

La tonometria biomeccanica

di Amedeo Lucente

Introduzione

Il rapporto tra oftalmologia e biomeccanica si è instaurato nel campo della ricerca ormai da tempo. Di recente questa collaborazione ha portato sul mercato innovativi device nel rilievo tonometrico, con risposte ed analisi numeriche da studiare ed indagare ancora pienamente. Le conoscenze emerse dagli studi biomeccanici sull'occhio hanno aperto nuovi orizzonti nella fisiopatologia di alcune malattie oculari, e l'aspetto biomeccanico è ormai entrato di diritto in molte malattie oculari. L'occhio è un organo che si presta molto favorevolmente all'indagine biomeccanica e la cornea, prima di altre strutture oculari, è stata oggetto d'interesse da parte della bioingegneria per la chirurgia refrattiva e il cheratocono. Gli studi biomeccanici più numerosi sono stati però eseguiti sulla tonometria, anche se l'aspetto biomeccanico coinvolge pienamente cristallino, vitreo, nervo ottico, retina e motilità oculare. La biomeccanica è una branca della bioingegneria e studia il comportamento delle strutture biologiche sottoposte a vari tipi di sollecitazioni esterne, statiche o dinamiche. Tra i manoscritti sulla biomeccanica quello di Alfonso Borelli del 1680, allievo di Galileo Galilei, "De Motu Animalium" è il primo concreto avvicinamento scientifico tra il mondo della meccanica e la biologia. Nel 1939 fu pubblicato da E. A. Kotikov, docente all'Università di Leningrado, il manoscritto "La biomeccanica degli esercizi fisici", vera pietra miliare per i futuri studi di questa disciplina. Per molti anni l'allora URSS fu considerata la patria della biomeccanica e, a conferma di ciò, dal 1958 lo studio di questa materia fu reso obbligatorio nelle scuole superiori di educazione fisica in tutta la confederazione russa. Lo studio biomeccanico dei tessuti oculari ha avuto particolare e importante sviluppo soprattutto, come riferito già detto, nell'ambito della malattia glaucomatosa, e non solo per la tonometria. Anche se il rapporto tra medicina e meccanica è una realtà scientifica consolidata, le scuole di ricerca in biomeccanica oculare non sono, ancor oggi, numerose. Negli USA Claude F. Burgoyne e J. Crawford Downs, prima insieme a Portland (Oregon) e ora anche a Birmingham (Alabama), hanno da anni studiato l'applicazione dei principi biomeccanici alla papilla ottica e alla lamina cribrosa, con decine di pubblicazioni scientifiche sul-

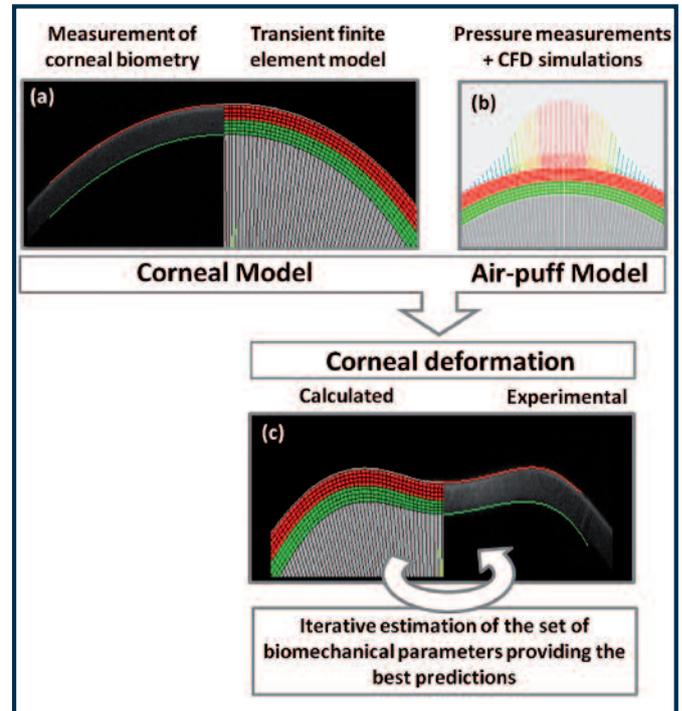


Fig 1 - Rappresentazione delle proprietà biomeccaniche corneali (Finite Element Analysis) con deformazione in vivo da Air-Puff (da Sabine Kling et. al)

l'argomento. La perdita della vista nel glaucoma, seconda causa di cecità al mondo, può avvenire, com'è noto, con livelli normali e/o elevati di pressione intraoculare (IOP. Intra Ocular Pressure) [1]. La testa del nervo ottico (ONH, Optical Nerve Head), in numerosi studi e ricerche, ha dimostrato di essere il luogo principale dei danni glaucomatosi, biomeccanicamente più suscettibile alla IOP [2]. La papilla ottica è, infatti, un tessuto che possiamo definire biomeccanicamente "compiante", incastonato nel guscio sclerale ("the corneoscleral envelope") relativamente resistente [3].

Le problematiche sulla misurazione del tono oculare non sono recenti, e le conoscenze sul comportamento biomeccanico della cornea e, più in generale del segmento anteriore, anche se ampiamente affrontate, non sono state ancora pienamente risolte [4]. Sebbene i danni al sistema visivo nel glaucoma siano multifattoriali, la misurazione precisa del tono oculare resta essenziale. Altrettanto decisivo è conoscere come le strutture bulbari, in particolar modo l'area papillare, rispondano alle

sollecitazioni meccaniche della IOP (Fig. 1). In quest'articolo si discuteranno brevemente le più recenti conoscenze biomeccaniche sulla tonometria, tralasciando l'aspetto biomeccanico sull'ONH, in parte da me discusso negli ultimi articoli di questa Rivista.

Biomeccanica corneale

La cornea è una struttura che presenta proprietà viscoelastiche e, deformandosi alle sollecitazioni esterne, permette una misura indiretta della IOP. Alcuni nuovi device, da poco in commercio, misurano, oltre la IOP, alcune qualità biomeccaniche corneali che sono dedotte dalla misura del tempo di introflessione corneale per la forza esterna applicata, senza peraltro riuscire a definire, in modo completo, integrato ed esaustivo, il complessivo ruolo di tutte le resistenze meccaniche, corneali e del segmento anteriore, sul valore finale della IOP. In generale, le proprietà meccaniche di un tessuto biologico dipendono dall'organizzazione strutturale delle fibre, delle cellule e della sostanza intercellulare [5]. Il collagene e l'elastina sono responsabili della resistenza/forza e in parte dell'elasticità di un tessuto, mentre la sostanza/matrice fondamentale è responsabile principalmente delle proprietà viscoelastiche[6]. Nella cornea umana il collagene, l'elastina e i glicosaminoglicani dello strato di Bowman e, soprattutto dello stroma, che determinano l'80% del peso a secco e il 90% dello spessore corneale, conferiscono alla cornea caratteristiche principalmente elastiche, mentre la sostanza fondamentale, costituita da proteoglicani, cheratociti e fibroblasti, ne determina essenzialmente il comportamento viscoso, insieme all'epitelio corneale[7]. Negli ultimi anni l'interesse per la biomeccanica corneale è enormemente cresciuto, al fine di predire la risposta negli interventi tettonici refrattivi, oltre che nella patogenesi del cheratocoma[8→10]. La riscoperta dell'importanza dello spessore corneale nella misura della IOP si deve alla pubblicazione, nel 2002, dei risultati dell'OHTS Ocular Hypertension Treatment Study[11]. Da questi studi emergerebbe un ruolo non secondario della pachimetria sulla misura del tono misurato. La biomeccanica corneale è stata soprattutto valutata con studi in vitro, misurando lo Stress/Strain dei tessuti e il modulo di Young in cornee sane isolate di maiale. La trasposizione sul vivente dei risultati sperimentali ottenuti in vitro non è, come facilmente intuibile, semplice, ed ha avuto spesso tempi lunghi di realizzazione [12].

Principi di biomeccanica dei tessuti biologici

La formulazione della legge dell'elasticità per i corpi solidi si deve all'inglese Robert Hooke (1625/1703). L'allungamento di un corpo soggetto a trazione, una molla

nell'esperimento di Hooke, si allunga in modo proporzionale alla forza applicata $F = K\Delta$, dove F = forza applicata, Δ = deformazione subita, K = coefficiente elastico. L'allungamento prodotto in una molla Δ è, quindi, direttamente proporzionale alla forza F applicata per un coefficiente K espresso in N/m (Newton/metri). La legge di Hooke è valida per la maggior parte dei minerali, per il vetro, per i materiali ceramici e per i metalli duri, mentre per i metalli duttili è vera solo per carichi modesti, e non applicabile per la cornea. Nei limiti del comportamento elastico questa legge può essere meglio riformulata introducendo i concetti di *Stress/Tensione* (σ) e *Strain/Deformazione* (ϵ). La deformazione ϵ di una struttura elastica è direttamente proporzionale allo *Stress/Tensione* σ , per cui $\sigma = E \epsilon$, dove E è il modulo di Young (Thomas Young 1773/1829) o modulo di elasticità ed ϵ la Deformazione relativa Strain. Di conseguenza si ha:

$$E = \sigma/\epsilon = \text{Stress/Strain} = \text{Forza(per unità di area)/Deformazione (per unità di lunghezza)}$$

Il modulo di Young fornisce una misura indiretta della durezza del materiale elastico in esame; maggiore è il suo valore, più alta è la resistenza che offre alla deformazione tensile (*stiffer material, not easy to bend*). In altre parole, un modulo di Young relativamente piccolo indica che il materiale in oggetto è flessibile e richiede uno sforzo modesto per una sua deformazione; un modulo di Young grande indica, invece, che il materiale è rigido, e che lo sforzo per averne una deformazione significativa deve essere di una certa intensità. *Il comportamento elastico* ideale, non riscontrabile nei materiali biologici, è sempre reversibile, hookiano e l'allungamento dipende linearmente dall'intensità della forza applicata, per cui tutti gli oggetti riacquistano la loro lunghezza originale al cessare della forza stessa (*"ut tensio, sic vis"*). I materiali inoltre possono essere isotropi o anisotropi. I materiali biologici raramente sono isotropi, con proprietà meccaniche omogenee in ogni direzione. Comunemente sono, al contrario, anisotropi, con proprietà meccaniche diverse nelle varie direzioni (fibre, cristalli). La cornea non si sottrae a questa regola. Essa è, infatti, un materiale biologico anisotropo, con caratteristiche meccaniche differenti e non indipendenti per ogni punto, le cui proprietà elastiche non rispondono alle leggi di Hooke. Questo complica enormemente i modelli di calcolo, sia per caratterizzare biomeccanicamente la sua deformazione a sollecitazioni esterne, utile per la tonometria, sia per spiegare meccanicamente le modifiche tettoniche del suo profilo, indispensabili per una più puntuale chirurgia refrattiva. La relazione grafica tra *Stress-Strain* di un

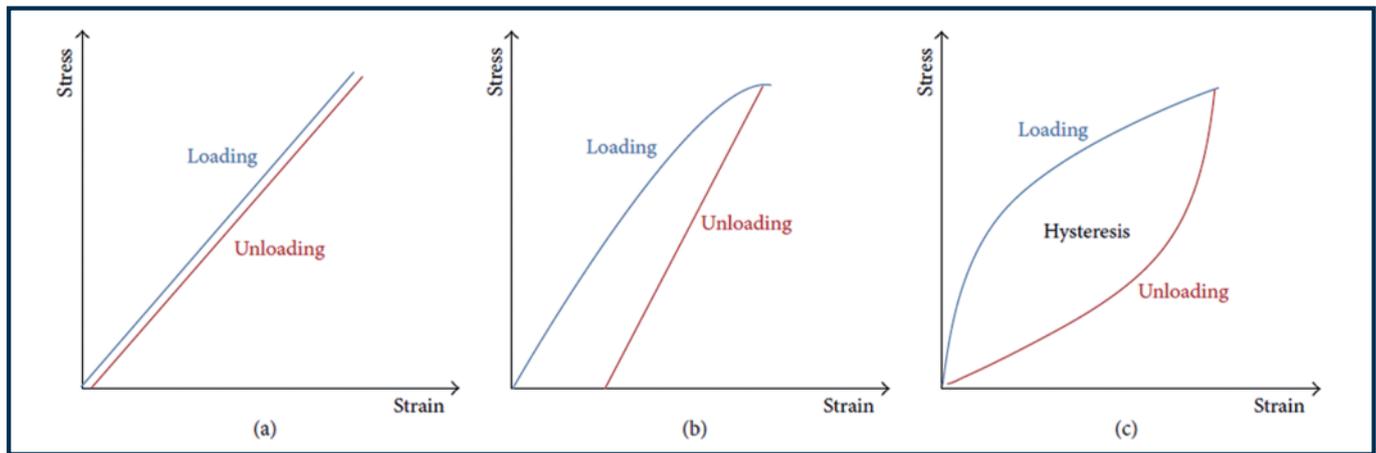


Fig 2 - Ciclo di carico-scarico, loading-unloadig, per materiali elastici (a), plastici (b) e viscoelastici (c)

materiale elastico è rappresentata da una linea retta (Fig. 2) [13]. La costante di proporzione che relaziona lo Stress e lo Strain è rappresentata dal modulo elastico di Young E . Il modulo di Young della cornea è stato misurato e varia, secondo differenti studi, tra 0.1 e 57 MPa, valori molto ampi, in parte giustificati dai diversi metodi utilizzati nei test in vitro [14,15]. Hamilton e Pye, utilizzando l'algoritmo di Orssengo-Pye, molto recentemente, su 100 occhi sani hanno trovato valori di E uguali a 0.29 ± 0.06 MPa (tra 0.13 e 0.43 MPa), con correlazioni positive tra la IOP misurata al tonometro di Goldmann [16]. Il Pascal (PA), o suoi multipli, Megapascal (MPa), sono un'unità di misura equivalenti a un Newton per m^2/mm^2 , grandezze più comunemente utilizzate per i tessuti biologici con piccole superfici come la cornea ($1MPa=1N/mm^2$).

Nel *comportamento viscoso* il tessuto è caratterizzato dall'aver una velocità di deformazione più rapida del rilassamento, per cui i tempi di recupero della forma originale sono rallentati. Questo comportamento, intermedio tra quello di un solido elastico e quello di un fluido viscoso, è dovuto alla struttura del materiale, all'intima configurazione istologica dei tessuti e, nel caso della cornea, principalmente alla matrice extracellulare[17]. I materiali biologici viscoelastici hanno un comportamento biomeccanico difficilmente riconducibile a modelli meccanici precostituiti semplici.

Nella figura n. 2 è mostrato il diagramma Stress/Strain per materiali con caratteristiche elastiche(a), plastiche(b) e viscoelastiche(c). Per i materiali viscoelastici si nota il diverso tragitto, tra carico e scarico (loading e unloadig): lo spazio tra le due curve, proprio di ciascun materiale, è conosciuto come Hysteresis. Il termine deriva dal greco ὑστέρησις (hystéresis = ritardo). Coniato inizialmente da James Alfred Ewing nel 1890, il termine ha esteso molto il suo originario significato, ed è utilizzato cor-

rentemente non solo in fisica, ma anche in biologia ed economia.

Isteresi Corneale

Il trasferimento delle evidenze scientifiche in applicazioni strumentali non è sempre agevole e scontato, specialmente in campo biomeccanico. Spesso i risultati sperimentalmente trovati in vitro hanno bisogno, prima di tradursi in device utilizzabili clinicamente, di lunghi tempi di verifica e convalida, ed essere confermati da riscontri incrociati. L'isteresi corneale (CH, Corneal Hysteresis) è una misura indiretta della resistenza corneale alla deformazione esternamente indotta tramite un soffio d'aria. L'ORA Ocular Response Analyzer (Reichert Ophthalmic Instruments, Buffalo, New York, USA) è un tonometro a soffio non a contatto in commercio dal 2005 che misura la CH, utilizzando rapidi impulsi d'aria sulla cupola corneale[18]. E' stato il primo device ad applicare principi di biomeccanica per la misurazione della IOP. Con un sistema elettro-ottico avanzato, ORA misura, nel senso del vettore del flusso d'aria, due valori della IOP, P1 e P2 nei due tempi di passaggio della cupola corneale nella posizione di appianazione media, dall'iniziale convessità di riposo alla concavità raggiunta dal profilo corneale (*inward e outward*). Durante i 20 millisecondi di tempo necessari per tale doppia appianazione, il sistema ottico dell'ORA controlla i 3 millimetri centrali corneali, con il rilievo dei toni nei due momenti d'appianazione, in andata ed in ritorno. Le due misurazioni sono differenti per valore rilevato: la loro media costituisce il valore di IOP Goldmann-correlato (IOPg), mentre la loro differenza temporale individua la CH ($CH=P1-P2$), parametro correlato alle caratteristiche biomeccaniche della cornea in esame (Fig. 3). Basse CH (*Low CH*), evidenziano scarsa capacità ad assorbire l'energia (*damping*), come avviene nel chera-

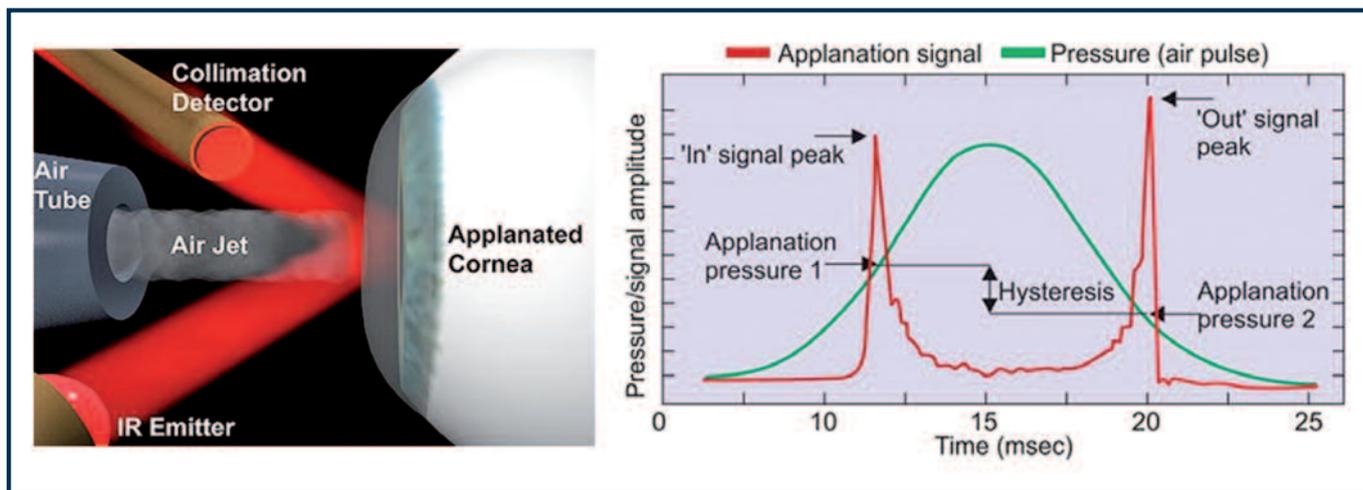


Fig 3 - Sistema ottico dell'analizzatore (a sinistra) e isteresi corneale (a destra) di ORA

tocono, nella distrofia di Fuchs, nei pazienti sottoposti a lasik. Cook et al., in una recente Review sistematica con relativa meta-analisi, hanno valutato l'affidabilità di otto tonometri in commercio: *Dynamic Contour Tonometer*, *Noncontact Tonometer (NCT)*, *Ocular Response Analyzer (ORA)*, *Ocuton S*, *Handheld Applanation Tonometer (HAT)*, *Rebound Tonometer*, *Transpalpebral Tonometer*, e il *Tono-Pen* confrontati col GAT, Goldmann Applanation Tonometer, riportando il calcolo della IOP compensata, che la CH sembra misurare, con relativa implementazione algoritmica. Passando al dettaglio 102 studi su singoli tonometri e 130 di comparazione bilaterale, l'*agreement* limite tra i tonometri era del 95%. Inoltre è emerso che NCT e HAT hanno misurazioni molto vicine al GAT; si è riscontrata altresì sempre una variabilità non trascurabile in tutti gli studi presi in considerazione [19→21]. Kaushik et al., in uno studio con 323 partecipanti, arrivano alla conclusione che la IOP trovata con ORA non è intercambiabile, né tanto meno sostituibile, al momento attuale, con la tonometria ad applanazione di Goldmann, mitigando ogni iniziale entusiasmo verso queste nuove metodiche, bisognevoli di ulteriori approfondimenti[22]. Altri autorevoli autori, come Kaushik, non solo per il glaucoma, hanno tuttavia puntualizzato le possibili future utilità della misura della CH, confermando la necessità di altre utili convalide, insufficienti al momento attuale per validare totalmente i risultati ottenuti [23]. Dall'autunno 2011 è in commercio il Corvis ST, Corneal Visualization Scheimpflug Technology (Oculus, Wetzlar, Germania), tonometro-pachimetro non a contatto con visualizzazione e misura della risposta alla deformazione corneale per impulso d'aria. Utilizza una Scheimpflug camera ultraveloce (4330 frames/sec), 576 punti di misura per immagine, range di misurazione e copertura orizzontale di 8,5 mm, range pachimetrico tra 200 μm e 1200 μm , risoluzione

dell'immagine di 640/480 pixel. Lukas Reznicek et al. hanno trovato un'ottima ripetibilità e accuratezza, in soggetti sani con ipertensione oculare e/o glaucoma conclamato, tra i dati forniti dal Corvis e il GAT per quanto riguarda la IOP, e tra i dati forniti dal Corvis e gli ultrasuoni per la pachimetria, metodi Gold Standard per le rispettive misurazioni (IOP e pachimetria) [24].

Biomeccanica e IOP

Dalla pubblicazione nel 2002 dell'OHTS, lo spessore corneale è diventato rilevante nella gestione del glaucoma. Lo spessore e la CH sono proprietà fisiche corneali, statiche e dinamiche, con alcuni interessanti parallelismi. La tonometria ad applanazione è stata sviluppata da Goldmann ed è attendibile, com'è noto, per spessori corneali intorno a 520/530 μm . L'OHTS ha definitivamente sancito, d'altra parte, che la pachimetria è molto variabile, ed è un fattore di rischio non trascurabile per la progressione del glaucoma. Uno spessore corneale inferiore alla media di 40 micron equivale ad una probabilità maggiore del 70% di sviluppare glaucoma a parità tensionale. Ciò significa che una cornea più spessa può essere più che sufficiente a ridurre il rischio associato ad una IOP superiore ai 20 mmHg. Una persona con IOP di 30 mmHg e spessore corneale di 600 μm ha, infatti, la metà del rischio di sviluppare glaucoma rispetto ad un paziente con IOP di 20 mmHg e spessore corneale di 500 μm . Più precisamente, un occhio con uno spessore corneale centrale di 600 μm e IOP ~ 30 mmHg ha un rischio del 9,1% di sviluppare glaucoma; un occhio con una IOP ~ 20 mmHg e 500 μm di spessore ha un rischio del 20,7% [11]. In termini di rischio per glaucoma lo spessore corneale potrebbe essere altrettanto importante del valore della IOP. Come per lo spessore corneale, la maggior parte dei dati accumulati sta mostrando che la CH può essere un fattore

di rischio ugualmente pericoloso, forse addirittura più rilevante dello stesso spessore. La relazione tra spessore e CH non è ancora del tutto chiarita. Alcune cornee sono spesse con una bassa CH, mentre altre hanno caratteristiche opposte; con l'età, comunque, spessore e CH sicuramente diminuiscono. Inoltre, com'è noto, gli afro-americani e gli ispanici hanno spessori corneali mediamente inferiori rispetto ai caucasici, e nello studio OHTS uno dei principali fattori di rischio in questa popolazione era proprio il riscontro di basse pachimetrie corneali. A queste caratteristiche statiche della cornea, in questa popolazione si associa una CH dinamica altrettanto diminuita. Una CH bassa, dai dati finora raccolti, si correla con un rischio maggiore di progressione del glaucoma, e diversi autorevoli studi hanno confermato quest'associazione. In uno studio congiunto dell'Università cinese di Hong Kong, diretta da Nathan Congdon, e del Wilmer Eye Institute, diretto da Harry Quigley, i cui risultati sono stati successivamente confermati dall'articolo di Gustavo de Moraes della New York University Medical Center, è stato dimostrato che i pazienti con basse CH avevano più probabilità di progressione tempo del danno glaucomatoso, come evidenziato da campi visivi seriati, associato a progressione di depauperamento degli assoni del nervo ottico[25→27].

I tre studi hanno confermato che la CH e lo spessore corneale sono fattori di rischio, e che la CH è un fattore predittivo ancora più forte per la progressione. Tutti e tre questi studi coinvolgevano, inoltre, grandi numeri di arruolati, pur essendo sostanzialmente retrospettivi. Tecnicamente quindi la CH, piuttosto che un fattore di rischio vero e proprio, dovrebbe essere considerato come un cofattore di associazione alla progressione del danno. Felipe A. Medeiros e Robert N. Weinreb della University of California San Diego, hanno recentemente condotto uno studio prospettico che coinvolge 114 occhi di 68 pazienti. La misura della CH è stata regolarmente registrata per una durata di quattro anni. I campi visivi dei pazienti la cui CH era ≤ 4 mmHg, tendevano a degenerare a un ritmo più veloce rispetto ai pazienti con valori di CH tendenzialmente maggiori, con il contemporaneo riscontro che basse CH e IOP alte erano associate a maggior rischio di danno ganglionare nel tempo. La CH rappresenterebbe, secondo questo studio, un fattore di rischio con valore indicativo triplo rispetto allo spessore corneale per la progressione del danno nel tempo. Questo rilievo è assolutamente sconcertante se si ricorda il clamore che suscitarono nel 2002 i risultati dell'OHTS, che proponevano lo spessore corneale come nuovo ed emergente fattore di rischio rispetto agli altri fattori noti da tempo, come età, IOP, razza, rifrazione,

dati pressori sistemici. Il valore della CH varia, come si è detto, con la IOP e diminuisce con l'età. Si potrebbe definire, condividendo i risultati di questo lavoro, non come una semplice proprietà intrinseca del tessuto corneale, ma come il più indicativo e misurabile parametro biomeccanico della cornea, mutevole nel tempo, dipendente principalmente dallo spessore corneale ma non solo. I confronti tra spessore corneale e CH sono a volte contrastanti e poco intuibili.

Lo spessore corneale è essenzialmente stabile nel breve periodo la CH, invece, spesso, varia al variare della IOP, assumendo valori inferiori con alte IOP. La terapia ipotensiva inoltre, se da un lato abbassa la IOP, dall'altro alza la CH. La CH non è quindi una semplice proprietà intrinseca della cornea, ma un "comportamento" che solo la biomeccanica può cercare d'interpretare e descrivere[28]. Il fatto che la IOP e CH interagiscono in modo a volte inverso potrebbe essere potenzialmente utile nella diagnosi in casi dubbi migliorando le conoscenze fisiopatologiche. Visti i dati a favore di questo parametro biomeccanico, non si può escludere che in un prossimo futuro la CH possa essere misurata e correlata di routine con la IOP, come avviene attualmente per la pachimetria, implementando e valorizzando il semplice dato tensionale. Un rapporto sembra esistere inoltre tra CH e papilla ottica, anche se ancora meno chiare appaiono le loro interrelazioni. In uno studio non recente, in pazienti con IOP elevate, l'OHN subiva maggiore danno morfologico, con aumento del Cup/Disc, in presenza

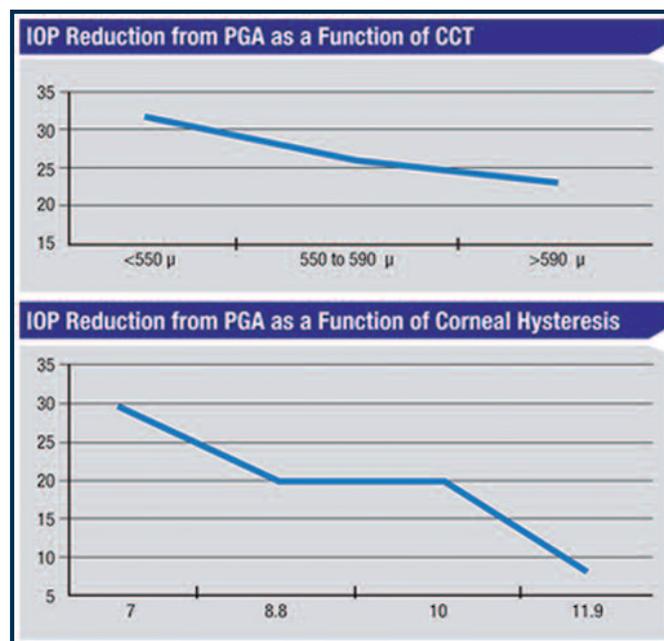


Fig 4 - Comportamento della IOP dopo prostaglandina PGA in funzione di CCT e CH, spessore corneale e isteresi corneale rispettivamente (da Medeiros et. al)

di alte CH piuttosto che per bassi spessori corneali, concomitanze al momento apparentemente poco intuibili. La CH diminuisce in presenza di alte IOP, come già riferito. Se la resistenza biomeccanica sclerale in generale si abbassa, il danno assonale potrebbe peggiorare velocemente per effetto dello stress pressorio. L'esaurimento della fisiologica compliance/strain tissutale, specialmente in area dell'ONH, per l'azione IOP/Tempo, potrebbe favorire una più veloce sofferenza assonale ganglionare per l'esaurimento della deformabilità/strain delle strutture poste a protezione degli assoni ganglionari, fibre elastiche sclerali e cribrose in primis[29].

Come si vede siamo nel campo delle ipotesi, ma la strada all'integrazione tra biomeccanica e misurazioni/effetti della IOP/Tempo è ormai aperta, e in sicura evoluzione. Agarwal et al., come del resto anche Medeiros nella sua ricerca già citata, hanno individuato una interessante relazione tra CH e risposta alla terapia antiipertensiva topica. In presenza di basse CH ≤ 7 mmHg si può avere una riduzione del 29% della IOP contro una riduzione del 7,6% in presenza di CH $\geq 11,9$ mmHg, utilizzando la stessa prostaglandina come ipotensivo (Fig. 4). Spesso nella pratica clinica quando la IOP non scende, si preferisce un'associazione farmacologica. Con un'alta CH di partenza il paziente ha un rischio più basso di progressione e la risposta terapeutica non sarà importante. In questa situazione potrebbe essere più sensato, invece di aggiungere un secondo collirio, limitarsi a monitorizzare strettamente il paziente, magari con esami strumentali Hi-Tech, verificando i parametri numerici e il trend di progressione.

Al contrario, una bassa CH ha di solito migliori risposte all'aggiunta di un secondo farmaco. Si potrebbe essere tentati in questi frangenti, raggiunto il target pressorio, di allungare i tempi di osservazione. Bassa CH vuol dire anche che il paziente è più a rischio. Una volta riaggiustata la IOP target, non si è d'altronde sempre sicuri di rallentare la progressione del danno. L'aggiunta di una seconda molecola, anche in mono somministrazione e in monodose, può disturbare non poco il paziente, influenzandone negativamente lo stile di vita.

La CH alta o bassa, è questa l'ipotesi accennata dall'autore, potrebbe influenzare l'assorbimento corneale del farmaco, che aumenta se CH è bassa e diminuisce se invece è alta. Considerare la CH non è, quindi, del tutto superfluo.

E' noto però che la CH è variabile nel tempo [30]. Avremmo bisogno a rigore, è una mia considerazione, di una misurazione della CH medio-temporale, come una IOP delle 24 ore! Una notevole complicazione; la discussione è tutta aperta. Tenere in conto comunque anche la CH nel panorama della malattia glaucomatosa

può essere, a mio parere, un'opportunità e un'esigenza diagnostico-prognostica non più negligibile, ma interessante ed essenziale: un'arma in più da utilizzare nell'intricato mondo del glaucoma.

Ultimate Goal

L'articolo della dottoressa Anna Pandolfi del Dipartimento di Ingegneria Civile ed Ambientale del Politecnico di Milano "Modellazione numerica del comportamento biomeccanico della cornea" apparso nel primo numero 2014 di questa Rivista, affrontando temi biomeccanici corneali a fini rifrattivi, assolutamente da plaudire e condivisibili, ha posto l'attenzione sui temi biomeccanici per la chirurgia corneale, studi che questa ricercatrice porta avanti da tempo con brillanti risultati [31,32]. Ritornando alla tonometria, campo d'incontro tra biomeccanica e glaucoma, è opportuno porre l'accento su una Review di Ho Sik Hwang et al., che in una retrospettiva su 958 occhi di 958 pazienti (età media 26.7 ± 6.1 , 43.4% maschi e 56.6% donne), visitati presso il BGN Eye Clinic di Seoul Corea, hanno studiato le proprietà biomeccaniche corneali con ORA e l'associazione tra i parametri anatomici del segmento anteriore e IOP[33]. Sono stati presi in considerazione e misurati:

- il raggio medio della curvatura corneale, l'astigmatismo, il volume corneale, la profondità e il volume della camera anteriore con il Pentacam, (Oculus Pentacam Rotating Scheimpflug Camera; Oculus, Wetzlar, Germany);
- lo spessore corneale centrale Central Corneal Thickness CCT con pachimetro ad ultrasuoni (Model US-1800; Nidek Co LTD, Gamagori, Japan);
- il diametro corneale e la distanza bianco bianco con Orbscan (Orbscan IIz, Bausch & Lomb GmbH, Feldkirchen, Germany);
- la CH, il fattore di resistenza corneale CRF, la IOP Goldmann correlata IOPg e la IOP cornea compensata IOPcc con ORA.

Il volume corneale medio trovato era 63.0 ± 3.3 mm³, il volume medio della camera anteriore 192 ± 31 mm³, il valore medio di CH 10.1 ± 1.4 mmHg, quello di CRF 9.9 ± 1.6 mmHg, mentre la media di IOPg e di IOPcc erano rispettivamente 14.8 mmHg e 15.8 mmHg. IOPg, IOPcc e CRT sono parametri espressi da ORA che sembrano acquistare crescente importanza. La IOPg è una media aritmetica tra P1 e P2, la IOPcc è determinata dal software del device e rappresenta un valore "puro"

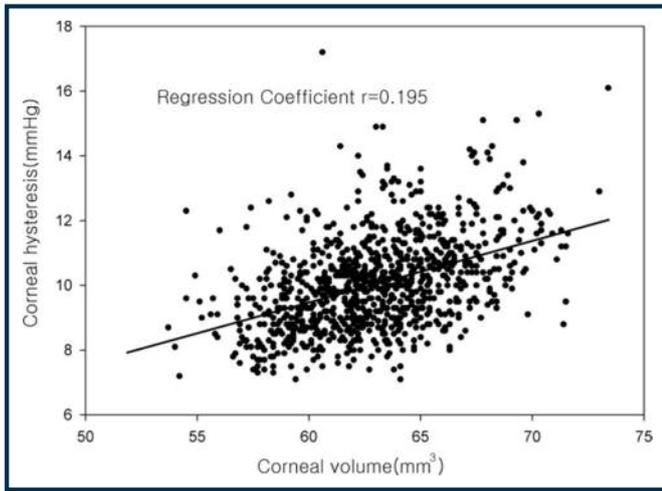


Fig 5 - Grafico del rapporto tra isteresi in mmHg e volume corneale in mm³ (da Ho Sik Hwang et. al)

della IOP, scervo da influenze meccaniche della cornea, il CRF deriva dalla formula $CRF = P1 - KP2$ con K costante ricavata da analisi empirica tra P1, P2 e CCT. Tutto naturalmente sotto tutela brevettuale della Reichert [34, 35]. L'analisi multivariata ha mostrato che la CH è associata negativamente con il raggio medio di curvatura della cornea (coefficiente di regressione = -0,481, $p = 0,023$), positivamente con CCT (coefficiente di regressione = 0,015, $p < 0,001$) e con il volume corneale (coefficiente di regressione = 0,059, $p = 0,014$). L'associazione tra CH, diametro della cornea, profondità e volume della camera anteriore non erano statisticamente indicative. Il fattore di resistenza corneale CRF è negativamente associato con il raggio medio di curvatura della cornea (coefficiente di regressione = -0,540, $p = 0,013$) e positivamente con CCT ($\beta = 0,026$, $p < 0,001$). L'associazione tra CRF, il diametro corneale, il volume della cornea, la profondità e il volume della camera anteriore non era statisticamente significativa, mentre il la CH era associata positivamente solo con il volume della cornea, non con il volume della camera anteriore (Fig. 5). Non significative sono state, infine, anche le associazioni tra CRF, volume della camera anteriore e volume corneale.

Prospettive e considerazioni finali

I dati emersi da questo studio sono molti interessanti e correlano parametri non presi prima in considerazione, con validazione statistica. Non si è affrontata e studiata l'influenza sulla IOP della biomeccanica dei singoli parametri anatomici, e tanto meno la problematica sommativa dei moduli elastici delle strutture del segmento anteriore nella determinazione della IOP. Il Goal nella misurazione della IOP, come ho scritto in varie occasioni e prospettato a più centri di ricerca, è di arrivare alla ca-

ratterizzazione biomeccanica complessiva di tutte le strutture che incidono e modificano in qualche modo il risultato finale della IOP (Fig. 6, 7). Lo studio biomeccanico delle singole strutture anatomiche e, in seguito, la loro integrazione sarà, a mio parere, la strada da percorrere in futuro per la progettazione di nuovi strumenti integrati. Un futuro device dovrebbe prevedere l'integrazione di un air-puff systems come forza esterna, con saggio iniziale ad intensità crescente dei soffi per testare la resistenza iniziale, un tomografo da camera anteriore, magari un OCT Swept Source, la registrazione con telecamera ultrarapida per imaging dinamico sensibile ai fini movimenti flessionali delle strutture sottoposte a stress, così da avere piena contezza delle sollecitazioni meccaniche del segmento anteriore a 360°, compreso l'angolo camerulare[36].

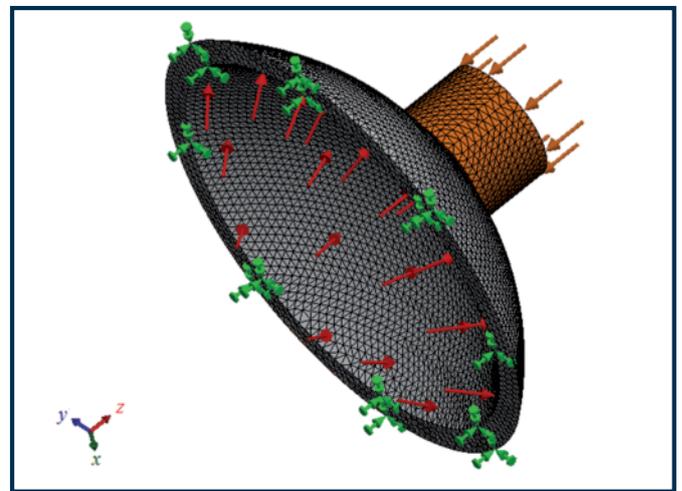


Fig 6 - Rappresentazione dei vincoli e dei carichi che agiscono sul modello corneale. Modello ad elementi finiti FEM della cornea (da Fabio Vilella)

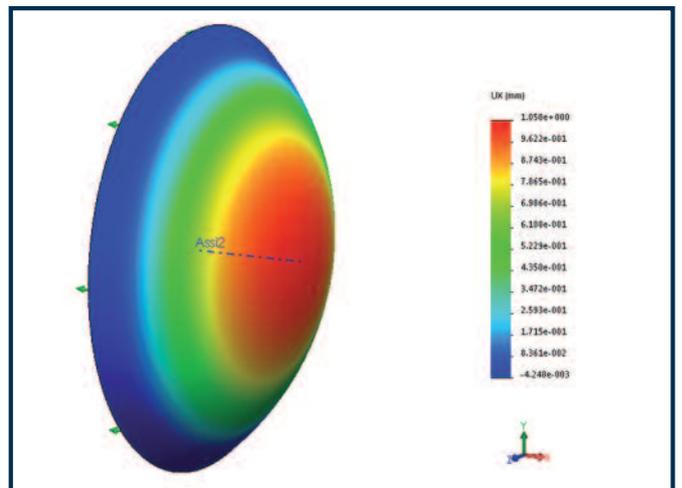


Fig 7 - Spostamento apicale dovuto alla pressione intraoculare misurato lungo l'asse di simmetria (da Fabio Vilella)

E' indubbio, infatti, che spessori corneali maggiori al limbus ed inclinazioni goniometriche della cornea differenti possano determinare resistenze diverse alle forze esterne applicate, concorrendo a falsificare il valore finale della IOP. La base numerica di calcolo dei modelli biomeccanici sono i *Finite Element Method (FEM)*, metodo agli elementi finiti. Con tale metodo il corpo di cui si studia la deformazione è suddiviso in un certo numero di elementi di dimensioni finite (da cui il nome), interconnessi attraverso nodi, ovvero punti atti a garantire la continuità fisica del corpo. All'interno di questi elementi le equazioni differenziali che governano il problema sono risolte in maniera approssimata per la ricerca di soluzioni con più variabili. I FEM costituiscono per così dire il Kernel, cioè il nucleo essenziale di un sistema operativo informatico (Fig. 8) [37]. Con un software adeguatamente studiato, algoritmi aderenti al calcolo semplice, algoritmi sommatori e un indispensabile database di confronto, si potrebbero ricavare finalmente valori di IOP maggiormente corrispondenti al vero, più utili alla diagnosi, più idonei per decisioni terapeutiche e prognostiche mirate. Aspettando questi traguardi per ora futuribili ma possibili, attualmente è più che opportuno, nella nostra indagine di semeiotica strumentale, misurare e rilevare il valore biomeccanico della CH. Tenere presente anche questo nuovo parametro può sembrare cosa superflua e inutile, oltre che alquanto costoso.

Credo però che già ora la CH sia un parametro inalienabile che non si può ignorare, da integrare nella conoscenza dei valori tonometrici e pachimetrici. Mi sembra, infatti, sensato registrare la CH per avere indicazioni altrimenti non evidenti, utili per una terapia più consapevole, ragionata e con ampi orizzonti di conoscenza,

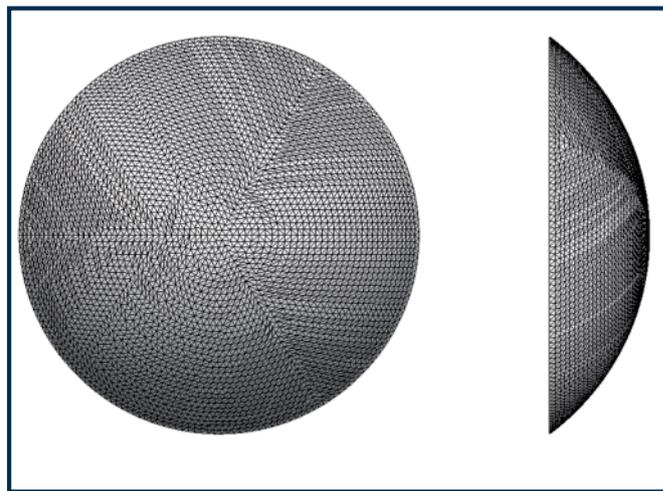


Fig. 8 - Modello ad elementi finiti della cornea (da Fabio Vilella)

sia nelle nuove prescrizioni terapeutiche che per modificarle in corso di follow-up. E' chiaro che solo quando avremo maggiori dati, potremo integrare pienamente la CH nella gestione del glaucoma. Henry Ford in una sua massima diceva che "C'è vero progresso solo quando i vantaggi di una nuova tecnologia diventano per tutti". Questo monito vale in ogni campo della scienza e ancor di più per la biomeccanica applicata alla medicina. Futuri studi multicentrici condivisi da ricercatori di più discipline potranno, spero presto, portare risultati largamente fruibili e condivisibili. La comprensione biomeccanica delle resistenze del segmento anteriore considerato globalmente resta, a mio parere, il nodo da affrontare e sciogliere. Sono certo che l'utilizzo di una tonometria finalmente basata su principi biomeccanici integrati potrà apportare cambiamenti sostanziali nelle scelte diagnostiche, terapeutiche e nella gestione del glaucoma. ■

BIBLIOGRAFIA & SITIGRAFIA

- 1) Foster A, Resnikoff S. The impact of Vision 2020 on global blindness. *Eye*. 2005;19:1133-1135.
- 2) Quigley HA, Addicks EM. Chronic experimental glaucoma in primates. II. Effect of extended intraocular pressure elevation on optic nerve head and axonal transport. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1980;19:137-152.
- 3) Bellezza AJ, Hart RT, Burgoyne CF. The optic nerve head as biomechanical structure: initial finite element modeling. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:2991-3000.
- 4) A. Lucente. La tonometria e i tonometri. *Oftalmologia Domani*. N 2 Anno 2010.
- 5) L. Ambrosio, P. A. Netti, and L. Nicolais. *Soft Tissue*, Springer, New York, NY, USA, 2002.
- 6) A. Luce, "Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an Ocular Response Analyzer," *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 31, no. 1, pp. 156-162, 2005.
- 7) Nery Garcia-Porta et al. *Corneal Biomechanical Properties in Different Ocular Conditions and New Measurement Techniques*. ISRN Ophthalmology, Vol. 2014 Article ID 724546.
- 8) D. Ortiz, D. Piñero, M. H. Shabayek, F. Arnalich-Montiel, and J. L. Alió. "Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes," *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 33, no. 8, pp. 1371-1375, 2007.
- 9) Grise-Dulac, A. Saad, O. Abitbol et al. "Assessment of corneal biomechanical properties in normal tension glaucoma and comparison with open-angle

- glaucoma, ocular hypertension, and normal eyes," *Journal of Glaucoma*, vol. 21, no. 7, pp. 486–489, 2012.
- 10) A. Lucente. Lo spessore corneale come indice di valutazione del tono oculare". *Bollettino di Oculistica* nel 2004.
 - 11) Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002 Jun;120(6):714-20; discussion 829-30.
 - 12) J. Liu and C. J. Roberts. "Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis," *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 31, no. 1, pp. 146–155, 2005.
 - 13) Fabio Vilella. (Matr. 105784) Analisi agli elementi finiti della risposta meccanica della cornea umana al processo tonometrico. Tesi di Laurea, Corso di Laurea in Ingegneria Meccanica, Anno Accademico 2013/2014, Università della Calabria, Relatore Luigi Bruno su proposta dottor A. Lucente.
 - 14) J. Liu and C. J. Roberts. "Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis," *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 31, no. 1, pp. 146–155, 2005.
 - 15) J. Liu and C. J. Roberts. "Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis," *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 31, no. 1, pp. 146–155, 2005.
 - 16) H. Wang, P. L., Prendiville, P. J., McDonnell, and W. V. Chang. "An ultrasonic technique for the measurement of the elastic moduli of human cornea," *Journal of Biomechanics*, vol. 29, no.12, pp. 1633–1636, 1996.
 - 17) A. Elsheikh, D.Wang, M. Brown, P. Rama, M. Campanelli, and D. Pye, "Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age," *Current Eye Research*, vol. 32, no. 1, pp. 11–19, 2007.
 - 18) K. E. Hamilton and D. C. Pye, "Young's modulus in normal corneas and the effect on applanation tonometry," *Optometry and Vision Science*, vol. 85, no. 6, pp. 445–450, 2008.
 - 19) L. Ambrosio, P. A. Netti, and L. Nicolais, *Soft Tissue*, Springer, New York, NY, USA, 2002.
 - 20) D. A. Luce, "Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an Ocular Response Analyzer," *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 31, no. 1, pp. 156–162, 2005.
 - 21) Cook JA, Botello AP, Elders A, et al. Surveillance of Ocular Hypertension Study Group. Systematic review of the agreement of tonometers with Goldmann applanation tonometry. *Ophthalmology*. 2012 Aug;119(8):1552-7.
 - 22) Kaushik S, Pandav SS, Banger A, et al. Relationship Between Corneal Biomechanical Properties, Central Corneal Thickness, and Intraocular Pressure Across the Spectrum of Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2012 Feb 4.
 - 23) Touboul D, Bénard A, Mahmoud AM, et al. Early biomechanical keratoconus pattern measured with an ocular response analyzer: curve analysis. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Dec;37(12):2144-50.
 - 24) Lukas Reznicek, Daniel Muth, Anselm Kampik, Aljoscha S Neubauer, Christoph Hirneiss. Evaluation of a novel Scheimpflug-based non-contact tonometer in healthy subjects and patients with ocular hypertension and glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2013;97:11 1410-1414 Published.
 - 25) Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol* 2006;141:5:868-75.
 - 26) De Moraes CV, Hill V, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Lower corneal hysteresis is associated with more rapid glaucomatous visual field progression. *J Glaucoma*. 2012;21:4:209-13.
 - 27) Vu DM, Silva FQ, Haseltine SJ, Ehrlich JR, Radcliffe NM. Relationship between corneal hysteresis and optic nerve parameters measured with spectral domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:7:1777-83.
 - 28) Medeiros FA, Meira-Freitas D, Lisboa R, Kuang TM, Zangwill LM, Weinreb RN. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. *Ophthalmology* 2013;120:8:1533-40.
 - 29) Wells AP, Garway-Heath DE, Poostchi A, Wong T, Chan KC, Sachdev N. Corneal hysteresis but not corneal thickness correlates with optic nerve surface compliance in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:8:3262-8.
 - 30) Agarwal DR, Ehrlich JR, Shimmyo M, Radcliffe NM. The relationship between corneal hysteresis and the magnitude of intraocular pressure reduction with topical prostaglandin therapy. *Br J Ophthalmol* 2012;96:2:254-7.
 - 31) Anna Pandolfi. Modellazione numerica del comportamento biomeccanico della cornea. *Oftalmologia domani - N. 1 - Anno 2014*.
 - 32) Anna Pandolfi. COMPUTATIONAL BIOMECHANICS OF THE HUMAN CORNEA Department of Structural Engineering, Politecnico di Milano, Italy.
 - 33) Ho Sik Hwang, Seh Kwang Park, Man Soo Kim. The biomechanical properties of the cornea and anterior segment parameters. *BMC Ophthalmology* 2013, 13:49 doi:10.1186/1471-2415-13-49.(The electronic version of this article is the complete one and can be found online at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2415/13/49>)
 - 34) Kotecha A: What biomechanical properties of the cornea are relevant for the clinician? *Surv Ophthalmol* 2007, 52(1 2):S109–S114.
 - 35) Lim L, Gazzard G, Chan YH, Fong A, Kotecha A, Sim EL, Tan D, Tong L, Saw SM: Cornea biomechanical characteristics and their correlates with refractive error in Singaporean children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008, 49(9):3852–3857.
 - 36) Osservazioni Cliniche: il vero tono oculare, 10/04/2012. www.amedeolucente.it.
 - 37) K.J. Bathe. Numerical methods in finite element analysis. Prentice-Hall 1976.
 - 38) Sabine Kling, Nandor Bekesi, Carlos Dorronsoro, Daniel Pascual, Susana Marcos. Corneal Viscoelastic Properties from Finite-Element Analysis of In Vivo Air-Puff Deformation. *PLOS ONE* | www.plosone.org. August 2014 | Volume 9 | Issue 8 | e104904.