2	0,3
Miglior	Bollate	1992	40 - 69	1.691	0,0	0,7
Ponte	Casteldaccia	1992	40 +	1.062	0,5	1,2
Cerulli	Ventotene	1995	Tutte	401	0,5	0,7
Cerulli	Ponza	2000	40 +	848	0,5	1,8

**PAROLE CHIAVE:**

Cecità in Italia.  
ISTAT.  
Epidemiologia.

**RIASSUNTO**

Gli Autori presentano a confronto le ultime indagini multiscopo sulle famiglie da parte dell'ISTAT, condotte nel 1994 e nel 2000, sulle "condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari" da parte della popolazione italiana. In particolare si soffermano sull'handicap visivo. La prevalenza della cecità in Italia è risultata di 6,1 ogni mille persone nel 2000 e di 6,2 nel 1994. Analizzano la sua frequenza in base all'età, al sesso, allo stato civile. Valutano la sua distribuzione geografica. Infine forniscono dati sul numero dei ciechi occupanti i vari settori di attività economica, la ripartizione in base al titolo di studio e alla condizione professionale. Concludono affermando che in indagini statistiche di così ampio raggio non si può raggiungere la dimensione e la finezza diagnostica di studi condotti direttamente da personale medico. Tuttavia riaffermano l'utilità di queste ricerche e dei risultati raggiunti per la conoscenza dei fenomeni che altrimenti resterebbero sconosciuti nella loro dimensione globale.

**BIBLIOGRAFIA**

1) ISTAT. Le condizioni di salute della popolazione. Indagine multiscopo sulle famiglie. "Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari". Anni 1999-2000; Settori Famiglia e Società, Sanità e Previdenza. Informazioni n.12, Roma 2002.  
2) ISTAT. Condizioni di salute e ricorso ai Servizi Sanitari. Anno 1994. Indagine multiscopo sulle famiglie. Informazione n. 54, Roma, 1997.  
3) Thylefors B, Nègre AD, Parajasegaram R, Dadzie KY. Available data on blindness (update 1994). *Ophthalmic Epidemiol* 1995;2:5-39.  
4) Hirvela H, Laatikainen L. Visual acuity in a population aged 70

years or older; prevalence and causes of visual impairment. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73(2):99-104  
5) Reidy A, Minassian DC, Vafidis G, Joseph J, Farrow S, Wu J, Desai P, Connolly A. Prevalence of serious eye disease and visual impairment in a north London population: population based, cross sectional study. *BMJ* 1998; 316 (7145):1643-6  
6) Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116(5):653-8  
7) Buch H, Vinding T, Nielsen NV. Prevalence and causes of visual impairment according to World Health Organization and United States criteria in an aged, urban Scandinavian population: the Copenhagen City Eye Study. *Ophthalmology* 2000; 108 (12) :2347-57  
8) van der Pols JC, Bates CJ, McGraw PV, Thompson JR, Reacher M, Prentice A, Finch S. Visual acuity measurements in a national sample of British elderly people. *Br J Ophthalmol* 2000;84(2):165-70  
9) Evans JR, Fletcher AE, Wormald RP, Ng ES, Stirling S, Smeeth L, Breeze E, Bulpitt CJ, Nunes M, Jones D, Tulloch A. Prevalence of visual impairment in people aged 75 years and older in Britain: results from the MRC trial of assessment and management of older people in the community. *Br J Ophthalmol* 2002;86 (7):795-800  
10) Cerulli L, Cedrone C, Galli MG, Di Marcantonio F. L'Osservatorio oftalmologico di Ponza. *Bollettino di Oculistica*, 1988,67:467-78.  
11) Zapelloni A, Rossi T, Sotis G, Lambiase A, Nucci C, Sabatini L, Cedrone C. Indagine preliminare sulla prevalenza delle minorazioni visive e le loro cause a Priverno. *Boll Ocul* 1993;72:993-1002.  
12) Ponte F, Giuffrè G, Giammanco R. Prevalence and causes of blindness and low vision in the

Casteldaccia Eye Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;232:469-72  
13) Nicolosi A, Marighi PE, Rizzardi P Miglior A. Prevalence and causes of visual impairment in Italy. *Int J Epidemiol* 1994;23:359-64  
14) Cedrone C, Zapelloni A, Cesareo M, Trematerra M, Corsi A, Cerulli L. Prevalenza delle minorazioni visive e loro cause in popolazioni definite dei comuni di Ponza e Priverno. *Minerva Oftalmol* 1997;39:67-71.  
15) Cedrone C, Culasso F, Cesareo M, Nucci C, Palma S, Mancino R, Cerulli L. Incidence of Blindness and Low Vision in a Sample Population. The Priverno Eye Study, Italy. *Ophthalmology*, 2003, 110(3):584-88  
16) Cedrone C, Culasso F, Cesareo M, Nucci C, Ricci F, Corsi A, Cerulli L. 12-year Incidence of Blindness and Low Vision in a Sample Population. The Ponza Eye Study, Italy. *Ophthalmology*, in revisione  
17) L'invaldit  visiva in una popolazione omogenea con oltre 60 anni: studio trasversale. Cruciani F., Moramarco A., Pagliarini S., Marangolo L., Regine F., Salandri A.G., Balacco Gabrieli C. Comunicazione orale presentata al 3° Congresso Nazionale del G.I.S.I. Atti del 3° Congresso Nazionale del G. I. S. I. Roma 7 dic.1995. *Minerva Oftalmologica*, 1999, 41: 65-8.  
18) La cecit  in Italia. Problemi epidemiologici, preventivi e riabilitativi", pp. 79-93. A cura della Commissione C.N.R. per lo studio della cecit  in Italia. CIC Ed. Intern., 1989.  
19) Il problema della cecit  negli ultimi due secoli. F. Cruciani, F. Suppressa. *Riv. Oft. Soc.*, Anno 13, n. 2, pp.34-39, Apr-Giu. 1990.  
20) Cecit  e ipovisione: l'aspetto epidemiologico. F. Cruciani, Regine F., Antonelli B., Mastromatteo A., Canzio A. *Oftalmologia Sociale, Rivista di Sanit  Pubblica*, 21, 2-3, apr-set 1998

Tab.1 Persone cieche per regione, ripartizione geografica e tipo di comune. Anni 1999-2000 e 1994.

REGIONI	Per 1000 persone della stessa zona		Totale ciechi ± errore (valori in migliaia)	
	2000	1994	2000	1994
Piemonte	4,9	2,8	20,7(3,9)	11,8(4,9)
Val d'Aosta	4,2	0,9	0,5(0,1)	0,1(0,5)
Lombardia	4,2	6,4	37,7(6,5)	57,0(10,5)
Trentino alto Adige	2,8	4,4	2,6(0,6)	4,0(2,9)
Veneto	3,6	6,6	16,9(3,3)	29,2(7,4)
Friuli Venezia Giulia	7,0	9,3	8,2(1,3)	10,8(4,6)
Liguria	6,1	5,6	9,8(1,7)	8,9(4,3)
Emilia Romagna	8,5	4,7	33,5(4,8)	18,4(5,8)
Toscana	7,2	5,2	25,2(4,0)	18,1(5,8)
Umbria	9,0	5,7	7,5(1,2)	4,7(3,1)
Marche	7,3	8,1	10,6(1,7)	11,7(4,7)
Lazio	4,5	6,0	23,4(4,4)	31,0(7,5)
Abruzzo	8,0	7,5	10,2(1,5)	9,5(4,3)
Molise	11,0	5,9	3,6(0,5)	1,9(1,7)
Campania	8,1	8,5	46,6(6,5)	48,6(9,1)
Puglia	7,3	2,8	29,7(4,4)	11,3(4,3)
Basilicata	7,1	7,2	4,3(0,8)	4,3(2,6)
Calabria	8,1	5,4	16,5(2,4)	10,9(4,2)
Sicilia	8,0	7,7	40,5(6,0)	38,7(8,1)
Sardegna	7,0	8,3	11,5(1,7)	13,5(4,9)
Italia	6,1	6,2	348,7(16,0)	351,9(25,8)

Ripartizioni geografiche	Per 1000 persone della stessa zona		Totale ciechi ± errore (valori in migliaia)	
	2000	1994	2000	1994
Italia nord occidentale	4,6	5,1	68,7 ± 7,9	75,7 ± 12,0
Italia nord orientale	5,7	6,9	59,8 ± 6,1	71,3 ± 11,1
Italia centrale	6,0	6,8	65,9 ± 6,6	74,0 ± 11,2
Italia meridionale	7,1	5,3	99,8 ± 8,1	74,3 ± 11,4
Italia insulare	7,7	8,3	51,6 ± 6,1	55,5 ± 9,6

Tipi di comuni	Per 1000 persone della stessa zona		Totale ciechi ± errore (valori in migliaia)	
	2000	1994	2000	1994
Comune centro dell'area metropolitana	6,5	5,2	59,0 ± 7,0	46,9 ± 10,3
Periferia dell'area metropolitana	4,5	3,4	31,0 ± 5,1	23,2 ± 6,4
≤ 2000 abitanti	7,9	9,3	27,6 ± 2,4	32,2 ± 6,7
2001-10.000	6,6	7,2	94,1 ± 7,3	101,9 ± 12,9
10.001-50.000	5,9	6,8	82,6 ± 8,6	94,5 ± 12,8
≥50.001	5,4	4,9	51,1 ± 5,9	46,1 ± 8,8

Tab.2 Persone cieche per classe d'età e sesso per il periodo 1999-2000.

Età	Per 1000 persone della stessa classe			Valori assoluti (in migliaia)			±errore (in migliaia)		
	M	F	M+F	M	F	M+F	M	F	M+F
0-14	0,4	0,7	0,5	1,7	2,8	4,2	1,1	1,4	1,6
15-44	1,0	1,1	1,1	12,3	13,3	26,9	3,1	3,2	4,2
45-64	2,9	3,1	3,0	20,4	22,6	42,9	4,0	4,2	5,4
65-74	8,3	12,9	10,9	21,5	41,1	63,0	5,8	5,8	6,6
75 e più	37,5	55,0	48,7	58,8	151,3	210,3	11,6	11,6	12,3
<b>Totali</b>	<b>4,2</b>	<b>7,9</b>	<b>6,1</b>	<b>114,8</b>	<b>231,1</b>	<b>348,7</b>	<b>8,9</b>	<b>12,9</b>	<b>16,0</b>

Tab.3 Persone cieche per classe d'età e sesso per il periodo 1994

Età	Per 1000 persone della stessa classe			Valori assoluti (in migliaia)			±errore (in migliaia)		
	M	F	M+F	M	F	M+F	M	F	M+F
0-14	0,3	0,5	0,4	1	2	3	1,6	2,2	2,6
15-24	1,2	0,7	0,9	5	3	8	3,4	2,6	4,2
25-34	2,9	0,3	1,6	12	2	14	5,1	2,2	5,5
35-44	2,1	1,5	1,8	9	6	15	4,5	3,7	5,7
45-54	2,9	2,8	2,8	10	11	21	4,7	4,9	6,7
55-64	9,5	5,4	7,4	30	18	48	8,0	6,2	10,0
65-74	16,3	14,6	15,3	40	48	88	9,1	10,0	13,3
75 E più	58,2	41,1	47,7	72	82	154	12,1	12,9	17,4
<b>Totali</b>	<b>6,5</b>	<b>5,9</b>	<b>6,2</b>	<b>180</b>	<b>171</b>	<b>351</b>	<b>18,8</b>	<b>18,3</b>	<b>25,8</b>

Tab.4 Distribuzione percentuale delle cause di cecità, per sesso e classi di età nel 1999-2000.

Cause della cecità: A - Condizioni precedenti o legate alla nascita; B - Traumi, incidenti; C - Malattie croniche; D - Conseguenza di malattie acute.

Età	Cause della cecità				TOTALE
	A	B	C	D	
	<b>Maschi</b>				
0-14	73,2	-	-	26,8	100
15-44	30,7	24,9	37,1	7,3	100
45-64	8,4	8,3	64,7	18,7	100
65-74	2,9	17,9	60,2	19,0	100
75 e più	1,5	10,5	59,6	28,3	100
<b>Totali</b>	<b>7,4</b>	<b>12,9</b>	<b>57,2</b>	<b>22,5</b>	<b>100</b>
	<b>Femmine</b>				
0-14	52,1	-	-	47,9	100
15-44	58,8	12,1	14,7	14,4	100
45-64	11,6	23,1	40,5	24,7	100
65-74	7,0	5,8	64,8	22,4	100
75 e più	1,0	7,0	69,8	22,1	100
<b>Totali</b>	<b>7,1</b>	<b>8,6</b>	<b>62,1</b>	<b>22,3</b>	<b>100</b>
	<b>Maschi + Femmine</b>				
0-14	60,6	-	-	39,4	100
15-44	45,1	18,4	25,6	10,9	100
45-64	10,1	16,0	52,0	21,9	100
65-74	5,6	9,9	63,2	21,2	100
75 e più	1,2	8,0	67,0	23,8	100
<b>Totali</b>	<b>7,2</b>	<b>10,0</b>	<b>60,4</b>	<b>22,3</b>	<b>100</b>

**Tab.5 Persone cieche di età maggiore o uguale a 6 anni, per sesso e stato civile, per 1000 persone dello stesso sesso e stato civile ed in totale nel 1999-2000**

Stato civile	Per 1000 persone della stessa classe			Totale ciechi ± errore (valori in migliaia)		
	M	F	Totale	M	F	Totale
Celibi/nubili	1,9	4,1	2,9	20 ± 3,6	36 ± 4,9	55 ± 6,1
Coniugati coabitanti con il coniuge	5,2	4,5	4,9	74 ± 7,1	65 ± 6,7	139 ± 9,9
Coniugati non coabitanti con il coniuge	4,5	3,5	4,8	1 ± 0,8	1 ± 0,8	3 ± 1,3
Separati legalmente, divorziati	3,7	2,2	2,8	2 ± 1,1	2 ± 1,1	4 ± 1,6
Vedovi/e	26,1	33,6	32,5	18 ± 3,4	126 ± 9,4	145 ± 10,14
<b>Totale</b>	<b>4,4</b>	<b>8,2</b>	<b>6,4</b>	<b>115 ± 9,0</b>	<b>229 ± 12,8</b>	<b>345 ± 15,9</b>

**Tab.6 Persone cieche di età maggiore o uguale a 6 anni, per sesso e stato civile, per 1000 persone dello stesso sesso e stato civile ed in totale nel 1994.**

Stato civile	Per 1000 persone della stessa classe		Totale ciechi
	M + F		M + F
Celibi/nubili	2,2		50
Coniugati coabitanti con il coniuge	6,6		188
Coniugati non coabitanti con il coniuge	0,9		0,5
Separati legalmente, divorziati	-		-
Vedovi/e	27,3		112
<b>Totale</b>	<b>6,2</b>		<b>352</b>

**Tab.7 Persone cieche di età maggiore o uguale a 6 anni, per classe di età e titolo di studio per 1000 persone della stessa classe di età e con lo stesso titolo di studio e totali, nel 1999-2000**

Titolo di studio	Per 1000 persone della stessa classe				Totale ciechi ± errore (valori in migliaia)			
	6-64	65-74	≥75	Totale	6-64	65-74	≥75	Totale
Laurea	0,6	2,3	38,8	1,9	2±1,1	0	4±1,6	6±1,9
Diploma scuola media superiore	1,1	5,7	34,7	1,9	13±2,9	3±1,3	8±2,2	24±4,0
Licenza scuola media inferiore	1,4	9,2	26,5	2,4	23±3,9	8±2,2	12±2,8	44±5,4
Licenza scuola elementare	2,9	11,5	41,5	11,0	25±4,0	37±5,0	91±7,9	153±10,4
Nessun titolo	2,6	14,4	71,9	20,1	9±2,4	14±3,0	94±8,1	118±9,1
<b>Totale</b>	<b>1,6</b>	<b>10,9</b>	<b>48,7</b>	<b>6,4</b>	<b>72±7,0</b>	<b>63±6,6</b>	<b>210±12,3</b>	<b>345±15,9</b>

**Tab.8 Persone cieche di età maggiore o uguale a 6 anni, per titolo di studio, per 1000 persone con lo stesso titolo di studio, nel 1994 e totali.**

Titolo di studio	Per 1000 persone della stessa classe	Totale ciechi ± errore (valori in migliaia)
Laurea	1,4	15,6±5,8
Diploma scuola media superiore	2,4	26,2±7,5
Licenza scuola media inferiore	2,5	46,4±9,8
Licenza scuola elementare	10,2	152,2±17,3
Nessun titolo	17,1	109,3±14,8
<b>Totale</b>	<b>6,6</b>	<b>352,5±25,8</b>

**Tab. 9 Persone cieche di età maggiore o uguale a 15 anni per condizione e posizione nella professione, per 1000 persone con la stessa posizione nella professione e totali, nel 1999-2000.**

Condizione professionale	Per 1000 persone della stessa classe	Tot. ciechi ± errore (valori in migliaia)
Occupati	0,8	17 ± 0,8
Dirigenti, Imprenditori, Liberi professionisti	0,5	1 ± 0,8
Direttivi, Quadri, Impiegati, Intermedi	1,6	12 ± 2,8
Operai, Apprendisti	0,3	2 ± 1,1
Lavoratori in proprio e Coadiuvanti	0,4	1 ± 0,8
In cerca di nuova occupazione	1,9	3 ± 1,3
In cerca di prima occupazione	0,5	0,9 ± 1,0
Casalinghe	8,8	67 ± 6,8
Studenti	1,1	5 ± 1,8
Ritirati dal lavoro	16,1	172 ± 11,1
Inabili al lavoro	60,8	31 ± 4,5
Altra condizione (a)	39,3	46 ± 5,6

(a) Militari, benestanti, detenuti, ecc.

**Tab. 10 Persone cieche di età maggiore o uguale a 15 anni per condizione e posizione nella professione, per 1000 persone con la stessa posizione nella professione e totali, nel 1994.**

Condizione professionale	Per 1000 persone della stessa classe	Tot. ciechi ± errore (valori in migliaia)
Occupati	1,8	37 ± 8,8
In cerca di occupazione	3,0	9 ± 4,5
In altre condizioni	26,1	26 ± 7,4
Casalinghe	5,2	48 ± 10,0
Studenti	0,9	4 ± 3,0
Inabili al lavoro	57,2	34 ± 8,4
Ritirati dal lavoro	20,3	191 ± 19,3

**Tab. 11 Persone cieche di età maggiore o uguale a 15 anni, occupate per settore di attività, per 1000 persone nello stesso settore e totali, nel 1999-2000.**

Settore di attività economica	Per 1000 persone della stessa classe	Tot. ciechi ± errore (valori in migliaia)
Agricoltura	0,5	1 ± 0,8
Industria	0,5	3 ± 1,3
Commercio	0,3	1 ± 0,8
Trasporti	0,3	0
Intermediazione, noleggio, altre attività professionali	1,3	2 ± 1,1
Pubblica Amministrazione	1,8	9 ± 2,4
Altri servizi	0,5	1 ± 0,8
Totale	0,8	17 ± 3,3

**Tab. 12 Persone cieche di età maggiore o uguale a 15 anni, occupate per settore di attività, per 1000 persone nello stesso settore e totali, nel 1994.**

Settore di attività economica	Per 1000 persone della stessa classe	Tot. ciechi ± errore (valori in migliaia)
Agricoltura	5,5	8 ± 4,2
Industria	1,1	7 ± 4,0
Commercio	2,1	8 ± 4,2
Trasporti	-	-
Credito assicurazioni	-	-
Altri servizi	1,5	8 ± 4,2
Pubblica Amministrazione	3,0	7 ± 4,0
Totale	1,8	37 ± 8,4,28

# Associazione tra Degenerazione Maculare Senile Neovascolare e Iperomocisteinemia

Da *American Journal of Ophthalmology*; vol 137, No 1; January 2004

F. M. Amore

Università degli Studi "La Sapienza" -Roma- Dipartimento di Scienze Oftalmologiche Dir. Prof. C. Balacco Gabrieli

# L'

articolo in questione riguarda uno studio incrociato svolto su pazienti di diverse cliniche oculistiche

di istituti affiliati all'Università di Tel Aviv, Israele.

Lo scopo della ricerca era di dimostrare la relazione che intercorre fra il livello plasmatico di omocisteina e la degenerazione maculare senile (AMD) nella variante essudativa con neovascolarizzazione.

La degenerazione maculare legata all'età infatti rappresenta la prima causa di cecità legale nei paesi occidentali in persone di età superiore ai 60 anni. Come sappiamo essa si presenta in due forme principali:

- atrofica
- essudativa

La forma essudativa neovascolare, meno frequente, è però responsabile di circa l'88% dei casi di cecità attribuibili all'AMD; per tale motivo gli sforzi maggiori della ricerca scientifica in oftalmologia sono rivolti a svelare i meccanismi etiopatogenetici di tale variante. Purtroppo ancora oggi

le cause della AMD rimangono in gran parte sconosciute; sono stati individuati alcuni fattori di rischio quali:

- età
- ereditarietà
- ipertensione sistemica
- ipercolesterolemia
- elevato indice di massa corporea
- fumo

Inoltre sono stati chiamati in causa, per la variante essudativa neovascolare, meccanismi di angiogenesi, emostasi e disfunzione endoteliale supportati dal riscontro di elevati livelli plasmatici del fattore di crescita dell'endotelio vascolare, del fattore di Von Willenbrand e del fibrinogeno; oltre ad una associazione della AMD con l'aterosclerosi.

Partendo da questi dati gli autori di questo studio hanno ipotizzato che l'AMD neovascolare possa essere associata ad elevati livelli di omocisteina nel plasma, fattore di rischio apparentemente indipendente per le malattie da aterosclerosi vascolare, incluse coronaropatie e patologie cerebrovascolari.

Gli alti livelli plasmatici di omocisteina sono tossici per l'endotelio vasco-

lare attraverso il rilascio di radicali liberi, creando una condizione di ipercoagulabilità, e modificando la parete vasale.

Scopo della ricerca, appunto, è stato quello di determinare se l'iperomocisteinemia è coinvolta nella patogenesi dell'AMD.

Sono stati selezionati 59 pazienti con la forma neovascolare di AMD, tutti visitati da un unico specialista retinologo; è stata raccolta la storia clinica completa per ciascun paziente includendo notizie su eventuali patologie quali: diabete, nefropatie, ipertensione arteriosa, storia di angina pectoris, eventi aterotrombotici cardiaci o cerebrali (malattia aterosclerotica cardiovascolare), fumo e uso di farmaci sistemici od oculari. I pazienti sono stati sottoposti ad un accurato esame oculare con biomicroscopia alla lampada a fessura; sono state raccolte delle immagini fotografiche del fondo oculare (retinografia), ed è stata eseguita a tutti una fluorangiografia.

Solo i pazienti nei quali è stata riscontrata una neovascolarizzazione coroideale (CNV) sono rientrati, come detto, nel gruppo di studio.

#### Criteria di esclusione:

##### Sistemici

Malattie renali

Angina instabile recente

Infarto del miocardio o stroke

Anemia

Malattia del collagene

Neoplasie

Terapie supplementari con: polivitaminici; acido folico; vit. B6, B12

##### Oculari

Retinopatia diabetica

Occlusione vascolare retinica

Neurite ottica ischemica anteriore

Tutte condizioni per cui è stata già in precedenza dimostrata un'associazione con iperomocisteinemia.

Sono stati quindi selezionati due gruppi campione adottando gli stessi criteri di esclusione:

1. gruppo di 58 pazienti con AMD atrofica (secca)
2. gruppo controllo di 56 pazienti anziani senza AMD

A tutti questi pazienti sono stati prelevati 3 ml di sangue venoso di cui sono stati dosati i livelli di omocisteina, definendo come *iperomocisteinemia* valori  $\geq 15 \mu\text{mol/l}$ .

E' stata quindi eseguita un'analisi statistica dei risultati ottenuti cercando in questo modo di ricavare delle percentuali di correlazione statisticamente significativi.

I risultati riportati di seguito dicono che:

- Non ci sono differenze statisticamente significative fra i tre gruppi per quanto riguarda

- a) età
- b) percentuale di aterosclerosi cardiovascolare
- c) ipertensione

- Iperomocisteinemia è stata rilevata in

- a) 26 campioni di sangue (44.7%) del gruppo con AMD neovascolare (13 uomini e 13 donne)
- b) 13 campioni di sangue (22.4%) del gruppo con AMD secca (6 uomini e 7 donne)
- c) 12 campioni di sangue (21.4%) del gruppo controllo (6 uomini e 6 donne)

- Non c'è differenza tra AMD secca e gruppo controllo.

Esiste dunque una differenza statisticamente significativa ( $P < 0.001$ ) nei livelli di omocisteina fra i tre gruppi; in particolare tali livelli sono più alti nei pazienti del gruppo con AMD neovascolare rispetto a quelli degli altri due gruppi.

Gli autori del lavoro hanno, inoltre, voluto escludere – tenuto conto dei dimostrati livelli di omocisteina più elevati del normale nell'aterosclerosi- possibili influenze della patologia aterosclerotica cardiovascolare sui livelli di omocisteina nei casi in esame. Essi hanno trovato che né tale affezione, né ipertensione o dia-

bete abbiano effetti sui livelli di omocisteina.

L'associazione tra AMD e aterosclerosi rimane comunque controversa esistendo numerosi studi che dimostrano sia l'una che l'altra ipotesi.

Il lavoro affronta nella discussione alcune delle teorie più suggestive esposte sulla etiopatogenesi della degenerazione maculare, per mettere poi in risalto la scoperta associazione tra AMD e iperomocisteinemia.

L'omocisteina è, infatti, un aminoacido i cui livelli ematici, è stato dimostrato da studi epidemiologici, sono correlati sia all'età che al sesso, con un graduale aumento nei soggetti più anziani. Si definiscono:

- moderatamente elevati valori di  $15-30 \mu\text{mol/l}$
- intermedi valori  $>30$  fino  $100 \mu\text{mol/l}$
- severi valori  $>100 \mu\text{mol/l}$

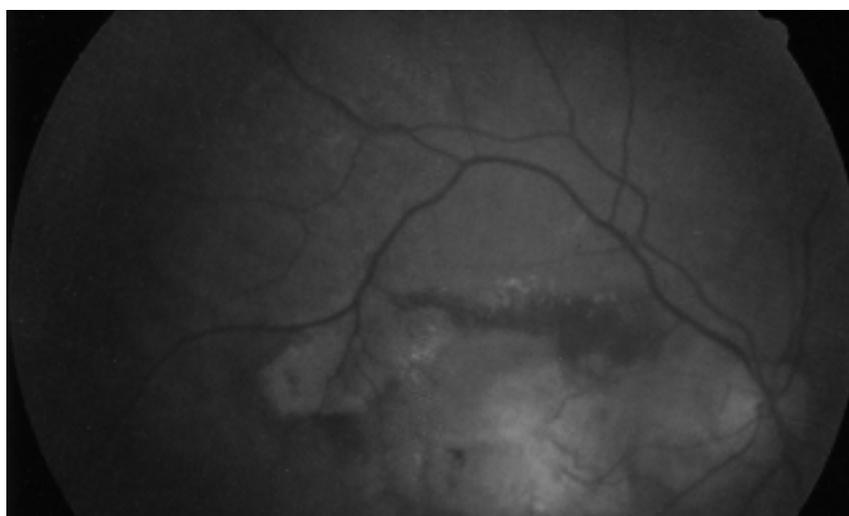
Diversi studi hanno fornito informazioni circa i meccanismi con cui l'omocisteina produca alcuni suoi effetti sul sistema vascolare. Tale aminoacido sembra possedere attività mitogena sulle cellule del muscolo liscio vasale causando un ispessimento della parete arteriolare; sarebbe anche responsabile del rilascio del calcio intracellulare. Secondo altre ipotesi l'omocisteina agirebbe dannosamente attraverso un insulto di tipo ossidativo sulle cellule endoteliali promuovendo il processo ateromasico. In aggiunta l'incremento di tale aminoacido provocherebbe eventi trombotici, agendo anche sui meccanismi dell'emostasi. La tossi-

cità dell'omocisteina sull'endotelio vasale potrebbe, inoltre, spiegare l'associazione con CNV: il danno indotto dall'omocisteina sull'endotelio coriocapillare può indurre un'occlusione vascolare e quindi una neovascolarizzazione.

I livelli di omocisteina dell'adulto sembra siano influenzati da alcuni fattori dietetici; in modo particolare pochi folati e Vit.B12 agirebbero in maniera significativa nell'innalzare il contenuto dell'aminoacido plasmatico, che diminuirebbe solo in soggetti trattati per tale deficit. In uno studio precedente si ricorda l'associazione tra stato dietetico e rischio di sviluppare AMD essudativa; sostengono gli autori del presente lavoro che la condizione di iperomocisteinemia del gruppo con AMD neovascolare potrebbe rappresentare un marker dello stato nutrizionale del soggetto.

Le obiezioni a queste ultime affermazioni, soprattutto se si tiene conto di altri studi condotti in materia di nutrizione, vengono superate dai nostri autori poiché essi individuano nella differente modalità di esecuzione dei prelievi ematici e di selezione dei pazienti l'eliminazione di alcune variabili che possano influenzare i livelli finali di omocisteina nel sangue.

E' chiaro che a supporto dei dati ottenuti da questo studio, in cui si afferma l'associazione fra iperomocisteinemia e AMD neovascolare, saranno necessarie nuove ricerche sull'argomento come si augurano gli stessi autori.



# Traumi oculari nello sport

Da *British Journal Of Ophthalmology* 2003;87:1336-1339

R. Santoro, T. Curto

Università degli Studi "La Sapienza" - Roma - Dipartimento di Scienze Oftalmologiche Dir. Prof. C. Balacco Gabrieli

**I** danni oculari conseguenti a traumi sportivi sono di varia eziologia e molto frequenti in tutto il mondo. L'incidenza e la gravità variano nelle diverse nazioni a seconda dello sport più praticato.

In un recente studio (JA Capao et al. *Br.J.Ophthalmol.*) condotto presso l'ospedale di Porto, il S.Joao Hospital, sono stati osservati e studiati tutti i pazienti che hanno subito traumi oculari durante lo svolgimento di attività sportive per un periodo di circa 10 anni. (dal 1992 al 2002).

Gli sports considerati erano tutti quelli praticati all'interno dei circoli sportivi come il tennis, lo squash, le arti marziali, vari tipi di calcio (a cinque, a 11, indoor, outdoor, ecc).

Lo scopo dello studio era di valutare la gravità delle sequele e individuare quelli maggiormente responsabili di danni oculari.

Circa il 91% dei pazienti risultava di sesso maschile e il campione presentava un'età media di 27 aa. con un range compreso tra i 16 e i 45aa.

La maggior parte dei traumi si era verificata per un contatto accidentale con la palla come nel calcio, nel tennis, nello squash; meno frequentemente durante la pratica del motocross o di arti marziali.

Nessuno dei pazienti indossava protezioni adeguate al momento del trauma.

Al momento del ricovero l'acuità visiva media era di 5/10; il 33% meno aveva 4/10 e un solo caso percezione luce. L'8% dei pazienti presentava un visus inferiore a 2/10 in seguito per lacerazioni corneo-sclerali, emovitreo, gravi contusioni maculari.

Tutti i tessuti oculari potevano venire interessati. Una maggiore fre-

quenza si aveva per lesioni riguardanti il segmento anteriore, la retina e il vitreo. La maggior parte delle diagnosi erano infatti contusioni dell'orbita, abrasioni corneali di vario grado, ipoema, seguiti da emorragie e rotture retiniche e vitreali.

È stato osservato che il 50% dei pazienti con lesioni viteroretiniche (7 su 14) aveva un'acuità visiva di 5/10; la stessa percentuale è stata riscontrata (7 su 10) nei pazienti con lesioni vitreoretiniche che non presentavano ipoema. Non sono state riscontrate associazioni tra l'estensione di ipoema e la presenza di lesioni vitreoretiniche. Nei pazienti senza ipoema solo in due casi sono state evidenziate delle lesioni retiniche periferiche e in un caso lesioni maculari.

Il 37% dei pazienti (9) sono stati sottoposti ad interventi chirurgici. I procedimenti più frequenti erano trattamenti argon laser delle rotture retiniche, seguite poi da eyelid wound. Altre procedure applicate sono state la riparazione di ferite corneo sclerali, facoemulsificazione con impianto di iol in camera posteriore e infine la riparazione di retinal detachment. Nel 20.8% (5) dei pazienti è stata necessaria una ospedalizzazione.

Numerosi casi sono stati classificati come severi spesso anche in condizioni di visus buono. Erano presenti in pazienti con acuità visiva di 5-6/10 rotture retiniche periferiche, o ipoema o altre forme di danno coinvolgenti il polo posteriore.

Per questo motivo di fronte ad ogni trauma oculare sportivo risulta necessario eseguire un esame oftalmoscopico accurato con studio della periferia retinica, gonioscopia, ecografia, ultrabiomicroscopia.

Per prevenire eventuali traumi

sarebbe opportuno l'uso di occhiali protettivi nei soggetti a rischio come in quelli che hanno subito procedure chirurgiche, come il laser ad eccimeri, o nei soggetti portatori di lac.

I materiali usati per costruire tali supporti sono oggi di altissima qualità come il polycarbonato o il trivex, e non impediscono o peggiorano la performance sportiva.

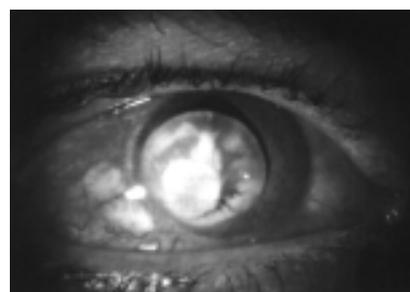
Nello studio sopraindicato sono stati identificati gli sports responsabili di possibili traumi oculari gravi. (calcio, tennis squash arti marziali)

In questo studio sono stati evidenziati gli sports che potrebbero essere responsabili di traumi oculari importanti come gli sport praticati a livello di club (calcio, squash, tennis arti marziali).

Le sequele riportate in seguito a tali traumi hanno un peso importante da un punto di vista sociale, per la sequenza con cui molti di questi sport vengono praticati.

È necessari che gli sportivi, soprattutto a livello agonistico, siano informati della gravità dei rischi che corrono in modo tale da poter prevenire eventuali traumi con le adeguate protezioni.

Bisognerà in futuro applicare nuovi studi per dare informazioni più precise a livello epidemiologico e per affermare con maggiore precisione la reale gravità dei traumi oculari in ambiente sportivo.



# Vizi di refrazione, pressione intraoculare e glaucoma nella popolazione di razza caucasica di Beaver Dam (Wisconsin U.S.A.)

T. Curto, R. Santoro

Università degli Studi "La Sapienza" - Roma - Dipartimento di Scienze Oftalmologiche Dir. Prof. C. Balacco Gabrieli

**L**a relazione esistente tra vizi refrattivi, pressione intraoculare e glaucoma ancora non è ben chiara.

Studi recenti hanno evidenziato che la miopia, soprattutto quella elevata, può considerarsi un fattore di rischio per il glaucoma primario ad angolo aperto, per il glaucoma a bassa pressione e per l'ipertensione oculare; mentre non si è a conoscenza delle reali implicazioni, nella patogenesi del glaucoma, della miopia moderata e dell'ipermetropia.

Ultimamente è stato pubblicato su *Ophthalmology*, ad opera di Tien Yin Wong e coll., un importante lavoro che si proponeva di determinare le reali relazioni esistenti tra i diversi vizi refrattivi e il glaucoma.

Lo studio è stato condotto su 4926 individui di razza caucasica, tra i 43 e gli 86 anni residenti a Beaver Dam (Wisconsin, U.S.A.), dalla primavera del 1987 alla primavera del 1988.

La refrazione è stata valutata attraverso l'autorefrattometria, e definita secondo i seguenti criteri: miopia come equivalente sferico di -1 diottrie o minore, emmetropia tra -0.75 e +0.75 diottrie ed ipermetropia come +1.00 diottria o maggiore.

La pressione intraoculare è stata misurata con il tonometro ad applanazione di Goldmann previa instillazione di una goccia di fluorescina.

Ogni individuo è stato sottoposto a perimetria statica suprathreshold dei 25° centrali (Henson CFS2000), a fotografia del fondo oculare e ad analisi del rapporto cup/disk.

Per definire la presenza di un glau-

coma ad angolo aperto sono stati utilizzati i seguenti criteri:

1. difetti del campo visivo compatibili con glaucoma
2. Rapporto cup/disk di 0,8 o più o una differenza di 0.2 fra i due occhi
3. pressione intraoculare maggiore o uguale a 22 mmHg
4. storia clinica di assunzione di colirici per pregressa chirurgia del glaucoma.

Tutti gli occhi in cui erano presenti i primi due o tre criteri sono stati considerati compatibili con diagnosi di glaucoma.

Tutti i pazienti, in cui fu riscontrata un aumento della pressione intraoculare (3684 individui), sono stati rivalutati a distanza di cinque anni (dal 1993 al 1995) seguendo lo stesso protocollo.

Per tutti gli individui è stata raccolta un'accurata anamnesi con particolare attenzione al livello culturale, alla pressione arteriosa e al diabete. Dall'analisi del campione il 23.9% degli individui è risultato essere miope, il 41.6% ipermetrope ed il restante 34.5% emmetrope. In media la pressione intraoculare è risultata essere più alta nei miopi riscontrando inoltre un'associazione progressiva con l'aumentare della severità della miopia. In generale il glaucoma è più frequente in occhi con una refrazione miopica (2.9%) o ipermetropica (3.7%) che negli occhi emmetropi (2.1%). Dopo aver aggiustato per età e tipo di glaucoma, è emerso che più del 60% degli occhi miopi è a rischio di glaucoma rispetto agli occhi emmetropi.

Gli incrementi dei valori di pressione intraoculare a distanza di cinque anni sono maggiori nei soggetti più

anziani rispetto ai giovani; mentre la miopia non risulta condizionare i cambiamenti di pressione intraoculare nel tempo. Al contrario gli ipermetropi avevano un 40% in più di possibilità di incremento della pressione intraoculare a cinque anni dalla prima misurazione.

Gli autori hanno ipotizzato, che l'associazione fra miopia e glaucoma possa essere riconducibile al fatto che il nervo ottico di un individuo miope è più suscettibile ai danni del glaucoma, per via di un rapporto cup/ disk già alto, che predisporrebbe le fibre nervose a insulti pressori; inoltre alterazioni del connettivo, sarebbero un fattore predisponente aggiuntivo e l'aumento pressorio determinerebbe un'ulteriore sfiancamento antero-posteriore del bulbo, soprattutto negli individui giovani. Gli autori inoltre suppongono che ci possano essere anche degli artefatti dovuti al fatto che alterazioni del campo visivo e modificazioni morfologiche del disco ottico nel miope spesso sono simili a quelle del glaucoma.

L'ipermetropia risulta essere associata, maggiormente a glaucoma ad angolo chiuso: la camera anteriore, più bassa, può predisporre a distanza di cinque anni ad un aumento pressorio.

In conclusione, si può affermare che c'è una stretta associazione fra miopia e glaucoma, come già in altri studi era stato ipotizzato ed emerge un dato nuovo ossia che l'ipermetropia possa essere associata con un rischio a cinque anni di sviluppare ipertono. Questi studi inerenti l'ipermetropia, come consigliano gli autori, necessitano d'ulteriori conferme.

# La riabilitazione visiva dell'ipovedente attraverso il Biofeedback

F. Pacella, P. Turchetti, L. Di Genova, D. Giorgi, C. Balacco Gabrieli  
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Dipartimento di Scienze Oftalmologiche - Servizio di Elettrofisiologia - Direttore C. Balacco Gabrieli

## INTRODUZIONE

Biofeedback (BF) è sinonimo di "retroazione biologica".

Consiste in una tecnica di autoregolazione, utilizzata in medicina e in psicologia, per ottenere il controllo di funzioni di un organo (visivo, tattile) o di reazioni psichiche involontarie, con l'ausilio di sofisticati congegni che rendono percepibili le variazioni delle funzioni stesse.

Questi congegni, attraverso un sistema di rivelazione acustico, visivo o tattile, evidenziano direttamente e fedelmente ogni minima variazione della funzione dell'organo in esame affinché il soggetto sottoposto a trattamento ne possa avere consapevolezza ed esercitare su di essa un controllo volontario.

I campi di applicazione medica nei quali le tecniche di biofeedback

sono maggiormente utilizzate sono la cardiologia <sup>(1,2)</sup>, per la cura delle aritmie cardiache, e la miologia per il controllo del tono muscolare <sup>(3,4)</sup>.

*"Il paziente impara con un opportuno training a modificare volontariamente variazioni della funzione in esame, gradualmente riuscirà a fare a meno della macchina."*

Il biofeedback ha trovato impiego anche nel trattamento di alcuni disturbi neurovegetativi quali le cefalee muscolotensive <sup>(5)</sup>, le emicranie <sup>(6)</sup> e la terapia di alcuni disturbi fobici <sup>(7)</sup>.

Si distinguono due tipi di biofeedback:

il **"diretto"** quando il soggetto viene messo in condizione di apprezzare direttamente le variazioni della funzione dell'organo in esame, ad es. elettromiografo\tono muscolare, quello **"indiretto"** quando il soggetto apprezza le variazioni di una funzione d'organo correlata al fenomeno di cui si desidera il controllo, ad es. umidità della pelle/sudorazione/altezza emotiva.

Il paziente nel trattamento con BF ha un ruolo molto importante; si tratta infatti di un ruolo attivo, un addestramento alla regolazione volontaria della funzione somatica all'origine del problema.

## Impiego del Biofeedback in oftalmologia

Inizialmente la possibilità di controllo volontario dell'accomodazione è stata studiata nei piloti

della NASA, alla fine degli anni 60, negli USA, da parte dello Stanford Research Institute per volontà dell'Ames Research Center.

Il controllo feedback si basava sulla trasformazione del segnale in stimolo sonoro: la variazione refrattiva si traduceva in una modificazione della frequenza del suono riconoscibile dal soggetto.

I risultati, ottenuti nel 1970 da Randle <sup>(8)</sup>, circa la possibilità di apprendere il controllo volontario fine dell'accomodazione sono stati incoraggianti. Simili risultati furono ottenuti da Cornsweet e Crane <sup>(9,10)</sup>.

Attualmente sono disponibili sul mercato, oltre all'Accommodrac, altri apparecchi per il biofeedback visivo: il Visual Training System (VTS) e l'Improved Biofeedback Integrated System (IBIS).

Tutti questi apparati hanno caratteristiche tecniche sovrapponibili per quanto riguarda il meccanismo di biofeedback.

In particolare sono dotati di due sistemi, di cui: il primo rappresentato da un sistema di rilevazione delle variazioni "refrattive" dell'occhio, costituito da un "optometro" a raggi infrarossi e il secondo sistema, invece, di trasformazione del segnale di ritorno in stimolo sonoro o segnale oscilloscopico oppure ancora in un valore numerico dell'intensità variabile del segnale stesso. L'IBIS oltre al BFV di base possiede un sistema per la stimolazione flicker (frequenza critica di fusione) opzionale dell'occhio trattato e/o del controlaterale ed è anche predisposto per il trattamento delle forie e per gli esercizi combinati con l'occhio non trattato che può essere lasciato libero di guardare nell'ambiente.

Una più recente applicazione del



biofeedback in oftalmologia è costituita dall'impiego del Visual Pathfinder che combina la tecnica del BFV con le esperienze acquisite nei test elettrofisologici quali l'Elettroretinogramma (ERG) e il Potenziale Visivo Evocato (PEV) <sup>(11, 12)</sup>.

L'impiego dell'IBIS in ambito oftalmologico si propone con l'obiettivo di migliorare, normalizzare ed incrementare le capacità visive e le abilità collegate, nei pazienti affetti da patologie oculari di varia origine e natura, ametropie e problemi di binocularità.

L'apparato elettrofisiologico utilizzato per Pathfinder ha una duplice funzione:

in primo luogo fornire al medico un mezzo di diagnosi e di controllo per la valutazione oggettiva dei progressi che il paziente raggiunge nel corso del trattamento.

In secondo luogo fornire al paziente, in tempo reale, la giusta informazione per l'apprendimento del controllo volontario della sua risposta corticale retinica agli stimoli ai quali è sottoposto nel corso del trattamento (FB sonora).

Il Pathfinder è, dunque, uno strumento che permette la registrazione delle più piccole variazioni della risposta del sistema visivo alla presentazione di uno stimolo visibile.

In questo caso il biofeedback evidenzia la variazione della risposta corticale e retinica alla stimolazione in tempo reale.

Ciò rivela il grado di efficienza della risposta bioelettrica corticale e retinica che appare allo strumento elettrofisiologico sotto forma di tracce i cui parametri si discostano, in modo diverso e caratteristico per ognuna di loro, da quelli medi calcolati (PEV di riferimento).

Attraverso il Pathfinder è dunque possibile, trasformando la risposta bioelettrica corticale e retinica in segnale sonoro modulabile, valutare in tempo reale il grado di efficienza della stessa e imparare controllarla e migliorarla gradualmente, affrancandosi in maniera progressiva dalla macchina fino a farne a meno.

Nella pratica clinica, tutto questo si

traduce in un incremento delle capacità visive del soggetto sottoposto al trattamento.

Di grande importanza l'incremento che si osserva nei pazienti colpiti da patologie dell'apparato visivo: Degenerazione Maculare Senile, Degenerazione Maculare Miopica, Retinopatia Diabetica, Ambliopia, Glaucoma.

#### MATERIALI E METODI

Sono stati inclusi in questo studio 153 occhi di 90 pazienti (39 femmine e 51 maschi), di età compresa tra i 45 e i 75 anni, affetti da Degenerazione Maculare Senile (DMS) e Degenerazione Maculare Miopica (DMM).

In particolare 114 occhi presentavano una Degenerazione Maculare Senile (età media dei pazienti: 72,6 anni), 39 occhi una Degenerazione Miopica (età media dei pazienti: 58 anni) (Tabella 1).

Il gruppo controllo era costituito da 48 occhi di 34 pazienti (19 femmine e 15 maschi) affetti da Degenerazione Maculare Senile (33 occhi) e Degenerazione Maculare Miopica (15 occhi) (Tabella 2).

**Tabella 1**

PATOLOGIA	DMS	DMM
PAZIENTI	64	26
OCCHI	114	39

**Tabella 2**

PATOLOGIA	DMS	DMM
PAZIENTI	23	11
OCCHI	33	15

Tutti i pazienti, precedentemente al trattamento con BFV, sono stati sottoposti a terapie specifiche per le singole patologie (a terapia medica e parachirurgica nelle degenerazioni maculari, a quella occlusiva nelle ambliopie).

I criteri di inclusione nel presente studio sono stati:

- Riduzione dell'acuità visiva refrattaria ai trattamenti tradizionali e che non variava da almeno un anno.
- Nessuna storia di epilessia.
- Infine, ma non per questo meno

importante, era necessaria la partecipazione attiva del paziente.

Sono stati esclusi dal presente studio tutti i pazienti che non si sono presentati a più di due trattamenti, cioè coloro che non hanno rispettato il protocollo terapeutico.

#### METODICA DI ESECUZIONE DEL BIOFEEDBACK

Durante ciascuna sessione la fotostimolazione all'infrarosso (luce non polarizzata) e anche la stimolazione flicker foveale venivano eseguite in una stanza buia.

L'ibis è composto da un'unità ottica e da un'unità elettronica.

Il paziente veniva invitato ad appoggiarsi sulla mentoniera e l'operatore provvedeva ad allineare la luce infrarossa intermittente sull'occhio del paziente.

Per ciascuna applicazione veniva scelta una frequenza appena inferiore alla frequenza in cui il paziente percepiva la luce come non intermittente (FCF: Frequenza Critica di Fusione).

A questo punto l'operatore utilizzando il joystick, effettuava dei fini movimenti al fine di permettere al paziente di trovare la posizione migliore alla quale il segnale audio raggiungeva il volume più elevato. Conseguentemente il paziente tendendo a mantenere elevato il volume, manteneva elevato anche il livello del feedback.

L'aumento del volume, e quindi del feedback, poteva essere monitorizzato attraverso i dati analogici forniti dall'unità elettronica. Le applicazioni con Ibis sono state eseguite due volte la settimana per un totale di 16 applicazioni. Ciascuna sessione durava 9 minuti per occhio eseguendo una pausa ogni 3 minuti.

Il parametro da noi considerato è stato la variazione dell'acuità visiva (AV) misurata mediante ottotipo posto a 5 metri (Standard Snellen Charts). L'acuità visiva è stata misurata prima di iniziare il trattamento, dopo 8 applicazioni ed alla fine del trattamento.

Durante l'ultima misurazione è stato impiegato un ottotipo luminoso con una differente disposizione delle lettere.

Il gruppo di controllo è stato sottoposto a trattamento placebo eseguito sempre due volte la settimana per un totale di 16 applicazioni. La durata dell'applicazione e la modalità delle pause è stata la stessa rispetto a quella adoperata nel gruppo di studio.

Differentemente, ai pazienti del gruppo placebo veniva chiesto di fissare, per tutta la durata dell'applicazione, la luce rossa collocata sulla superficie dell'occlusore.

La frequenza della luce rossa era regolata in modo tale da essere percepita come una luce fissa.

L'analisi statistica di questi dati è stata eseguita utilizzando il test t di Student.

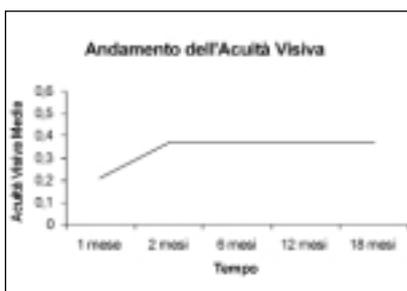
## RISULTATI

Il valore medio dell'acuità visiva era di 0,22 prima del trattamento, di 0,3 dopo 8 applicazioni e di 0,34 al termine delle 16 applicazioni.

L'analisi statistica ha evidenziato nel gruppo di studio un miglioramento significativo dell'acuità visiva rispetto al gruppo di controllo.

La tabella 3 mostra le variazioni del valore medio dell'acuità visiva osservate nel gruppo di studio.

Tabella 3



Acuità visiva media	DMS	DMM
Pre-trattamento	0.15	0.29
Dopo 8 applicazioni	0.22	0.38
Dopo 16 applicazioni	0.25	0.42

Il miglioramento dell'acuità visiva è stato riscontrato in 115/153 occhi (75,16%). Il valore medio dell'acuità visiva iniziale dei pazienti che mostrarono rispondere positivamente

al trattamento era pari a 0,21 e 0,35 al termine. Questo gruppo era composto da 83 occhi (72,17 %) con Degenerazione Maculare Senile e 32 occhi (27,83%) con Degenerazione Maculare Miopica (Tabella 4).

Tabella 4

Risposta al trattamento	DMS	DMM
OCCHI	83	32
%	72,17	27,83

Il valore dell'acuità visiva era stabile a 6 mesi e si è mantenuto tale a 12 e 18 mesi dal termine del trattamento.

Una regressione è stata osservata solo in 6 occhi affetti da Degenerazione Maculare Senile ed è da riferire alla progressione della patologia di base.

Solo in 38 occhi (24,84 %) dei 153 trattati non è stato evidenziato alcun miglioramento dell'acuità visiva a 8 e 16 sessioni con Ibis.

Il valore medio dell'acuità visiva al termine del trattamento era pari a quello iniziale di 0,16.

Nel gruppo controllo nessun paziente ha mostrato un miglioramento dell'acuità visiva (Tabella 5).

Tabella 5

Acuità visiva media	DMS	DMM
Pre-trattamento	0.18	0.25
Dopo 8 applicazioni	0.18	0.25
Dopo 16 applicazioni	0.18	0.25

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Probabilmente più che in ogni altro campo della medicina, la pratica clinica del medico oftalmologo è stata arricchita dall'innovazione tecnologica ed in particolar modo dai recenti progressi avvenuti in campo elettroottico.

Sicuramente l'applicazione del biofeedback in oftalmologia rappresenta un aspetto di questa realtà.

Come è stato già sottolineato, il biofeedback può essere definito come "Una tecnica in grado di incrementare la capacità di un individuo nel controllo volontario di funzioni fisio-

logiche attraverso l'impiego di congegni che rendano percepibili le variazioni della funzione stessa".

Mentre ancora controversi sono i risultati riguardo l'applicazione del biofeedback nel trattamento del blefarospasmo, dello strabismo, del nistagmo, dell'ambliopia, dei vizi di refrazione e dell'ipertono oculare<sup>(13, 14, 15)</sup>.

Interessanti sono i risultati ottenuti da questa tecnica nella riabilitazione visiva dei pazienti affetti da patologie retiniche, in particolar modo patologie maculari e del nervo ottico.

E' noto infatti che la maggior parte delle malattie che coinvolgono la retina ed il nervo ottico determinano una riduzione dell'acuità visiva eventualmente associata alla presenza di deficit campimetrici.

I deficit visivi che ne derivano sono nella gran parte dei casi irreversibili. In ragione di questi limiti terapeutici, con l'intento di poter intervenire per migliorare il discomfort visivo nell'ipovisione, si è andata sviluppando l'applicazione del biofeedback anche in oftalmologia.

In base ai risultati ottenuti in un precedente studio, condotto nella II Divisione del Dipartimento di Scienze Oftalmologiche diretto dal Prof. Corrado Balacco Gabrieli, su un campione limitato di pazienti che presentavano una riduzione dell'acuità visiva sottoposti a riabilitazione con Ibis<sup>(16)</sup>, abbiamo esteso il campo di applicazione in un più ampio gruppo di pazienti.

Il trattamento con il biofeedback nei pazienti con riduzione dell'acuità visiva da degenerazione maculare, nel presente studio, ha evidenziato un significativo miglioramento della funzione visiva in 115 su 153 occhi trattati (75,16%). Il valore medio dell'acuità visiva prima del trattamento era 0,22 e 0,34 al termine delle 16 applicazioni.

In considerazione che le malattie degenerative sono prevalenti nell'età avanzata, sicuramente l'aumento della vita media porterà ad una maggiore diffusione di queste patologie rivestendo una grande rilevanza sociale, si comprende per-

tanto come la riabilitazione visiva di questi pazienti si debba considerare di estrema importanza.

Non è stato ancora esattamente chiarito il meccanismo biologico attraverso il quale il biofeedback determina un miglioramento della funzione visiva nei pazienti ipovedenti, in particolar modo in quelli affetti da degenerazione maculare.

Nei pazienti con degenerazione maculare si determina un'alterazione visiva centrale caratterizzata sia da una riduzione del visus sia dalla presenza di uno scotoma centrale positivo. A questo proposito già nel 1955 Bangarter e Böhme sottolinearono come la perdita della funzione maculare fosse la causa principale della "fissazione eccentrica" <sup>(17)</sup>.

La teoria dello "scotoma" afferma che i pazienti con una perdita centrale del campo visivo tendono a sviluppare un fissazione eccentrica come diretta conseguenza della presenza dello scotoma centrale. In particolare l'occhio fissante eccentricamente utilizza la retina localizzata appena all'esterno dell'area retinica danneggiata.

A questo proposito Cummings e Whittaker affermarono che questa zona retinica può essere considerata come una "pseudo-fovea" o anche definibile come "preferred retinal locus" <sup>(18)</sup>. Generalmente la "pseudo-fovea" è localizzata nell'area retinica immediatamente adiacente a quella danneggiata che a sua volta è responsabile dello scotoma.

E' molto probabile che l'apprendimento dell'uso della fissazione eccentrica sia il meccanismo più plausibile per spiegare il miglioramento visivo riscontrato nei pazienti trattati con biofeedback.

In quanto il paziente con degenerazione maculare impara a percepire lo stimolo visivo non più sulle cellule foveolari danneggiate bensì su quelle sane delle zone adiacenti. Ulteriori studi sono necessari per meglio comprendere i meccanismi psico-fisiologici e quindi clinici che determinano il miglioramento visivo ottenuto attraverso il biofeedback.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lo CR, Johnston DW. Cardiovascular feedback during dynamic exercise. *Psychophysiology*. 1984 Mar;21(2):199-206.
2. Cowan MJ, Kogan H, Burr R, Hendershot S, Buchanan L. Power spectral analysis of heart rate variability after biofeedback training. *J Electrocardiol*. 1990;23 Suppl:85-94.
3. Gerard MJ, Armstrong TJ, Rempel DA, Wooley C. Short terms and long terms of enhanced auditory feedback on typing force, EMG and comfort while typing. *Appl Ergon*. 2002 Mar; 33 (22) : 129-38.
4. Drexler AR, Mur EJ, Gunther VC. Efficacy of an EMG-biofeedback therapy in fibromyalgia patients. A comparative study of patients with and without abnormality in (MMP) psychological scales. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Sep-Oct; 20 (5) : 677-82.
5. Rokicki LA, Houle TT, Dhingra LK, Weinland SR, Urban AM, Bhalla RK. A preliminary analysis of EMG variance as an index of change in EMG biofeedback treatment of tension-type headache. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2003 Sep;28(3):205-15.
6. Andrasik F. Behavioral treatment approaches to chronic headache. *Neurol Sci*. 2003 May;24 Suppl 2:S80-5.
7. Murphy FC, Michael A, Robbins TW, Sahakian BJ. Neuropsychological impairment in patients with major depressive disorder: the effects of feedback on task performance. *Psychol Med*. 2003 Apr;33(3):455-67.
8. Randle RJ. Volitional control of visual accommodation. Advisory group for aerospace research and development. Conference Proceedings 82, Garmisch-Partenkirchen, Germany, 1980.
9. Cornsweet TN, Crane HD. Training the visual accommodation system. *Vision Res*. 1973 Mar;13(3):713-5.
10. Cornsweet TN, Crane HD. Servo-controlled infrared optometer. *J Opt Soc Am*. 1970 Apr;60(4):548-54.
11. Ucles Moreno P.[Workshop on electroretinography and visual evoked potentials] *Rev Neurol*. 2003 Feb 15-28;36(4):391-4. Spanish
12. Fioretto M, Gandolfo E, Burtolo C, Orione C, Fava GP, Calabria G, Zingirian M. Evaluation of amblyopic scotoma by electrophysiological examinations and computerized perimetry. *Eur J Ophthalmol*. 1996 Apr-Jun;6(2):201-7.
13. Rotberg MH. Biofeedback for ophthalmologic disorders. *Surv Ophthalmol*. 1983 May-Jun; 27 (6): 381-6.
14. Rowan GE, Sedlacek K. Biofeedback in the treatment of blepharospasm: A case study. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 1487-1489.
15. Van Brocklin MD, Vasche TR, Hirons RR, Yolton RL. Biofeedback enhanced strabismus therapy. *J Am Optom Assoc* 1981; 52: 731-736.
16. Contestabile MT, Recupero SM, Palladino D, De Santis M, Abdolrahimzadeh S, Suppressa F, Balacco Gabrieli C. A new method of biofeedback in management of low vision. *Eye* 2002; 16, 472-480.
17. Nilsson UL, Frennesson C, Nilsson SE Patients with AMD and a large absolute central scotoma can be trained successfully to use eccentric viewing, as demonstrated in a scanning laser ophthalmoscope. *Vision Res*. 2003 Jul;43(16):1777-87.
18. Whittaker SG, Budd J, Cummings RW Eccentric fixation with macular scotoma. *Inv Ophthalmol Vis Sci*. 1988 ;29, 268-278.

# “Obiettivo Glaucoma”: screening tonometrico sulla città di Caserta

F. Matrisciano, V. Rao, G. Molfino.

A.S.L. CE-1 Regione Campania U.O. Oculistica Ospedale Civile di Maddaloni Dirigente di II livello: Dott. V. Rao.

## INTRODUZIONE

Il glaucoma è una patologia oculare in cui si osserva una sofferenza delle fibre nervose retiniche che, progredendo nel tempo, comporta un'accentuazione dell'escavazione della testa del nervo ottico e una perdita del campo visivo, generalmente correlata ad un aumento della pressione intraoculare.

La prevalenza del glaucoma è di 4-6 volte maggiore nei soggetti di colore rispetto ai bianchi e aumenta linearmente con l'età: tra i bianchi il glaucoma colpisce lo 0,5-1,5 % delle persone al di sotto dei 65 anni e il 2-4 % di quelle oltre i 75 anni.

E' una patologia grave e socialmente rilevante che, evolvendo in maniera lenta e subdola, non trattata, porta alla cecità. Si stima che la metà della popolazione affetta da glaucoma rimarrà priva di una precoce e corretta diagnosi.

## OBIETTIVI

Gli Autori partendo da una loro precedente indagine sulle cause di cecità e di ipovisione nei pazienti sottoposti a visita tra il 1998 e il 2002 presso la Commissione Medi-

ca di I° grado per il riconoscimento della cecità civile del Distretto 25 dell'A.S.L. CE-1 di Caserta, hanno evidenziato la malattia glaucomatosa quale responsabile di circa il 15% di gravi deficit visivi.

Quest'elevata responsabilità del glaucoma come causa di invalidità civile ha indotto l'U.O. di Oculistica dell'Ospedale di Maddaloni, A.S.L. CE-1, in collaborazione con il Lions Club "Caserta Host" e col patrocinio del Comune di Caserta, a realizzare il 10 e 11 maggio 2003 "Obiettivo Glaucoma", allo scopo di effettuare un'indagine di screening sulla popolazione casertana di questa patologia oculare grave e sovente misconosciuta.

## MATERIALI E METODI

L'organizzazione si è avvalsa di

un'unità mobile posta nei due giorni in due principali piazze cittadine: si è preferita una tenda per abbattere le barriere architettoniche e agevolare così, l'accesso ai disabili e agli anziani. A tutti coloro che si sono sottoposti, volontariamente e gratuitamente, all'esame tonometrico è stato chiesto, in anonimato, di compilare un questionario per definire i loro dati anagrafici, le eventuali patologie oculari e sistemiche in anamnesi, l'eventuale familiarità per il glaucoma, la loro conoscenza della malattia glaucomatosa, la data

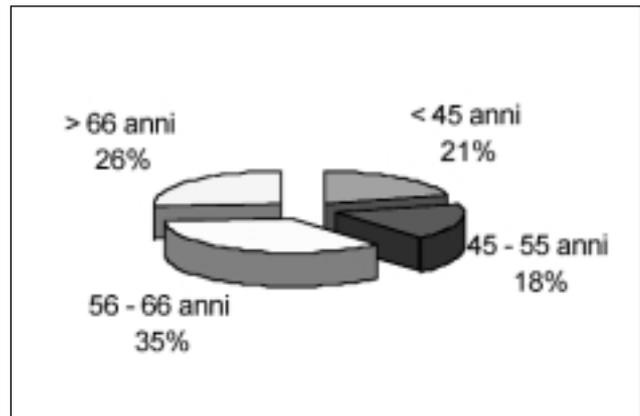


Fig.1 – Suddivisione per età dei soggetti sottoposti allo screening

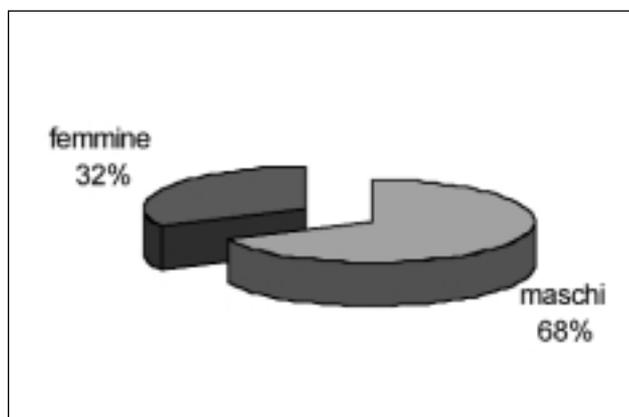


Fig.2 – Suddivisione per sesso dei soggetti sottoposti allo screening

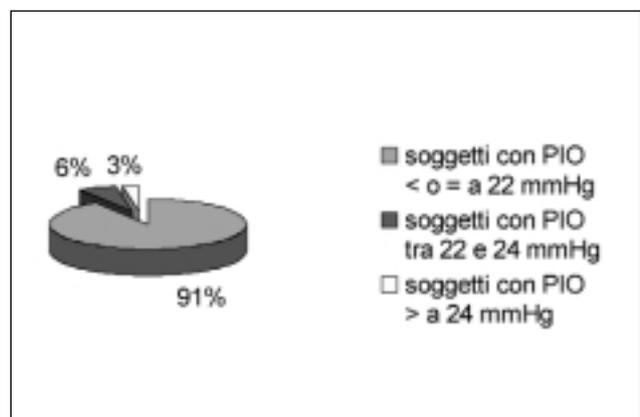


Fig.3 – Screening tonometrico "Obiettivo Glaucoma" - Caserta, 10-11 maggio 2003: risultati su 222 soggetti tonometrati.

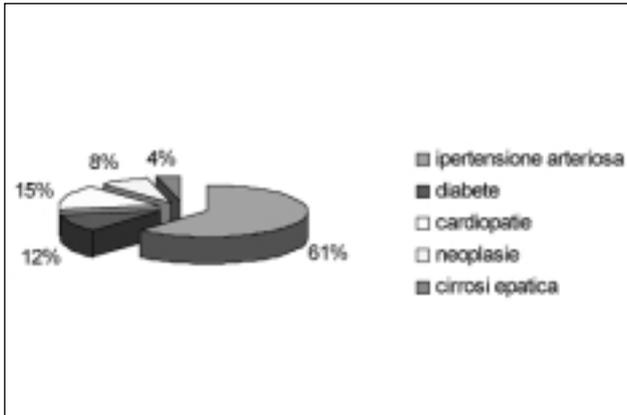


Fig.4 – Patologie sistemiche rilevate nei soggetti con ipertono oculare.

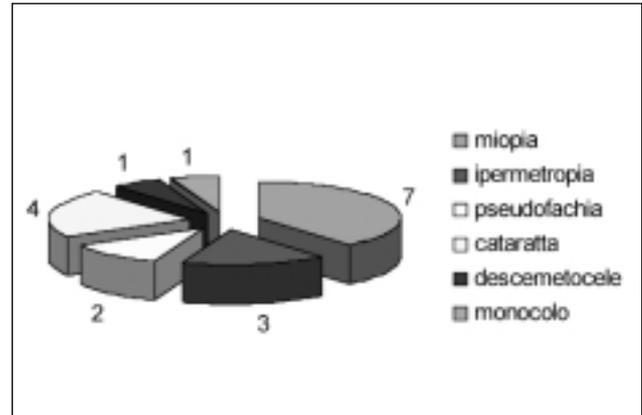


Fig.5 – Vizi di refrazione e patologie oculari nei soggetti con tono = o > a 22 mmHg.

dell'ultima visita oculistica e le eventuali precedenti tonometrie.

Per l'esecuzione dei rilievi della pressione intraoculare (PIO) ci si è avvalsi di due tonometri "no contact" di ultima generazione: il valore della PIO è stato ottenuto dalla media risultante da 3 misurazioni consecutive, per ciascun occhio. A coloro in cui la PIO è risultata superiore a 21 mmHg, è stato consigliato un ulteriore controllo tonometrico, l'esame biomicroscopico del fondo oculare e la perimetria computerizzata.

Allo screening si sono sottoposti 222 persone, di età compresa tra i 25 e gli 84 anni (Fig.1): 150 di sesso maschile (67,6 %) e 72 di sesso femminile (32,4 %) (Fig.2).

**RISULTATI**

Tra i 222 partecipanti allo screening, i soggetti a cui è stato rilevato

un tono oculare nei limiti della norma, minore o uguale a 22 mmHg, sono stati 202, corrispondenti al 91% del campione.

Il 9%, 20 soggetti, presentavano un tono oculare tra 22 e 24 mmHg e in 6 di questi (2,7%) la PIO è risultata superiore ai 24 mmHg (Fig.3).

A tutti i soggetti con ipertono, è stato consigliato di ripetere l'esame e di effettuare tutti gli approfondimenti del caso presso la nostra U.O. di Oculistica dell'A.S.L. CE/1 di Maddaloni.

Dall'anamnesi patologica dei soggetti con ipertono oculare, le malattie sistemiche rilevate sono risultate nel 61 % dei casi ipertensione arteriosa, nel 15 % cardiopatie, nel 12 % diabete, l' 8 % neoplasie e nel 4 % cirrosi epatica (Fig.4).

In questi stessi soggetti il vizio refrattivo prevalente è stata la mio-

pia, con una incidenza superiore al doppio rispetto all'ipermetropia. In 4 di questi l'ipertono si associava a cataratta, in 2 allo stato di pseudofachia, in 1 l'occhio controlaterale era affetto da descemetocoele mentre 1 era monocolo (Fig.5).

Non si è osservata alcuna differenza di sesso nella prevalenza dell'ipertono oculare, in quanto tra i soggetti PIO ≥ a 22 mmHg si è mantenuta pressoché invariata la distribuzione dei sessi presente nel campione sottoposto allo screening (Figg.6-7).

Nel campione sottoposto allo screening, l'età dei soggetti in cui più frequente è stata la prevalenza dell'ipertono è tra i 56 e i 66 anni nella percentuale del 60 %. Oltre i 66 anni la prevalenza è risultata pari al 25 %, al di sotto dei 45 anni pari al 10 % dei casi ed, infine, solo nel 5

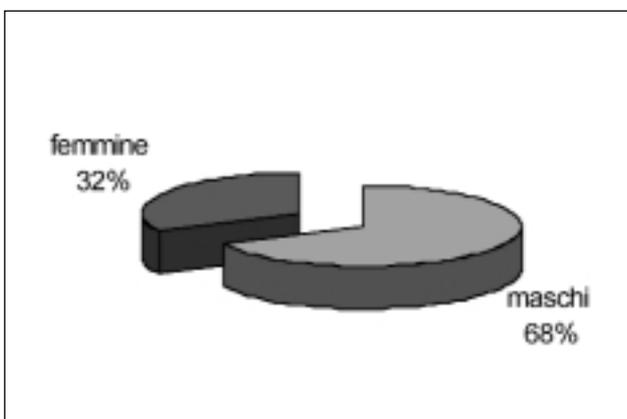


Fig.6 – Suddivisione per sesso dei soggetti sottoposti allo screening

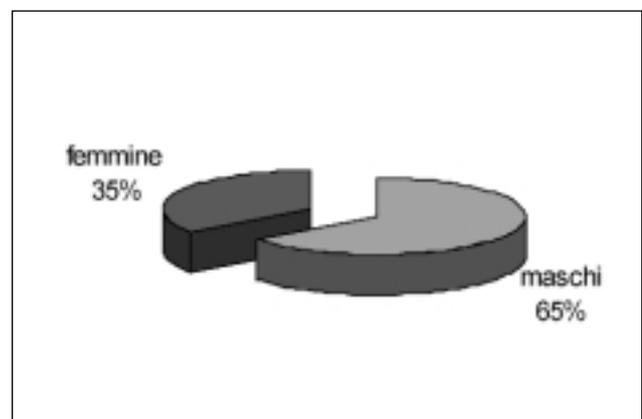


Fig.7 – Suddivisione per sesso dei soggetti con tono = o > a 22 mHg.

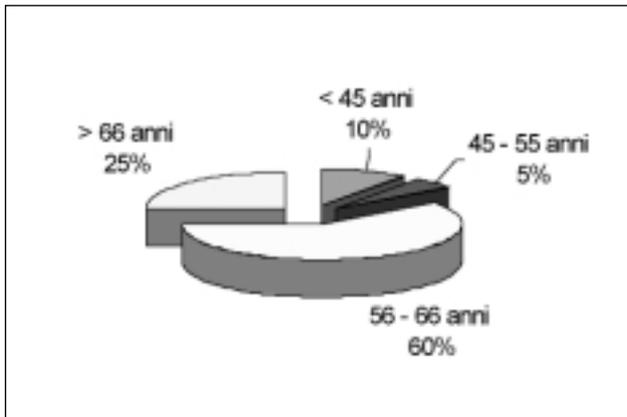


Fig. 8 – Suddivisione per sesso dei soggetti con tono = 0 > a 22 mmHg.

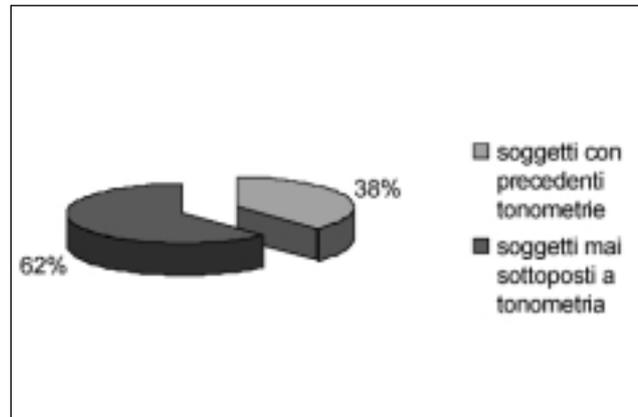


Fig. 9 – Anamnesi di precedenti tonometrie.

% dei casi nell'età compresa tra i 45 e i 55 anni (Fig.8).

Il 62 % delle persone che si sono sottoposte allo screening ha riferito di non aver mai effettuato misurazione del tono oculare (Fig.9).

#### CONSIDERAZIONI

Dall'analisi dei risultati, la prevalenza di valori della PIO francamente patologici (> a 24 mmHg), pari al 2,7 %, è in linea con quella della malattia glaucomatosa nei paesi occidentali.

E' utile mettere in risalto come le persone appartenenti a questo gruppo potrebbero essere già affette da un danno visivo da glaucoma, nella forma propriamente detta di glaucoma cronico semplice e candidate alla cecità, qualora non fossero state mai individuate e sottoposte ad adeguato trattamento.

A conferma di ciò il nostro ultimo grafico evidenzia un'elevata percentuale di casi non precocemente diagnosticati o addirittura di soggetti mai sottoposti a misurazione della PIO (il 62 % del nostro campione). Secondo gli ultimi dati dell'ISTAT (ipotesi centrale) è possibile ipotizzare che nei prossimi 20 anni il numero dei pazienti con glaucoma cronico semplice, per il progressivo invecchiamento della popolazione italiana, subirà un incremento di circa del 25 %. Pertanto, sorge l'esigenza di sviluppare nuove ed accurate strategie di screening per il glaucoma e affidarsi sempre più alla prevenzione. Per questo motivo si invoca l'intervento delle Autorità, la

partecipazione dell'opinione pubblica, la disponibilità di tutti per la formazione di una vera coscienza sociale sulla prevenzione dei danni della malattia glaucomatosa.

#### RIASSUNTO

Gli Autori, mediante uno screening effettuato nella città di Caserta su 222 partecipanti volontari, hanno individuato il 2,7% di casi di ipertono oculare (PIO > 24 mmHg). Queste persone, ignare del valore patologico della loro PIO, potrebbero essere affette da glaucoma, con conseguenti gravi danni visivi se non fossero state invitate a compiere ulteriori indagini cliniche per l'adeguato trattamento.

Gli AA suggeriscono, visto il numero considerevole dei casi non diagnosticati, il bisogno di sviluppare nuove strategie di screening per il glaucoma.

#### SUMMARY

The Authors, with a screening made in the town of Caserta on 222 voluntary participants, have individualized 2,7 % cases of ocular hypertension (PIO > 24 mmHg).

Those unaware persons about their pathological PIO, would be suffering from glaucoma, with consequent heavy damages of vision if they weren't been invited to make clinical exams for adequate therapy.

The AA. advise, after seen a considerable number of undiagnosed cases, to develop new screening's strategies for glaucoma's diagnosis.

#### PAROLE CHIAVE

Screening, ipertono oculare, glaucoma.

#### KEY WORDS

Screening, ocular hypertension, glaucoma.

#### BIBLIOGRAFIA

Klein BEK, Klein R, Sponsel WE, et al. Prevalence of glaucoma: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:1499-1504.

Lundberg L, Wettrell K, Linner E. Ocular hypertension. *Acta Ophthalmol* 1987;65:705-708.

Mukesh B., Mc Carty C., Rait J., Taylor H. Five-years incidence of open angle glaucoma: the visual impairment project. *Ophthalmol* 2002;109:1047-1051.

Podgor MJ, Leske MC, Ederer F. Incidence estimates for lens changes, macular changes, open-angle glaucoma, and diabetic retinopathy. *Am J Epidemiol* 1983;118:206-212.

Power EJ, Wagner JL, Duffy BM. Screening for open-angle glaucoma in the elderly. Washington, DC: Office of Technology Assessment, Congress of the United States, 1988.

Rossetti L, Marchetti I, Orzalesi N, et al. Randomized clinical trials on medical treatment of glaucoma: are they appropriate to guide clinical practice? *Arch Ophthalmol* 1993;111:96-103.

# Eparina. I suoi multiformi ruoli e le sue prospettive nella terapia oftalmologica

N. Pescosolido \*, L. Paffetti\*\*

\* Dipartimento di Scienze dell'Invecchiamento, \*\*Dipartimento di Scienze Oftalmologiche  
Università degli Studi "La Sapienza" - Roma

Gli anticoagulanti sono farmaci che impediscono la coagulazione del sangue. I più importanti agiscono ostacolando l'azione della protrombina (eparina ed eparinoidi).

L'eparina (UHF) è costituita da una catena di unità disaccaridiche di acido D-glucuronico e N-acetil-D-glucosamina unite da legami 1,4 (Hirsch, 1998), (Fig.1).

È un glicosaminoglicano naturale dotato di attività anticoagulante diretta, in quanto, associandosi all'anticoagulante naturale antitrombina, ne potenzia notevolmente l'attività anticoagulante.

Interagisce con un largo spettro di proteine tra cui i fattori di crescita, le proteine della matrice extracellulare e le proteine dei leucociti. Sembra che la capacità dell'eparina di interagire con un numero così vasto di proteine sia dovuto a fenomeni di natura elettrostatica tra i gruppi polianionici delle catene di glicosaminoglicani e le cariche positive

degli aminoacidi delle proteine (Tyrrel et al., 1999).

I principali siti di azione dell'eparina si esplicano a livello dei processi coagulativi, inibendo la proliferazione e modulando il fenomeno infiammatorio.

Il più comune uso terapeutico dell'ultimo secolo dell'eparina è dovuto alla sua attività *anticoagulante e antitrombotica*.

L'attività anticoagulante dell'eparina risiede in un'unica sequenza pentasaccaridica che si lega con alta affinità all'antitrombina III.

L'antitrombina III (AT III) è normalmente coinvolta nell'inattivazione del Fattore X (Xa) necessario negli stadi finali del processo di coagulazione. Una volta assolto il proprio compito i livelli di AT III diminuiscono (Dietrich et al., 1991; Holm et al., 1985).

L'eparina quindi determina una prematura diminuzione dei livelli di AT III attivo bloccando il processo di coagulazione (Fig.2a).

Inoltre, l'eparina potrebbe essere in grado di legare la proteina trombina direttamente o indirettamente attraverso il cofattore antitrombina II con la conseguente capacità di bloccare il processo di coagulazione a diversi livelli (Blaisdell, 1996).

Solo di recente è stata messa in luce l'attività antiproliferativa dell'eparina che si lega, attraverso la sua estremità non riducente, con il fattore di crescita dei fibroblasti (FGF) e il suo recettore FGFR formando complessi ternari stabili (Schlessinger et al., 2000).

I fattori di crescita della famiglia FGF sono coinvolti in una grande varietà di processi come la proliferazione cellulare, il differenziamento, la migrazione cellulare, la morfogenesi e l'angiogenesi. Quattro recettori tirosin-chinasi, FGFR 1-4, mediano la risposta biologica dei fattori FGF. Tali recettori sono costituiti da una regione di legame extracellulare, una porzione transmembrana a sin-

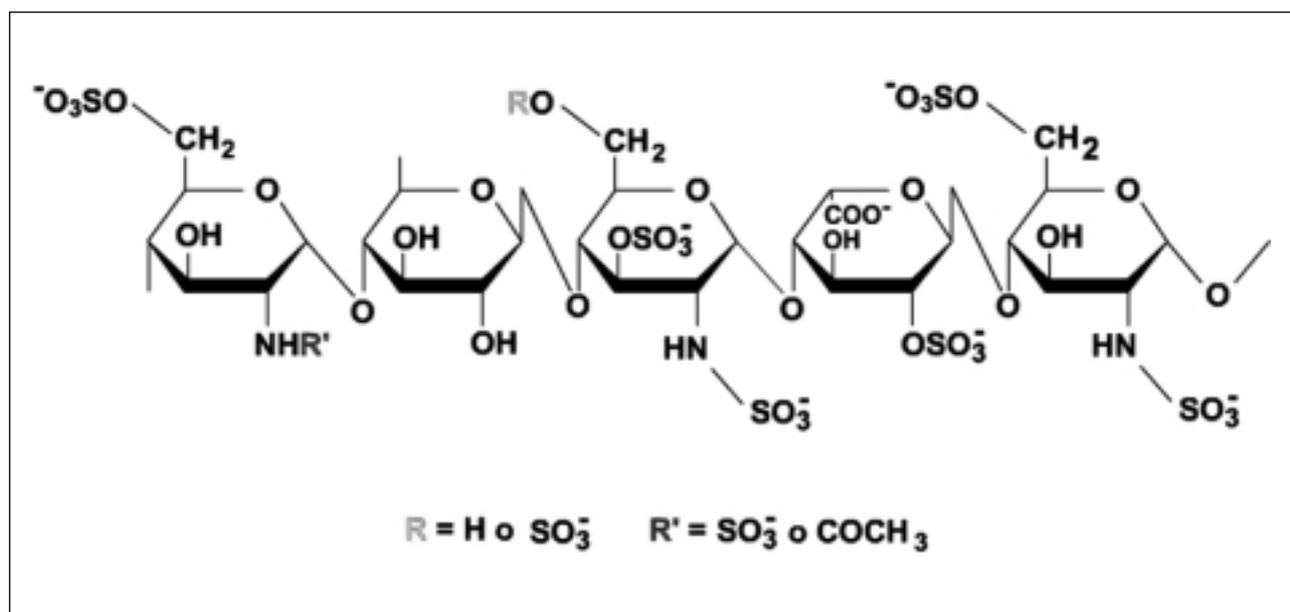


Fig.1 – Eparina: unità disaccaridiche di acido D-glucuronico e N-acetil-D-glucosamina unite da legami 1,4

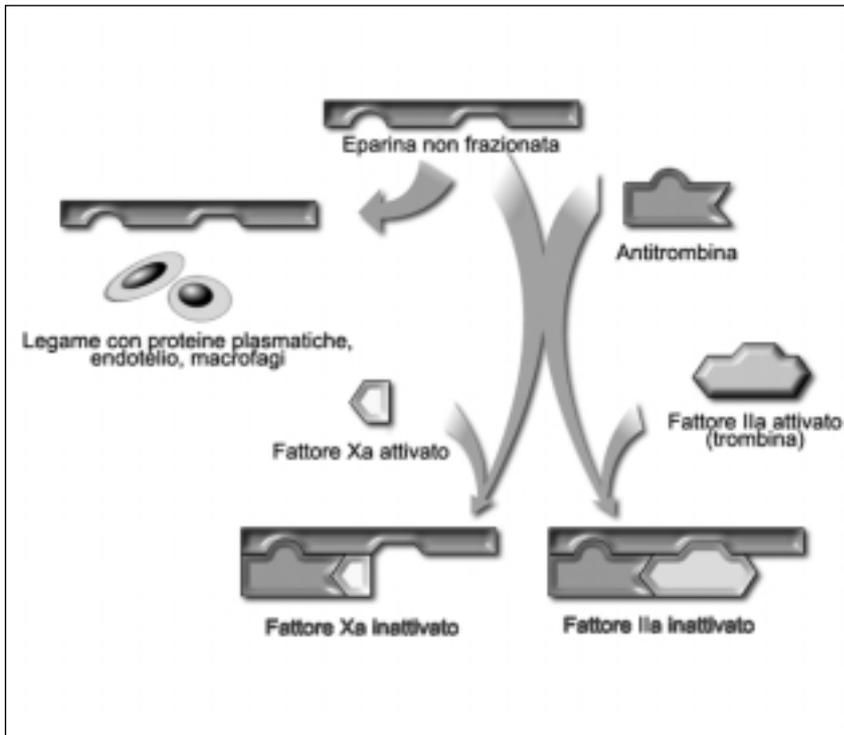


Fig.2 – A : effetto dell'eparina UFH (eparina non frazionata) sui fattori IIa e Xa.

gola elica e una porzione citoplasmatica con attività tirosin-chinasica (Jaye et al., 1992).

Ciascun recettore FGFR riconosce specificatamente un gruppo di fattori FGF innescando un insieme di risposte specifiche per ogni stimolo (Ornitz et al., 1996). La formazione di un complesso stabile con l'eparina determina una drastica diminuzione della biodisponibilità dei fattori di crescita (Eckhardt, 1999).

L'intrappolamento a livello della matrice non permette la formazione del corretto legame FGF/FGFR e impedisce conseguentemente l'attivazione della tirosin-chinasi bloccando le cellule nella fase G1.

Inoltre l'eparina gioca un ruolo chiave nella *modulazione della risposta infiammatoria*.

L'eparina sembra inibire il recettore dell'inositolo 1,4,5-trifosfato del reticolo endoplasmatico bloccando conseguentemente il rilascio del calcio intracellulare, segnale necessario per la degranolazione delle mast-cellule. Un secondo meccanismo proposto nella mediazione della risposta infiammatoria riguarda l'inibizione dell'adesione dei leucociti all'endotelio dei vasi sanguigni (Tyrrel et

al., 1999)

L'eparina si comporta da antagonista dei neutrofili impedendo il reclutamento dei leucociti verso il sito di infiammazione.

*Eparine a basso peso molecolare: LMWH*

Le eparine a basso peso molecolare vengono ottenute per depolimerizzazione chimica o enzimatica dell'eparina convenzionale, che è una miscela eterogenea di polisaccaridi con un peso molecolare medio di 15.000 dalton. Le eparine frazionate, che hanno un peso molecolare compreso tra 4.000 e 6.000 dalton (Barrowcliffe, 1995), inibiscono la trombina (fattore IIa) in misura inferiore alla eparina standard, ma inibiscono il Fattore Xa con la stessa efficacia. Per le eparine a basso peso molecolare, il rapporto tra attività anti Xa e anti-IIa risulta pertanto da 2 a 4 volte più alto di quello della eparina convenzionale. L'inibizione del Fattore Xa sembra essere il determinante maggiore, ma probabilmente non l'unico, della loro attività anticoagulante (Barrowcliffe, 1995; Thomas, 1997).

Nelle Fig. 2A e 2B sono illustrati gli effetti delle LMWH e delle UFH sui Fattori IIa e Xa. Si osserva che entrambi i tipi di eparina inattivano il Fattore Xa attraverso l'interazione con l'antitrombina. A differenza delle



Fig.2 – B: effetto dell'eparina LMWH (eparina a basso peso molecolare, quindi frazionata) sui fattori IIa e Xa

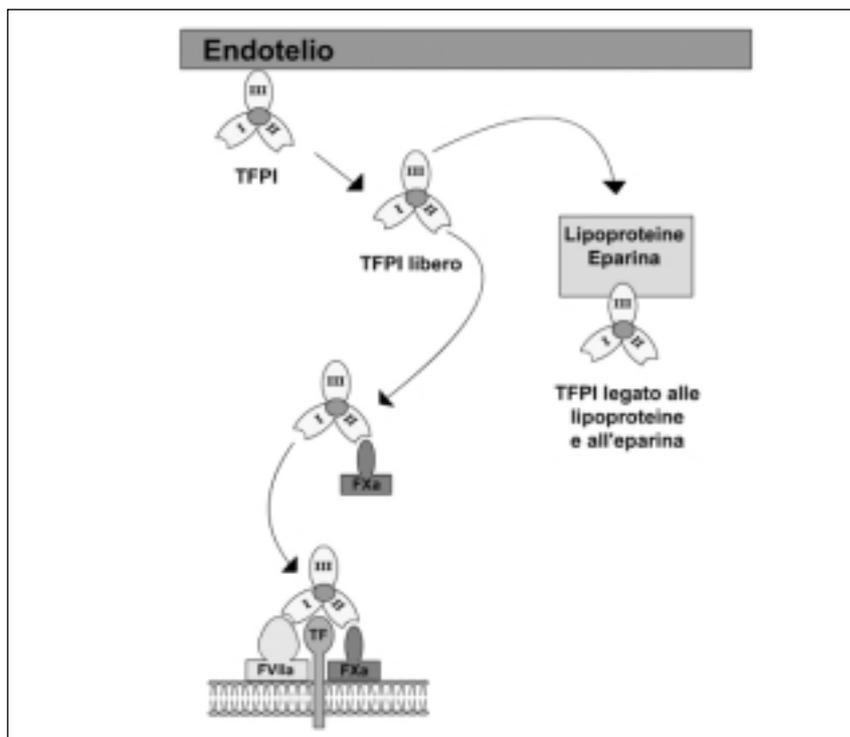


Fig.3 –Funzione dei domini del TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor)

LMWH, le UHF a catena più lunga sono in grado di inattivare il fattore IIa, mediante la formazione di un complesso II ternario.

Circa un terzo delle molecole UFH ed LMWH possiede un unico pentasaccaride che consente loro di legarsi all'AT III e successivamente di inibire i Fattori IIa e Xa.

Comunque le molecole di eparina con almeno 18 unità saccaridiche sono in grado di formare un complesso ternario con l'AT III ed il Fattore IIa (Hirsh, 1998).

Poiché solo circa un terzo delle molecole LMWH è sufficientemente grande per formare questa struttura ternaria, queste molecole hanno meno effetto sul Fattore IIa ma conservano la loro azione anti-Fattore Xa (Thompson-Ford, 1998).

Inoltre, sia le UFH che le LMWH stimolano il rilascio dall'endotelio del TFPI (tissue factor pathway inhibitor). TFPI si combina ed inattiva il Fattore Xa ed il Fattore VIIa ed agisce indipendentemente dal legame pentasaccaridico.

Il legame di tutte le eparine a basso peso molecolare con le proteine plasmatiche e le cellule endoteliali è molto minore di quello dell'eparina

non frazionata, per cui hanno una maggiore biodisponibilità e un'emivita più lunga, che permette una o due somministrazioni giornaliere del farmaco al posto delle tre dell'eparina non frazionata.

Concludendo, le LMWH hanno una maggiore biodisponibilità, una più lunga emivita ed un più prevedibile effetto anticoagulante rispetto all'eparina standard che si traduce in una risposta clinica più stabile.

Queste caratteristiche delle eparine LMWH si traducono in potenziali vantaggi dal punto di vista clinico che sono riassunti nella tabella 1.

#### *Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)*

Il Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) è un inibitore delle serin proteasi, ha un peso molecolare di circa 42 kDa ed è composto da 276 aminoacidi. La struttura completa del gene codificante il TFPI è stata identificata e localizzata sul braccio q del cromosoma 2.

Studi condotti su animali sperimentali (Sandset et al., 1991) hanno mostrato come il TFPI giochi un ruolo fisiologico nel mantenere un equilibrio della coagulazione, iniben-

do in maniera specifica il Tissue Factor (TF), principale attivatore delle reazioni coagulative in vivo (Ten Cate et al., 1993).

Il TFPI lega e inibisce il Fattore Xa con un processo reversibile calcio-indipendente e successivamente, forma un complesso quaternario inibitorio con il Fattore Xa, il Fattore VIIa e il TF con un processo irreversibile che richiede la presenza di calcio (Warn-Cramer et al, 1988).

Il TFPI è costituito da 3 domini di cui il primo inibisce il complesso TF/Fattore VIIa, il secondo inibisce Fattore Xa ed il terzo è coinvolto nel legame alle lipoproteine e alla eparina. Anche la regione C-terminale del TFPI è coinvolta nell'inibizione del Fattore Xa. Infatti, in esperimenti "in vitro" le molecole di TFPI mancanti della regione C-terminale hanno un ridotto effetto anti-Xa ed anticoagulante. Va sottolineato che sia il terzo dominio che la regione C-terminale della molecola del TFPI contribuiscono al binding del TFPI alle lipoproteine e sono necessari per un'inibizione ottimale del Fattore Xa e per il legame del TFPI alle eparine. In particolare, il sito di legame per l'eparina ad alta affinità e il sito di legame per le lipoproteine sono situati nella regione C-terminale della molecola, mentre un sito a

#### POTENZIALI VANTAGGI CLINICI DELLE LMWH

**Pressoché completa biodisponibilità dopo somministrazione sottocutanea**

**Maggiore durata di azione/più persistente effetto anticoagulante**

**Scarso legame con le proteine plasmatiche**

**Prevedibile risposta anticoagulante**

**Minore rischio di piastrinopenia indotta da eparina**

**Minori interazioni con le piastrine con minore rischio emorragico**

**Trattamento domiciliare possibile**

**Assenza di passaggio transplacentare**

**Minore rischi di osteoporosi**

Tab.1 – Potenziali vantaggi clinici dell'eparina a basso peso molecolare.

bassa affinità per l'eparina si trova sul terzo dominio (Fig.3).

In condizioni fisiologiche il TFPI viene sintetizzato dalle cellule endoteliali, del microcircolo ed in piccole quantità dai megacariociti, dai macrofagi e dalle cellule muscolari lisce.

I fibroblasti in vitro esprimono piccole quantità di TFPI, ma la stimolazione delle cellule con siero è in grado di aumentare di circa 6 volte la sua espressione. Esistono dati contrastanti sulla capacità di sintesi di TFPI da parte dei monociti circolanti, mentre è stato dimostrato che i monociti aderenti sono in grado di esprimerne elevate quantità.

Quindi, l'attivazione di cellule come i fibroblasti, monociti e cellule endoteliali, (ad esempio in corso di risposta infiammatoria) può determinare un incremento della sintesi di TFPI. La maggior parte del TFPI (75%) è legata alla superficie delle cellule endoteliali, (probabilmente ai glicosaminoglicani presenti sulla superficie cellulare) mentre solo una piccola, quota circola nel sangue in due forme:

- 1- associato alle lipoproteine (circa 20% del TFPI totale)
- 2- libero (2,5%), cioè non legato alle lipoproteine.

Infine, il TFPI presente nelle piastrine rappresenta il restante 2.5 % del TFPI totale ed è rilasciato in seguito ad una loro attivazione.

In vivo, il TFPI legato alle cellule endoteliali è rilasciato in circolo in seguito a somministrazione di eparina UFH (Sandset et al., 1988) o di eparine LMWH (Bara et al., 1993) Il pool di TFPI rilasciabile dall'eparina è quello legato a glicosaminoglicani caricati negativamente che si trovano sulla superficie luminale delle cellule endoteliali e che viene rilasciato in circolo, in maniera dose-dipendente, dall'eparina iniettata.

Il TFPI rilasciabile dall'eparina è principalmente costituito dalla forma libera, che possiede una più marcata attività inibitoria del Fattore Xa, rispetto a quella delle forme libere e cioè prive della regione C-terminale, che circolano normalmente nel san-

gue.

Quando l'eparina è eliminata dal torrente circolatorio, verosimilmente il TFPI rilasciato è in grado di legarsi nuovamente alle cellule endoteliali, dalle quali è possibile staccarlo mediante una successiva iniezione di eparina (Ariens et al., 1994).

Concludendo, questi nuovi aspetti delle funzioni dell'eparina, quali la funzione antiproliferativa ed antinfiammatoria, possono aprire delle prospettive nella terapia farmacologica oftalmica.

#### BIBLIOGRAFIA

Bara L., Bloch M.F., Zitoun D., Samama M., Collignon F., Frydman A., Uzan A., Bouthier I.: Comparative effects of enoxaparin and unfractionated heparin in healthy volunteers on prothrombin consumption in whole blood during coagulation and release of fissile factor pathway inhibitor. *Thromb. Res.*, 1993; 69: 443-452

Barrowcliffe T.W.: Low molecular weight heparin(s). *Br. J. Haematol.*, 1995; 90: 1-7

Blaisdell F.W.: Heparin - controversies and misconceptions. *Cardio. Vasc. Surg.*, 1996; 6: 691-700

Dietrich W., Spannagl M., Schramm W.: The influence of preoperative anticoagulation on heparin response during cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1991; 102: 505-514

Eckhardt S.G.: Gli inibitori dell'angiogenesi nella terapia antitumorale. *Minuti*, 1999; marzo: 13-25

Jaye M., Schlessinger J., Dionne C.A.: Fibroblast growth factor receptor tyrosine kinase: molecular analysis and signal transduction. *Biochem. Biophys. Acta*, 1992; 1135: 185-199

Hirsh J.: Heparin and low-molecular-weight heparin. *Chest.*, 1998; 114: 489-510

Ornitz D.M., Xu J., Colvin J.S., Me Ewen D.G., MacArthur C.A., Coulier F., Gao G., Goldfarb M.: Receptor

specificity of the fibroblast growth factor family. *J. Biol. Chem.*, 1996; 271: 15292-15297

Sandset P.M., Abildgaard U., Larsen M.L.: Heparin induces release of extrinsic pathway inhibitor (EPI). *Thromb. Haemost.*, 1988; 60: 453-456

Sandset P.M., Warn-Cramer B.J., Rao L.V.M., Maki S.L., Rapaport S.I.: Depletion of extrinsic pathway inhibitor (EPI) sensitizes rabbits to disseminated intravascular coagulation induced with tissue factor. Evidence supporting a physiological role for EPI as a natural anticoagulant. *PTOC Nati. Acad. Sci. USA*, 1991; 88: 708-712

Schlessinger P.H., Gross A., Yin X.M.: Comparison of the ion channel characteristics of proapoptotic Bax and antiapoptotic Bcl-2. *Proc. Nati. Acad. Sci. USA*, 1997; 94: 11357-11362

Ten Cate H., Bauer K.A., Levi M., et al.: The activation of factor Xa and prothrombin by recombinant factor VIIa in vivo is mediated by tissue factor. *J. Clin. Invest.*, 1993; 92: 1207-1212

Thomas D.P.: Does low molecular weight heparin cause less bleeding? *Thromb. Haemost.*, 1997; 78: 1422-1425

Thompson-Ford J.K.: Low-molecular-weight heparin for the treatment of deep vein thrombosis. *Pharmacotherapy*, 1998; 18: 748-758

Tyrrel D.J., Horne A.P., Holme K.R., Preuss J.M., Page C.P.: Heparin in Inflammation: potential therapeutic applications beyond anticoagulation. *Advain. Pharm.*, 1999; 46: 151-208

Warn-Cramer B.J., Rao L.V.M., Maki S.L., Rapaport S.I.: Modification of extrinsic pathway inhibitor (EPI) and factor Xa that affect their ability to interact and to inhibit factor VIIa/tissue factor: evidence for a two-step model of inhibition. *Thromb. Haemost.*, 1988; 60: 453-456

# Le metalloproteasi di matrice nelle patologie e nei processi riparativi dei tessuti oculari

N. Pescosolido \*, M. L. Spezia\*\*, R. Rosa\*\*\*, L. Paffetti\*\*\*

\* Dipartimento di Scienze dell'Invecchiamento, \*\* Farmacista, \*\*\* Dipartimento di Scienze Oftalmologiche  
Università degli Studi "La Sapienza" - Roma

Le MMP (metalloproteasi di matrice) appartengono alla famiglia degli enzimi proteolitici: esse degradano le componenti della matrice extracellulare (ECM) e della membrana basale (Birkedal Hansen, 1988; Woessner, 1991).

Questi enzimi sono importanti per i processi biologici quali la embriogenesi, lo sviluppo ed il processo di riparazione tissutale (Moses et al., 1996; Madlener et al., 1998; Shapiro, 1998).

La sregolazione dell'attività delle MMP è implicata nelle patologie associate ad una incontrollata proteolisi della matrice del tessuto connettivale, come l'artrite, l'oncogenesi, l'ulcerazione tissutale e l'aterosclerosi (Collier et al., 1988; Dollery et al., 1995; Vaalamo et al., 1996; Cawston, 1996).

Questo studio ha lo scopo di puntualizzare il ruolo di questo gruppo di proteasi che rivestono un impor-

tante ruolo in molte patologie e nei processi riparativi oculari.

## 1) METALLOPROTEASI DI MATRICE (MMP)

### Famiglia delle MMP

È costituita da almeno 20 proteasi nell'uomo, ma altre sono in via di identificazione.

Possono essere divise in quattro classi sulla base del substrato preferenziale: collagenasi, gelatinasi, stromalisine e MMP di membrana, dette MT-MMP (Tab. 1) (Johnson et al., 1998; Massova et al., 1998).

Le MMP mostrano caratteristiche in comune come indicato di seguito:

- 1) sono proteasi che degradano almeno una delle componenti della matrice extracellulare (ECM);
- 2) le sequenze del cDNA sono omologhe a quella della collagenasi;
- 3) il meccanismo catalitico dell'enzima è governato dalla presenza di un

atomo di zinco nel dominio attivo; 4) sono prodotte in forma latente; 5) vengono inibite dal loro specifico inibitore (inibitori tissutali delle MMP o TIMP).

### Collagenasi

Le collagenasi degradano specificamente il collagene del tessuto connettivo, principalmente il collagene I, II, III, attraverso lo srotolamento della fibra elicoidale; ciò determina la denaturazione a forma gelatinosa, che rappresenta il substrato di altre MMP e proteasi (taglio enzimatico),(Fig.1).

### Gelatinasi

Le gelatinasi, anche conosciute come collagenasi di tipo IV, degradano la membrana basale e mostrano una alta attività enzimatica nei confronti del collagene denaturato (prodotto dalle collagenasi I, II, III),(Fig.1).

### Stromalisine

Le stromelisine sono in grado di degradare le componenti della ECM (Matrice extracellulare) come la fibronectina, i proteoglicani, la lamina ed il collagene di tipo IV della membrana basale (Baramova e Foidart, 1995; Kerr et al., 1988), (Fig.1).

### MT-MMP

Le MT-MMP differiscono in quanto hanno un ulteriore sito attivo transmembranario ed una coda citoplasmatica di 25 a.a. che ancora l'enzima al lato extracellulare della membrana cellulare. Inoltre, esse mostrano un unico sito di riconoscimento per la furina (una proteasi legata all'apparato di Golgi), nella zona propeptidica, importante per l'attivazione intracellulare della furina stessa, (Fig.1).

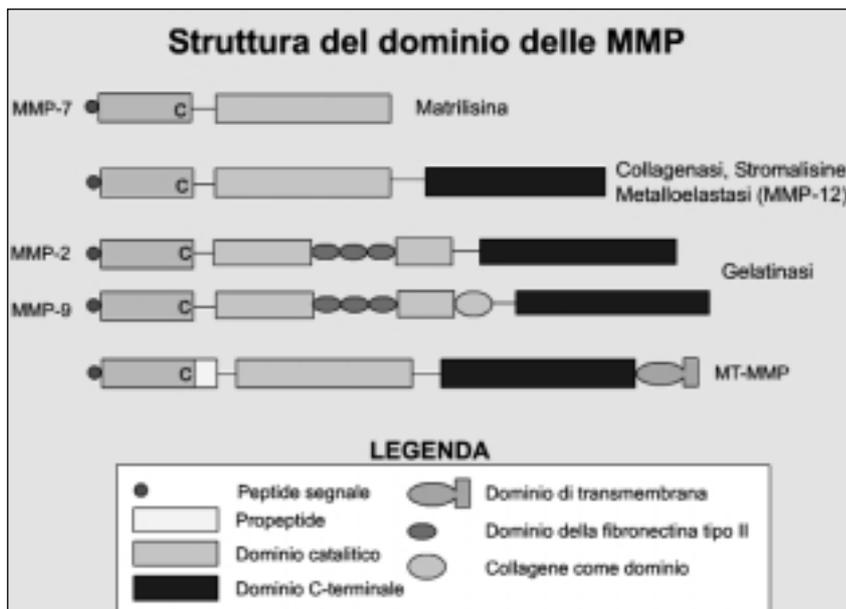


Fig.1: Struttura cellulare dei domini attivi delle MMP. La pro-MMP può essere attivata dalle proteasi e da composti non proteolitici

Altre

Due MMP umane, recentemente clonate, la MMP-19 (RASI-1) e la MMP-20 (enamelinina) possiedono strutture chimiche differenti e preferenza di substrato (Pendas et al., 1997).

La MMP-19 può rivestire un ruolo nella degradazione della membrana basale (Stracke et al., 2000) e nell'angiogenesi (Kolb et al., 1997; 1999); per questa MMP si suggerisce l'associazione al processo patologico di distruzione del tessuto adeso e forse anche in altri disordini autoimmunitari (Sedlacek et al., 1998; Kolb et al., 1999),(Fig.1).

### Regolazione dell'attività delle MMP

Le MMP sono presenti nel tessuto normale in concentrazioni molto basse.

Il loro rilascio è regolato ad alto livello dalla via trascrizionale oppure attivato durante il processo infiammatorio e di rimodellamento in risposta alle citochine, ormoni, fattori di crescita e fattori oncogeni.

L'attività delle MMP è strettamente regolata al fine di evitare una incontrollata ed eccessiva distruzione dei tessuti.

La regolazione può avvenire ad entrambi i livelli, trascrizionale e post-trascrizionale, attraverso il controllo dell'attivazione del proenzima (Kleiner et al., 1993; Bode et al.,

1999; Woessner, 1999) e dell'inibizione dell'enzima attivo operata dagli inibitori specifici di tessuto, i TIMP.

### Regolazione trascrizionale

In molti tipi di cellule, le MMP non vengono prodotte quali comuni costituenti del bagaglio cellulare: fanno eccezione le MMP-8 e MMP-9 che, invece, sono immagazzinate nei granuli secretori dei neutrofili e degli eosinofili (Kahari et al., 1999).

La produzione genetica della MMP sembra coinvolgere la via del terzo messaggero intracellulare con le proteine pro-oncogene C-Fos e C-Jun che rivestono il ruolo centrale. Queste proteine sono fattori di trascrizione e sono in grado di formare un complesso, il quale complesso lega il TRE (TPA-responsive element) oppure l'AP-1 (attivatore di proteina-1) al sito di legame, che è presente nei geni umani delle stromalisine e delle collagenasi (Buttice et al., 1991; Edwards et al., 1992; Tremble et al., 1995; White e Brinckerhoff, 1995),(Fig.2).

Le proteine C-Fos e C-Jun possono essere indotte dai fattori di crescita, inclusi il fattore di crescita dei fibroblasti basico, il fattore di crescita derivato dalle piastrine, il fattore di crescita epidermoidale (Scharffetter et al., 1991; Curran e Franza, 1988; Kerr et al., 1988; Brenner et al.,

1989); i glucocorticoidi hanno mostrato la capacità di una regolazione in senso negativo della produzione genetica delle MMP.

### Regolazione pro-enzimatica

Le MMP sono sintetizzate come Pre-Pro-Enzimi e vengono secrete dalle cellule come Pro-Enzimi.

La trasformazione ad enzima attivo è uno step aggiuntivo al quale l'attività delle MMP viene regolata.

Ci sono tre meccanismi attraverso i quali ciò può avvenire: attivazione step-wise, attivazione sulla superficie cellulare operata da un'altra MMP ed attivazione intracellulare.

### Attivazione step-wise

La PRO-MMP può essere attivata da diversi agenti intermedi, quali le proteasi come la plasmina, che è fisiologicamente presente, ma anche da reagenti chimici come i composti del mercurio, l'urea ed il glutatone ossidato (Smine e Plantner, 1997; Okada et al., 1988), (Fig.3)

### Attivazione sulla superficie cellulare operata da un'altra MMP

La MT-MMP-1 (MMP-4) forma un complesso con il TIMP-2 e questo complesso attiva successivamente la Pro-MMP-2 (Murphy et al., 1994; Strongin et al., 1995; Sang et al., 1996).

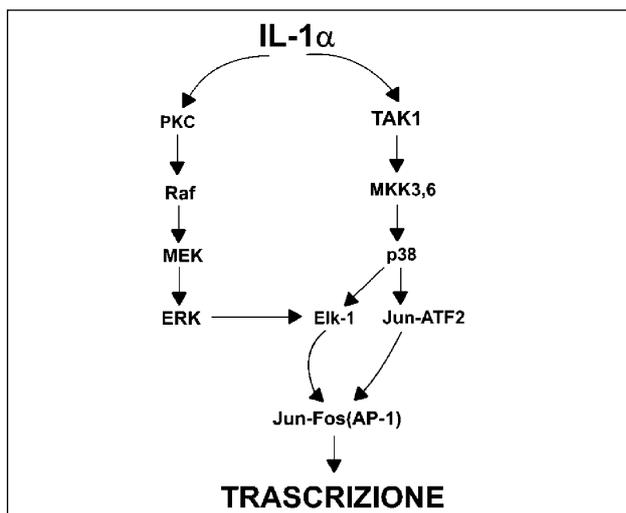


Fig.2: La produzione genetica delle MMP sembra coinvolgere la via del terzo messaggero intracellulare con le proteine pro-oncogene C-Fos e C-Jun che rivestono il ruolo centrale. Queste proteine sono fattori di trascrizione

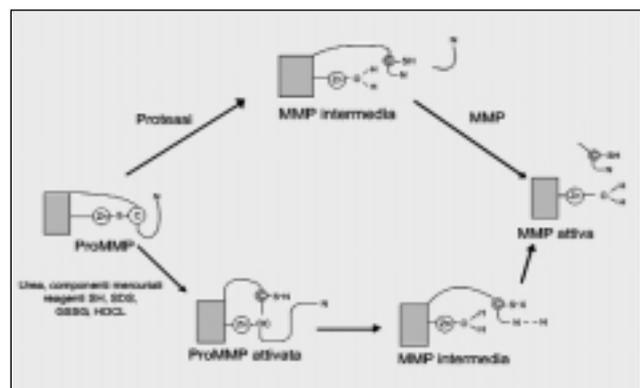


Fig.3: L'attivazione operata dalle proteasi comporta il taglio di un sito-target prossimo all'N-terminale della proteina. Si forma così una struttura intermedia che mostra un secondo sito esposto: questo viene tagliato a sua volta per liberare la MMP attiva.

L'attivazione dovuta da diversi composti produce una forma attivata del proenzima, che è poi convertito nella forma intermedia. L'enzima attivo è ottenuto attraverso lo stesso meccanismo proteolitico

La MMP-13 attiva la Pro-MMP-9 (Ogata et al., 1992) e la MMP-3 lega il complesso pro-MMP-9/TIMP-1 per formare l'enzima attivo (Itoh e Nagase, 1995).

#### *Attivazione intracellulare*

La MMP-11 contiene 10 ulteriori aminoacidi nel polipeptide finale; è attivata dalla proteasi associata all'apparato di Golgi, la furina e secreta come enzima attivo (Pei e Weiss, 1995). Questo sito di legame per la furina è presente anche nelle MT-MMP.

#### **Inibizione operata dai TIMP**

La famiglia dei TIMP consiste di 4 isomeri, TIMP-1, -2, -3 e -4 (Stetler-Stevenson et al., 1989; Apte et al., 1995; Greene et al., 1996).

I TIMP hanno un ruolo chiave nel mantenere l'equilibrio tra la deposizione della matrice extracellulare e la sua degradazione, legando le MMP e regolando così la loro attività.

I TIMP hanno 2 siti di legame: uno è responsabile dell'inibizione della MMP, l'altra lega la pro-MMP.

Ogni TIMP è in grado di inibire molte MMP.

Ci sono delle differenti proprietà inibitorie tra i vari TIMP; il TIMP-1 inibisce la MT1-MMP (MMP-14) (Will et al., 1996; Hernandez Barrantes et al., 2000).

Tre MT-MMP, la MT1-MMP (Sato et al., 1996), la MT2-MMP (Butler et al., 1997) e la MT3-MMP (Takino et al., 1995), sono in grado di attivare la pro-MMP-2, ma questo effetto è molto più veloce in presenza di TIMP-2.

I TIMP possiedono molte funzioni biologiche (Gomez et al., 1997; Cawston, 1998) (Tab. 2).

#### **2) LE MMP ED I PROCESSI DI RIPARAZIONE TISSUTALE**

Le MMP hanno un ruolo importante nella biologia della cellula: sottintendono a molti processi fisiologici e la loro funzione, in presenza di patologie, può rappresentarsi come la perdita del meccanismo di regolazione che conduce ad un aumento della distruzione del tessuto o della formazione (es.: artrite reumatoide= distruzione; fibrosi= formazione), (Tab. 3).

#### **Le fasi del processo di riparazione tissutale**

La risposta all'insulto è composta da: infiammazione, riepitelizzazione, angiogenesi, formazione di tessuto di granulazione e deposizione della matrice; queste fasi sono mediate da diversi tipi di cellule (fibroblasti, cellule infiammatorie ed endoteliali), le cui attività sono influenzate da interazioni cellula-cellula e cellula-matrice in un modo che è regolato sia dallo spazio che dal tempo (Gailit e Clark, 1994; Clark et al., 1996).

Le MMP sono importanti mediatori delle attività proteolitiche durante la riparazione tissutale, con livelli multipli di regolazione.

La sequenza degli eventi che occorrono in risposta ad un danno può essere divisa in 3 fasi principali: infiammatoria, proliferativa e di rimodellamento.

#### *Fase infiammatoria*

La fase infiammatoria è caratterizzata dall'afflusso dei neutrofili e dei monociti sul sito leso.

Le reazioni locali immediate includono il rilascio di fattori tissutali e chemiotassi dai tessuti danneggiati. I vasi lesionati inducono stasi venosa. Nel plasma compaiono, in fase acuta, oltre alla fibrina ed al fluido della lesione, anche alti livelli di MMP-9.

Le piastrine ed i leucociti sono rapidamente attivati e si instaura un flusso sanguigno non laminare (clotting). La fibrina fornisce l'intelaiatura alle molecole di matrice, sulla quale si instaura la migrazione cellulare.

Il reclutamento dei neutrofili si verifica in poche ore dall'insulto ed i linfociti ed i macrofagi seguono subito dopo.

A questo punto, la MMP-9, immagazzinata nei granuli dei macrofagi e dei neutrofili, viene rilasciata nel microambiente (Kjeldsen et al., 1994).

#### *Fase proliferativa*

La fase proliferativa consiste in: riepitelizzazione, aumento della popolazione dei fibroblasti, angiogenesi e formazione del tessuto di granulazione.

Nel sito leso vengono prodotte in

larga quantità la MMP-1, MMP-3 e la MMP-9.

La distribuzione spaziale della produzione di MMP al sito leso suggerisce che c'è uno specifico rilascio di MMP in risposta al contatto distinto cellula-matrice (Saarialho-Kere et al., 1994). C'è inoltre differenza nell'espressione delle MMP tra lesioni croniche e acute: le lesioni croniche mostrano alti livelli di MMP e bassi livelli di TIMP, (Wysocki et al., 1993; Bullen et al., 1995; Vaalamo et al., 1996); ciò suggerisce che l'eccessiva produzione di MMP potrebbe prevenire la condizione di riparazione.

#### *Fase di rimodellamento*

Il rimodellamento si verifica durante la fase finale e può continuare per mesi fino a quando la ECM (matrice extracellulare) è stata sintetizzata ex novo, depositata, contratta e rimodellata definitivamente.

Il fibroblasto è la cellula chiave in questa fase: esso migra verso il sito leso, che è sottoposto all'attivazione degli enzimi proteolitici e dei componenti del sistema costituito dall'attivatore del plasminogeno (PA)/plasmina e le MMP.

Le MMP facilitano la migrazione dei fibroblasti attraverso la ECM che li circonda ed il letto della lesione (Pilcher et al., 1999).

Il taglio di una subunità specifica di laminina 5 da parte della MMP-2 espone un sito pro-migratorio sulla laminina 5 (Pilcher et al., 1999).

Inoltre, il taglio, operato dalla MMP, del collagene I è strettamente correlato alla motilità cellulare attraverso le interazioni cellula-matrice.

Queste interazioni sono spesso mediate dalle integrine, come la  $\alpha 2 \beta 1$ , che è il maggior recettore di superficie per il collagene I.

Le cellule sono incapaci di aderire ai frammenti di collagene prodotti dalla collagenasi, assicurando così una motilità continua sul sito leso (Mesent et al., 1998).

Dopo questa esposizione, avremo modo di descrivere in specifico in successivi lavori il ruolo di queste MMP nelle patologie e nei processi riparativi delle strutture oculari.

MEMBRI DELLE FAMIGLIE DELLE MMP UMANE			
Numero MMP	Enzima	Massa molecolare Latente (attiva)-KDa	Substrati preferenziali
<i>Collagenasi</i> MMP-1	Collagenasi interstiziale	55 (43)	Collagene I,II,III,VII,X ProMMP-2,ProMMP-9
MMP-8	Collagenasi neutrofila	75 (58)	Collagene I,II,III, Core proteoglicano (PCP)
MMP-13	Collagenasi-3	65 (55)	Collagene I,II,III,IV, Gelatina, Fibronectina
<i>Gelatinasi</i> MMP-2	Gelatinasi A	72 (66)	Gelatina,Collagene IV,V,VII,XI, Fibronectina,Elastina, ProMMP-9
MMP-9	Gelatinasi B	92 (86)	Gelatina,Collagene IV,V, Fibronectina,Elastina
<i>Stromalisine</i> MMP-3	Stromalisina-1	57 (46)	ProMMP-1,-7,-8,-9,-13, PCP, Laminina,Fibronectina
MMP-10	Stromalisina-2	57 (46)	Similari alla stromalisina-1
MMP-11	Stromalisina-3	51 (44)	Inibitori delle $\alpha$ 1 proteinasi
<i>MT- MMP</i> MMP-14	MT1-MMP	64 (54)	ProMMP-2,-13, Collageni, Fibronectina, PCP
MMP-15	MT2-MMP	72 (61)	Similari alle MT1-MMP
MMP-16	MT3-MMP	66 (55)	ProMMP-2
MMP-17	MT4-MMP	64 (54)	ProMMP-2
MMP-23	CA-MMP	56 (46)	Substrato sconosciuto ma espresso nel testicolo,prostata e ovaio
MMP-24	MT5-MMP	63(62)	ProMMP-2
MMP-25	MT6-MMP		Progelatinasi A
<i>Altre</i> MMP-7	Matrilisina	28 (20)	Collagene IV, PCP, Elastina, Fibronectina, Gelatina
MMP-26	Matrilisina-2	28 (19)	Progelatinasi B, Gelatina, Collagene IV, Fibronectina, Fibrinogeno
MMP-12	Metalloelastasi macrofagica	54 (45)	Elastina
MMP-19	RASI-1	30 (20)	Fibronectina,Laminina, Collagene IV, Nidogeno
MMP-20	Enamelisina	54 (42)	Amelogenina
MMP-28	Epilisina	58 (55)	Amelogenina, Aggrecano

Tab. 1: Elenco delle MMP umane

<b>FUNZIONE BIOLOGICA DEI TIMP</b>		
<b>TIMP</b>	<b>Massa molecolare (kDa)</b>	<b>Funzione biologica</b>
<b>TIMP-1</b>	<b>28.5</b>	<b>Inibitore delle MMP da legame al sito attivato</b>  <b>Rimodellazione tissutale, Costituzione testicolare e Steroidogenesi, Ovulazione</b>
<b>TIMP-2</b>	<b>21.0</b>	<b>Riduzione dell'invasione e metastasi di qualche linea cellulare tumorale</b>
<b>TIMP-3</b>	<b>21.0</b>	<b>Inibitore dell'angiogenesi</b>
<b>TIMP-4</b>	<b>22.0</b>	<b>Indicatore di prognosi avversa nel linfoma di non Hodgkin, Promotore dell'attività di crescita nelle cellule in vitro, Inibitore dell'enzima di conversione del TNF-<math>\alpha</math>, Prevenzione dell'apoptosi</b>

Tab. 2: Funzioni biologiche dei TIMP

<b>MMP NEI PROCESSI FISIOLGICI E PATOLOGICI</b>	
<b>PROCESSI FISIOLGICI</b>	<b>PROCESSI PATOLOGICI</b>
<b>Migrazione cellulare</b>	<b>Metastasi ed invasione tumorale</b>
<b>Morfogenesi</b>	<b>Neovascolarizzazione (PDR)</b>
<b>Embriogenesi</b>	<b>Periodontiasi</b>
<b>Angiogenesi</b>	<b>Disordini fibrotici cronici (fibrosi biliare, patologie interstiziali polmonari, sclerodermia), Proliferazione vitreo-retinica</b>
<b>Infiammazione</b>	
<b>Riparazione tissutale</b>	<b>Artrite reumatoide</b>
<b>Riassorbimento osseo</b>	<b>Autoimmunità (per generazione di antigeni)</b>
<b>Risposta immunologica</b>	<b>Allergia</b>

Tab. 3: Processi fisiologici e patologici sostenuti dalle MMP

## BIBLIOGRAFIA

- Apte S.S., Olsen B.R., Murphy G.: The gene structure of tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-3 and its inhibitory activities define the distinct TIMP gene family. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 14313-14318
- Baramova E., Foidart J.M.: Matrix metalloproteinase family. *Cell Biol. Int.*, 1995; 19: 239-242
- Birkedal Hansen H.: From tadpole collagenase to a family of matrix metalloproteinases. *J. Oral. Pathol.*, 1988; 17: 445-451
- Bode W., Fernandez-Catalan C., Grams F., et al.: Insights into MMP-TIMP interactions. *Annu. N.Y. Acad Sci.*, 1999; 878: 73-91
- Brenner D.A., Ohara M., Angel P. et al.: Prolonged activation of jun and collagenase genes by tumour necrosis factor- $\alpha$ . *Nature*, 1989; 3: 337-661
- Buttice G., Quinones S., Kurkinen M.: The AP-1 site is required for basal expression but is not necessary for TPA-response of the human stromelysin gene. *Nucleic Acids Res.*, 1991; 19: 3723-3731
- Bullen E.C., Longaker M.T., Updike D.L. et al.: Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 is decreased and activated gelatinases are increased in chronic wounds. *J. Invest. Dermatol.*, 1995; 104: 236-240
- Butler G.S., Will H., Atkinson S.J., Murphy G.: Membrane-type 2 matrix metalloproteinase can initiate the processing of progelatinase A and is regulated by the tissue inhibitors of metalloproteinases. *Eur. J. Biochem.*, 1997; 244: 653-657
- Cawston T.: Matrix metalloproteinases and TIMPs: properties and implication for the rheumatic diseases. *Mol. Med. Today*, 1998; 4: 130-137
- Clark R.A., Ashcroft G.S., Spencer M.J. et al.: Re-epithelialization of normal human excisional wound is associated with a switch from  $\alpha$ v $\beta$ 5 to  $\alpha$ v $\beta$ 6 integrins. *Br. J. Dermatol.*, 1996; 135: 46-51
- Collier I.E., Wilhelm S.M., Eisen A.Z. et al.: H-ras oncogene-transformed human bronchial epithelial cells (TBE-1) secrete a single metalloproteinase capable of degrading basement membrane collagen. *J. Biol. Chem.*, 1988; 263: 6579-6587
- Curran T., Franza B.R.Jr.: Fos and Jun: the AP-1 connection. *Cell*, 1988; 55: 395-397
- Dollery C.M., McEwan J.R., Henney A.M.: Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Cir. Res.*, 1995; 77: 863-868
- Edwards D.R., Rocheleau H., Sharma R.R. et al.: Involvement of AP-1 and PEA3 binding sites in the regulation of murine tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) transcription. *Biochem. Biophys. Acta*, 1992; 1171: 41-55
- Gailit J., Clark R. A.: Wound repair in the context of extracellular matrix. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 1994; 6: 717-725
- Gomez D.E., Alonso D.F., Yoshiji H., Thorgeirsson U.P.: Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur. J. Cell Biol.*, 1997; 74: 111-122
- Greene J., Wang M., Liu Y.E. et al.: Molecular cloning and characterization of human tissue inhibitor of metalloproteinase-4. *J. Biol. Chem.*, 1996; 271: 30375-30380
- Hernandez Barrantes S., Toth M., Bernardo M.M. : Binding of active (57 kDa) membrane type 1-matrix metalloproteinase (MT1-MMP) to tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-2) regulates MT1-MMP processing and pro-MMP-2 activation. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 12080-12089
- Johnson L.L., Dyer R., Hupe D.J. : Matrix metalloproteinases. *Curr. Opin. Chem., Biol.*, 1998; 2: 466-471
- Kahari V.M., Saarialho Kere U.: Matrix metalloproteinases and their inhibitor in tumour growth and invasion. *Annu. Med.*, 1999; 31: 34-45
- Kerr L.D., Holt J.T., Matrisian L.M.: Growth factors regulate transin gene expression by c-fos-dependent and c-fos-independent pathways. *Science*, 1988; 242: 1424-1427
- Kjeldsen L., Sengelov H., Løllike K. et al.: Isolation and characterization of gelatinase granules from human neutrophils. *Blood*, 1994; 83: 1640-1649
- Kleiner D.E.Jr., Stetler Stevenson W.G.: Structural biochemistry and activation of matrix metalloproteinases. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 1993; 5: 891-897
- Kolb C., Mauch S., Peter H.H. et al.: The matrix metalloproteinase RAS1-1 is expressed in synovial blood vessels of a rheumatoid arthritis patient. *Immunol. Lett.*, 1997; 57: 83-88
- Kolb C., Mauch S., Krawinkel U. et al.: Matrix metalloproteinase-19 in capillary endothelial cells: expression in acutely, but not in chronically, inflamed synovium. *Exp. Cell Res.*, 1999
- Itoh Y., Nagase H.: Preferential inactivation of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 that is bound to the precursor of matrix metalloproteinase 9 (progelatinase B) by human neutrophil elastase. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 16518-16521
- Madlener M., Park W.C., Werner S.: Matrix metalloproteinases (MMPs) and their physiological inhibitors (TIMs) are differentially expressed during excisional skin wound repair. *Exp. Cell Res.*, 1998; 242: 201-210
- Massova I., Kotrs L.P., Mobashery S.: Matrix metalloproteinases: structures, evolution, and diversification. *FASEB J*, 1998; 12: 1075-1095

- Messent A.J., Tuckwell D.S., Knauper V. et al.: Effects of collagenase-cleavage of type I collagen on alpha2beta1 integrin-mediated cell adhesion. *J. Cell Sci.*, 1998; 111: 1127-1135
- Moses M.A., Marikovsky M., Harper J.W. et al.: Temporal study of the activity of matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors during wound healing. *J. Cell Biochem.*, 1996; 60: 379-386
- Murphy G., Willenbrock F., Grabbe T., et al.: Regulation of matrix metalloproteinase activity. *Annu. N.Y. Acad. Sci.*, 1994; 732: 31-41
- Ogata Y., Enghild J.J., Nagase H.: Matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) activates the precursor for the human matrix metalloproteinase 9. *J. Biol. Chem.*, 1992; 267: 3581-3584
- Okada Y., Harris E.D.Jr., Nagase H.: The precursor of a metalloendopeptidase from human rheumatoid synovial fibroblasts. Purification and mechanisms of activation by endopeptidases and 4-aminophenylmercuricacetate. *Biochem. J.*, 1988; 254: 731-741
- Pei D., Weiss S.J.: Furin-dependent intracellular activation of the human stromelysin-3 zymogen. *Nature*, 1995; 375: 244-247
- Pendas A.M., Knauper V., Puente X.S., et al.: Identification and characterization of a novel human matrix metalloproteinase with unique structural characteristics, chromosomal location, and tissue distribution. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 4281-4286
- Pilcher B.K., Wang M., Qin X.J. et al.: Role of matrix metalloproteinases and their inhibition in cutaneous wound healing and allergic contact hypersensitivity. *Annu. N.Y. Acad. Sci.*, 1999; 878: 12-24
- Saarialho-Kere U.K., Pentland A.P., Birkedal-Hansen H. et al.: Distinct populations of basal keratinocytes express stromelysin-1 and stromelysin-2 in chronic wounds. *J. Clin. Invest.*, 1994; 94: 79-88
- Sang Q.A., Bodden M.K., Windsor L.J.: Activation of human progelatinase A by collagenase and matrilysin: activation of procollagenase by matrilysin. *J. Protein Chem.*, 1996; 15: 243-253
- Scharffetter K., Wlaschek M., Hogg A. et al.: UVA irradiation induces collagenase in human dermal fibroblasts in vitro and in vivo. *Arch. Dermatol. Res.*, 1991; 283: 506-511
- Sedlacek R., Mauch S., Kolb B. et al.: Matrix metalloproteinase MMP-19 (RASI-1) is expressed on the surface of activated peripheral blood mononuclear cells and is detected as an autoantigen in rheumatoid arthritis. *Immunobiology*, 1998; 198: 408-423
- Shapiro S.D.: Matrix metalloproteinase degradation of extracellular matrix: biological consequences. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 1998; 10: 602-608
- Smine A., Plantner J.J.: Membrane type-1 matrix metalloproteinases in human ocular tissues. *Curr. Eye Res.*, 1997; 16: 925-929
- Stetler-Stevenson W.G., Krutzsch H.C., Liotta L.A.: Tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-2). A new member of the metalloproteinase inhibitor family. *J. Biol. Chem.*, 1989; 264: 17374-17378
- Stracke J.O., Hutton M., Stewart M. et al.: Biochemical characterization of the catalytic domain of human matrix metalloproteinase-19. Evidence for a role as a potent basement membrane degrading enzyme. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 14809-14816
- Strongin A.Y., Collier I., Bannikov G. et al.: Mechanism of cell surface activation of 72-kDa type IV collagenase. Isolation of the activated form of the membrane metalloprotease. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 5331-5338
- Takino T., Sato H., Shinagawa A., Seiki M.: Identification of the second membrane type matrix metalloproteinase (MT-MMP-2) gene from a human placenta cDNA library. MT-MMPs form a unique membrane-type subclass in the MMP family. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 23013-23020
- Tremble P., Damsky C.H., Werb Z.: Components of the nuclear signaling cascade that regulate collagenase gene expression in response to integrin-derived signals. *J. Cell Biol.*, 1995; 129: 1707-1720
- White L.A., Brinckerhoff C.E.: Two activator protein-1 elements in the matrix metalloproteinase-1 promoter have different effects on transcription and bind Jun D, c-Fos, and Fra-2. *Matrix Biol.*, 1995; 14: 715-725
- Will H., Atkinson S.J., Butler G.S., et al.: The soluble catalytic domain of membrane type 1 matrix metalloproteinase cleaves the propeptide of progelatinase A and initiates autoproteolytic activation. Regulation by TIMP-2 and TIMP-3. *J. Biol. Chem.*, 1996; 271: 17119-17123
- Wysocki A.B., Staiano-Coico L., Grinnell F.: Wound fluid from chronic leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9. *J. Invest. Dermatol.*, 1993; 101: 64-68
- Woessner J.F. Jr.: Matrix metalloproteinase and their inhibitors in connective tissue remodelling. *FASEB J.*, 1991; 5: 2145-2154
- Woessner J.F. Jr.: Matrix metalloproteinase inhibition. From the Jurassic to the third millennium. *Annu. N.Y. Acad. Sci.*, 1999; 878: 388-403
- Vaalamo M., Welckroth M., Puolakkainen P. et al.: Patterns of matrix metalloproteinase and TIMP-1 expression in chronic and normally healing human cutaneous wounds. *Br. J. Dermatol.*, 1996; 135: 52-59

# Considerazioni su alcuni sistemi recettoriali presenti nel corpo ciliare e nel trabecolato. Loro importanza nell'idrodinamica oculare

N. Pescosolido\*, R. Rosa\*\*, M. L. Spezia\*\*\*

\* Dipartimento di Scienze dell'Invecchiamento, \*\*Dipartimento di Scienze Oftalmologiche, \*\*\* Farmacista  
Università degli Studi "La Sapienza" - Roma

Il *corpo ciliare* fornisce la forza tensile necessaria per modificare la forma del cristallino durante l'*accomodazione*: pertanto, comprendere quali componenti del segnale del  $Ca^{2+}$  determinano la contrazione del muscolo ciliare è di cruciale importanza per capire questo processo. Inoltre, il muscolo ciliare è essenziale nel *mediare i cambiamenti indotti dalla muscarina che facilita l'out-flow nell'occhio umano* (Ishizaka et al., 1998). Infatti, la mobilitazione del  $Ca^{2+}$  intracellulare dovuta ad agenti colinergici nelle cellule del corpo ciliare determina la contrazione del muscolo ciliare.

Sia la fase iniziale del rilascio di  $Ca^{2+}$  sia quella di ingresso del  $Ca^{2+}$  attraverso i canali membrana-plasma, associate con l'attivazione recettoriale, contribuiscono alla risposta contrattile agonista-indotta delle cellule del muscolo ciliare (Takai et al., 1997).

La contrazione del muscolo ciliare comporta un'apertura degli spazi del tessuto trabecolare e così facilita il drenaggio dell'umor acqueo dalla camera anteriore.

È ormai opinione diffusa che il trabecolato stesso possiede proprietà di tipo muscolare, e che le cellule di questo tessuto hanno un grande numero di trasportatori, canali ionici e recettori che regolano la contrattilità (Stumpff e Wiederholt, 2000).

Studi recenti hanno dimostrato la presenza nel trabecolato umano di recettori muscarinici accoppiati al  $Ca^{2+}$  e di cellule di tipo contrattile (Erikson e Schroeder, 2000). Di contro, la fase di decontrazione del tessuto trabecolare sembra essere legata alla stimolazione di maxi-

canali  $K^+$ , che inducono una iperpolarizzazione del potenziale di membrana e la chiusura dei canali del  $Ca^{2+}$  di tipo L (Stumpff e Wiederholt, 2000).

Nel complesso questi dati suggeriscono che il sistema recettoriale colinergico e la concentrazione intracellulare di  $Ca^{2+}$  hanno un effetto diretto sulla capacità di deflusso. Inoltre, è stato molto importante riuscire ad individuare la sottotipicità del recettore muscarinico responsabile del controllo delle risposte funzionali nel complesso corpo ciliare/iride e nel trabecolato. Nel muscolo ciliare nativo ed in coltura, nell'epitelio del corpo ciliare, nell'iride e nel tessuto trabecolare sono stati trovati alti livelli di M3mRNA (Matsumoto et al., 1994; Zhang et al., 1995; Ishizaka et al., 1998). Attraverso la tecnica della immunoprecipitazione, è stato possibile evidenziare che tra i recettori muscarinici dell'iride e del corpo ciliare umani, più di tre quarti di tutti i sottotipi presenti erano della specie M3, mentre M1, M2, M4 e M5 rappresentavano la proporzione più piccola del totale dei recettori muscarinici (Gil et al., 1997).

Di conseguenza, la risposta funzionale contrattile nel muscolo ciliare e nel trabecolato è probabilmente mediata quasi esclusivamente dal sottotipo recettoriale M3 (Wiederholt et al., 1996; Masuda et al., 1998).

L'epitelio non pigmentato (NPE) e l'epitelio pigmentato (PE) del corpo ciliare sono coinvolti nella formazione dell'umor acqueo (Schutte e Wolosin, 1996), pertanto, questi

tessuti sono il bersaglio di molte strategie farmacologiche basate sui recettori, per abbassare la pressione endoculare nel trattamento del glaucoma (Kobayashi et al., 1999).

È stato dimostrato che le cellule del NPE del corpo ciliare di coniglio possiedono un sistema  $\alpha 2$ -adrenergico che stimola il rilascio di  $Ca^{2+}$  intracellulare di deposito soltanto in presenza di acetilcolina (Schutte et al., 1996). Di contro, le cellule dell'epitelio pigmentato contengono un sistema  $\alpha 1$ -adrenergico legato alla mobilitazione dello ione calcio che opera indipendentemente dall'input colinergico.

Un'ulteriore classe di farmaci basata sui derivati degli antagonisti dei recettori  $\beta$ -adrenergici ( $\beta$ -bloccanti) legata al sistema del cAMP, successiva temporalmente agli agonisti muscarinici, è stata impiegata in clinica per abbassare la IOP e questi farmaci si sono rivelati efficaci come i precedenti muscarinici; tuttavia causano indesiderati effetti collaterali di tipo anticolinergico, come la midriasi e la xerostomia (Fama e Santamaria, 1996).

Nelle cellule NPE umane sono stati individuati altri sistemi recettoriali a coppia della proteina G legati alla mobilitazione dello ione calcio, incluso il recettore istaminico H1 (Crook et al., 1991) ed il recettore per l'endotelina-1 (ET-1) (Stahl et al., 1992; Tao et al., 1998), (Fig. 1). Il recettore ET-1 è anche in grado di stimolare il rilascio del  $Ca^{2+}$  nel muscolo ciliare umano, (Matsumoto et al., 1996; Prasanna et al., 2000) e nelle cellule del trabecolato (Tao et al., 1998) ma, al momento, ci sono poche evidenze sperimentali

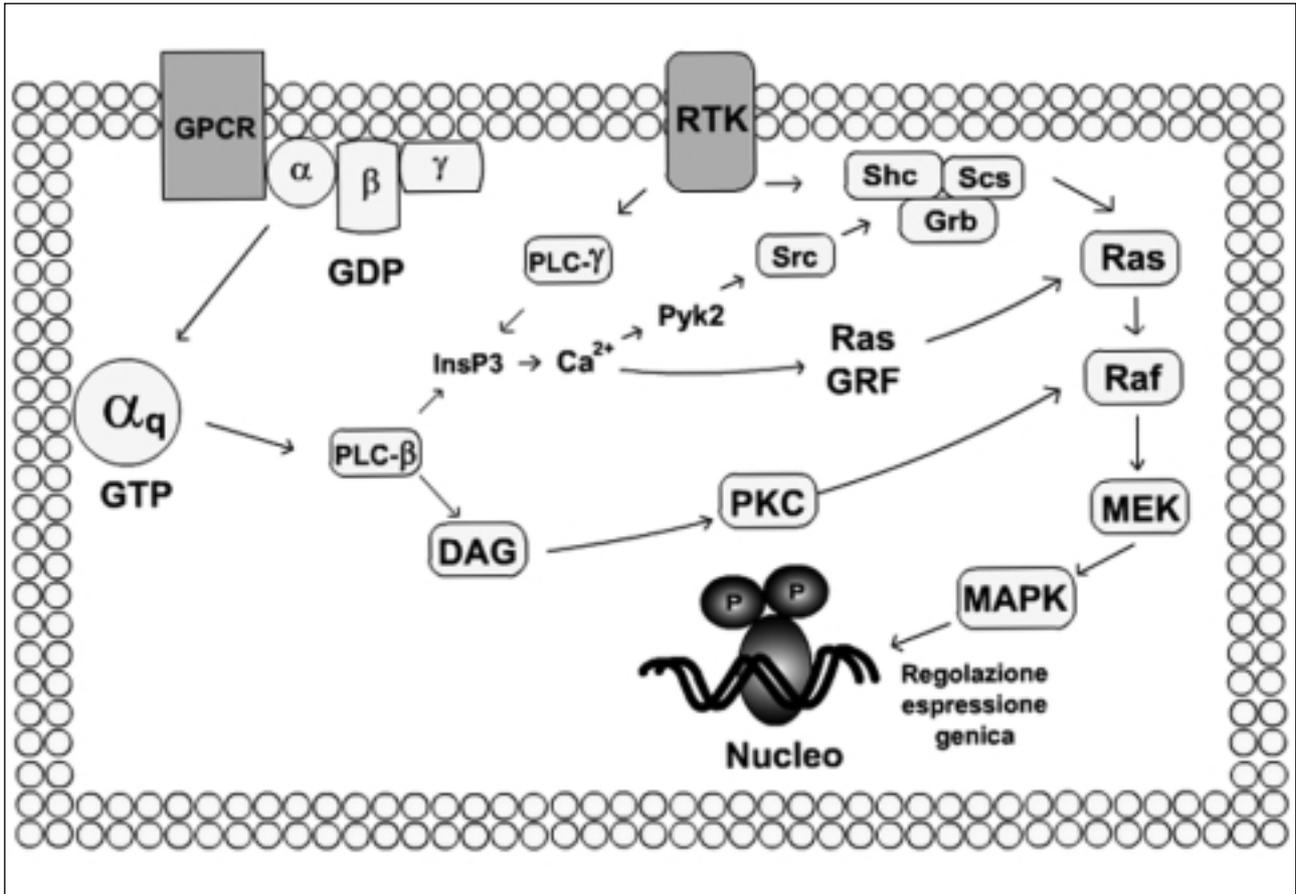


Fig. 1: Recettore tirosin-chinasi /RTK e recettore accoppiato alla proteina G (GPCR) ed eventi di attivazione intracellulare

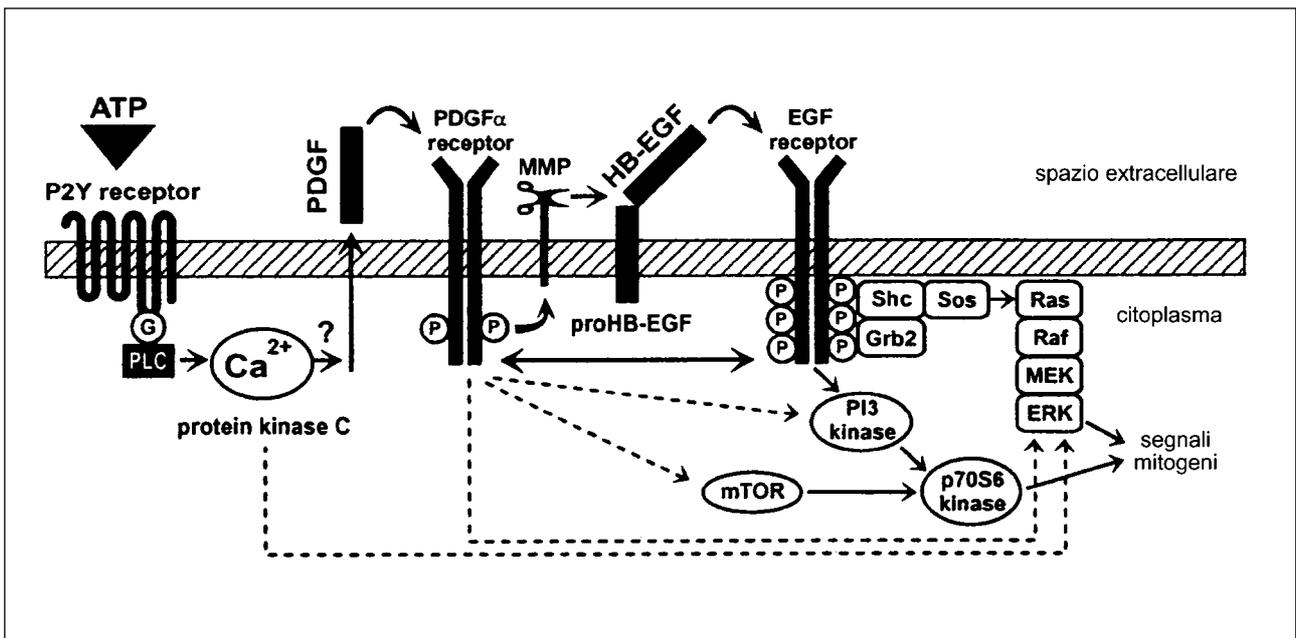


Fig. 2: Si ipotizza che il recettore P2Y tirosin-chinasi-dipendente stimoli la proliferazione cellulare attraverso l'ATP extracellulare. L'attivazione del recettore P2Y attraverso l'ATP induce un incremento della concentrazione intracellulare di calcio e potrebbe causare il rilascio di PDGF dalle cellule che a sua volta media la transattivazione del recettore PDGF- $\alpha$ . L'attivazione del recettore PDGF- $\alpha$  potrebbe indurre il rilascio di HB-EGF nella matrice extracellulare dal lato pro-HB-EGF della membrana attraverso una MMP (metalloproteasi). Di conseguenza il rilascio di HB-EGF transattiva il recettore tirosin-chinasi EGF. I recettori EGF e PDGF attivati stimolano l'attività proliferativa delle cellule, attraverso il Ras-Raf-MEK-ERK e le vie PI3 chinasi. Tuttavia potrebbero esserci altri segnali che contribuiscono alla attività mitogenica delle cellule mediata dal recettore P2Y

che supportano un ruolo chiaro per entrambi questi sistemi recettoriali nella contrazione delle cellule del muscolo ciliare.

Per ciò che riguarda la *crescita e la proliferazione*, delle cellule in coltura del trabecolato umano, i dati preliminari mostrano che la stimolazione del recettore purinergico P2Y da ATP, induce l'attivazione del ERK1/2 e regola il sistema MAPK (proteinchinasi attivata dallo stimolo mitogenico (Shearer e Crosson, 2001) (Fig. 2). Ciò apre tutta una nuova linea di lavori sperimentali.

In conclusione ebbene determinati recettori sembrano essere ubiquitariamente presenti nell'occhio, i sottotipi recettoriali non sono distribuiti in modo uniforme e si verifica così un processo di segnalazione localizzato all'interno del tessuto con possibili risvolti clinici.

Identificare i meccanismi che supportano questa porzionalità a livello cellulare e molecolare sarà lo scopo degli studi dei prossimi anni ed in successivi lavori riporteremo la distribuzione di questi recettori nella struttura dell'occhio per un intervento farmacologico sempre più mirato.

## BIBLIOGRAFIA

- Crook R.B., Bazan N.G., Polansky J.R.: Histamine H1 receptor occupancy triggers inositol phosphatates and intracellular calcium mobilization in human nonpigmented ciliary epithelial-cells. *Curr. Eye Res.*, 1991; 10: 593-600
- Erikson K.A., Schroeder A.: Direct effects of muscarinic agents on the outflow pathway in human eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2000; 41: 1743-1748
- Fama F., Santamaria S.: Comparison of the ocular effects of three beta-blockers: timolol, carteolol, and betaxolol. *Annu Ophthalmol. Glau.*, 1996; 28: 317-320
- Gil D.W., Krauss H.A., Bogardus A.M., Woldemussie E.: Muscarinic receptor subtypes in human iris-ciliary body measured by immunoprecipitation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1997; 38: 1434-1442
- Ishizaka N., Noda M., Yokoyama S., Kawasaki K., Yamamoto M., Higashida H.: Muscarinic acetylcholine receptor subtype in the human iris. *Brain Res.*, 1998; 787: 344-347
- Kobayashi H., Kobayashi K., Kirkyu J., Kondo T.: Pilocarpine induce an increase in the anterior chamber angular width in eyes with narrow angles. *Br. J. Ophthalmol.*, 1999; 83: 553-558
- Masuda H., Goto M., Tamaoki S., Kamikawatoko S., Tokoro T., Azuma H.: M3-type muscarinic receptors predominantly mediate neurogenic quick contraction of bovine ciliary muscle. *Gen. Pharmacol.*, 1998; 30: 589-584
- Matsumoto S., Yorio T., De Santis L., Pang I.H.: Muscarinic effects on cellular functions in cultured human ciliary muscle cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1994; 35: 3732-3738
- Matsumoto S., Yorio T., Magnino P.E., De Santis L., Pang I.H.: Endothelin-induced changes of second messengers in cultured human ciliary muscle cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1996; 37: 1058-1066
- Prasanna G., Dibas A.I., Yorio T.: Cholinergic and adrenergic modulation of the Ca<sup>2+</sup> response to endothelin-1 in human ciliary muscle cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2000; 41: 1141-1148
- Schutte M., Diadori A., Wang C., Wolosin J.M.: Comparative adrenergic control of intracellular calcium in the layers of the ciliary body epithelium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1996; 37: 212-220
- Schutte M., Wolosin J.M.: Ca<sup>2+</sup> mobilization and interlayer signal transfer in the heterocellular bilayered epithelium of the rabbit ciliary body. *J. Physiol.*, 1996; 496: 25-37
- Shearer T.W., Crosson C.E.: Evidence for purinergic P2 activation of MAP kinase pathway in trabecular meshwork cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2001; 42: Abstract p. 4507
- Stahl F., Gebauer B., Lepplwienhues A., Langenbeckgroh G., Berweck S., Wiederholt M.: Characterization of acetylcholine-induced and endothelin-induced calcium entry in cultured human ciliary cells. *Pluegers Arch. Eur. J. Physiol.*, 1992; 422: 105-111
- Stumpff F., Wiederholt M.: Regulation of trabecular meshwork contractility. *Ophthalmologica*, 2000; 214: 33-53
- Takai Y., Awaya S., Takai A.: Activation of non-selective cation conductance by carbachol in freshly isolated bovine ciliary muscle cells. *Pfluegers Arch. Eur. J. Physiol.*, 1997; 433: 705-712
- Tao W.H., Prasanna G., Dimitrijevič S., Yorio T.: Endothelin receptor A is expressed and mediates the [Ca<sup>2+</sup>] (i) mobilization of cells in human ciliary smooth muscle, ciliary nonpigmented epithelium, and trabecular meshwork. *Curr. Eye Res.*, 1998; 17: 31-38
- Wiederholt M., Schafer R., Wagner U., Lepplwienhues A.: Contractile response of the isolated trabecular meshwork and ciliary muscle to cholinergic and adrenergic agents. *Ger. J. Ophthalmol.* 1996; 5: 146-153
- Zhang X., Hernandez M.R., Yang H., Erickson K.: Expression of muscarinic receptor subtype mRNA in the human ciliary muscle. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1995; 36: 1645-1657

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'Agencia 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 tuttora un non facile accesso nella mentalità civica e soprattutto delle categorie più a rischio (i giovanissimi e gli anziani).

#### **ERRATA CORRIGE**

Il nome del primo autore dell'articolo "Una nuova tecnica per la registrazione dell'ERG Focale" -  
Oftalmologia Sociale N.1 - 2004 pagg. 29-32 è il seguente:  
Dott.ssa Regina HALFELD FURTADO DE MENDONÇA