Diagnosi precoce per salvare la vista

Bisogna cercare di prevenire le malattie oculari o, almeno, di ridurne gli effetti devastanti. Quindi, l'attività incessante di prevenzione è fondamentale: consiste nelle visite oculistiche dei cittadini di tutte le età, a partire da quando sono bambini. Molte malattie oculari, se individuate precocemente, sono reversibili; però, man mano che si va avanti negli anni, lo sono più difficilmente o non lo sono affatto. Penso a una serie di patologie che vanno dalla retinopatia diabetica al glaucoma. La retinopatia dovuta al diabete è prevenibile soprattutto con una buona dieta: è tra l'altro favorita dall'opulenza. Poi c'è la degenerazione maculare legata all'età che – se diagnosticata per tempo – si può rallentare o, in alcuni casi, persino bloccare. Questa malattia è, purtroppo, in costante aumento a causa dell'invecchiamento demografico. D'altronde l'allungamento della vita diminuisce non solo l'energia fisica, ma anche la vista.

Oggi l'ipovisione è un problema sociale e sanitario importantissimo: secondo le ultime stime dell'Oms ci sono circa 250 milioni di ipovedenti nel mondo. Gli ipovedenti aumentano di giorno in giorno e si trovano in una situazione spesso drammatica: hanno timore di perdere la vista e vivono questa condizione psicologica tutti i giorni, perdendo la fiducia in se stessi. Con la riabilitazione visiva diamo a queste persone maggiori certezze, restituendo una qualità della vita che prima non avevano. Come diceva il filosofo Arthur Schopenhauer, "la salute non è tutto, ma senza salute tutto è niente".

Quindi, invito tutti i cittadini a sottoporsi a visite dall'oculista e non da altre figure professionali (quali gli ottici) già in occasione della settimana mondiale del glaucoma che quest'anno si svolge dal 6 al 12 marzo (info: www.iapb.it). Dunque solo l'oculista ci può prescrivere, in base a una giusta diagnosi, una buona cura. Inoltre invito i lettori a non rincorrere in modo facile l'eliminazione della miopia con il laser ad eccimeri perché ci sono stati casi di cittadini sottoposti ad interventi che non sono andati a buon fine. Dunque bisogna affidarsi a mani esperte e sicure.

Ai medici devo dire che devono parlare chiaramente con i pazienti: hanno sempre il dovere di avvertirli che c'è il rischio di complicanze legate agli interventi. In conclusione, l'informazione e la fiducia sono fondamentali per il cittadino, che non necessariamente si dovrà liberare degli occhiali da vista.

Avv. Giuseppe Castronovo

Presidente Agenzia internazionale per la prevenzione della cecità-IAPB Italia onlus

Oftalmologia Sociale

RIVISTA DI SANITÀ PUBBLICA

Direttore
Avv. Giuseppe CASTRONOVO

Condirettore
prof. Corrado BALACCO GABRIELI

Capo Redattore
prof. Filippo CRUCIANI

Comitato di Redazione
prof. Alfredo REIBALDI
prof. Enzo TIOLI
dott. Michele CORCIO
dott. Glauco GALANTE
prof. Leonardo MASTROPASQUA
rag. Angelo MOMBELLI
dott. Carlo Maria VILLANI

COMITATO SCIENTIFICO NAZIONALE
prof. Rosario BRANCATO
Direttore Clinica Oculistica Ospedale San Raffaele - Milano
prof. Mario STIRPE
Fondazione Bietti
prof. Emilio BALESTRAZZI
Direttore Istituto Oftalmologia Policlinico A. Gemelli - Roma
prof. Bruno LUMBROSO
Già Primario Ospedale Oftalmico - Roma
prof. Vito De MOLFETTA
Clinica Oculistica - Università di Milano Bicocca

AGENZIA INTERNAZIONALE PER LA PREVENZIONE DELLA CECITÀ
SEZIONE ITALIANA ONLUS
Sede operativa:
Via G. Vico, 1 - 00196 Roma - Tel.06.36.00.49.29 Fax 06.36.08.68.80
sito internet: www.iapb.it e-mail: sezione.italiana@iapb.it

ABBONAMENTI
Contributo ordinario € 16 annui
Contributo sostenitore € 26 annui
Contributo benemerito € 52 annui
Contributo volontario per l'attività promozionale da versare sul c.c.p. 24059008 - 00196 Roma, Via G. Vico 1, intestato a: Sezione Italiana dell'Agenzia Internazionale per la Prevenzione della Cecità.
Registrazione della testata: Tribunale di Roma N. 16799 - Spedizione in abbonamento postale - D. L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n.46) art.1, comma 2.

CHIUSO IN REDAZIONE IL 9 FEBBRAIO 2011
Stampato da: EUROLIT s.r.l. via Bitetto, 39 - 00133 Roma

Sommario

anno XXXIV - n.1/2011

4 **Editoriale**
Un Simposio che guarda al futuro
di M. Corcio

5 **L'Evento**
Guardiamo alla riabilitazione
di G. Galante

8 **L'Intervista**
Bambini da tenere d'occhio. Colloquio col Prof. Alfredo Reibaldi

10 **L'Intervista**
Stimolare il cervello con un ambiente arricchito. Parla il Prof. Avinoam Safran

12 **L'Evento**
Plasticità neuronale e riabilitazione visiva
di C. Casco

15 **L'Intervento**
Salvare la retina con la medicina rigenerativa
di V. Broccoli

17 **Workshop**
Le novità degli ausili ottici ed elettronici *di P. Piscopo*
Utilizzo del microperimetroi *di F. de Rossi e S. Turco*
Più psicologia per gli ipovedenti *di S. Fortini*
L'importanza degli ausili informatici *di M. Corcio e V. Silvestri*

20 **L'Evento**
Accendiamo una luce nel buio
di G. Galante

21 **L'Intervista**
Un Polo *high-tech* per gli ipovedenti. Parla il Prof. Leonardo Mastropasqua

23 **News dal Polo Nazionale**
Più prevenzione delle malattie oculari al Gemelli
di F. Amore

24 **News dall'Oftalmologia mondiale**
Malati di glaucoma più predisposti ad altre malattie; L'inquinamento 'restringe' i vasi retinici; Staminali embrionali, ok a sperimentazione da FDA; Più diritti per le cure in altri Paesi UE
di G. Galante

27 **Lavoro scientifico**
I traumi oculari
di F. Cruciani, G. Albanese, R. Anzidei

37 **Lavoro scientifico**
Un chip sottoretinico contro la cecità
di Eberhart Zrenner, Karl Ulrich Bartz-Schmidt, Heval Benav, Dorothea Besch, Anna Bruckmann, Veit-Peter Gabel, Florian Gekeler, Udo Greppmaier, Alex Harscher, Steffen Kibbel, Johannes Koch, Akos Kusnyerik, Tobias Peters, Katarina Stingl, Helmut Sachs, Alfred Stett, Peter Szurman, Barbara Wilhelm, Robert Wilke

Un Simposio che guarda al futuro

A Roma si sono tenuti tre giorni di lavori sulla riabilitazione degli ipovedenti e la ricerca clinico-scientifica

EDITORIALE

M. Corcio

Componente della Direzione Nazionale dell'Agenzia internazionale per la prevenzione della cecità-IAPB Italia onlus

Il Secondo simposio internazionale sulla riabilitazione dell'ipovedente e sull'abilità visiva[1] è scaturito innanzitutto dal bisogno di un confronto dei diversi modelli riabilitativi. La nostra Agenzia internazionale per la prevenzione della cecità-IAPB Italia onlus ha voluto fortemente creare il Polo Nazionale per la Riabilitazione Visiva[2] e avendo, in questo senso, avviato una sperimentazione di modello riabilitativo era necessario avere una conferma della sua validità attraverso il confronto con le sperimentazioni più avanzate a livello internazionale.

"OCCORRE IMPOSTARE UNA RIABILITAZIONE PER LA PERSONA NEL SUO COMPLESSO"

Oltretutto è sentita fortemente, nel nostro Paese, l'esigenza di impostare una riabilitazione non più di tipo solo funzionale, bensì globale, cioè della persona nel suo complesso. Negli ipovedenti, infatti, non è solo la funzione visiva da riabilitare, ma la persona nel suo insieme (nella sua dimensione psicologica, sociologica e relazionale). Solo da un Simposio internazionale potevano venire le giuste indicazioni. Avevamo, d'altra parte, l'aspettativa di fare il punto della situazione sulla ricerca oftalmologica sull'ipovisione e, di conseguenza, anche di mostrare l'utilità di alcuni ausili per la riabilitazione visiva dell'ipovedente. L'evento è stato di grande interesse non solo per la presenza di grandi esperti a livello internazionale, ma soprattutto per la ricchezza dei contenuti.

Le conclusioni dei lavori ci hanno visto estremamente soddisfatti su un doppio versante: sul fronte partecipativo (abbiamo registrato circa 500 partecipanti, sia nelle sessioni plenarie – con la presenza del Ministro della Salute Fazio – e sia durante le lezioni magistrali) e sul versante contenutistico (relazioni sui diversi modelli riabilitativi e *workshop*). Per quanto riguarda la ricerca sono stati esaminati sia aspetti tecnologici che clinico-scientifici. Sul piano tecnologico vi sono diversi *software* molto avanzati che danno la possibilità all'ipovedente di avere una completa padronanza dello strumento informatico e di adattarlo alle sue esigenze. Sul piano clinico-scientifico abbiamo ascoltato delle interessanti prospettive: non solo per quanto riguarda la plasticità cerebrale, ma anche, ad esempio, per la cura del tessuto retinico. Quindi abbiamo dato motivo di speranza e di fiducia: il progresso scientifico aiuterà molto a prevenire la cecità e, soprattutto, l'ipovisione.

1 Si è tenuto dal 15 al 17 dicembre 2010 a Roma, presso il Centro Congressi Parco dei Principi.
2 Si trova a Roma, presso il Policlinico A. Gemelli *(ndr)*.

Guardiamo alla riabilitazione

Dal 15 al 17 dicembre si è tenuto a Roma il *Secondo simposio internazionale* dedicato all'ipovisione, organizzato dalla IAPB Italia onlus, al quale è intervenuto il Ministro della Salute Fazio

L'Evento

G. Galante

Simposio Internazionale organizzato dalla IAPB Italia onlus (Roma, 15 dicembre 2010)

"Si è parlato anche di staminali, occhio bionico e terapia genica"

Salvare gli ipovedenti dalla cecità. Questo è il fine principale di molti specialisti a cui si è rivolto il Secondo simposio internazionale sulla riabilitazione dell'ipovedente e sull'abilità visiva, che si è tenuto a Roma dal 15 al 17 dicembre scorso. Non solo si è fatto il punto sulla plasticità cerebrale e sui modi per imparare a sfruttare al meglio la vista residua, ma sono anche state presentate soluzioni sperimentali avveniristiche: dalle cellule staminali all'occhio bionico, passando per la terapia genica. Con la possibilità, in casi ancora eccezionali, di ridare la vista ai ciechi, in particolare ai malati di retinite pigmentosa.

Il Ministro della Salute Ferruccio Fazio e l'Avv. Giuseppe Castronovo, presidente dell'Agenzia internazionale per la prevenzione della cecità IAPB Italia onlus

L'evento è stato organizzato dall'Agenzia internazionale per la prevenzione della cecità-IAPB Italia onlus attraverso il proprio "Polo Nazionale di Servizi e Ricerca per la Prevenzione della Cecità e la Riabilitazione Visiva" (presso il Policlinico Agostino Gemelli di Roma). I relatori, provenienti da quindici nazioni, sono stati centotredici mentre gli iscritti circa cinquecento.

"CRESCERÀ LA DIFFUSIONE DELLE PATOLOGIE OCULARI ASSOCIATE ALL'ETÀ"

In occasione dell'inaugurazione del Simposio si è avuta la partecipazione del Ministro della Salute Ferruccio Fazio, al quale è stato conferito il Premio Internazionale G. B. Bietti. In Italia la diffusione delle patologie oculari associate all'età, ha osservato il Ministro, "è destinata a crescere, visto il progressivo invecchiamento della popolazione del nostro Paese. Basti pensare che in Europa le persone disabili incapaci di leggere e scrivere, non autonome per queste patologie, dopo gli 80 anni sono tra il 10% e il 20%". Per questa ragione, ha continuato Fazio, "è importante proseguire con l'attività di prevenzione [della cecità] e diffondere a livello regionale i servizi di riabilitazione visiva, attualmente non distribuiti in modo omogeneo".

Il Premio G. B. Bietti è stato conferito anche al prof. Ahmed Trabelsi per la sua nobile attività di prevenzione nei Paesi più poveri dell'Africa. Inoltre, un doppio attestato di benemerenza è stato consegnato a Radio24-IlSole24Ore (alla giornalista Nicoletta Carbone e all'amministratore delegato Roberta Lai). Tra gli oculisti italiani sono intervenuti, oltre al prof. Mario Stirpe (presidente della Commissione Nazionale per la Prevenzione della Cecità), il prof. Corrado Balacco (direttore del Dipartimento di Oftalmologia dell'Università Sapienza di Roma), il prof. Filippo Cruciani (ricercatore presso la stessa università e coordinatore scientifico del Polo Nazionale per la Riabilitazione Visiva) e il prof. Reibaldi (docente presso l'Università di Catania e direttore scientifico del Polo Nazionale). Questi ultimi tre hanno, in diversi casi, presieduto i lavori.

Molte delle relazioni hanno avuto l'obiettivo di dare una prospettiva agli ipovedenti nel mondo che, secondo i dati preliminari dell'Oms dello scorso anno, sono 245 milioni

mentre i ciechi sono 40 milioni. In Italia, stando all'Istat, i non vedenti sono 362mila; gli ipovedenti, invece, si stima che siano circa un milione e mezzo, ovviamente principalmente anziani. L'allungamento della vita media a livello mondiale rende urgente, oggi più che mai, affrontare il problema delle malattie degenerative e, in particolare, quelle che colpiscono gli occhi.

"Salvare una persona dalla cecità evitabile, oltre a risparmiare un'inutile sofferenza all'uomo, rappresenta – ha spiegato l'avv. Giuseppe Castronovo, Presidente della Sezione italiana dell'Agenzia internazionale per la prevenzione della cecità – anche un risparmio per la spesa socio-assistenziale del nostro Paese. Quest'affermazione trova conferma nello studio che la IAPB Italia onlus ha commissionato alla LUISS Guido Carli. L'adozione di politiche per la prevenzione della cecità consentirebbe allo Stato un risparmio stimato tra il 9,2% e il 34,2%, variabile a seconda della precocità della diagnosi e della cura (rispetto a uno scenario di mancato intervento)".

Il 15 dicembre, il prof. Bruce Rosenthal, Direttore dei Programmi di Ipovisione della *Lighthouse* di New York (Usa), si è cimentato in una lezione magistrale sul passato, presente e futuro della riabilitazione visiva. Il 16 dicembre, invece, è stato il turno del prof. Avinoam B. Safran, che insegna a Parigi, il quale ha affrontato il tema della plasticità cerebrale. Il docente svizzero ha insistito sull'importanza degli stimoli sociali e ambientali al fine di mantenere il cervello attivo, consentendogli di sviluppare nuove connessioni neuronali. "Da cinque-dieci anni – ha ricordato Safran – ci sono nuove prospettive terapeutiche per attivare la plasticità, per aiutare le persone ad adattarsi ai deficit visivi: questo è veramente fantastico". Anche la prof.ssa Clara Casco (Università di Padova) ha affrontato l'argomento della plasticità cerebrale, concentrandosi soprattutto sugli aspetti riabilitativi. "Quello che si sa – ha ricordato la docente – è che noi possiamo misurare l'attività di questi neuroni e aumentare la loro risposta"; la grande sfida è quella di "riabilitare funzioni visive complesse", aumentando il livello di trasmissione tra reti neuronali (potenziamento a lungo termine).

Il 17 dicembre, invece, il prof. Ronald Schuchard (Usa) ha parlato di retina artificiale e prospettive future d'impianto, pensate soprattutto per persone affette da retinite pigmentosa. "Attualmente ci sono due tipi di chip per l'occhio – ha affermato il docente dell'Università di Stanford – che vengono impiantati": uno viene collocato sotto la retina e non richiede una telecamera esterna perché il chip stesso funge da sensore, mentre l'altro viene impiantato sopra la retina e richiede l'uso di una microtelecamera che normalmente viene inserita negli occhiali. "La protesi stimola la retina con una carica elettrica – ha precisato Schuchard a margine del congresso – e produce una rapida sequenza di flash luminosi". Per poterli interpretare correttamente occorre, tuttavia, che i pazienti sui quali l'operazione d'impianto avesse avuto successo siano riabilitati e allenati a interpretare correttamente queste informazioni che arrivano alla corteccia cerebrale.

Un'altra sessione è stata dedicata ai tre ricercatori che, nel 2008, hanno vinto un bando di ricerca del Polo Nazionale per la Riabilitazione Visiva, struttura della IAPB Italia onlus: Vania Broccoli (capo dell'Unità di "Cellule staminali e neurogenesi", Divisione di Neuroscienze dell'Istituto Scientifico San Raffaele di Milano), Fabrizio Scotti (sempre del S. Raffaele) e Reza Dana (*Massachussets Eye and Ear Infirmary-Cornea Service*, Usa), che, non potendo essere presente, è stato sostituito da un collaboratore.

"LA RETINA ELETTRONICA CONSENTE UNA VISIONE PER FLASH"

Una relazione ampiamente apprezzata è stata quella del dott. Broccoli del Centro Ricerche del S. Raffaele, il quale ha presentato un progetto di medicina rigenerativa per il trattamento di malattie degenerative caratterizzate dalla perdita di fotorecettori (in particolare nei bambini). Per quanto riguarda le terapie innovative e di frontiera il ricercatore

ha esordito sottolineando l'importanza della terapia genica, ossia dei trattamenti che richiedono la 'correzione' del Dna, in cui vengono sostituiti i geni 'difettosi' con geni sani. Recentemente sono stati ottenuti buoni risultati contro l'amaurosi congenita di Leber, una malattia retinica rara che porta all'ipovisione e alla cecità.

"Il Polo Nazionale sta diventando importante per la riabilitazione visiva in Italia"

La relazione del dott. Broccoli si è concentrata, in particolare, sull'impiego dei progenitori locali delle cellule retiniche: uno strato, chiamato tecnicamente glia di Müller, ha la capacità di generare i fotorecettori a partire da cellule staminali. Iniettando sotto alla retina di roditori cellule di questo tipo si sono ottenuti dei risultati interessanti. "Noi pensiamo che questa glia di Müller possa – ha concluso Broccoli – funzionare da progenitore: possiamo ottenere un numero alto di queste cellule in vivo ed è capace, quando trapiantata, di dare origine ai fotorecettori in modo efficiente".

Dunque, se da un lato si è affrontato in modo approfondito il tema della riabilitazione, dall'altro sono stati esposti ai partecipanti risultati di ricerche avveniristiche che potranno costituire, in diversi casi, il futuro dell'oculistica mondiale.

L'intervista

Bambini da tenere d'occhio

Colloquio col Prof. Reibaldi: fondamentale un'attenta riabilitazione dei più piccoli

Prof. Alfredo Reibaldi[1], qual è stata la *ratio* del Simposio?
I punti cardine del Congresso sono stati, da un lato, la partecipazione massiva dei relatori stranieri non solo estremamente qualificati, ma anche tutti interessati (hanno partecipato al dibattito) e, dall'altro, la qualità scientifica delle relazioni e dei temi proposti (che sono stati 'azzeccati'). Credo che mai, in Italia, ci sia stato un congresso sulla riabilitazione visiva con una così alta adesione (circa 500 persone, *ndr*).
Il Polo Nazionale – come noi auspicavamo – sta diventando veramente un elemento fondamentale per la riabilitazione visiva in Italia, così come anche speriamo che lo diventi a livello europeo.
Si propone di diventare un centro di riferimento internazionale?
Sì, l'Organizzazione mondiale della sanità (Oms) è molto interessata; anzi, probabilmente nel giro di due anni – se continuerà una simbiosi che sembra si stia già realizzando – noi diventeremo partner ufficiali.
Quali sono stati i punti di maggiore novità del Simposio?
Credo che abbiamo preso coscienza dell'importanza della riabilitazione. Storicamente quest'ultima è nata negli Stati Uniti e nei Paesi del Nord Europa. Però, se si è fatta una tavola rotonda a cui hanno partecipato tutti i Paesi del Maghreb, questa è una prova che la riabilitazione visiva è diventata veramente un argomento comune: non è un argomento d'élite e questo è un dato di fatto. Per noi è utilissimo: siamo arrivati più tardi del Nord Europa, ma il gap lo stiamo riducendo molto. Ci sono realtà, ad esempio in Tunisia (tra l'altro abbiamo premiato il Prof. Trabelsi) e in Marocco, dove la riabilitazione ha più che altrove un risvolto sociale estremamente importante.
Quale problema riabilitativo vuole ricordare?
Il problema della riabilitazione dei bambini, che da noi è fatta veramente in pochissimi cen-

1 Direttore scientifico del Polo Nazionale di Servizi e Ricerca per la Prevenzione della Cecità e la Riabilitazione Visiva (struttura della IAPB Italia onlus presso il Policlinico A. Gemelli di Roma) nonché Direttore della Clinica Oculistica della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Catania *(ndr)*.

Prof. Alfredo Reibaldi

tri. Invece ce ne sono tantissimi che ne hanno bisogno. A volte i piccoli, più degli anziani, sono portatori di multi-handicap; quindi, ci vogliono veramente strutture adeguate, in cui ci sia personale ben 'addestrato'. Quando si fa una visita a un adulto è molto più semplice (in generale) di quando si fa a un bambino… Questa è una strada che, secondo me, bisogna battere in maniera vigorosa. La simbiosi che si sta creando tra l'Agenzia internazionale per la prevenzione della cecità e l'ospedale Bambino Gesù per la formazione di un Centro per la riabilitazione visiva dei bambini credo che sia un segnale importante.

Quali sono le possibilità di riabilitazione nel caso delle patologie retiniche?

Le difficoltà, purtroppo, sono enormi. La retina è la chiave di volta dell'apparato visivo, ma le patologie (particolarmente della macula) sono in crescita soprattutto in tutti i Paesi industrializzati. Però è possibile fare dei passi avanti.

Anche con le cellule staminali?

Impiantarle è un atto chirurgico vero e proprio. Una volta che abbiamo battuto tutte le strade – mediche, chirurgiche e parachirurgiche – si passa alla riabilitazione.

Ma è una strada che a suo giudizio potrà avere ulteriori sviluppi?

Credo assolutamente di sì. Sono tentativi in atto da moltissimi anni. Ricordo che, negli anni '90, sono andato negli Stati Uniti e c'era un autore (Anderson) che già allora cominciava a ipotizzare l'impianto di cellule sotto la retina contro le degenerazioni del tappeto retinico. Chiaramente erano i primissimi tentativi: adesso ci sono studi con un 'razionale', alle spalle, molto più importante e credo che si arriverà, se pur lentamente, a fare un passo avanti. *(g.g.)*

Sessione dedicata alla prevenzione della cecità e alla riabilitazione nei Paesi del Maghreb

Stimolare il cervello con un ambiente arricchito

Le nostre esperienze visive comportano una continua riorganizzazione della rete neuronale. Ne parla il Prof. Avinoam Safran, intervenuto al Simposio internazionale ipovisione

Prof. Safran, fino a che età si può parlare di plasticità cerebrale?
La plasticità cerebrale si manifesta a tutte le età, sino alla morte cerebrale. Infatti, il principio della plasticità è quello di una capacità di riorganizzazione delle cellule in funzione delle circostanze. Ci sono delle circostanze nelle quali le cellule (ri)stabiliscono delle connessioni in maniera dinamica, senza sosta: si tratta di un fenomeno fisiologico. Ad esempio, apprendiamo nuove lingue, ci adattiamo sempre a nuovi contesti. Tutto questo è la plasticità cerebrale: non siamo mai gli stessi. Ci sono dei periodi particolari, generalmente legati all'infanzia, che hanno un'importanza maggiore per il sistema visivo, che possiede – in modo ancor più rilevante – delle capacità di riorganizzazione delle connessioni e di rimodulazione sinaptica (fino all'età di sette-otto anni). È un periodo in cui si può sviluppare anche una rivalità oculare o altri fenomeni che possono culminare in un'ambliopia. Alla fine di questo periodo – in cui la plasticità si manifesta in una modalità specifica – c'è una riorganizzazione del sistema visivo che comporta la nascita di 'freni'. Il sistema visivo si irrigidisce, ma non totalmente, poiché la plasticità persiste sino alla fine dei nostri giorni. Si può, per

Prof. Avinoam Safran

Mille ricerche di neuroftalmologia
Il Prof. Avinoam B. Safran è professore ricercatore presso la Facoltà di Medicina dell'Università di Parigi VI/Istituto della Visione. È, inoltre, docente onorario presso la Facoltà di Medicina dell'Università di Ginevra.
Si è laureato nel 1971 proprio a Ginevra; si è specializzato prima in oftalmologia e poi in neuroftalmologia a Miami e a San Francisco (Usa). È diventato professore ordinario nel 1998 nonché direttore della Clinica universitaria ginevrina di oftalmologia. Ha fatto di quest'ultima uno dei principali centri di neuroftalmologia a livello internazionale. È autore di oltre 200 articoli e ha diretto la pubblicazione di quattro libri, tra cui – nel 2004 – un ampio trattato di neuroftalmologia. Ha assunto la presidenza della Società Internazionale di Neuroftalmologia ed è attualmente anche vicepresidente dell'Associazione europea per la visione e la ricerca oftalmologica. Le sue ricerche vertono principalmente sulla funzione visiva e la plasticità cerebrale in seguito a lesioni oculari e delle vie visive nonché sulla neuroftalmologia dell'ipovisione. Ha diretto, in collaborazione col professor José-Alain Sahel e la società Second Sight, *un progetto di sviluppo di una retina elettronica (il cosiddetto 'occhio bionico'), che nel 2008 a Ginevra ha portato all'impianto della prima protesi retinica a livello europeo. Da quest'anno è professore ricercatore presso l'Università di Parigi VI; porta avanti i suoi lavori presso il celebre* Institut de la Vision *parigino.*

stimolare la persona, fare ricorso ad ambienti particolari definiti 'arricchiti'.

Ossia?

Si dicono arricchiti quegli ambienti – sia dal punto di vista fisico che da quello puramente relazionale – che inducono una riflessione sulle modifiche dell'ambiente stesso. Si può trattare di un'interazione affettiva tra persone diverse, che induce una 'tensione' e una modificazione delle reti neuronali, oppure semplicemente di un'interazione con i mobili posti in una stanza, così come si potrebbe trattare di una particolare gabbietta nel caso degli animali… Insomma, si tratta di un ambiente che induce a ricercare e a riflettere. Si può essere chiamati a riattivare la riflessione e la modalità attentiva: così si modificano persino i parametri biologici del nostro sistema nervoso. Ad esempio, l'attività intellettuale e la riorganizzazione plastica dei neuroni si riducono se si somministrano dei calmanti o degli inibitori dei neurotrasmettitori (come il GABA). Tutti hanno, in fondo, il bisogno di essere stimolati e di stare in un ambiente che cambia (cambiamento delle lingue, delle richieste dovute all'interazione con altre persone). Tutto ciò che risveglia la persona può essere definito 'ambiente arricchito'. Tutti concorderanno sull'importanza di essere immersi in un ambiente stimolante: esso va ad agire persino sulle basi biologiche dell'individuo.

Questo è importante anche per chi ha dei problemi visivi…

Anche in chi ha dei problemi visivi, in particolare alla fine del primo periodo della vita, si verifica un irrigidimento (ad esempio, nel caso dell'ambliopia, entro i sette anni); tuttavia, certe funzioni – comunemente non considerate reversibili – possono essere in realtà ancora reversibili, come dimostrato in animali come l'orango. Se si crea una condizione di ambiente arricchito persino l'ambliopia funzionale può essere reversibile, in una certa misura, per soppressione di uno strabismo. Per le ragioni che ho già esposto, si può dire che si eliminano dei blocchi, dei freni che sono sorti alla fine dell'infanzia. Non voglio dire che la stimolazione funzioni sempre; ma, in effetti, statisticamente parlando ciò è davvero evidente.

Come lo si è capito?

Si sono studiati degli animali relativamente evoluti che manifestano questi fenomeni di blocco della plasticità cerebrale alla fine della loro infanzia; ma si sono riscontrati [in seguito a terapia] degli evidenti miglioramenti dell'attività visiva e modifiche dei parametri biologici, con una genesi molto importante di nuove sinapsi. Questo non significa che funzioni sempre e in maniera totale; ma ci sono delle modificazioni significative. Naturalmente anche la stimolazione visiva è importante perché anch'essa ha degli effetti. Tutto questo discorso rientra nel quadro generale dell'ambiente arricchito. Persino delle stimolazioni non visive migliorano ulteriormente la situazione in chi ha problemi visivi. Bisogna fare altre cose, compresa la ginnastica, che favoriscono lo sviluppo delle sinapsi e la loro rimodulazione.

Ha dei consigli da dare a livello di movimento fisico?

Sì, esiste un'ampia letteratura sull'argomento. Rinnovare [l'ambiente] e, allo stesso modo, praticare l'esercizio fisico. Nelle persone di una certa età è stato dimostrato chiaramente come un'attività ginnica aerobica sia utile e modifichi [in meglio] gli stessi parametri biologici.

In che misura gli ipovedenti possono imparare a vedere con una zona non maculare?

È chiaro che l'impiego della zona eccentrica della retina, vale a dire quella periferica di fissazione retinica, è certamente 'addestrabile' grazie a un'espressione completa della plasticità cerebrale. Questo[1] implica una riorganizzazione del sistema oculo-motorio. Ciò significa, effettivamente, che si può re-imparare ad apprendere, ad utilizzare delle zone retiniche che abitualmente non si sono sfruttate. Ogni apprendimento, per definizione, è un'espressione della plasticità del sistema visivo. *(g.g.)*

1 ad esempio il *biofeedback*. *(ndr)*

Plasticità neuronale e riabilitazione visiva

Uno specifico training può aumentare l'efficienza della comunicazione tra i neuroni, migliorando le prestazioni visive

L'Intervento

C. Casco

Università degli Studi di Padova-Facoltà di Psicologia-Dipartimento di Psicologia Generale

La visione umana comprende un vasto insieme di funzioni, e raramente queste coinvolgono meccanismi neurali elementari. Non è semplice spiegare come la plasticità sinaptica, un fenomeno che si verifica a livello dei siti di comunicazione tra neuroni, possa migliorare funzioni visive così elaborate. Tuttavia, ciò è possibile perché anche processi visivi molto complessi hanno alla base meccanismi più semplici.

"La plasticità sinaptica può migliorare le funzioni visive"

Per esempio, per poter scrutare una scena visiva apprezzandone i dettagli, cogliere l'emozione nei volti e le intenzioni del nostro interlocutore dalla posizione dei suoi occhi, dobbiamo ricorrere a meccanismi, i "canali delle alte frequenze spaziali", in grado di codificare i dettagli dell'immagine. Il substrato neurale di questi canali sono i neuroni lungo la via genicolo-striata, la cui finestra sul mondo, il campo recettivo, è piccola. I canali delle alte frequenze spaziali (FS) sono indipendenti dai canali delle "basse FS", che sono invece alla base della visione globale, quella necessaria per distinguere, ad esempio, la presenza degli oggetti sullo sfondo, per cogliere il significato di un quadro impressionista o vedere un pedone nella nebbia. Un'altra proprietà dei canali, la selettività per l'orientamento, è alla base di funzioni complesse come la lettura. Per leggere un testo scritto in corsivo, la discriminazione dell'orientamento deve essere estremamente efficiente, ma anche la curvatura deve essere accuratamente percepita. I vari tratti delle lettere devono essere analizzati e poi combinati insieme, un'operazione complessa che, se fallisce, ci restituisce una immagine "affollata" e, quindi, indecifrabile.

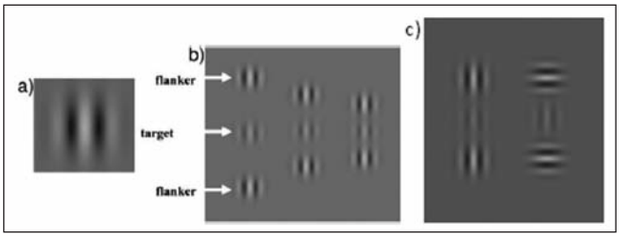
Per lo svolgimento di funzioni visive (semplici e complesse) le FS e gli orientamenti dell'immagine devono essere analizzati indipendentemente e localmente (separatamente per ogni regione della retina e per ciascun occhio) [1], e ciò è reso possibile dalla disposizione ordinata dei neuroni entro blocchetti di corteccia visiva primaria (V1), organizzata in colonne e ipercolonne.

A lungo si è ritenuto che le proprietà di risposta di questi neuroni potessero venire modificate soltanto durante lo sviluppo precoce del sistema visivo e rimanessero stabili in età adulta. Recentemente è stato invece dimostrato che la risposta dei neuroni in V1 può continuare ad essere modulata "allenando" i neuroni stessi a rilevare uno stimolo a basso contrasto [8]; tale capacità di modulazione è specifica per l'attributo allenato: la FS, l'orientamento, la fase, la direzione del movimento, l'occhio e la posizione retinica [7]. È proprio la specificità che viene interpretata come indice di plasticità nei processi visivi corticali precoci.

Poiché alla base dei molteplici aspetti della visione umana vi è la risposta di meccanismi

precoci ad attributi elementari dell'immagine, è lecito domandarsi se e come la modulazione di tale risposta permetta di migliorare le funzioni visive complesse. Ciò è possibile perché la visione di stimoli complessi richiede reti di neuroni connessi da interazioni laterali intracorticali facilitatorie ed inibitorie [5]. Reti neuronali diverse codificano oggetti diversi, anche se sono formati dagli stessi elementi, come le parole nella frase che state leggendo. È l'efficienza della comunicazione sinaptica tra i neuroni della rete che viene migliorata dall'allenamento, sia aumentandone l'azione facilitatoria che diminuendone quella inibitoria.

L'insieme delle interazioni laterali può essere modificato allenando i soggetti a rilevare la presenza di un'immagine a basso contrasto[1], come quella in Figura 1a. Questa è chiamata Gabor ed è uno stimolo ideale per i neuroni visivi. Si procede misurando la soglia, cioè quanto ampio deve essere il contrasto affinché la Gabor risulti visibile. Se la sensibilità del soggetto è alta, il valore di contrasto a soglia sarà basso.



La Figura 1 mostra una Gabor a basso contrasto isolata (a), fiancheggiata da due Gabor ad alto contrasto poste a varie distanze (b), il cui orientamento è co-assiale o trans-assiale col target (c). *(Fonte: Polat 2004)*

La riduzione della soglia a seguito dell'allenamento comporta un aumento di sensibilità al contrasto nel neurone stimolato. Ma l'allenamento porta anche ad un miglioramento della comunicazione tra neuroni, e questo si ottiene presentando la Gabor target, invece che isolata, fiancheggiata da altre Gabor ad alto contrasto, i *flankers* (Figura 1b). Numerosi studi infatti hanno mostrato che la soglia di contrasto può venir modulata dai *flankers*, ma solo se hanno lo stesso orientamento (sono cioè co-assiali) [4] (Figura 1c). Che le *Gabor flankers* facilitino o inibiscano il target, dipende dalla separazione tra il target e i flankers co-assiali. La Figura 2 mostra che a separazioni medie si ha facilitazione (valori sotto lo 0), mentre a separazioni piccole si ha inibizione (valori sopra lo 0). *Flankers* molto più distanti non hanno effetto. La tecnica che permette la modulazione di facilitazione e inibizione si chiama training neurovisivo (TNV).

I risultati del TNV nella fovea dell'occhio normovedente sono esemplificati in Figura 2: l'effetto del TNV si ha soprattutto nella gamma di separazioni che producono facilitazione. Si hanno pertanto due risultati congiunti – un effetto dei *flankers* opposto a distanze piccole e grandi – ed un effetto del TNV, non uguale a tutte le distanze, a dimostrazione che il training neurovisivo induce un fenomeno di plasticità nelle interazioni laterali, non nel singolo neurone.

Infatti, è stato dimostrato che le interazioni laterali avvengono tra neuroni selettivi per lo stesso orientamento [5]. L'inibizione è un fenomeno che si ha a piccole separazioni, quando i campi recettivi si sovrappongono parzialmente, mentre a separazioni superiori si può avere facilitazione [12].

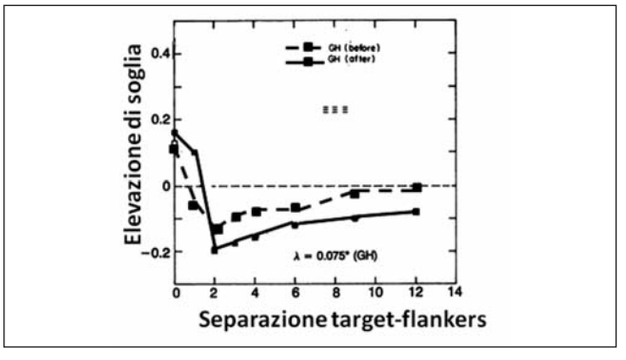


Figura 2. L'asse verticale mostra l'elevazione di soglia che i *flankers* co-assiali producono rispetto a quelli trans-assiali, ottenuta prima e dopo il training, in funzione della separazione *target-flankers*, indicata sull'asse orizzontale *(Fonte: Polat & Sagi 1994)*

"L'EFFICIENZA DELLA COMUNICAZIONE SINAPTICA MIGLIORA CON L'ALLENAMENTO"

Per trarre una qualsiasi conclusione sugli effetti di plasticità neuronale dovuti al TNV, l'evidenza psicofisica non basta: si deve trovare una corrispondenza neurofisiologica. La valu-

tazione psicofisica richiede un follow-up e deve mostrare soglie invariate a distanza di almeno un anno. Inoltre, l'effetto del training deve essere specifico per l'occhio, la posizione e, per gli attributi allenati come l'orientamento, la FS, la fase, ecc. ([3], [7], [6]). Se tutto ciò si verifica, la plasticità neuronale deve poi trovare conferma nei risultati dei potenziali evocati visivi (VEPs). Un esempio di quanto detto sono i dati di Purtois et al. (2008) e Casco, Campana, Grieco e Fuggetta (2004), che mostrano l'effetto del training sulle componenti precoci dei VEPs. I metodi di neuroimmagine dimostrano la plasticità neuronale in modo più diretto. Infatti, la risonanza magnetica funzionale rivela un'aumentata attivazione nell'area della corteccia visiva corrispondente al quadrante allenato, ma nessun aumento nell'area controlaterale [15].

Uno dei principali problemi relativi al TNV è l'apparente contraddizione tra i suoi effetti sulla plasticità neuronale, a livello corticale precoce, e il suo trasferimento a compiti complessi, migliorandone l'esecuzione. Si è recentemente ipotizzato che l'allenamento sistematico in un compito di basso livello, possa portare benefici percettivi significativi a funzioni visive molto più complesse, se queste si basano sulla risposta degli stessi meccanismi allenati ([8], [9], [10], [2]).

"Effetti riabilitativi affidabili sono stati provati nei soggetti ambliopi"

Tuttavia, siamo ancora lontani dal dimostrare la generale utilità del training neurovisivo per la riabilitazione dell'ipovisione. Effetti riabilitativi affidabili sono stati provati nei soggetti ambliopi. In questi soggetti, il cui disturbo visivo risulta da uno sviluppo anormale della V1 in età precoce, il TNV porta al miglioramento duraturo di funzioni visive relativamente complesse come il riconoscimento di lettere.

Invece, in altre forme di ipovisione foveale, come quelle prodotte da degenerazioni maculari, la potenzialità del TNV a scopi riabilitativi è tutta da dimostrare. Il problema principale è che le interazioni laterali (nella regione V1), dov'è rappresentata la regione retinica periferica sana di questi soggetti, sono soprattutto inibitorie e – come mostra la Figura 2 – queste ultime interazioni non sembrano modulabili dal TNV [11].

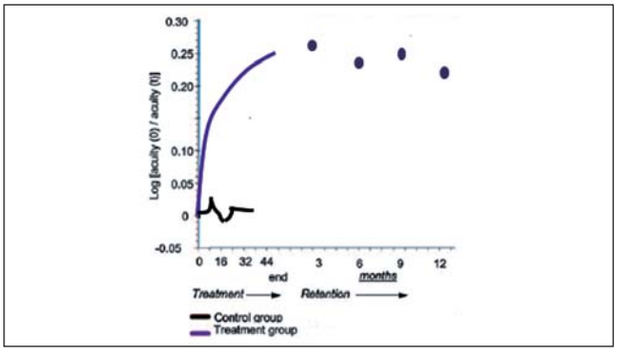


Figura 3 Nel gruppo trattato con il TNV l'acuità visiva aumenta fino a .25 unità logaritmiche dopo 44 sessioni giornaliere (circa 10 settimane) e il miglioramento rimane invariato dopo 12 mesi. Non vi è miglioramento nel gruppo non trattato. *(Fonte: Polat 2004)*

In conclusione, il TNV si è dimostrato, fino ad ora, efficace nel trattamento dell'ipovisione causata da ambliopia, miopia e presbiopia lieve. La sfida della ricerca futura è di stabilire se altre forme di ipovisione, come quelle secondarie a degenerazione maculare, retinopatia diabetica e retinite pigmentosa, possano essere riabilitate con questo tipo di training.

Bibliografia

[1] De Valois RL, De Valois KK (1988), *Spatial Vision*, Oxford University Press.

[2] Huang C. Zhou Y & Lu Z (2008) PNAS, 105(10), 4068-4073

[3] Fiorentini A, Berardi N., *Nature*, 1980 Sep 4;287(5777):43-4

[4] Polat U, Sagi D (1994), *Proc Natl Acad Sci U S A* 91: 1206-1209

[5] Ts'o DY, Gilbert CD, Wiesel TN. 1986, *J Neurosci* 6:1160-170

[6] Schoups AA, Vogels R and Orban GA (1995), *J. Physiol.* 483;797-810

[7] Grieco A, Casco C, Roncato S (2006), "Texture segregation on the basis of contrast polarity of odd-symmetric filters", *Vision Res.*, 46(20):3526-36

[8] Polat U, Ma-Naim T, Belkin M, Sagi D (2004), *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 6692-6697

[9] Tan DT, Fong A (2008), *J Cataract Refract Surg.*, 34: 570-577

[10] Polat U (2009), *Vision Res.* 49: 2566-73

[11] Shani R, Sagi D (2005), *Vision Res.* 45:2009-2024

[12] Polat U, Mizobe K, Kasamatsu T, Norcia AM (1998), *Nature* 391: 580-584

[13] Gilbert CD, Sigman M, Crist RE (2001), *Neuron* 31: 681-697

[14] Casco C, Campana G, Grieco A, Fuggetta G. (2004), *Neurosci. Lett.* Nov 16;371(1):18-23

[15] Pourtois P, Rauss KS, Vuilleumier P, Schwartz S (2008), *Vision Research* 48 55-62

[16] Schwartz S, Maquet P, and Frith C (2002), PNAS, 99, no. 26, 17137-17142

Salvare la retina con la medicina rigenerativa

Il trapianto di fotorecettori dall'esterno può potenzialmente ripristinare la funzione visiva contrastando la degenerazione retinica

L'Intervento

V. Broccoli

Capo dell'Unità di cellule staminali e neurogenesi dell'Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

"Il mio laboratorio si trova all'ospedale S. Raffaele di Milano, è un centro ricerche. Quello che vi presenterò è un progetto di medicina rigenerativa per il trattamento delle malattie retiniche complesse che comportano la perdita di fotorecettori.

Parliamo di terapie innovative di frontiera per il trattamento di malattie oggi incurabili. Ovviamente, dobbiamo parlare innanzitutto di terapia genica, che è la nostra grande speranza per il futuro: ultimamente – anche grazie a studi di italiani – ha dimostrato di essere efficace, efficiente e sicura, come dimostrato per i primi pazienti per una forma di amaurosi congenita di Leber[1], che dà finalmente la possibilità di passare dal laboratorio alla clinica.

Dott. V. Broccoli (S. Raffaele)

È ovvio, però, che la terapia genica ha anche qualche limitazione. Ce ne sono due fondamentali: la prima è che può curare delle degenerazioni quando i fotorecettori sono ancora presenti e possono recuperare la loro funzione. La seconda limitazione è che il paziente deve essere 'genotipizzato'[2] per il gene che è mutato; sappiamo benissimo oggi che, data la varietà delle forme genetiche [...] di queste forme di degenerazione, questo non è ancora così fattibile.

Quindi il mio laboratorio si occupa di medicina rigenerativa e di trapianto di cellule per la sostituzione cellulare.

Anche nelle forme più severe di degenerazione, in cui tutto lo strato dei fotorecettori è completamente perso, lo strato dei neuroni sottostanti (dagli interneuroni fino ai neuroni gangliali) è completamente preservato, anche dopo lungo termine. Questo significa che, se noi vogliamo trapiantare dei fotorecettori nella regione in cui si è verificata una loro perdita, forse è possibile pensare che essi possano integrarsi nella rete neuronale preservata e ripristinare la funzione visiva.

"Fotorecettori trapiantati dall'esterno possono ripristinare la funzione visiva"

Questo è stato dimostrato: abbiamo una prova di principio che – almeno nei modelli animali – ciò è possibile. I fotorecettori trapiantati dall'esterno della retina degenerante

1 Malattia della retina che si trasmette geneticamente nella modalità detta autosomica recessiva. I bambini affetti da questa malattia in genere presentano sintomi sin dalla nascita. Colpisce all'incirca tre bambini ogni centomila. *(ndr)*

2 Bisogna identificare, all'interno del codice genetico, le sequenze che causano la malattia.

possono reinserirsi all'interno della struttura retinica, riformare le connessioni con i neuroni e ripristinare la funzione visiva. […].

È ovvio, quindi, che abbiamo bisogno di una sorgente di possibili fotorecettori per effettuare questa possibile sostituzione cellulare. Principalmente, nel mondo, oggi queste sorgenti sono: 1) cellule staminali localizzate nella retina; 2) cellule staminali embrionali; 3) conversione cellulare (cellule adulte riprogrammate geneticamente fino a tornare allo stadio di staminali, *ndr*). Il mio laboratorio si occupa di tutte e tre queste fasi. Oggi vi proporrò solo i risultati ottenuti con la prima linea di ricerca, cioè l'uso di progenitori locali nella retina.

Noi ci siamo focalizzati sulla glia di Müller, il settimo tipo di cellula retinica: ovviamente è stato studiato come una cellula di riferimento per il metabolismo dei neuroni, ma ultimamente nuove ricerche hanno dimostrato che hanno due funzioni principali. In qualche modo viene riattivata per costruire la cicatrice gliale a seguito di un danno; ma in secondo luogo c'è il fatto – ancor più promettente – che, nei bassi vertebrati (uccelli e rettili), la glia di Müller è capace di riproliferare nell'adulto, dando origine a nuovi neuroni e a nuovi fotorecettori. Questo, nei mammiferi e nell'uomo, non è stato molto investigato. Il mio laboratorio si è posto proprio l'obiettivo di capire se la glia di Müller – nei topi di laboratorio e nell'uomo – sia in grado di dare origine a neuroni e fotorecettori.[3]

"La glia di Müller è capace di riproliferare nell'adulto, dando origine a nuovi fotorecettori"

Da retine di laboratorio abbiamo ottenuto delle colture di glia di Müller: si possono isolare dagli animali delle cellule che possono proliferare a lungo *in vitro* (in laboratorio). […]. Cambiando i trattamenti che noi possiamo fare *in vitro*, abbiamo scoperto che si può far sì che la glia di Müller, quando differenzia, dia origine a dei neuroni e a delle cellule piccolissime, che sono dei fotorecettori. […]. Se questo è vero negli animali di laboratorio può essere vero nell'uomo? Grazie a una collaborazione con la dottoressa Grazia Fertile[4] siamo riusciti a ottenere 52 piccoli campioni di retina umana adulta. Da questi piccoli campioni siamo riusciti a derivare delle colture di glia di Müller, molto simili a quelle di topo, che possiamo proliferare *in vitro* per un certo periodo di tempo.

Quando applichiamo dei particolari trattamenti, quello che riusciamo a ottenere sono dei fotorecettori caratterizzati da marcatori specifici e da una certa morfologia. […]. Questi ultimi sono funzionanti: grazie a una collaborazione con Del Monte dell'Università di Pisa siamo riusciti a registrare delle correnti elettriche di queste cellule, che sono esattamente indistinguibili da quelle dei fotorecettori adulti presi dalla retina.

L'altra domanda che ci siamo fatti: è possibile isolare le cellule di questa glia di Müller anche da campioni autoptici della retina di donatori *post-mortem*? La risposta è sì, anche se l'efficienza è un po' più bassa. Anche da retine *post-mortem* è possibile stabilire delle colture proliferanti di glia di Müller e differenziare quest'ultima in fotorecettori.

Qual è la loro possibilità *in vivo* […]? Abbiamo cominciato a trapiantarle sotto alla retina seguendo un protocollo sperimentale che viene usato negli animali da laboratorio (in questo caso roditori). […] Le cellule si sono integrate nello strato esterno dei fotorecettori […]. Questo vuol dire che questa cellula di retina umana è stata trapiantata in una retina di topo adulto: è capace di differenziare e di integrarsi nello strato giusto e di completare la connessione, probabilmente con gli interneuroni. […]. Questa glia di Müller, una volta *in vivo* nella retina, è un vero e proprio fotorecettore, con tutti i marcatori tipici: è indistinguibile. Quindi noi pensiamo che essa possa essere una cellula che funziona da progenitore (possiamo ottenerne un numero elevato *in vitro*) e poi, quando è trapiantata, è capace di dare origine ai fotorecettori in modo efficiente".

3 Questo è il lavoro fatto dalla ricercatrice del mio laboratorio, Serena Giannelli, che ha fatto colture di retina di adulto, sia di topo che dell'uomo.
4 Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria, Negrar, Verona.

Le novità degli ausili ottici ed elettronici

Workshop coordinato da F. Amore e P. Piscopo

Nel campo dell'ipovisione sappiamo bene come gli ausili ottici o elettronici rivestano un ruolo importante per un percorso riabilitativo utile a migliorare la qualità della vita del soggetto con menomazione visiva. Quindi, ogni esperto riabilitatore deve essere a conoscenza sulle novità degli ausili, in modo da riabilitare il soggetto ipovedente con l'ausilio più ottimale per quelle che sono le difficoltà manifestate. Tuttavia, quando parliamo di ausili ottici non dobbiamo limitare la nostra attenzione ai soli ausili ingrandenti. Tra i disagi che un soggetto ipovedente manifesta non è da trascurare il *discomfort* visivo procurato dall'abbagliamento, cioè da una condizione in cui si presenta una riduzione della capacità di discriminare gli oggetti e i dettagli a causa di una ripartizione sfavorevole delle luminanze o di un basso contrasto. Rivestono, quindi, un ruolo fondamentale i filtri, mezzi efficaci per migliorare la qualità della funzione visiva in termini di acuità e sensibilità al contrasto. Ma, una volta individuato l'ausilio ottimale, come si deve utilizzare il nomenclatore tariffario al fine di una prescrizione? Come possono gli aventi diritto ottenere, tramite il Sistema Sanitario Nazionale (SSN), ausili validi e moderni utilizzando il vecchio "Regolamento Nomenclatore" in vigore? Tali argomenti sono stati affrontati attraverso la voce di esperti nel settore. I lavori sono stati aperti da Luciano Martinelli[1], che ha presentato le novità in campo di ausili ottici per lontano, vicino e per le distanze intermedie, partendo dagli ausili più semplici (come le lenti d'ingrandimento) fino a quelli più complessi, soffermandosi, in particolare, su quegli ausili unici che possono avere duplice funzione, che attraverso un "click" possono essere usati anche per le distanze intermedie. Successivamente a tale esposizione l'attenzione si è concentrata sulle novità nel campo di ausili elettronici: il primo relatore a prendere la parola è stato Mario Bellini[2]. Quest'ultimo ha fornito indicazioni, attraverso alcuni esempi, di ausili ingrandenti elettronici sia fissi che portatili, riservando adeguata attenzione alle esigenze di quegli utenti ai quali non è sufficiente il videoingranditore portatile per limite di ingrandimento, ma che hanno l'esigenza di un ausilio che possa renderli autonomi nella lettura e nella scrittura, soprattutto quando hanno necessità di muoversi. Sempre nel campo degli ausili elettronici Roberto Iazzolino[3] ha focalizzato l'attenzione sulle nuove tecnologie dirette a studenti e a professionisti. Ausili sia portatili che fissi, ma sicuramente versatili, in quanto collegabili anche a sistemi informatici e comunque ausili non solo ingrandenti; si tratta, infatti, di strumenti che allo stesso tempo presentano sintesi vocale e una memoria utile a poter registrare informazioni poi riproducibili. Importante è stato poter "toccare con mano" le molteplici proprietà di alcuni ausili attraverso vere e proprie prove pratiche. A chiudere la prima parte della sessione sulle novità in campo di ausili ottici è stata la discussione sui filtri medicali, affrontata dal dott. Adriano Romani[4]. Ausilio prescritto più di ogni altro per ambienti con natura di diversa tipologia ed entità di luce. Importante è stato mettere a confronto le lenti da sole con le lenti medicali, sottolineando come sia di fondamentale importanza, al fine di una prescrizione, specificare il produttore di tali ausili. Infatti è stato fatto notare come, a parità di taglio nanometrico, la colorazione del filtro possa variare da produttore a produttore, con il conseguente rischio di non migliorare la qualità visiva del soggetto ipovedente. Alla seconda parte del workshop è stato dato un taglio di natura legislativa, affrontando la modalità di prescrizione dei nuovi ausili, attenendosi però a un documento del 1998 redatto da esperti. È stato invitato, come esperto in materia, il Dott. Paolo Carelli[5], che ci ha spiegato dettagliatamente, anche con esempi, come si possa risolvere il problema "vecchio nomenclatore ma nuovi dispositivi" utilizzando l'opportunità offerta dalla riconducibilità, come recitato dal Decreto n. 332 del Ministero della Sanità del 27 Agosto 1999, nell'articolo 1 al comma 5. *(P. Piscopo)*

1 a nome della *Microlens*.
2 in rappresentanza della *Centrostyle*.
3 il rappresentante della *Eyetecnologies*.
4 *Low Vision*.
5 *Ottica Sacco-Green Vision*.

Utilizzo del microperimetro

Workshop coordinato da F. de Rossi e S. Turco

L'obiettivo del Workshop "Utilizzo del microperimetro nell'inquadramento, nel training e nel *follow-up* riabilitativo" è stato quello di fornire ai partecipanti le nozioni necessarie ai fini della comprensione del funzionamento dello strumento e delle possibili applicazioni cliniche dell'indagine che esso consente. Per questo motivo, l'ingegnere Mauro Campigotto[6] ha introdotto, con la sua relazione, la tematica del Workshop, illustrando in modo dettagliato le caratteristiche tecniche del microperimetro MP1 e le sue attuali possibilità di impiego. La dottoressa Enrica Convento[7] – con la sua esperienza di operatrice al microperimetro – ha poi ben documentato, attraverso l'esposizione di casi clinici, l'utilità dell'MP1 in fase diagnostica e di *follow-up* di diverse patologie oculari, anche attraverso il confronto con altre metodiche d'indagine. L'impiego più specificamente riabilitativo dello strumento è stato approfondito dal professor Samuel Markowitz[8], una vera eminenza nel campo dell'ipovisione, che ci ha portato i risultati di uno studio condotto presso il proprio centro e che ha sottolineato il ruolo del sistema oculomotore nell'acquisizione di strategie visive. Infine, il dottor Cesare Tanassi[9], insieme all'ingegnere Campigotto (uno dei padri del microperimetro MP1), ha illustrato lo straordinario potenziale applicativo di questo strumento in continua evoluzione attraverso il possibile progressivo aggiornamento consentito da software sempre più sofisticati. Sono poi seguite le numerosissime domande da parte dell'uditorio ai nostri relatori, manifesto dell'interesse suscitato nonché dei tanti spunti e stimoli suggeriti. *(F. de Rossi, S. Turco)*

Più psicologia per gli ipovedenti

Workshop coordinato da S. Fortini

L'obiettivo del workshop monotematico di ***Psicologia e Ipovisione***[10] è stato creare un momento di confronto e di scambio sulle diverse esperienze e modalità di intervento nell'ambito della riabilitazione visiva. Ad oggi in Italia, infatti, la figura dello psicologo non è inserita a pieno titolo all'interno dei centri di riabilitazione visiva, con la conseguente disomogeneità nei metodi e nei modelli di intervento.

Durante il workshop sono stati presentati due modelli d'intervento psicologico relativi all'adulto: uno italiano relazionato dalla dr.ssa Barbara Novelli[11] e un modello canadese relazionato dalla prof.ssa Olga Overbury[12] e, infine, il prof. Aggiunto[13].

Nell'ambito dell'età evolutiva, invece, è stato presentato un modello d'intervento rivolto ai genitori di bambini-ragazzi con disabilità visiva: *"il Parent Training-dal sostegno iniziale al monitoraggio dei genitori"*, su cui ha relazionato la dott.ssa Ester Delpino – psicologa, psicoterapeuta –, responsabile psicologo del Centro di riabilitazione disabilità visiva dell'Istituto Chiossone di Genova. Il confronto tra i due modelli operativi relativi all'adulto ha permesso uno scambio produttivo d'informazioni che troveranno un riscontro applicativo nelle attività quotidiane di lavoro dello psicologo. Nello stesso tempo sono state ribadite e condivise criticità quali: la necessità di una formazione specifica in materia d'intervento psicologico sul soggetto ipovedente; l'inadeguatezza degli strumenti di valutazione ad oggi esistenti (questionari, test, ecc.). Il dato che emerge è che – proprio perché l'aspetto psicologico è entrato tardivamente nel processo riabilitativo – sono ancora numerose le sfide da affrontare e promettenti i traguardi da raggiungere.

Dalla relazione sul *parent training*[14] è emersa la neces-

6 *Nidek Technologies*, Italy.
7Dipartimento di Oftalmologia di Padova.
8 Dipartimento di Oftalmologia dell'Università di Toronto.
9 Amministratore Delegato della *Nidek Technologies*, Italy.
10 si è svolto il 17 dicembre 2010 a Roma *(ndr)*.
11 dirigente psicologa del Presidio Ospedaliero dell'Asl di Cesena "M. Bufalini".
12 insegna presso il dipartimento di oftalmologia della McGill University di Montreal e presso la scuola di optometria della medesima università canadese.
13dipartimento di psicologia dell'Università di *Sherbrooke*.
14 Intervento psicologico sul padre e la madre *(ndr)*.

sità di creare e potenziare "spazi" specifici in cui ai genitori è data la possibilità di dar voce alle loro paure, insicurezze, aspettative, al fine di aiutarli a sviluppare gli strumenti e le strategie necessari alla creazione di un armonioso rapporto con il proprio figlio, con le sue potenzialità e con i suoi limiti. È risultata evidente l'efficacia di tale intervento di cui, pertanto, è stata auspicata una maggiore diffusione. Anche nell'ambito della riabilitazione visiva in età evolutiva è stata ribadita la necessità di ampliare la formazione degli operatori del settore.

Infine, le sfide potranno essere vinte e i traguardi potranno essere raggiunti solo attraverso una stretta collaborazione tra figure professionali nonché col confronto con tutti gli altri operatori dell'équipe multidisciplinare. *(S. Fortini)*

L'IMPORTANZA DEGLI AUSILI INFORMATICI

Workshop coordinato da M. Corcio e V. Silvestri

L'uso delle apparecchiature informatiche rappresenta un fenomeno importante. Basti pensare alla presenza di almeno un computer in ogni casa, in continua evoluzione per l'ampia varietà di opportunità offerte, sia per lo studio e il lavoro che per la vita di relazione. Appare, dunque, fondamentale che anche le persone con minorazione visiva possano accedere a questo mondo e che il riabilitatore possa guidarli nella costruzione di un ambiente migliore. D'altra parte ogni operatore dovrebbe essere a conoscenza delle svariate possibilità di utilizzo dell'informatica, sia per la raccolta e l'elaborazione dei dati clinici e sia per stimolare l'iter riabilitativo nell'adulto e nell'età evolutiva. All'interno del workshop sono stati analizzati due aspetti principali: l'informatica da intendere, da un lato, quale ausilio del disabile visivo e, dall'altro, come risorsa per l'operatore da utilizzare per la stimolazione e la progettazione di percorsi riabilitativi. Il dott. Massimiliano Martines – componente della Commissione Osservatorio siti internet dell'Unione Italiana dei Ciechi e degli Ipovedenti – ha illustrato la possibilità di personalizzare il sistema informatico in base alle esigenze dell'ipovedente (mostrando espressamente le possibilità che offre la piattaforma *Windows*). Sono stati, inoltre, analizzati i software ingrandenti più diffusi, che tra l'altro possono consentire di modulare il colore e il contrasto e forniscono la possibilità di addizionare una sintesi vocale che guida l'utente. L'ingegnere Marco Gregnanin[15] ha presentato diversi tipi di hardware combinati con software specifici, che permettono al soggetto con minorazione visiva di essere il più autonomo possibile. Sono stati passati in rassegna alcuni prodotti informatici, fornendo una spiegazione del funzionamento degli stessi e delle loro numerose capacità d'impiego. Alcune tecnologie assistive coniugano sistemi OCR (sistema di riconoscimento dei caratteri), una fotocamera digitale (per il riconoscimento di oggetti e la lettura delle scritte); inoltre danno la possibilità di integrare anche la sintesi vocale. Il dott. Gaetano Savaresi – ottico e psicologo, consulente esterno presso il reparto di Ipovisione dell'Ospedale San Paolo di Milano – ha illustrato i vantaggi dell'informatica, che consente agli operatori-riabilitatori di ipovisione di disporre di protocolli informatici che permettono un'efficace valutazione della funzionalità visiva. Le nuove tecnologie consentono di definire un percorso riabilitativo personalizzato, così da fornire all'utente una prescrizione valida di ausili. La dott.ssa Livia Laureti – neuro-psicomotricista dell'età evolutiva presso il Centro Regionale di Educazione e Riabilitazione Visiva di Firenze – ha sottolineato l'importanza dell'informatica nell'abilitazione e nella stimolazione dei bambini attraverso percorsi differenti (differenziati per età). Le abilità visive vengono rafforzate grazie all'utilizzo di software di stimolazione, all'uso del mouse e dei comandi da tastiera sin dai 4-6 anni, così da potenziare la coordinazione oculo-manuale. L'informatica risulta fondamentale anche dagli 8-10 anni in poi, poiché consente di ridurre l'affaticamento visivo e di elaborare nuove tecniche in grado di affinare le performance di lettura e scrittura nonché di modificare la visualizzazione dei documenti di studio. Infine, la dottoressa ha sottolineato che l'impiego del computer risulta di fondamentale importanza anche durante l'attività scolastica, poiché permette di ampliare il grado di autonomia dell'alunno e di raggiungere le mete prefissate. Sono stati, dunque, presentati casi di bambini che utilizzano il computer e vari software sia come ausilio che come strumento di stimolazione visiva.

(M. Corcio, V. Silvestri)

15 lavora per la ditta *Itex*, che realizza tecnologie assistive.

Accendiamo una luce nel buio

Presentato presso l'Università G. d'Annunzio di Chieti-Pescara il Polo Regionale Ipovisione dell'Abruzzo

L'Evento

G. Galante

Accendere una luce puntando alla riabilitazione degli ipovedenti. È questa la finalità del Polo Regionale dell'Agenzia internazionale per la prevenzione della cecità-IAPB dell'Abruzzo, presentato lo scorso 14 gennaio. L'evento si è svolto presso l'Università degli Studi G. d'Annunzio di Chieti-Pescara e ha visto la partecipazione di autorità del mondo universitario, politico e sociale. L'iniziativa è stata voluta principalmente dal Prof. Leonardo Mastropasqua, che dirige il Centro Regionale di Eccellenza in Oftalmologia, in collaborazione con l'avv. Giuseppe Castronovo, Presidente dell'Agenzia internazionale per la prevenzione della cecità-IAPB Italia onlus.

Da sinistra: l'avv. G. Castronovo, il Prof. L. Mastropasqua e il Rettore dell'Università di Chieti-Pescara F. Cuccurullo

"Oggi l'ipovisione è un problema sociale e sanitario molto importante"

I principali obiettivi del Polo Regionale della IAPB Italia onlus sono i seguenti: a) la riabilitazione dei pazienti ipovedenti; 2) la sperimentazione di nuovi modelli di riabilitazione e di ausili ottici ed elettronici; 3) la ricerca nel campo dell'ipovisione, della medicina preventiva e dell'epidemiologia; 4) la formazione e l'aggiornamento degli specialisti.

"Oggi l'ipovisione – ha affermato l'avv. Giuseppe Castronovo – è un problema sociale e sanitario importantissimo: nel mondo ci sono circa 250 milioni di ipovedenti". I non vedenti si attestano, secondo le ultime cifre fornite dall'Oms (2010), attorno ai 40 milioni. Complessivamente il fenomeno della disabilità visiva va accentuandosi a causa del tendenziale invecchiamento demografico globale. Però "l'ipovedente – ha rilevato l'avv. Castronovo – si trova in questa condizione e ha paura di diventare cieco"; per questo con la riabilitazione visiva è possibile raggiungere una migliore qualità della vita. Col Centro per la prevenzione della cecità e per la riabilitazione visiva abruzzese, quindi, si è registrato un altro progresso in un campo dove, sino a qualche anno fa, l'Italia registrava un forte ritardo. La disabilità visiva ha notevoli ripercussioni sia a livello personale che sociale: la persona affetta da ipovisione moderata – ha sottolineato il Prof. Mastropasqua – ha "qualità della vita simile a quella di pazienti affetti da angina severa o frattura del femore". Se, invece, l'ipovisione è grave, "la qualità della vita è simile a quella di pazienti allettati per un ictus catastrofico".

L'ipovisione provoca anche notevoli problemi a livello d'inserimento nella società civile.

"La prevenzione della cecità – ha osservato il Rettore dell'Università degli Studi G. d'Annunzio di Chieti-Pescara Franco Cuccurullo – significa prevenzione di una delle disabilità più mortificanti e terribili che si possano immaginare. Prevenire è un'impresa altamente nobile". Proprio in quest'ottica sarebbe importante che i sindaci dei comuni europei sottoscrivessero un impegno comune, com'è già avvenuto per l'ambiente: lo ha auspicato il sindaco di Chieti Umberto Di Primio, secondo il quale "la prevenzione e la conoscenza sono fondamentali" anche per "il miglioramento della vita del cittadino e l'eliminazione della cecità evitabile".

Il Prof. F. N. Zavattaro

Il Presidente della Commissione regionale Sanità, dott.ssa Nicoletta Verì, ha sottolineato l'importanza della prevenzione e riabilitazione nell'infanzia. È intervenuto, inoltre, il Professore Francesco Nicola Zavattaro.

Ha chiuso i lavori il Governatore della Regione Abruzzo, Gianni Chiodi, che non ha mancato di sottolineare i numerosi pregi dell'iniziativa, elogiando al contempo le politiche di razionalizzazione sul piano delle politiche sanitarie e i progressi registrati nel periodo post-sismico.

"LA PREVENZIONE E LA CONOSCENZA SONO FONDAMENTALI PER ELIMINARE LA CECITÀ EVITABILE"

L'intervista

UN POLO *HIGH-TECH* PER GLI IPOVEDENTI

Intervista al Prof. Mastropasqua, Direttore del Centro di Eccellenza in Oftalmologia dell'Università G. d'Annunzio di Chieti-Pescara

Quali caratteristiche ha il Polo di ipovisione e riabilitazione abruzzese?

La IAPB nazionale ha individuato il nostro Centro di Eccellenza Universitario come Polo di riferimento nella Regione Abruzzo[1] per le attività di prevenzione oculare e riabilitazione visiva. L'obiettivo del Polo è quello di incrementare la prevenzione delle patologie che conducono all'ipovisione ed il miglioramento della qualità della vita dei pazienti ipovedenti e non vedenti. In quest'ambito stiamo progettando un percorso, che, mediante l'uso di un bastone elettronico e del bluetooth consentirà ai pazienti con deficit visivo grave di muoversi autonomamente sia nell'ambito del Policlinico che nei giardini del Campus della nostra università di Chieti-Pescara.

Quali sono le patologie più invalidanti che riscontrate con maggiore frequenza?

Le patologie che riscontriamo con maggiore frequenza sono: l'ambliopia nel bambino e, nell'adulto, il glaucoma e la degenerazione maculare legata all'età. Quindi problemi legati prevalentemente alla pressione dell'occhio, all'occhio pigro ed alla retina. La degenerazione maculare legata all'età colpisce dai 55 anni in su, mentre l'ambliopia (l'occhio pigro) è curabile fino a 5-6 anni e va diagnosticata nelle scuole materne. Nell'area geografica di nostra competenza stiamo conducendo già da dieci anni una campagna di screening nelle scuole materne.

Quindi a causa dell'invecchiamento demografico aumentano gli ipovedenti?

L'innalzamento dell'età media aumenta l'incidenza e la prevalenza della degenerazione maculare legata all'età che coinvolge e danneggia la retina centrale e precisamente la macula deputata alla visione distinta. Il paziente ha difficoltà

1 con nota 81/U/10 dell'11/02/2010.

specialmente nella lettura. Lo scopo della riabilitazione è quello di insegnare al paziente ad usare delle aree di retina periferica, che restano integre, in sostituzione (ovviamente parziale) dell'area centrale.

Un'altra patologia molto comune è la cataratta: lei ha parlato dell'uso del laser per operarla…

L'utilizzo del femto-laser per la chirurgia della cataratta è ancora in fase sperimentale. Ad oggi il *gold standard* è rappresentato dall'utilizzo della facoemulsificazione fredda attraverso delle micro-incisioni. Presso il nostro Centro di Eccellenza è in corso una sperimentazione clinica tesa all'utilizzo della robotica nella chirurgia della cataratta

Il Prof. Mastropasqua e il Governatore della Regione Abruzzo Chiodi

I pazienti quando potranno fruire degli interventi di cataratta al laser?

In questa fase sperimentale sono stati fatti degli interventi pilota. La vocazione di un Centro Universitario di Eccellenza come il nostro non è soltanto assistenziale, ma comprende anche la ricerca e la didattica. Siamo stati già pionieri in molti campi, credendo da sempre che il laser possa sostituire il bisturi e che il robot possa sostituire la mano umana. Abbiamo eseguito il primo trapianto di cornea in Italia completamente assistito dal femto-laser ed il primo intervento di cataratta mediante tecnica torsionale e microincisioni. Ciò è stato possibile grazie all'interazione con il Centro Universitario Studi per l'Invecchiamento (Ce.S.I.), dove si svolgono le attività di ricerca di base che poi vengono utilizzate nella pratica clinica dal Centro di Eccellenza. Il Ce.S.I. rappresenta per noi un valore aggiunto.

Fino a che punto si può evitare che l'ipovedente diventi cieco?

Fondamentale è la prevenzione. Molte patologie che conducono il paziente all'ipovisione sono passibili di prevenzione primaria e secondaria. Un altro cardine del trattamento dell'ipovisione è la riabilitazione funzionale.

Nel caso di un malato di degenerazione maculare legata all'età come procedete?

Le tecniche riabilitative in questo caso si avvalgono di un raggio laser a bassa potenza che, opportunamente focalizzato, esercita una stimolazione delle aree retiniche vicine alla lesione maculare. Tali aree paracentrali sane potranno così svolgere una funzione visiva vicariante. È chiaro che non si potrà mai arrivare a vedere come prima della malattia. Ma consentire al paziente ipovedente di leggere il giornale con il videoingranditore è già un gran risultato.

Saranno necessari ulteriori investimenti?

Assolutamente sì. La Regione, l'Università e la ASL, attraverso una classe dirigente fortemente motivata, hanno intuito che si devono investire risorse in strutture che abbiano un'esposizione nazionale ed internazionale. Bisogna selezionare le aree di intervento e non finanziare a pioggia, come spesso nel pubblico si è fatto. Il nostro Centro, nel 2010, ha effettuato oltre 4000 interventi (con attrazione di pazienti fuori Regione del 53%). Le istituzioni private, oggi indispensabili per il salto di qualità, integrano il pubblico cofinanziando soltanto progetti validi.

News dal Polo Nazionale

F. Amore

Più prevenzione delle malattie oculari al Gemelli

Nel periodo 2008-10, presso la struttura dell'Agenzia internazionale per la prevenzione della cecità-IAPB Italia onlus, le attività sono cresciute

Si consolida la riabilitazione visiva al Polo Nazionale Ipovisione dell'Agenzia internazionale per la prevenzione della cecità-IAPB Italia onlus presso il Policlinico A. Gemelli tra il 2008 e il 2010. Inoltre c'è una maggiore attenzione nei confronti della prevenzione delle malattie oculari. C'è stato un incremento consistente del numero di pazienti visitati: nel 2010, rispetto al 2008, è stato quasi del 23%, con un trend in tendenziale aumento. Il dato che più di tutti balza agli occhi è un incremento nel numero di prestazioni, tra il 2009 e il 2010, del 55,5% (si è arrivati a 2611 prestazioni), mentre lo scorso anno rispetto al 2008 l'aumento è stato del 65,7%. Tale incremento si può spiegare, da un lato, con l'arrivo di nuovi pazienti – anche in seguito alla maggiore richiesta di (ri)valutazioni della funzionalità visiva da parte del'INPS – e, dall'altro, con il ritorno dei pazienti per i *follow-up*, che dà una testimonianza della crescente fiducia riposta nel Centro. La degenerazione maculare legata all'età rappresenta, in assoluto, la patologia oculare con cui oggigiorno ci ritroviamo sempre di più a fare i conti (secondo l'Oms è la prima causa di cecità e ipovisione nei Paesi di maggiore benessere); ma c'è stato anche un incremento di pazienti con malattie eredo-degenerative (tipo retinite pigmentosa). In ogni caso, è importante sottolineare come ci sia attualmente una maggiore sensibilità nei confronti della prevenzione delle patologie oculari: abbiamo registrato un incremento del numero di persone normovedenti dal punto di vista legale (ossia non ipovedenti). L'età media è rimasta sostanzialmente stabile (attorno ai 50 anni), con una tendenza all'aumento: si è passati dai 49 anni del 2008 ai 52 anni e mezzo del 2010. Da rilevare, inoltre, la netta prevalenza delle donne rispetto ai pazienti uomini. Nel periodo 2008-10 sono stati seguiti 422 donne contro 274 uomini. Questo conferma una prevalenza della popolazione femminile (specialmente nella terza età) ed una probabile maggiore attenzione nei confronti della salute da parte delle donne. Si conferma, inoltre, la validità del modello integrato di approccio riabilitativo multidisciplinare (oculista, ortottista, tiflologo, istruttore di orientamento e mobilità, psicologo); il dato di circa 200 prestazione nel 2010, effettuate dalla sola psicologa – che non rientra nel totale cui prima abbiamo fatto riferimento – evidenzia sempre più l'importanza del sostegno psicologico nella presa in carico globale dell'ipovedente come persona.

	2008	2009	2010	Incremento 2009-10	Incremento 2008-10	2008-10
N° PAZIENTI VISITATI (con cartella)	197	238	242	1,7%	22,8%	**677**
N° PRESTAZIONI EFFETTUATE	1576	1679	2611	55,5%	65,7%	**5866**
N° PRESTAZIONI PSICOLOGA			194			**194**
N° PAZIENTI RIABILITATI	147	200	174	-13,0%	18,4%	**521**
N° PAZIENTI NON RIABILITATI	50	57	68	19,3%	36,0%	**175**
ETÀ MINIMA	4	6	7			
ETÀ MASSIMA	94	95	98			
ETÀ MEDIA	49	50,5	52,5	4,0%	7,1%	
TOT PAZIENTI DONNE	114	132	176	33,3%	54,4%	**422**
TOT PAZIENTI UOMINI	83	125	66	-47,2%	-20,5%	**274**

News dall'oftalmologia mondiale

G. Galante

Malati di glaucoma più predisposti ad altre malattie

Un'analisi di oltre 76mila persone ha dimostrato una maggiore incidenza di ipertensione, diabete, iperlipidemia e depressione

Chi ha il glaucoma è più a rischio di avere altre malattie: si va dalle ulcere ai problemi al fegato, passando per la pressione alta, il diabete e la depressione. Il nesso tra queste patologie non è sempre chiaro, ma è stato individuato grazie a un ampio campione statistico. Un'équipe di ricercatori guidati dalla Tapei Medical University di Taiwan ha analizzato, infatti, i dati relativi a 76.673 persone affette dalla forma più comune di glaucoma (detta 'ad angolo aperto'), confrontandoli poi con 230.019 individui con occhi sani, tenendo conto dell'età, del genere e di altri fattori.

Più della metà dei pazienti glaucomatosi soffriva d'ipertensione (50,5%) e oltre il 30 per cento aveva il diabete (il 30,2% aveva un eccesso di zuccheri nel sangue) o l'iperlipidemia (il 30,5% aveva troppi grassi dannosi in circolo). Inoltre, la prevalenza di malattie quali l'ictus, le malattie epatiche o l'ulcera era più elevata almeno del 3%.

Il glaucoma stesso, a sua volta, può provocare altri problemi di salute: quando il campo visivo si riduce in seguito a danni al nervo ottico, il fatto di avere difficoltà a leggere, guidare e godere degli altri piaceri della vita accresce il rischio di depressione e di altri problemi psicologici. Dunque, è fondamentale sottoporsi regolarmente a controlli oculistici che comprendano la misurazione della pressione intraoculare (tono): nel caso in cui sia troppo elevata bisogna trattarla mediante colliri e, nei casi estremi, si può ricorrere a un intervento chirurgico.

"I dottori che curano il glaucoma o le altre malattie elencate dovrebbero essere consapevoli del fatto che i loro pazienti possono avere patologie multiple", ha dichiarato il direttore della ricerca Jai-Der Ho della Tapei Medical University. Lo studio è stato condotto a Taiwan su scala nazionale e pubblicato su *Ophthalmology*, rivista ufficiale dell'*American Academy* statunitense.

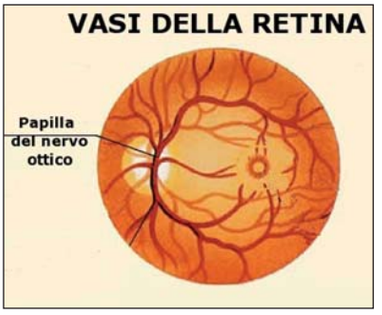
L'inquinamento 'restringe' i vasi retinici

Secondo ricercatori americani i mutamenti microvascolari osservabili sul fondo oculare sono associati a un maggior rischio cardiovascolare

L'inquinamento fa 'restringere' i vasi sanguigni della retina: lo hanno concluso ricercatori americani dell'Università del Michigan e dell'Università di Washington. Misurando il diametro delle arteriole della retina di 4.607 persone – di cui è stata scattata una foto del fondo oculare – si sono resi conto che a lungo andare esso si riduce e, tra l'altro, aumentano i rischi cardiovascolari.

La ricerca è stata condotta per tre anni su

persone di età compresa tra i 46 e gli 87 anni inizialmente prive di malattie cardiache. Dopodiché si sono valutate le concentrazioni di polveri sottilissime ($PM_{2,5}$), capaci di penetrare a fondo nei polmoni, e si è trovata una correlazione tra la riduzione del diametro delle arteriole retiniche e i maggiori livelli d'inquinamento (tenendo conto anche dello stile di vita, del gruppo etnico, del fumo di sigaretta, dell'indice di massa corporea). Si è concluso che sono più a rischio di problemi cardiovascolari e hanno vasi retinici più piccoli gli anziani che sono vissuti in città.

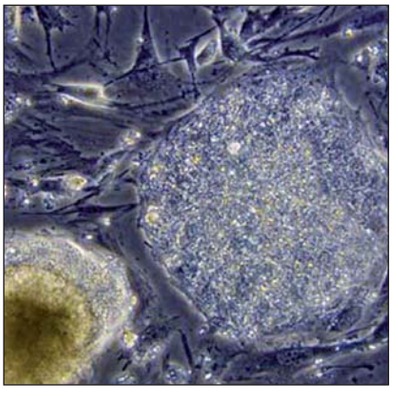


"Queste scoperte – scrivono i ricercatori su PLOS Medicine[1] – suffragano l'ipotesi secondo cui importanti fenomeni vascolari sono associati a piccoli incrementi dell'esposizione all'aria inquinata a breve o a lungo termine, persino agli attuali livelli d'inquinamento, e corroborano ulteriormente le associazioni osservate tra l'inquinamento atmosferico e lo sviluppo e l'esacerbazione di malattie cardiovascolari".

Staminali embrionali, ok a sperimentazione da FDA

Ammesso il trattamento in dodici pazienti affetti da maculopatia di Stargardt

Luce verde all'uso delle staminali embrionali negli Usa a livello oculare per una specifica sperimentazione clinica. Secondo una società privata che ha ottenuto l'autorizzazione, l'FDA ha dato l'ok – dopo aver sciolto precedenti riserve – a una nuova fase sperimentale che prevede l'impiego di staminali per trattare il centro della retina in dodici pazienti colpiti da una malattia genetica rara: la maculopatia di Stargardt. La ricerca verrà condotta in tre università americane[2] e le informazioni cliniche saranno pubblicate su internet.



La morte dei fotorecettori deputati alla visione centrale distinta (i coni), indispensabili per la visione ad alta definizione, potrebbe essere compensata così dalla rigenerazione dei tessuti ottenuta attraverso staminali embrionali sviluppate nel modo opportuno. Tuttavia, il loro impiego in molti Stati del mondo è vietato per motivi etici.

In generale va detto, comunque, che l'uso delle staminali è molto promettente (possono anche essere riprogrammate, ossia ottenute da cellule adulte e artificialmente ringiovanite grazie a un 'innesto' nel Dna). Le difficoltà principali sono però legate a un corretto sviluppo della cellula, che da pluripotente deve specializzarsi: ci sono casi in cui si genera un tumore, per cui l'impiego delle staminali deve essere monitorato molto attentamente e può essere persino controproducente.

Però esso consente di evitare il rischio di rigetto, rendendo virtualmente infinito il ricorso a cellule di ricambio per i tessuti più disparati, a partire da quello retinico. Infatti le

1 Adar SD, Klein R, Klein BEK, Szpiro AA, Cotch MF, et al. (2010) Air Pollution and the Microvasculature: A Cross-Sectional Assessment of In Vivo Retinal Images in the Population-Based Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). PLoS Med 7(11): e1000372. doi:10.1371/journal.pmed.1000372

2 University of Medicine and Dentistry of New Jersey; Dr. Shalesh Kaushal, University of Massachusetts; and Dr. Peter Francis, Oregon Health & Sciences University. Lo studio sarà diretto da Marco Zarbin.

ricerche potrebbero essere un primo passo anche verso un trattamento della forma secca di AMD (la prima causa di cecità nei Paesi di maggior benessere), attualmente considerata incurabile. I malati che, dopo i 55 anni, ne sono affetti finiscono per non riuscire più a svolgere compiti quotidiani come leggere, guidare o riconoscere i volti.

Più diritti per le cure in altri Paesi Ue

Approvata dal Parlamento europeo la direttiva sull'assistenza sanitaria transfrontaliera

Spazio ai diritti di chi si cura negli altri Paesi Ue. È stata approvata il 19 gennaio 2011 dal Parlamento europeo la direttiva sull'assistenza sanitaria transfrontaliera. Una volta recepita dalle singole nazioni entro i prossimi trenta mesi sarà più facile, ad esempio, farsi operare di cataratta da uno specialista in Spagna ed essere poi rimborsati dal Sistema sanitario del proprio Paese di provenienza. Un secondo esempio è quello di un tedesco anziano ammalato di diabete (con annessi rischi di retinopatia): portando con sé in Italia le apposite prescrizioni, potrà ottenere dal farmacista di turno i medicinali per cui vige l'obbligo di ricetta. "I pazienti che si recano in un altro paese dell'Unione europea per cure mediche – spiega il sito ufficiale dell'Ue – avranno diritto allo stesso trattamento dei cittadini del Paese in cui ricevono le cure. Questa nuova legge andrà a vantaggio dei pazienti dell'Ue anche sotto diversi altri aspetti. Essa renderà più facile per le autorità sanitarie nazionali collaborare e scambiare informazioni sugli standard qualitativi e di sicurezza applicabili all'assistenza sanitaria". Comunque i pazienti hanno il diritto di "accedere a un trattamento medico sicuro e di buona qualità e di venire rimborsati". Fino ad oggi, tuttavia, i pazienti hanno preferito ricevere un'assistenza sanitaria nel loro proprio Paese: la domanda di assistenza sanitaria transfrontaliera rappresenta soltanto l'1% della spesa pubblica per la sanità. Quando ci si reca all'estero è, comunque, sempre opportuno portare con sé la Tessera Sanitaria rilasciata dal proprio Sistema Sanitario Nazionale.

Bandiera dell'Unione europea

Una delle novità di maggior rilievo è che, "nei casi che non richiedono un ricovero ospedaliero i pazienti potranno chiedere assistenza sanitaria all'estero senza dover ottenere previamente un'autorizzazione o espletare formalità e potranno chiedere il rimborso dei costi una volta ritornati a casa. La direttiva riguarda non soltanto i prestatori pubblici di cure, ma anche quelli privati". I richiedenti riceveranno quale rimborso lo stesso importo che avrebbero ricevuto nel loro Paese per lo stesso tipo di cure. Le autorità nazionali potrebbero però introdurre un sistema di "autorizzazione previa" in tre casi: 1) per le cure che comportano un ricovero ospedaliero di almeno una notte; 2) per un'assistenza sanitaria altamente specializzata e costosa; 3) in casi gravi e specifici correlati alla qualità o alla sicurezza delle cure prestate all'estero. Tuttavia, "se un trattamento non è disponibile in uno Stato membro le autorità sanitarie nazionali non possono rifiutare l'autorizzazione". In tal caso, precisa ancora la fonte ufficiale dell'Unione, "i pazienti però riceveranno il rimborso per tale trattamento a patto che esso corrisponda al 'pacchetto' nazionale di prestazioni sanitarie".

I traumi oculari

Aspetti clinici, prognostici ed epidemiologici

LAVORO SCIENTIFICO

F. Cruciani, G. Albanese, R. Anzidei

Sapienza - Università di Roma - Dipartimento di Oftalmologia

Introduzione

I traumi oculari rappresentano tuttora uno dei maggiori problemi di sanità mondiale. Essi costituiscono una delle maggiori cause di perdita della vista. Nella popolazione al di sotto dei 25 anni di età il trauma oculare è la prima causa di cecità ed il più frequente motivo di enucleazione in bambini con più di 3 anni. Negli Stati Uniti il fenomeno è quantificato con più precisione: per citare un numero su tutti, basti pensare che ogni anno circa 2,4 milioni di persone vanno incontro ad un trauma oculare.

Tutto ciò fa scaturire due immediate considerazioni: la prima riguarda l'enorme impatto epidemiologico e sociale della traumatologia oculare, la seconda si riferisce alla giovane età della gran parte delle vittime di questo tipo di infortuni. Tale dato risulta ancora più sconcertante se si pensa che circa il 90% di questi eventi potrebbe essere prevenuto.

CLASSIFICAZIONE

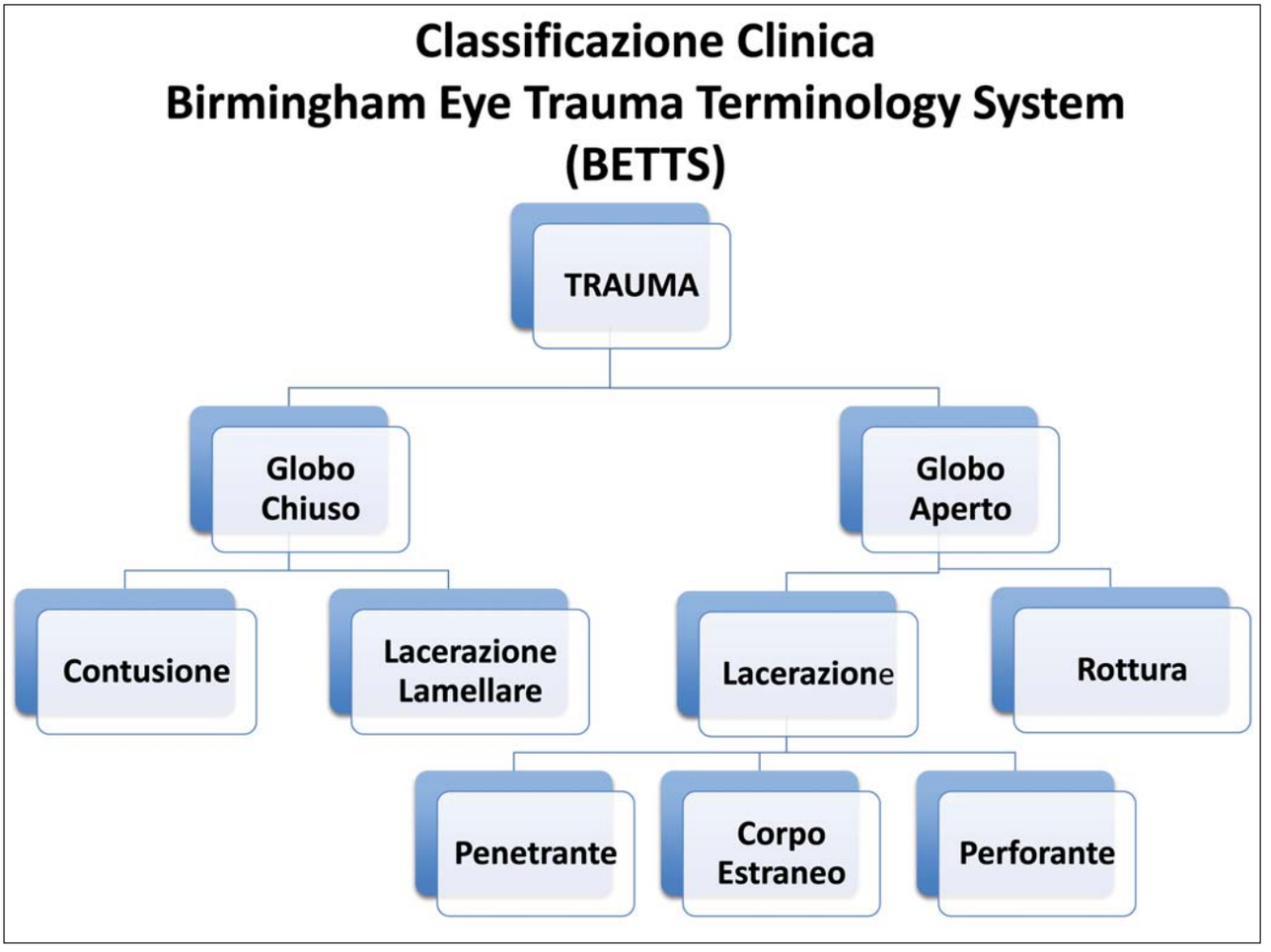
La classificazione nosologica dei traumi oculari riconosciuta a livello mondiale è la BETTS (*Birmingham Eye Trauma Terminology System*). Quest'ultima distingue traumi "a globo aperto" e traumi "a globo chiuso". Tra i primi rientrano la lacerazione e la rottura. La lacerazione è, a sua volta, suddivisa in "penetrante", "corpo estraneo intraoculare" e "perforante".

I traumi "a globo chiuso" comprendono la "contusione" e la "lacerazione lamellare". La parete oculare (*eyewall*) – presa in considerazione nella pratica clinica per distinguere tra globo chiuso e globo aperto – non è quella costituita dai 3 strati che compongono anatomicamente l'occhio (sclera, uvea, retina), bensì soltanto la sua porzione più esterna, cioè la cornea (anteriormente) e la sclera per la rimanente parte del bulbo oculare. In questi termini, per globo aperto s'intende una ferita che attraversi a tutto spessore cornea e/o sclera; nel globo chiuso, invece, l'interessamento della parete oculare è parziale, non a tutto spessore.

La contusione bulbare presuppone l'assenza di una soluzione di continuo della parete oculare. L'energia che scaturisce dal trauma, pur non provocando ferite evidenti esternamente, può arrecare gravi danni all'integrità di altre strutture dell'occhio (ad esempio rotture coroideali) o cambiamenti nella sua forma (ad esempio una recessione dell'angolo irido-corneale).

"SOTTO I 25 ANNI IL TRAUMA OCULARE È LA PRIMA CAUSA DI CECITÀ"

La lacerazione lamellare si distingue dalla lacerazione vera e propria perché la ferita della parete oculare non è a tutto spessore. A sua volta la lacerazione vera e propria è distinta dalla rottura perché – nonostante siano entrambe ferite a tutto spessore – la prima è provocata da un oggetto tagliente, mentre la seconda da uno con superficie smussa. La diversa natura dell'oggetto contundente sottende due diversi meccanismi patogenetici. Nella lacerazione l'oggetto con superficie tagliente o a punta esercita un meccanismo destruente di *tipo fuori-dentro*, mentre nella rottura il meccanismo è opposto, di *tipo dentro-fuori*, perché all'interno dell'occhio è presente materiale liquido e geliforme incomprimibile (vitreo, umore acqueo) e l'impatto dell'og-



getto contundente con punta smussa provoca un improvviso aumento della pressione intraoculare (IOP). In tal modo la parete oculare cederà nel suo punto più debole, coincidente o meno con il punto dell'impatto; ad esempio, un trauma in un occhio precedentemente operato di cataratta potrebbe provocare con facilità lo scoppio a livello della vecchia incisione corneale, nonostante l'impatto sia avvenuto altrove.

"NEGLI USA CIRCA 2,4 MILIONI DI PERSONE L'ANNO SUBISCONO UN TRAUMA OCULARE"

Il trauma penetrante provoca una ferita d'ingresso in assenza di una ferita d'uscita. Teoricamente la ritenzione di un corpo estraneo costituirebbe un esempio di ferita penetrante, ma è classificato separatamente per le diverse implicazioni cliniche.

Nel trauma perforante sono presenti una ferita d'ingresso e una d'uscita, arrecate dallo stesso agente. Rimane, tuttavia, difficile inserire alcuni particolari traumi nella suddetta classificazione. Ad esempio un pallino sparato da un'arma da fuoco ritenuto nel vitreo è senza dubbio un corpo estraneo intraoculare; ma, nel contempo, essendo un oggetto smusso che ha provocato una ferita a tutto spessore, sarà presente una rottura. Il trauma sarà, dunque, classificabile come una rottura con ritenzione di corpo estraneo intraoculare.

FISIOPATOLOGIA DEL TRAUMA OCULARE

L'occhio costituisce un "sistema chiuso", nel quale le forze contusive dirette ed indirette, sotto forma di onde d'urto, si trasmettono a tutto l'organo, mentre le forze penetranti determinano una minore diffusione di energia con lesioni più isolate, ma spesso più gravi.

Quando l'energia del trauma si trasmette direttamente sul punto d'impatto, determinando in questa sede una ferita, si parla di "lesione da colpo". Nel caso in cui le caratte-

ristiche dell'oggetto contundente e la dinamica dell'evento traumatico non determinino la creazione di una soluzione di continuo, ma provochino una diffusione dell'energia cinetica all'interno del bulbo con prevalente interessamento della parte opposta al sito d'impatto, si parla di "lesione concussiva o da contraccolpo".

L'effetto meccanico-lesionale del trauma oculare dipende da una serie di fattori tra cui:

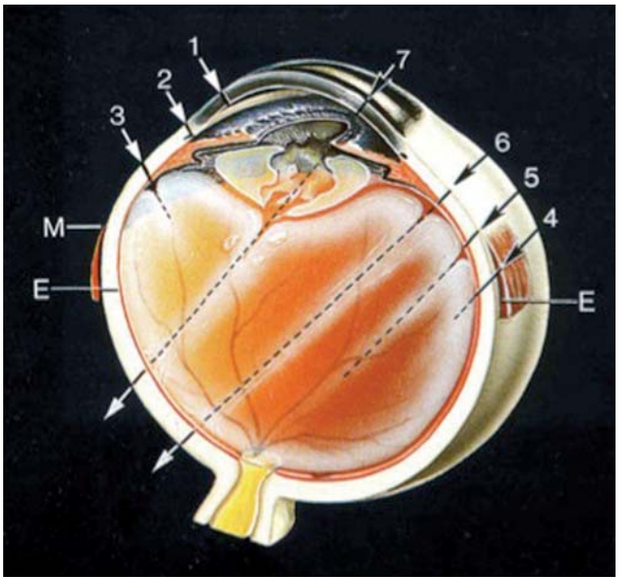
- densità del corpo contundente;
- dimensioni;
- margini (smussi o taglienti);
- superficie;
- velocità d'impatto;
- massa;
- effetto indentante sul bulbo oculare.

La velocità ha un effetto maggiore della densità nel determinare la quantità di energia cinetica posseduta da un corpo estraneo, nel momento in cui quest'ultimo colpisce il globo oculare. Oggetti contundenti con densità e velocità maggiore rilasciano più energia cinetica sul bulbo rispetto a oggetti con densità e velocità minori. La velocità elevata contribuisce però in misura maggiore all'effetto destruente rispetto all'elevata densità.

Altro importante fattore è la direzione del corpo estraneo ed il suo effetto indentante. Qualora la forza colpisca la superficie oculare formando un angolo di 90° con la tangente al globo in quel punto, la massima energia è trasmessa intraocularmente. Nel caso, invece, in cui la forza colpisca la superficie oculare formando un angolo minore di 90° con la tangente al globo in quel punto, solo il vettore perpendicolare alla tangente avrà un effetto massimo e l'energia trasmessa intraocularmente sarà minore.

Il trauma contusivo oculare è il risultato della redistribuzione dell'energia cinetica (Ec) d'impatto, con effetti su qualunque struttura dell'apparato visivo, dal segmento anteriore al segmento posteriore, fino al nervo ottico, alle vie ottiche e alla corteccia visiva occipitale. Nel trauma contusivo l'occhio subisce un violento cambiamento dimensionale, con un incremento del diametro equatoriale del bulbo e brusche trazioni sulla base del vitreo e sulla retina. Le forze idrauliche generate in sede intraoculare durante un trauma concussivo sono dirette posteriormente contro la lente e l'iride e, in periferia, contro l'angolo della camera anteriore. Le strutture che vengono coinvolte maggiormente in questo tipo di traumi sono quindi:

- sfintere pupillare;



Fattori prognostici delle ferite perforanti (Fonte: *Highlights of Ophthalmology*)[1]:

1) le ferite limitate alla cornea hanno la prognosi migliore, anche di quelle con interessamento corneosclerale limitato;

2) le ferite corneosclerali hanno un interessamento leggermente migliore di quelle sclerali.

3) le dimensioni della ferita condizionano la prognosi;

4) più posteriore è l'estensione della ferita peggiore è la prognosi;

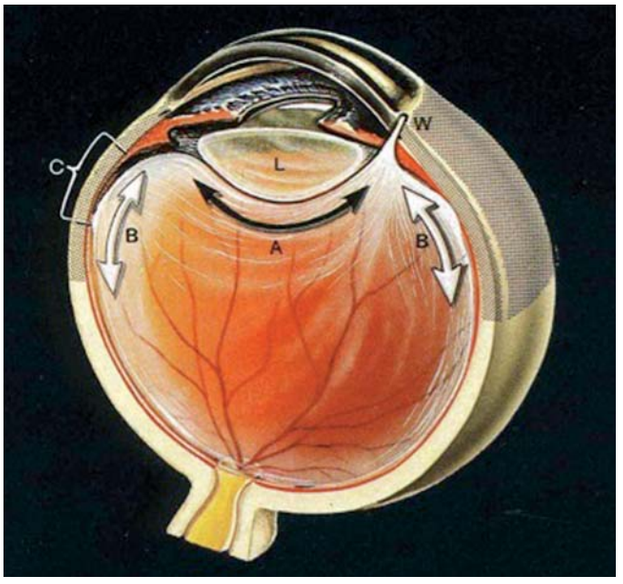
5) le ferite con coinvolgimento sclerale anteriori all'inserzione del muscolo retto hanno una prognosi migliore di quelle più posteriori;

6) le ferite che si estendono posteriormente all'equatore hanno una prognosi pessima;

7) le ferite con doppia perforazione hanno una prognosi peggiore di tutte le altre (sia nel caso del foro d'entrata sclerale che in quello corneale)

1 Nell'edizione italiana "Principi per una gestione di successo del trauma oculare", parte 1, Benjamin F. Boyd, co-editore Rosario Brancato, 1995.

"NEGLI STATI UNITI I TRAUMI OCULARI SONO LA PRINCIPALE CAUSA DI CECITÀ MONOCULARE"



La zona pericolosa del globo per le complicanze secondarie è quell'area compresa tra il limbus e l'equatore (Fonte Highlights of Ophthalmology)

- base dell'iride;
- corpo ciliare e sua inserzione;
- trabecolato;
- zonula del cristallino;
- interfaccia vitreo-retinica.

I punti che potrebbero andare incontro a rottura per il loro esiguo spessore sono:

1. il limbus a livello del trabecolato e della lamina cribrosa (0,8 mm);
2. la sclera a livello dell'inserzione dei muscoli retti (0,3 mm).

"OGNI ANNO 500.000 'ANNI DI VISTA' SONO PERDUTI A CAUSA DI INFORTUNI OCULARI"

Alcune caratteristiche patologiche precedenti al trauma possono aggravare in maniera determinante gli effetti lesivi di un trauma oculare. I più importanti di essi sono l'elevata miopia, per la presenza di un eventuale stafiloma postico che renderebbe la sclera assai sottile e debole, le distrofie e le degenerazioni corneali, ectasie (corneali e sclerali), il glaucoma, per un'anomala anatomia dell'angolo irido-corneale e del trabecolato, pregressi interventi di chirurgia oculare quali cataratta, trapianto di cornea, interventi filtranti, cheratotomia radiale e chirurgia refrattiva, per la costituzione di multipli punti di debolezza nella cornea e, infine, malattie sistemiche quali ipertensione arteriosa, diabete e connettivopatie.

FATTORI PROGNOSTICI NEI TRAUMI A BULBO APERTO

I traumi che provocano l'interruzione della parete bulbare, siano essi penetranti o perforanti o solo corpi estranei, hanno una prognosi peggiore rispetto ai traumi a bulbo chiuso. Il motivo principale di tale differenza è per lo più legato all'elevato rischio d'infezione, tipico dei traumi a bulbo aperto. La necessità di una valutazione del rischio d'infezione è la ragione che spiega l'importanza di un'anamnesi attenta ed esaustiva.

Una dettagliata raccolta d'informazioni aiuta, in primo luogo, a stabilire la probabilità della presenza di corpi estranei all'interno del bulbo. L'individuazione e, se possibile, la rimozione di questi ultimi è essenziale per ridurre il rischio d'infezione. Le ferite che occorrono nei lavoratori del settore agricolo hanno un'elevata incidenza di infezioni.

Il secondo grave problema legato alla presenza di corpi estranei intrabulbari sono le metallosi acute. Un corpo estraneo contenente rame può provocare un acuto danno tossico ed una pessima prognosi. La tossicità retinica da rame si manifesta con un quadro clinico simile a quello di un'endoftalmite [8]. Una siderosi intraoculare può essere, invece, provocata da corpi estranei in ferro.

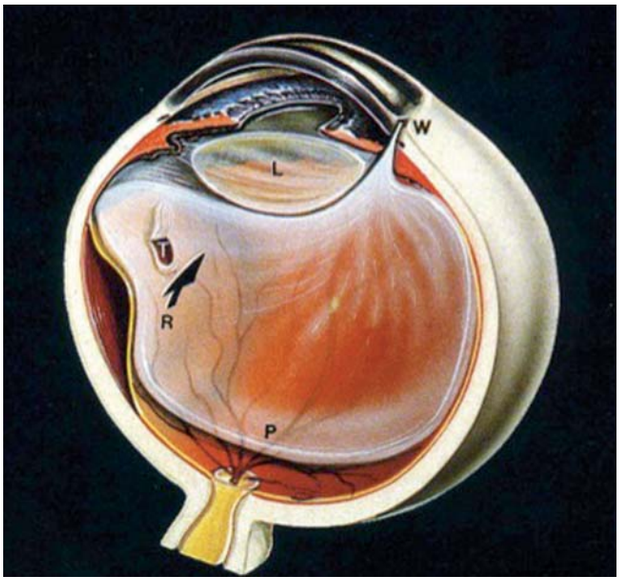
I problemi maggiori a lungo termine cui può andare incontro un occhio che ha subito un trauma perforante sono il distacco di retina post-traumatico e la vitreoretinopatia proliferativa post-traumatica. È anche per questo motivo che un trauma perforante necessita di un trattamento chirurgico eseguito da mani esperte. Non ci sono regole precise da seguire, come in un intervento di cataratta, ma occorre essere estremamente flessibili e pronti a far fronte a diversi tipi di situazione. In linea di massima è possibile affermare che oggi si tiene una linea nettamente più conservativa rispetto al passato, evitando di enucleare occhi che potrebbero avere un seppur

minimo recupero funzionale. "Se un occhio è aperto deve essere chiuso" (Prof. Klaus Heimann, *Highlights of Ophthalmology*, 1995). La sutura della ferita deve essere eseguita al microscopio, dal momento che l'estensione della stessa gioca un ruolo importante nella prognosi [12].

Nei traumi perforanti, sede ed estensione possiedono grandi implicazioni prognostiche. Le ferite limitate alla cornea hanno prognosi migliori anche di quelle con interessamento corneo sclerale limitato. Queste ultime, a loro volta, hanno una prognosi lievemente migliore delle ferite sclerali. Le dimensioni della ferita condizionano la prognosi, così come la sede. Più posteriore è l'estensione della ferita peggiore sarà la prognosi. Le ferite con coinvolgimento sclerale anteriore all'inserzione del muscolo retto hanno miglior prognosi rispetto a quelle più posteriori o che si estendono posteriormente all'equatore. Queste ultime hanno una prognosi pessima. Le ferite perforanti hanno una prognosi peggiore di quelle penetranti, indipendentemente dalla sede sclerale o corneale del foro d'entrata.

L'area compresa tra il limbus e l'equatore è detta "zona pericolosa" a causa dell'alta incidenza di complicanze secondarie dopo traumi perforanti. Dopo un trauma occorso in questa zona ha luogo una proliferazione fibrovascolare che coinvolge la base del vitreo e la *pars plana*. Si viene a creare una membrana ciclitica di tessuto fibrovascolare con sede post-lenticolare cha appare all'esame biomicroscopico come un velo dietro alla capsula posteriore. I processi ciliari subiscono una considerevole trazione. Contestualmente, nella periferia retinica, vi è una proliferazione di materiale cellulare, la cui contrazione causa trazioni tangenziali sulla retina periferica. Il risultato di tale processo patogenetico è un distacco di retina regmatogeno, distante circa 180° dalla sede della ferita.

Un concetto di fondamentale importanza che giunge dall'analisi dei dati INAIL è che, nonostante l'elevatissima frequenza con cui l'occhio sia colpito da traumi (al terzo posto



La "zona pericolosa" del globo per le complicanze secondarie è quell'area compresa tra il limbus e l'equatore (Fonte: Highlights of Ophthalmology)

dopo mani e piedi), il trauma oculare arreca con minore frequenza lesioni gravi e tendenti ad esiti permanenti. Tale considerazione è stata estrapolata dalla valutazione del periodo di invalidità temporanea e dal numero di casi con forme di invalidità permanente. Tuttavia, qualora si verificassero esiti permanenti il grado di invalidità arrecato da un trauma oculare sarebbe maggiore rispetto a quello di traumi occorsi in molte altre sedi anatomiche.

"I MASCHI ADULTI CORRONO UN RISCHIO PIÙ ALTO D'INFORTUNIO OCULARE"

EPIDEMIOLOGIA DELLA TRAUMATOLOGIA OCULARE

Gli aspetti epidemiologici della traumatologia oculare sono molteplici. L'importanza di questi aspetti ha spinto alla creazione, negli USA, di un registro mondiale degli infortuni oculari, il WEIR (*World Eye Injury Registry*). Le stime più precise riguardanti l'impatto generale dei traumi oculari sulla popolazione provengono da alcuni Paesi industrializzati e solo da pochi Paesi in via di sviluppo. La considerazione che ne segue è che se, da una parte, gli Stati ad economia più avanzata hanno un livello di rischio più elevato proprio per il maggiore impiego di forza lavoro nel settore secondario, vale a dire nel-

Fondo oculare in seguito a trauma

l'industria, dall'altra in questi Paesi dovrebbe, teoricamente, essere presente una maggiore sensibilizzazione verso l'adozione di dispositivi di protezione che, al contrario – come vedremo –, vengono utilizzati da una piccola minoranza di lavoratori. Negli USA, ogni anno, circa 2,4 milioni di persone vanno incontro a un trauma oculare. Di questi un numero variabile tra 40.000 ed un milione, a seconda degli studi che si considerano, avrà un deficit visivo permanente ed il 75% di questi ultimi diventeranno monocoli a causa del trauma. Se si prende in esame il numero di pazienti che richiede l'ospedalizzazione il numero varia da 8 a 57 ogni 100.000 [6;7]. La differenza tra i diversi studi è data con ogni probabilità dal diverso disegno dei lavori e dalla loro scarsa durata nel tempo. Uno studio di popolazione della durata di 5 anni pubblicato su *Ophthalmology* nel 2000, il *Beaver Dam Eye Study* [13] riporta un una prevalenza del 19,8% e un'incidenza media annuale di 3,1 ogni 100.000 abitanti. Un successivo studio, sempre statunitense, portato avanti dal 1992 al 2001 – *Trends in Eye Injury in the United States* –, ha registrato un importante declino dell'incidenza dei traumi oculari, riscontrando un *range* tra 8,2 e 13 ogni 100.000 abitanti/anno. Un altro lavoro condotto in Australia da Raymond, Favilla *et al.* ha rilevato un'incidenza di 15,2 traumi oculari ogni 100.000 nelle aree urbane e di 11,8 ogni 100.000/anno nelle aree rurali, mentre in Spagna Larque-Daza e Peralta-Calvo *et al.* [9] hanno riscontrato un'incidenza pari a 6,77 per 100.000 all'anno.

"Nelle donne un trauma oculare su due avviene in casa"

Sempre negli USA i traumi oculari rappresentano la principale causa di cecità monoculare e la seconda causa più comune di deficit visivo dopo la cataratta. Un parametro innovativo, adottato negli Stati Uniti per quantificare la dimensione sociale del problema, è il numero di anni di vista perduti a causa di traumi oculari. Lo USEIR (*United States Eye Injury Registry*) ha stimato che ogni anno 500.000 "anni di vista" siano perduti a causa di infortuni agli occhi e il trauma costituisce la prima causa di ospedalizzazione per cause oftalmologiche. Un così elevato numero di anni di vista perduti documenta la giovane età delle vittime di questo tipo d'infortuni.

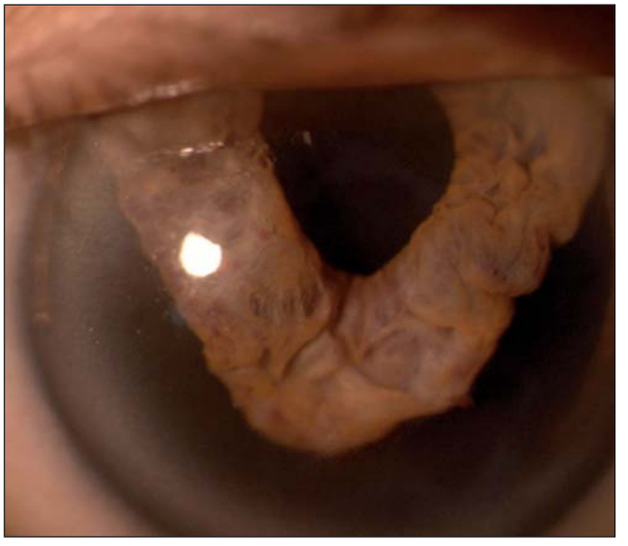
Molto interessanti sono i dati che provengono dal Dipartimento della Difesa degli USA, pubblicati sull'*American Journal of Preventive Medicine* del gennaio 2010 [5]. Questo studio epidemiologico si è presentato come il primo, fondamentale passo della descrizione di un importante problema di sanità pubblica. Sono stati registrati tutti i casi di trauma oculare occorsi in uomini e donne in servizio attivo presso il Dipartimento della Difesa dal 1996 al 2005. Ciò che ne è emerso è che le donne hanno avuto un maggior tasso di infortuni oculari rispetto ai colleghi uomini; le differenze nell'incidenza tra i diversi gruppi di età sono risultate essere pressoché nulle, con un minimo al di sotto dei 20 anni di età ed un massimo al di sopra dei 40; l'abrasione corneale ha rappresentato la diagnosi più comune nel 2005 e i colpi d'arma da fuoco sono stati la causa più frequente, seguiti dal combattimento , dal trasporto via terra e, in ultimo, dalla pratica sportiva.

Lo studio condotto da Kwong-Weng

Soong *et al.* nel 2008 [4] presso la University of Malaya Medical Centre in Malesia è uno dei più recenti in merito all'epidemiologia dei traumi oculari. Si tratta di uno studio prospettico che ha preso in considerazione le visite effettuate per trauma in tutto il 2008. È stato rilevato che i maschi adulti risultano il gruppo di popolazione con rischio più alto di andare incontro ad infortunio oculare a causa del tipo di lavoro svolto. L'età media riscontrata è di 31,5 anni. Entrambi questi dati appaiono in piena continuità con gli altri studi sull'argomento. Altro aspetto indagato è stato la diversa distribuzione razziale del campione. Gli autori hanno rilevato come la distribuzione degli eventi traumatici tra le diverse razze rifletta in maniera quasi sovrapponibile la distribuzione delle diverse etnie nella classe operaia della Malesia. Importante anche la considerazione fatta dagli autori che rilevano una maggiore incidenza di traumi negli strati della popolazione con più basso livello di scolarità a causa di una minore conoscenza delle norme di utilizzo dei dispositivi di protezione. Il trauma sul posto di lavoro si colloca al primo posto, con una frequenza del 43,6%, seguito dagli incidenti stradali (23,1%), domestici (17,7%), aggressione (10,3%) e sport (3,1%). La cornea (43,6%), la congiuntiva (39,5%) e la palpebra (20,4%) sono risultate essere le sedi anatomiche maggiormente colpite. Il dato in assoluto più sconcertante è che nel 93,3% dei casi la vittima dell'infortunio non aveva in dotazione alcun dispositivo di protezione, mentre nel 4,2 % lo aveva, ma non lo ha utilizzato [10].

È tuttavia interessante evidenziare, come fatto da Luo e Gardiner del Massachussets Eye and Ear Infirmary in un recentissimo lavoro pubblicato su *Ophthalmology* [1] che, nonostante i corpi estranei corneali di natura metallica siano i reperti di più frequente riscontro nei traumi accaduti in ambiente lavorativo, il contestuale ritrovamento di corpi estranei intraoculari costituisce evenienza assai rara (0,007%).

Nello studio di Gupta et al., pubblicato

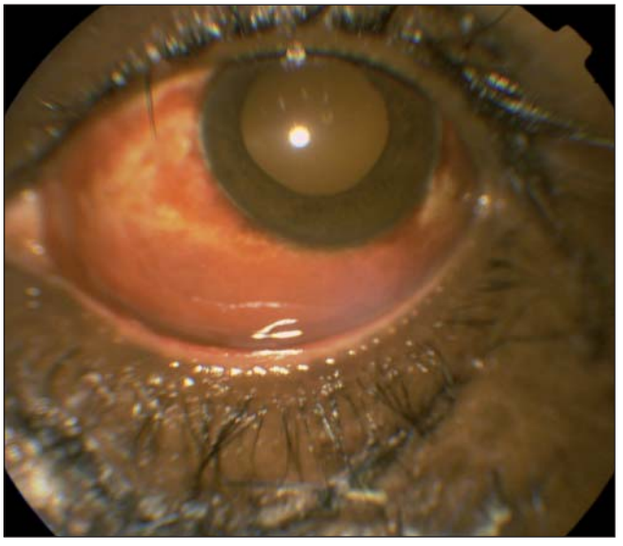


Dialisi iridea per trauma con elastico per pacchi

sullo *European Journal of Ophthalmology* [2], vengono prese in considerazione la presentazione clinica e l'acuità visiva finale di tutti i pazienti recatisi presso il pronto soccorso oculistico del Jawaharlal Institute di Pondicherry, India, divisi in due gruppi: adulti di età superiore a 15 anni e bambini di età superiore a 30 mesi. Ciò che ne è emerso è una sostanziale corrispondenza tra l'*outcome* visivo alla dimissione tra i due gruppi, nonostante la presentazione clinica degli adulti – in termini di acuità visiva, prolasso di vitreo, deficit del riflesso foto-motore ed incidenza di endoftalmite – fosse stata nettamene peggiore. L'ambiente domestico e quello lavorativo sono risultati ancora una volta gli scenari più frequenti per i traumi oculari nei bambini e negli adulti rispettivamente.

"Il 90% di tutti gli infortuni oculari sono prevenibili"

Uno studio retrospettivo pubblicato nel 2008 su *BMC Ophthalmology* da parte di Cillino R, Casuccio A et al. [11] del Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Palermo, rappresenta un valido contributo all'inquadramento della situazione italiana. Il campione è costituito da tutti i casi di trauma oculare rilevati in maniera retrospettiva nell'arco di 5 anni. Di 298 traumi, 146 sono a globo aperto. 152 a globo chiuso. Il 16,8% presenta un corpo estraneo intraoculare. L'incidenza annuale è pari al 4,9 per 100.000 abitanti e la grande maggioranza (84,6%) delle



Forte arrossamento oculare in seguito a trauma

vittime è di sesso maschile con età media pari a 33 anni. La causa dell'infortunio differisce grandemente in relazione al sesso e all'ambiente urbano o rurale. Le occasioni più frequenti negli uomini sono tipicamente legate allo svolgimento di attività all'aperto (30,9%) , attività lavorativa manuale (25,4%) o sportiva (17,5%). Per quanto riguarda le donne, gli incidenti domestici si collocano al primo posto (52,2%).

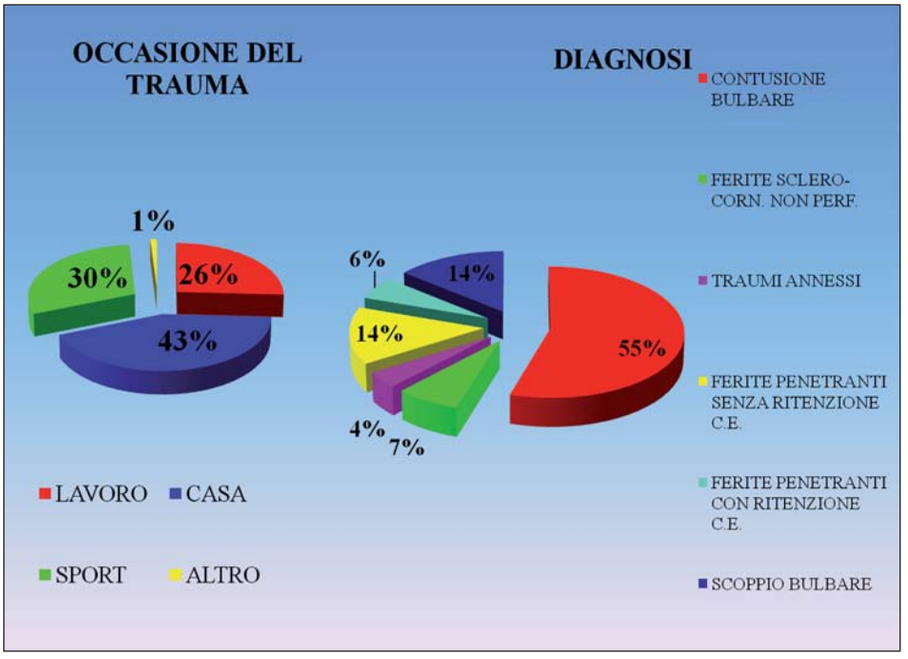
Aree urbane e rurali si differenziano per la maggiore frequenza, rispettivamente, di traumi oculari durante incidenti stradali e traumi oculari sul posto di lavoro associati a corpi estranei intraoculari. Nel 48,3% dei pazienti è stata misurata un'acuità visiva finale pari a 5/10 o superiore, tra 1/10 e 5/10 nel 30,2% e inferiore ad 1/10 nel 15,5%. Nel 6% dei casi l'esito è stato l'assenza di percezione della luce. Un dato importante è la correlazione statisticamente significativa tra il visus iniziale e quello finale: l'86,6% dei pazienti che si erano presentati con acuità visiva pari a "motu manu" o migliore ha raggiunto un visus pari o superiore ad 1/10.

Le possibilità preventive che derivano dalla conoscenza e divulgazione di dati tratti dalla letteratura in merito sono reali, soprattutto se si pensa che, secondo le stime del WEIR, il 90% di tutti gli infortuni oculari sono prevenibili.

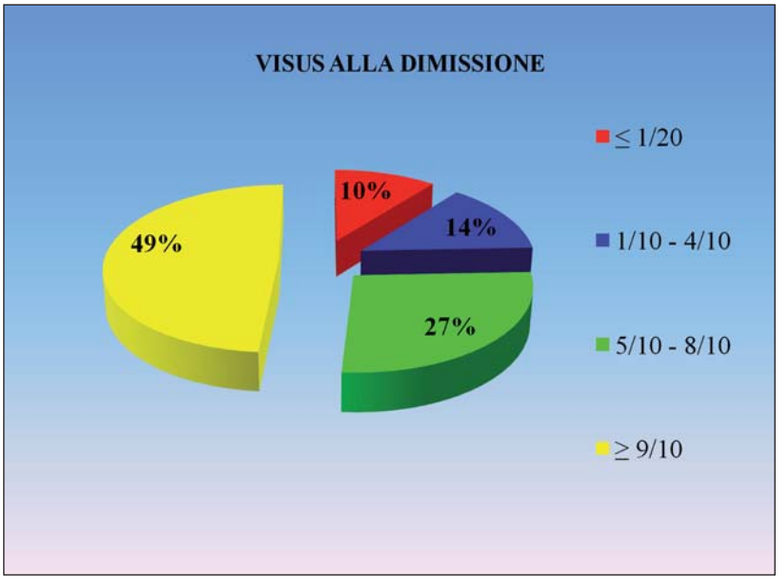
"In Italia si verifica un infortunio oculare ogni 10 minuti (dati INAIL)"

LA SITUAZIONE IN ITALIA: I NOSTRI DATI

Nuove informazioni sulla dimensione del problema sul nostro territorio vengono fornite dai dati riguardanti l'attività del Pronto Soccorso Oculistico del Policlinico universitario Umberto I di Roma. Il periodo preso in considerazione va dal 1 gennaio 2009 al 30 giugno 2010. Il totale degli accessi al Pronto Soccorso è pari a 44.278, con una media giornaliera di 81,1. Il 35,3% del totale delle visite d'emergenza è dovuto a traumi. Di questi la grande maggioranza (99%) è rappresentato da microtraumi, il rimanente 1% da macrotraumi. Tra i microtraumi i più frequenti sono corpi estranei corneali (14,2%), abrasioni corneali (13,4%), corpi estranei congiuntivale (4,2%), ustione chimica della cornea (1,58%), mentre agli ultimi posti si trovano fotocheratiti (0,86%) e ustioni corneali (0,01%). Tra i macrotraumi sono riscontrati più di frequente emorragie palpebrali ed ecchimosi congiuntivali, contusioni del globo oculare, ferite penetranti dell'orbita, emorragie orbitarie e retinopatie solari. Per quanto riguarda la distribuzione di frequenza dei traumi in base al sesso risulta evidente, in linea con tutti i maggiori studi presenti in letteratura, che il sesso maschile è colpito da 2 a 3 volte più del sesso femminile, a seconda dei diversi tipi di trauma considerati. In particolare nella nostra casistica il sesso maschile è vittima del trauma oculare nel 79% dei casi. Da una parziale analisi dei dati inerenti i ricoverati presso la II Divisione del Dipartimento di Scienze Oftalmologiche dell'Università "Sapienza" di Roma nel biennio 2009-2010, su un totale di 649 ricoveri, il 19% (n=157) è avvenuto per traumi. Le caratteristiche di questo campione sono tipiche delle vittime di traumi oculari di tutto il mondo. Il 75% è di sesso maschile, il 73% è in piena età lavorativa (21-65 anni), mentre il 17% ha tra gli 11 e i 20 anni, il 9% tra 0 e 10 anni e solo l'1% al di sopra dei 65. Per quanto riguarda l'occasione del trauma oculare è possibile affermare, dall'analisi dei nostri dati,



che gli incidenti domestici, sul lavoro e gli infortuni sportivi coprono il 99% di tutti i ricoveri per trauma, rispettivamente con il 43%, 26% e 30%. La diagnosi che è stata formulata al momento del ricovero è, in più della metà dei casi, quella di contusione bulbare (55%). È importante segnalare a tal proposito, che le diagnosi cui ci si riferisce sono quelle effettuate dall'oculista al momento dell'ingresso in reparto e che pertanto, come nel caso della suddetta contusione bulbare, possono risultare piuttosto generiche e non ancora confermate dagli appropriati esami diagnostici strumentali. Ferite penetranti senza ritenzione di corpo estraneo e scoppi bulbari costituiscono parimenti la causa nel 14 % dei casi. Nel 7% il motivo del ricovero è riferibile a ferite sclero-corneali non perforanti , mentre nel 6% a ferite penetranti con ritenzione di corpo estraneo. Un aspetto di grande attualità è quello dell'incremento negli ultimi anni del numero di accessi di pazienti sranieri al Pronto Soccorso Oculistico e nei reparti di degenza, molto spesso colpiti da infortuni oculari sul posto di lavoro perché privi degli indispensabili presidi di protezione. L'edilizia ed il lavoro agricolo sono tra i settori maggiormente colpiti da questo tipo di fenomeno, su cui sarebbe doverosa una più concreta focalizzazione dell'attenzione da parte delle istituzioni. Il 22% dei ricoveri nella nostra degenza è dato da pazienti stranieri, quasi sempre per trauma. Più rassicurante sembra essere il dato prognostico, riferibile al visus alla dimissione. Il 49% dei soggetti è dimesso con un'acutezza visiva pari o superiore a 9/10, il 27% tra i 5/10 e gli 8/10, il 14% tra 1/10 e 4/10 e, infine, il 10% è dimesso con visus inferiore a 1/20.



Grande significato epidemiologico, specie alla luce di quanto detto a proposito della situazione attuale, è uno studio svolto nel 1997 dal primo autore di questo articolo, in collaborazione con l'INAIL, dal titolo ***"Work-related accidents of ophthalmologic interest in Italy" (Ophthalmologica. 1997;211(4):251-5.)*** [3]. L'INAIL si occupa di ogni infortunio la cui prognosi sia superiore a 3

giorni. Su ognuno di questi infortuni è aperta una pratica che verte su tutta l'evoluzione clinica dell'evento sino alla definizione e quantificazione di eventuali esiti permanenti. In Italia si verifica, secondo le stime INAIL, un infortunio oculare ogni 10 minuti. Ogni giorno ci sono circa 140 casi di trauma oculare e 4 di questi vanno incontro a conseguenze permanenti. Un lavoratore su 300 (0,37%) va incontro ad un trauma oculare ogni anno.

Gli aspetti più importanti che i numeri INAIL sottolineano sono i seguenti:

1) L'infortunio oculare si presenta con una frequenza molto elevata; risulta la terza sede anatomica più colpita dopo mano e piede;

2) Attraverso la valutazione della durata del periodo di invalidità temporanea ed il numero di casi che esitano in invalidità permanente, è possibile affermare che l'infortunio oculare non possiede, rispetto ad altre sedi anatomiche, una frequente evoluzione verso danni permanenti;

3) Qualora dal trauma oculare originassero lesioni senza possibilità di *restitutio ad integrum*, il grado di invalidità arrecato, rispetto a quello di altre parti anatomiche, è maggiore.

Il motivo per il quale i danni permanenti oculari causano un maggior decremento della funzionalità dell'organo è legato alla presenza nell'occhio di delicate strutture diottriche avascolari nonché tessuti nervosi fragili e vulnerabili.

In conclusione è possibile affermare che, anche nel campo della traumatologia oculare la strada della prevenzione, accanto al continuo miglioramento delle tecniche chirurgiche, è l'unica percorribile e, senza, dubbio la più proficua.

Bibliografia

1. Luo, Gardiner. The incidence of intraocular foreign bodies and other intraocular findings in patients with corneal metal foreign bodies, Ophthalmology. 2010 Nov;117(11):2218-21)

2. Gupta et al. European Journal of Ophthalmology 2010 May-Jun;20(3):590-5. Comparison of the clinical presentation and visual outcome in open globe injuries in adults and children over 30 months.

3. F. Cruciani, INAIL. Work-related accidents of ophthalmologic interest in Italy (Ophthalmologica. 1997;211(4):251-5.)

4. Ocular trauma injuries: a 1-year surveillance study in the University of Malaya Medical Centre, Malaysia. 2008 Terrence Kwong-Weng Soong & Alan Koh & Visvaraja Subrayan & Angela Voon Pei Loo; Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol DOI 10.1007/s00417-010-1444-4

5. Eye Injury Surveillance in the U.S. Department of Defense, 1996 –2005 David Hilber, OD, MBA, FAAO, Timothy A. Mitchener, DMD, MPH, James Stout, OD, Brian Hatch, OD, MBA, FAAO, Michelle Canham-Chervak, PhD, MPH; Am J Prev Med 2010;38(1S):S78 –S85

6. Characteristics and Outcomes of Work-Related Open Globe Injuries , JUSTIN M. KANOFF, ANGELA V. TURALBA, MICHAEL T. ANDREOLI, AND CHRISTOPHER M. ANDREOLI; Am J Ophthalmol 2010;150:265–269.

7. Hospital-admitted eye injury in Victoria, Australia; Simon Raymond MPH,1 Mark Jenkins PhD,1 Ian Favilla FRANZCO and Dylan Rajeswaran MBBS(Hons), Clinical and Experimental Ophthalmology 2010; 38: 566–571

8. Endophthalmitis following open globe injury; Y Zhang, M N Zhang, C H Jiang, Y Yao, K Zhang; Br J Ophthalmol 2010;94:111–114.

9. Epidemiology of open-globe trauma in the southeast of Spain Ana Belen Larque-Daza, Jesus Peralta-Calvo, Jesus Lopez-Andrade; Eur J Ophthalmol (2010; :3) 578-583

10. Eye injuries in rural Victoria, Australia; Simon Raymond MPH,1 Ian Favilla FRANZCO, Anh Nguyen MBBS(Hons),3 Mark Jenkins PhD and Greg Mason FRACS; Clinical and Experimental Ophthalmology 2009; 37: 698–702

11. A five-year retrospective study of the epidemiological characteristics and visual outcomes of patients hospitalized for ocular trauma in a Mediterranean area; Salvatore Cillino, Alessandra Casuccio, Francesco Di Pace, Francesco Pillitteri and GiovanniCillino; BMC Ophthalmology 2008, 8:6Accepted: 22 April 2008

12. Epidemiology and prevention of sports- related eye injuries; Pam Pieper, PhD, ARNP, PNP-BC, Jacksonville, FL; J Emerg Nurs 2010;36:359-5.

13. Beaver Dam Eye Study, Ophthalmology, 2000

Un chip sottoretinico contro la cecità

Per la prima volta un occhio bionico da 1500 pixel è stato impiantato in malati di retinite pigmentosa e coroideremia. Tre pazienti su dieci ora possono leggere singole lettere e combinarle in parole

LAVORO SCIENTIFICO*

Eberhart Zrenner[a,h], Karl Ulrich Bartz-Schmidt[a], Heval Benav[a], Dorothea Besch[a], Anna Bruckmann[a], Veit-Peter Gabel[b], Florian Gekeler[a], Udo Greppmaier[c], Alex Harscher[c], Steffen Kibbel[c], Johannes Koch[a], Akos Kusnyerik[a,d], Tobias Peters[e], Katarina Stingl[a], Helmut Sachs[f], Alfred Stett[g], Peter Szurman[a], Barbara Wilhelm[e], Robert Wilke[a]

[a]Centre for Ophthalmology, University of Tübingen, Schleichstr. 12, 72076 Tübingen, Germany
[b]Eye Clinic, University of Regensburg, Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93053 Regensburg, Germany
[c]Retina Implant AG, Gerhard-Kindler-Str. 8, 72770 Reutlingen, Germany
[d]Department of Ophthalmology, Semmelweis University, Tomo u. 25-29, 1083 Budapest, Hungary
[e]Steinbeis Transfer Centre Eyetrial at the Centre for Ophthalmology, Schleichstr. 12-16, 72076 Tübingen, Germany
[f]Klinikum Friedrichstadt, Friedrichstr. 41, 01067 Dresden, Germany
[g]NMI Natural and Medical Sciences Institute at the University of Tübingen, Markwiesenstr. 55, 72770 Reutlingen, Germany
[h]Author for correspondence (ezrenner@uni-tuebingen.de)

Abstract. *Un microchip sensibile alla luce, alimentato esternamente, è stato impiantato chirurgicamente sotto la retina vicino alla regione maculare di volontari divenuti ciechi a causa di distrofie retiniche ereditarie. L'impianto contiene una griglia di 1500 microfotodiodi attivi ('chip'), ognuno dei quali ha il proprio amplificatore e un elettrodo per la stimolazione locale. Nella parte superiore dell'impianto un altro gruppo di 16 elettrodi connessi tra loro consente la stimolazione diretta, indipendente dalla luce, per testare l'interfaccia neurone-elettrodo. Naturalmente le scene vengono proiettate, attraverso il cristallino dell'occhio, sul chip posto sotto la retina trasparente. Il chip genera un'immagine corrispondente di 38x40 pixel[1], ognuno dei quali rilascia impulsi elettrici tanto più stimolanti quanto più è intensa la luce. Di conseguenza tre persone prima cieche hanno potuto individuare oggetti chiari, posti su un tavolo scuro, e due di esse sono riuscite a discernere righe parallele[2]. Uno di questi pazienti è riuscito*

***** Proceedings of the Royal Society: "Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words", Eberhart Zrenner **et al.**, Proc. R. Soc. B, **published online** 3 November 2010 (**doi: 10. 1098/rspb.2010.1747**). Questo articolo è ad accesso libero ed è distribuito in inglese con la licenza Creative Commons, il che permette un suo uso e una distribuzione illimitati, una riproduzione con qualunque mezzo, ammesso che gli autori e la fonte originale siano citati.

1 Punti da cui è composta l'immagine *(ndt)*.

2 Bande alternate in bianco e nero tipo quelle della figura 3b *(ndt)*.

a nominare e a descrivere correttamente oggetti, come una forchetta o un coltello posti su un tavolo, figure geometriche, diversi tipi di frutta, ed è stato capace di discernere una scala di grigi con [differenze di] contrasto solo del 15 per cento. Dopo molti anni di cecità ha recuperato, senza un periodo di training, le funzioni visive che gli permettono di localizzare e di avvicinarsi liberamente alle persone presenti in una stanza e di leggere grandi lettere che compongono parole intere. Questi risultati dimostrano, per la prima volta, che una griglia di microelettrodi retinici composta da 1500 fotodiodi può generare, in individui precedentemente ciechi, una percezione visiva dettagliata e dotata di senso.

***Parole chiave**: neuroprotesi subretiniche, impianto retinico, retinite pigmentosa, cecità, visione artificiale, visione bionica.*

Introduzione

La retinite pigmentosa (RP) e la degenerazione maculare correlata all'età sono malattie che colpiscono soprattutto i fotorecettori della retina e causano una perdita progressiva della vista, causando infine cecità in oltre 15 milioni di persone nel mondo [1]. Sebbene la cecità dovuta alla degenerazione dei fotorecettori resti attualmente incurabile, le cellule nervose della retina interna possono continuare a funzionare per molti anni, nonostante la riorganizzazione neuronale [2]. Mentre la terapia genica e l'applicazione di fattori neuroprotettivi possono aiutare a mantenere la visione entro i primi stadi degenerativi, la sopravvivenza della retina interna ha spinto noi [3] e altri ricercatori [4-11] a tentare un parziale ripristino della funzione visiva sfruttando la stimolazione elettrica del *network* retinico rimanente.

In questo campo sono stati adottati due approcci del tutto differenti: (i) un impianto epiretinico in cui le griglie di elettrodi si interfacciano con le cellule ganglionali retiniche, che formano un percorso di output [6-7, 11-13]; (ii) un impianto di un microchip collocato sotto la retina trasparente per sostituire i fotorecettori degenerati. L'ultimo tipo di microchip capta la luce e genera i segnali di stimolo in molti punti simultaneamente, che corrispondono ai pixel, attraverso una griglia di microfotodiodi (MPDAs; [3-14]). Mentre il primo approccio richiede tipicamente [il rilevamento di] un'immagine esteriormente alla retina e l'elaborazione dei dati ottenuti con la sua analisi, il secondo cerca di sopperire alla funzione dei fotorecettori degenerati traducendo direttamente, punto per punto, la luce che costituisce l'immagine retinica in piccole correnti, [la cui intensità] è proporzionale allo stimolo luminoso. Il nostro è l'unico approccio in cui l'insieme fotodiodo-amplificatore-elettrodo è contenuto in un singolo pixel dell'MPDA, in modo tale che ciascun elettrodo mandi uno stimolo elettrico ai neuroni sopravvissuti e vicini, rispecchiando così il segnale visivo che normalmente verrebbe ricevuto attraverso il corrispondente fotorecettore degenerato.

Sulla base delle misurazioni *in vivo* [15] e degli studi condotti sugli animali [16] il nostro gruppo ha sviluppato un impianto elettronico sottoretinico, che rispetta pienamente la biocompatibilità, la biostabilità e la fattibilità chirurgica attraverso una tecnica transcoroideale [17], con una soglia di stimolazione sicura, garantendo un'ampia gamma di stimoli e limiti della risoluzione spaziale *in vitro* [19]. Questo articolo descrive i risultati di uno studio clinico pilota, dimostrando che la serie di elettrodi multipli impiantanti sotto la retina ripristina la funzione visiva in modo sufficiente per riconoscere gli oggetti e localizzarli, consentendo di espletare le attività visive essenziali della vita quotidiana. I risultati di questo studio pilota offrono solide prove del fatto che le funzioni visive di pazienti, divenuti ciechi a causa di una distrofia retinica ereditaria, possono, in linea di principio, essere ripristinate in misura sufficiente per gli usi della vita quotidiana.

L'impianto subretinico

Come mostrato nella figura *1a*, la parte

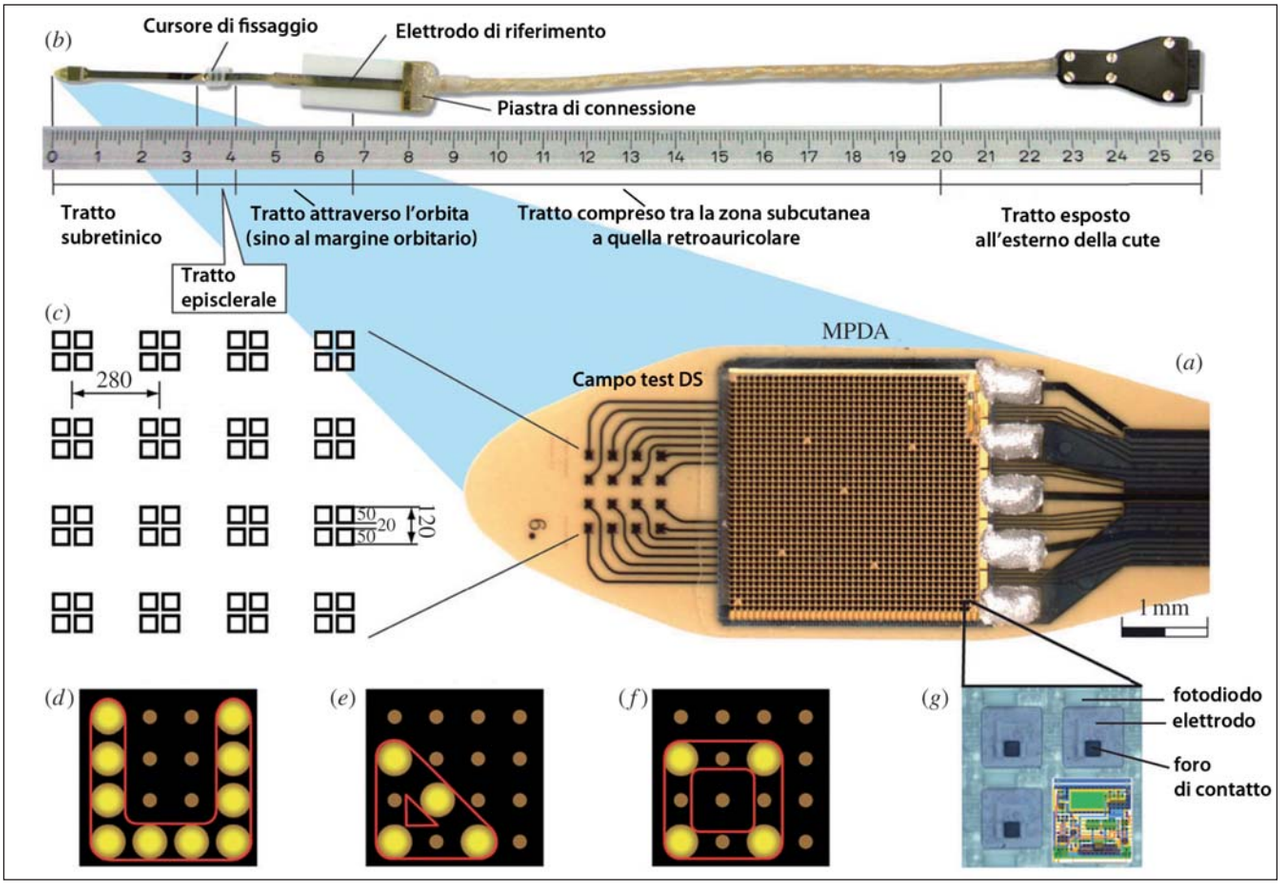


Figura 1. Impianto subretinico. (a) La griglia di microfotodiodi (MPDA) è un chip CMOS fotosensibile 3,0 x 3,1 mm, con 1500 elementi che generano altrettanti pixel su una pellicola di *polyimide* spessa 20 µm, su cui è presente un campo test addizionale di 16 elettrodi per la stimolazione elettrica diretta (campo test DS). (b) La pellicola è collocata approssimativamente a 25 mm dall'estremità [dell'impianto subretinico], in corrispondenza dell'equatore del bulbo oculare, ed è attaccata alla sclera attraverso un piccolo cursore che passa attraverso l'orbita, arrivando a un cavo subcutaneo in silicone collegato, attraverso uno spinotto, a un'unità di controllo dell'alimentazione collocata dietro all'orecchio. (c) L'ingrandimento della griglia di elettrodi DS mostra i 16 elettrodi quadrupli e le loro dimensioni. (d) La stimolazione delle immagini attraverso la griglia DS (lettera 'U' nell'esempio). (e,f) Passaggio da un triangolo a un quadrato mediante spostamento della stimolazione di un singolo elettrodo. (g) Ingrandimento di quattro dei 1500 elementi ('pixel'); si notano i fotodiodi rettangolari sopra ogni elettrodo quadrato e il loro foro di contatto che li connette al circuito di amplificazione (sovrapposto allo schema).

superiore dell'impianto è composta da un MPDA (una griglia di microfotodiodi, *ndt*), con 1500 singoli elementi fotosensibili e un campo test per la stimolazione diretta (DS), costituito da 4x4 elettrodi per la stimolazione elettrica indipendente dalla luce. Entrambi sono posizionati su una pellicola di *polyimide* (figura 1b, in fondo a sinistra). Per i dettagli sull'unità di controllo che eroga energia e i segnali di controllo wireless, vedi le figure 2a,d […].

Pazienti

I pazienti (due uomini e una donna, rispettivamente di 40, 44 e 38 anni d'età) erano ciechi a causa di una degenerazione retinica ereditaria (i pazienti 1 e 2 per la retinite pigmentosa; il paziente 3 per la coroideremia), ma precedentemente avevano una buona visione centrale. L'insorgenza della malattia è avvenuta, nel paziente 2, all'età di 16 anni, mentre nei pazienti 1 e 3 all'età di 6 anni. Avevano perso la loro capacità di leggere almeno cinque

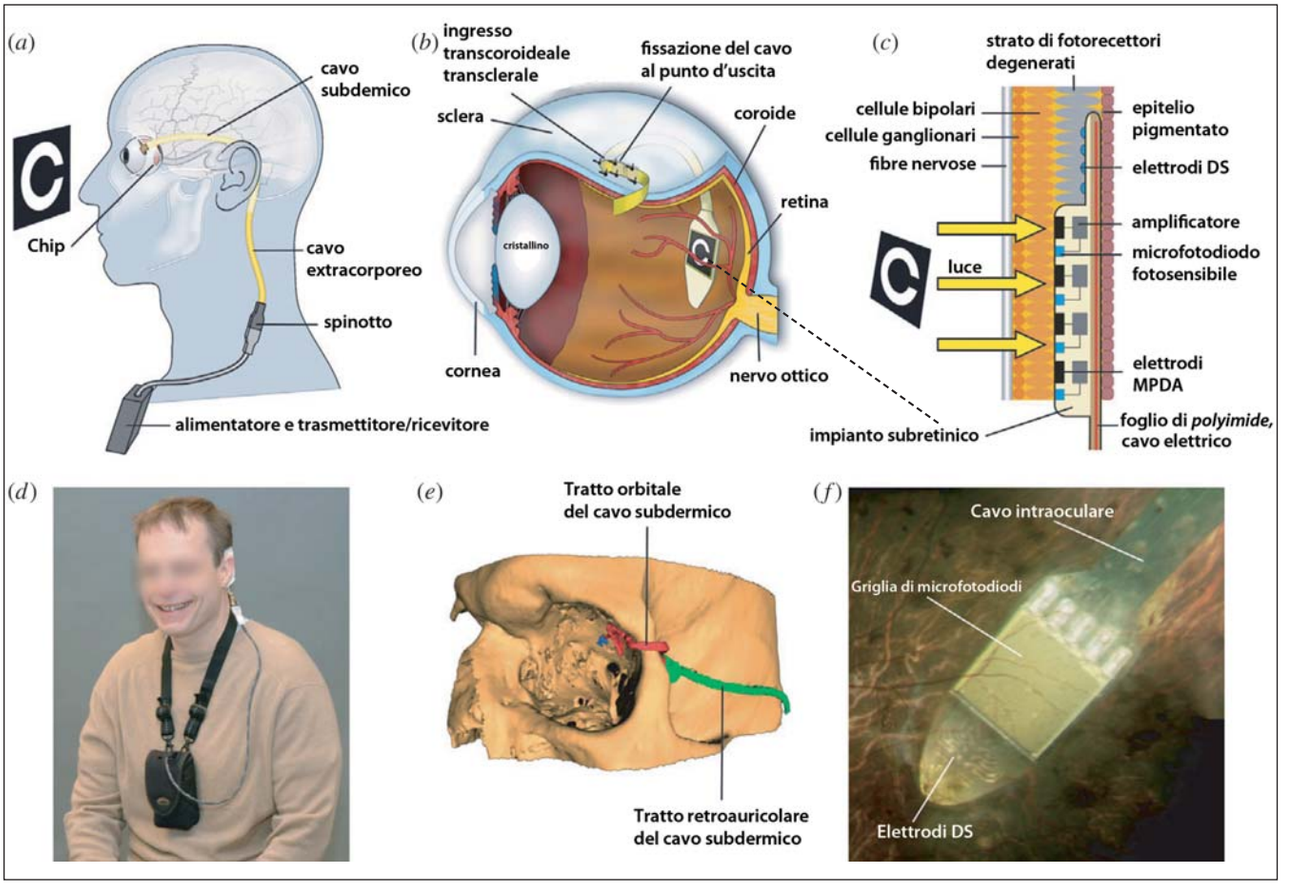


Figura 2. Posizione dell'impianto nel corpo. (a) Il cavo, partendo dal chip impiantato nell'occhio, arriva sotto il muscolo temporale per poi uscire dietro l'orecchio e connettersi con un'unità di controllo che funziona senza fili. (b) La posizione dell'impianto sotto la retina trasparente. (c) I fotodiodi MPDA, gli amplificatori e gli elettrodi in relazione ai neuroni retinici e all'epitelio pigmentato. (d) Un paziente con un'unità di controllo wireless appesa al collo. (e) Percorso della pellicola di polyimide (in rosso) e il cavo (in verde) in una ricostruzione tridimensionale ottenuta con scansioni della tomografia computerizzata. (f) Fotografia dell'estremità dell'impianto subretinico collocato nel polo oculare posteriore, scattata attraverso la pupilla di un paziente.

anni prima dell'impianto. La stimolazione con luce intensa consentiva solo una percezione limitata della luce, senza alcun riconoscimento delle forme in nessuno dei tre pazienti. Non erano affetti né da malattie sistemiche né assumevano regolarmente farmaci […].

Metodi

(a) *Procedura chirurgica*

L'impianto, protetto da un lungo tubo in acciaio, è stato inserito attraverso un'incisione retroauricolare verso il margine laterale dell'orbita e guidato dentro quest'ultima fino alla superficie del bulbo oculare ([21]; figure 2a,b,e). Il cavo di silicone (figura 2a) è stato impiantato subperiostalmente al di sotto del muscolo temporale. La pellicola di *polyimide* è stata, quindi, protetta da un tubo di silicone e guidato, a partire dal margine laterale dell'orbita (dov'è stato fissato), fino all'equatore dell'occhio. Di conseguenza è stata eseguita una vitrectomia via *pars plana*. Un distacco di retina locale è stato indotto mediante iniezione salina nel quadrante temporale superiore, sopra l'area programmata d'incisione sclerale e coroideale. Dopo la preparazione di uno sportello sclerale, l'impianto è stato fatto

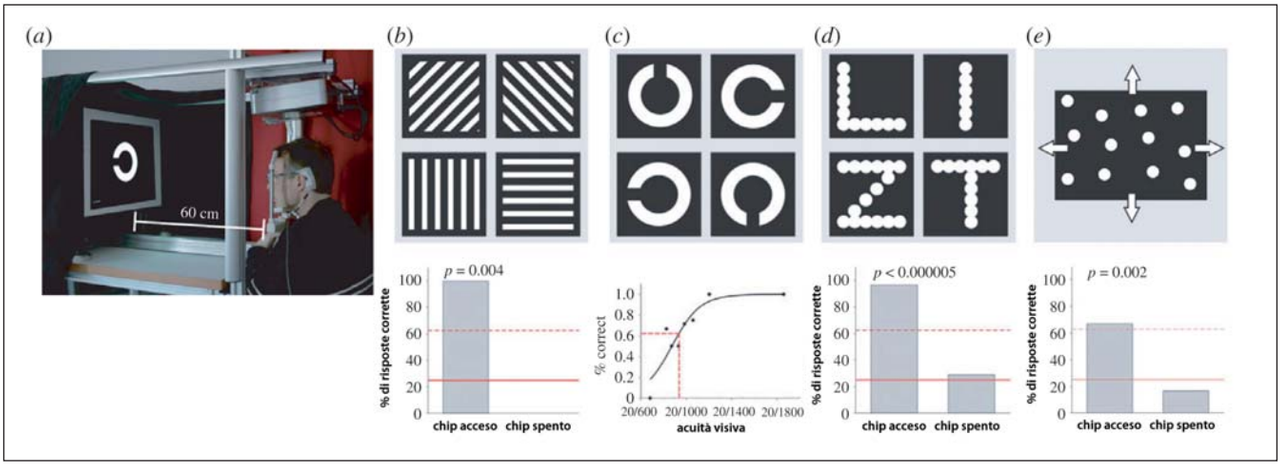


Figura 3. Riconoscimento delle proiezioni (allestimento 1) (a) Allestimento per proiezioni su uno schermo. (b) Linee variabili in spessore, distanza e luminanza, presentate individualmente nella modalità delle quattro scelte forzate (4AFC). (c) Anelli (C) di Landolt usati nei test clinici di valutazione dell'acuità visiva. (d) Lettere (altezza: 8,5 cm, larghezza: 1,7 cm). (e) Punti distribuiti casualmente che si muovono in quattro direzioni diverse per verificare la risoluzione spazio-temporale. Gli istogrammi riportati sotto ciascun pannello mostrano i migliori risultati ottenuti dal paziente 2 col chip acceso e col chip spento.

avanzare *ab externo* attraverso la coroide, lungo una pellicola-guida, sino allo spazio subretinico, fino a quando ha raggiunto la posizione in precedenza definita ([22][…]). Sebbene piazzare un chip direttamente sotto la fovea non si è rivelato un problema chirurgico, nei primi pazienti ci siamo astenuti dal sistemare il chip sotto la macula, ma abbiamo chiesto di collocarlo sempre più prossimo alla foveola, tanto più quanto la curva di apprendimento chirurgica migliorava. L'olio di silicone è stato poi iniettato nella cavità vitreale per favorire il riattaccamento della retina. Nel corso dello studio non si sono osservati gravi eventi avversi. […].

(b) *Test psicofisici*

Iniziando 7-9 giorni dopo l'intervento, sono stati effettuati unicamente i test con stimoli elettrici mediante il campo test DS[3]. Dopodiché le funzioni evocate con la luce mediante l'apparato MPDA sono state riscontrate usando test psicofisici che coinvolgevano il rilevamento della luce, la risoluzione temporale di base, la localizzazione degli oggetti e il rilevamento del movimento (impiegando il 'test di base del movimento e della luce') (BaLM [23]). […].

Quando questa fase è stata superata con successo, sono seguiti tre passi ulteriori: test per il riconoscimento delle righe (BAGA [24]), la localizzazione e il riconoscimento degli oggetti comuni della vita quotidiana e la verifica dell'acuità visiva […]. Se questi esercizi sono stati completati con successo, ne sono stati preparati altri più difficili (figure 3a e 4a). Ad eccezione di alcuni esercizi opzionali (indicati), sono stati utilizzati alcuni metodi ben precisi di scelta forzata tra due o quattro alternative (2AFC e 4AFC [*acronimi di alternative forced choice*]) per verificare il significato statistico della performance del paziente. Tutti i test sono stati effettuati separatamente in due situazioni: col chip acceso ('Power ON') e col chip spento ('Power OFF') ['performance di base'].

La luminanza massima dello schermo era approssimativamente di 3200 cd per m^{-2} (per

3 Campo test per la stimolazione diretta *(Direct Stimulation)*.

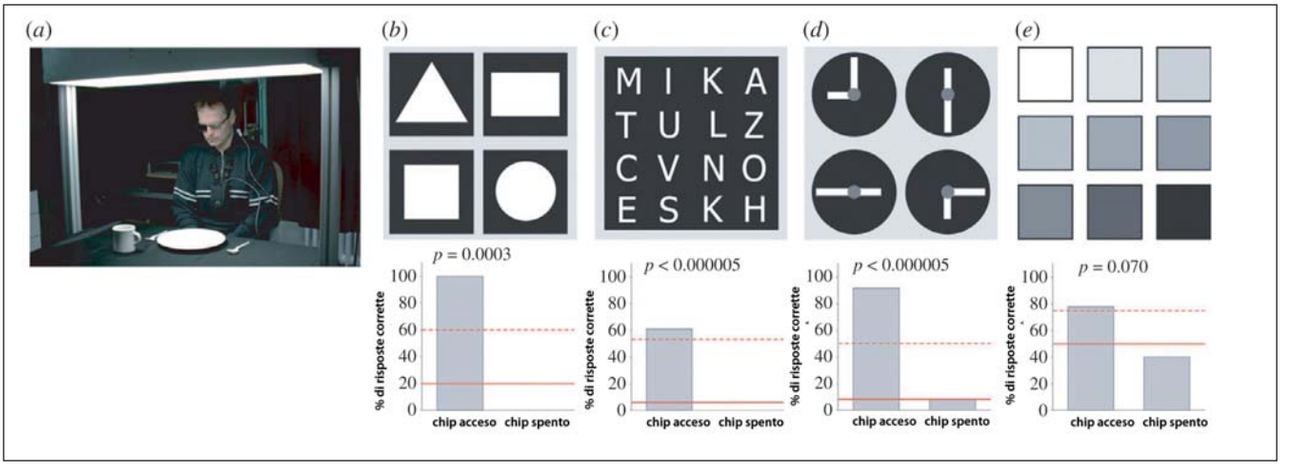


Figura 4. Riconoscimento degli oggetti (allestimento 2). (a) Elementi bianchi su una tovaglia nera uniformemente illuminata. (b) Differenziazione dei quattro oggetti geometrici con identiche superfici. (c) Differenziazione delle maiuscole (altezza: 5-8 cm). (d) Quadranti di orologi per testare l'angolo e la dimensione delle lancette. (e) Carte di diversa luminanza presentate in coppia per determinare l'apprezzamento del contrasto. Gli istogrammi rispettivi, collocati sotto ogni pannello, mostrano i migliori risultati del paziente 2 col chip acceso e spento.

la luce bianca), i filtri neutri […] sono serviti per la sua attenuazione […].

RISULTATI

(a) *Stimolazione elettrica […]*

Impulsi di varia durata, polarità e forma sono stati applicati attraverso il campo test DS (16 elettrodi, come mostrato nella figura 1c-f) in un pre-test di routine. Questa procedura ha determinato il voltaggio delle soglie di percezione, abituando i pazienti ai potenziali evocati visivi e testando l'eccitabilità retinica e la risoluzione spaziale […].

Tutti i pazienti hanno rilevato una stimolazione [basata] su un singolo elettrodo e un singolo impulso (impulsi da 0,5-6 ms, tipicamente 20-60 nC per elettrodo). I pazienti 1 e 2 hanno coerentemente riferito che questi stimoli erano percepiti come punti biancastri circolari, mentre il paziente 3 ha riferito di percepire linee allungate, corte e bianco-giallastre. Con l'attivazione di quattro elettrodi con un solo impulso, tutti e tre i pazienti hanno correttamente distinto in pochi secondi le linee verticali da quelle orizzontali e le hanno spontaneamente descritte come rette. I pazienti 1 e 2 hanno distinto molti punti singoli in seguito all'attivazione di parecchi elettrodi disposti in diagonale e hanno osservato delle zone scure tra un punto e l'altro. Il paziente 3 ha visto delle linee diagonali formate dai quattro elettrodi, ma non le aree scure tra i punti.

Sono stati presentati motivi grafici semplici grazie al dispositivo DS, facendo pulsare gli elettrodi in sequenza (figura 1d); ogni elettrodo è stato acceso per 3-6 ms a intervalli di 208 ms. I pazienti 1 e 2 hanno riprodotto correttamente questi motivi grafici dopo la loro prima e unica presentazione; il paziente 2 non ci è riuscito. Alla presentazione di quattro diverse alternative forzate (4AFC), i pazienti 1 e 2 hanno differenziato con affidabilità quattro diverse posizioni dell'apertura della lettera U (rispettivamente col 73% e l'88% di risposte corrette […]). Inoltre il paziente 1 ha distinto correttamente la 'U' dalla 'I' e, quando un solo elettrodo è stato attivato in posizioni differenti, ha distinto persino i quadrati dai triangoli (risposta corretta in 16 casi su 16, vedi figura 1e,f). Il paziente 2 ha distinto correttamente una dall'altra quattro lettere presentate a caso, una alla volta […],

in test ripetuti in giorni diversi […]. Ha anche distinto una stimolazione in senso orario da una in senso antiorario (15 risposte corrette su 16).

(b) *Percezione della luce con la griglia di microfotodiodi*

Il chip fotosensibile MPDA viene fatto funzionare a un ritmo di rilevamento compreso tra 1 e 20 Hz, con una durata dell'impulso (PD) di 1-4 ms. La testa del paziente è stata comodamente posizionata sulla mentoniera (posizione 1, figura 3a) e la refrazione è stata corretta per consentire la visione a una distanza di 60 cm. I settaggi del chip sono stati decisi in modo da operare in una gamma di 8-800 cd al metro quadrato con luce bianca o 1,2-4,3 cd al metro quadro con luce rossa […].

(i) Percezione della luce e localizzazione

Tutti e tre i pazienti sono riusciti a percepire la luce per mezzo del chip. Questo è stato verificato con l'esercizio 1, usando il test BaLM nella versione 1 (figura 3a):

- *Il test BaLM per flash*: nell'esercizio 1 l'intero schermo, dopo un segnale acustico, è stato illuminato brevemente con uno o due flash (200 ms di durata con 600 ms di pausa). Tutti e tre i pazienti hanno superato questo test di rilevamento della luce (rispettivamente con risposte corrette all'81,3%, al 100% e al 100%) e hanno conseguito un punteggio nettamente superiore al tasso di risposta corretta casuale; (n=16; ON contro OFF: p=0,00005, t-test).

- *Il test BaLM di localizzazione*: quando si è testata la capacità di individuare grandi aree chiare nel campo visivo (un piccolo triangolo in rapporto al punto di fissazione centrale nel test BaLM), solo il paziente 2 (87,5%; n=16) c'è riuscito con successo.

- *Il test BaLM per il movimento*: la percezione del movimento è stata testata con un disegno composto da punti casuali ad una velocità angolare di 1,11° al secondo, che si muoveva in una delle quattro direzioni (diametro dei punti: 1,4 cm, distanza media (1,5 cm (s.d.0.26), superato solo dal paziente 2 (8 su 12, 4AFC, figura 3e).

Nel secondo test la risoluzione spaziale è stata testata usando figure composte da righe parallele (figura 3b). Le linee luminose larghe 0,6 cm sono separate da linee scure larghe 0,8 cm, alternate a barre scure larghe 2,4 cm e mostrate da 63 cm di distanza. L'orientamento di questi motivi grafici è stato riconosciuto correttamente dal paziente 2. In termini di frequenza spaziale ciò corrisponde a 0,46 cicli/deg (cinque risposte corrette su otto, 4AFC, p=0,02) e 0,34 cicli/deg rispettivamente (quattro su quattro corrette, 4AFC, p=0,004) […]. Il paziente 3 è riuscito a 0,22 cicli/deg (12 su 20, 4AFC, luce bianca). Il paziente 1 ha avuto difficoltà a vedere le righe, probabilmente a causa del suo nistagmo, ma ha distinto le linee orizzontali da quelle verticali proiettate sul suo chip grazie a un'apparecchiatura speciale: una fotocamera per il fondo [oculare] con caratteristiche spaziali e di luminanza simili.

Poiché la sensibilità spettrale del chip arriva nella regione dell'infrarosso, i pazienti hanno manifestato in diversi casi una grande sensibilità alla luce infrarossa.

(ii) L'anello (C) di Landolt

Nell'esercizio n. 3 singole lettere e anelli (C) di Landolt sono stati presentati sullo schermo in varie dimensioni (figura 3c). I pazienti 1 e 3 non hanno visto né gli anelli (C) di Landolt né le lettere e, di conseguenza, non sono passati ai test più difficili nell'esperimento 1. Il paziente 2, il solo col chip impiantato sotto la macula, ha avuto [invece] un certo successo […].

Il paziente 2 è riuscito a distinguere accuratamente sullo schermo anche le lettere L,I,T,Z (22 su 24 [tentativi], 4AFC, figura 3d; 8,5 cm d'altezza, linee larghe 1,7 cm, un'altezza approssimativa corrispondente a 9° di ampiezza dell'angolo visivo). Ha riferito che, una volta individuata una lettera, è apparsa chiaramente nella sua forma naturale; è risultata visibile nella sua interezza persino

quando è stata mostrata per la prima volta.

(iii) Riconoscimento degli oggetti su un tavolo

Nel quarto esercizio la capacità di percepire delle scene più naturali è stata testata, mediante un dispositivo standardizzato, con un tavolo da pranzo apparecchiato da un istruttore di mobilità […]. Il paziente 1 ha localizzato correttamente sul tavolo un piattino, un quadrato e una tazza.

Il paziente 2 ha individuato e, inoltre, ha riconosciuto e differenziato correttamente tra loro forme quadrate, triangolari, circolari, rettangolari e a diamante che avevano la stessa area (figura 4b[…]). Inoltre, ha potuto localizzare e descrivere correttamente un cucchiaio, un coltello, una tazza […] così come una banana e una mela […]. A differenza di altre tavole da pranzo apparecchiate questa era del tutto sconosciuta al paziente, che si doveva sforzare di dare un senso a una scena che non gli era familiare.

(iv) Esercizi opzionali con le lettere, un orologio e fogli grigi in varie tonalità

Il quinto gruppo di esercizi è stato svolto solo dai pazienti che avevano superato con successo quelli precedenti. Il paziente 2 è stato capace di distinguere tra 16 lettere diverse ritagliate su un foglio bianco (alte 5-8 cm, carattere: Thaoma), sistemate su un tavolo nero (vedi figura 4c, risposte giuste: 22/36). Il paziente è riuscito a leggere correttamente quattro-cinque lettere (LOVE, MOUSE, SUOMI, ecc.), anche ripetutamente e in giorni diversi. Quando ha visto per la prima volta il suo nome MIIKKA ha notato due refusi, osservando che mancavano una 'I' e una 'K')[4] […], vale a dire ha percepito sia le singole lettere che parole intere dotate di senso (un prerequisito per leggere).

Come esercizio aggiuntivo è stata mostrata una sveglia con due lancette (6x1,5 cm quella delle ore, 12x1,5cm quella dei minuti, vedi figura 4d). Al paziente 2 è stato chiesto di dire l'ora regolata sui quarti d'ora. Il paziente ha riconosciuto correttamente 11 posizioni delle lancette su 12. Inoltre, il paziente 2 ha distinto, in sette casi su nove, differenze di contrasto del 15 per cento tra nove carte contigue (10x10cm, presentate in modalità 2AFC, p=0,07) con differenze costanti e progressive nelle sfumature di grigio comprese tra 3 e 35 cd/m2 (figura 4e) […].

(v) Riflessi pupillari

La contrazione della pupilla in risposta alla luce è stata riscontrata con la pupillografia infrarossa, con esame obiettivo dell'MPDA […]. La sua ampiezza è stata chiaramente più pronunciata quando il chip è stato attivato […]. In tutti e tre i pazienti in cui era stato impiantato il chip c'è stato un più marcato riflesso pupillare ed è sempre stato accompagnato dalla percezione soggettiva della luce […].

Discussione

(a) *Approcci generali alle protesi retiniche*

Una serie di gruppi di ricerca hanno raccolto la sfida di sviluppare una protesi retinica. Rizzo *et al.* [4] e Weiland *et al.* [26] hanno pubblicato lavori sui primi esperimenti di stimolazione della retina con singoli elettrodi epiretinici. Chow *et al.* [27] sono stati i primi a usare impianti subretinici ben tollerati, composti da griglie di fotodiodi multipli, con lo scopo di sfruttare direttamente l'energia creata dalla luce incidente per la stimolazione neuronale, senza amplificazione. Tuttavia, a causa dell'energia insufficiente proveniente dai piccoli sensori fotosensibili, questi hanno fallito nel ridare la vista. *Second Sight* (Medical Products INc., Sylmar, CA) ha in corso uno studio multicentrico col dispositivo ARGUS II da 60 elettrodi[5]; alcuni pa-

4 Per meglio dire, gli sperimentatori hanno presentato al volontario la parola MIKA, mentre il suo vero nome finlandese contiene una I e una K in più *(ndt)*.
5 Al momento in cui gli autori scrivevano l'articolo, pubblicato on-line il 3 novembre 2010, in anticipo rispetto alla pubblicazione cartacea *(ndt)*.

zienti sono riusciti a riconoscere singole e grandi lettere scansionandole con rapidi movimenti della testa [28]. Sono stati condotti anche studi clinici con una serie di elettrodi epiretinici da Kock *et al.* [29] e da Richard *et al.* [30]. Altri gruppi hanno sviluppato [diversi] approcci piazzando gli elettrodi tra la sclera e la coroide [8,10]. Questi gruppi sostengono che quest'approccio 'sovracoroideale' possa avere il vantaggio di essere meno invasivo, comportando, quindi, meno rischi in termini di procedure chirurgiche. Allo stato attuale, poiché sono disponibili solo poche informazioni approvate da esperti relativamente agli esperimenti in corso che adottano gli approcci subretinici, epiretinici e sovracoroideali, è troppo presto per confrontare i risultati finali a lungo termine dei diversi studi. Tutti possiedono vantaggi e svantaggi teorici intrinseci; le differenze di fondo e le loro conseguenze sono evidenziate qui di seguito.

Gli *impianti epiretinici* cercano d'interagire direttamente con i neuroni retinici in output; l'elaborazione delle immagini del complesso *network* retinico interno deve avvenire esternamente. L'elaborazione delle immagini catturate dalla videocamera può essere regolata più facilmente in modo da tener conto dei livelli di soglia dei singoli elettrodi. Tuttavia, il numero degli elettrodi attivabili simultaneamente è limitato dalla tecnologia attuale. Diversi gruppi hanno sviluppato sistemi epiretinici alimentati esternamente, interamente impiantabili, con dispositivi fino a 60 microelettrodi [7,28-32]. Nonostante abbiano ottenuto risultati promettenti, anche per lunghi periodi d'impiego, il basso numero di elettrodi limita la *performance* visiva alla localizzazione dell'oggetto e alla percezione della forma [33]. Yanai *et al.* [6] non hanno riscontrato alcuna differenza, usando il prototipo dell'impianto ARGUS I, tra la performance dei pazienti in cui venivano attivati un singolo pixel oppure una serie di pixel. Negli impianti *epiretinici* che usano videocamere montate sulla testa, i movimenti oculari non sono correlati alla scena percepita visivamente. Tale discrepanza tra l'informazione visiva e propriocettiva deve rendere difficile la localizzazione degli oggetti [34].

Viceversa, gli *approcci subretinici*, in linea di principio rimpiazzano solo i fotorecettori malati che hanno perso la loro funzione; quindi, il *network* rimanente della retina interna può essere usato per un'elaborazione dell'immagine più naturale, così come viene inviata – punto per punto, diverse volte al secondo – ai neuroni della retina interna. Nonostante la procedura chirurgica possa richiedere una maggiore perizia, il numero di pixel può essere molto più alto, limitato attualmente solo dalla dimensione dell'impianto e dalla propagazione spaziale dello stimolo elettrico. La fissazione del chip nello spazio subretinico è più facile e, una volta posizionato, rimane al suo posto, in stretta connessione con la retina interna, senza il bisogno dei chiodini sclerali impiegati negli approcci epiretinici. Inoltre il nostro impianto subretinico (Retina Implant AG, Reutlingen, Germany) è, fino ad oggi, l'unico in cui l'apparato che capta le immagini si muove esattamente assieme all'occhio. Ciò ha implicazioni pratiche […], poiché i movimenti naturali degli occhi possono essere sfruttati per individuare e fissare un oggetto. D'altro canto la durata del nostro studio è stata limitata a causa dei vincoli temporali imposti dall'uso di un cavo transdermico; in altri studi la durata dell'impianto è stata superiore [33]. Inoltre, la capacità di elaborare le immagini in tempo reale, in dispositivi che funzionano sotto la retina con un'autonomia [energetica] pressoché totale, è limitata.

Gli *impianti sovracoroideali*, nonostante comportino rischi superiori a livello chirurgico, sono collocati ben distanti dalle cellule bersaglio. Questo può avere come conseguenze delle soglie di stimolazione elevate, un maggiore consumo di corrente e, certamente, una perdita di risoluzione spaziale. Nonostante la chirurgia sia più economica e meno

invasiva, la collocazione tra la sclera, che assorbe molto la luce, e la coroide non consente l'impianto di un dispositivo fotosensibile che si muova assieme all'occhio.

Nei paragrafi successivi i risultati ottenuti nel nostro studio subretinico sono discussi più nel dettaglio.

(b) *Il dominio spaziale*

Usando la visione protesica simulata, Perez *et al*. [35] hanno dimostrato che la precisione negli esercizi di riconoscimento è aumentata, nei soggetti con vista normale, fino a una risoluzione di 1000 pixel in un campo visivo di 10°x7°. Quindi dovrebbero essere utilizzate almeno diverse centinaia di elettrodi per offrire una buona visione: si tratta di un limite tecnico scoraggiante [35]. Il presente studio – il primo a sfruttare con successo dispositivi elettronici con un numero tanto ampio di elettrodi – presenta una dimostrazione di fattibilità: questi apparecchi possono ripristinare la vista in modo utile nei soggetti ciechi; persino se l'obiettivo è un'applicazione clinica più ampia, ci vorrà del tempo per essere sviluppata.

La dimensione del campo visivo dei nostri pazienti (11°x11°), seppur piccola, è sufficiente per l'orientamento e la localizzazione degli oggetti, così come avviene in pazienti con distrofie retiniche periferiche. La lettura richiede, secondo Aulhorn [36], un campo compreso tra i 3 e i 5 gradi.

Variazioni tra un individuo e l'altro nella performance visiva dei pazienti di questo studio possono essere supposte come conseguenza dei rispettivi stadi della degenerazione [2], della durata della loro cecità e della localizzazione retinica dell'impianto, sebbene attualmente non possa essere stabilita alcuna correlazione convincente. Chiaramente avviene una riorganizzazione spaziale retinica; tuttavia essa è molto lenta, richiede decenni. Poiché la retina interna non dipende dalla perfusione coroideale, questa sopravvive anche a una perdita completa della coroide, come osservato in un nostro paziente con coroideremia. Ciò spiega anche perché il blocco del trasporto coroido-retinico del nostro impianto non influenzi la sopravvivenza della retina interna.

Nel nostro studio la localizzazione precisa del dispositivo con microelettrodi sotto la fovea sembra importante per il ripristino delle percezioni utili, mediante la stimolazione elettrica artificiale. L'elevata risoluzione spaziale e la capacità di leggere sono limitate, negli osservatori ordinari, alla retina centrale (5°x3°), significativamente sovrarappresentata nella corteccia visiva rispetto alle zone della periferia retinica.

(c) *Il dominio temporale e il problema della scomparsa delle immagini*

Abbiamo analizzato la risoluzione temporale in un *range* che va da 1 a 20 Hz. Quando gli stimoli elettrici vengono applicati continuamente col dispositivo DS (campo test per la stimolazione diretta, *ndt*) in un punto retinico prefissato con PD (durata dell'impulso, *ndt*) di 1-4 ms, ciò che percepisce il paziente sparisce approssimativamente in 15 s quando viene presentato ad una frequenza di 0,3 Hz, dopo 2 s circa con 2Hz e dopo 0,5 s circa con 10 Hz. Questo è in linea con le osservazioni di Perez *et al*. [37] condotte con i dispositivi ARGUS II *epiretinici*, con cui un'immagine sulla retina svanisce rapidamente; il suo ripristino ha richiesto un movimento dell'immagine sulla retina, per mezzo di una rapida oscillazione della testa. Analogamente Jensen & Rizzo [38] hanno osservato nella retina dei conigli che la risposta retinica, ad un secondo o terzo impulso, decresce rapidamente rispetto al primo impulso con l'aumentare della frequenza di ripetizione; apparentemente i neuroni della retina interna soffrono di una prolungata inibizione se stimolati elettricamente in condizioni in cui il network che le circonda viene attivato nel suo complesso. Al contrario, figure come le righe o le lettere possono essere percepite con continuità mediante il nostro MPDA *subretinico* fotosensibile. Persino il primo giorno di stimolazione i pazienti

vedono costantemente l'immagine nella sua interezza senza muovere la testa. La fonte di questa differenza può essere rintracciata nei movimenti oculari involontari controllati dal collicolo superiore. Persino durante la fissazione, i nostri occhi fanno continuamente piccoli movimenti (lenti spostamenti e microsaccadi fino a 50 minuti di arco e da 1 a 3 Hz), che consentono il *refresh* dell'immagine variando continuamente la popolazione di fotorecettori attivati, persino durante la sola fissazione [39]. Gli oggetti visti dai nostri pazienti – col chip che si sposta in sincronia col movimento oculare naturale – attivano dinamicamente una serie di pixel adiacenti sul chip, mentre i movimenti oculari e le microsaccadi spostano continuamente l'"immagine elettrica' sulla retina di circa 1-3 pixel, impedendo così i meccanismi di adattamento locale e di scomparsa dell'immagine. […]

(d) ***L'"interfaccia'cellulare***

Gli esperimenti in vitro hanno mostrato che la stimolazione subretinica, almeno a livello di soglia, stimola preferibilmente le cellule bipolari [15,19]. Questa può essere una ragione per [cui si sono ottenute] le corrette percezioni retinotopiche riportate in questo studio, poiché l'eccitazione locale di piccoli gruppi di cellule bipolari attiva nel cervello la zona esatta del campo visivo. Al contrario, la stimolazione epiretinica delle fibre ganglionali cellulari può avere come esito delle discrasie tra il luogo di stimolazione e la corrispondente zona del campo visivo percepito, poiché gli assoni delle cellule ganglionali retiniche (RGCs) corrono attraverso la retina e, mediante il nervo ottico, giungono al cervello. D'altro canto nessuno dei diversi approcci ha grandi problemi nello stimolare simultaneamente i neuroni ON e OFF […].

(e) ***Apprendimento e cognizione***

Con l'approccio subretinico e la sua trasmissione spaziale retinotopicamente corretta, nessuna procedura di apprendimento a lungo termine è stata necessaria per consentire ai pazienti di riconoscere correttamente le forme. Persino nel primo esperimento col campo test DS o con l'MPDA i pazienti sono riusciti a percepire correttamente la forma fisico-geometrica completa di un oggetto, con le parti più luminose che apparivano biancastre o giallastre e le parti scure risultavano grigie o nere; non si sono avute testimonianze di percezioni di colori, ad eccezione di casi rarissimi di pazienti che hanno notato delle sfumature cromatiche per un tempo breve.

È di particolare importanza l'osservazione del paziente 2, che poteva nominare chiaramente un oggetto presentato per la prima volta nel suo campo visivo ed è in linea con le nostre osservazioni di una percezione retinotopicamente corretta per esperimenti con DS e con altri pazienti che hanno riconosciuto chiaramente una linea e la sua direzione. Questo non significa che i pazienti abbiano percezioni non disturbate. I pazienti hanno riferito qualche sfarfallamento dell'immagine, dovuto probabilmente a una frequenza relativamente bassa della sua cattura (5-7 Hz), a cui si sono adattati velocemente.

Come ci si aspettava, la performance dei pazienti è migliorata nel tempo. Utilizzando l'MPDA dalle 4 alle 6 ore al giorno hanno imparato a controllare la loro posizione oculare, perché ogni oggetto è stato presentato all'interno di un campo visivo relativamente piccolo (11°x11°). Il paziente 2 ha riferito che le due stanghette da cui è composta la lettera L si muovevano lentamente e in modo indipendente l'una dall'altra, ma dopo una settimana circa sono sembrate connettersi ad angolo [retto]. […]. Se ai pazienti è stato chiesto di fissare un oggetto, hanno scoperto che c'è stato un chiaro miglioramento delle capacità visuo-motorie nel giro di una settimana.

(f) ***Idee per il futuro***

Aspetti tecnici e metodologici: il nostro primo approccio è stato progettare una durata dello studio di diverse settimane solo in pochi pazienti, in modo da ottenere il prototipo cablato di una versione funzionante del-

l'impianto subretinico. Il nostro studio di *follow-up,* ancora in corso, sta utilizzando il sistema di prossima generazione (Alpha IMS; [40], prodotto da Retina Implant AG, Reutilingen, Germania), dove una bobina secondaria incapsulata [impiegata] per l'alimentazione e la trasmissione del segnale viene posizionata subdermicamente dietro l'orecchio, assieme a una bobina primaria fissata magneticamente sulla superficie. Anticipiamo anche che l'elaborazione laterale in termini di mutua inibizione dei pixel […] migliorerà il contrasto e la risoluzione spaziale. Elettrodi tridimensionali penetranti, sviluppati da diversi gruppi, possono migliorare il contatto con lo strato di cellule bipolari, ma possono danneggiare maggiormente la retina.

CONCLUSIONI

Questo studio ha dimostrato che i dispositivi subretinici con microelettrodi possono ripristinare percezioni visive nei pazienti [divenuti] ciechi a causa di degenerazioni retiniche ereditarie, fino al punto in cui la localizzazione e il riconoscimento degli oggetti può offrire una visione utile per leggere le lettere. Nonostante tutte le sfide biologiche e tecniche rimanenti, i nostri risultati danno una speranza: restituire la vista ai ciechi con protesi elettroniche retiniche è una strada percorribile per aiutare coloro che non possono beneficiare delle terapie geniche emergenti e/o di neuroprotettori. Il vantaggio del nostro approccio è che tutte le parti del dispositivo possano essere impiantate nel corpo senza essere visibili; inoltre, viene sfruttata [la capacità] di elaborazione della retina interna; l'immagine fissa viene percepita con una risoluzione mai raggiunta prima. Ulteriori sviluppi saranno ancora necessari per garantire una stabilità [dell'immagine] a lungo termine, migliorare il contrasto, la risoluzione spaziale e aumentare il campo visivo mediante un impianto multiplo di chip. Ciononostante questo studio offre una dimostrazione di fattibilità: i dispositivi elettronici subretinici hanno il potenziale di migliorare la funzione visiva, [passando] da uno stato di cecità assoluta a uno d'ipovisione, che consente la localizzazione e il riconoscimento di oggetti sino a rendere possibile la lettura.

(Traduzione di G. Galante
Revisione di F. Amore)

Gli autori dell'articolo ringraziano tutti coloro che hanno contribuito al progetto 'SUBRET'.

Bibliografia

1 Congdon, N., O'Colmain, B., Klaver, C. C., Klein, R., Munoz, B., Friedman, D. S., Kempen, J., Taylor, H. R. & Mitchell, P. 2004 Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. Arch. Ophthalmol. 122, 477-485.

2 Jones, B. W. & Marc, R. E. 2005 Retinal remodelling during retinal degeneration. Exp. Eye Res. 81, 123-137. (doi:10.1016/j.exer. 2005.03.006)

3 Zrenner, E. 2002 Will retinal implants restore vision? Science 295, 1022-1025. (doi:10.1126/science. 1067996)

4 Rizzo 3rd, J. F., Wyatt, J., Loewenstein, J., Kelly, S. & Shire, D. 2003 Perceptual efficacy of electrical stimulation of human retina with a microelectrode array during short-term surgical trials. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 44, 5362-5369. (doi:10.1167/ iovs.02-0817)

5 Dommel, N. B.,Wong, Y. T., Lehmann, T., Lovell, N. H. & Suaning, G. J. 2009 A CMOS retinal neurostimulator capable of focussed, simultaneous stimulation. J. Neural Eng. 6, 035006. (doi:10.1088/ 1741-2560/6/3/ 035006)

6 Yanai, D., Weiland, J. D., Mahadevappa, M., Greenberg, R. J., Fine, Y. I. & Humayun, M. S. 2007 Visual performance using a retinal prosthesis in three subjects with retinitis pigmentosa. Am. J. Ophthalmol. 143, 820-827. (doi:10.1016/ j.ajo. 2007.01.027)

7 Hornig, R. et al. 2005 A method and te-

chnical equipment for an acute human trial to evaluate retinal implant technology. J. Neural Eng. 2, S129-S134. (doi:10.1088/ 1741-2560/ 2/1/014)

8 Fujikado, T. et al. 2007 Evaluation of phosphenes elicited by extraocular stimulation in normals and by suprachoroidal-transretinal stimulation in patients with retinitis pigmentosa. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 245, 1411-1419. (doi:10.1007/ s00417-007-0563-z)

9 Palanker, D., Vankov, A., Huie, P. & Baccus, S. 2005 Design of a high-resolution optoelectronic retinal prosthesis. J. Neural Eng. 2, S105-S120. (doi:10.1088/ 1741-2560/ 2/1/012)

10 Zhou, J. A., Woo, S. J., Park, S. I., Kim, E. T., Seo, J. M., Chung, H. & Kim, S. J. 2008 A suprachoroidal electrical retinal stimulator design for long-term animal experiments and in vivo assessment of its feasibility and biocompatibility in rabbits. J. Biomed. Biotechnol. 2008, 547428. (doi:10.1155/ 2008/547428)

11 Gerding, H., Benner, F. P. & Taneri, S. 2007 Experimental implantation of epiretinal retina implants (EPI-RET) with an IOL-type receiver unit. J. Neural Eng. 4, S38-S49. (doi:10.1088/1741-2560/4/1/S06)

12 Winter, J. O., Cogan, S. F. & Rizzo III, J. F. 2007 Retinal prostheses: current challenges and future outlook. J. Biomater. Sci. Polym. Ed. 18, 1031-1055. (doi:10. 1163/ 156856207781494403)

13 Walter, P., Kisvarday, Z. F., Gortz, M., Alteheld, N., Rossler, G., Stieglitz, T. & Eysel, U. T. 2005 Cortical activation via an implanted wireless retinal prosthesis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 46, 1780-1785. (doi:10. 1167/iovs.04-0924)

14 DeMarco Jr, P. J., Yarbrough, G. L., McLean, G. Y., Sagdullaev, B. T., Ball, S. L. & McCall, M. A. 2007 Stimulation via a subretinally placed prosthetic elicits central activity and induces a trophic effect on visual responses. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 48, 916-926. (doi:10.1167/iovs.06-0811)

15 Stett, A., Barth, W., Weiss, S., Haemmerle, H. & Zrenner, E. 2000 Electrical multisite stimulation of the isolated chicken retina. Vision Res. 40, 1785-1795. (doi: 10.1016/ S0042-6989(00)00005-5)

16 Eckhorn, R. et al. 2006 Visual resolution with retinal implants estimated from recordings in cat visual cortex. Vision Res. 46, 2675-2690. (doi:10.1016/ j.visres.2006. 01.034)

17 Guenther, E., Troger, B., Schlosshauer, B. & Zrenner, E. 1999 Long-term survival of retinal cell cultures on retinal implant materials. Vision Res. 39, 3988-3994. (doi:10. 1016/ S0042-6989(99)00128-5)

18 Sachs, H. G., Schanze, T., Brunner, U., Sailer, H. & Weisenack, C. 2005 Transscleral implantation and neurophysiological testing of subretinal polyimide film electrodes in the domestic pig in visual prosthesis development. J. Neural Eng. 2, S57-S64. (doi:10.1088/ 1741-2560/2/1/008)

19 Stett, A., Mai, A. & Herrmann, T. 2007 Retinal charge sensitivity and spatial discrimination obtainable by subretinal implants: key lessons learned from isolated chicken retina. J. Neural Eng. 4, S7-S16. (doi: 10.1088/1741-2560/ 4/1/S02)

20 Schmid, H., Herrmann, T., Kohler, K. & Stett, A. 2009 Neuroprotective effect of transretinal electrical stimulation on neurons in the inner nuclear layer of the degenerated retina. Brain Res. Bull. 79, 15-25. (doi:10. 1016/j.brainresbull.2008.12.013)

21 Besch, D., Sachs, H., Szurman, P., Gulicher, D., Wilke, R., Reinert, S., Zrenner, E., Bartz-Schmidt, K. U. & Gekeler, F. 2008 Extraocular surgery for implantation of an active subretinal visual prosthesis with external connections: feasibility and outcome in seven patients. Br. J. Ophthalmol. 92, 1361-1368. (doi: 10.1136/bjo. 2007.131961)

22 Kusnyerik, A. et al. 2008 Preoperative 3D planning of implantation of a subretinal prosthesis using MRI Data. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 49, E-Abstract 3025.

23 Bach, M., Wilke, M., Wilhelm, M., Zrenner, E. & Wilke, R. 2010 Basic quantitative assessment of visual performance in patients with very low vision. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 51, 1255-1260. (doi:10.1167/ iovs. 09-3512)

24 Wilke, R., Bach, M., Wilhelm, B., Durst, W., Trauzettel Klosinski, S. & Zrenner, E. 2007 Testing visual functions in patients with visual prostheses. In Artificial sight: basic research, biomedical engineering, and clinical advances (eds M. Humayun, J. D. Weiland, G. Chader & E. Greenbaum), pp. 91-110. New York, NY: Springer.

25 Schulze-Bonsel, K., Feltgen, N., Burau, H., Hansen, L. & Bach, M. 2006 Visual acuities 'hand motion' and 'counting fingers' can be quantified with the freiburg visual acuity test. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 47, 1236-1240. (doi:10.1167/ iovs.05-0981)

26 Weiland, J. D., Humayun, M. S., Dagnelie, G., de Juan Jr, E., Greenberg, R. J. & Iliff, N. T. 1999 Understanding the origin of visual percepts elicited by electrical stimulation of the human retina. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 237, 1007-1013. (doi: 10.1007/ s004170050337)

27 Chow, A. Y., Chow, V. Y., Packo, K. H., Pollack, J. S., Peyman, G. A. & Schuchard, R. 2004 The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. Arch. Ophthalmol. 122, 460-469. (doi: 10.1001/archopht.122.4.460)

28 daCruz, L. et al. 2010 Patients blinded by outer retinal dystrophies are able to identify letters using the Argus TM II retinal prosthesis system. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 51, E-Abstract 2023.

29 Koch, C., Mokwa, W., Goertz, M. & Walter, P. 2008 First results of a study on a completely implanted retinal prosthesis in blind humans. Sensors, 2008 IEEE, 1237-1240. (doi:10.1109/ICSENS.2008.4716667)

30 Richard, G. et al. 2008 Visual perception after long-term implantation of a retinal implant. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 49, E-Abstract 1786.

31 Humayun, M. 2009 Preliminary results from Argus II feasibility study: a 60 electrode epiretinal prosthesis. invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 50, E-Abstract 4744.

32 Walter, P., Mokwa, W. & Messner, A. 2008 The EPIRET3 wireless introcular retina implant system: design of the EPIRET3 prospective clinical trial and overview. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 49, E-Abstract 3023.

33 Horsager, A., Greenberg, R. J. & Fine, I. 2010 Spatiotemporal interactions in retinal prosthesis subjects. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 51, 1223-1233. (doi: 10.1167/iovs.09-3746)

34 Klier, E. M. & Angelaki, D. E. 2008 Spatial updating and the maintenance of visual constancy. Neuroscience 156, 801-818. (doi:10.1016/j.neuroscience. 2008. 07.079)

35 Perez Fornos, A., Sommerhalder, J., Pittard, A. & Safran, A. B 2008 Simulation of artificial vision: IV. Visual information required to achieve simple pointing and manipulation tasks. Vision Res. 48, 1705-1718. (doi:10. 1016/j.visres.2008.04.027)

36 Aulhorn, E. 1953 Über Fixationsbreite und Fixationsfrequenz beim Lesen gerichteter Konturen. Pflügers Arch. Eur. J. Physiol. 257, 318-328. (doi: 10.1007/BF00363531)

37 Perez Fornos, A., Sommerhalder, J. & Pelizzone, M. 2010 Dynamics of visual perception upon electrical stimulation of the retina. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 51, E-Abstract 3057.

38 Jensen, R. J. & Rizzo III, J. F. 2007 Responses of ganglion cells to repetitive electrical stimulation of the retina. J. Neural Eng. 4, S1-S6. (doi:10.1088/1741-2560/4/1/S01)

39 Pritchard, R. M. 1961 Stabilized images on the retina. Sci. Am. 204, 72-78. (doi:10.1038/scientificamerican0661- 72)

40 Rothermel, A., Aryan, L. L., Fischer, N. P., Wuenschmann, M., Kibbel, J. & Harscher, A. 2009 A CMOS chip with active pixel array and specific test features for subretinal implantation. Solid-State Circuits IEEE J. 44, 290-300. (doi:10.1109/JSSC.2008. 2007436)