

**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

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 CERULLI

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. 06.36.00.49.29

Fax 06.36.08.68.80

sito internet: www.iapb.it

e-mail: sezione.italiana@iapb.it



iapb

Agenzia Internazionale
per la Prevenzione della Cecità
sezione italiana

costituita da:

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

***Oftalmologia
Sociale*** rivista di Sanità Pubblica

Contributo ordinario

€ 16 annuo

Contributo sostenitore

€ 26 annuo

Contributo benemerito

€ 52 annuo

Contributo di sostegno da versare sul c.c.p. 24059008 -
00196 Roma Via G. B. Vico 1, intestato all'Agenzia 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 XXVIII N. 1 Gennaio - Marzo 2005

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:

R. Frezzotti; F. Cruciani; A. Rinaldi;
T. Melchiorre; F. Amore; R. Battendieri;
D. Caracciolo; E. Rispoli; A. Garrini; M.L. Livani;
N. Pescosolido; R. Cartocci; P. Giorno;
G. Morichini; P.P. Gentili; R. Rosa; M.L. Spezia;

Sommario

In copertina:

Alberi- Michele Pernozzoli (olio su tela)

4 EDITORIALE

OPPOSTE ATTUALITÀ. RIFLESSIONI DI UN OTTUAGENARIO

DI R. FREZZOTTI

6 DALL'AGENZIA

CAMPAGNA "VEDIAMOCI CHIARO":

INDAGINE SULLE CONDIZIONI DI SALUTE OCULARE NELLA SCUOLA MATERNA E DELL'OBBLIGO. ANALISI E DATI

DI F. CRUCIANI, A. RINALDI

AGENZIA INTERNAZIONALE PER LA PREVENZIONE DELLA CECITÀ - SEZIONE ITALIANA
(IAPB - ITALIA)

DI T. MELCHIORRE

LINEA VERDE ATTIVITÀ "2004"

DI F. AMORE, R. BATTENDIERI, D. CARACCILO, F. CRUCIANI

24 AGGIORNAMENTO

LA VISIONE ARTIFICIALE

DI E. RISPOLI, A. GARRINI, M.L. LIVANI

28 LAVORI SCIENTIFICI

I BIOMATERIALI IN OFTALMOLOGIA

DI N. PESCOSOLIDO, R. CARTOCCI, P. GIORNO, G. MORICHINI

IL RUOLO DELLE CELLULE MOBILI NEL GLAUCOMA PRIMARIO AD ANGOLO APERTO

DI N. PESCOSOLIDO, P. GIORNO, P.P. GENTILI

IL RUOLO DELLE METALLOPROTEASI (MMP) NELL'EZILOGIA DEL GLAUCOMA PRIMARIO AD ANGOLO APERTO (GAAP) ED IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME PSEUDOESFOLIATO/GLAUCOMA (PEX/PEXG)

DI N. PESCOSOLIDO, R. ROSA, P.P. GENTILI, P. GIORNO, M.L. SPEZIA

Opposte attualità. Riflessioni di un ottuagenario

R. Frezzotti

“Il 'peso' della responsabilità dei medici e degli altri operatori della sanità pubblica non possono oscurare la loro vocazione, che è quella di curare i malati e non di preoccuparsi esclusivamente delle implicazioni giuridiche”. Ad affermarlo, nella giornata di studio 'La responsabilità degli amministratori e dei dirigenti delle strutture sanitarie pubbliche', organizzata presso il San Camillo Forlanini di Roma, è il sottosegretario alla Giustizia Michele Vietti. Il sottosegretario alla Giustizia non si ferma alle semplici raccomandazioni ma racconta un aneddoto ai giuristi, magistrati e amministratori intervenuti, un esempio concreto: "un mio caro amico - ricorda - un direttore sanitario piemontese che purtroppo non c'è più", diceva sempre che se avesse dovuto dare oggi un consiglio ai medici di una struttura sanitaria li avrebbe invitati a curare più la cartella clinica che il paziente. Non è certo una bella prospettiva - sottolinea Vietti - soprattutto per i malati.”

Così la notizia testuale di una agenzia di informazione sanitaria via Internet della fine di gennaio. Che si sia tenuto oggi un Convegno di risonanza su un tale argomento e con simili affermazioni non può non

colpire. Siamo infatti nell'era dei consensi informati sempre più affinati (principio di precauzione), in un più ampio contesto, quello dell'era della aziendalizzazione, della ragionieristica norma del contenimento della spesa, della egemonia degli amministratori e delle multinazionali; impostazioni, realtà e obiettivi questi ove solo taluni di essi hanno razionale giustificazione in nome di una realistica gestione. Comportano per contro rischi concreti di risvolti negativi, ad es. di privilegiare le convenienze della società su quelle dell'individuo malato, di trasformare la professione, l'arte medica in una attività di impresa e di risorsa reddituale (per soggetti pubblici e privati), di incentivare il reclutamento delle patologie ordinarie a trattamento modulare e quotabili al ribasso, di disincentivare inoltre quello delle altre patologie complicando didattica e ricerca in chi vuol farla, ed altro, con il risultato di contribuire insieme a diversi altri fattori a disumanizzare la professione, a impoverire la figura del medico e in definitiva accentuare la diffidenza e la disistima dei pazienti, che sono la etiologia vera e organica dell'aumento dei contenziosi. Come corollario e a seguire, non si può non osservare che l'Università, teorica erogatrice di cultura e di formazione a tutto campo (universitas

!), non dovrebbe sfornare specialisti in funzione di un mercato del lavoro come quello vocato sopra; qui mi nascondo



dietro l'autorità di José Ortega y Gasset che afferma che quegli specialisti sono una massa di manovra ideale per chi vuole il potere.

È stato in qualche modo sorprendente anche che nel luglio scorso un autorevole settimanale di economia e politica sanitaria, accanto a folti rendiconti di analisi e di successi economicistici, dava buono spazio ad un convegno celebrativo, da parte della Fondazione Gigi Ghirotti, dell'omonimo noto giornalista e saggista autore di un libro denuncia "Il lungo viaggio nel tunnel della malattia" scritto durante la sua personale lotta, perduta, con il m. di Hodgkin (il libro, scritto con onestà intellettuale a difesa della dignità del malato, con prefazione di Umberto Veronesi, dovrebbe entrare a mio parere, obbligatorio, in una delle svariate decine di discipline di insegnamento del Corso di Laurea in Medicina, quale voce esemplare di chi sta dall'altra

“

Siamo nell'era dei consensi informati sempre più affinati (principio di precauzione), in un più ampio contesto, quello dell'era dell'aziendalizzazione, della ragionieristica norma del contenimento della spesa, dell'egemonia degli amministratori e delle multinazionali

”

parte della barricata).

L'età avanzata di un osservatore e la conseguente lunga esperienza dovuta maturare in ambito globale e in ambito professionale sono una "partita doppia": vi si perde e vi si guadagna. Il giovane ha il suo teatro in un periodo temporale ed evolutivo della società pari ai suoi anni di età, un periodo quindi tipicamente ristretto, quello di oggi concentrato e frenetico, oggi appunto denso di tutto ciò che può evolvere nel breve periodo, alquanto superficiale e volubile per il troppo, come le mode, le forme, i modelli, le conoscenze generate più dalla veloce tecnologia che da più lente crescite culturali. Con tutto questo egli si naturalizza, si rapporta, si misura e sente di doverne uscire adeguato, omologato e vincente. Il vecchio è testimone di un periodo più dilatato, più esteso e non può non fare confronti tra gli scenari diversi vissuti nell'arco dei decenni; taluno di loro è anche decorato, o meglio leso, da dure esperienze, anche belliche e, meglio, postbelliche che molto stimolarono e motivarono iniziative e carriere; taluno ebbe la fortuna di vivere accanto a uomini di rilievo. Dice Paul Valéry "L'uomo resta

“

***L'età avanzata
di un osservatore
e la conseguente lunga
esperienza dovuta maturare
in ambito globale e in ambito
professionale sono
una 'partita doppia':
vi si perde e vi si guadagna***

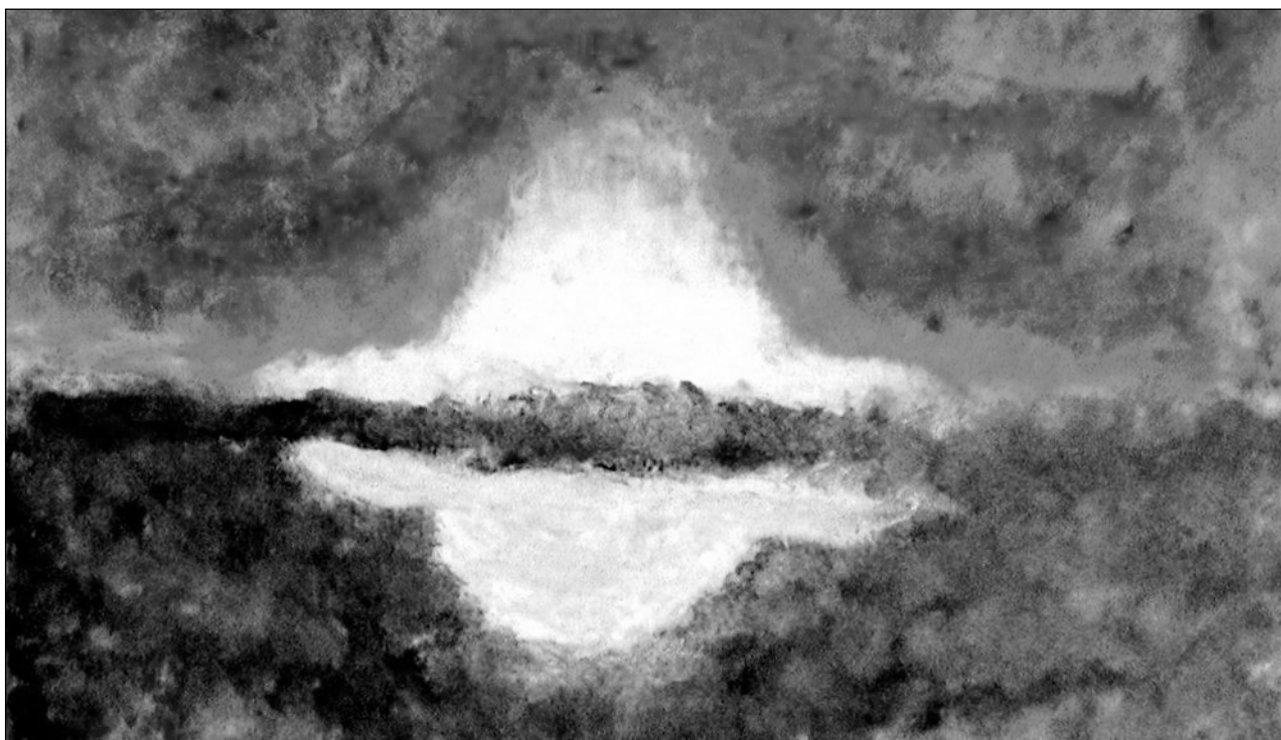
”

sempre il contemporaneo delle idee della sua età matura" ed è comunque vero che chi è inoltrato negli anni fa inevitabilmente confronti tra l'oggi e il mondo degli anni della sua originaria formazione, i valori etici e culturali, i costumi scientifici e lo stile professionale di allora, confronti elaborati con la pacata riflessione più tipica di ieri che di oggi.

Sono questi i prolegomeni a sospiri in retromarcia (nel repertorio "laudatores temporis acti", "tempora o mores", ecc., ecc.)? Ha ragione Cesare Marchi quando dice che i vecchi sono pessimisti sul futuro e i

giovani lo sono sul passato? Conclusivamente, il giusto dove è? Tra i saggi indirizzi di ieri e l'esplorazione di Saturno, le cellule staminali, le vittorie sul cancro e sulla cecità, tra i valori di ieri e il comportamento etico di oggi, non potremo certo non scegliere il pacchetto Saturno, staminali, ecc., occorrerebbe però portare molta più attenzione all'altro termine della proposizione. In effetti "c'è da perdersi", come dice uno dei rari frammenti verbali comprensibili ai non autistici profferiti negli spot TV. Smarrimento, in forti quote inconsapevole, è diffuso tra di noi: chi più chi meno percepisce la malattia, nessuno ne sa suggerire i rimedi. Le idee chiare sono limitate a target più quotidiani e comuni. Un autorevolissimo Collega, determinato e più giovane, ritiene addirittura che per tutto quanto ci concerne come medici oculisti solo toccando il peggio si potrà poi risalire.

Non è bene uccidere la speranza ma viene ahimè inevitabilmente alla mente un pensiero di Benedetto Croce che, nella "Storia del regno di Napoli", recita "... ci sono popoli, come ci sono individui, che hanno tratto forza di rinnovamento dalla nausea di sé stessi".



Isola (olio su tela), di Michele Pernozzoli

IAPB ITALIA (Agenzia Internazionale per la Prevenzione della Cecità - Sezione Italiana)
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA "LA SAPIENZA"
SMILE COMMUNICATION - ROMA

CAMPAGNA "VEDIAMOCI CHIARO":

Indagine sulle condizioni di salute oculare nella scuola materna e dell'obbligo.
Analisi dei dati

FILIPPO CRUCIANI

Dipartimento di Scienze Oftalmologiche – Università "La Sapienza" - Roma

ANTONIO RINALDI

Il Dipartimento di Studi Geoeconomici, Linguistici, Statistici, Storici per l'analisi Regionale dell'Università "La Sapienza" di Roma

INTRODUZIONE

Da sempre la prevenzione in campo oftalmologico nella prima infanzia viene considerata come un momento particolarmente importante ai fini della salvaguardia dell'apparato visivo e del suo armonico sviluppo funzionale.

E' noto, infatti, che:

- le malattie oculari infantili mostrano un marcato carattere invalidante.

- fenomeni che interferiscono nell'armonico sviluppo visivo possono creare deficit funzionali permanenti come l'ambliopia e indurre strabismi concomitanti. In tal senso acquistano particolare importanza i vizi di refrazione che hanno prevalenze molto elevate.

- le sollecitazioni visive sin dalla prima infanzia – proprie della Società moderna – richiedono che le condizioni dell'apparato visivo siano sempre ottimali, con correzione piena delle ametropie e delle alterazioni ortottiche.

- il bambino non riferisce quasi mai eventuali disturbi visivi. Solo una visita oculistica e, qualche volta, l'attenzione dei genitori possono rilevare patologie ed ametropie.

Già negli anni 60 furono riconosciute con Decreto Ministeriale "malattie sociali" le ametropie e le loro complicanze (strabismo ed ambliopia) e le degenerazioni otticoretiniche ereditarie (insieme al glaucoma e al distacco di retina).

Inoltre non è azzardata l'affermazione che l'oftalmologia ha rappresentato in passato uno dei primi momenti di intervento profilattico. Basti pensare alla instillazione di colliri antisettici e, poi, antibiotici alla nascita (secondo Credé) per scongiurare l'insorgenza di gravi infezioni oculari, oppure alle visite oftalmiche condotte nelle scuole della Germania nella seconda metà dell'Ottocento per individuare i vizi refrattivi.

Quale è oggi la situazione in Italia della prevenzione

oftalmica in età pediatrica?

Proprio per rispondere a questa domanda ed averne un quadro alquanto esauriente, la Sezione Italiana dell'Agenzia Internazionale della Prevenzione della Cecità (IAPB-Italia), che ha tra i suoi compiti istituzionali lo sviluppo della prevenzione primaria e secondaria delle malattie oftalmiche, ha voluto condurre la presente indagine.

OBIETTIVI

- Avere uno spaccato sulle condizioni visive dell'infanzia, in particolare sulla prevenzione nel nostro Paese.

- Mettere in evidenza gli aspetti negativi e positivi, con particolare riguardo alle anomalie e alle lacune che la prevenzione oggi presenta.

- Valutare l'esistenza o no di una sensibilità verso questo problema nelle famiglie italiane.

MATERIALI E METODI

L'indagine, voluta dalla IAPB-Italia, è stata condotta dal Dipartimento di Scienze Oftalmologiche dell'Università "La Sapienza" di Roma e dalla Smile Communication.

Il Dipartimento di Studi Geoeconomici, Linguistici, Statistici, Storici per l'analisi Regionale dell'Università "La Sapienza" di Roma ha fornito una consulenza statistica.

Tale indagine ha fatto parte di una campagna più ampia di educazione sanitaria nelle scuole dell'obbligo denominata "Vediamoci Chiaro".

Metodologia

La Smile Communication, attraverso i contatti ed una serie di accordi che aveva stabilito nei circuiti del settore scolastico, aveva richiesto formalmente al Ministero dell'Istruzione - Ufficio Scolastico Regionale per il Lazio - di valutare e collaborare alla divulgazione di tale progetto.

L'U.S.R.L. (Ufficio Scolastico Regionale per il Lazio) aveva valutato favorevolmente la richiesta e aveva segnalato l'utilità dell'iniziativa a tutte le scuole di primo grado del Lazio.

E' noto che le scuole, secondo il metodo di classificazione del Ministero dell'Istruzione, possono essere divise in: Istituto Principale, Circolo Didattico, Istituto Comprensivo.

Ognuna di queste strutture raggruppa una media di 3 scuole circa (plessi scolastici) che vengono gestite da una amministrazione centrale, rappresentata da una serie di dirigenti scolastici.

I rapporti e le relazioni dirette con i dirigenti scolastici sono di importanza strategica durante la conduzione di un progetto didattico per la scuola. Per questa ragione è stato istituito per tutta la durata dell'iniziativa un contact center, composto da un team di informatori interno che ha mantenuto i contatti telefonici con i dirigenti scolastici ed un team di informatori esterno che si è recato direttamente presso le scuole con il materiale didattico, per formare i dirigenti scolastici con tutte le informazioni necessarie sulla campagna "Vediamoci Chiaro" e sul lavoro che avrebbero dovuto svolgere insieme agli alunni.

La consegna del materiale didattico alle scuole è avvenuta tramite il servizio di un corriere espresso e il coor-

dinamento del contact center per avere la certezza del ricevimento da parte del destinatario.

Sono state chiarite le finalità di tipo esclusivamente sociale e sanitario della campagna e quelle istituzionali dell'Agenzia - IAPB in totale trasparenza.

Innanzitutto è stata svolta un'attività di coordinamento del lavoro nelle scuole attraverso una serie di recall ai dirigenti scolastici, contattati in precedenza, per seguire l'andamento della distribuzione, della compilazione e della riconsegna dei questionari ed eventuali problemi.

Le scuole hanno risposto con un certo entusiasmo e hanno cercato di mettere in piedi una efficiente organizzazione interna attuando una serie di proiezioni per gli alunni, riunioni con i genitori e circolari che sottolineavano l'importanza dell'iniziativa ed esortavano alla compilazione dei questionari.

L'organizzazione della raccolta dei questionari compilati nelle scuole, e nei loro relativi plessi, di Roma e del Lazio, è avvenuta tramite dei corrieri, su appuntamenti precedentemente fissati.

Nello stesso periodo e insieme al kit didattico sono stati inviati alle 1.000 scuole 200.000 questionari circa ai quali è stata fatta seguire l'attività di contact center con i dirigenti scolastici per verificare quanti avrebbero aderito per promuovere la compilazione dei questionari alle famiglie di ciascun alunno.

RIASSUNTO

La prevenzione primaria e secondaria in campo oftalmologico è fondamentale per la salvaguardia dell'apparato visivo e per il suo armonico sviluppo funzionale.

Ma non solo; in considerazione della elevata prevalenza dei vizi refrattivi e delle esigenze visive del bambino moderno, diventano importanti la loro individuazione precoce e l'eventuale correzione ottica.

Con questo studio si è voluto valutare quanto si faccia nel nostro Paese a livello scolastico nel campo della prevenzione oftalmica.

La ricerca è stata condotta nelle scuole materne e dell'obbligo di Roma.

I questionari analizzati sono stati 10825.

Va innanzitutto segnalata nel campione una minore presenza delle famiglie meno abbienti rispetto alla popolazione di riferimento.

Nel 15,4% delle famiglie c'è almeno una persona che soffre di una grave malattia agli occhi. L'uso di occhiali da vista è molto frequente: nel 69,7% delle famiglie almeno un componente il nucleo familiare porta gli occhiali; il 44,7% dei casi riguarda proprio i

genitori.

La visita oculistica alla nascita è stata effettuata nel 32,3% dei casi; prima dei 3 anni nel 6,9%, tra i 3 e i 5 anni nel 30,6%, a 6 anni nel 15,6%, tra i 7 e i 10 anni nel 18,3% e nei quattro anni successivi nell'8%.

L'età della prima visita oculistica sembra essere in relazione con il livello di istruzione dei genitori. La visita viene fatta per iniziativa dei genitori nell'83% dei casi, e su richiesta del pediatra nel restante 17%.

Degli alunni che sono stati portati dall'oculista, il 26,9% porta gli occhiali; rispetto all'intero campione, la percentuale è del 21,6%.

Dalla ricerca emerge un aspetto positivo vale adire che la maggior parte dei genitori ha compreso l'importanza della visita oculistica dei propri figli a scopo preventivo. L'errore che viene eseguito frequentemente è quello di ritardare la visita stessa, che dovrebbe essere eseguita entro il terzo anno di vita.

Comunque risulta che il 30% dei bambini non sono stati mai visitati da un oculista.

Questionario

Cognome Nome data di nascita

Residenza Scuola Classe Sez

- > Ci sono in famiglia (genitori, fratelli, nonni) persone che hanno sofferto o soffrono di gravi malattie agli occhi?
- > Se si, chi e di quale malattia
- > Chi porta occhiali a permanenza in famiglia (esclusi gli occhiali per leggere)?
- > Sapreste dire che difetto di vista hanno? (miopia, ipermetropia, astigmatismo)
- > Durante la gravidanza la mamma ha sofferto di malattie infettive?
- > Se si, sapreste dire quali?
- > Il bambino è nato prematuro?
- > Peso alla nascita
- > E' stato in incubatrice? se si, per quanto tempo?
- > E' stata fatta una visita oculistica alla nascita?

Parte riservata a chi ha fatto la visita oculistica negli anni successivi

- > A che età ?
- > Per vostra iniziativa? o su richiesta del pediatra?
- > Da un oculista privato? della ASL? in ospedale?
- > A scopo esclusivamente di prevenzione o in presenza di disturbi?
- > Quali disturbi?
- > Il bambino porta occhiali? se si, da quale età?
- > Li ha accettati volentieri?
- > Li usa a permanenza o al bisogno?
- > L'uso degli occhiali ha comportato difficoltà psicologiche e sociali?
- > Sapreste dire il tipo di difetto refrattivo e l'entità?
- > Il bambino ha fatto anche trattamenti per lo strabismo? In particolare ha fatto cicli di Occlusione in un occhio?
- > Ha fatto altre terapie?

Parte riservata a chi non ha mai fatto la visita oculistica negli anni successivi

- > Il bambino si avvicina agli oggetti quando li osserva?
- > Assume atteggiamenti viziati del capo?
- > "Strizza" gli occhi quando osserva oggetti posti a distanza?
- > Si stanca subito o si distrae facilmente quando si applica da vicino?
- > Lamenta mal di testa quando studia?
- > Presenta arrossamento agli occhi con bruciore, specie la sera?
- > Soffre di blefarite? ("forfora" sulle ciglia)
- > Quando è stanco, nervoso o debilitato (febbre) "storce" un occhio?
- > Il bambino si lamenta di transitori annebbiamenti della vista?

Hanno aderito all'iniziativa 198 scuole di Roma, Latina, Rieti, Frosinone.

In considerazione della complessità della ricerca, sono stati , però, presi in considerazione solo i questionari

riconsegnati dalle scuole di Roma e Latina.

I questionari raccolti sono stati poi analizzati e tutti i dati computerizzati.

E' stata eseguita un'analisi statistica.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Oggetto della presente discussione è l'analisi dei dati relativi alla campagna di prevenzione dei disturbi della vista "Vediamoci Chiaro", cioè delle risposte ai questionari che nell'ambito di questa iniziativa sono stati distribuiti ai genitori degli alunni di scuole materne, elementari e medie del Lazio, e quindi raccolti e organizzati su supporto informatico.

Le schede registrate ed esaminate sono complessi-

vamente 10825, un numero molto elevato che in linea di principio consentirebbe di raggiungere un alto grado di efficienza e precisione delle informazioni ma richiederebbe anche dei controlli molto accurati sulla coerenza e l'integrità referenziali dei dati raccolti. In effetti, nella presente indagine non sono mancati i casi di risposte mancanti o contraddittorie o ambigue, anche se in numero non molto elevato. A distanza di tempo dall'effettiva compilazione dei questionari, ciò ha reso

necessario l'esclusione delle schede invalide, per ciascuno degli item esaminati, oppure la scelta di un'interpretazione da attribuire, globalmente, alle schede di incerta classificazione. Di queste operazioni viene dato conto nella seguente trattazione, sia con esplicite avvertenze scritte, sia con l'indicazione numerica delle frequenze assolute nelle tabelle a corredo della relazione.

Per chiarezza di esposizione l'analisi delle risposte al questionario è suddivisa in diverse sezioni, per trattare in maniera organica i principali argomenti toccati dal questionario.

Stratificazione del campione

Le Tabelle 1 e 2 descrivono la struttura del campione secondo provincia di residenza, sesso e, rispettivamente, classe di età e classe scolastica.

Anche se nominalmente la ricerca riguarda l'intero Lazio, il campione risulta ripartito esclusivamente tra le

province di Roma (83,2%) e Latina (16,8%). Complessivamente **le femmine sono il 53%**: un valore coerente con quello desumibile dalle statistiche demografiche; inoltre i piccoli scostamenti da questa percentuale in ogni classe scolastica di età indicano una buona rappresentatività del campione rispetto al sesso. C'è invece una forte anomalia nella struttura per età, poiché, sia per le scuole elementari che per le medie, all'aumentare della classe si nota una diminuzione del peso relativo della classe stessa. In altre parole, alcune classi sono state più privilegiate di altre nella distribuzione e raccolta dei questionari (in particolare, la prima elementare e la prima media). Tutto ciò risulta evidente dall'analisi dell'ultima colonna in entrambe le tabelle.

Nel complesso, **l'8,8% del campione si riferisce alla scuola materna, il 52,9% alle scuole elementari e il restante 38,3% alle scuole medie. Inoltre, praticamente la totalità dei soggetti esaminati proviene da scuole pubbliche.**

Tabella 1
Struttura del campione per provincia di residenza, sesso e classe scolastica

Classe	Sesso						Totali	Rapporto sessi F/(M+F)	% classe (I elem. =100)
	Maschi			Femmine					
	Roma	Latina		Roma	Latina				
Materna	274	179	453	290	196	486	939	51,8%	62,9%
I elementare	587	154	741	587	166	753	1494	50,4%	100,0%
II elementare	451	129	580	529	149	678	1258	53,9%	84,2%
III elementare	455	116	571	553	150	703	1274	55,2%	85,3%
IV elementare	427	56	483	495	110	605	1088	55,6%	72,8%
V elementare	196	60	256	184	88	272	528	51,5%	35,3%
I media	751	44	795	834	57	891	1686	52,8%	112,9%
II media	587	29	616	655	33	688	1304	52,8%	87,3%
III media	486	37	523	542	37	579	1102	52,5%	73,8%
Totali complessivi	4214	804	5018	4669	986	5655	10673	53,0%	

Tabella 2
Struttura del campione per provincia di residenza, sesso e classe di età

Anno Nascita	Sesso						Totali	Rapporto sessi F/(M+F)	% classe (I elem. =100)
	Maschi			Femmine					
	Roma	Latina		Roma	Latina				
Fino al 1988	538	37	575	566	37	603	1178	51,2%	89,2%
1989	580	30	610	654	33	687	1297	53,0%	98,2%
1990	731	42	773	829	57	886	1659	53,4%	125,6%
1991	389	66	455	417	99	516	971	53,1%	73,5%
1992	466	57	523	543	113	656	1179	55,6%	89,3%
1993	412	142	554	535	160	695	1249	55,6%	94,5%
1994	542	116	658	545	159	704	1362	51,7%	103,1%
1995	506	147	653	528	140	668	1321	50,6%	100,0%
1996 e oltre	70	167	237	67	189	256	493	51,9%	37,3%
Totali complessivi	4234	804	5038	4684	987	5671	10709	53,0%	

La Tabella 3 riassume sinteticamente la composizione del campione rispetto al **titolo di studio dei genitori**. Non si rilevano sensibili differenze tra il padre e la madre; globalmente, **poco più del 3% dei genitori possiede solo la licenza elementare, il 34% circa la licenza media, poco meno del 50% la maturità e il 13% circa la laurea**. La comparazione di questi dati con le più recenti statistiche ufficiali sembra indicare una forte sovrarappresentazione campionaria rispetto all'effettiva percentuale nella

popolazione italiana della categoria dei genitori diplomati, a scapito delle classi con un livello di istruzione più basso. Le risposte mancanti, che potrebbero anche essere correlate con l'assenza di istruzione, sono circa il 2% delle unità campionate, e possono spiegare solo in minima parte una discrepanza come quella osservata. *E' così abbastanza plausibile pensare che nel campione le famiglie meno abbienti abbiano un peso inferiore al loro effettivo nella popolazione di riferimento.*

Tabella 3
Suddivisione delle famiglie secondo il livello di istruzione dei genitori

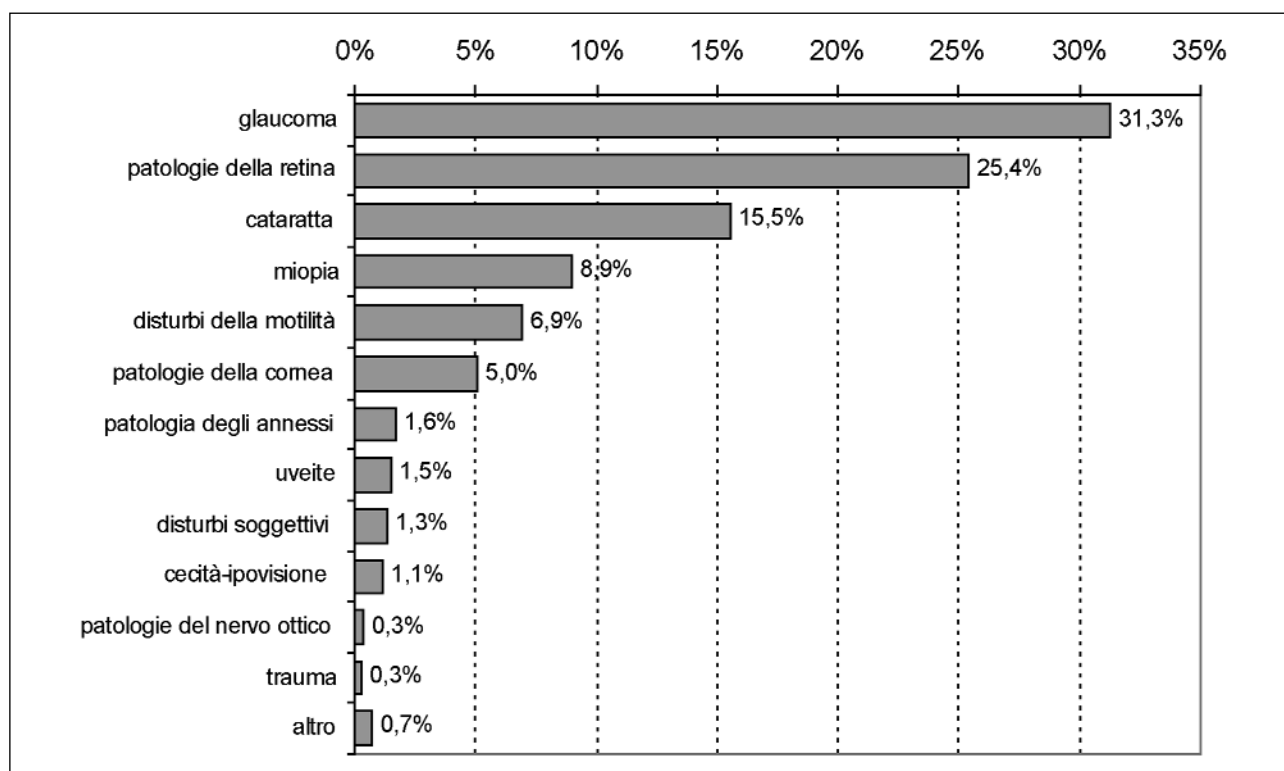
Livello di istruzione	Padre		Madre	
	Val. assoluti	%	val. assoluti	%
Scuola elementare	359	3,8%	322	3,4%
Scuola media inferiore	3313	35,1%	3062	32,4%
Scuola media superiore	4499	47,7%	4877	51,6%
Laurea	1257	13,3%	1185	12,5%
Totali complessivi	9428	100,0%	9446	100,0%

Situazione familiare degli alunni

Nel 15,4% delle famiglie c'è almeno una persona, a parte gli stessi bambini / ragazzi, che soffre di una grave malattia agli occhi. In particolare, la malattia

riguarda i genitori nel 4,4% dei casi. Tuttavia, la percentuale di coloro che conoscono il nome della malattia è pari solo al 65,4%. La distribuzione delle malattie conosciute è riportata nella Figura 1.

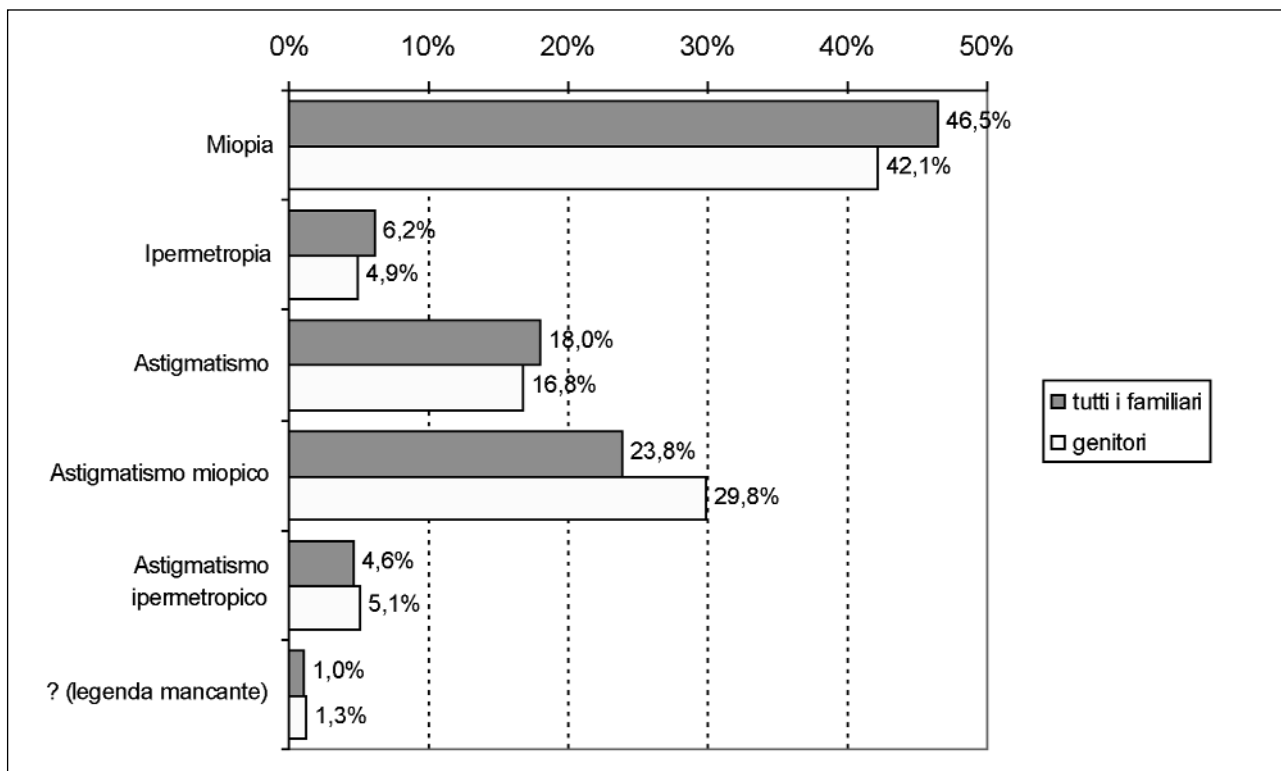
Figura 1
Distribuzione delle patologie oculari di cui si dichiara la conoscenza nelle famiglie degli alunni



L'uso di occhiali da vista è molto frequente: nel 69,7% delle famiglie c'è almeno una persona, a parte gli stessi bambini / ragazzi, che porta gli occhiali, e il

44,7% dei casi riguarda proprio i genitori. La Figura 2 riporta la distribuzione dei difetti alla vista dichiarati, per l'insieme dei familiari e specificatamente per i genitori.

Figura 2
Distribuzione dei difetti alla vista tra i familiari degli alunni



Visita oculistica alla nascita

La visita oculistica alla nascita è stata effettuata nel 32,3% dei casi. Interessante è in questo caso esaminare la relazione esistente sia con variabili familiari (il livello di istruzione dei genitori, la pre-

senza di patologie oculari in famiglia) che con variabili individuali relative alla gestazione e al parto (il parto prematuro e la permanenza in incubatrice). Per queste ultime due variabili, si vedano le Tabelle 4 e 5.

	Parto prematuro		Totali
	Sì	No	
Incubatrice			
Sì	515	353	868
No	2846	5661	8507
Totali	3361	6014	9375

	Visita alla nascita		Totali
	Sì	No	
Incubatrice			
Sì	412	245	657
No	2949	5769	8718
Totali	3361	6014	9375

Dunque l'incidenza dei parti prematuri è del 9,3%, mentre nel 7,0% dei casi si registra l'uso dell'incubatrice. In entrambe le tabelle l'indice di Yule (che può andare da -1 a +1) assume valori prossimi a +0,50 e indica pertanto un'associazione positiva di sensibile intensità tra i due caratteri esaminati e la visita alla nascita. In effetti,

la percentuale di chi vi è stato sottoposto sale al 62,7% per i casi di parti prematuri e al 59,3% per i casi di permanenza in incubatrice. Al contrario, il titolo di studio dei genitori e le patologie oculari dei genitori non sembrano avere alcuna concreta influenza sull'effettuazione della visita oculistica alla nascita (dati non riportati). In

conclusione si può affermare che l'essere sottoposti a tale visita sembra dipendere più dalla storia individuale del neonato che da quella familiare.

Visita oculistica negli anni successivi alla nascita

Per ricavare correttamente la distribuzione dell'età alla

prima visita oculistica, occorre tenere conto che nel campione sono compresi bambini / ragazzi di età molto diverse, che vanno, se si tiene conto della naturale posizione scolastica, dai 3 ai 14 anni. La Tabella 6 riporta la classificazione dei dati in base alla quale sono stati calcolati i risultati esposti e discussi nel seguito.

Tabella 6
Distribuzione congiunta per anno di nascita ed età alla prima visita oculistica

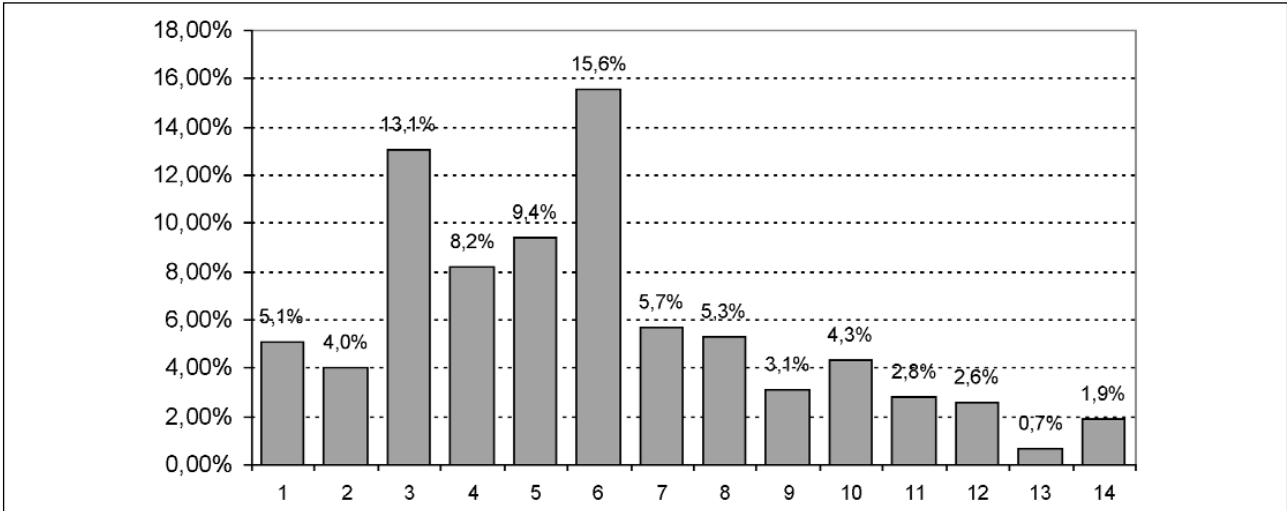
Età alla prima visita	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	Totali
Nessuna visita	3	6	40	329	326	425	282	304	356	420	447	74	72	67	3	3154
1			7	28	45	70	37	49	50	47	59	7	12	16		427
2			2	27	24	36	22	36	35	51	46	9	15	14		317
3			6	67	98	159	97	115	153	197	212	38	30	36	2	1210
4			2	43	69	88	58	88	104	133	154	29	35	3		806
5		2	2	77	129	151	93	115	139	202	196	25	3			1134
6		1	7	200	240	312	184	239	262	217	184	5				1851
7			4	56	83	85	55	95	91	93	28					590
8		1		72	104	117	78	95	55	7	3					532
9			2	29	51	73	43	39	10	2	1					250
10			5	62	73	79	29	10								258
11			3	37	41	59	3			1						144
12		1	4	33	31	9			2							80
13				21	4					1						26
14		1	3	3		1		1								9
15					1	1										2
16						1										1
Totali	3	12	87	1084	1319	1666	981	1186	1257	1371	1330	187	167	136	5	10791

La regione bordata delimita i dati validi, mentre i valori all'esterno sono evidentemente frutto di errori di compilazione o imputazione. Le frequenze nelle caselle colorate sono quelle effettivamente impiegate, le altre essendo riferite a età di numerosità troppo esigua. Inoltre, poiché dalle ultime statistiche demografiche regionali disponibili risulta che i valori assoluti delle età considerate sono pressoché costanti (con differenze relative che non superano il 5%), nei calcoli si è attribuito lo stesso peso a tutte le classi di età annuali. Ciò permette di poter riferire i risultati alla popolazione di riferimento, tenuto conto della sua specifica struttura per età. La

Figura 3 mostra l'esito di questa elaborazione.

La distribuzione dell'età alla prima visita oculistica risulta essere bimodale, con due picchi in corrispondenza delle età di ingresso alla scuola materna e alla scuola elementare. Associando le età alla loro naturale collocazione rispetto al sistema scolastico, osserviamo che **la prima visita oculistica viene effettuata prima dei 3 anni nel 6,9% dei casi, tra i 3 e i 5 anni nel 30,6%, a 6 anni nel 15,6%, tra i 7 e i 10 anni nel 18,3%, e nei quattro anni successivi nell'8%**. Quindi, l'81,6% dei ragazzi si sottopone a una visita oculistica entro il termine della scuola dell'obbligo.

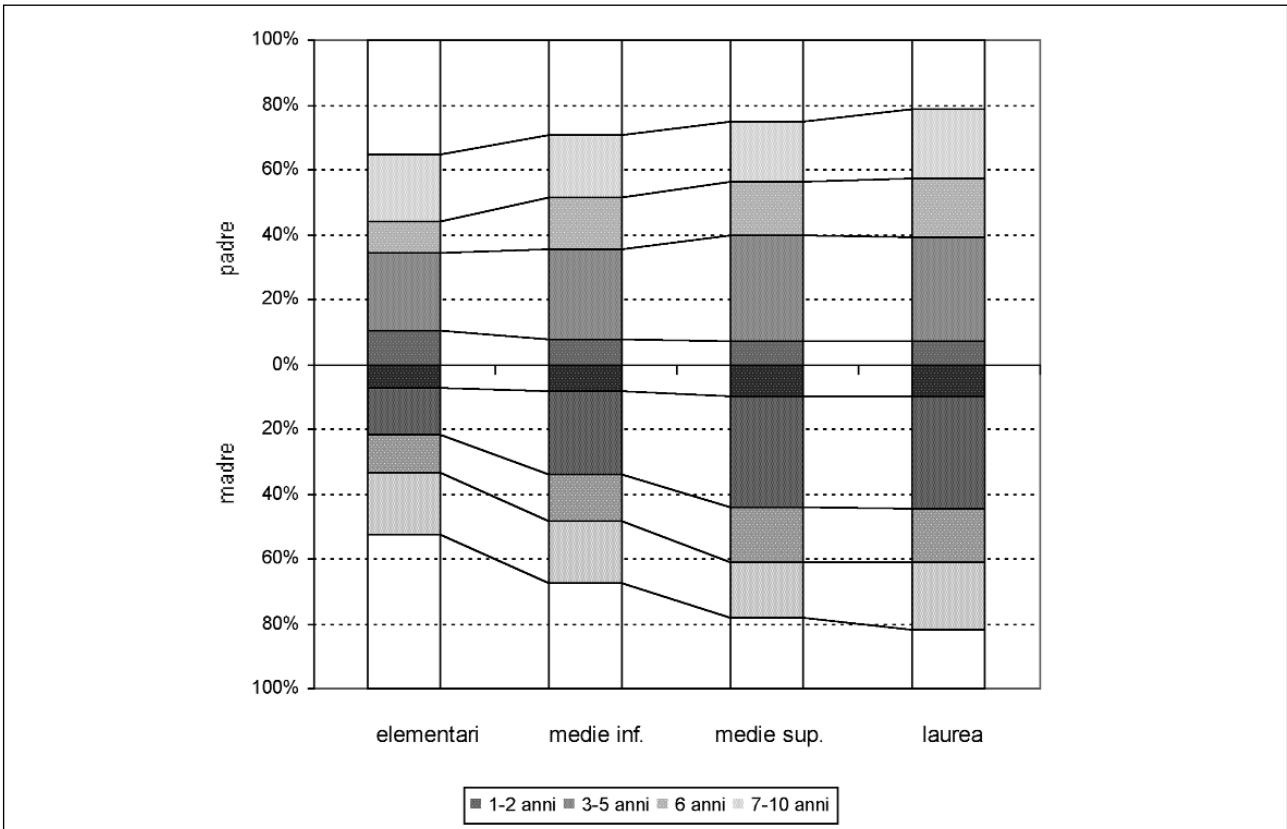
Figura 3
Distribuzione dell'età alla prima visita oculistica



Diversamente da quanto succede per la visita alla nascita, **l'età della prima visita oculistica sembra essere in relazione con il livello di istruzione dei genitori**, come mette in luce l'esame della Figura 4. Infatti, al crescere del livello di istruzione cresce anche la percentuale di casi in cui la prima visita oculistica è effettuata in età prescolare. La cosa vale per entrambi i genitori, ma in modo ancor più marcato per le madri,

rispetto alle quali la visita prima dei 6 anni passa dal 20% circa nei casi di licenza elementare a più del 40% nei casi di titolo di studio universitario. Anche la presenza di familiari che soffrono di una patologia grave risulta associata a una frequenza più alta della media per le visite in età prescolare, sebbene la differenza sia meno sensibile che per il livello di istruzione dei genitori (dati non riportati).

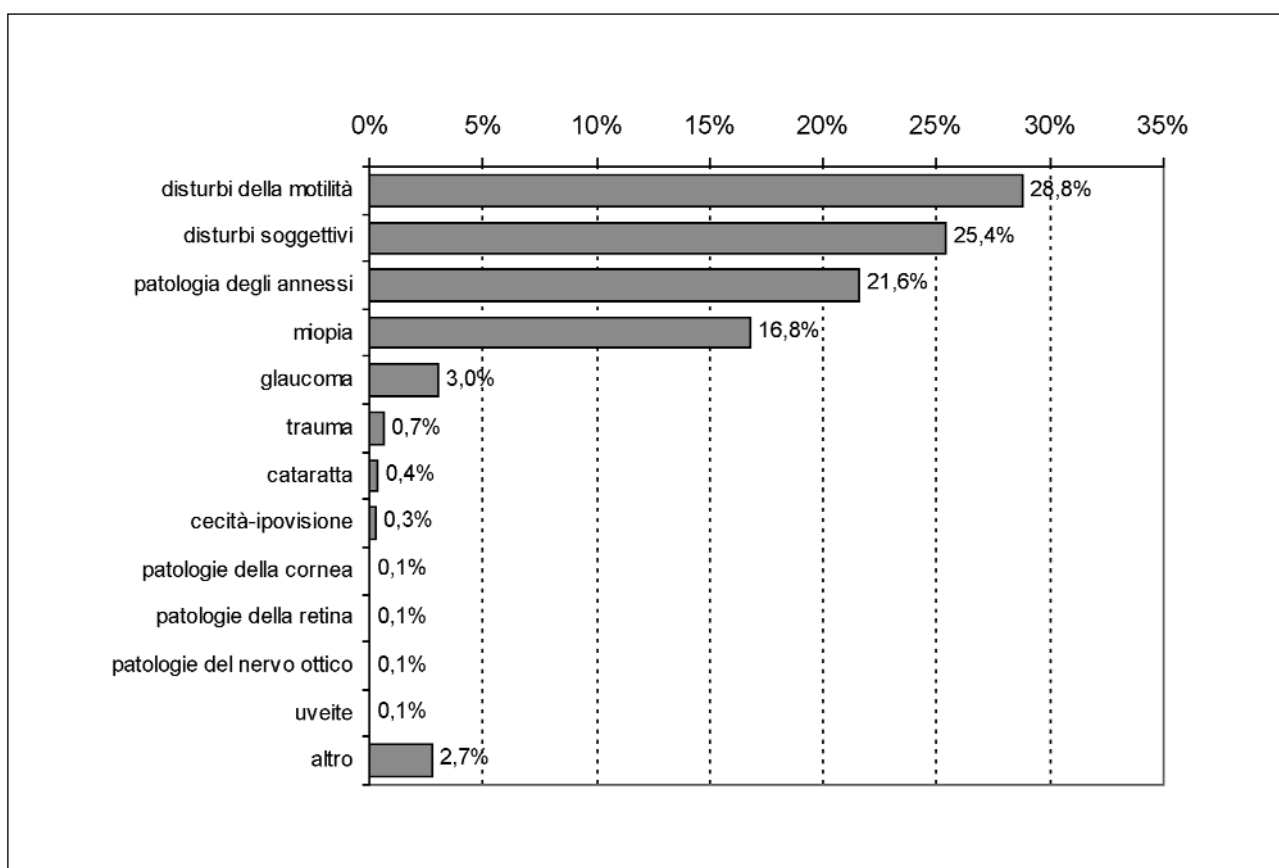
Figura 4
Distribuzione dell'età alla prima visita oculistica rispetto al titolo di studio dei genitori



La visita viene fatta per iniziativa dei genitori nell'83,0% dei casi, e su richiesta del pediatra nel restante 17% dei casi. Il 25% delle visite viene effettuato presso un oculista privato, mentre il 36,1% presso un oculista della ASL e il 38,9% presso un ospedale. Quindi complessivamente le strutture pubbliche coprono il 75% dei casi. E' tuttavia doveroso notare che questi valori sono stati calcolati contando anche un numero non irrilevante di schede potenzialmente incongruenti, di schede cioè dove non è stata indicata l'età della visita oculistica. Potrebbe darsi che, almeno in parte, le risposte date in tali schede si riferiscano alla visita oculistica alla nascita, come sembrano far supporre delle percentuali più alte di quelle precedenti

per visite richieste dal pediatra ed effettuate in strutture ospedaliere, anche se non c'è modo di avvalorare in modo più convincente questa affermazione. *L'obiettivo delle visite di gran lunga più frequente è la prevenzione (79,5%) piuttosto che la presenza di specifici disturbi (20,5%),* la cui distribuzione è riportata nella Figura 5. Dal confronto di quest'ultima con la Figura 1 emerge una notevole differenza sulle patologie più frequenti. Infatti, non esiste alcuna sovrapposizione fra le tre patologie più frequenti nei familiari (glaucoma, retinite, cataratta), che da sole coprono il 72% dei casi, e le tre patologie più frequenti degli alunni (disturbi della motilità, soggettivi e degli annessi), che insieme arrivano al 76% dei casi.

Figura 5
Distribuzione delle patologie oculari negli alunni



Uso degli occhiali e patologie oculari degli alunni

Degli alunni che sono stati portati dall'oculista, il 26,9% **porta gli occhiali**; rispetto all'intero campione, la percentuale è del **21,6%**. In Figura 6 è mostrata la distribuzione dell'età a partire dalla quale si portano gli occhiali, calcolata entro i soli bambini / ragazzi che portano gli occhiali secondo lo stesso schema descritto per la prima visita oculistica così che il grafico sia coerente con la struttura per età della popolazione di riferimento.

Anche in questo caso la distribuzione ha due valori modalici che coincidono con le età di primo accesso alla scuola materna e alla scuola elementare, e una prolungata coda a destra, com'è del resto naturale aspettarsi. Associando le diverse età alla loro naturale collocazione scolastica, nel 7,7% dei casi si inizia a portare gli occhiali in età prescolare, nel 39,7% in età da scuola materna, nel 16,3% al primo anni di scuola elementare, nel 25,6% negli altri anni della scuola elementare e nel 10,7% nelle età successive.

Figura 6
Distribuzione dell'età a partire dalla quale vengono portati gli occhiali

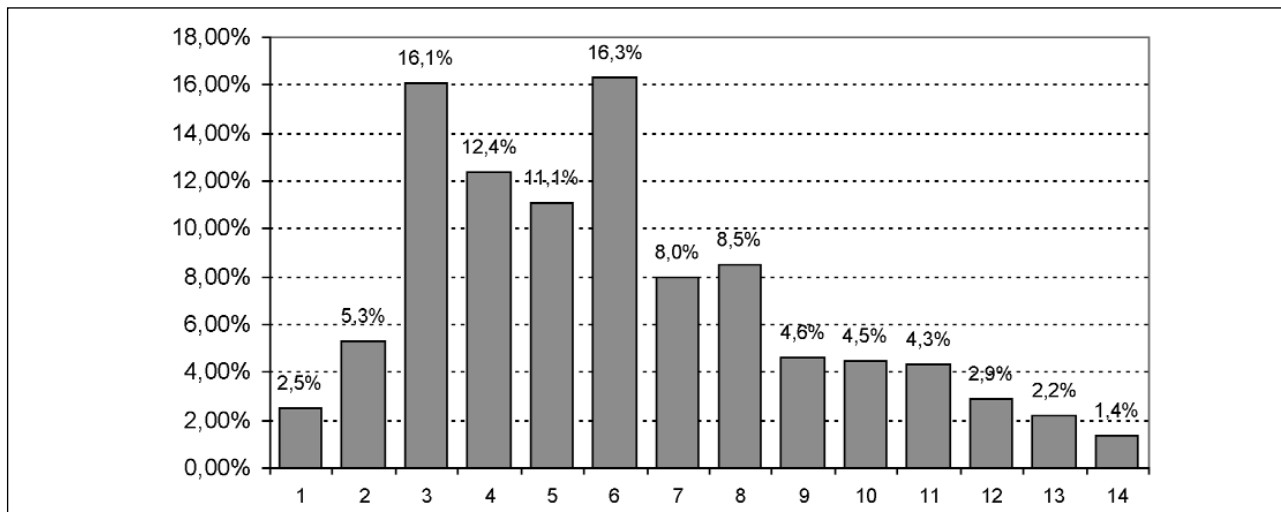
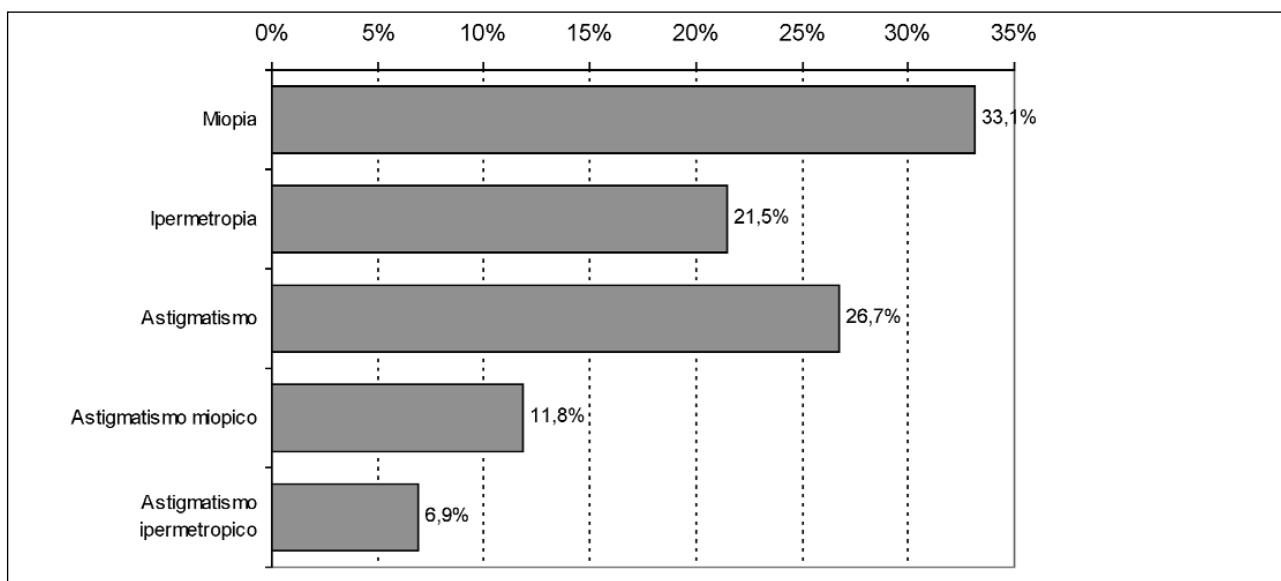


Figura 7
Distribuzione dei difetti alla vista negli alunni



La Tabella 7 esamina, almeno in linea di principio, l'ereditarietà nei difetti alla vista. Essa mostra che, nelle famiglie in cui viene dichiarato l'uso degli occhiali da

parte sia dei genitori che dei figli, il 44,3% dei figli soffre dello stesso difetto alla vista dei genitori.

Tabella 7
Distribuzione dei difetti alla vista nei genitori e nei figli per i portatori di occhiali

Difetto figlio	Difetto genitori					Totali	
	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)		
(a)	256	12	29	124	1	422	(a) Miopia
(b)	74	40	40	59	27	240	(b) Ipermetropia
(c)	81	4	87	80	23	275	(c) Astigmatismo
(d)	47	3	10	123	5	188	(d) Ast.miopico
(e)	10	4	15	17	22	68	(e) Ast.ipermetropico
Totali	468	63	181	403	78	1193	

Anche in questo caso va detto che un certo numero di dichiarazioni incompatibili con quelle precedenti, nelle stesse schede, indica che la domanda sull'uso degli occhiali, per come è formulata nel questionario, ha generato un po' di confusione nelle risposte. Sarebbe stato più opportuno chiedere, primo, se al bambino è stato prescritto di portare gli occhiali e, secondo, se li porta secondo la prescrizione.

La percentuale rispetto all'intero campione dei trattamenti dichiarati per lo strabismo è del 3,4%, mentre quella dei cicli di occlusione è pari al 4,5%. Infine, l'effettuazio-

ne di altre terapie viene segnalata nel 1,8% dei casi. Questi ultimi dati sono da riferirsi alla particolare composizione del campione per età, cosa di cui tenere conto se le patologie per cui valgono le cure sopra descritte possono manifestarsi anche in età non precoce.

Comportamenti patologici o scorretti

Nella Tabella 8 sono riassunti i dati relativi all'incidenza dei comportamenti che possono indicare qualche problema alla vista tra i bambini che non sono mai stati portati dall'oculista.

Tabella 8
Comportamenti patologici e scorretti

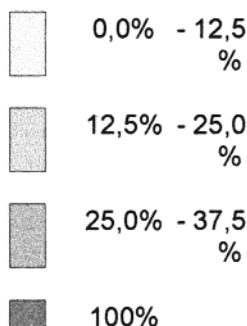
Comportamento del bambino / ragazzo	%	Numero totale di risposte
(a) Si avvicina agli oggetti quando li osserva	8,2%	3143
(b) Assume posizioni scorrette del capo	7,6%	3108
(c) Strizza gli occhi quando osserva oggetti posti a distanza	6,2%	3135
(d) Si stanca subito o si distrae facilmente quando si applica da vicino	8,0%	3104
(e) Lamenta mal di testa quando studia	10,5%	3113
(f) Presenta bruciore, pesantezza agli occhi specialmente di sera	10,2%	3122
(g) Storce un occhio quando è stanco, nervoso o debilitato	2,7%	3107
(h) Si lamenta di momentanei annebbiamenti di vista	6,1%	3116

La matrice dei coefficienti di correlazione tra questi diversi otto item, evidenziata nella Tabella 9, misura l'intensità del legame tra i diversi comportamenti

scorretti ed è utile ad accertare l'eventuale presenza di informazioni ridondanti o parzialmente sovrapponibili.

Tabella 9
Matrice delle correlazioni tra le variabili relative ai comportamenti patologici e scorretti

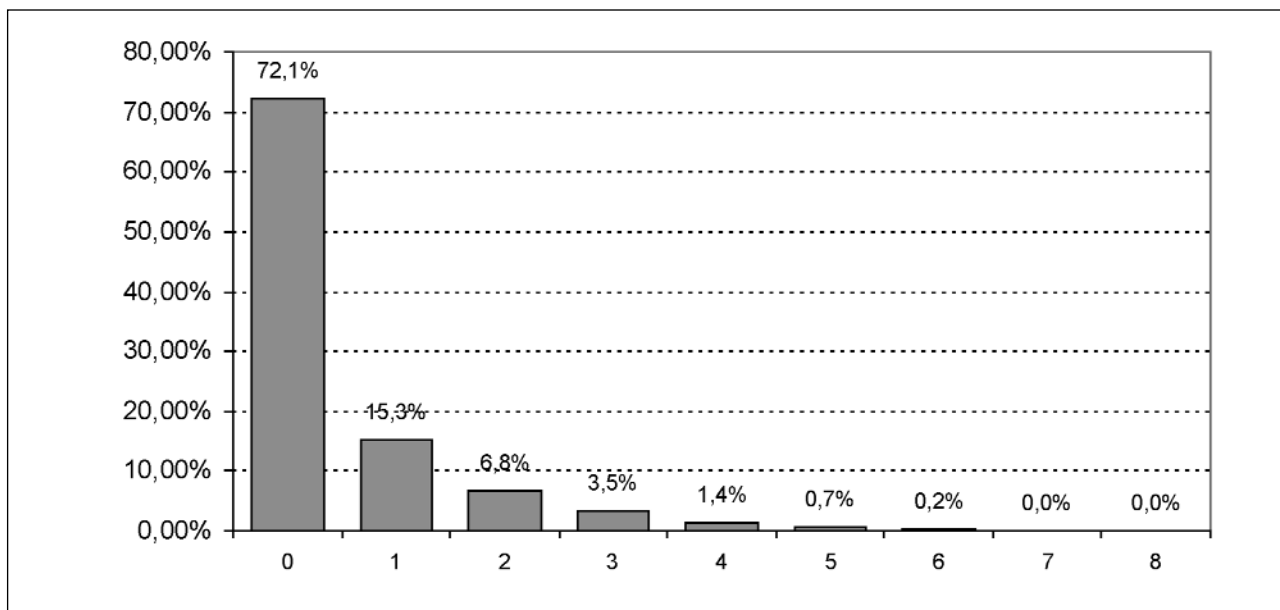
(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)	(h)	
100,0%	24,8%	35,1%	29,5%	18,5%	16,8%	13,5%	24,5%	(a)
	100,0%	24,1%	24,5%	18,4%	18,6%	4,6%	18,1%	(b)
		100,0%	28,2%	19,7%	20,3%	11,2%	27,4%	(c)
			100,0%	27,6%	29,9%	12,1%	21,0%	(d)
				100,0%	28,1%	8,9%	22,1%	(e)
					100,0%	11,2%	25,2%	(f)
						100,0%	9,6%	(g)
							100,0%	(h)



Tutte le correlazioni tra ciascuna coppia di variabili considerate sono positive, seppure di modesta intensità (ciò è vero in particolare per la variabile (g), lo storcere un occhio). Quindi gli otto item considerati sembrano cogliere degli aspetti quasi indipendenti del comportamento del bambino. In considerazione di questa evi-

denza empirica, risulta conveniente costruire un indicatore numerico molto semplice degli stati patologici del bambino, considerando il numero complessivo dei comportamenti anomali individuali, la cui distribuzione è rappresentata in Figura 8. Si nota che nel 5,8% dei casi i comportamenti anomali sono tre o più.

Figura 8
Distribuzione del numero di comportamenti patologici o scorretti nei bambini che non sono mai stati dall'oculista



CONSIDERAZIONI

Innanzitutto va segnalato il fatto che la campagna "Vediamoci Chiaro", promossa dalla IAPB - Sezione Italiana, condotta dalla Smile Communication con la consulenza del Dipartimento di Scienze Oftalmologiche dell'Università "La Sapienza" di Roma, non aveva solo finalità epidemiologiche, volte alla conoscenza delle condizioni dello stato visivo e della prevalenza della patologia oftalmica nella popolazione infantile, ma rientrava anche in un programma a vasto raggio di prevenzione primaria.

La IAPB - Italia, che ha stretti legami con l'Organizzazione Mondiale della Sanità, è, infatti, attivamente impegnata nella prevenzione delle malattie oculari causa di cecità e di ipovisione. Tra i suoi programmi prioritari figurano proprio gli interventi nelle scuole, tesi a creare sin dall'infanzia una coscienza sanitaria per la tutela della vista attraverso campagne di comunicazione e di sensibilizzazione.

La campagna "Vediamoci Chiaro", in aggiunta ad una serie di iniziative di comunicazione istituzionale, viene portata avanti da qualche anno attraverso la divulgazione di materiale didattico-informativo (videocassetta con cartone animato didattico, fumetti, poster e adesivi) nei circuiti della scuola e in quelli dedicati ad un pubblico di tipo familiare con pay-off pubblicitario e con l'utilizzo dell'immagine di Bud Spencer come testimonial.

In questo contesto il progetto della IAPB-Italia di distribuire nelle scuole del Lazio dei questionari allo scopo di indagare e monitorare lo stato di salute degli occhi degli alunni delle scuole di primo grado, ha trovato un largo consenso da parte di dirigenti scolastici, genitori e alunni.

Gli elementi di successo del progetto sono sicuramente da ricondurre a:

- autorevolezza dei promotori dell'iniziativa (IAPB e Università "La Sapienza");
- la visibilità del testimonial Bud Spencer, amato in modo particolare dai bambini;
- l'efficacia del materiale didattico utilizzato.

Si tratta certamente di un risultato positivo scaturito da una corretta progettualità didattica ed una efficiente gestione di tutti gli interventi di comunicazione integrata che ne sono conseguiti.

Tutto ciò acquista ulteriore importanza se si considera che il periodo della campagna di prevenzione "Vediamoci Chiaro" ha coinciso con la chiusura dell'anno scolastico e quindi con una serie di impegni come recite, scrutini e esami. E' plausibile che lo stesso progetto attuato in un altro periodo dell'anno avrebbe dato risultati ancora più soddisfacenti. Sono giunte infatti, numerose richieste di scuole che hanno preferito rinviare la promozione dei questionari all'inizio del nuovo anno scolastico.

I questionari, inoltre, potrebbero – fatta salva la normativa che regola la privacy e con tutte le autorizzazioni necessarie - permettere attraverso una specifica indagine di risalire a ogni singolo caso a rischio e prendere gli opportuni provvedimenti.

Le scuole contattate hanno auspicato una continuità del progetto in futuro.

CONCLUSIONI

In conclusione, data la grande quantità di dati emersi dalla indagine, è nostra intenzione, in un tentativo di sintesi, sottolineare alcuni aspetti, che ci sono sembrati più interessanti.

- Il primo elemento che deve essere segnalato è la risposta che abbiamo avuto da parte dei genitori alla nostra iniziativa, risposta che varia da scuola a scuola ma che nel complesso consideriamo positiva, certamente oltre le attese. Inoltre va evidenziato il fatto che dall'analisi delle schede emerge un impegno nel fornire risposte il più possibilmente complete.
- Il campione analizzato si riferisce prevalentemente alla *scuola dell'obbligo*: 52.51% elementari, 38.72% medie, 8.77% materna
- C'è una lieve prevalenza delle *femmine* rispetto ai maschi: il 53% contro il 47%.
- *La scolarità dei genitori* (non esistono significative differenze fra il padre e la madre da questo punto di vista) ci può dare un'indicazione sulle condizioni socio-economiche: più del 50% dei genitori che hanno risposto ai questionari sono in possesso del diploma di scuola media superiore e il 12.5% risulta laureato. Di contro hanno fatto solo le elementari il 3.7%. Questo fatto sta a significare che molto probabilmente non figurano nell'indagine quell'ampia fetta di alunni che provengono dai ceti meno abbienti e più emarginati della società. Una recente stima che i giornali hanno messo in risalto proprio in questi giorni indica in un numero molto elevato (1 milione e 600) i bambini/ragazzi che vivono a un livello al di sotto della soglia di povertà. Certamente non figurano, o figurano in maniera scarsamente rilevante, i figli degli extracomunitari.
- La prima informazione che il questionario ci da riguarda la *condizione oculare dei familiari*, esattamente: lo stato refrattivo dei vari componenti e la presenza di patologie oculari. Per quanto riguarda il punto primo, lo stato refrattivo, emergono dati che ribadiscono l'entità del fenomeno in tutta la sua portata: di tutte le famiglie considerate solo il 30.4% non presenta soggetti con vizi di refrazione, addirittura nel 3.71% dei casi tutti i componenti della famiglia devono ricorrere all'uso degli occhiali. Un altro dato da sottolineare è l'alta prevalenza delle ametropie fra i genitori che da soli si avvicinano al 45%. Seguono i nonni e i fratelli. Il vizio di refrazione più frequente è la miopia: 46.58% che associata all'astigmatismo raggiunge circa il 70%. Per quanto riguarda il secondo punto, *patologie oculari familiari*, ne viene riferita la presenza nel 15.34% dei casi. La metà di que-

sti sa precisarne la natura l'altra metà no. La malattia di gran lunga più riferita è il Glaucoma: 31.4%. Questo fatto è sicuramente molto importante perché la malattia in questione è quella che necessita di prevenzione secondaria, vale a dire diagnosi precoce. Un altro elemento da sottolineare è la miopia degenerativa che interessa l'1% di tutta la popolazione e che costituisce l'8.24% tra le patologie riferite.

- Le risposte del questionario inerenti i singoli alunni ci forniscono un dato abbastanza alto per quanto riguarda la *prematrità*: 7.34 %. I bambini che sono stati in incubatrice sono 9.64% ma la ROP vera e propria è riferita in un solo caso .

- *La visita oculistica alla nascita*, che per molti oculisti è di primaria importanza ai fini della prevenzione di gravi patologie oculari è stata eseguita esattamente da un terzo degli intervistati (32.3%). Questo dato dice quanto ancora bisogna fare da questo punto di vista.

- *La visita oculistica completa* eseguita nella prima infanzia è importante che avvenga prima dei 4 anni al fine di scongiurare l'insorgenza di gravi patologie invalidanti come lo strabismo e l'ambliopia. Dai nostri dati emerge che entro i 3 anni l'ha eseguita solo il 25.47%: un bambino su quattro. Il dato più inquietante è che circa il 30% degli alunni che ha risposto al questionario non è mai stato visitato da un oculista. La massima concentrazione della prima visita oculistica si ha all'inizio delle scuole elementari con il 24.06%. Ora, considerando la domanda successiva che chiedeva se era stata fatta per *iniziativa* dei genitori o su consiglio del pediatra e che ha visto preponderante (83%) il primo quesito, diventa importantissimo sensibilizzare i genitori ad anticipare la data del primo controllo. Molto interessante e rassicurante è il fatto che nella quasi totalità delle prime visite oculistiche (79.46%) i genitori si sono rivolti all'oculista con lo scopo di avere soltanto il quadro complessivo visivo del bambino in assenza di disturbi visivi riferiti o notati (prevenzione). La fiducia nelle strutture pubbliche risulta molto elevata: solo il 25.06% si è rivolto ad un oculista privato.

- *Il disturbo* più frequentemente riferito è la cefalea 25.03% seguito dalla ridotta visione per lontano 15.96%, dallo strabismo 14.63%, la visione sfocata 11.91%, sintomi flogistici (bruciore, arrossamento, lacrimazione) 9.98%, tic palpebrali 6.41%.

- Un dato importantissimo da sottolineare è che il 21.6% dei bambini porta *occhiali*. Il momento in cui si ha la più alta prescrizione di occhiali sono i 6 anni con il 20.46%. L'età media è risultata di 6.81 anni. In oltre il 30% la prescrizione è avvenuta nelle scuole materne mentre nelle scuole medie la prescrizione si riduce al 13% circa. *L'accettazione degli occhiali* da parte del bambino senza alcun problema presenta un'alta percentuale: 74.85%. *L'uso dell'occhiale* a permanenza si registra nel 63.04% dei casi. Va segnalato il fatto che solo nel 6.97% il bambino ha avuto *difficoltà* psicologiche e sociali.

- Per quanto riguarda il *difetto di vista*, la miopia è riferi-

ta nel 33.02%, l'ipermetropia nel 21.55%, l'astigmatismo nel 26.79%, l'astigmatismo miopico nell'11.89%, l'astigmatismo ipermetropico 6.74%.

• Per quanto riguarda infine la prevalenza dell'ambliopia nel nostro campione possiamo ricavare il dato dal numero dei bambini che ha eseguito l'occlusione: essi sono stati 471 con una percentuale di 4.4%. Questo risultato sta a testimoniare ancora una volta l'alta frequenza di questo difetto invalidante e la necessità dell'intervento profilattico il più precoce possibile.

In conclusione il quadro che emerge da questa indagine dimostra ancora una volta l'importanza epidemiologica della patologia oftalmica e in particolare dei vizi di refrazione nella popolazione delle scuole materne e dell'obbligo. La prevalenza ed anche l'incidenza – considerando la miopia – sono così alte da giustificare, ma anche da richiedere gli interventi di profilassi primaria e secondaria.

Per quanto riguarda, poi, il livello di prevenzione raggiunto, di quanto cioè si realizza in pratica in questo settore, emergono risultati che si possono definire confortanti.

Va però subito ribadito un aspetto della presente indagine, che già si è avuto modo di sottolineare ripetutamente: il campione da noi analizzato presenta un'alta scolarità che è indice di un livello socio-economico medio-alto.

Ciononostante possiamo affermare che la maggior parte dei genitori ha compreso l'importanza del controllo oculistico a scopo preventivo dei propri figli. Sembra che in tal senso abbiano addirittura più sensibilità dei pediatri.

L'errore che viene eseguito frequentemente è quello di ritardare la visita, che dovrebbe essere eseguita entro il terzo anno di vita, nell'errata convinzione che il bambino più grande è tanto più è collaborante e gli accertamenti più precisi.

Comunque rimane un 30% dei bambini che non sono mai stati visitati da un oculista. Questo è un dato negativo su cui è necessario intervenire.

Un altro fatto che sembra finalmente modificato è l'accettazione quasi piena degli occhiali da parte sia dei genitori che dei bambini. Forse si va sfatando la convinzione che l'uso degli occhiali costituisca un handicap psichico e sociale per il bambino e ingeneri sensi di colpa nei genitori.

BIBLIOGRAFIA

1. Caprilli R.
"Metodologie di screening in medicina preventiva"
Fed. Med. XXXVII – I – 1984
2. C. Balacco Gabrieli, F. Cruciani
"Epidemiologia"
In "La Miopia", pp. 87-101. Verduci Ed. 1993
3. Cerulli L., Cruciani F., Melis M., Tria M.
"Depistage oculistico nelle scuole: risultati e considerazioni"
Oftalmol. Sociale, 3, 4, 17-26, 1980
4. Hoyt C.S., Nickel B.L., Billson F.A.
"Ophthalmological examination of the infant"
Survey of Ophthalmol 26, 4, 177-189, 1982
5. Cruciani F., Destro Castaniti G., Gorga C., Lisi L., Colella G., Barigelli Calcari L.
"Validità dei depistage nella profilassi dell'ambliopia"
Atti del I Simposio di Oftalmologia- XXV Giornate Mediche Internazionali di Vibo Valentia, 1985
6. Mac Mahon B., Pugh T.F.
"Epidemiology: principles and methods" Little, Brown, Boston 1970
7. ISTAT Le regioni in cifre. 1988
8. F. Cruciani
"A proposito di medicina preventiva"
Oftalmologia sociale – Rivista di Sanità Pubblica- anno XXII, n°1: 21-27;1999.
9. C. Balacco Gabrieli, Cruciani F., Regine F., Antonelli B.
"Accertamenti diagnostici nella prima infanzia"
Relazione presentata alla VII Giornata di Studi Oftalmologici
"La sinergia Oculista Pediatra nella tutela della vista nell'età pediatrica"
Roma 19 novembre 1997.
10. Cruciani F., Tamanti N., M. Latini, D. Battista, S. Ciminelli.
"La prevenzione dell'handicap visivo in età giovanile"
Comunicazione al Conv. Naz., U. I. C.: "Cecità: prevenire e non curare".
Campobasso, 27-28 Marzo 1992.
Riv. Oft. Soc., anno 15, n. 3/4, 31-33, lug-dic. 1992.
11. Cruciani F., A. Mastromarino, M. Latini, G. Paganelli, M. Rocca, F. Fiore, G. Melino.
"A proposito degli interventi sanitari oftalmologici di prevenzione nella scuola dell'obbligo. Una nostra esperienza"
Clin. Ter., vol.142, fasc. 5, pp. 411-420, Mag 1993.
12. Cruciani F., Santino G., Ciminelli S., Turri M., Fiore, C. Balacco Gabrieli.
"Il paziente ambulatoriale oculistico: dati concreti, motivi di visita, patologie più frequenti"
Boll. Ocul., anno 73, suppl. N.5, pp. 833-841, Set-Ott. 1994.
13. C. Balacco Gabrieli, F. Cruciani, A. Moramarco.
"Risk factors in myopia evolution: longitudinal study"
XXVII International Congress of Ophthalmology (atti del Congresso, pag.83)
Toronto June 22-23-24, 1994.
14. Cruciani F., Plateroti R., Rocca M., Suppressa F.
"La prevenzione dell'handicap visivo nell'infanzia: le esperienze della sezione di Oftalmologia Sociale dell'Università La Sapienza di Roma nella sperimentazione di modelli clinici di intervento profilattico"
Atti del Congresso Internazionale: La prevenzione della cecità e la problematica degli ipovedenti, pp. 411-416, Catania 25-27 sett 1987.

Agenzia Internazionale per la Prevenzione della Cecità - Sezione italiana (IAPB - ITALIA)

T. Melchiorre
Segretario Generale IAPB Italia

L'

International Agency for the Prevention of Blindness – IAPB (Agenzia Interna-

zionale per la Prevenzione della Cecità) è stata fondata nel 1975 come organizzazione non governativa impegnata nella mobilitazione di risorse e mezzi a livello internazionale da destinare alle attività di prevenzione della cecità.

Lo scopo della IAPB è di promuovere e sostenere una campagna globale contro tutte le forme di cecità che si possono evitare, con impegno particolare nei riguardi delle comunità senza mezzi.

Nello specifico, la finalità istituzionale della IAPB consiste nell'eliminazione di tutte le possibili cause di cecità, e ciò sia nei paesi sottosviluppati che in quelli industrializzati, anche se, ovviamente, maggiore attenzione è rivolta alle aree povere del pianeta (Africa, Asia, Sud-America), nelle quali cause di cecità ormai eliminate o in via di eliminazione nei paesi più ricchi continua-

no ad essere a tutt'oggi fonti prioritarie di minorazione visive.

Per realizzare il proprio fine istituzionale la IAPB promuove e coordina relazioni fra i vari Ministeri della Sanità nazionali, stimolando la creazione di programmi per la prevenzione della cecità a carattere sia internazionale che nazionale. Nei singoli stati la IAPB, sempre intesa come organismo unitario, appoggia le attività di prevenzione delle Sezioni nazionali promuovendo, in particolare, la creazione di centri per la prevenzione della cecità a livello locale.

Nell'ambito della propria azione, particolare rilievo riveste il programma VISION 2020: THE RIGHT TO SIGHT (il diritto alla vista), lanciato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e supportato da più di 20 organizzazioni non governative internazionali impegnate nella prevenzione oftalmica. Il programma si pone come obiettivo finale l'eliminazione della cecità evitabile nell'anno 2020, che rappresenta una vera e propria piaga per i paesi più poveri: l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha sti-

mato i ciechi nel mondo in 45 milioni di cui l'80% nei Paesi in via di sviluppo.

La Sezione Italiana dell'Agenzia internazionale per la prevenzione della cecità (IAPB Italia) è stata fondata nel 1977 per iniziativa dell'Unione Italiana Ciechi e della Società Oftalmologica Italiana alle quali si è successivamente affiancata, nel 1989, l'Associazione Professionale Italiana Medici Oculisti (APIMO). Legittimata e riconosciuta dallo Stato con la legge n. 284 del 28 agosto 1997, rappresenta in Italia l'ente privato deputato per legge a promuovere la prevenzione della cecità, delle malattie oculari nonché la riabilitazione visiva degli ipovedenti. La sua esistenza trova legittimazione nel fatto che da un lato la minorazione della vista è in allarmante aumento in tutto il mondo e dall'altro, la cultura della prevenzione in ambito visivo è quasi del tutto assente.

Come recita l'art. 4 del proprio statuto, la Sezione Italiana della IAPB ha per scopi la prevenzione della cecità e la riabilitazione visiva degli

“

Molti ci chiedono informazioni maggiori sulla IAPB ITALIA:

Che cos'è? Di che si occupa? Chi la costituisce?...

Per questo pubblichiamo questo breve articolo.

In seguito cercheremo di informare i nostri lettori sulle iniziative della Agenzia stessa

”

ipovedenti; essa, in particolare:

A) diffonde a livello nazionale, regionale e locale la conoscenza delle principali malattie oculari, causa di cecità o di ipovisione a tutte le età, promuovendo e sostenendo campagne di informazione, Convegni e riunioni a carattere scientifico; inoltre, pubblica e diffonde materiale scientifico e informativo;

B) promuove iniziative di studio e di ricerca anche attraverso accordi di collaborazione con lo Stato, le Regioni, le strutture universitarie e ospedaliere di Oftalmologia e Istituzioni con competenze affini nonché con ogni altro Ente pubblico o privato, mirate a rendere effettiva la prevenzione della cecità, la riabilitazione visiva e il recupero psicologico e sociale degli ipovedenti;

C) interviene come interlocutore idoneo presso i Ministeri della Salute, della Pubblica Istruzione, del Lavoro e presso le Amministrazioni Pubbliche e private, internazionali, nazionali e locali, per proporre e sollecitare iniziative per la prevenzione della cecità e per la riabilitazione visiva degli ipovedenti;

D) promuove e organizza corsi di formazione e di aggiornamento per educatori e per riabilitatori visivi;

E) istituisce o potenzia, anche in convenzione, Centri per l'educazione e la riabilitazione visiva degli ipovedenti;

F) promuove e organizza sul territorio iniziative per la prevenzione delle minorazioni visive, anche attraverso l'utilizzo di unità mobili oftalmiche;

G) fornisce ai cittadini, con ogni mezzo idoneo, informazioni e consulenza sulle minorazioni visive, nonché sostegno ove ritenuto necessario;

H) promuove e attua iniziative volte alla prevenzione della cecità nei Paesi particolarmente disagiati, nell'ambito dei programmi della I.A.P.B. e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, dandone comunicazione ai Ministeri della Salute e degli Affari Esteri.

La Sezione Italiana dell'Agencia

Internazionale per la Prevenzione della Cecità per il coordinamento delle attività di carattere nazionale ed internazionale è organizzata in una struttura centrale composta dalla Direzione Nazionale, dal Comitato Scientifico Nazionale e dal Collegio dei Sindaci Revisori, mentre localmente è dotata di proprie articolazioni territoriali composte da Consigli Regionali e Provinciali.

Le attività attraverso le quali l'Agencia attua le proprie finalità istituzionali di prevenzione e di riabilitazione dell'ipovedente, riguardano:

1. Polo Nazionale. Con la legge n. 291/03 il Parlamento italiano ha finanziato un progetto per la costituzione a Roma del "Polo Nazionale di servizi e ricerca per la prevenzione della cecità e la riabilitazione visiva degli ipovedenti". Il Polo sarà operativo entro il 2005 e le linee d'azione sono riconducibili a sviluppo di progetti di ricerca, condivisione di protocolli riabilitativi, collaborazione scientifica con i centri di riabilitazione visiva italiani ed esteri, formazione, servizi di riabilitazione, ecc.

2. Programmi di educazione sanitaria. Insegnare alle giovani generazioni l'assunzione di corretti atteggiamenti sanitari per evitare l'insorgenza di disturbi della vista rappresenta uno dei campi di azione più importanti della IAPB Italia. L'istituzione del programma di prevenzione "Vediamoci chiaro" rivolto agli studenti delle scuole materne, elementari e medie, ha permesso di trasferire importanti nozioni di base per prevenire l'insorgenza di disturbi visivi. La campagna "Vediamoci chiaro", nato come progetto pilota, nel corso degli anni, è divenuta un vero e proprio strumento didattico per le scuole finalizzato all'insegnamento della prevenzione visiva. Ad una prima formulazione in cui si privilegiava il momento comunicativo dell'informazione è seguita una successiva che prevede anche la raccolta di dati statistici. Infatti, la campagna realizzata in

1.000 scuole del Lazio, ha permesso di recuperare dati fondamentali sulla diffusione delle patologie nel mondo della scuola. Nel 2005 la campagna "Vediamoci Chiaro", interesserà 300 scuole della Regione Campania e nel medio-lungo periodo si cercherà di attuare l'iniziativa in tutte le scuole italiane.

3. Campagne di prevenzione secondaria condotte con unità mobili oftalmiche. Particolare attenzione è stata rivolta verso tutti quei soggetti che, per motivi di carattere culturale, economico o disinformazione sanitaria non si sono mai sottoposti a una visita oculistica di controllo. Su tale presupposto nacque in passato la volontà di dotarsi di una prima Unità Mobile Oftalmica. Attualmente la IAPB Italia gestisce, congiuntamente all'Unione Italiana dei Ciechi, otto Unità Mobili Oftalmiche utilizzate per tutto l'anno dagli organismi periferici per svolgere campagne di prevenzione, soprattutto nei centri particolarmente disagiati. Attraverso tali Unità Mobili Oftalmiche, vengono visitate annualmente circa 20.000 persone su tutto il territorio italiano, riscontrando numerosi soggetti con patologie silenti che nel tempo avrebbero procurato danni irreversibili.

4. Campagne di comunicazione sociale. Un ramo di attività di importanza strategica nel quale la IAPB Italia sta valorizzando le proprie risorse, riguarda la comunicazione. Lo spot "Vediamoci Chiaro", realizzato attraverso la collaborazione dell'attore Bud Spencer, ha permesso di portare a conoscenza di una platea sempre più vasta il messaggio socio-sanitario della IAPB Italia, nonché dei servizi a disposizione del cittadino, affinché si possa disporre di informazioni adeguate rispetto ai rischi legati ad errati atteggiamenti sanitari. Lo spot viene trasmesso in televisione attraverso gli spazi di *Pubblicità Progresso* della Rai e della *Comunicazione Sociale* delle reti Mediaset, nei cinema e attraverso il cir-

cuito radiofonico, nazionale e locale;

5. Organizzazione di seminari e convegni per diffondere la cultura della prevenzione e della riabilitazione visiva degli ipovedenti;

6. Produzione di materiale divulgativo. Attraverso l'adozione di differenti formati comunicativi la IAPB Italia realizza fumetti per educare i ragazzi alla conoscenza dell'organo visivo e alla prevenzione (*"vediamoci chiaro"*), opuscoli dedicati agli adulti (*"la prevenzione ti colora la vita"*, *"il glaucoma"*, *"l'ipovisione e la riabilitazione visiva"*, *"la prevenzione delle malattie oculari"*, *la retinopatia diabetica"*), videocassette, poster, adesivi e depliant.

7. Sito web. Al fine di garantire un'informazione corretta nel ramo della prevenzione e della riabilitazione visiva, per quanto riguarda la rete Internet, la IAPB Italia ha completamente ristrutturato il proprio sito garantendo l'accessibilità anche agli ipovedenti, attraverso la possibilità di definire il contrasto dei colori visualizzati che meglio risponde alle esigenze dell'utente. All'interno del sito oltre ad avere notizie aggiornate sull'attività della IAPB Italia e sui servizi a disposizione (informazioni scientifiche, prevenzione delle patologie visive maggiormente diffuse, mappa dei centri di riabilitazione visiva presenti in Italia), vi è un'area interattiva "l'oculista risponde" in cui l'utente può rivolgersi direttamente ad un oculista per avere notizie di carattere oftalmologico;

8. Istituzione della giornata nazionale del cieco e per la prevenzione della cecità in collaborazione con l'Unione Italiana dei Ciechi (13 dicembre) dedicata alla prevenzione della gravi malattie oculari ed all'integrazione sociale dei non vedenti e degli ipovedenti;

9. Oftalmologia sociale – Rivista di sanità pubblica. Da più di venti anni la IAPB Italia pubblica una

propria rivista scientifica che cerca di dare spazio alla ricerca nel segmento della prevenzione, riabilitazione visiva e sugli aspetti epidemiologici dell'oftalmologia. La Rivista è stampata in nero e in braille, ed è disponibile su audiocassetta e su CD-Rom;

10. Linea verde di consultazione oculistica. L'esigenza di informare correttamente i cittadini in ambito oftalmico 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. L'utilità di tale servizio è testimoniata dalle migliaia di utenti che annualmente si rivolgono al numero verde per ottenere informazioni medicoscientifiche sulle patologie oculari, i servizi di riabilitazione visiva e la localizzazione delle strutture sanitarie pubbliche in cui vengono erogati tali servizi;

11. Interventi nei Paesi in via di sviluppo. La IAPB Italia oltre a sostenere direttamente il programma VISION 2020: the right to sight, per la lotta alla cecità curabile, è intervenuta direttamente con propri progetti per la fornitura di attrezzature chirurgiche e farmaci per la vista in Armenia e in Tanzania. Inoltre, al fine di conferire la massima efficacia ai piani di azione per la lotta alla cecità evitabile nelle aree povere del mondo, la IAPB Italia ha instaurato stretti rapporti di collaborazione con l'Organizzazione mondiale della Sanità, il Pontificio Consiglio per la Pastorale Sanitaria e le Organizzazioni non governative impegnate in questo settore. In tale direzione è stata organizzata anche in Italia la Giornata mondiale della vista, celebrata in tutto il mondo il 9 ottobre per spingere i governi nazionali ad adottare un piano di intervento nei paesi poveri per l'eliminazione della cecità curabile.

12. Attività internazionale. La IAPB Italia quale membro del Diret-

tivo mondiale dell'AMD Alliance International, unione di organizzazioni internazionali il cui scopo è quello di promuovere il livello di consapevolezza della Degenerazione Maculare correlata all'età, è impegnata da diversi anni nella prevenzione di tale patologia fortemente invalidante e in continuo aumento. Il crescere delle attività scaturenti dalla partecipazione all'AMD Alliance International è testimoniata dal moltiplicarsi delle iniziative a sostegno dell'informazione per la prevenzione della Degenerazione Maculare Senile. Su questa direzione la IAPB Italia ha istituito in passato una campagna informativa denominata "Retina week", ossia una settimana (solitamente la terza settimana di settembre) dedicata alla prevenzione della Degenerazione Maculare Senile, una delle principali cause di cecità nei Paesi industrializzati: ne soffrono 25-30 milioni di persone e la sua diffusione è in costante aumento tra gli ultracinquantenni. Durante la campagna "Retina Week", attraverso l'azione delle unità mobili oftalmiche, vengono effettuate visite oculistiche gratuite in diverse piazze italiane.

13. Ricerca scientifica. L'istituzione di premi per specializzandi in oftalmologia, diplomandi in ortottica e di assegni di ricerca per specialisti ha evidenziato come sia possibile ottenere risultati apprezzabili se si incentiva il mondo oftalmologico a realizzare studi incentrati sulle tematiche della prevenzione della cecità e della riabilitazione visiva.

Il *leitmotiv* che trasversalmente interessa le molteplici attività dell'Agencia è riconducibile alla creazione di una *cultura della prevenzione* in ambito visivo e all'effettivo riconoscimento e integrazione dell'ipovedente all'interno della società, attraverso una serie di interventi che si ripetano nel tempo, affinché ciascun individuo di qualsiasi età ed appartenenza sociale possa concepire la prevenzione come dovere ed interesse.

Linea Verde Attività "2004"

F. Amore, R. Battendieri, D. Caracciolo, F. Cruciani

Dipartimento di Scienze Oftalmologiche - Dir. Prof. C. Balacco Gabrieli

Ormai da qualche anno tra le attività promosse dalla IAPB funziona con successo il servizio di Linea Verde.

Nato con lo scopo di fornire agli utenti informazioni dettagliate su varie tematiche di pertinenza oftalmologica, attraverso la consultazione di un oculista che risponde alle chiamate al numero verde dal lunedì al venerdì dalle 10 alle 12:30, si è rivelato nel tempo uno strumento che può fornire qualche informazione epidemiologica. Infatti analizzando i dati raccolti, si può avere uno spaccato, sia pure limitato, sulle patologie oculari più frequenti in Italia e come esse vengono vissute dai pazienti stessi.

Queste ed altre informazioni possono risultare utili ad organizzazioni come la IAPB, i cui scopi sono quelli di raggiungere coloro che soffrono per problemi oculari garantendo loro sostegno e corretta informazione e di promuovere allo stesso tempo la prevenzione. Comunque devono essere tenuti sempre in debita evidenza i limiti di alcune correlazioni e conclusioni fatte sulla base di semplici informazioni telefoniche.

Materiali e Metodi

Per meglio comprendere i risultati ottenuti bisogna precisare che l'archiviazione dei dati è stata svolta dall'oculista che di volta in volta si alternava a rispondere alle telefonate. In tutto si sono avvicendati 4 oculisti.

Ad ogni persona che chiamava sono stati chiesti:

- l'età (nel caso si chiamasse per altra persona l'età considerata era quella della persona per cui si chiedeva l'informazione),
- la città da cui si chiamava,
- le modalità attraverso cui si era venuti a conoscenza del numero verde,
- il motivo della chiamata.

A tale proposito sono stati creati dei raggruppamenti di patologie a cui è stato assegnato un numero identificativo.

N° patologia	Raggruppamento patologia
1	Glaucoma
2	Vitreoretina
3	Cataratta
4	Miopia e lasik
5	Cornea
6	Disturbi soggettivi
7	Pat. del nervo ottico
8	Maculopatie
9	Retinopatie degenerative
10	Informazioni
11	Altro

Fonte di informazione:

Passaparola, Cinema, Giornale, Internet, Luteinfo, Opuscoli, Radio, Rivista, Tv, Cinema, UIC

RISULTATI

Il numero totale di telefonate giunte al numero verde nell'anno 2004 è stato di **1018**. L'età media di coloro che hanno telefonato o per cui è stata chiesta un'informazione è di **55,17** anni. Il gruppo di patologie per le quali si è avuto il maggior numero di chiamate sono state le **Maculopatie** con un totale di **267** telefonate cioè il 26,02%; in particolare in questo gruppo è stata la **DMLE** la malattia su cui maggiormente sono state richieste delucidazioni e chiarimenti, sia di tipo diagnostico che terapeutico e prognostico. Delle 267 telefonate ben **145** sono state dedicate a questa patologia così invalidante, la cui incidenza è in continuo aumento.

Il secondo raggruppamento è quello relativo alle patologie vitreoretiniche (fori maculari; pucker maculare; retinopatia diabetica, distacchi di retina e di vitreo; patologie occlusive; lesioni regmatogene), **107** telefonate in totale (10,5%).

Un elevato numero di chiamate, **87** cioè 8,6%, hanno avuto come argomento le patologie retiniche ereditarie (Retinite Pigmentosa e Malattia di Stargardt su tutte).

Anche il **Glaucoma** è ben rappresentato, infatti il 6,31% (**64**) delle chiamate riguardavano tale affezione.

Il 4,76% (**48**) sono state le chiamate per patologie corneali; tra queste sicuramente il **cheratocorno** rappresenta la malattia che dà maggiori preoccupazioni ai pazienti, soprattutto per quanto riguarda la sua evoluzione, spesso con l'errata convinzione che il trapianto di cornea sia *l'inevitabile*.

Seguono le **39 (3,9%)** richieste di informazioni sulla **cataratta**, più sulle sue complicanze post-chirurgiche, a testimonianza del fatto che tale patologia è ormai ben conosciuta e che la necessità e i benefici dell'intervento sono un dato acquisito dai pazienti.

Le chiamate per **miopia e laser ad eccimeri** sono state il 3,1% (**31**). A tal proposito bisogna

dire che molta diffidenza si è diffusa circa la bontà del laser.

Tutto ciò che riguarda le affezioni del nervo ottico è stato oggetto di **22** telefonate, vale a dire il 2,23% del totale.

Discorso a parte sono le **102 (10%)** ma, soprattutto, le **243 (23,7%)** telefonate registrate

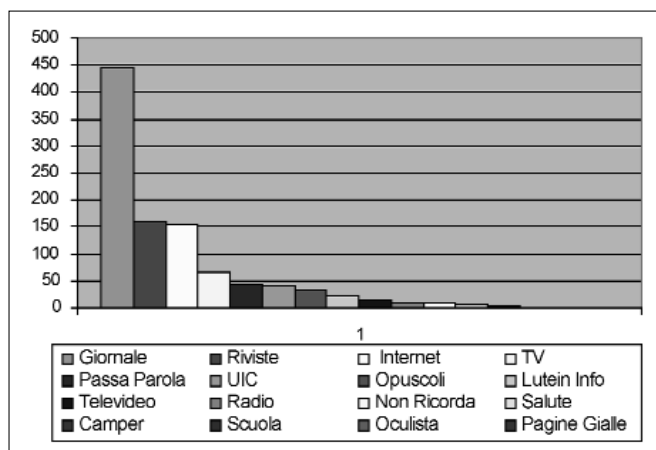
rispettivamente per ciò che è stato definito **altro** e per le cosiddette **informazioni**, le più varie.

Nel primo rientrano quasi tutte le affezioni che possono colpire l'occhio e gli annessi, a più livelli, si va dall'occhio secco all'occhio rosso, dalle congiuntiviti alle uveiti, dagli strabismi all'ambliopia e alle diplopie, dalle ptosi alle blefariti, a tutta una serie di curiosità su lenti a contatto ed occhiali. Questo dato colpisce comunque per il relativo alto numero di telefonate, confermando il crescente interesse che l'occhio e le sue funzioni hanno nella popolazione. Interesse che viene ancor più manifesto se si guarda alle 243 telefonate giunte alla linea verde che chiedevano informazioni sulle più disparate questioni:

- dove effettuare una visita oculistica;
- a che età è consigliabile;
- qual'è l'efficacia di nuovi trattamenti farmacologici e nuove metodiche diagnostiche;
- a che punto si è con la ricerca sulle cellule staminali e il trapianto di retina;
- quali sono gli scopi della IAPB; etc..

Per quanto riguarda la regione da cui sono giunte il maggior numero di telefonate, il **Lazio** ed in particolare la provincia di **Roma** sono i più rappresentati; seguono la Campania con la provincia di Napoli in testa, quindi a poca distanza la Lombardia, dove è Milano la provincia maggiormente rappresentata. Numerose le chiamate giunte anche dalla Puglia. Esiste comunque una buona distribuzione su tutto il territorio nazionale segno che la conoscenza del servizio da parte degli utenti è sufficiente. Bisogna ricordare anche che il **giornale** sia in forma di quotidiano che di settimanale con i suoi inserti è in assoluto lo strumento più efficace di informazione dell'esistenza della linea verde. Infatti ben 446 utenti hanno riferito, quando gli è stato chiesto, che la fonte da cui avevano ricevuto il numero telefonico era stata proprio questa.

La tabella sottostante mostra le varie fonti di informazioni.



La visione artificiale

E. Rispoli, A. Garrini, M.L. Livani

Dipartimento di Scienze Oftalmologiche - Dir. Prof. C. Balacco Gabrieli

Allo stato attuale, grazie ai dispositivi di visione artificiale, è stato possibile su un limitato gruppo di pazienti con assenza di percezione luminosa in entrambi gli occhi, ripristinare una visione consistente in percezione luminosa, riconoscimento di oggetti semplici e percezione del movimento (Humayun 2003).

La sola possibilità di distinguere tra il giorno e la notte ha consentito ai non vedenti di regolare una serie di funzioni di norma scandite dai ritmi circadiani, che in molti di essi erano gravemente alterate. Infatti, Czeisler (1995) in un suo lavoro illustra come molti pazienti in assenza di percezioni luminose presentino disturbi del sonno e turbe psichiche, in alcuni casi severe, legate alla soppressione della secrezione della melatonina. In assenza di percezioni luminose coscienti, la presenza di input luminosi sembra essere in grado di risincronizzare il ritmo circadiano nella secrezione della melatonina.

Attualmente i potenziali beneficiari di un impianto di protesi visiva artificiale sono solo le persone prive in entrambi gli occhi di percezione luminosa. Alcuni studi epidemiologici effettuati negli USA, indicano che circa 100.000 americani appartengono a questo gruppo. Di questi circa il 20% sono in grado di leggere il Braille e meno del 10% sono in grado di avere un minimo di autonomia nei movimenti con l'aiuto di un cane o di altri sussidi.

Tuttavia, qualora la ricerca nel campo della visione artificiale raggiungesse i risultati attesi, ne potrebbero trarre beneficio il molto più ampio gruppo di persone definite dalla legge n. 138/2001 ciechi totali (vengono compresi nella definizione di ciechi totali oltre a coloro con totale mancanza della vista e della percezione luminosa in entrambi gli occhi, anche coloro con percezione di ombra e luce o del moto mano in entrambi gli occhi o nell'occhio migliore, e coloro il cui residuo perimetrico binoculare sia inferiore al 3%).

Recenti stime epidemiologiche indicano infatti che nel mondo più di 50 milioni di persone sono 'cieche totali' mentre in Ita-

lia lo sono circa 45 mila.

Cenni storici

Tentare di riprodurre in modo artificiale il complesso processo visivo rappresenta per gli scienziati una vera e propria sfida, intrapresa già nel XIX° secolo quando venne scoperto che era possibile ottenere sensazioni luminose in seguito a stimolazioni elettriche della regione corticale occipitale. I primi esperimenti effettuati per la realizzazione di sistemi in grado di ristabilire la funzione visiva sono stati condotti nel 1874 da R. Bartholow, che mediante stimolazioni elettriche applicate sulla corteccia cerebrale, riuscì a produrre effetti fisici/psicofisici. Successivamente nel 1929 il neurochirurgo tedesco O. Foerster rilevò come stimolando elettricamente il polo occipitale si potessero produrre dei fosfeni (lampi di luce).

Solo nel 1960 i due ricercatori Brindley GS e Lewin WS introdussero il concetto di protesi visiva e nel 1967 in una donna con un deficit visivo bilaterale, conseguente a patologia glaucomatosa, venne impiantato il loro innovativo sistema, costituito da 80 ricevitori collocati sotto il pericranio e collegati con 80 elettrodi impiantati sulla corteccia visiva.

Agli inizi degli anni '90 alcuni ricercatori dell'Università dell'Illinois a Chicago, guidati dall'oftalmologo pediatrico A. Chow, hanno ideato la prima retina artificiale costituita da microfotodiodi fra loro connessi da resistori, inserendola in una sorta di tasca sottoretinica realizzata chirurgicamente (tra la retina nervosa e l'EPR). In un'area retinica di soli 2 mm² sono stati inseriti 3500 diodi.

Gli studi successivi condotti anche dalla scuola tedesca (Prof. Eberard Zrenner di Tubinga) hanno portato a costruire microfotodiodi capaci di indurre polarizzazioni positive o negative con voltaggi di stimolo e distanze tra elettrodi confrontabili con le caratteristiche bioelettriche e con la densità delle cellule retiniche. Si è inoltre provveduto a dotare la protesi di superfici porose tali da permetterne una connessione ottimale con le altre cellule

retiniche (Schubert 1999).

Siti di stimolo e difficoltà

Il sistema visivo, nella sua complessità funzionale e strutturale, offre almeno quattro potenziali siti anatomici di neurostimolazione:

1. la **retina**;
2. il **nervo ottico**;
3. il **corpo genicolato laterale** (CGL) (inaccessibile chirurgicamente)
4. la **corteccia visiva** (area 17 di Brodmann).

Ognuno di questi siti anatomici pone problematiche differenti, legate alle difficoltà operative nel raggiungere chirurgicamente l'area da stimolare, alle diverse soglie di carico di stimolazione elettrica tollerate e alle caratteristiche intrinseche del tessuto.

Attualmente il sito di stimolo più utilizzato è quello retinico in quanto richiede una chirurgia limitata ad un organo non più funzionale. Tuttavia la cecità può essere dovuta a cause extra retiniche (50 %) e pertanto dispositivi posizionati più a valle potrebbero risolvere una più ampia percentuale di patologie.

La corteccia visiva è pertanto la sede migliore ad essere cronicamente stimolata e a produrre fosfeni, infatti è l'unica praticabile in pazienti con deficit visivi dovuti a patologie cerebrali. Tuttavia un impianto a livello della corteccia richiede un intervento di neurochirurgia su un organo integro, sottoponendo il paziente ad un rischio inaccettabile. Sono stati descritti infatti tre decessi fra i volontari prestatisi all'impianto di protesi visive corticali e diversi casi di meningiti.

Iniziate già dalla fine dell'800, nel 2000, le sperimentazioni a livello della corteccia visiva sono riprese con lo scienziato Dobbelle, che ha perfezionato il sistema dotandolo di una telecamera esterna per l'acquisizione dello stimolo.

Attraverso la stimolazione elettrica corticale si cerca di "trasdurre" in fosfeni un'immagine ripresa da una telecamera, attraverso stimolazioni elettriche sull'area

corticale visiva del polo occipitale. Il paziente, non vedente da circa 26 anni, su cui è stato impiantato questo sistema, è stato in grado di distinguere luci e ombre e di riconoscere strutture semplici (oggetti su un piano), ma questi esperimenti rimangono molto invasivi e rischiosi.



Fig. 1 Una piccola videocamera digitale montata su degli speciali occhiali invia le immagini ad una serie di elettrodi collegati all' area corticale

Retina artificiale

Una *protesi visiva* è un "sistema destinato a sostituire in tutto o in parte il sistema visivo" e in particolare la *retina artificiale* è una "protesi finalizzata a sostituire integralmente solo il ruolo dei fotorecettori o, parzialmente, anche il sistema cellulare interposto tra i fotorecettori e le cellule ganglionari".

La retina artificiale è un dispositivo elettronico che capta la luce e la converte in segnali elettronici in grado di stimolare il tessuto retinico, permettendo così il ripristino della sua funzionalità. Molti gruppi di ricercatori hanno esaminato con cura i

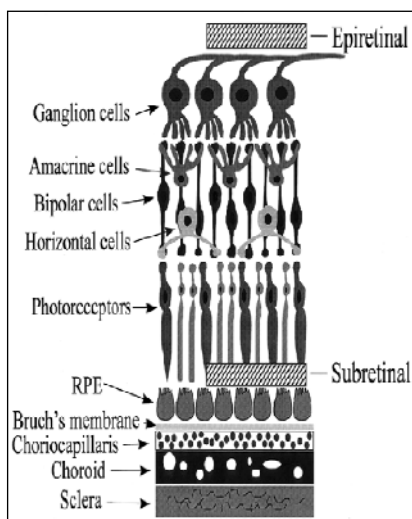


Fig. 2

vari aspetti delle protesi retiniche, classificando la stimolazione dei neuroni retinici secondo i metodi per l'impianto chirurgico (Chow & Chow, 1997; Zrenner et al, 1997; Humayun, 2001; Rizzo & Wyatt, 1997).

In base al sito anatomico di impianto, le retine artificiali possono essere classificate in epiretinarie e subretinarie (Fig. 2). Entrambi questi approcci presentano vantaggi e svantaggi (Zrenner, 2002).

Retine Artificiali Epiretinarie: il dispositivo elettronico è posizionato sulla superficie interna della retina a contatto con la cavità vitreale e la stimolazione elettrica interessa lo strato delle cellule ganglionari (Eckmiller, 1997; Rizzo & Wyatt, 1997; Humayun, 1999-2001).

La prima protesi retinica impiantata permanentemente in un uomo è stata realizzata da Humayun nel 1999 ed è costituita da vari componenti (fig. 3):

- A: una minitelecamera inserita su degli occhiali;
- B: un dispositivo esterno che trasmette gli stimoli tramite onde radio
- C: un'unità ricevente extraoculare sottocutanea inserita nell'area temporale;
- D: un array epiretinnico di 16 elettrodi fissato sulle strato delle fibre nervose (fig. 4) e connesso all'unità ricevente attraverso dei cavi elettrici di connessione sottili e biocompatibili.

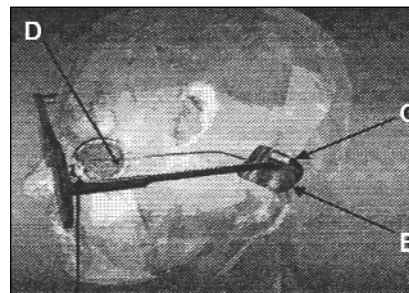


Fig. 3

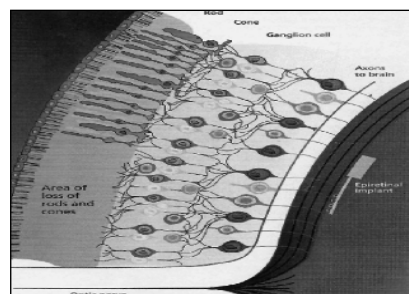


Fig. 4

Con l'impianto sperimentale di questo dispositivo, i pazienti sono stati in grado di riconoscere oggetti semplici, di percepire la luce con un'accuratezza del 97% e la presenza o meno dell'illuminazione ambiente.

Vantaggi:

- Chirurgia meno invasiva rispetto all'approccio subretinnico;
- La vicinanza del dispositivo con il corpo vitreo aiuta a dissipare il calore prodotto dall'elettricità.

Svantaggi:

- Difficoltà di fissazione del dispositivo che con i movimenti degli occhi può dislocarsi. Sono stati esaminati molti metodi per bloccare l'impianto come bioadesivi, puntine retiniche, magneti. Un particolare tipo di bioadesivo (SS-PEG hydrogel) fornisce una vigorosa aderenza e non è tossico per la retina (Margalit 2000);
- Possibili reazioni patologiche vitreali (distacco vitreale, distacco retinico);
- Relativa distanza tra il dispositivo e le cellule bersaglio, di conseguenza è richiesta più energia per stimolare le cellule ganglionari rispetto alla stimolazione delle cellule bipolari;
- Il dispositivo fornisce una stimolazione elettrica generalizzata, produce stimoli con una bassa risoluzione, poco selettivi, che non rispettano l'organizzazione centro-ON e centro-OFF delle cellule bipolari e ganglionari.

Retine artificiali Subretinarie: il dispositivo viene posto tra l'epitelio pigmentato retinico e lo strato dei fotorecettori (Chow & Chow, 1997; Zrenner, 1997). Il dispositivo sottoretinnico che è stato descritto da Chow e coll., è costituito da una griglia di numerosi fotodiodi che vengono attivati dalla luce (500-1100nm) senza avere connessioni con l'esterno. La griglia ha uno spessore di 50µm ed è larga 2-2,5 mm² e i fotodiodi stimolano direttamente le cellule bipolari. L'impianto è stato effettuato nell'occhio di un gatto ed è stato testato elettrofisiologicamente. Esistono anche dispositivi di analogo funzionamento costituiti da un singolo fotodiodo che ricopre l'intera superficie dell'impianto.

Altri ricercatori (Prof. Rolf Eckmiller dell'Università di Bonn) hanno descritto un apparato esterno all'occhio che converte le immagini di una fotocamera in impulsi

laser che vanno ad attivare un chip sottoretinico. Il chip a mezzo di appositi elettrodi trasferisce l'impulso alle cellule ganglionari.

Vantaggi:

- lo spazio subretinico è una sede adatta alla stimolazione delle cellule bipolari per la prossimità fisica con lo strato nucleare interno retinico;
- il dispositivo è più vicino alla sclera, che grazie alla sua consistenza ne ostacola eventuali spostamenti;
- recentemente sono stati sperimentati nuovi approcci chirurgici come l'accesso transcoroideale allo spazio subretinico (senza vitrectomia e retinotomia) (Shno-da; Kobuch; Zrenner).

Svantaggi:

- la tecnica chirurgica utilizzata per l'impianto subretinico è più invasiva;
- la barriera meccanica tra la retina e la coroide potrebbe essere responsabile di placche di fibrosi; sono stati riscontrati cambiamenti nell'EPR dopo stimolazione cronica subretinica.
- istologicamente la retina mostra un declino dello strato nucleare interno e delle cellule ganglionari, ma non sono state riscontrate risposte infiammatorie (Peyman G, Chow, Liang, 1998). Altre relazioni descrivono irregolari proliferazioni gliali intorno al dispositivo retinico.

Le retine artificiali subretiniche ed epiretinarie finora sviluppate, si basano sull'utilizzo di interfacce elettroniche in grado di trasformare i segnali elettrici prodotti da fotodiodi e le immagini fornite da una telecamera in variazioni di potenziale elettrico da trasmettere alla membrana della cellula bipolare e della cellula ganglionare rispettivamente.

Entrambi i sistemi, a differenza dello stimolo fisiologico, forniscono una stimolazione alle cellule molto generalizzata, con una bassa risoluzione, poco selettiva, non rispettando l'organizzazione centro-ON e centro-OFF delle cellule bipolari e ganglionari.

Fisiologicamente l'informazione che arriva ad una cellula ganglionare non corrisponde allo stimolo di un singolo punto retinico, ma all'attività integrata di un'area retinica che prende il nome di campo recettivo della cellula ganglionare. Gran parte della superficie retinica è organizzata in campi recettivi con forma approssimativa di cerchi concentrici e con antago-

nismo fra il centro e la periferia. Ciò fa sì che se uno spot luminoso colpisce il centro di un campo recettivo centro ON, ne viene eccitata la corrispondente cellula ganglionare, se ne illumina la periferia, la cellula ganglionare viene inibita riducendo la frequenza di scarica del potenziale d'azione.

Le cellule bipolari, anch'esse con un'organizzazione di tipo ON-OFF, danno risposte opposte al rilascio del glutammato da parte dei fotorecettori (le cellule ON vengono depolarizzate e le cellule OFF vengono iperpolarizzate). Inoltre sono state identificati almeno 5 differenti tipi di cellule bipolari che mostrano risposte temporali differenti al glutammato.

A livello foveale, dove non sembrano essere presenti dei veri e propri campi recettivi, vi è comunque una stimolazione da parte del fotorecettore di due cellule bipolari fra loro antagoniste (ON-OFF) che a loro volta stimolano due diversi tipi di cellule ganglionari.

L'applicazione di una corrente elettrica, attiva le cellule indiscriminatamente ed indipendentemente dal loro ruolo.

La retina ha un'organizzazione ancora più complessa di quella appena accennata e sembra pertanto improbabile che una protesi retinica possa, stimolando elettricamente le cellule retiniche, produrre una visione distinta.

Queste considerazioni teoriche, basate sulle attuali conoscenze di fisiologia retinica, hanno indotto alcuni ricercatori a sperimentare la possibilità di utilizzare stimoli "biologici" ossia non più elettrici, ma chimici. I neurotrasmettitori presenti a livello retinico sono numerosi ma è il Glutammato a svolgere il ruolo fondamentale nella trasmissione degli stimoli luminosi venendo aumentato e ridotto il suo rilascio in condizioni di diminuzione e aumento degli stimoli luminosi rispettivamente.

Attualmente i vari studi a riguardo, si stanno concentrando ad ideare dispositivi che possano rilasciare il neurotrasmettitore, in risposta agli stimoli luminosi esterni nella maniera più 'fisiologica' possibile.

Nel 2003 (Fishman et al.) è stata tentata la stimolazione delle cellule retiniche ricorrendo alle molecole di neurotrasmettitore per "mimare" la trasmissione sinaptica. Impiegando delle micropompe contenenti femtolitri (10-15) di molecole di neurotrasmettitori è stata ipotizzata la sostituzione della sinapsi fotorecettoriale

con una sinapsi chimica.

Questo prototipo presenta vari svantaggi, come le eccessive dimensioni del dispositivo e la mancanza di modulazione nel rilascio del neurotrasmettitore.

Una possibile soluzione al problema di come ottenere una modulazione quasi infinitesimale dell'emissione di neurotrasmettitore potrebbe, a nostro avviso, derivare dall'utilizzazione di una micropompa costituita da materiali dotati di effetto piezoelettrico. L'effetto piezoelettrico è la proprietà che hanno alcune sostanze, una volta sottoposte ad un campo elettrico, di subire una deformazione della loro struttura di entità proporzionale all'intensità della corrente applicata. Si potrebbe pertanto dotare una lamina piezoelettrica di numerosi microfori al fine di immettere e modulare a livello retinico, il rilascio di quantità infinitesimali di neurotrasmettitori.

Questo sistema, fino ad ora mai impiegato per applicazioni biologiche, è in realtà largamente adottato nelle comuni stampanti a getto d'inchiostro e questa applicazione offre un valido esempio del suo funzionamento.

Tuttavia un fotorecettore retinico, oltre a emettere variazioni nella concentrazione di neurotrasmettitore in risposta agli stimoli luminosi, ne emette anche un flusso continuo, che consente la polarizzazione basale della cellula. Si potrebbe tentare di ottenere questo effetto applicando una serie di impulsi ad una frequenza molto alta (circa 10 mila impulsi al secondo), sulla piastra di materiale piezoelettrico. Variando la frequenza degli impulsi (numero di impulsi al secondo) si può ottenere un'ottima regolazione del microflusso molecolare. Il risultato è l'emissione di microquantità dosate e regolabili di neurotrasmettitore.

Non sembra difficile realizzare tale dispositivo, anche se esistono punti ancora da chiarire data la mancanza di conoscenze sulla funzione di alcune famiglie di cellule neuronali.

Una difficoltà di tipo pratico potrebbe essere data dalla miriade di neuroni che compongono i 180° di neuroretina, tuttavia per esaminare un volto o per la lettura di un testo, sono sufficienti i 5° centrali e pertanto si cercherà di realizzare dei sistemi di estensione limitata che possano tuttavia, col loro funzionamento, incoraggiare ricerche successive

Bibliografia

1. Bartholow R. Experimental investigations in to the functions of the human brain. *Am. J. Med Sci* 1874; 67: 305.
2. Foerster O.: Beitrage zur pathophysiologie der sehbahn und der spehsphare. *J Psychol Neurol* 1929; 39: 435-63.
3. Brindley GS, Lewin WS: The sensation produced by electrical stimulation of the visual cortex. *J Physiol* 1968; 196:479-93.
4. Brindley GS, Donaldson PE, Falconer MA, Rushton DN. The extent of the region of occipital cortex that when stimulated gives phosphenes fixed in the visual field. *J Physiol (Lond)* 1972; 225: 57-58.
5. Brandt SA, Brocke J, Roricht S, Ploner CJ, Villringer A, Meyer BU. In vivo assesment of human visual system connectivity with transcranial electrical stimulation during functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2001; 14: 366-75.
6. Eckmiller R: Learning retina implants with epiretinal contacts. *Ophthalmics Res* 1997; 29: 281-9.
7. Evans JR ,Gordon J, Abramow I, et al: Brightness of phosphenes elicited by electrical stimulation of human visual cortex. *Sens Process* 1979; 3: 82-94.
8. Girvin JP, Evans JR, Dobbelle WH, et al: Electrical stimulation of human visual cortex: the effects of stimulus parameters on phosphene threshold. *Sens Process* 1979; 3: 66-81.
9. Gothe J, Brandt S, Irlbacher K: Changes in visual cortex excitability in blind subjects as demonstrated by Transcranial magnetic stimulation. *Brain* 2002; 125: 479-490.
10. Dobbelle WH, Mladejovsky MG: Phosphenes produced by electrical stimulation of human occipital cortex, and their application to the development of a prosthesis for the blind. *J Physiol* 1974; 243: 553-76.
11. Dobbelle WH: Artificial vision for the blind by connecting a television camera to the visual cortex. *ASAIO J* 2000; 46: 3-9.
12. Humayun MS, de Juan E Jr, Weiland JD, et al: Pattern electrical stimulation of the human retina. *Vision Res* 1999; 39: 2569-76.
13. Humayun MS, de Juan E Jr, Dagnelie G., Greenberg RJ, Propst RH, Puillips DH: Visual perceptons eliceted by electrical stimulation of the retina in blind humans. *Arch. Ophthalmol.* 1996; 114: 40-6.
14. Humayun MS.: Visual perception in a blind subject with a chronic microelectronic retinal presthetis. *Vision research* 2003; 43: 2537-2581.
15. Henderson Dc, Evans JR, Dobbelle WH: The relationship between stimulus parameters and phosphene threshold/brightness, during stimulation of human visual cortex. *Trans Am Soc Artificial Intern Organs* 1979; 25: 367-71.
16. Hesse L, Schanze T, Wilms M, Eger M: Implantation of ratina stimulation electrodes and recording of electrical stimulation responses in the visual cortex of the cat. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238: 840-5.
17. Zrenner E, Miliczek KD, Gabel VP, et al: The development of subretinal microphotodiodes for replacement of degenerated photoreceptors, *Ophthalmic Res* 1997; 29: 269-80.
18. Chow AY, Chow VY: Subretinal electrical stimulation of the rabbit retina. *Neuroscienze Letters* 1997; 225: 13-6.
19. Chow AY, Peachey NS: The subretinal microphotodiode array retinal prosthesis. *Ophthalmic Res* 1998; 30: 195-8.
20. Chow AY: Silicon chips implanted into the eyes of three patients to treat blindness. Available at <http://optobionics.com>, 2001.
21. Chow AY, Pardue MT, Peyman GA, Peachey NS: Development and application of subretinal semiconductor microphotodiode array, in Peyman GA, Meffert SA, Conway MD, Chou F: *Vitreoretinal Surgical Techniques*. London, Martin Dunitz Ltd, 2001; 576.
22. Peyman GA, Chow AY, Chow V.Y., Liang C, Perlman J.I., Peachey N.S.: Subretinal semiconductor microphotodiode array. *Ophthalmic Surgery and Laser* 1998; 29: 234-241.
23. Pardue MT, Stubbs Jr E, Perlman J, Narfstrom K, Chow AY, Peachey N: Immunohistochemical Studies of the retina Following long-term implantation whit Subretinal microphotodiode arrays. *Exp. Eye Res.* 2001; 73: 333-343.
24. Liu W, McGucken E, Vitvhiccom K, et al: Dual unit visual intraocular prosthesis. 19 th IEEE Conf Engineering Med Biol 1997; 2303-6.
25. Liu W, Vichienchom K, Clements M, et al: A neuro –stimulus chip with telemetry unit for retinal prosthesis device. *IEEE Solid -State Circuits* 2000; 35: 1487-97.
26. Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL: Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophtalmolo Vis sci* 1996; 37: 1236-49.
27. Stewart L, Battelli L, Walsh V, Cowey A: Motion perception and perceptual learnig studied by magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 51: 334-50.
28. Monroe R: Retinite patients get retina on a chip *Eye net* 2000; 4: 14.
29. Grill WM, Mortimer Jt: Stability of the input –output properties of chronically implanted multiple contacte nerve cuff stimulating electrodes. *IEEE Trans Rehabil Eng* 1998; 6: 364-73.
30. Grill WM, Mortimer JT: The effects of stunulus pulse duration on selectivity of neural stimulation. *IEEE Trans biomed ENG* 1996; 43: 161-6.
31. Grumet AE, Wyatt JL, Rizzo JF: Multi-electrode stimulation and recording in the isolated retina. *J Neurosci Methods* 2000; 101: 31-42.
32. Rispoli E: L'occhio bionico. *L'oculista italiano* 2003; 137: 32-35.
33. Potts AM, Inoue J: The electrically evoked response of the visual system (EER). *Invest Ophtamol* 1970; 9: 814-9.
34. Wyatt J, Rizzo JF: Ocular implants for the blind. *IEEE Spectrum* 1996; 12: 47-53.
35. Chow AY, Pardue MT, Chow VY, Ghulam A, Peyman, Liang, Perlman and Peachey: Implantation of silicon chip microphotodiode arrays into the cat subretinal space, *IEEE, Transactions on neural systems and rehabil Eng.* 2001; 1: 86-95.
36. Schubert MB, Hiezenberger, Lehner HJ, Werner JH: Optimizing photodiode arrays for the use as retinal implants. *Sensors and Actuators* 1999; 74: 193-197.
37. Liu W, Mohanasankar S, Praveen RS, Bashirullah R, Wang G: Electronic Visual Prosthesis. *Artificial Organs* 2003; 27 (11): 986-995.
38. Suaning GS, Lovell N, Schindhekm K, Coroneo M: The bionic Eye (electronic visual prosthesis): A review: *J of Ophthalmology* 1998; 26: 195-202.
39. Zrenner E., Stett A, Weiss S, Aramant RB, Guenther E, Kohler k, Miliczek KD, Seiler MJ, Hammerle H.: Can subretinal microphotodiodes successfully replace degenerated phothoreptors? *Vision Res* 1999; 39: 2555-67.
40. Napper GA, Pianta MJ and Kalloniatis M: Reduced glutamate uptake by retinal glial cells under ischemic7ipoxid conditions. *Vis Neurosci* 1999; 16. 149-58.
41. Santos A, Humayun MA, deJuan E, Greenburg RJ: Preservation of the inner retina in the retinite Pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1997; 155: 511-5.

I biomateriali in oftalmologia

N. Pescosolido*, R. Cartocci**, P. Giorno***, G. Morichini***

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

Biocompatibilità e Biointegrazione

Una sostanza "Biocompatibile" è una sostanza compatibile con la vita, ossia in grado di non danneggiare l'organismo con cui viene a contatto. La vita umana è quotidianamente condizionata dal "fattore" biocompatibilità, poiché in natura esistono sostanze che non pregiudicano la salute della persona, ed altre, che invece, non sono assolutamente compatibili con la vita. L'intervento umano, inoltre, può talvolta alterare l'equilibrio naturale, producendo sostanze non biocompatibili. La biocompatibilità riveste una grande importanza anche nell'ambito medico, perché è direttamente collegata alle sostanze ed ai materiali utilizzati abitualmente in terapie mediche che, non danneggiando l'organismo, assicurano una migliore qualità della vita del paziente e spesso sono in grado di risolvere la prognosi. La ricerca di materiali, capaci di stimolare, il meno possibile, reazioni da parte dell'individuo, è uno degli elementi che hanno portato al continuo perfezionamento delle tecnologie biomediche. Nel campo protesico, ad esempio, è fondamentale la valutazione dei materiali in base alla loro biocompatibilità. Questo concetto sta assumendo un'importanza sempre maggiore in campo medico, con l'obiettivo di salvaguardare e di migliorare la qualità di vita del paziente, e di prevenire l'insorgere di nuove patologie. Un materiale realmente biocompatibile deve essere:

- Rigenerabile
- Reperibile in zona e prodotto con procedimenti a basso impatto ambientale
- Esente da emissioni di sostanze tossiche sotto forma di vapori, polveri o particelle durante l'intero ciclo di vita

- Durevole e con caratteristiche di maneggevolezza
- Sicuro, con livello zero d'emissioni radioattive, ed ininfluenza sul campo magnetico naturale
- A basso consumo energetico nella produzione, nel trasporto e messa in opera, riciclabile o riutilizzabile, per risparmiare materie prime ed energia.

Insieme alla biocompatibilità, anche la "Biointegrazione" rientra tra le problematiche che sempre più frequentemente si incontrano sia in campo medico che biologico. La biointegrazione comporta l'inserimento di un organo, tessuto o apparato sostitutivo, sintetico o meno, più o meno estraneo all'organismo, che risulta capace non solo di sostituire in toto la funzionalità, ma di integrarsi completamente con l'organismo in modo permanente e definitivo.

Infatti, uno degli scopi delle scienze biotecnologiche, è proprio quello di cercare nuove soluzioni, naturali o artificiali, per aggirare, o ancor meglio prevenire, reazioni di rigetto o d'incompatibilità, che non solo compromettono l'esito finale di una tecnica chirurgica o farmacologica, ma possono rivelarsi letali.

Uno degli esempi più evidenti per gli oftalmologi di biointegrazione, è la patologia che si manifesta in seguito all'impianto di una lente sostitutiva, seguita all'asportazione della cataratta: "l'opacizzazione della capsula posteriore dell'occhio (PCO)", che si presenta con una percentuale che varia dal 10-50% (Kappelhof e Vrensen, 1992). Questa pratica chirurgica, per correggere l'opacizzazione del cristallino (congenita, dovuta all'età oppure causata da fenomeni esterni), si avvale dell'impianto di lenti sostitutive intraoculari, la cui composizione e trattamento superficiale al plasma varia in base alle

molecole e alla loro idratazione. La PCO è la conseguenza di una trasformazione delle cellule epiteliali residue della capsula in miofibroblasti. Questa patologia, è limitata con una tecnica parachirurgica: "la Neodimio-YAG laser capsulotomia". Questa seconda tecnica chirurgica può far insorgere altri eventi, quali un aumento della pressione oculare, il distacco della retina e, nel caso più estremo, il glaucoma (Steinert et al., 1991; Findl et al., 1999). Pertanto, risulta necessario combattere l'insorgenza della PCO. Si stanno compiendo grandi passi in avanti dal punto di vista farmacologico e tecnologico, ma sta diventando altrettanto essenziale la ricerca di nuovi biomateriali in grado, non solo, di controllare e contenere il fenomeno, ma anche di prevenirlo, assumendo un carattere curativo.

1- I biomateriali

Si definisce biomateriale, un materiale concepito per relazionarsi con i sistemi biologici per valutare, dare supporto o sostituire un qualsiasi tessuto, organo o funzione del corpo.

È definito dispositivo medico uno strumento, un apparecchio, un impianto, una sostanza, o altro prodotto usato da solo o in combinazione, destinato ad essere impiegato nell'uomo a scopo:

- Diagnostico, preventivo, per il controllo terapeutico o per l'attenuazione di una malattia,
- Diagnostico, di controllo, terapeutico, per l'attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap,
- Di studiare, sostituire e modificare un processo fisiologico,
- Di intervenire sul concepimento, purché non eserciti l'azione nel corpo, o sul corpo umano cui è destinato, con mezzi farmacologici o

immunologici, e né mediante processo metabolico, la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi (Direttiva 93/42/CEE).

I biomateriali hanno risposto al bisogno dell'uomo di sostituire od integrare tessuti ed organi non più attivi, dal punto di vista funzionale o metabolico, danneggiati da eventi patologici o traumatici, ed hanno coronato di successo una lunga serie di tentativi, che risalgono agli albori della medicina. Il numero delle loro applicazioni è cresciuto notevolmente in questi anni, e la portata delle innovazioni terapeutiche ha consentito ad un numero elevatissimo di pazienti la sopravvivenza o la restituzione di funzionalità a parti compromesse dell'organismo.

Possono essere utilizzati sia in impianti permanenti o protesi, sia in dispositivi a contatto con il corpo umano per un periodo di tempo limitato (ad esempio i dispositivi monouso, utilizzati durante gli interventi chirurgici). Alcuni dispositivi medici possono essere utilizzati identicamente per qualsiasi paziente ne abbia la necessità, altri, invece, devono essere realizzati per il singolo caso clinico, con forma, dimensioni e caratteristiche individuali; questo aumenta la difficoltà della progettazione e della scelta dei materiali.

Le prestazioni dei materiali impiegati in campo medico, sono valutate in base alla loro biofunzionalità e biocompatibilità. La biofunzionalità, si riferisce alle proprietà che un dispositivo deve avere per riprodurre una determinata funzione, dal punto di vista fisico e meccanico; la biocompatibilità, invece, alla capacità del dispositivo di continuare a svolgere quella determinata funzione, durante tutta la vita utile dell'impianto, ed è strettamente connessa, quindi, alle interazioni tra i biomateriali ed i tessuti con cui vengono a contatto. La causa principale dell'insuccesso clinico dei dispositivi medici, risiede nella biocompatibilità. Le interazioni biomateriale-tessuto, possono dar luogo a processi degradativi dei

materiali, ed a reazioni d'intolleranza nell'organismo, specialmente per i componenti destinati ad operare per tempi lunghi, in ambienti corrosivi e sotto l'azione di carichi ciclici. La biocompatibilità, inoltre, non è funzione solo delle caratteristiche e delle proprietà dei materiali (proprietà chimiche, rugosità, energia e carica superficiale, stabilità chimica, proprietà dei prodotti di degradazione, ecc.) e dei dispositivi impiantati (dimensioni, forma, rigidità, ecc.), ma anche delle condizioni dell'organismo ospite (tipo di tessuto, luogo d'impianto, età, sesso, condizioni generali di salute, regime farmaceutico, ecc.) e della tecnica chirurgica. Lo stato di salute generale, infatti, può influenzare i processi riparativi e i meccanismi di difesa, e la somministrazione di farmaci, può avere effetti sui processi infiammatori. Due sono le caratteristiche principali, che vanno considerate nella valutazione della biocompatibilità di un materiale:

- La resistenza del materiale ai processi di degradazione
- Gli effetti che i prodotti di tali processi hanno sui tessuti.

La biocompatibilità di un materiale, non va intesa solo in rapporto alla sua sicurezza biologica, ma è relativa anche alle caratteristiche chimico-fisiche ed alle proprietà meccaniche del materiale, e, pertanto, deve essere controllata durante l'intero ciclo produttivo, dalla fase di progettazione a quella di sterilizzazione, dall'approvvigionamento delle materie prime al confezionamento finale del prodotto.

I fallimenti dei dispositivi impiantati, possono essere ricondotti, nella maggior parte dei casi, a progetti e processi di lavorazione non adeguati, a tecniche chirurgiche improprie o ad un uso non appropriato dei materiali (ICCB,IPPI).

Vari studi hanno dimostrato che l'impiego di materiali inerti, che non innescano, cioè, alcuna reazione nell'organismo ospite, né di rifiuto né di riconoscimento, non ha sempre portato a buoni risultati. Nessun

dispositivo, che sia tollerato passivamente dall'organismo, o non stimoli un'incorporazione ed un riconoscimento biocompatibile, può assicurare la stabilità delle sue prestazioni per un lungo periodo. Gli studi più recenti, sono pertanto rivolti all'impiego di materiali bioattivi o biointegrati.

2- I biomateriali in oculistica: I Polimeri

Tra i possibili biomateriali utilizzati come dispositivi medici descriviamo quelli più utilizzati in oculistica: i polimeri.

I principali vantaggi che i polimeri presentano, rispetto alle altre classi di materiali, sono una maggiore biocompatibilità, la possibilità di modificarne ampiamente composizione e proprietà fisico-meccaniche, bassi coefficienti di attrito, facile processabilità e lavorabilità anche in forme e strutture complesse, possibilità di modificarne chimicamente e/o fisicamente la superficie e la possibilità di immobilizzare cellule o biomolecole al loro interno o sulla superficie. Gli svantaggi principali sono la presenza di sostanze che possono essere rilasciate nell'organismo (monomeri, catalizzatori, additivi, ecc.), la facilità d'assorbimento dell'acqua e di biomolecole dall'ambiente circostante (anche nelle applicazioni in cui non è richiesto), le basse proprietà meccaniche e, in alcuni casi, la difficoltà di sterilizzazione. Le proprietà finali del dispositivo, dipendono sia dalla struttura molecolare intrinseca del polimero, che dai processi chimici e fisici a cui è sottoposto, e possono essere ampiamente manipolate, intervenendo sulle condizioni operative di tali processi e sulla reazione di polimerizzazione (Fig.1).

Vengono utilizzati sia polimeri naturali, ad esempio collagene e cellulosa (Fig 2b), che artificiali, modificati chimicamente dall'uomo, come la cellulosa acetato (Fig 2c) e sintetici, ottenuti per sintesi chimica come il polimetil metacrilato (Fig 2a), (Tighe, 1989).

La struttura, la composizione e le

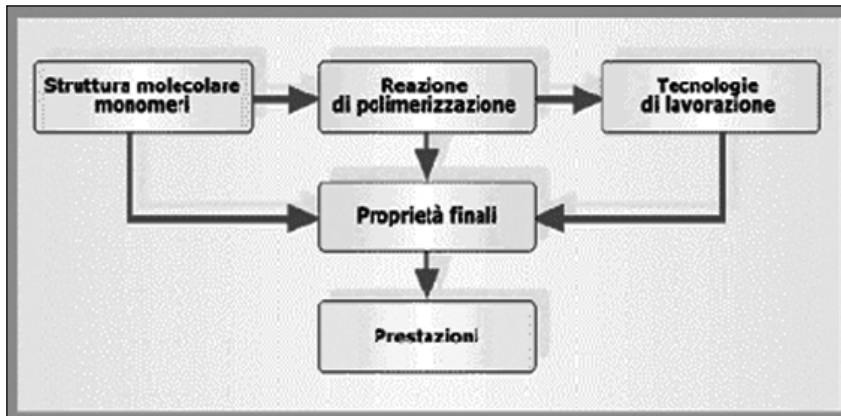


Fig 1: Fattori che determinano le proprietà finali e le prestazioni di un dispositivo medico

caratteristiche della zona superficiale del materiale polimerico impiantato, che si trova a diretto contatto con i fluidi ed i tessuti corporei, determinano la risposta biologica dell'organismo ospite, perché sono responsabili della trasmissione, delle sollecitazioni, dell'adesione, dell'attrito, dell'abrasione, della permeabilità ai gas e ai liquidi, della compatibilità con l'ambiente organico corrosivo circostante, ecc. Nella soluzione ottimale, il materiale ed il tessuto, dovrebbero interagire nel modo più appropriato possibile, per massimizzare l'efficace incorporazione del materiale nel relativo tessuto e per assicurare, di conseguenza, la stabilità.

Sono stati studiati diversi metodi per modificare la superficie dei polimeri utilizzati come dispositivi medici, per ottimizzarne le interazioni specifiche con i tessuti dell'organismo ospite e quindi la biocompatibilità, lasciando inalterate le proprietà meccaniche e la funzionalità del dispositivo. Si possono, ad esempio, introdurre siti per l'immobilizzazione di specifiche cellule o biomolecole, creando superfici che ostacolano l'assorbimento di determinate molecole, adsorbendo farmaci antinfiammatori o fattori di crescita, che siano in grado di facilitare i processi di riparazione. Le modifiche superficiali possono essere raggruppate in due grandi categorie:

- Modifiche che alterano chimicamente o fisicamente gli atomi o le molecole presenti sulla superficie
- Trattamenti della superficie con materiali di diversa composizione.

3- Processi di biodegradazione dei polimeri

Il corpo umano è un ambiente acquoso, altamente aggressivo, la cui temperatura è stabilizzata a 37°C, ed il cui pH è mantenuto ad un valore medio pari a 7.4. I materiali impiantati, sono soggetti a processi di degradazione, sia passivi che attivi.

La soluzione salina presente nel corpo umano è, infatti, un eccellente elettrolita, che facilita i meccanismi di corrosione elettrochimica e d'idrolisi. Nei tessuti, inoltre, sono presenti numerose molecole e cellule, che

hanno la capacità di catalizzare determinate reazioni chimiche o di isolare, attaccare e distruggere rapidamente i corpi estranei.

La maggior parte dei polimeri utilizzati in dispositivi medici, consente la diffusione dell'acqua all'interno della struttura molecolare, e può quindi dar luogo a processi d'idrolisi. La scelta di un polimero idrolizzabile o meno, oppure resistente o meno, all'assorbimento d'acqua, è strettamente legata al tipo d'applicazione. E' necessario, ad esempio, utilizzare un materiale facilmente degradabile, per suture o dispositivi a rilascio controllato di farmaci.

I processi degradativi dei materiali polimerici in vivo (biodegradazione), non sono semplicemente la conseguenza dell'assorbimento d'acqua, ma vanno considerati molti altri fattori, che ne aumentano notevolmente la velocità in vivo. Numerose cellule, infatti, incluse quelle coinvolte nei processi infiammatori, producono enzimi che catalizzano alcune reazioni degradative, con conseguente alterazione della struttura molecolare dei materiali impiantati. Alcune cellule specifiche (i fagociti), inoltre, migrano verso le zone coinvolte in fenomeni d'irritazione ed infiammazione, per la presenza di corpi impiantati, e si adsorbono sulla loro superficie, riconosciuta come estranea da proteine (ad esempio anticorpi). Questo meccanismo, ha come conseguenza, un rapido aumento dell'attività metabolica di difesa dell'organismo, ed è responsabile dell'attivazione di processi di degradazione dei materiali polimerici.

I processi degradativi dei biomateriali variano in funzione della posizione dell'impianto all'interno dell'organismo, dal tipo di tessuto con cui sono a contatto e da cui dipende la risposta del sistema immunitario, dalle caratteristiche fisiche e chimiche del materiale e dalle condizioni generali dell'organismo ospite (età, stato di salute, farmaci assunti, ecc.).

4- Risposta dell'organismo ospite

Le reazioni del corpo umano, come

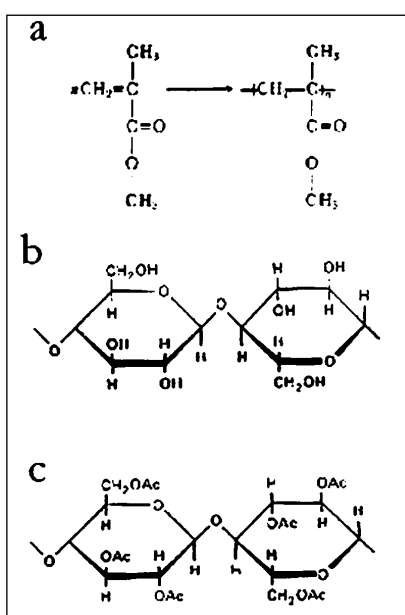


Fig 2: a) Polimerizzazione del metil-metacrilato; b) cellulosa; c) Cellulosa acetilata

risposta all'impianto di un dispositivo medico, hanno effetti sia nella zona di interfaccia, che in zone più distanti. Nell'immediata vicinanza dell'impianto, si verifica principalmente l'adsorbimento, sulla superficie del dispositivo, di proteine provenienti dal sangue che irrori i tessuti. Si riscontra una risposta dell'organismo, anche a livello locale nella zona circostante il dispositivo impiantato. Tale risposta si articola in due fasi: inizialmente si sviluppa un'inflammatione, perché la prima reazione del meccanismo di difesa dell'organismo, ad un corpo estraneo, è una modifica della struttura microvascolare e, quindi, della natura dei tessuti. Successivamente si assiste ad un processo riparativo, in cui i tessuti attivano determinati processi, nel tentativo di risanare strutturalmente, e quando possibile funzionalmente, il danno.

In generale, se il materiale impiantato è tossico, questo provoca la necrosi del tessuto circostante, se non è tossico, ed è inerte dal punto di vista biologico, si forma intorno all'impianto, una capsula fibrosa (questa risposta è piuttosto rara perché solitamente il biomateriale non è completamente inerte). Se, infine, il materiale è bioattivo, stimola una precisa risposta biologica, e viene progressivamente integrato con il tessuto circostante. Nella maggior parte dei casi, il materiale subisce una qualche forma di degradazione, ed i prodotti di tale processo vengono rilasciati nei tessuti, influenzando notevolmente i meccanismi di difesa dell'organismo e l'attività cellulare. Tali prodotti, se non sono biologicamente attivi e non sono tossici, vengono eliminati con i normali processi metabolici, se però la loro concentrazione raggiunge valori elevati, possono accumularsi localmente o in organi bersaglio (milza, reni, linfonodi) e dare luogo a patologie acute o croniche. In caso, invece, di prodotti tossici, si sviluppa un'inflammatione persistente ed un'interruzione dei processi riparativi, fino ad arrivare in alcuni casi, alla necrosi tessutale di alcune zone.

I prodotti dei processi di degradazio-

ne, inoltre, possono restare confinati nella zona di rilascio, con effetti solo locali, o possono diffondere nel sistema vascolare, ed avere così effetti anche su organi e tessuti lontani dalla zona di rilascio.

La crescita ed il perfezionamento dei biomateriali, è stata nell'ultimo ventennio considerevole e costante, ed ha avuto importanti ricadute cliniche in tutte le discipline mediche, ed in particolare in oculistica, in chirurgia cardiovascolare ed in odontoiatria. Lo sviluppo e l'utilizzo di dispositivi sempre più complessi per la prevenzione, la diagnosi e la terapia, è senza dubbio uno dei fattori di prolungamento e miglioramento della qualità della vita nei paesi occidentali. Per questo motivo, la domanda di dispositivi medici sicuri ed efficaci è crescente e, di conseguenza, il loro mercato è in espansione. A causa della crescita di tale mercato, la Comunità Europea ha avvertito l'esigenza di conformare i dispositivi medici dell'industria europea ad elevati standard di sicurezza. La direttiva 93/42/CEE, dà la definizione di dispositivo medico, e disciplina questo settore di prodotti, ed è ripresa dalla legislazione italiana, con normative che regolano il settore della produzione e del commercio dei dispositivi medici, con lo scopo di tutelare la sicurezza e la salute dei consumatori e degli operatori.

5- Come nascono i biopolimeri

La medicina e la chirurgia fanno ricorso, in maniera crescente, a materiali estranei all'organismo, al fine di porre rimedio, in via provvisoria o definitiva, al deficit di una funzione fisiologica.

Tali materiali, denominati biomateriali, proprio per la loro capacità di sostituire parzialmente o completamente le funzioni in un organismo, devono possedere il requisito fondamentale della biocompatibilità: non devono interagire in maniera dannosa con l'organismo. Naturalmente i biomateriali, non comprendono solamente i dispositivi destinati ad essere impiantati nel corpo umano (protesi articolari, vascolari, valvolari, mammarie, osteosintetiche, lenti

intraoculari etc.), ma anche materiali che hanno un contatto con tessuti della mucosa (lenti a contatto e dispositivi intrauterini) oppure destinati a trattare il sangue (rene artificiale). Sono compresi in questa classificazione anche i sistemi che consentono un rilascio controllato dei farmaci.

6- Catalogazione

I biomateriali comprendono classi di sostanze di diversa natura. La classe di polimeri che è stata utilizzata, può essere catalogata secondo le seguenti caratteristiche:

A) Termoplastici

B) Elastomeri

C) Ibridi rigidi di copolimeri gas permeabili

D) Idrogel

Ognuno di questi presenta aspetti vantaggiosi quanto svantaggiosi:

A) I Termoplastici: Le materie plastiche si chiamano "plastica", perché sono plasmabili, il che significa che si possono formattare e stampare facilmente. Poiché la plastica è più facile da stampare e plasmare quando diventa sufficientemente calda, e fonde quando raggiunge elevate temperature, viene definita come materiale "termoplastico". Questo nome la differenzia da altri materiali reticolati, che dopo la formattatura non si possono più fondere, e per questo sono chiamati "termoindurenti". Perché chiamiamo un materiale "termoplastico" e non "gomma", oppure "elastomero"? La risposta sta nella "elasticità". Un elastomero si può allungare, per poi tornare alla sua dimensione. I termoplastici tendono a deformarsi permanentemente, o semplicemente a rompersi quando sottoposti ad eccessivo allungamento. Pertanto, i termoplastici resistono alla deformazione meglio degli "elastomeri". Questo è un bene quando non si vuole che il materiale si allunghi o si deformi. Come detto, i termoplastici si chiamano plastici perché si possono deformare e stampare, ed è questo il punto. In effetti, ci vuole più ener-

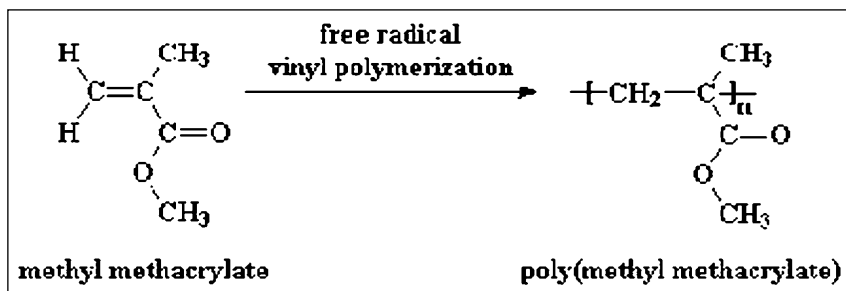


Fig 3: Polimetilmetacrilato

gia per allungare un termoplastico, e questo comporta che lo si consideri più resistente alla deformazione. Allo stesso tempo, se viene stressato a sufficienza, non solo si allunga, ma resterà nella forma acquisita, anche dopo la fine dell'insulto. Gli elastomeri invece, ritornano alla loro forma originale. Questi si allungano molto poco quando viene esercitata una forza. Ciò li rende perfetti per produrre le funi.

Alcuni additivi sono aggiunti per rendere una plastica più flessibile e plasmabile. A temperatura ambiente, si presentano rigidi, eventualmente flessibili, ma non elastici. Il polimetilmetacrilato è il maggior rappresentante (Fig. 3). Presenta numerose proprietà, come l'estrema semplicità nella sterilizzazione, ma allo stesso tempo presenta dei notevoli svantaggi, come una notevole rigidità a temperatura ambiente e l'impermeabilità all'ossigeno. La rigidità è strettamente correlata all'impermeabilità all'ossigeno, poiché conferisce al materiale quella compattezza che rende impossibile la diffusione del gas attraverso il polimero. Tale compattezza, però, non impedisce ai liquidi di attraversare questi materiali. Ciò indica che, riducendo la rigidità del materiale, può aumentare la permeabilità ai

gas.

Apparentemente, tutti i materiali termoplastici sono meno rigidi e più permeabili all'ossigeno, rispetto al polimetilmetacrilato, ma dalle analisi effettuate dal più semplice dei polimeri, come il polietilene, a forme più complesse (Department of Polymer Science University of Southern Mississippi 1995,1996), nessuna di queste ha dato risultati soddisfacenti (Tighe, 1989).

Alcuni polimeri usati come termoplastici sono:

- Polietilene
- Polipropilene
- Polistirene
- Poliesteri
- Policarbonato
- Polivinilcloruro
- Nylon
- Polimetilmetacrilato

POLIVINILCLORURO (PVC)

Il Polivinilcloruro (PVC) (Fig. 4) è un omopolimero vinilico plastificato, che ha bisogno di numerosi additivi ed adiuvanti per avere le caratteristiche necessarie all'utilizzo.

I vantaggi di questo materiale sono costituiti essenzialmente dalla grande varietà delle proprietà che può avere, dalla sua solidità e dalla sua economicità. I principali svantaggi

sono invece la cattiva biocompatibilità, in quanto può rilasciare sia gli additivi, sia gli adiuvanti (plastificanti, stabilizzanti termici, coloranti, opacizzanti, lubrificanti, antistatici, ecc.), la cattiva compatibilità con i medicinali e l'alta trombogenicità (Bonacina 1999).

Il PVC è stato uno delle prime materie plastiche ad essere prodotta e utilizzata su larghissima scala, ed ancor oggi mantiene posizioni d'avanguardia in molti settori applicativi, anche in quelli che, a prima vista, sembrerebbero richiedere l'impiego di prodotti chimicamente più avanzati.

Il settore medicale, come è facilmente intuibile, richiede materiali in grado di soddisfare stringenti normative di qualità e funzionalità. L'impiego del PVC in questo settore, è rivolto principalmente alla produzione di manufatti per dialisi, infusione e trasfusione. Il PVC, in effetti, non viene usato come resina tal quale, ma come "compound", arricchito con particolari sostanze, che conferiscono caratteristiche di flessibilità, tali da renderlo adatto a essere lavorato mediante estrusione o stampaggio a iniezione. Proprio nella possibilità di essere facilmente modificato, in funzione del prodotto finale che si vuole ottenere, sta il maggior vantaggio per PVC rispetto a resine concorrenti.

Strutturalmente, il PVC è un polimero vinilico. E' prodotto per polimerizzazione radicalica del cloruro di vinile (Fig. 4).

Negli ultimi anni, e grazie a tecniche investigative sempre più accurate, si è rilevata un'alta componente tossica del PVC. Sembra che questo polimero rilasci un monomero scientificamente riconosciuto nocivo per l'organismo: il vinil cloruro monomero. Questo ha portato alla necessità di scoprire nuovi polimeri atossici, in grado di sostituirlo (Department of Polymer Science University of Southern Mississippi Copyright ©1995, 1996).

POLIETILENE (PE)

Il Polietilene (PE) (Fig. 5) è una poliolefina molto più pura del PVC.

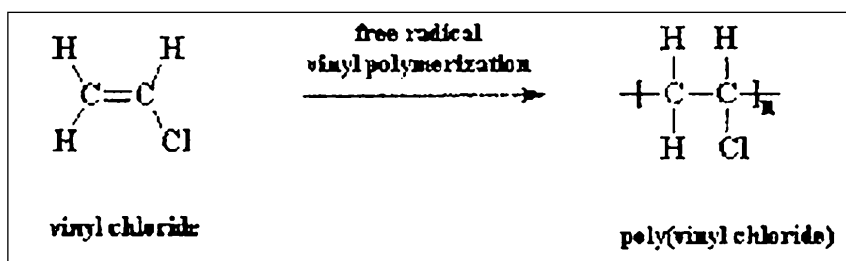


Fig 4: Polivinilcloruro

E' dotato d'inerzia chimica, di compatibilità con i medicinali, è leggero, radioresistente ed economico. Gli svantaggi sono dati dalla cattiva biocompatibilità, in quanto rilascia gli additivi, così da mutare nel tempo le sue caratteristiche, dall'essere rigido ma anche fragile, dall'essere sensibile ai raggi UV. E' la plastica più famosa nel mondo. E' il polimero con cui si fanno i sacchetti dei supermercati, le bottigliette per lo shampoo, i giocattoli per bambini ed anche i giubbotti antiproiettile.

Questo materiale così versatile, ha una struttura molto semplice, la più semplice di tutti i polimeri commerciali. La molecola di polietilene, non è altro che una lunga catena di atomi di carbonio, con due atomi di idrogeno legati a ciascun atomo di carbonio. A volte è un poco più complicato; accade che un atomo di carbonio abbia un'altra catena di polietilene al posto di uno dei due atomi d'idrogeno. Questo è detto polietilene ramificato o polietilene a bassa densità LDPE (low density polyethylene). Se non ci sono ramificazioni, è detto polietilene lineare, o HDPE (high density polyethylene). Il polietilene lineare è molto più resistente del ramificato, ma quest'ultimo è più economico e facile da produrre.

Il polietilene è un polimero vinilico derivato dal monomero etilene. Il polietilene ramificato, è prodotto con una polimerizzazione vinilica radicalica. Il polietilene lineare è prodotto attraverso una procedura più complessa, detta polimerizzazione di Ziegler-Natta.

POLICARBONATO

Il policarbonato o specificatamente il policarbonato da bisfenolo A, è un materiale plastico trasparente, usato per realizzare vetri infrangibili o lenti leggere.

Il nome policarbonato (Fig. 6), deriva dai gruppi di carbonato che si trovano nella catena principale. Viene chiamato anche policarbonato da bisfenolo A, perché è prodotto a partire dal bisfenolo A e dal fosgene. La reazione inizia con il bisfenolo A (Fig. 7) e l'idrossido di sodio,

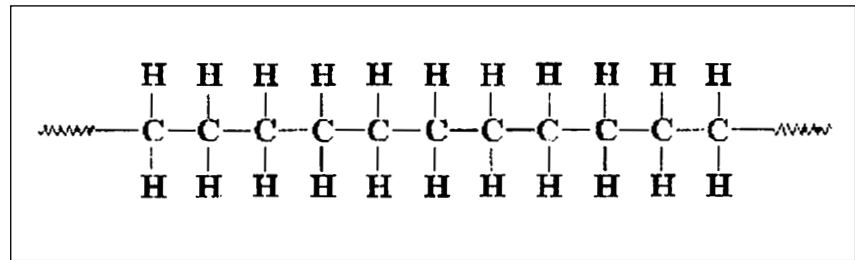


Fig 5: Polietilene

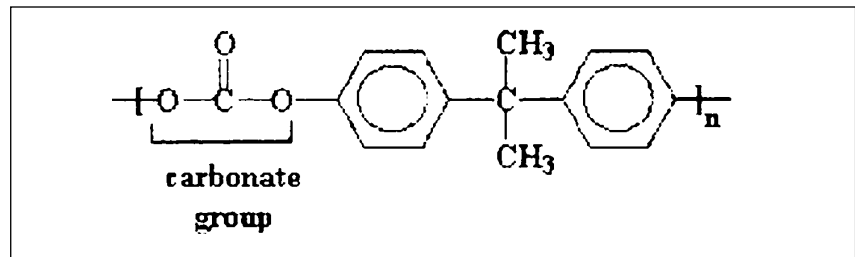


Fig 6: Policarbonato

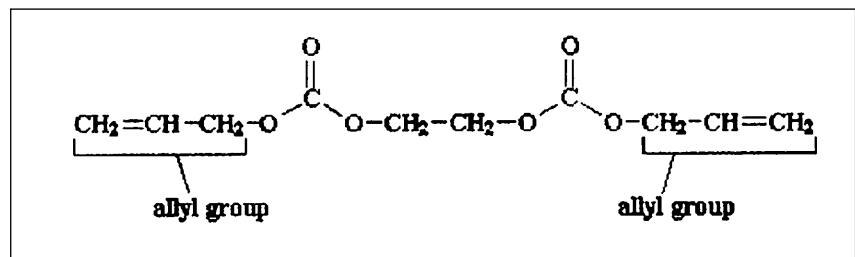


Fig7: Bisfenolo A. Come si può notare, i gruppi contenenti carbonato formano i legami trasversali tra le catene polimeriche. Questa reticolazione rende il materiale molto resistente, in modo tale che non si rompe così facilmente come il vetro. Esiste una differenza fondamentale tra questo policarbonato e quello non da bisfenolo A.. Il policarbonato da bisfenolo A è un termoplastico, l'altro è termoindurente.

per ottenere il sale di sodio del bisfenolo A.

Esiste anche un altro policarbonato: non solo è molto più leggero del vetro, ma ha anche un indice di rifrazione molto più elevato. Significa che devia la luce più del vetro. E' molto diverso dal policarbonato da bisfenolo A.

Come si può notare, i gruppi contenenti carbonato, formano i legami trasversali tra le catene polimeriche (Fig 7). Questa reticolazione rende il materiale molto resistente, in modo tale che non si rompa così facilmente come il vetro. Esiste una differenza fondamentale nei due tipi di policarbonato descritti. Il policarbonato da bisfenolo A è un termoplastico. Significa che può essere stampato quando è caldo. Il policar-

bonato usato per le lenti degli occhiali, invece, è termoindurente. I termoindurenti non fondono e non possono essere stampati di nuovo. Sono utilizzati per oggetti che devono essere forti e resistenti al calore.

B) Gli Elastomeri: Sono un gruppo di polimeri non molto flessibili, ma mostrano una conformazione molto simile alla plastica. Possono essere compressi o allungati, e anche quando vengono deformati, tornano al loro aspetto originale. Contengono catene polimeriche con un'elevata mobilità. Anche questi materiali, però, hanno degli aspetti negativi. Devono essere trattati superficialmente per acquisire idrofilicità. Un'elevata concentrazione di gruppi idrossilici liberi porta ad un aumento

della capacità di captare l'acqua, mentre un aumento della concentrazione di gruppi butirile, porta ad un incremento della flessibilità del materiale, e di conseguenza della permeabilità all'ossigeno (Tighe, 1989).

SILICONE

I siliconi (Fig. 8) sono polimeri sintetici di ripetizioni lineari di silicio e ossigeno. I gruppi organici, si attaccano direttamente agli atomi di silicio, attraverso un legame carbonio-silicio, che previene la formazione di strutture 3D. I gruppi organici, che usano queste forme di legame, sono incapaci di dare una grande variabilità di componenti.

I materiali più frequentemente utilizzati in campo medico sono i fluidi, i gel e le plastiche, con proprietà fisiche chimiche importanti, come la stabilità termica, la resistenza all'ossidazione e la caratteristica di risultare inerti.

C) Ibridi rigidi di copolimeri gas permeabili: Questo gruppo combina la semplicità della preparazione del PMMA con la permeabilità della plastica di silicone. L'importanza della permeabilità all'ossigeno, si evidenzia attraverso le conseguenze fisiologiche sul metabolismo corneale, dovute alla sua deprivazione da ossigeno. E' importante, sia definire il livello di permeabilità all'ossigeno richiesto dalla cornea, che le modalità con cui si riesce a determinarlo. La richiesta di ossigeno è stata espressa in modi diversi:

- dal valore del suo consumo diretto
- dalla "pressione parziale minima" necessaria per mantenere il norma-

le metabolismo corneale.

E' importante puntualizzare che, le misure ottenute secondo queste metodiche, non danno risultati certi o chiari, ma solo risposte orientative. Pertanto, per molti anni è stato accettato come valore quello della "pressione parziale minima" richiesta per prevenire l'edema corneale. Nei primi esperimenti, è stato calcolato intorno a 11-19mmHg (Polse e Mandell, 1970) per poi arrivare a 75mmHg (Holden et al., 1984). Da questi risultati, è emerso che l'ossigeno in fase gassosa, si dissolve direttamente a livello dell'interfaccia "membrana polimero-gas", e che il coefficiente di permeabilità, risulta indipendente dallo spessore del materiale.

D) Idrogel: Hanno una grande varietà di forme. Sono polimeri idrofilici (cioè l'acqua si diffonde spontaneamente sulla superficie del materiale), che vengono plastificati mediante l'acqua che assorbono. Convenzionalmente, vengono descritti come soffici, elastici, gel contenenti acqua. La catena principale appare con una struttura semplice, alla quale sono legati una grande varietà di gruppi laterali. La funzione di questi residui è di legare l'acqua all'idrogel. La loro forte stabilità proviene proprio da questa fissazione di molecole di acqua, unite da legami trasversali (cross-links) (Tighe, 1989). Un esempio sono il 2-idrossietil acrilato o metacrilato, l'acido acrilico e metacrilico e il N-vinil pirrolidone (Fig. 9). Questi possono essere copolimerizzati tra loro in varie combinazioni (ossia si possono polimerizzare monomeri diver-

si, ottenendo proprietà diverse), (Tighe, 1989). L'incorporazione di "cross-links" viene ottenuta dalla copolimerizzazione di piccole quantità di composti di divinile, come l'etilen glicol dimetacrilato, con altri monomeri. Gli idrogel ottenuti secondo questa procedura, hanno soddisfatto le prospettive attese. Infatti, ci sono degli idrogel difficilmente ottenibili, che presentano una forte instabilità alle minime variazioni di pH, o mostrano forme di tossicità.

Gli idrogel, pertanto, sono composti macromolecolari reticolati, in grado di assorbire e trattenere considerevoli quantità d'acqua (>20% del loro peso a secco), e per questo vengono definiti "idrofilici". La capacità di assorbire l'acqua, dipende dalla natura del monomero da reticolare e dalla presenza di agenti di reticolazione.

2-IDROSSIMETILMETACRILATO
Proviene dalla polimerizzazione del 2-Idrossietil-metacrilato monomero (Fig. 10).

Monomeri e polimeri sono rispettivamente indicati con gli acronimi HEMA ed PHEMA. Per quanto riguarda lo stato d'idratazione del polimetil metacrilato (PMMA), polimero termoplastico e del PHEMA, si riscontra che presentano delle caratteristiche molto simili, infatti, entrambi sono rigidi come il vetro, come si può dedurre dalla loro struttura chimica, ma mentre il PMMA si presenta quasi impermeabile all'acqua, il P-HEMA evidenzia un aspetto più idrofilico, dando origine ad un idrogel elastico.

L'acqua in questo frangente funziona come se fosse un plasticizzato-

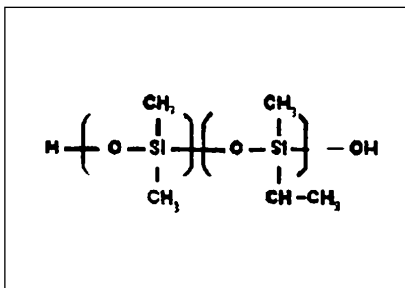


Fig 8: Silicone

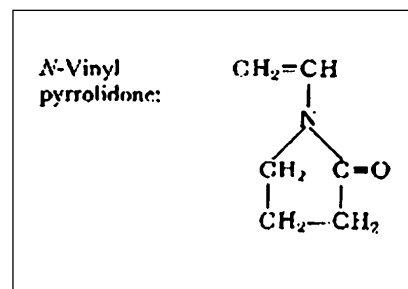


Fig 9: N-Vinil pirrolidone

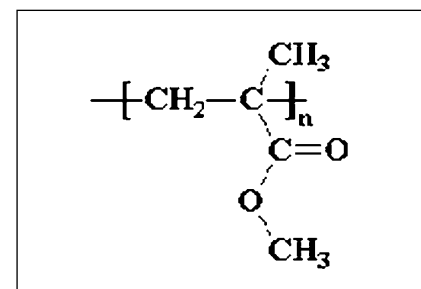


Fig 10: 2-Hydroxyethyl-metacrylate monomero

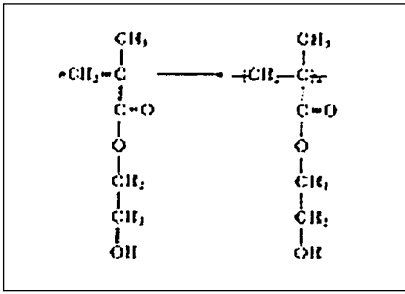


Fig 11: PHEMA

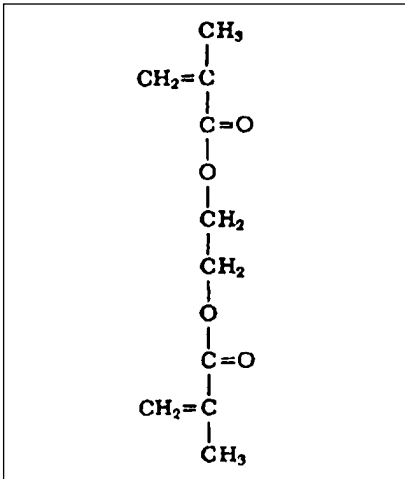


Fig 12: Etilen glicol dimetacrilato

re, e, allo stesso tempo, come un lubrificante interno, che permette alle catene di muoversi molto più liberamente. Anche la temperatura di transizione è molto più bassa dei normali materiali non idratati, che si aggira sui 100°C. Per queste caratteristiche, rientra tra la categoria degli idrogel (Fig. 11).

L'N-VINIL PIRROLIDONE (Fig. 9) (NVP)

Viene usato per sintetizzare gel con grandi contenuti di acqua, attraverso la semplice copolimerizzazione di monomeri misti. Una copolimerizzazione di N-vinil pirrolidone - 60\90% in peso - con il 40\10% di vinile o un estere acrilato, come l'idrossietil metil metacrilato, può produrre un idrogel contenente una percentuale di acqua compresa tra il 35-95%.

ETILEN GLICOL DI METACRILATO
E' un componente fondamentale per la sintesi dell' idrogel. Infatti, questo è caratterizzato dalla pre-

senza di legami laterali, i quali si ottengono proprio facendo reagire piccole quantità di etilen glicol di metacrilato, con una serie di monomeri misti. Il reticolato ottenuto presenta proprietà soddisfacenti (Fig. 12).

Ci sono alcuni esempi commerciali di prodotti biomedicali a base di idrogel, ottenuti mediante irraggiamento, come la produzione di lenti a contatto o bende per ustioni (Tighe, 1989). Il contenuto d'acqua, è una delle proprietà importanti degli idrogel, e viene definito come "equilibrio del contenuto d'acqua" (EWC) oppure "water uptake". Se un polimero "secco" assorbe acqua, il suo peso d'acqua sarà in equilibrio con il contenuto d'acqua stesso, e viene determinata come:

$$\text{EWC} = (\text{PESO SECCO/PESO IDRATATO}) \times 100$$

E' importante specificare la temperatura in cui viene fatta la misurazione e la salinità dell'acqua. Il PHEMA idrogel ha un EWC intorno a 39%. Questo valore può essere ridotto attraverso la copolimerizzazione di un monomero idrofobico, come il metil metacrilato, mentre può essere incrementato, con la copolimerizzazione con monomeri idrofilici come il vinil pirrolidone.

Il contenuto d'acqua di un polimero, dipende dalle relative proporzioni di monomeri idrofilici e idrofobici. Il primo in ordine cronologico è il già citato PHEMA, utilizzato sin dall'inizio in campo chirurgico (Wichterle e Lim, 1960), per le numerose proprietà che questi materiali manifestano.

In biotecnologia ed in medicina, ci sono specie biologicamente attive, quali enzimi, cellule e farmaci, che possono essere immobilizzate o intrappolate in idrogel, ottenuti mediante polimerizzazione radiaindotta a basse temperature, seguendo la seguente procedura: vengono utilizzate soluzioni acquose del biocomponente da immobilizzare, con monomeri acrilici o metacrilici in grado di formare cristalli. Il sistema viene raffreddato a temperature

molto basse (~78°C), l'acqua si separa come microcristalli nel monomero, che viene a trovarsi allo stato di liquido sottoraffreddato. A questo punto, è condotta la polimerizzazione per irraggiamento, ottenendo una matrice polimerica, con piccole cavità piene di ghiaccio, le quali, una volta che il sistema è stato portato a temperatura ambiente, diventano cavità porose entro cui la specie biologicamente attiva viene immobilizzata per adesione. Il processo d'immobilizzazione è di semplice esecuzione, avviene contemporaneamente alla polimerizzazione. Inoltre, consente di ottenere un ampio intervallo di porosità delle molecole d'acqua, variando semplicemente il rapporto monomero-soluzione nel biocomponente.

BIBLIOGRAFIA

- Bonacina G. : Materie Plastiche ed Elastomeri. 1999
- Department of Polymer Science University of Southern Mississippi Copyright ©1995,1996
- Direttiva 93/42/CEE
- Findl O., Drexler W., Menapace R. et al.: Change in intraocular lens position after neodymium:YAG capsulotomy. J. Cataract Refract. Surg., 1999; 25:659-662
- Holden B.A, Sweeney D., Sander-son G.: The minimum precorneal oxygen tension to avoid corneal edema. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1984; 25: 476-480
- Kappelhof J.P., Vrensen G.F.J.M. : The pathology of after-cataract;a mini review. Acta Ophthalmol., 1992; (205 Suppl.): 13-24
- Polse e Mandell: Critical oxygen tension at the corneal surface. Arch Ophthalmol., 1970; 84: 505-508
- Steinert R.F., Puliafito C.A., Kumar S.R. et al.: Cystoid macular edema, retinal detachment, and glaucoma after Nd:YAG laser posterior capsulotomy. Am. J. Ophthalmol., 1991; 112:373-380
- Tighe B.J.: Contact lens materials.Contact Lenses, 1989; 3: 72-124
- Wichterle O., Lim D.,Hydrophilic gels for biological use. Nature, 1960; 185:117-118

Il ruolo delle cellule mobili nel glaucoma primario ad angolo aperto

N. Pescosolido*, P. Giorno**, P.P. Gentili**

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

Cellule mobili

Le *cellule mobili*, come dice il nome, sono cellule non strutturalmente connesse da giunzioni con le cellule vicine, ma deputate alla migrazione, produzione di citochine e fagocitosi. Rientrano in questo ruolo le *cellule della microglia*, i *linfociti* ed i *macrofagi*.

Glia e Microglia

La glia costituisce la componente cellulare non nervosa del SNC e SNP (William e Willis, 1995).

Nel sistema nervoso dei vertebrati le cellule gliali, a seconda delle regioni, sono da 10 a 50 volte più numerose dei neuroni. Nonostante il loro nome derivi dalla parola greca "colla", le cellule gliali, in generale, non mantengono unite fra di loro le cellule nervose. A quanto sappiamo, la glia non prende parte direttamente all'elaborazione delle informazioni e si ritiene che le cellule gliali svolgano almeno sette altre funzioni vitali:

1. Fungono da elementi di sostegno dei neuroni dando forma e struttura al tessuto nervoso;
2. Due tipi di cellule gliali (gli oligodendrociti e le cellule di Schwann) danno origine alla mielina;
3. Alcune cellule gliali hanno funzione fagocitaria;
4. Alcuni elementi gliali sono in grado di captare i neurotrasmettitori liberati dai neuroni;
5. Durante lo sviluppo del sistema nervoso, alcune classi di cellule gliali guidano la migrazione dei neuroni e dirigono la crescita dei loro assoni;
6. In alcuni casi prendono parte attiva alla regolazione delle proprietà delle terminazioni presinaptiche;

7. Alcune cellule gliali (astrociti) formano una barriera impermeabile attorno ai capillari ed alle venule cerebrali, dando origine alla barriera emato-encefalica (Kandel, 2003).

Le cellule gliali del sistema nervoso dei vertebrati si suddividono in due classi principali: la *macroglia* e la *microglia*. La *macroglia*, di origine neuroectodermica, comprende: oligodendrociti, cellule di Schwann e gli astrociti. La *microglia*, i cui elementi sono anche denominati cellule di Del Rio Hortega, in omaggio all'Autore che per primo le individuò, sono morfologicamente ed embriologicamente diverse dalle altre cellule gliali. Derivano dal mesoderma e compaiono nel sistema nervoso centrale verso la fine della vita fetale, quando i vasi provenienti dall'abbozzo delle meningi penetrano e si sviluppano nel nevrasso. A quell'epoca è facile rilevare come i vasi siano affiancati da piccole cellule. Da qui gli elementi migrano, mediante movimenti ameboidi, nella sostanza nervosa, distribuendosi sia alla sostanza bianca che a quella grigia (Ascenzi, 1997). Le cellule della microglia sono elementi di piccole dimensioni, caratterizzate da due o più prolungamenti sottili, piuttosto brevi, scarsamente ramificati, che si apprezzano soltanto con particolari metodiche d'imregnazione all'argento. Il nucleo è allungato e piccolo, con cromatina densa ma non uniforme. La fagocitosi è la funzione primaria svolta dalla microglia. Tali cellule contengono lisosomi e vescicole caratteristiche dei macrofagi, scarso reticolo endoteliale (ER) e poche fibre del citoscheletro. Le cellule microgliali esistono sia a riposo sia come cellule attivate simil-macrofagiche. Non si sa molto sulle funzioni della

microglia in condizioni di riposo, ma è noto che gli elementi che la compongono si attivano in corso d'infezioni o a seguito di lesioni. Una volta attivate, operano come fagociti, si rigonfiano e sono denominate cellule prelevatrici (*bitter cells*). Queste cellule presentano un prolungamento più robusto e più ramificato di quello delle cellule allo stato inattivo. Esse possiedono anche una ricca varietà di antigeni, il che fa supporre che rappresentino gli elementi dotati di maggior attività antigenica di tutto il sistema nervoso.

Le reazioni della microglia vengono così classificate: proliferazione, ipertrofia, fagocitosi di lipidi, neurofagia, cioè fagocitosi di neuroni andati in necrosi, e dendrofagocitosi, cioè fagocitosi dei prolungamenti degli astrociti in via di degenerazione (Barr e Kiernan, 1995; Burt, 1996; Monesi, 1998; Nobak et al., 1999; Fazio et al., 2003).

Linfociti

I linfociti sono cellule responsabili della risposta immunitaria acquisita; questi, per la maggior parte sono cellule piuttosto piccole, senza caratteristiche particolari e con scarso citoplasma.

Vengono distinti due tipi funzionali di linfociti antigene-specifici: i linfociti B ed i linfociti T.

I linfociti risiedono prevalentemente nel midollo osseo, negli organi linfoidei periferici, sulla superficie delle mucose, nel timo. Si trovano inoltre nel sangue e nella linfa.

I linfociti, sia T che B, per poter essere attivati devono riconoscere e legare l'antigene. La stimolazione tramite il legame con l'antigene è necessaria, ma non sufficiente ad

attivare il linfocita. Infatti, è richiesto un secondo segnale proveniente da altre cellule. Per le cellule B questo segnale proviene dalle cellule T; per le cellule T, invece, il secondo segnale, conosciuto come segnale co-stimolatore può essere espresso da tre tipi diversi di cellule: i linfociti B, i macrofagi e le cellule dendritiche. Queste cellule, a causa della

loro capacità di esprimere il secondo segnale co-stimolatore, sono conosciute come cellule specializzate nel presentare l'antigene (APC). Quando un antigene viene presentato dalle APC, i linfociti proliferano e si differenziano in *cellule effettrici*.

I linfociti B riconoscono gli antigeni che si trovano all'esterno delle cel-

lule, ed una volta attivati producono anticorpi specifici contro l'antigene responsabile dell'attivazione. Le cellule T, invece, riescono a riconoscere anche antigeni generati all'interno delle cellule e determinare una diversa risposta immune, chiamata *risposta cellulo-mediata*.

Una volta completato lo sviluppo e la maturazione delle cellule T nel timo, queste entrano nel circolo sanguigno, da qui migrano negli organi linfatici periferici per poi ritornare nel sangue finché non incontrano l'antigene.

Per prendere parte alla risposta immunitaria acquisita, queste cellule T non attivate o "naive" devono prima essere indotte a proliferare e poi devono differenziarsi in cellule capaci di contribuire alla rimozione dei patogeni (Fig.1). Queste cellule verranno definite *cellule T effettrici armate*. Le cellule T effettrici appartengono a tre classi: linfociti T citotossici CD8+ che uccidono la cellula infettata; cellule T infiammatorie CD4+(T helper 1) che secernendo INF- γ attivano i macrofagi che diventano più efficienti nella distruzione dei microrganismi intracellulari; cellule T adiuvanti regolatrici/suppressore (T helper 2) che secernendo IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 attivano i linfociti B antigeni-specifici che produrranno gli anticorpi (Janeway e Travers, 1996), (Fig 2).

Successivamente ad un processo infiammatorio causato da: infezioni virali, infezioni batteriche, danni da ferite o da alterata funzionalità, attivazione del complemento, i linfociti si accumulano nei siti infiammatori e rilasciando citochine e così regolano la durata e l'ampiezza della risposta infiammatoria-immunitaria. In tal modo provvedono alla distruzione dei patogeni intracellulari attraverso l'uccisione delle cellule infette e l'attivazione dei macrofagi, ma anche alla distruzione dei patogeni extracellulari attraverso l'attivazione delle cellule B (Salerno, 1996).

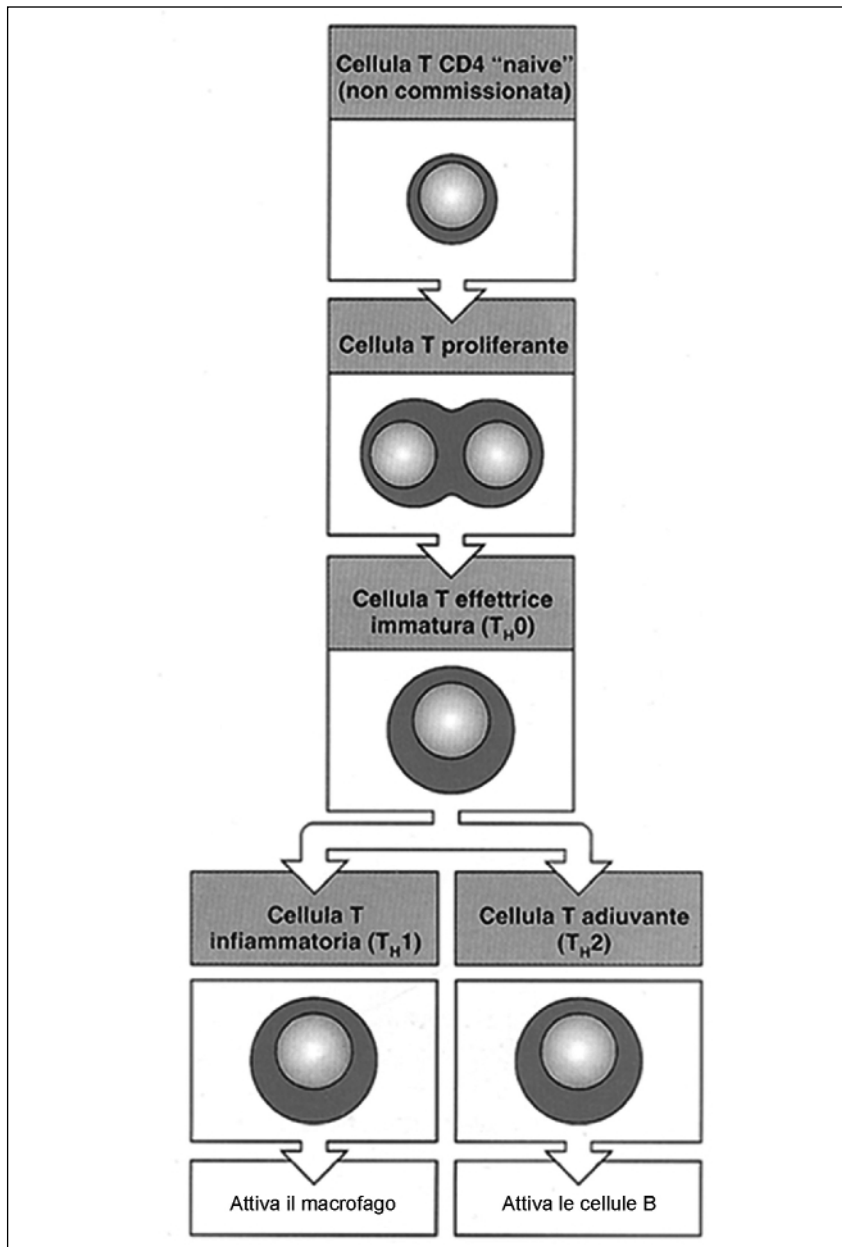


Figura 1

Fasi di attivazione delle cellule T CD4

Le cellule T CD4 "naive" dopo il legame con il complesso MCH II-peptide antigenico producono IL-2 e proliferano. Queste cellule maturano successivamente in cellule con fenotipo T_H0 . Le cellule T_H0 possono maturare ulteriormente in cellule T CD4 infiammatorie (o T_H1) oppure in cellule T CD4 adiuvanti (o T_H2).

Macrofagi

Si tratta di cellule con spiccata attività fagocitaria, derivate per trasfor-

mazione dei monociti circolanti. Il macrofago è localizzato nei tessuti e prende nomi differenti a seconda della sede anatomica: nel fegato, cellula di Kupffer; nel tessuto connettivo, istiocita; nel tessuto nervoso, cellule della microglia.

In caso di lesione tissutale di tipo distruttivo o necrotico in circa 48h compaiono i macrofagi, i quali in parte sono costituiti dai macrofagi tissutali ma, per la maggior parte provengono dalle cellule mononucleari del circolo ematico.

Il macrofago, una volta individuato l'agente patogeno lo intrappola, lo fagocita e lo distrugge. Importante, è anche il rilascio di enzimi lisosomiali nel focolaio flogistico da parte dei macrofagi.

Nel corso della fagocitosi, gli enzimi lisosomiali vengono liberati nell'ambiente extra-cellulare e, grazie all'ampio spettro delle loro attività enzimatiche, possono degradare una vasta gamma di substrati biologici, tra cui i vari componenti del tessuto connettivo, contribuendo in

tal modo all'evoluzione del processo flogistico e, qualora presenti in largo eccesso, all'instaurarsi di rilevanti danni tissutali.

Tra i componenti lisosomiali dei fagociti particolare importanza è attribuita alla *lattoferrina*, proteina che in aggiunta all'azione batteriostatica potenzia le funzioni dei linfociti NK e promuove la produzione di citochine, al *lisozima*, alla *fosfolipasi A*, alla *mieloperossidasi* ed alle *proteasi neutre* (serino-proteasi e metallo-proteasi), enzimi capaci di degradare i componenti della matrice interstiziale (collagene tipo IV, elastina, proteoglicani).

Le cellule endoteliali nel trabecolato, sono cellule parzialmente differenziate, e tra le altre funzioni svolgono anche attività fagocitica.

Le cellule mobili nel trabecolato

Numerosi studi confermano che nel trabecolato si trovano diverse cellule mobili con azione immunocompetente.

Chisholm e Grierson (1977), studiando la risposta fagocitica nel trabecolato del coniglio, hanno evidenziato quattro tipi di cellule con attività fagocitaria: cellule native del trabecolato, macrofagi istiocitici, leucociti polimorfonucleati, cellule dell'endotelio corneale.

Rohen e Van der Zypen, nel 1968, avevano già studiato il fenomeno della fagocitosi nel trabecolato delle scimmie, osservando che la fagocitosi di particelle colloidali color oro era eseguita dalle stesse cellule endoteliali del trabecolato. Gli stessi Autori, rilevarono ancora non solo il coinvolgimento delle cellule endoteliali nella fagocitosi ma anche che i macrofagi potevano migrare attraverso gli spazi intertrabecolari.

Questi dati suggerivano che un fenomeno simile potesse accadere anche nel trabecolato umano e che avessero un ruolo centrale sia i macrofagi endoteliali che istiocitici.

E' difficile essere certi sul sito d'origine dei macrofagi istiocitici, che sono responsabili per la maggior parte dell'attività fagocitica nel tessuto. Queste cellule sono normal-

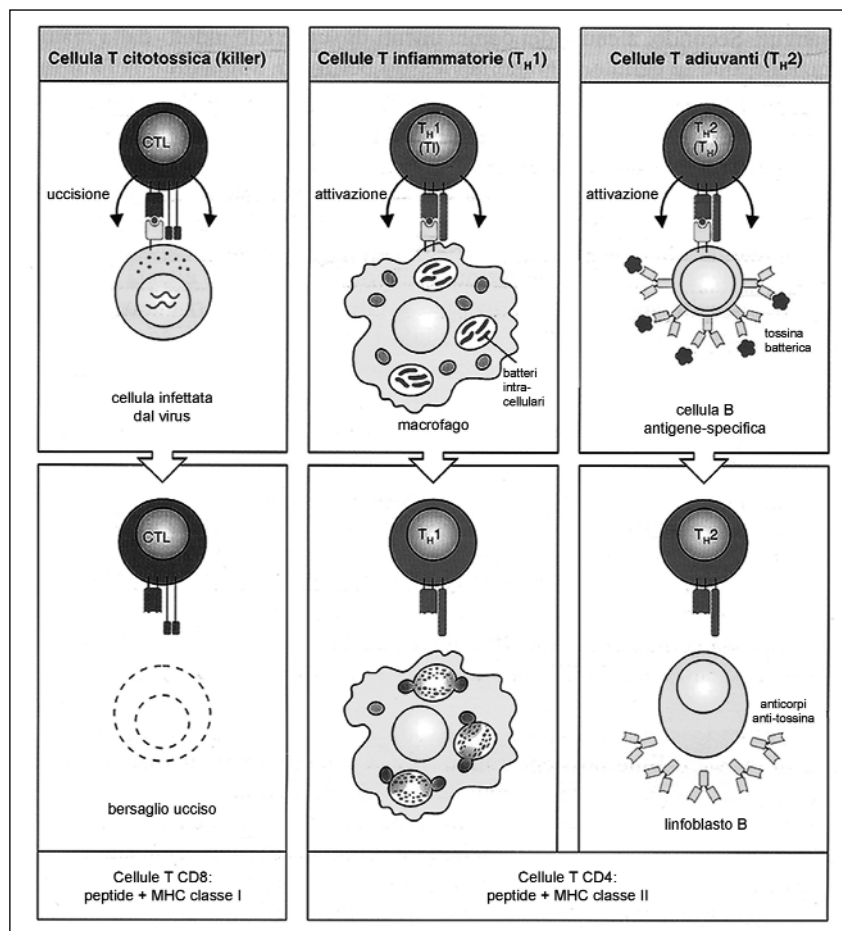


Figura 2

Esistono tre classi di cellule T effettrici, ciascuna specializzata nella risposta contro tre categorie di agenti infettivi

Le cellule T CD8 citotossiche uccidono le cellule bersaglio che presentano frammenti peptidici derivati dalla processazione di microrganismi presenti nel citoplasma; spesso si tratta di componenti virali. Le cellule T CD4 infiammatorie e le cellule T CD4 adiuvanti esprimono entrambe la molecola co-recettoriale CD4 e riconoscono peptidi derivati dalla degradazione di microrganismi presenti nelle vescicole citoplasmatiche. Le cellule T CD4 infiammatorie, dopo essere state attivate, stimolano l'attività battericida dei macrofagi che diventano più efficienti nel distruggere i batteri presenti nelle vescicole citoplasmatiche. Le cellule T CD 4 adiuvanti attivano le cellule B che proliferano e maturano a plasmacellule produttrici di immunoglobuline.

mente presenti in piccole quantità nel trabecolato sia delle scimmie che in quello umano, ma in condizioni patologiche possono giungere altre cellule come i monociti del sangue e per migrazione altre cellule dai vasi sanguigni dell'iride e dei corpi ciliari (Sherwood e Richardson, 1988).

Un evento importante che può svolgersi nella camera anteriore è indubbiamente la fagocitosi degli eritrociti operata dai macrofagi che è stata studiata nei dettagli da Shabo e Maxwell (1972) nel trabecolato delle scimmie, ed il processo descritto è sicuramente molto simile a quello che si verifica nel trabecolato umano (Grierson e Lee, 1973). I risultati dello studio hanno evidenziato che l'eritrocita è circondato da processi cellulari, successivamente è incorporato in un vacuolo nel citoplasma del macrofago e poi altri due meccanismi completano la sua distruzione. Il materiale elettronico presente nei lisosomi del macrofago, probabilmente, deriva dalla distruzione delle membrane eritrocitarie, poichè simili strutture erano state già descritte da Collet (1970) nel suo studio sulla fagocitosi degli eritrociti nel polmone da parte dei macrofagi alveolari. La presenza di corpi elettron-densi nel tessuto connettivo ci conferma, invece, che i prodotti di degradazione possono fuoriuscire dai macrofagi.

Un meccanismo fondamentale per la distruzione degli eritrociti è sicuramente la migrazione dei macrofagi attraverso il canale di Schlemm.

In seguito, però, ad un processo patologico, le reazioni cellulari finora descritte possono andare incontro ad alterazioni, modificando quindi il fenomeno della fagocitosi.

Yamashita e Rosen (1965) avevano già osservato in alcuni pazienti un'infiltrazione dell'endotelio del trabecolato da parte di detriti e cellule fagocitiche, e pensarono che il glaucoma transitorio emolitico osservato clinicamente, fosse dovuto ad una ostruzione meccanica.

Tali considerazioni, ci consentono di aggiungere quindi informazioni sulla

patogenesi del glaucoma emolitico. Le cellule endoteliali sono attivate molto presto dopo l'esposizione agli eritrociti, ed il processo di fagocitosi inizia entro otto ore.

I segni precoci dell'aumentata attività sono gli spazi tra le cellule endoteliali del trabecolato, e cambiamenti ultrastrutturali indicano l'aumento dell'attività metabolica.

Se la richiesta di fagocitosi è eccessiva, appaiono in largo numero macrofagi istiocitici che insieme con i macrofagi endoteliali migrano nell'endotelio del trabecolato. L'accumulo di macrofagi e di eritrociti riduce gli spazi intratrabecolari ed in casi estremi si verifica un'ostruzione.

Questa ostruzione potrebbe essere intensificata dall'organizzazione fibrovascolare a cui segue la formazione di trombi sull'endotelio danneggiato.

Tale situazione, se prolungata e non compensata, sarà la causa principale del mancato efflusso dell'umor acqueo che sfocierà in glaucoma.

Alla luce dell'importante attività svolta dai macrofagi nel trabecolato possiamo quindi rivalutare il loro ruolo nella patogenesi di diverse tipologie di glaucoma.

Il riscontro di fagosomi di melanina nel trabecolato (Tripathi, 1972) fa pensare che una massiva fagocitosi di melanina possa essere la causa del glaucoma da dispersione di pigmento.

Ringvold e Vegge (1971), studiando in pazienti affetti dalla sindrome da pseudoesfoliatio lentis, la fagocitosi di materiale esfoliato, furono capaci di relazionare il grado di saturazione del trabecolato con aumenti della pressione intraoculare.

L'occhio è risaputo essere un organo immuno-privilegiato, in cui la risposta immunitaria è generalmente limitata e nell'umor acqueo è presente un particolare fattore inibitore dei macrofagi, il MIF (Apte et al., 1998). Il MIF è anche espresso nell'epitelio e nell'endotelio corneale umano (Matusda et al., 1996), nell'epitelio dell'iride e nella retina dei gatti (Matusda et al., 1996). La funzione del MIF nell'umor acqueo è

l'inibizione delle cellule natural killer (NK). Il MIF aumenta la produzione di IFN- γ e quindi stimola il rilascio delle citochine dalle cellule T helper 1 (Takase et al., 2002).

Il trabecolato quindi, contiene un vero e proprio pool di cellule immunocompetenti e ciò enfatizza l'importanza di questa struttura nel modulare la risposta immune.

Le cellule immunocompetenti identificate nel trabecolato da Latina et al. (1998), sono state marcate prima con HLA-DR, poi con HLA-DQ e successivamente con OKM1.

Al microscopio ad alta risoluzione queste cellule hanno un aspetto dendritico ed allungato, simile a cellule microgliali.

Inoltre, cellule marcate positivamente per Leu-4, Leu-3a e OKT8 appaiono simili a quelle marcate con HLA-DQ, HLA-DR e OKM1. Ciò ci fa dunque supporre che si tratti della stessa popolazione cellulare.

Le cellule immunocompetenti avrebbero, quindi, un ruolo ben preciso non solo nelle reazioni infiammatorie del trabecolato, ma probabilmente concorrerebbero anche nella patogenesi del glaucoma in cui è predominante la perdita di cellule ganglionari della retina. E' ormai evidente che questa perdita è dovuta a processi di apoptosi, ma quale sia il principale segnale per l'apoptosi delle cellule ganglionari nel glaucoma non è ancora chiaro.

Un'ipotesi è che un insulto può determinare il rilascio di radicali liberi dell'ossigeno, i quali avviano il processo di apoptosi in alcune cellule.

Le cellule mobili nella retina e nel nervo ottico

La microglia retinica origina dalle cellule emopoietiche e invade la retina dal margine retinico e dal disco ottico, attraverso i vasi sanguigni dei corpi ciliari e dell'iride e da quelli retinici, rispettivamente (Pescosolido, 2003).

I precursori microgliali che si trovano sulla retina prima della vascolarizzazione sono MCH I e II positivi ed esprimono il marker CD45 ma

non quelli specifici dei macrofagi. Essi si differenziano in microglia parenchimale ramificata nella retina adulta.

Una seconda categoria di precursori microgliali, che esprime i markers tipici dei macrofagi, migrano nella retina insieme ai precursori vascolari. Essi si localizzano intorno ai vasi sanguigni nella retina dell'adulto e sono simili ai macrofagi o fagociti mononucleati.

La microglia si trova nello strato plessiforme esterno, plessiforme interno, gangliare e delle fibre nervose della retina dei primati.

Nella retina umana la microglia esprime le molecole MCH I, MCH II, CD45, CD68 e S22 (Yang et al., 2000).

La microglia gioca un ruolo importante nella difesa contro i microrganismi, nell'immunoregolazione e nella riparazione dei tessuti.

Una maggiore concentrazione della microglia si ha nella porzione periferica della retina, mentre nella regione maculare le cellule microgliali sono in numero inferiore.

L'instaurarsi di fenomeni neurodegenerativi, ma anche il normale invecchiamento, determina il passaggio dalla forma quiescente a quella reattiva della microglia (Kunert et al., 1999).

La microglia reattiva ha il compito di fagocitare i detriti e facilitare i processi rigenerativi (Chen et al., 2002).

La particolare distribuzione delle cellule microgliali all'interno della retina può essere correlata con la patogenesi della degenerazione maculare legata all'età (ARMD), visto l'importante ruolo della microglia nella eliminazione dei detriti cellulari e dei prodotti metabolici nel tessuto nervoso.

La morfologia e la localizzazione della microglia non è uguale per tutta la vita. E' stato visto nei topi appena nati che le cellule della microglia sono cellule rotonde e ameboidi con processi pseudopoli-poidi spessi e tozzi distribuiti nello strato delle fibre nervose.

Nei topi di 10 giorni i corpi cellulari assumono una forma bastoncellare

con pseudopodi o fusiformi con processi ramificati e snelli. La maggior parte delle cellule si trovano nello strato delle cellule gangliari e alcune nello strato plessiforme interno.

A 20 giorni le cellule diventano più piccole con lunghi processi ramificati. Esse sono localizzate nello strato plessiforme interno e nello strato delle cellule bipolari. Negli animali adulti le cellule della microglia sono piccole e appiattite con lunghi processi ramificati (Ling et al., 1982).

Molto importante è l'eventuale ruolo svolto dalle cellule gliali nell'ambito della patologia glaucomatosa.

Lam et al. (2003), dopo aver studiato la risposta delle cellule gliali (macroglia e microglia) nella retina e nella testa del nervo ottico di ratti esposti ad elevate pressioni intraoculari, hanno evidenziato che la macroglia (astrociti e cellule di Müller) agisce sui cambiamenti che si verificano nella retina mentre la microglia è coinvolta nelle modificazioni a carico della testa del nervo ottico.

Varela ed Hernandez, in effetti, nel 1997 avevano già osservato in pazienti portatori di glaucoma ad angolo aperto, un'aumentata espressione di GFAP (glial fibrillary acidic protein) nella regione prelamina e nella lamina cribrosa della testa del nervo ottico. La presenza di GFAP è correlata con l'attivazione degli astrociti in risposta ad un danno. Gli elevati livelli di GFAP possono essere interpretati, perciò, come conseguenza degli sforzi degli astrociti a preservare l'architettura e la funzionalità della retina dopo aumenti della pressione intraoculare (IOP). Nelle sperimentazioni di Carter-Dawson et al. (1998), invece, le cellule del Müller aumentavano la ricaptazione del glutammato.

La microglia funge da rapido sensore del danno neuronale ed ha un ruolo importante nella difesa del sistema nervoso centrale. La microglia attivata non agisce solo da scavenger ma è anche responsabile della riparazione tissutale e della rigenerazione neuronale.

L'attivazione delle cellule microgliali

in pazienti affetti da glaucoma, era stata già studiata da Neufeld nel 1999a e da Wang e Tay nel 2000, che avevano rilevato la presenza di tali cellule in corrispondenza della testa del nervo ottico.

Durante la neurodegenerazione da queste cellule possono essere rilasciate sostanze citotossiche come: radicali liberi dell'ossigeno, ossido nitrico, proteasi, derivati dell'acido arachidonico, eccitotossine e citochine. Conseguentemente a ciò, Neufeld (1999b) ipotizzò che la microglia attivata nella regione parapapillare corioretinica della testa del nervo ottico sarebbe responsabile dell'atrofia che qui si verifica nei pazienti glaucomatosi.

Pertanto, la duplice funzione citotossica/ neuroprotettiva della microglia nel nervo ottico ci prospetta una classe cellulare di sicuro controverso ruolo.

Tuttavia, più recentemente, Labudova et al. (2000), hanno riscontrato sui linfociti di pazienti glaucomatosi con pressione intraoculare normale un'alterata espressione di geni. Geni codificanti per la proteina p53, NTP e per la subunità XAPC7 del proteosoma 20S erano iper-espressi, mentre geni codificanti per le proteine XPGC (membro delle proteine DNA-repair), SURVIVIN (inibitore dell'apoptosi) e ABC-transport protein (trasportatore dei composti citotossici) erano ipo-espressi.

Ciò avvalorerebbe l'importanza delle cellule mobili nel trabecolato.

Quanto esposto ci porta a considerare che il trattamento del glaucoma non può basarsi solo sulla riduzione della pressione intraoculare, ma deve considerare, a parte la vasoregolazione e la perfusione ematica, anche il controllo delle cellule mobili reattive. Tale controllo potrebbe essere effettuato con l'ausilio di agenti immunoregolatori come Cop-1.

Cop-1 (Copolimero 1), conosciuto anche come glatiramero acetato (GA, Copaxone®), è un copolimero aminoacidico sintetico composto da quattro aminoacidi (L-alanina, L-lisina, L-tirosina, L-acido glutammico), inizialmente sintetizzato come ana-

logo della proteina basica della mielina (MBP) per condurre degli studi sulla encefalomielite autoimmune ed ora approvato come farmaco nella sclerosi multipla (Arnon e Sela, 2003).

L'efficacia del trattamento con Cop-1 nella sclerosi multipla è attribuibile alla sua proprietà di fungere da "antigene universale" capace di attivare un largo spettro di cellule T reattive (Zang et al., 2003).

Nello studio di Rieks et al. (2003), 19 pazienti trattati giornalmente con iniezioni sottocutanee di 20 mg di Copaxone per 1 anno hanno riportato, dopo 30 settimane di terapia, un incremento dell'apoptosi delle cellule T helper CD4+ ed un aumento dei livelli di IL-4. Ancora, Brenner et al. (2001) e Teitelbaum et al. (2003) riscontrarono, in pazienti trattati con Cop-1, lo sviluppo di anticorpi anti-Cop1 del tipo IgG, che raggiungevano il picco a tre mesi dall'inizio del trattamento.

Il meccanismo di azione di Cop-1 è alquanto complesso. Cop-1, dopo essersi legato alle proteine del MCH II, determina l'attivazione di cloni cellulari di tipo T. Le prime a proliferare sono le cellule effettrici T helper 1, più tardivamente invece prolifereranno le cellule regolatrici/suppressore T helper 2.

Le cellule T, una volta attivate alla periferia, migrano nel SNC nel sito specifico del SNC dove si è creato il danno. Infatti, grazie all'esistenza di una cross-reattività tra Cop-1 e la MBP o altri componenti della mielina le cellule T attivate da Cop-1 riconoscono il sito in cui è avvenuto il danno e ivi accumulandosi inducono neuroprotezione.

Le prime ad arrivare sono le cellule T effettrici/helper1, che potenziano lo stato di attivazione della microglia promovendo le loro capacità fagocitiche e di cellule presentanti l'antigene. Questa prima fase è caratterizzata, quindi, da una azione proinfiammatoria evidenziata dal rilascio di INF- γ . Nella fase successiva si accumulano nel sito del danno le cellule T regolatrici/helper2 fino a che il rapporto tra cellule T regolatrici/T effettrici non diventa abbastan-

za alto da limitare l'azione delle cellule effettrici/T helper1 e inibire la risposta infiammatoria. In questa ultima fase l'INF- γ si riduce, mentre assisteremo all'aumento dei livelli di IL-10 e del TGF- β , citochine anti-infiammatorie. In tal modo queste cellule proteggono i neuroni dagli effetti tossici dell'infiammazione e favoriscono la sopravvivenza neuronale. Come conseguenza di tale meccanismo assisteremo all'aumento dell'apoptosi delle cellule T CD4+, quindi dei linfociti T helper1. Inoltre, Aharoni et al. (2003), studiando il meccanismo d'azione del Cop-1 evidenziarono come questo

copolimero determinasse una forte espressione di un fattore neurotrofico, il BDNF (Potenzial brain-derived neurotrophic factor), che induce la crescita assonale, la rimielinizzazione, la rigenerazione e il recupero dei neuroni degenerati.

Kipnis e Schwartz (2002), in seguito al comprovato meccanismo d'azione, proposero l'utilizzo del Cop-1 oltre che per le malattie autoimmuni interessanti il SNC, come la sclerosi multipla, anche come vaccino terapeutico per le malattie neurodegenerative (Fig.3).

Tali considerazioni ci possono far ipotizzare una possibile applicazio-

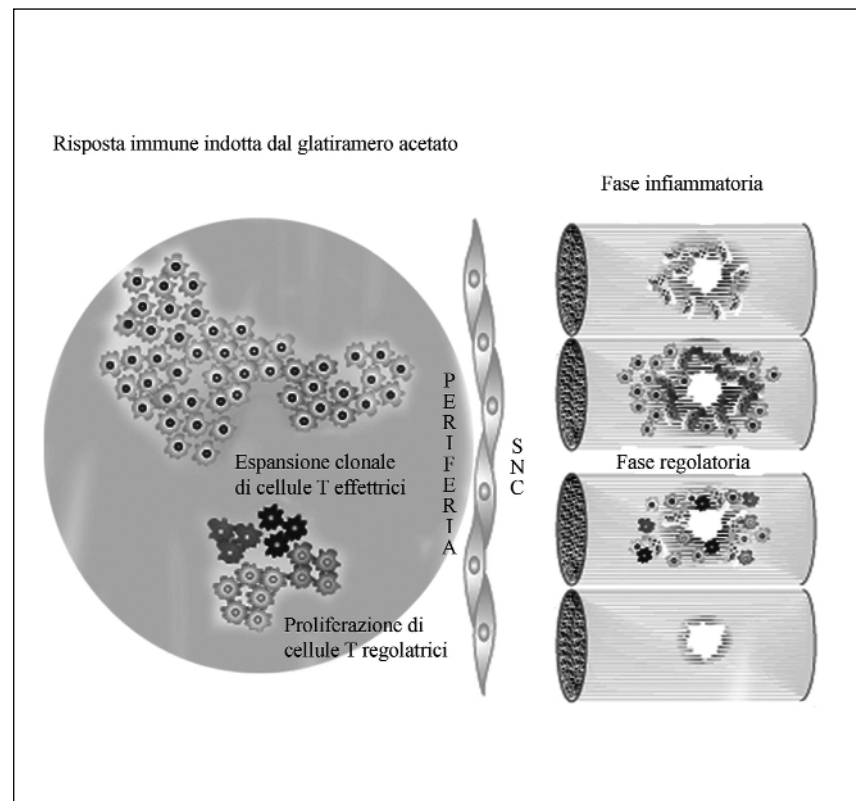


Figura 3

Duplicata risposta immuno-responsiva (effetttrici e regolatrice) alla immunizzazione con Cop-1.

Cop-1 induce l'attivazione di cloni cellulari di tipo T. Le prime a proliferare alla periferia sono le cellule effettrici di fenotipo Th 1, che rispondono rapidamente all'antigene; più tardivamente si ha la proliferazione di cellule T regolatrici con fenotipo Th 2/Th 3. Dopo l'iniziale attivazione alla periferia, queste cellule T migrano al sito del danno a livello del sistema nervoso (SNC). Nel sito del danno, la microglia residente attivata dal danno stesso, inizia a presentare l'antigene e ad attivare e a richiamare gli elementi immuni periferici. I primi ad arrivare sono le cellule T effettrici, che stimolano lo stato di attivazione della microglia (fase infiammatoria). Nella fase successiva giungono al sito del danno le cellule T regolatrici che limitano l'attività infiammatoria (fase regolatoria).

ne del Cop-1 nella patologia glaucomatosa.

Già alcuni studi condotti su animali ci confermano tale ipotesi.

Kipnis et al. (2000), in uno studio su ratti, hanno rilevato in seguito a lesioni indotte sul nervo ottico del ratto, come l'immunizzazione con Cop-1 potesse inibire la progressiva degenerazione dello stesso nervo.

In un recente studio Bakalash et al. (2003) hanno valutato il meccanismo neuroprotettivo che può proteggere le cellule ganglionari della retina dalla morte causata dalla elevata pressione intraoculare (IOP).

Lo studio è stato effettuato su ratti, in cui veniva indotta una elevata IOP e successivamente venivano vaccinati con Cop-1 (100 µg). Dopo tre settimane, in questi ratti il grado di sopravvivenza delle cellule ganglionari della retina (RGC) era dell'87,4%.

Inoltre, Cop-1 sembrerebbe oltrepassare la barriera sito-specifica, e provvedere alla neuroprotezione senza rischio di indurre malattie autoimmuni.

In conclusione, quanto esposto, sembra ancor più complicare il discorso sugli eventi eziopatogenetici del glaucoma, ma per chi si interessa di questa patologia, è sempre più confortato dal fatto che la riduzione della IOP è solo un fattore da considerare, forse il più semplice da valutare, ma altri fattori, come quelli vascolari, ossidativi e ora quelli immunitari, giocano un ruolo rilevante.

Riconoscere l'importanza di questi fattori, nel singolo caso, è la sfida che ci stiamo ponendo e che speriamo di vincere nel futuro prossimo.

Bibliografia

Aharoni R., Kayhan B., Eilam R., Sela M., Arnon R.: Glatiramer acetate-specific T cells in the brain express T helper 2/3 cytokines and brain-derived neurotrophic factor in situ. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003;100:14157-14162

Apte R.S., Sinha D., Mayhew E.,

Wistow G.J., Niederkorn J.Y.: Cutting edge: role of macrophage migration inhibitory factor in inhibiting NK cell activity and preserving immune privilege. *J. Immunol.*, 1998;160:5693-5696

Arnon R., Sela M.: Immunomodulation by the copolymer glatiramer acetate. *J. Mol. Recognit.*, 2003; 16:412-421

Ascenzi A.: Sistema nervoso. In: Ascenzi A., Mottura G. (Eds.), *Anatomia Patologica. Vol.2.* Torino, UTET. 1997; pp.1184-1186

Bakalash S., Kessler A., Mizrahi T., Nussenblatt R., Schwartz M.: Antigenic specificity of immunoprotective therapeutic vaccination for glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2003; 44:3374-3381

Barr M., Kiernan J.A.: Cellule del sistema nervoso. In: Barr M., Kiernan J.A. (Eds.), *Anatomia del sistema nervoso umano.* Milano, Mc Graw-Hill. 1995; pp.26-30

Brenner T., Arnon R., Sela M., Abramsky O., Meiner Z., Rivenkreitman R., Tarcik N., Teitelbaum D.: Humoral and cellular immune responses to copolymer 1 in multiple sclerosis patients treated with Copaxone®. *J. Neuroimmunol.*, 2001;15:152-160

Burt A.M.: *Trattato di neuroanatomia.* Milano, Piccin. 1996; pp.50-52

Carter-Dawson L., Shen f., Harwerth R., Smith E.L., Crawford M.L.J., Chuang A.: Glutamine immunoreactivity in Müller cells of monkey eyes with experimental glaucoma. *Exp. Eye Res.*, 1998; 66: 537-545

Chisholm I.A., Grierson I.: Particulate phagocytosis by trabecular meshwork endothelium. *Can. J. Ophthalmol.*, 1977;12:293-29

Collet A.J.: Fine structure of the alveolar macrophage of the cat

and modifications of its cytoplasmic components during phagocytosis. *Anat. Rec.*, 1970; 167: 277-289

Fazio C. et al.: *Neuroanatomia.* Roma, SEU. 2003; pp.550-557

Grierson I., Lee W.R.: Erythrocyte phagocytosis in the human trabecular meshwork. *Br. J. Ophthalmol.*, 1973;57:400-415

Janeway C., Travers P.: *Immunobiologia.* Padova, Piccin. 1996

Kandel E.: *Principi di Neuroscienze.* Milano, Casa Editrice Ambrosiana. 2003; pp.20-22

Kipnis J., Yoles E., Porat Z., Cohen A., Mor F., Sela M., Cohen I.R., Schwartz M.: T cell immunity to copolymer 1 confers neuroprotection on the damaged optic nerve: Possible therapy for optic neuropathies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000;97:7446-7451

Kipnis J., Schwartz M.: Dual action of glatiramer acetate (Cop-1) in the treatment of CNS autoimmune and neurodegenerative disorders. *Trends Mol. Med.*, 2002;9:88-93

Kunert K.S., Fitzgerald M.E., Thomson L., Dorey C.K.: Microglia increase as photoreceptors decrease in the aging avian retina. *Curr. Eye Res.*, 1999;18:440-447

Labudova O., Liu R., Decker C., Zhu P., Haefliger I.O., Flammer J.: Altered gene expression in lymphocytes of patients with normal-tension glaucoma. *Curr. Eye Res.*, 2000;21:867-876

Lam T., Kwong J.M.K., Tso M.O.: Early glial response after acute elevated intraocular pressure in rats. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2003;44:638-644

Latina M., Flotte T., Crean E., Sherwood M., Granstein R.:

- Immunohistochemical staining of the human anterior segment. *Arch. Ophthalmol.*, 1998;106:95-99
- Ling E.A., Kaur C., Wong W.C.: Light and electron microscopic demonstration of non-specific esterase in amoeboid microglial cells in the corpus callosum in postnatal rats: a cytochemical link to monocytes. *J. Anat.*, 1982; 135: 385-394
- Matusda A., Kotake S., Tagawa Y., Matusda H., Nishihira J.: Detection and immunolocalization of macrophage migration inhibitory factor in rat iris and ciliary epithelium. *Immunol. Lett.*, 1996; 53:1-5
- Matusda A., Tagawa Y., Matusda H., Nishihira J.: Identification and immunohistochemical localization of macrophage migration inhibitory factor in human cornea. *FEBS Lett.*, 1996;385:225-228
- Monesi V.: Tessuto nervoso e neuroglia. In: Monesi V. (Ed.), *Istologia*. Padova, Piccin. 1998; pp.830-834
- Neufeld A.H.: Nitric Oxide: a potential mediator of retinal ganglion cell damage in glaucoma. *Surv. Ophthalmol.*, 1999a; 43:5129-5135
- Neufeld A.H.: Microglia in the optic nerve head and the region of parapapillary chorioretinal atrophy in glaucoma. *Arch. Ophthalmol.*, 1999b; 117: 1050-1056
- Nobak C.R., Strominger N.L., Demarest R.J.: La neuroglia. In: Nobak C.R., Strominger N.L. (Eds.), *Sistema nervoso*. Milano, Piccin. 1999; pp.25-27
- Pescosolido N.: Embriologia dell'apparato visivo ed aspetti di biologia dello sviluppo. Canelli (AT), Fabiano Editore. 2003
- Rieks M., Hoffmann V., Aktas O., Juschka M., Spitzer I., Brune N., Schimrigk S., Przuntek H., Pohlau D.: Induction of Apoptosis of CD4+T cells by immunomodulatory therapy of multiple sclerosis with glatiramer acetate. *Eur. Neurol.*, 2003; 50:200-206
- Ringvold A., Vegge T.: Electron microscopy of the trabecular meshwork in eyes with exfoliation syndrome. *Virchows Arch. Abt. A. Pathol. Anat.*, 1971; 353: 110-127
- Rohen J.W., Van der Zypen E.: The phagocytic activity of the trabecular meshwork endothelium. An electron microscopic study of the Vervet. *Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.*, 1968;175:143-160
- Salerno A.: Le immunodeficienze. In: Pontieri M. (Ed.), *Patologia generale*. Padova, Piccin. 1996; pp.567-612
- Shabo A.L., Maxwell D.S.: Observations on the fate of blood in the anterior chamber: a light and electron microscopic study of the primate trabecular meshwork. *Am. J. Ophthalmol.*, 1972;73:25-36
- Sheerwood M., Richardson T.: Phagocytosis by trabecular meshwork cells: sequence of events in cats and monkeys. *Exp. Eye Res.*, 1988;46:881-895
- Takase H., Sugita S., Rhee D.J., Imai Y., Taguchi C., Sugamoto Y., Tagawa Y., Nishihira J., Russell P., Mochizuki M.: The presence of macrophage migration inhibitory factor in human trabecular meshwork and its upregulatory effects on the T helper 1 cytokine. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2002;43:2691-2696
- Teitelbaum D., Brenner T., Arnon R., Sela M., Abramsky O., Aharoni R.: Antibodies to glatiramer acetate do not interfere with its biological functions and therapeutic efficacy. *Multiple Sclerosis*, 2003
- Tripathi R.C.: Aqueous outflow pathway in normal and glaucomatous eyes. *Br.J.Ophthalmol.*, 1972;56:157-174
- Varela H.J., Hernandez M.R.: Astrocyte responses in human optic nerve head with primary open-angle glaucoma. *J. Glaucoma*, 1997;6:303-313
- Wang X., Tay S.W.: An immunohistochemical study of neuronal and glial cells reactions in retinae of rats with experimental glaucoma. *Exp. Brain Res.*, 2000;132:476-484
- William D., Willis J.: Il sistema nervoso. In: Berne R.M., Levy M.N. (Eds.), *Fisiologia*. Milano, Casa Editrice Ambrosiana. 1995; pp.101-117
- Yamashita T., Rosen D.A.: Electron microscopic study trabecular meshwork: in clinical and experimental glaucoma with anterior chamber hemorrhage. *Am. J. Ophthalmol.*, 1965;60:427-434
- Yang P., Das P.K., Kijlstra A.: Localization and characterization of immunocompetent cells in the human retina. *Ocul. Immunol. Inflammation*, 2000;8:149-157
- Zang Y., Hong J., Robinson R., Li S., Rivera V.M., Zhang J.Z.: Immune regulatory properties and interactions of copolymer-1 and beta-interferon γ in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.*, 2003;137:144-153

Il ruolo delle metalloproteasi (MMP) nell'eziologia del glaucoma primario ad angolo aperto (GAAP) ed in pazienti affetti da sindrome pseudoesfoliatio/glaucoma (PEX/PEXG)

N. Pescosolido, R. Rosa*, P.P. Gentili*, P. Giorno*, M. L. Spezia**

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

La sindrome pseudoesfoliativa (PEX) è un disordine sistemico della matrice extracellulare (ECM) (Naumann et al., 1998; Ritch e Schlötzer-Schrehardt, 2001) clinicamente significativo, che rappresenta non solo la più comune causa identificabile del POAG (Ritch, 1996), ma anche un fattore di rischio per la malattia cardiovascolare (Mitchell et al., 1997; Schumacher et al., 2001).

Dati evidenti suggeriscono che la PEX è un tipo di fibrosi associata all'eccessiva sintesi e deposizione di materiale fibrillare elastico anormale in molti tessuti intra ed extraoculari (Streten, 1993; Schlötzer-Schrehardt et al., 1997).

Il coinvolgimento attivo del trabecolato (TM) in questo anormale processo della matrice, che porta ad un progressivo accumulo di materiale pseudoesfoliativo nel tessuto iuxtacanicolare, viene considerato quale causa primaria dell'innalzamento cronico della pressione oculare (IOP) in occhi affetti dalla sindrome PEX (Schlötzer-Schrehardt, 1993; Schlötzer-Schrehardt e Naumann, 1995).

Purtroppo, il meccanismo responsabile di questo aberrante processo a carico della matrice rimane ancora sconosciuto: l'eccessiva produzione ed accumulo dei componenti anormali della matrice potrebbe essere dovuto ad un aumento della sintesi ex novo, oppure ad una diminuzione del tur-

nover delle componenti della matrice, oppure ad entrambi.

Le cellule oculari principalmente implicate nella produzione del materiale PEX sono quelle più strettamente legate alla circolazione dell'umor acqueo (ad es. epitelio ciliare non pigmentato, epitelio dell'iride, cellule vascolari dell'iride, cellule epiteliali dell'area equatoriale del cristallino e cellule endoteliali trabecolari) (Naumann et al., 1998; Ritch e Schlötzer-Schrehardt, 2001) e sono così influenzate dalle sostanze contenute all'interno di esso.

La composizione dell'umor acqueo può giocare un ruolo importante nell'influenzare il metabolismo della matrice dei tessuti adiacenti.

Analogamente, un accumulo eccessivo di materiale extracellulare nel tessuto iuxtacanicolare del TM è stato indicato come la causa dell'aumentata resistenza al deflusso in occhi affetti da POAG (Rohen, 1983; Lütjen-Drecoll et al., 1986); lo squilibrio che si verifica nel turnover della matrice del TM, che è importante per la regolazione ed il mantenimento del deflusso dell'umor acqueo, è stato, a sua volta, implicato nello sviluppo del POAG (Alexander et al., 1998; Bradley et al., 1998).

Per una migliore conoscenza di questa problematica è stata impiegata da Schölrer-Schrehardt et al. (2003) un'analisi Western blot, elettroforesi su substrato di gel (zimo-

grafia), test di attività e test con specifici anticorpi monoclonali, per determinare la presenza, l'attività e le differenze quantitative di MMP e TIMP nell'umor acqueo e nel siero di pazienti affetti da sindrome PEX, da PEXG da POAG ed ai pazienti di controllo con sola cataratta..

• MMP e TIMP in condizioni fisiologiche e patologiche

Le MMP sono una grande famiglia di endopeptidasi in grado di degradare le molecole della ECM, mediante la regolazione delle attività biologiche cellulari (Woessner, 1994; Nagase e Woessner, 1999). Inoltre, sono state descritte anche nuove funzioni proteolitiche, come, per esempio, il rilascio dei fattori di accrescimento da parte della ECM (Sethi et al., 2000).

Le MMP sono state raggruppate in 4 principali sottofamiglie, in base alla loro specificità per i diversi componenti della ECM ed includono le collagenasi (MMP-1, -8, -13), le gelatinasi (MMP-2, -9), le stromalysine (MMP-3, -10, -11), le MMP di membrana (MT-MMP) e altre che comprendono la matrilisina (MMP-7) e la metalloelastasi (MMP-12) (Woessner, 1994; Nagase e Woessner, 1999).

Le collagenasi (MMP-1, -8, -13) degradano il collagene fibrillare di tipo I, II e III; le gelatinasi (MMP-2 e -9) degradano il collagene denaturato (gelatine) ed il collagene nati-

vo di tipo IV, V, VII ed anche l'elastina e la fibronectina; mentre le stromalisine (MMP-3, -10, -11) tagliano il collagene di tipo IV, i proteoglicani, la fibronectina, la laminina e l'elastina.

Questi enzimi vengono sintetizzati e secreti come proenzimi inattivi e sono attivati attraverso la proteolisi della frazione polipeptidica della molecola.

Le MMP sono altamente regolate ai livelli di trascrizione, secrezione e attivazione proteolitica dai loro precursori (Woessner, 1994; Nagase e Woessner, 1999). Inoltre, le attività delle MMP sono ulteriormente controllate da inibitori aspecifici plasmatici e da inibitori specifici derivati dai tessuti, come le α -macroglobuline ed i TIMP, che prevengono l'accidentale attivazione da parte di formazioni complesse (Gomez et al., 1997).

Sono stati descritti 4 TIMP che hanno la capacità di inibire tutte le MMP attive.

Il TIMP-1 controlla molte MMP, in particolare la MMP-1, mentre il TIMP-2 è il principale inibitore della MMP-2 (Howard e Banda, 1991).

Le MMP sono state implicate nei processi di rimodellamento della matrice normale e ad esempio: nello sviluppo embrionale, morfogenesi, omeostasi dei tessuti e riparazione, come già riferito, così come l'anormale espressione delle MMP e dei TIMP o le loro turbative nel bilancio proteolitico tra MMP e TIMP sono stati associati a condizioni patologiche, inclusi i disturbi infiammatori, cancro, malattie cardiovascolari, malattie neurologiche e fibrosi (Parks e Mecham, 1998).

Nell'occhio le MMP ed i TIMP sono stati implicati nelle condizioni infiammatorie e fibrotiche, compresi i disordini vitreo-retinici (De La Plaz et al., 1998; Kon et al., 1998; Sethi et al., 2000).

• MMP e TIMP nell'umor acqueo umano

La presenza delle MMP e dei loro inibitori nell'umor acqueo umano è stata evidenziata usando le tecni-

che zimografiche e immunoblot (Vadillo-Ortega et al., 1989; Ando et al., 1993; Di Girolamo et al., 1996; Kee et al., 1999; El-Shabrawi et al., 2000).

Mentre l'attività MMP-2 (gelatinasi A) si è rivelata in modo consistente quale il principale costituente dei campioni di umor acqueo normale (Ando et al., 1993; Kee et al., 1999; El-Shabrawi et al., 2000) l'attività della MMP-9 (gelatinasi B), è stata identificata in modo variabile in pazienti con cataratta (Ando et al., 1993; Di Girolamo et al., 1996) ed uveite (Di Girolamo et al., 1996, Dushku et al., 2001).

Inoltre, altri studiosi hanno identificato la MMP-1, -3 ed il TIMP-1 con considerevoli variazioni interindividuali (Vadillo-Ortega et al., 1989; Di Girolamo et al., 1996). Recentemente è stato effettuato uno studio quantitativo circa i livelli acquosi delle MMP ed i TIMP (Schlötzer-Schrehardt et al., 2003). Questo studio mostra le concentrazioni di MMP e TIMP nell'umor acqueo di pazienti affetti da cataratta, POAG (glaucoma cronico), sindrome PEX (sindrome pseudoesfoliativa) e PEXG (sindrome pseudoesfoliativa con glaucoma), e stabilisce differenze quantitative significative tra i vari gruppi, a dispetto della considerevole varianza interindividuale nei livelli di MMP e TIMP.

L'impiego della zimografia, immunoblot, test specifici immunologici e test di attività, ha condotto alla determinazione della presenza, dell'attività e delle concentrazioni delle MMP e dei TIMP nei campioni.

È stato trovato che l'umor acqueo di tutti i gruppi di pazienti contiene quantità relativamente alte di proMMP-2, di TIMP-1 e di TIMP-2 con eccesso di TIMP-1 rispetto al -2 da sei ad otto volte, e soltanto piccoli quantitativi di MMP-3, -7, -9 e moderate quantità di MMP-12 latente e attiva (Fig. 1).

La presenza di MMP-7, -12 e del TIMP-2 non era stata riportata negli studi precedenti sull'umor acqueo.

La MMP-1 non è stata identificata in nessun campione, e ciò potrebbe

essere dovuto alla scarsa sensibilità (1,7 ng/ml) del test usato. Anche se la MMP-9 era sotto al limite di sensibilità del Kit di esami disponibili in commercio, è stata ritrovata in quantità minime con un test immunologico specifico ultrasensibile, confermando i risultati ottenuti nel liquido cerebrospinale di soggetti umani normali (Mali-szewska et al., 2001).

La forma libera, non la proforma completa, della MMP-2 ha contribuito per il 22% del totale complessivo di MMP-2. La MMP-2 intrinsecamente attiva è stata identificata in quantità minime, dallo 0,3 all'1,5% del totale.

Gli alti livelli di TIMP e l'eccesso stechiometrico di sei o sette volte dei TIMP sulle MMP nell'umor acqueo sottolinea il ruolo predominante di questi inibitori specifici nella protezione contro l'incidentale attivazione delle MMP-3 in assenza di un alto quantitativo di inibitori aspecifici derivati dal siero.

Il bilancio MMP-2/TIMP-2 suggerisce la formazione di complessi MMP2/TIMP-2.

Qualsiasi turbativa di tale delicato equilibrio nel compartimento anteriore dell'occhio influenzerebbe le attività biologiche cellulari.

I livelli acquosi di MMP e TIMP hanno mostrato significative differenze tra i pazienti con sindrome PEX, PEXG e POAG paragonati con individui affetti da cataratta: le differenze più pronunciate sono state osservate nei campioni PEX rispetto ai POAG.

I campioni d'umor acqueo provenienti da pazienti con sindrome PEX e PEXG hanno mostrato un aumento molto significativo di MMP-2 totale, MMP-3 totale e TIMP-1 e -2 paragonato ai campioni di pazienti con cataratta. I livelli di MMP e TIMP sono risultati approssimativamente pari a due volte quelli dei campioni con cataratta (Fig. 1).

Queste differenze sono state confermate da test immunologici, analisi western blot, analisi zimografiche e densitometriche e sono diventate ancora più significative

quando i livelli di MMP e di TIMP sono stati paragonati con i livelli totali di proteine nell'umor acqueo. Un incremento addizionale della MMP-12 nell'umor acqueo dei campioni PEX è stato rilevato attraverso l'analisi semiquantitativa western blot.

Nel campione di umor acqueo di pazienti affetti da POAG, i livelli totali di MMP-2 e -3 e di TIMP-1, sono risultati aumentati, paragonati ai livelli dei pazienti con cataratta, ma le differenze non sono state significative dopo la BC (correzione di Bonferroni) (Fig. 1).

Contrariamente all'aumento totale, la forma attiva della MMP-2 è, come già detto in sintesi, risultata marcatamente diminuita sia nei campioni PEX che nei POAG, come dimostrato dalla zimografia e dai saggi di attività.

Di contro, i livelli ematici delle MMP e dei TIMP non hanno mostrato alcuna differenza significativa tra i vari gruppi, escludendo una marcata diminuzione dei livelli di MMP-9 nei PEX e nei POAG.

I livelli ematici di TIMP-1 erano incrementati nei PEX, rispetto ai campioni con cataratta, ma la differenza non è statisticamente rilevante.

• **Significato funzionale delle MMP e TIMP nell'umor acqueo umano**

L'omeostasi normale nel tessuto richiede una interazione bilanciata tra MMP e TIMP, ed il loro rapporto tra enzima ed inibitore è generalmente 1:1.

Qualsiasi variazione di questo bilancio può condurre ad una eccessiva o insufficiente degradazione ed accumulo della matrice extracellulare.

Un aumento delle proteasi rispetto agli inibitori oppure un incremento dell'attività delle MMP è associato ad un anormale processo di degradazione della ECM, come accade nelle malattie infiammatorie (El-Shabrawi et al., 2000; Sethi et al., 2000).

Di contro, un eccesso di inibitori

rispetto alle proteasi o una riduzione dell'attività delle MMP può portare ad un anormale accumulo della matrice, come si osserva nei disordini cronici fibrotici (Herbst et al., 1997; Kossakowska et al., 1998; Hembry, 1998).

Nella fibrosi del fegato, ad esempio, l'espressione di MMP-1 è sottoregolata, mentre l'espressione della MMP-2 e dei TIMP-1 e -2 è generalmente potenziata (Dilani et al., 1994; Herbst et al., 1997; Kossakowska et al., 1998).

Dati simili sono stati riportati in pazienti affetti da sclerodermia (Takeda et al., 1994) e tessuto cicatriziale ipertrofico (Arakawa et al., 1996; Hembry, 1998).

Livelli marcatamente più alti di TIMP-1 e MMP-2 sono stati, inoltre, trovati nel vitreo di pazienti affetti da vitreoretinopatia proliferativa (Kon et al., 1998; Matsuo et al., 1998).

Tuttavia, la valutazione del significato biologico e funzionale dell'attività proteolitica delle MMP richiede dati sull'attività endogena piuttosto che sui livelli totali di proteine e sulle quote MMP/TIMP.

Le MMP ed i TIMP presenti nell'umor acqueo possono partecipare al rimodellamento della ECM nei tessuti limitrofi alle camere oculari.

Nei tessuti oculari, il ruolo suggerito per le MMP ed i TIMP è nel turnover della matrice del trabecolato, ciò che è importante per la regolazione ed il mantenimento del deflusso acquoso e che è stato implicato nella patogenesi del POAG (Alexander et al., 1998; Bradley et al., 1998).

Sia nel POAG che nel PEXG, l'accumulo di materiale extracellulare anormale nel trabecolato, nella forma di materiale a placca o pseudofoliativo, può essere responsabile dell'aumento della resistenza al deflusso e dell'incremento cronico della IOP (Rohen, 1983; Lütjen-Drecoll et al., 1986; Schlötzer-Schrehardt et al., 1995; 1999).

La diminuzione dei livelli dell'umor acqueo dell'attività della MMP-2 endogena contribuirebbe all'accumulo di matrice anormale trovato

nel tessuto juxtacanicolare di occhi affetti da POAG (Rohen, 1983; Lütjen-Drecoll et al., 1986).

Risultati contrastanti sono stati riportati in uno studio precedente, che dimostrano un'attività aumentata della MMP-2 (gelatinasi A) nell'umor acqueo di pazienti con POAG, mediante solo zimografia (Kee et al., 1999).

Negli occhi con sindrome PEX e PEXG, l'eccesso di produzione ex novo di diversi componenti della matrice extracellulare porta ad un progressivo accumulo di materiale fibrillare anormale nella maggior parte dei tessuti del segmento anteriore, inclusa la zona juxtacanicolare del trabecolato (Schlötzer-Schrehardt, 1995; 1999; Naumann et al., 1998; Ritch e Schlötzer-Schrehardt, 2001).

I risultati nello studio di Schölrer-Schrehardt (2003) suggeriscono che sia i ridotti livelli di MMP-2 attivata che le concentrazioni marcatamente aumentate di TIMP-1 e-2, che determinano un eccesso stechiometrico di TIMP-2 sulla MMP-2 nell'umor acqueo di occhi PEXG, sono casualmente collegate ad un improprio processo di degradazione della matrice e ad un accumulo progressivo della stessa.

Una degradabilità diminuita del materiale PEX da aumentati processi di cross-linking che impediscono l'accesso delle proteasi o degli attivatori delle MMP può giocare un ulteriore ruolo.

Anche se le differenze erano generalmente più evidenti nei pazienti con PEXG, esse erano evidenti anche nei pazienti affetti solo da sindrome PEX e ciò consente di argomentare contro la decisiva influenza del trattamento laser preventivo o della terapia del glaucoma sui livelli di MMP e TIMP nell'umor acqueo.

L'aumentata deposizione dei componenti della matrice può fornire un segnale per stimolare la sintesi di MMP.

Inoltre, i livelli marcatamente incrementati (ma biologicamente inattivi), di MMP-2 e -3 nei campioni PEX non possono essere casual-

mente legati alla patogenesi e la sovraregolazione delle MMP totali è più probabilmente la conseguenza del rimodellamento e dell'accumulo della matrice, piuttosto che una causa.

In ogni caso, comunque, è ovvio che essendo gli enzimi non attivati, il turnover della matrice risulta compromesso.

• Origine e regolazione delle MMP e dei TIMP nell'umor acqueo umano

L'origine delle MMP nell'umor acqueo normale non è noto; potrebbero essere prodotte dalle cellule e dai tessuti circostanti, come l'endotelio corneale ed il trabecolato (Fini e Gerard, 1990; Alexander et al., 1991).

I marcati livelli di MMP e di TIMP presenti nell'umor acqueo di occhi affetti da PEX e da POAG potrebbero essere prodotti dai tessuti del segmento anteriore o potrebbero derivare dalla caduta della barriera emato-acquosa, che è un importante aspetto almeno negli occhi con sindrome PEX (Küchle et al., 1995).

Inoltre, nel recente studio di Schlötzer-Schrehardt et al. (2003) sono state misurate concentrazioni significativamente aumentate di proteine nell'umor acqueo di occhi PEX.

La correlazione dei livelli enzimatici e degli inibitori con la concentrazione totale proteica acquosa, che è un marker della rottura della barriera, suggerirebbe un flusso passivo dal sangue piuttosto che la sintesi in loco.

La concentrazione proteica acquosa totale è sembrata essere correlata con la MMP-2 totale in tutti i gruppi ad eccezione soltanto dei pazienti con sindrome PEX, e con la MMP-3 e TIMP-1 nei pazienti con PEXG.

Contrariamente ai livelli proteici significativamente incrementati, i pazienti con sindrome PEX non hanno così mostrato nessun legame tra la concentrazione proteica e gli enzimi o gli inibitori studiati.

Questi dati supportano quindi la

produzione attiva sovraregolata delle MMP e dei TIMP da parte dei tessuti del segmento anteriore, piuttosto che derivati passivi dal circolo ematico. Indipendentemente dall'origine gli alterati livelli nell'umor acqueo di ognuno di questi fattori, può avere potenzialmente effetti patologici avversi.

Le MMP ed i TIMP sono regolati a livello trascrizionale da diversi fattori di accrescimento e dalle citochine (es. TGF- β 1) (Overall, 1994). Il TGF- β 1, in particolare, è stato dimostrato in grado di sottoregolare l'espressione della MMP-1 e -3 e di sovraregolare l'espressione della MMP-2 e di TIMP-1 e -3 (Edwards et al., 1996; Herbst et al., 1997; Sethi et al., 2000); tuttavia, gli effetti depressivi del TGF- β 1 sulla espressione del MMP-mRNA non sono stati evidenti nelle cellule datate (Edwards et al., 1996).

L'effetto combinato è di prevenire la distruzione della matrice neoformata e spiegare perché livelli alti di TGF- β sono associati con la fibrosi nell'occhio e altrove nel corpo.

Gli aumentati livelli di TGF- β 1 e di TGF- β 2 nell'umor acqueo di occhi PEX (Koliakos et al., 2001; Schlötzer-Schrehardt et al., 2001) e POAG, rispettivamente (Tripathi et al., 1994), possono essere coinvolti nella sovraregolazione e nell'aumento delle MMP e TIMP in questi pazienti.

La ridotta tensione di ossigeno, come rilevato nell'umor acqueo di occhi PEX (Helbig et al., 1994), può essere un altro fattore di regolazione, dal momento che il promoter del TIMP-1 contiene un fattore di risposta all'ipossia (Normann et al., 1999).

In conclusione, i dati ricavati da queste ricerche sull'argomento suggeriscono che, nel complesso, i cambiamenti del bilancio MMP-TIMP e la ridotta attività delle MMP nell'umor acqueo possono promuovere l'accumulo di matrice anormale, caratteristico della sindrome PEX e possono essere casualmente coinvolti nella patogenesi sia del PEXG che del POAG.

Data l'importanza del coinvolgi-

mento MMP-TIMP, in particolare nella sindrome PEX e nel PEXG, appare ormai significativamente chiaro che questi enzimi ed i loro inibitori possono diventare l'obiettivo di nuovi interventi terapeutici.

È evidente che la regolazione della attività delle MMP è fondamentale per mantenere il giusto equilibrio alla base dello stato di salute. Tuttavia, la ricerca deve fare ancora molti passi per chiarire diversi punti ancora oscuri. Grazie a questi studi sulla modulazione della ECM, con l'impiego degli inibitori delle MMP nella zona filtrante creata chirurgicamente, la bozza funzionante perfettamente potrà mantenere stabilmente la IOP a livelli di sicurezza assicurando un giorno ai pazienti una vita serena.

Bibliografia

Alexander J.P., Samples J.R., Van Buskirk E.M., Acott T.S.: Expression of matrix metalloproteinases and inhibitor by, human trabecular meshwork. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1991; 32: 172-180

Alexander J.P., Samples J.R., Acott T.S.: Growth factor and cytokine modulation of trabecular meshwork matrix metalloproteinase and TIMP expression. *Curr. Eye Res.*, 1998; 17: 276-285

Ando H., Twining S.S., Yue B.Y.J.T., et al.: MMP and proteinase inhibitors in the human aqueous humor. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1993; 34: 3541-3548

Arakawa M., Hatamochi A., Mori Y., Mori K., Ueki H., Moriguchi T.: Reduced collagenase gene expression in fibroblasts from hypertrophic scar tissue. *Br. J. Dermatol.*, 1996; 134: 863-868

Bradley J.M., Vranka J., Colvis C.M., et al.: Effect of matrix metalloproteinases activity on outflow in perfused human organ culture. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998; 39: 2649-2658

- Connor T.B., Roberts A.B., Sporn M.B., et al.: Correlation of fibrosis and transforming growth factor-beta type 2 levels in the eye. *J. Clin. Invest.*, 1989; 83: 1661-1666
- De La Paz M.A., Itoh Y., Toth C.A., Nagase H.: Matrix metalloproteinases and their inhibitors in human vitreous. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1998; 39: 1256-1260
- Di Girolamo N., Verma M.J., McCluskey P.J., Lloyd A., Wakefield D.: Increased matrix metalloproteinases in the aqueous humor of patients and experimental animals with uveitis. *Curr. Eye Res.*, 1996; 15: 1060-1068
- Dushku N., John M.K., Schultz G.S., Reid T.W.: Pterygia pathogenesis: corneal invasion by matrix metalloproteinase expressing altered limbal epithelial basal cells. *Arch. Ophthalmol.*, 2001; 119: 695-706
- Edwards D.R., Leco K.J., Beaudry P.P., Atadja P.W., Veillette Q., Riabowol K.T.: Differential effects of transforming growth factor beta 1 on the expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in young and old human fibroblasts. *Exp. Gerontol.*, 1996; 31: 207-223
- El-Shabrawi Y., Christen W.G., Foster C.S.: Correlation of metalloproteinase-2 and -9 with proinflammatory cytokines interleukin-11k, interleukin-12 and the interleukin-1 receptor antagonist in patients with chronic uveitis. *Curr. Eye Res.*, 2000; 20: 211-214
- Fini E.F., Girard M.T.: Expression of collagenolytic/gelatinolytic metalloproteinases by normal cornea. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1990; 31:1779-1788
- Gomez D.E., Alonso D.F., Yoshiji H., et al.: Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur. J. Cell Biol.*, 1997; 74: 111-122
- Helbig H., Schlötzer-Schrehardt U., Noske W., Kellner U., Foerster M., Naumann G.O.H.: Anterior-chamber hypoxia and iris vasculopathy in pseudoexfoliation syndrome. *Ger. J. Ophthalmol.*, 1994; 3: 148-153
- Hembry R.M., Ehrlich H.P.: Immunolocalization of collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) in hypertrophic scar tissue. *Br. J. Dermatol.*, 1986; 115: 409-420
- Herbst H., Wege T., Milani S., et al.: Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 RNA expression in rat and human liver fibrosis. *Am. J. Ophthalmol.*, 1997; 150: 1647-1659
- Howard E.W., Banda M.J.: Binding of tissue inhibitor of metalloproteinases 2 to two distinct sites on human 72-kD a gelatinase. *J. Biol. Chem.*, 1991;266: 17972-7977
- Kee Q., Son S., Ahn B.H.: The relationship between gelatinase A activity in aqueous humor and glaucoma. *J. Glaucoma*, 1999; 8: 51-55
- Koliakos G.G., Schlötzer-Schrehardt U., Konstas A.G.P., Butidis T., Georgiadis N., Dimitriadou A.: Transforming and insulin-like growth factors in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2001; 239 :482-487
- Kon C.H., Occleston N.L., Charteris D., Daniels J., Aylward G.W., Khaw P.T.: A prospective study of matrix metalloproteinases in proliferative vitreoretinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1998; 39: 1524-1529
- Kossakowska A.E., Edwards D.R., Lee S.S., et al.: Altered balance between matrix metalloproteinases and their inhibitors in experimental biliary fibrosis. *Am. J. Ophthalmol.*, 1998; 153: 1895-1902
- Küchle M., Nguyen N.X., Hannappel E., Nauniann G.O.H.: The bloodaqueous barrier in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmic Res.*, 1995; 27(Suppl. 1): 136-142
- Lütjen-Drecoll E., Shimizu T., Rohrbach M., Rohen J.W.: Quantitative analysis of "plaque material" in the inner and outer wall of Schlemm's canal in normal and glaucomatous eyes. *Exp. Eye Res.*, 1986; 42: 443-455
- Maliszewska M., Mäder M., Schöll U., et al.: Development of an ultrasensitive enzyme immunoassay for the determination of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels in normal human cerebrospinal fluid. *J. Neuroimmunol.*, 2001; 116: 233-237
- Matsuo T., Okada Y., Shiraga F., Yanagawa T.: TIMP-1 and TIMP-2 levels in vitreous and subretinal fluid. *Jpn. J. Ophthalmol.*, 1998; 42: 377-380
- Milani S., Herbst H., Schuppan D., et al.: Differential expression of matrix metalloproteinase-1 and -2 genes in normal and fibrotic human liver. *Am. J. Ophthalmol.*, 1994; 144: 528-537
- Mitchell P., Wang J.J., Smith W.: Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk. *Am. J. Ophthalmol.*, 1997; 124: 685-687
- Nagase H., Woessner J.F. Jr.: Matrix metalloproteinases. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274:21491-21494
- Naumann G.O.H., Schlötzer-Schrehardt U., Küchle M.: Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologists. *Ophthalmology*, 1998; 105: 951-968
- Norman I.T., Clark I.M., Garcia P.L.: Regulation of TIMP-1 expression by hypoxia in kidney fibroblasts. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1999: 878: 503-505

Overall C.M.: Regulation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase expression. *Annu. N. Y. Acad. Sci.*, 1994; 73251-73264

Parks W.C., Mecham R.P.: Matrix metalloproteinase. San Diego, Academic Press, 1998

Ritch R., Schlötzer-Schrehardt U.: Exfoliation syndrome. *Surv. Ophthalmol.*, 2001; 45: 265-315

Ritch R.: Exfoliation syndrome: The most common identifiable cause of open-angle glaucoma. *J. Glaucoma*, 1996; 3:176-178

Rohen J.W.: Why is intraocular pressure elevated in chronic simple glaucoma? *Ophthalmology*, 1983; 90: 758-765

Schlötzer-Schrehardt U., Zenkel M., Kühle M., Sakai L.Y., Naumann G.O.H.: Role of transforming growth factor-131 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome. *Exp. Eye Res.*, 2001; 73: 765-780

Schlötzer-Schrehardt U., Naumann G.O.H.: Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open-angle glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1995; 36: 1750-1764

Schlötzer-Schrehardt U., von der Mark K., Sakai L.Y., Naumann G.O.H.: Increased extracellular deposition of fibrillin-containing fibrils in pseudoexfoliation syndrome. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1997; 38: 970-984

Schlötzer-Schrehardt U., Kühle M., Naumann G.O.H.: Mechanisms of glaucoma development in pseudoexfoliation syndrome. In: Gramer E., Grehn F. (Eds.), *Pathogenesis and Risk Factors of Glaucoma*. Heidelberg, Germany, Springer, 1999; pp. 34- 49

Schlötzer-Schrehardt U., Lommatzsch J., Kühle M., Kontas A.G.P., Naumann G.O.H.: Matrix metallo-

proteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2003; 44: 1117-1125

Schumacher S., Schlötzer-Schrehardt U., Martus P., Lang W., Naumann G.O.H.: Pseudoexfoliation syndrome and aneurysms of the abdominal aorta. *Lancet*, 2001; 357: 359-360

Sethi C.S., Bailey T.A., Luthert F.J., Chong N.H.V.: Matrix metalloproteinase biology applied to vitreoretinal disorders. *Br. J. Ophthalmol.*, 2000; 84: 654 - 666

Streeten B.W.: Aberrant synthesis and aggregation of elastic tissue components in pseudoexfoliation fibrilopathy: a unifying concept. *New Trends Ophthalmol.*, 1993; 8:

187-196

Takeda K., Hatamochi A., Ueki H., Nakata M., Oishi Y.: Decreased collagenase expression in cultured systemic sclerosis fibroblasts. *J. Invest. Dermatol.*, 1994; 103: 359-363

Tripathi R.C., Li J., Chan W.F.A., Tripathi B.J.: Aqueous humor in glaucomatous eyes contains an increased level of TGF- β 2. *Exp. Eye Res.*, 1994; 59: 723-728

Vadillo-Ortega F., Gonzalez-Avila G., Chevez P., Abramham C.R., Montano M., Selman-Lama M.: A latent collagenase in human aqueous humor. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1989; 30: 332-335

Woessner J.F. Jr.: The family of matrix metalloproteinases. *Annu. N.Y. Acad. Sci.* 1994; 732:11-21

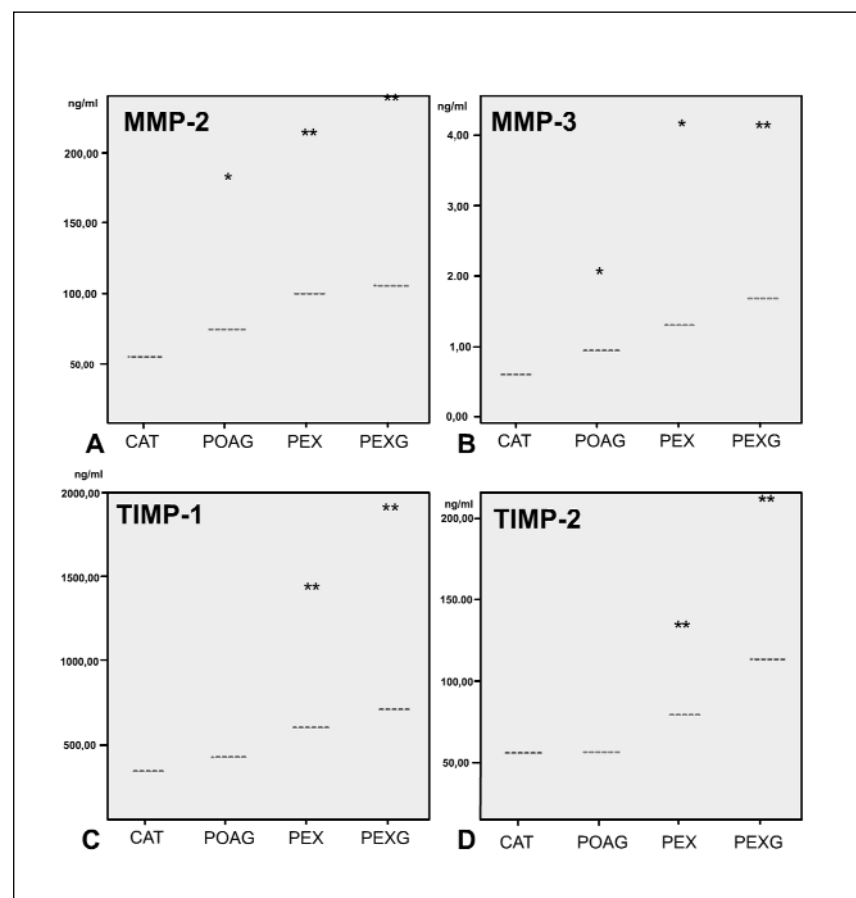


Fig. 1: Livelli totali di MMP-2 (A), -3 (B) e TIMP-1 (C) e -2 (D) nell'umor acqueo di pazienti con cataratta, POAG, PEX sindrome e PEXG misurati da specifici test immunologici (da Schlötzer-Schrehardt et al., 2003)

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).