

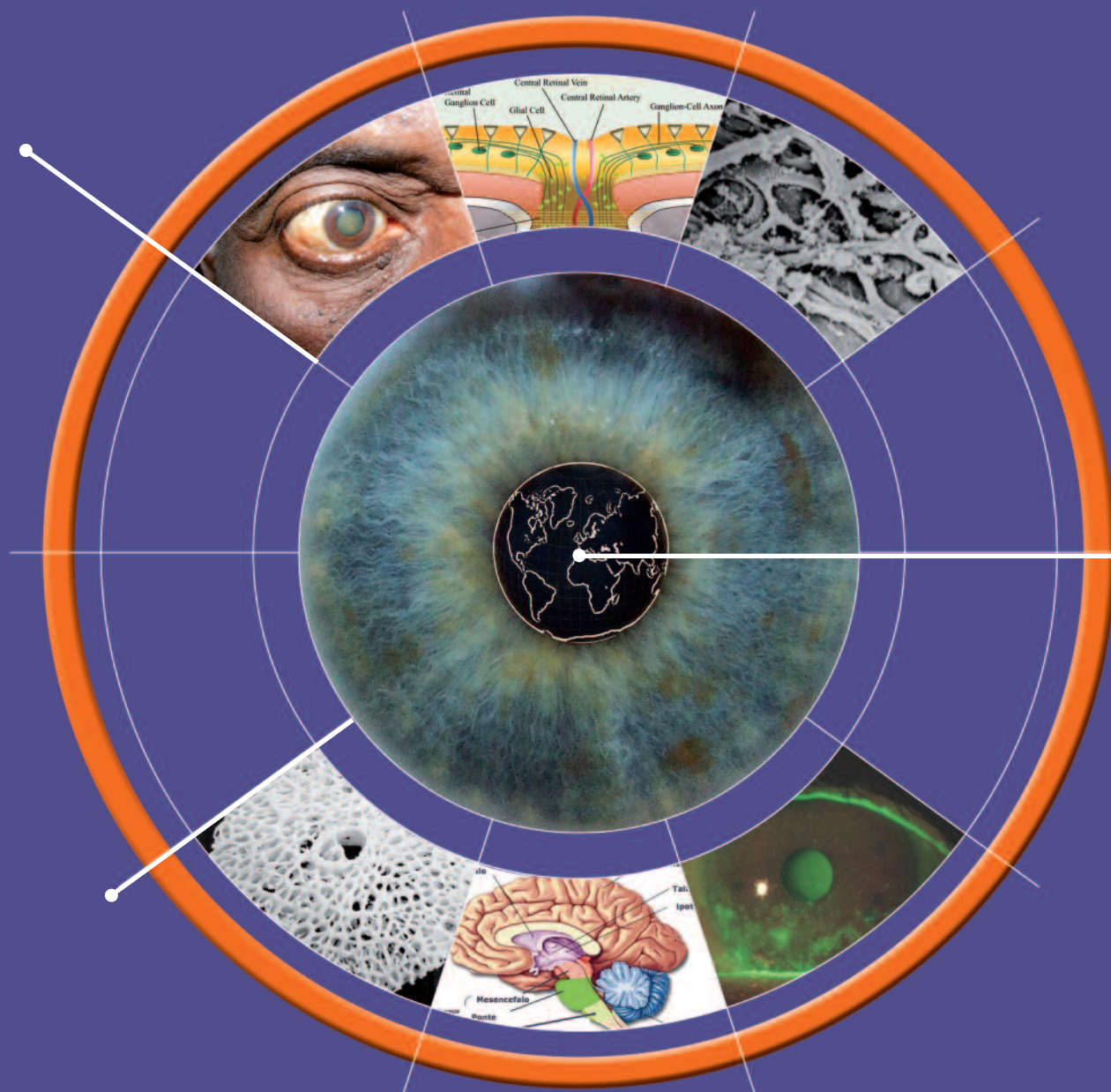
oftalmologia *domani*

Anno V - N. 2 - Maggio/Agosto 2014

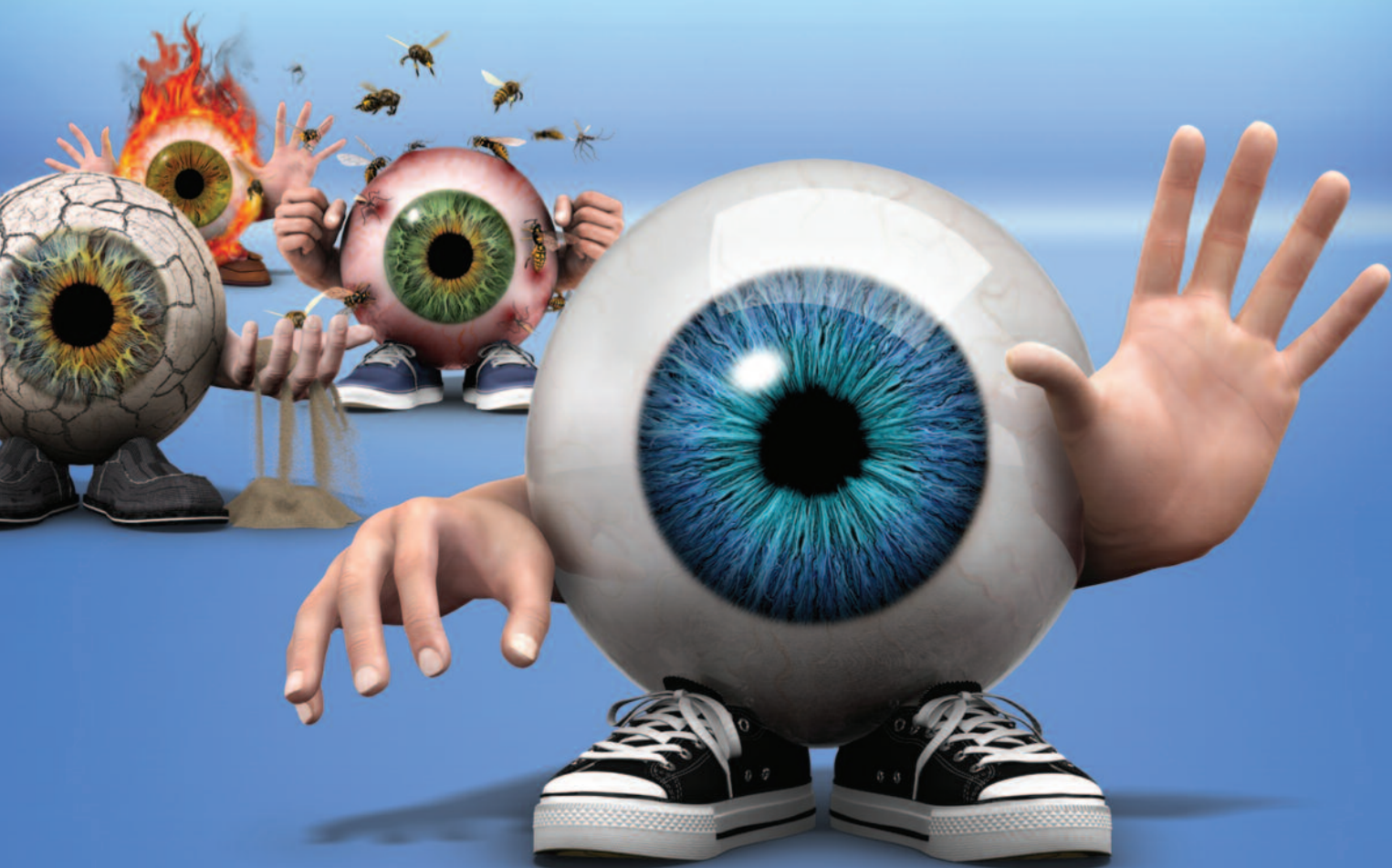
rivista quadrimestrale di Oftalmologia

*Le idee ci sono, ma i soldi?
Glaucoma e biologia molecolare
Supercibi e nutrigenomica*

*Imaging della lamina cribrosa
Malattia di Parkinson e occhi
Africa: missioni "en brousse"*



ADDIO OCCHIO SECCO, BENVENUTO OPTIVE®



Il trattamento completo che offre ai pazienti con occhio secco un sollievo duraturo dai sintomi e un comfort superiore e prolungato¹⁻⁵

optive
FUSION



optive
PLUS

Per **DISFUNZIONE ACQUOSA** e **LIPIDICA**

TECNOLOGIA



OSMOMAX®

IT/OPTV0325/14 - Sono dispositivi medici CE - Materiale ad esclusivo uso del medico

1. Kaercher T, et al. *Clin Ophthalmol.* 2009;3:33-39.
2. Simmons PA, et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48: E-Abstract 428.
3. Beard B, et al. Presented at: Annual Meeting of the American Academy of Optometry; 2011.
4. Data on file, Allergan, Inc. CSR 9965-002. 5. Data on file, Allergan, Inc. CSR 9965-001.

optive
FAMILY



ALLERGAN
ophthalmology

s o m m a r i o

COSA TROVERETE IN QUESTO NUMERO P. 4

EDITORIALE P. 5

Le idee ci sono, ma i soldi no

di Costantino Bianchi

GLAUCOMA P. 9

Il glaucoma: una revisione alla luce della biologia molecolare - Prima parte

di Sergio C. Sacca

ITALIA NEWS P. 16

Avastin rimborsato dal SSN, ma solo nei centri individuati dalle Regioni

di Costantino Bianchi e Antonello Rapisarda

MORBO DI PARKINSON P. 17

Aspetti oftalmologici nella malattia di Parkinson-review

di Alessio Stefanucci

RICERCA P. 31

La Lamina Cribrosa: imaging e biomeccanica

di Amedeo Lucente

ALIMENTAZIONE P. 41

Supercibi e nutrigenomici nell'ambito delle terapie oftalmologiche

di Massimo C.G. Ferrari

QUI AFRICA P. 44

Le sfide per l'oftalmologo in missione "en brousse"

di Richard Hardi

ABBIAMO LETTO PER VOI P. 48

di Stefano Fichera

oftalmologia**domani**

*Rivista quadrimestrale
di oftalmologia
Anno V - n. 2
maggio/agosto 2014*

**Direttore
Responsabile:**
Costantino Bianchi

Fondatori:
Costantino Bianchi
Antonio Rapisarda

**Redazione
Scientifica:**
Romeo Altafini
Paolo Angeletti
Costantino Bianchi
Aldo Caporossi
Odile Correnti
Emilia Gallo
Amedeo Lucente
Antonio Rapisarda

redazione@jaka.it

**Progetto grafico
e impaginazione:**

Jaka
CONGRESSI

Jaka Congressi
Via della Balduina, 88
00136 Roma
www.jaka.it

Art
Simona Pelosi
s.pelosi@jaka.it

Iscrizione n. 68
del 15.02.2010
presso il Tribunale
di Milano

Edizione e stampa:
Laserpolver
Via Kramer, 17/19
20129 Milano

*Finito di stampare
nel mese di agosto 2014*

Cosa troverete in questo numero

La rivista prosegue tranquillamente la sua evoluzione, mantenendo e consolidando il già notevole livello di qualità raggiunto. Di questo dobbiamo rendere grazie ai vari collaboratori che ci inviano i loro articoli.

L'editoriale è dedicato ad un'indagine conoscitiva che la Camera ha sviluppato nell'ultimo anno su un problema di fondamentale importanza sia per i malati che per gli "stakeholders" della sanità: e cioè la crepa paurosa, incolmabile, che si sta rapidamente aprendo tra i costi della moderna sanità e le risorse sempre più scarse che abbiamo a disposizione. Purtroppo, diagnosi e prognosi sono corrette, la terapia è velleitaria per non dire inesistente.

Il ruolo di primo attore tocca ad un articolo di Carlo Sacca, che ci fornisce una chiave del tutto nuova di lettura della malattia glaucomatosa attraverso la genetica molecolare. Gli oculisti sono relativamente poco avvezzi a "masticare" la genetica, Carlo questa volta si limita a introdurre alcuni concetti nuovi, quali il ruolo dei radicali liberi nel provocare una alterazione del trabecolato, a suo volta seguita da un aumento della pressione intraoculare. Nel prossimo numero Carlo ci condurrà per mano nei meandri della genetica e delle sue applicazioni al glaucoma.

Segue con Italia News un flash sulle reintroduzioni dell'Avastin nella lista dei farmaci rimborsabili dal SSN. Sono chiariti i "paletti" posti dall'AIFA per poterlo utilizzare.

Aderendo appieno alla filosofia della nostra rivista, con review redatte da esperti riconosciuti di uno specifico settore, Alessio Stefanucci ci propone una disamina degli aspetti oftalmologici della malattia di Parkinson. L'autore ci propone una rassegna veramente completa di tutti i risvolti oftalmici della malattia parkinsoniana, con un richiamo finale sulla ulteriore complicazione indotta dalla grande variabilità dei sintomi oftalmici in funzione del ritmo terapeutico e delle sue variazioni. Un'altra pregevole opera da tenere come testo di consultazione nella nostra libreria; e anche un esempio paradigmatico per quanti altri volessero proporre review di questo tipo.

Amedeo Lucente non poteva assistere passivamente a tutta questa esibizione di sapienza e competenza, e ri-

lancia da par suo alla grande con un articolo di assoluta novità, e cioè l'imaging della lamina cribrosa. Da sempre posta sul banco degli imputati nella malattia glaucomatosa, fin'ora questa minuscola struttura ne era sempre uscita con una mezza assoluzione per mancanza di prove certe. Oggigiorno, la fantasmagorica evoluzione dei nostri mezzi diagnostici ha permesso di riportare al centro dell'attenzione, tra le cause di glaucoma, l'ipotesi vascolare. Quanto ci riferisce Amedeo, ancora una volta, fa compiere un significativo passo avanti alle nostre conoscenze, che sulla lamina cribrosa sono ancora relativamente rudimentali, anche per gli "esperti", che sono tutt'ora fermi all'utilizzo di tecniche di neuro-imaging. Massimo Ferrari fa poi chiarezza su un argomento che interessa molto la gente comune, inebriata da quanto scrivono i giornalisti "scientifici" sulle riviste femminili, vale a dire il ruolo della nutrizione e degli integratori dietetici per contrastare le malattie. Non c'è bisogno di sottolineare che l'approccio ed il livello della trattazione sono di tutt'altra levatura.

Il nostro simpaticissimo Padre Hardy ci ha preso gusto e, tra una missione e l'altra nelle regioni più inospitali dell'Africa, ha trovato il tempo di scrivere un articolo che sottolinea l'abissale distanza che separa il nostro mondo da quello che si trova in regioni grandi come Stati europei. La lettura di questo articolo da un lato emoziona, dall'altro scoraggia perché ci dimostra quanto noi, che crediamo di poter fare tutto, siamo impotenti di fronte alle smisurata violenza della natura sugli uomini.

Chiude il numero la rubrica "Abbiamo letto per voi", nella quale Stefano Fichera si sobbarca l'onere di analizzare alcuni articoli scientifici di grande rilevanza e di sminuzzarli in bocconi sufficientemente piccoli per essere "digeriti" anche da oculisti che non hanno preparazione specifica nei singoli argomenti. Questa volta è toccato a: flogosi oculare e EMC post-cataratta; alterazioni coroidali e dell'epitelio pigmentato dopo trattamenti con anti-VEGF; infine, ruolo del Transforming Growth Factor-beta2 nella genesi ed evoluzione della miopia.

Buona lettura!



Le idee ci sono, ma i soldi no

“I sistemi sanitari del cosiddetto “Welfare europeo” attraversano una fase di profondi mutamenti determinati da numerosi fattori, quali le dinamiche di invecchiamento della popolazione, i mutamenti del quadro epidemiologico, i costi crescenti legati all’evoluzione della medicina e delle tecnologie sanitarie, nonché la crisi economico-finanziaria e i vincoli di finanza pubblica sempre più stringenti. Infatti, nei Paesi a economia avanzata, a partire dal 2000, si è assistito ad una crescita sostenuta della spesa sanitaria che, solo negli ultimi tre anni, ha subito un rallentamento legato alla crisi economico-finanziaria e alle conseguenti manovre di contenimento dei costi.”

(<http://documenti.camera.it/leg17/resoconti/commissioni/bollettini/pdf/2014/06/04/leg.17.bol0246.data20140604.com0512.pdf>).

Con queste affermazioni si apre un importante documento approvato dalle commissioni riunite V (Bilancio, Tesoro e Programmazione) e XII (Affari Sociali) della Camera dei Deputati nella seduta del 4 giugno 2014, a conclusione dell’indagine conoscitiva iniziata nel giugno 2013. Il documento ha per titolo “LA SFIDA DELLA TUTELA DELLA SALUTE TRA NUOVE ESIGENZE DEL SISTEMA SANITARIO E OBIETTIVI DI FINANZA PUBBLICA”, e non nasconde quindi di avere grandi ambizioni.

L’indagine conoscitiva è partita dalla constatazione che le azioni messe in campo per il controllo della spesa sanitaria hanno prodotto risultati significativi dal punto di vista economico-finanziario, tanto che nel 2012 tale spesa si è attestata a quota 110,8 miliardi di euro, facendo registrare, per il secondo anno consecutivo, una riduzione in termini nominali (pari allo 0,7 per cento contro lo 0,8 per cento dell’anno precedente). La spesa del comparto rappresenta comunque una quota significativa della spesa pubblica, circa il 15,5 per cento. Ciononostante, sempre più frequenti e diffuse sono le proteste e i malumori per il progressivo peggioramento della “offerta di salute”, che il nostro SSN offre ai cittadini italiani. Da qui, il desiderio dei Deputati di capire meglio come vanno le cose.

Per raggiungere lo scopo, i Deputati hanno convocato e “auditato” (lo dicono loro, e noi ci adeguiamo) una sfilza di autorevoli personaggi, aventi titolo ad essere ascoltati sia per prestigio personale sia perché rappresentanti di importanti associazioni. Fa però un poco specie che in una materia come questa si siano sentite tutte le possibili sigle sindacali e “populiste”, mentre per esempio non risulta che sia stato sentito il Consiglio Superiore di Sanità, né le più importanti Società Scientifiche. Mi pare infatti alquanto audace dare per scontato che la FNOMCeO e la FISM possano rappresentare al meglio le professioni sanitarie mediche. Ma tant’è, non è che le conclusioni a cui sono arrivati sarebbero state molto diverse.

E, visto che le abbiamo nominate, ribaltiamo il procedimento logico e partiamo dalle conclusioni. La prima osservazione, che viene spontaneo fare, è che dedicare 10 pagine alle “Conclusioni” di un documento di 50 pagine significa non essere in grado di concludere nulla. In altre parole, dopo un anno di lavoro ben pagato i Signori Deputati hanno concluso di non concludere. Già di per sé questo non sarebbe un problema da poco, se non fosse che.....: se non fosse che parrebbe che il Documento “conclusivo” non lo sia affatto, perché sempre sul sito web della Camera



di Costantino
Bianchi

(<http://documenti.camera.it/leg17/dossier/Testi/AS0020a.htm#no>) in data 17 giugno è riportato un diverso documento, sempre con lo stesso titolo di quello formalmente "approvato" il 4 giugno. Per amor del cielo, non è che questo secondo documento dica il contrario del primo, ma un bel po' di cose nuove e diverse ci sono. Soprattutto, sono eliminati i voli pindarici e gli esercizi di bella prosa con annesse digressioni nell'utopia e nel futuribile, mentre troviamo dati importanti, come alcune tabelle con dati macroeconomici che nel primo documento non ci sono.

Poiché la mole di dati espressa è assolutamente impossibile non solo da commentare ma anche solo da sintetizzare, mi vorrei soffermare in questo editoriale solo sulla parte più strettamente economica della gestione della sanità in Italia, restringendo ancora più il campo alle domande: "Chi paga? Per cosa paga?".

La risposta alla prima domanda viene da una tabellina molto significativa, che riporto qui (Tab.1). Da questa semplice e chiara tabella si evince a colpo d'occhio che metà (50%) della spesa per la salute in Italia è sostenuta attraverso il gettito IVA e quello delle accise (principalmente quindi dal consumo di benzina e gasolio per autotrazione e riscaldamento). Un altro 40% viene da IRAP (la maggior parte) e IRPEF. Le altre voci sono praticamente briciole, a malapena il 12-13%. E' molto scioccante constatare come la voce "Ricavi ed entrate proprie convenzionali" quoti molto meno di un miserrimo 2%. E' opportuno ricordare che si tratta dei ricavi e delle entrate proprie delle aziende sanitarie. Essi sono rappresentati dai ricavi derivanti dalla vendita di prestazioni sanitarie e non sanitarie a soggetti pubblici e privati e da altri ricavi quali interessi attivi e altri proventi finanziari, rimborsi, etc. In tale voce sono ricompresi i ticket introitati direttamente e le partecipazioni per l'attività libero professionale svolta all'interno delle aziende sanitarie. Benché sia altrettanto doveroso notare che, in sede di riparto, tali entrate sono computate a livello convenzionale, in misura dunque inferiore a quella effettivamente registrata a consuntivo, è parallelamente corretto sottolineare come quelle che dovevano essere le architravi portanti della "riforma Bindi", e cioè l'aziendalizzazione e l'unicità di rapporto, si

Ricavi e Entrate Proprie convenzionali	1.982
IRAP	30.934
Addizionale Irpef	8.967
Fabbisogno ex D.L.vo 56/00 (Iva e Accise)	52.969
Partecipazioni da RSS	8.277
FSN	2.202
Fabbisogno indistinto e quote finalizzate	105.331
Finanziamenti a regioni a destinazione vincolata	1.795
Altri Enti SSN	574
quote accantonate	260
TOTALE finanziamento ex Intesa	107.960

Tab 1- Fonti di finanziamento del SSN – 2012 (milioni di euro)

continuo a dimostrare totalmente fallimentari (ci pensate voi ad una azienda "privata" che riuscisse a produrre solo il 2% del suo fabbisogno monetario?). Con tutto il putiferio di polemiche, agitazioni, mosse e contromosse, e a volte vere tragedie personali, che tutto questo ha comportato e che ha non solo avvelenato e reso penoso sin quasi a renderlo intollerabile il lavoro dei sanitari negli ospedali, nelle case di cura convenzionate e negli ambulatori mutualistici, ma fatto precipitare verticalmente il SSN nel ranking dei sistemi sanitari mondiali. Per non parlare poi dei ticket, misura odiosa ed invis quanto mai altre, che pare contribuiscano quindi in misura veramente marginale a sostenere la spesa per la salute.

L'osservazione principale, da fare alla Tab. 1, è però un'altra. Da essa risulta che per l'85% il SSN italiano si regge su entrate che sono molto, oserei dire troppo, dipendenti dalla congiuntura. IVA e benzina vanno di pari passo con il tasso di benessere economico del Paese, e attualmente non credo di essere smentito se parliamo di

	2008	2009	2010	2011	2012
Prestazioni sociali in natura	101.102	102.644	104.711	103.609	102.791
<i>corrispondenti a beni e servizi prodotti da produttori market</i>	39.607	40.809	41.316	40.406	39.578
- Farmaci	11.226	10.997	10.913	9.862	9.145
- Assistenza medico-generica	6.079	6.949	6.984	6.724	6.736
- Assistenza medico-specialistica	3.948	4.112	4.542	4.737	4.720
- Assistenza ospedaliera in case di cura private	9.407	9.493	9.449	9.503	9.395
- Assistenza protesica e balneo termale	3.903	3.954	3.940	4.113	3.944
- Altra assistenza	5.044	5.304	5.488	5.467	5.638
<i>corrispondenti a servizi prodotti da produttori non market</i>	61.495	61.835	63.395	63.203	63.213
- Redditi da lavoro dipendente	35.757	34.467	35.449	34.425	33.961
- Consumi intermedi	23.230	24.777	25.220	26.168	26.779
- Altro	2.508	2.591	2.726	2.610	2.473
Contribuzioni diverse	952	894	852	876	1.001
Servizi amministrativi	5.482	5.705	5.797	5.838	5.825
- Redditi da lavoro dipendente	2.802	2.894	2.897	2.828	2.747
- Consumi intermedi	2.507	2.630	2.717	2.833	2.906
- Altro	173	181	183	177	172
Altre uscite	1.355	1.231	1.166	1.270	1.225
di cui: interessi passivi	588	424	326	380	335
TOTALE USCITE CORRENTI	108.891	110.474	112.526	111.593	110.842

Tab.2 - Composizione della spesa sanitaria (in milioni di Euro) [Produttori non market= strutture del SSN; produttori market= strutture accreditate convenzionate]

malessere, e non benessere. Per inciso, mentre in molti calcoli governativi il PIL viene trionfalmente previsto in aumento di almeno l'1% annuo (per il triennio 2014-2016 è stato calcolato un aumento del 3.2%), in realtà gli ultimi dati di Bankitalia parlano per il 2014 di un aumento dell'0,2%. E dove si vanno a prendere dunque i soldi per il SSN? Il problema se lo pone anche il documento citato (il numero 2, per intenderci), di cui riporto le osservazioni:

"I progressi finora evidenziati negli ultimi esercizi finanziari sulla dinamica della spesa sanitaria, che come si è detto in precedenza appare ormai stabilizzata rispetto al PIL ed anzi nel biennio 2011-2012 è diminuita anche in termini nominali, pongono tuttavia il sistema sanitario di fronte a numerose questioni che il pur necessario contenimento della spesa contribuisce a determinare, che non appaiono di semplice soluzione.

Può farsi riferimento in particolare:

- alle difficoltà ed alle tensioni che si cominciano a manifestare in ordine alla garanzia di livelli di assistenza che risultino adeguati alla crescente richiesta di prestazioni sanitarie, anche in relazione alla onerosità di alcuni avanzati livelli di cura;
- alla conseguente necessità di accompagnare il processo di efficientamento della spesa al reperimento di ulteriori risorse, nel cui ambito potrebbe rendersi necessario anche un'estensione delle attuali forme di compartecipazione;

- alla perdurante assenza di chiarezza circa le dimensioni e le cause di quote consistenti degli squilibri finanziari riscontrabili nel sistema;
- alle problematiche finanziarie ed organizzative, anche sotto il profilo dei rapporti di governo del sistema sanitario, sottese alla ancor non intervenuta definizione del nuovo Patto per la salute;
- agli effetti sulla futura qualità delle strutture derivanti dalla riduzione delle risorse destinate al finanziamento dell'edilizia sanitaria, che ha inciso sull'attuazione degli investimenti già previsti, e, nella stessa direzione, le riduzioni che si sono riflesse sui programmi di riorganizzazione dei servizi sanitari;
- alle conseguenze specifiche che nell'ambito dei piani di rientro possono essere indotte dal blocco del turn-over che, a fronte delle progressive uscite di personale per pensionamento, ed in mancanza di opportune azioni di incremento della produttività delle unità in servizio, può incidere sulla offerta sanitaria e sul mantenimento dei LEA."

L'ISTAT di suo ci mette poi un carico da novanta, sostenendo durante l'audizione che nei prossimi due anni si assisterà quindi a una riduzione di circa 20 mila posti letto, conseguita esclusivamente attraverso la chiusura di unità operative complesse, che interesserà le strutture del SSN per circa 7 mila posti letto (ossia un taglio di almeno il 40 per cento [!!!] nel servizio pubblico). Parole non ci appulcro.

Mi pare tuttavia che la previsione fatta nel "Patto per la salute" del Ministro Lorenzin, e cioè che la spesa sanitaria cresca dello 0,2 per cento nel 2013, e con un ritmo più sostenuto nel periodo successivo (+1,9 in media annua), passando dagli attuali 111 miliardi ai 119 nel 2017 faccia parte dell'infinito libro dei sogni che i nostri governanti continuano a scrivere per illudere il Paese (anche se poi si lamentano che il popolo italiano mostra "disaffezione per la politica" e nel segreto dell'urna applica la "cura Grillo").

Dopo aver sommariamente, ma non inutilmente, esaminato il problema del "Chi paga?", vediamo ora di capire almeno per sommi capi "Per cosa paga?".

Il primo dato che salta all'occhio è che le spese correnti sono aumentate da 108 a 110 miliardi (+2%) e a questo aumento ha contribuito soprattutto l'aumento del costo della sanità pubblica (ospedali e ambulatori), che passa da 61 a 63 miliardi (+3%) e il costo della macchina burocratica, da 5.482 a 5.825 milioni (+7%). Disaggregando la spesa della sanità pubblica, si vede come l'enorme, assurdo sacrificio richiesto ai dipendenti, con blocco di assunzioni, turni di servizio dilatati oltre a ogni comprensione e limite legale, e quanto altro i burocrati regionali e capataz locali si sono inventati, sacrificio che ha comportato una riduzione delle spese per il personale da 35.7 a 33.9 miliardi (-5%!!), è stato non solo vanificato, ma reso ridicolo da un aumento della voce "Consumi intermedi" (spese per beni e servizi) che passa da 23.2 a 26.8 miliardi (+15%!!!).

Lo spazio tiranno mi obbliga a fermarmi qui. Come conclusione, mi sembra molto utile riportare quanto affermato nel documento 2 della Camera, e cioè "la necessità di una più ampia condivisione/validazione delle ipotesi e degli scenari risultanti dalle previsioni sugli andamenti futuri della spesa sanitaria, che vanno conosciuti ed acquisiti per tempo, considerato che essi richiedono risposte di lungo periodo, che vanno implementate il prima possibile (ad esempio, quanti medici, e con quali specialisti, tra dieci anni? che risorse, e con quale distribuzione, tra assistenza territoriale ed ospedaliera?)".

Ma dove reperire le risorse per tutto questo, nei due documenti citati, non sono riuscito a trovarne traccia.

Il glaucoma: una revisione alla luce della *biologia* *molecolare* - PRIMA PARTE

di Sergio C. Saccà

Responsabile del Centro Glaucomi Ospedale, Unità di Oftalmologia Azienda Ospedaliera San Martino e Ist - Istituto Nazionale Per La Ricerca Sul Cancro, Genova

ABBREVIAZIONI: POAG, glaucoma cronico ad angolo aperto, PACG: glaucoma primario ad angolo chiuso; NTG: glaucoma a pressione normale; HTG: glaucoma ad alta pressione; TM trabecolato; RGC: cellule ganglionari retiniche; LGN: nucleo genicolato laterale; IOP: pressione intraoculare; AC: Camera anteriore, SC: canale di Schlemm MMPs: metalloproteinasi; GSH: glutatione; SOD: superossido dismutasi; ROS: radicali liberi; mtDNA: DNA mitocondriale; NO: ossido nitrico; ET endotelina;

Definizione del Glaucoma e la sua classificazione

Il glaucoma è una sindrome neurodegenerativa caratterizzata da una progressiva atrofia ottica che è il risultato della morte delle cellule ganglionari della retina per apoptosi in conseguenza di una combinazione di vari fattori come lo stress ossidativo, l'ischemia, il danno mitocondriale e le alterazioni del proteoma (Saccà e Iz-zotti 2013). Questa malattia complessa ha fondamentalmente 3 tessuti bersaglio: il trabecolato sclerocorneale (TM) nella camera anteriore, le cellule ganglionari retiniche (RGC) della testa del nervo ottico e la catena neuronale che dal nucleo genicolato laterale (LGN) arriva fino alla scissura calcarina nel sistema nervoso centrale (Figura 1). L'aumento della pressione intraoculare (IOP) è il più importante fattore di rischio per il danno glaucomatoso e da un punto di vista nosologico è possibile dividere il glaucoma in 2 gruppi sostanzialmente diversi di sindromi: i glaucomi a pressione normale (NTG) e quelli ad alta pressione (HTG). Non tutti sono d'accordo con questa definizione, anzi qualche autore vorrebbe abolire questa terminologia, perché molte persone affette da glaucoma ad angolo aperto (POAG) hanno la loro IOP inferiore a 20mmHg (Sommer 2011). E' noto che la misurazione della IOP è influenzata dallo spessore corneale centrale (CCT) e dalla sua curvatura, nonché dalla lunghezza assiale dell'occhio (Herndon 2006) ed infine dalle sue proprietà biomeccaniche come l'isteresi corneale e le sue proprietà bio-

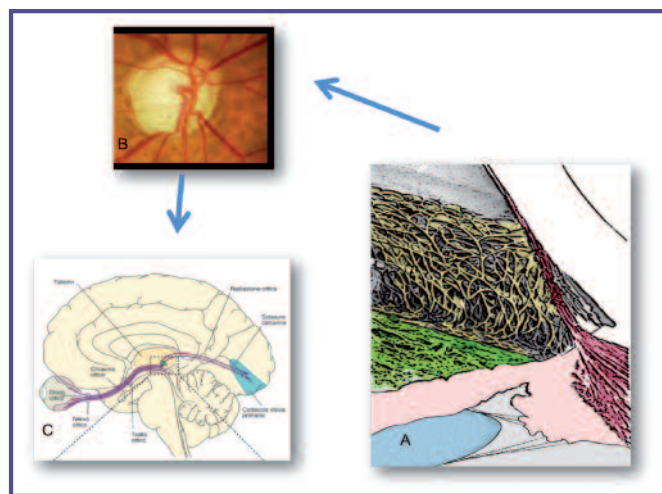


Fig. 1 - Il glaucoma ad alta pressione è una sindrome neurodegenerativa che ha tre tessuti target ove l'apoptosi si manifesta, dalle cellule del trabecolato (A) a quelle ganglionari retiniche (B) e per finire ai neuroni fino alla corteccia visiva (C).

meccaniche viscoso (Touboul et al. 2008). Infatti, le misure ottenute con Tonometro di Goldmann possono essere usate con una certezza relativa per monitorare i cambiamenti nella IOP di un individuo, ma non dovrebbero essere utilizzate per determinare la pressione manometrica assoluta all'interno di un occhio o per confrontare la IOP di individui diversi (Whitacre e Stein 1993). Quindi, deve essere chiaro che il tonometro ad

appianazione di Goldmann, che attualmente è il gold standard, non è abbastanza preciso per misurare la vera IOP (Chihara 2008). Da queste considerazioni ne consegue che esiste una confusione che tende a omogeneizzare i vari tipi di glaucoma come se il glaucoma fosse un unico fenomeno nosologico. Piuttosto, l'aumento della IOP è tipico di un glaucoma la cui caratteristica principale è quella che se questa non viene abbassata certi livelli, la IOP elevata produrrà la morte delle RGC. Mentre nel caso del NTG questo approccio terapeutico è inutile, infatti la terapia effettuata per mezzo di farmaci ipotonici è inefficace (Chumbley e Brubaker 1976; Chandler 1960. De Jong et al 1989). Anche se i danni del campo visivo sono simili tra i 2 tipi di glaucoma (Jester et al. 2012), i fattori circolatori coinvolti presentano differenze notevoli. Infatti, i tempi di passaggio arterovenosi nella retina sono notevolmente prolungati nel NTG (Arend et al. 2002).

Nel NTG si verificano anomalie vascolari o di perfusione che comprendono l'aumento della frequenza di emicrania, mal di testa, fenomeno di Raynaud e apnee notturne (Shields 2008). Inoltre, le emorragie del disco ottico sono un fattore prognostico fortemente negativo nei pazienti con NTG e possono rappresentare un segno di danno progressivo dello strato delle fibre nervose retiniche (Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group 2001), con conseguente deterioramento funzionale del campo visivo (Ishida et al. 2000). La relazione tra la riduzione della pressione arteriosa notturna e la progressione del difetto del campo visivo mostra che in pazienti affetti da NTG le variazioni della pressione sanguigna notturna possono essere coinvolte nella progressione del difetto glaucomatoso (Tokunaga et al. 2004), infatti, la progressione del danno del campo visivo nel NTG può verificarsi quando i pazienti sono distesi durante il sonno (Kiuchi et al. 2006).

Per di più, la fluttuazione circadiana della pressione di perfusione oculare media può essere un fattore di rischio per lo sviluppo di NTG (Choi et al. 2006). Ancora è utile ricordare che in presenza di pazienti con NTG con difetti centrali del campo visivo devono essere presi in considerazione (e trattati) i fattori di rischio vascolari (Park et al. 2012). La Sottostima della IOP nei pazienti con POAG che hanno cornee sottili può portare ad una diagnosi errata di NTG, mentre sovrastima della IOP in soggetti normali che hanno cornee spesse può portare a una diagnosi errata di ipertensione oculare (Doyle et al. 2005). Vari gruppi di studio non hanno trovato una relazione tra IOP e la progressione della malattia nei NTG (Greenfield et al. 2007), infatti, la morte delle RGC non è determinata da un aumento della pressione intraoculare ma da altri fattori che hanno rilevanza pa-

togenetica. Ad esempio, il gradiente di pressione trans-laminare e la bassa pressione del fluido spinale possono essere importanti nel NTG (Abegão Pinto et al. 2012), inoltre il diametro della guaina del nervo ottico è significativamente aumentata nei pazienti con NTG (Jaggi et al. 2012). La IOP, la pressione del fluido cerebrospinale e la pressione arteriosa sono reciprocamente correlate. Così la pressione retrolaminare della lamina cribrosa se elevata porta ad una differenza di pressione trans-laminare normale negli occhi con IOP elevata, in modo che non si sviluppa il danno glaucomatoso del nervo ottico (Ren et al. 2011).

Peraltro, i pazienti affetti da POAG presentano bassi livelli di glutazione circolanti (Gherghel et al. 2005), al contrario, nei pazienti NTG, i livelli circolanti di glutazione totale non sono differenti rispetto a quelli dei soggetti normali (Park and Moon 2012). Lo stato antiossidante totale siero è significativamente maggiore nei NTG rispetto ai controlli sani (Yuki et al. 2010), mentre nel POAG vi è una compromissione delle difese antiossidanti (Izzotti et al. 2006).

Queste differenze sostanziali ci inducono a credere che la prima suddivisione di una classificazione dei glaucomi dovrebbe essere fatta tra quelli che possiedono una IOP elevata e quelli che hanno una IOP normale e solo dopo è possibile suddividere i glaucomi sulla base dell'apertura dell'angolo in aperto o chiuso. Secondo Foster et al. (2002) il POAG è dunque una sindrome che comporta un danno al nervo ottico, in un occhio che non ha alterazioni gonioscopiche e dove non c'è una causa secondaria identificabile. La definizione di POAG, promulgata nel 1996 dalla American Academy of Ophthalmology, afferma: è una neuropatia ottica acquisita, multifattoriale, con una caratteristica perdita di fibre del nervo ottico. Pertanto, la sua gravità è legata al danno campo visivo.

Il POAG è la forma più frequente di glaucoma in quanto rappresenta circa il 60 al 70% di tutti i glaucomi (Cedrone et al. 2008). Mentre la prevalenza di glaucoma primario ad angolo chiuso (PACG) è stato segnalato tra il 2-8 %, rispetto allo 0,1 % tra i caucasici (Congdon et al. 1992). Questo tipo di glaucoma è correlato alla dimensione dell'angolo irido - corneale che si può chiudere per l'apposizione dell'iride sul trabecolato. Questa evenienza determina il blocco del deflusso dell'umor acqueo in modo parziale o totale e il conseguente aumento della IOP.

In questo tipo di glaucoma è importante distinguere tra la forma acuta e quella cronica. La gravità di queste forme di glaucoma non è legato ai suoi sintomi, anzi occhi con PACG che sono asintomatici si presentano spesso con grave una perdita del campo visivo (Ang et

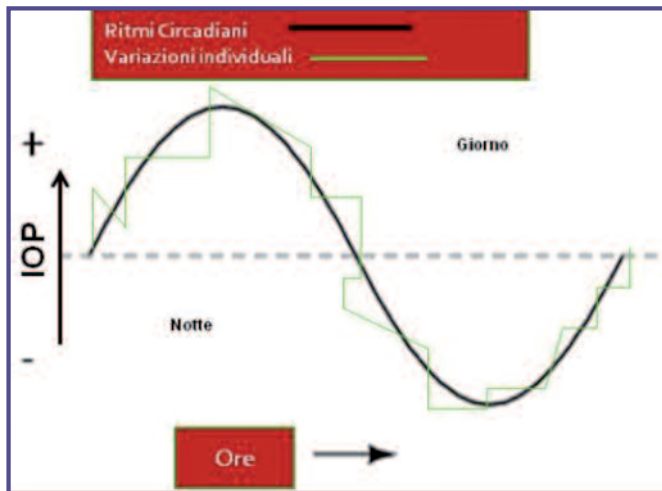


Fig. 2 - Grafico ipotetico che indica l'andamento della IOP (in Nero) durante l'arco delle 24 ore che potrebbe essere espressa da un'onda sinusoidale che è regolata da ritmi circadiani. Nella maggior parte dei casi, la parte discendente dell'onda corrisponde alla tendenza mattina del valore IOP, mentre la parte ascendente della curva corrisponde ai valori di IOP durante la notte. Variazioni di pressione individuali (in Verde) possono essere sovrapposte su questa onda per rappresentare le variabili individuali della IOP rispetto al ritmo in un dato punto lungo la curva 24 ore.

al. 2004). La forma acuta del PACG si verifica solo in una minoranza nei paesi africani e asiatici, mentre predomina quella cronica che è la forma asintomatica del (Foster et al. 2002).

Il 12.3% della popolazione del mondo ed il 21.8% degli Europei adulti (incluso il 18% di quelli al di sopra dei 50 anni) hanno avuto la diagnosi di glaucoma (Prokofyeva e Zrenner 2012).

I fattori razziali giocano un ruolo preminente. Lo Studio Tajimi condotto in Giappone sulla prevalenza del glaucoma cronico ad angolo aperto (POAG) ha mostrato che la maggioranza della popolazione giapponese ha un glaucoma NTG. La prevalenza del POAG per gli Americani di origine asiatica è il 6.52%, che è simile a quella dei latini (6.40%) e più alta di quella dei bianchi non-ispatici (5.59%) (Iwase et al. 1947). La prevalenza dei POAG e dei NTG è considerevolmente più alta tra gli americani di origine asiatica (rispettivamente 3.01% e 0.73%) rispetto alle altre razze (Stein et al. 2011). Nel mondo la più alta prevalenza del POAG si manifesta negli africani, e la più alta incidenza di PACG si dimostra tra gli esquimesi.

Molte evidenze suggeriscono che ci sono importanti fattori genetici che contribuiscono al POAG. Come stigmatizzato in studi condotti su gemelli e congiunti, è possibile che il glaucoma sia segregato come tratto

complesso con più geni che contribuiscono al fenotipo e con i fattori ambientali non ancora identificati (Lichter 2001).

Infine, i glaucomi sono definiti secondari in presenza di altri processi patologici oculari come uveiti, traumi, neovascolarizzazione o dimensione lente correlati. Classicamente a questo gruppo appartengono glaucoma pigmentario e glaucoma pseudoesfoliativo. E' necessario ricordare che non sempre una uveite o un trauma porta al glaucoma, così come la presenza di pseudoesfoliazione o di pigmento può non indurre un aumento della pressione intraoculare. Per lo sviluppo di un glaucoma è necessaria l'azione di molti fattori, compreso l'invecchiamento, la predisposizione genetica ed ambientale e fattori endogeni, che nel TM svolgono un ruolo patogenetico predominante, e che inducono il suo malfunzionamento e quindi ad una diminuzione del deflusso ed all'aumento della IOP.

La IOP come fattore di rischio

La IOP elevata è il maggiore fattore di rischio per la progressione del glaucoma (Bengtsson et al. 2007). Attualmente l'unica possibilità di intervento terapeutico nel Glaucoma è quella di agire sul tono, determinandone il suo decremento. L'obiettivo della terapia è pertanto quello di raggiungere un livello "ideale" di IOP in questi pazienti senza interferire troppo con la loro qualità di vita.

Il suo valore nella popolazione normale segue la distribuzione di una curva gaussiana in cui la maggior parte dei valori che è inferiore alla 20mmHg. Sappiamo che una IOP troppo bassa può causare errori di refrazione, alterazioni della barriera emato-oftalmica, opacità lenticolari, pieghe maculari ed edema del disco ottico. Al contrario, una IOP elevata può causare anomalie dell'iride, cataratta e atrofia ottica glaucomatosa. Pertanto, è chiaro che l'equilibrio è essenziale per il mantenimento delle condizioni fisiologiche del bulbo oculare.

La IOP è la risultante delle forze 3 vettoriali date dal contenuto del bulbo oculare, dall'elasticità della sclera che è continua con la cornea e contenuto peribulbare dell'orbita. La IOP è distribuita uniformemente attraverso tutte le strutture intraoculari.

Un'importante relazione quantitativa è il seguente:

$$IOP = F / C + PV$$

Solo 1/10 di variazioni di pressione sanguigna arteriosa si riflettono sulla IOP perché la variazione del volume che si verificano nel sangue raggiungendo coroidi determina cambiamenti compensatori AH. Il contenuto orbitario ha importanza per il valore IOP: nella malattia

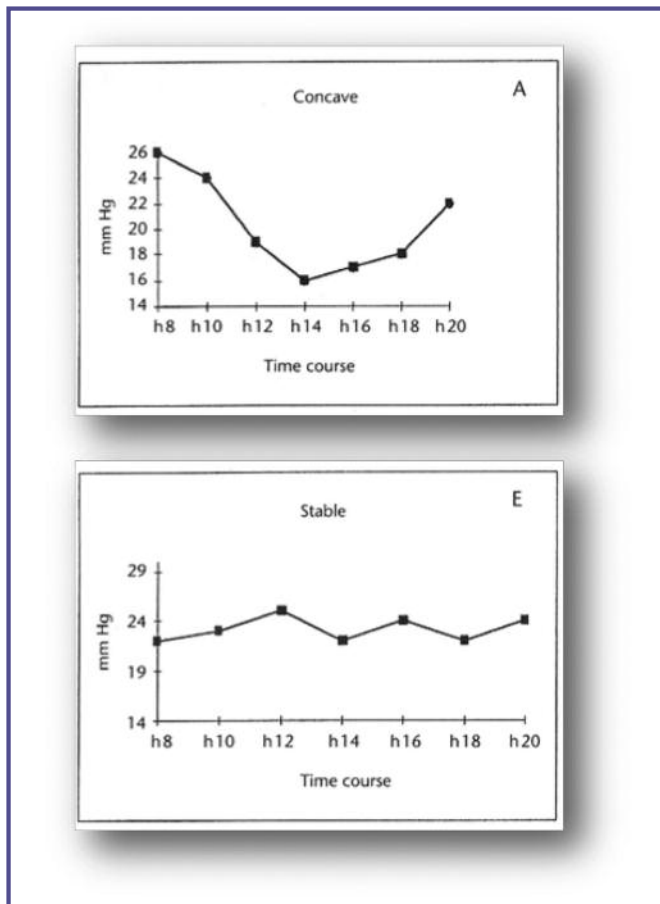


Fig. 3 - Abbiamo osservato che questo profilo di curva concava (A) giornaliera era rilevabile nel 54.7% dei POAG, mentre lo si trova solo nel 38% nei NTG e nel 33.3% nei Normali. Al contrario il profilo stabile (E) era presente solo nel 13.7% nei POAG, mentre nei NTG lo era nel 41.2% e nei normali si trova nel 45.5

di Graves lo spessore dei muscoli può aumentare fino a comprimere il bulbo, dando luogo ad un costante aumento del tono. Abbassando la pressione intraoculare con il trattamento medico si riduce l'incidenza di danno glaucomatoso in individui con ipertensione oculare. Tuttavia, i risultati sono a volte controversi. In realtà, Schulzer e collaboratori (1991) non hanno trovato differenze tra il gruppo trattato e il placebo.

Va sottolineato che gli occhi con maggiore IOP hanno un danno maggiore. I Glaucomi secondari forniscono una prova più convincente che la IOP può essere causa di danno del nervo ottico. I pazienti sottoposti a recisione angolare post-traumatica sviluppano una IOP elevata che, se non ridotta, si traduce in un danno glaucomatoso, mentre il danno non si sviluppa se il tono è normalizzato.

Diversi fattori contribuiscono alla neuropatia ottica glaucomatosa, così in diversi casi di glaucoma a tensione normale, interagendo in misura diversa con IOP, l'entità del beneficio della riduzione della PIO è variabile (An-

derson et al. 2003). Anche i risultati ottenuti dopo chirurgia filtrante non sono sempre coerenti. In uno studio prospettico su pazienti che avevano un glaucoma primario ad angolo aperto o chiuso, la IOP è stata ben controllata dalla trabeculectomia. Tuttavia, si sono verificati durante il follow-up un costante declino nel controllo della IOP, nella acutezza visiva e nel campo visivo (Bevin et al. 2008).

Nei pazienti NTG l'effetto favorevole della riduzione della pressione intraoculare sulla progressione del campo visivo è stato trovato solo quando è stato rimosso l'impatto della cataratta (Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group, 1998). Comunque è stato dimostrato che la perdita progressiva della funzione delle RGC nel glaucoma iniziale può essere attenuato dopo il decremento della IOP (Ventura et al. 2012). Questi pareri contrastanti sottolineano la varietà di fattori che possono influenzare la salute delle cellule ganglionari. Oggi gli oftalmologi hanno un approccio terapeutico mirato solo a diminuire la IOP e trascurano tutti gli altri fattori potenzialmente importanti. Il rapporto tra IOP e glaucoma, sebbene evidente, racchiude ancora aspetti da chiarire. Il valore della IOP non è costante ma varia durante le 24 ore (Figura 2).

Phelbs et al. (1974) indicano che una IOP uguale a 20mmHg può corrispondere ad un massimo di pressione di 30 mmHg. Katavisto (1964) ha rilevato che, indipendentemente dalla terapia, il deterioramento del campo visivo si verifica in occhi che hanno variazioni circadiane di maggiore entità. Il volume dell'umore acqueo (AH) è soggetto a variazioni circadiane. Il fatto che queste oscillazioni sono presenti in tutti i pazienti, anche quelli sottoposti a trattamento, fa ipotizzare di un controllo centrale o neuroormonale.

Per esempio nei conigli riguardo il ritmo luce - buio, la IOP aumenta intorno l'insorgenza di buio a causa l'aumento delle attività dei nervi simpatici oculari (Liu et al. 1994). Studi condotti mediante fluorofotometria hanno dimostrato che la secrezione dell'AH rimane costante durante il giorno mentre diminuisce notevolmente durante il sonno. Ciò ha portato ad ipotizzare che il tono di notte potrebbe essere inferiore ai valori diurni.

Tuttavia, il valore della IOP e la produzione AH sono eventi indipendenti. In realtà, i picchi di pressione riscontrati al risveglio non riflettono un aumento della produzione di AH. Essi sono improvvisi, di circa 6mmHg, e sono probabilmente legati al risveglio e più propriamente alle fasi di sonno (Zeimer 1990).

Ciò significa che le curve tonometriche notturne non sono molto affidabili, perché si verificano aumenti della pressione che non riflettono la vera curva del tono. In

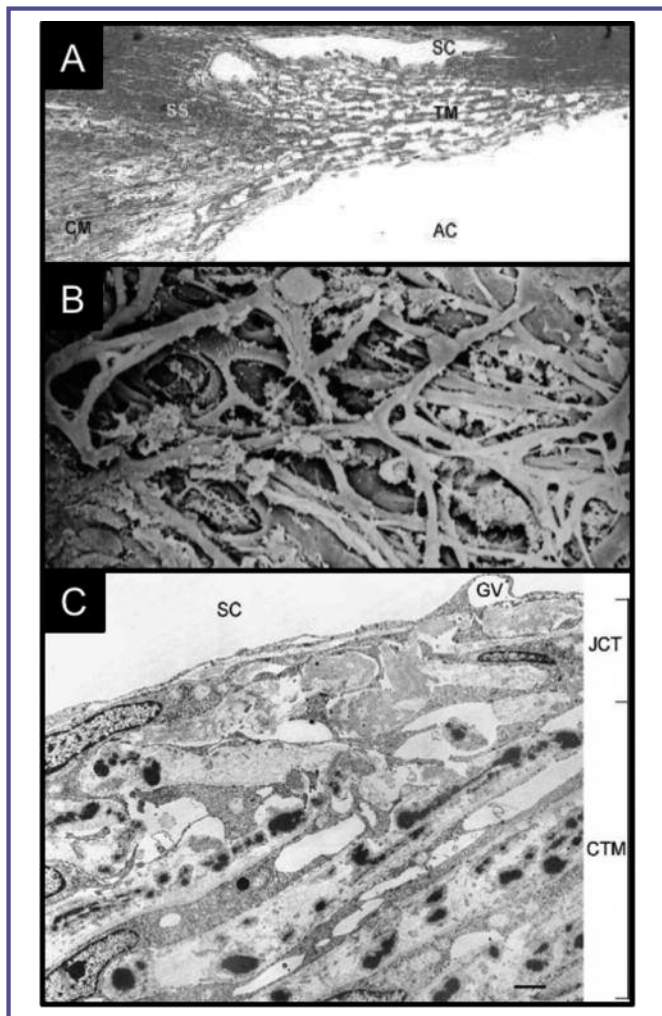


Fig. 4 - La via di deflusso convenzionale è dotata di due barriere cellulari, che sono specializzate e giustapposte l'una di fronte all'altra. L'acqueo per uscire dalla AC incontra prima le cellule endoteliali del trabecolato e poi incontra successivamente le cellule endoteliali che rivestono il lume del canale di Schlemm (A). La sua citoarchitettura è costituita in travate (B) che permettono un aumento della superficie di contatto tra le cellule trabecolari e l'umore acqueo. La barriera SCE agisce strategicamente come sito "controllo", in modo che l'aumento della permeabilità della barriera aumenta l'uscita dell'acqueo dall'occhio (C). E' la barriera trabecolare che rilasciando fattori guida un meccanismo di controllo della permeabilità del Canale di Schlemm rilasciando citochine vasoattive e altri fattori che hanno la capacità di aumentare la permeabilità della sua barriera

un nostro studio, abbiamo individuato sei tipi di curve giornaliere di tono ove nel 50 % dei casi di POAG riflettono un ritmo circadiano tipicamente concavo, con variazioni medie più alte al mattino e più basse nel primo pomeriggio (Saccà et al. 1998a). La stessa tendenza è stata osservata in circa il 35 % del normale e NTG.

In questi 2 gruppi i toni risultano stabili nel 45 % dei pazienti mentre nei POAG la stabilità del tono è stata osservata solo nel 13,7 % dei pazienti. I nostri dati mostrano che maggiore è il tono più evidente sono le oscillazioni. Nella maggior parte dei casi, abbiamo riscontrato che i valori più elevati si riscontrano al mattino (alle ore 8) (Figura 3).

Nell'uomo il ciclo delle 24 ore sia pure con queste oscillazioni è schematizzato da una curva sinusoidale dove la parte concava è il giorno e la parte convessa è notte (Saccà et al 1998b). Il TM è una struttura attraverso il quale l'AH passa dalla camera anteriore al canale di Schlemm ed è costituito da cellule endoteliali organizzate in un reticolo tridimensionale allo scopo di aumentare l'area complessiva della superficie filtrante (Figura 4). L'interazione tra queste cellule ed i radicali liberi che si formano nell'AH hanno una responsabilità primaria nella patogenesi del glaucoma.

Da questo punto di vista, la IOP può anche essere l'indicatore della salute del TM, ovvero l'aumento della IOP è probabilmente il sintomo di un cattivo stato di salute delle cellule del TM. Infatti, farmaci come il timololo e la dorzolamide che sono comunemente impiegati per ridurre la IOP, sono sostanze antiossidanti capaci di proteggere le cellule endoteliali ed i loro mitocondri (Saccà et al. 2011).

Pertanto nella terapia del glaucoma l'obiettivo finale dovrebbe essere non solo di abbassare la IOP ma anche per proteggere le cellule del TM. Comunque, c'è ancora tanto da scoprire sulla fisiologia TM. Probabilmente le fluttuazioni giornaliere della IOP sono legate alla motilità del TM e più precisamente l'apertura degli spazi intertrabecolari del TM, il cui allargamento o restringimento modifica il numero di cellule endoteliali esposte nell'AH, condizionando così il passaggio di AH dalla CA al canale di Schlemm.

Nella popolazione glaucomatosa, i pazienti con progressiva perdita del campo visivo sono stati trovati ad avere picchi di IOP molto più frequenti rispetto ai pazienti con campi visivi stabili. Statisticamente, in una popolazione con una prevalenza del 30 % di perdita progressiva del campo visivo, il 75 % dei pazienti con la perdita progressiva del CV hanno picchi pressori, mentre il 75 % di quelli che non mostrano picchi pressori non mostrano una progressione del deterioramento del campo visivo.

I Picchi della IOP hanno un legame con la progressione della perdita della vista indipendentemente dalla pressione intraoculare media (Zeimer et al. 1991). Questi picchi sono probabilmente correlati alla disfunzione dell'intero TM le cui basi molecolari saranno descritte in seguito. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Abegão Pinto L, Vandewalle E, Pronk A, Stalmans I. (2012) Intraocular pressure correlates with optic nerve sheath diameter in patients with normal tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 250:1075-80.
2. Anderson DR, Drance SM, Schulzer M (2003); Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Factors that predict the benefit of lowering intraocular pressure in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.*136:820-9.
3. Ang LP, Aung T, Chua WH, Yip LW, Chew PT. (2004) Visual field loss from primary angle-closure glaucoma: a comparative study of symptomatic and asymptomatic disease. *Ophthalmology.* 111:1636-40.
4. Arend O, Remky A, Plange N, Martin BJ, Harris A. (2002) Capillary density and retinal diameter measurements and their impact on altered retinal circulation in glaucoma: a digital fluorescein angiographic study. *Br J Ophthalmol.*86:429-33.
5. Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, Heijl A; Early Manifest Glaucoma Trial Group. (2007) Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology;*114:205-9.
6. Bevin TH, Molteno AC, Herbison P. Otago Glaucoma Surgery Outcome Study (2008): long-term results of 841 trabeculectomies. *Clin Experiment Ophthalmol.*36:731-7.
7. Cedrone C, Mancino R, Cerulli A, Cesareo M, Nucci C (2008) Epidemiology of primary glaucoma: prevalence, incidence, and blinding effects. *Prog Brain Res.*173:3-14.
8. Chandler PA. (1960) Long-term results in glaucoma therapy. *Am J Ophthalmol.*49:221-46.
9. Chihara E. (2008) Assessment of true intraocular pressure: the gap between theory and practical data. *Surv Ophthalmol.*53:203-18.
10. Choi J, Jeong J, Cho HS, Kook MS (2006) Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk factor for normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*47:831-6.
11. Chumbley LC, Brubaker RF (1976) Low-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.*81:761-7.
12. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group (1998) The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.*126:498-505.
13. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. (2001) Natural history of normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 108:247-253.
14. Congdon N, Wang F, Tielsch JM. (1992) Issues in the epidemiology and population-based screening of primary angle-closure glaucoma. *Surv Ophthalmol.*36:411-23.
15. De Jong N, Greve EL, Hoyng PF, Geijssen HC. (1989) Results of a filtering procedure in low tension glaucoma. *Int Ophthalmol.*13:131-8.
16. Doyle A, Bensaïd A, Lachkar Y. (2005) Central corneal thickness and vascular risk factors in normal tension glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.*83:191-5.
17. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. (2002) The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol.* 86:238-42.
18. Gherghel D, Griffiths HR, Hilton EJ, et al. (2005) Systemic re-duction in glutathione levels occurs in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci;*46:877-83.
19. Greenfield DS, Liebmann JM, Ritch R, Krupin T, et al. (2007) Visual field and intraocular pressure asymmetry in the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology;* 114:460-465.
20. Herndon LW. (2006) Measuring intraocular pressure-adjustments for corneal thickness and new technologies. *Curr Opin Ophthalmol.*17:115-9.
21. Iester M, De Feo F, Douglas GR. (2012) Visual field loss morphology in high- and normal-tension glaucoma. *J Ophthalmol.* 2012:327326.
22. Ishida K, Yamamoto T, Sugiyama K, Kitazawa Y. (2000) Disk hemorrhage is a significantly negative prognostic factor in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.*129:707-14.
23. Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology.* 2004;111:1641-8.
24. Izzotti A, Bagnis A, Saccà SC. (2006) The role of oxidative stress in glaucoma. *Mutat Res.* 612: 105-14.
25. Jaggi GP, Miller NR, Flammer J, Weinreb RN, Remonda L, Killer HE. (2012) Optic nerve sheath diameter in normal-tension glaucoma patients. *Br J Ophthalmol.*96:53-6.
26. Katavisto M. (1964) The diurnal variations of ocular tension in glaucoma. *Acta Ophthalmol Suppl.* 78:1-130.
27. Kiuchi T, Motoyama Y, Oshika T. (2006) Relationship of progression of visual field damage to postural changes in intraocular pressure in patients with normal-tension glaucoma. *Ophthalmology.* 113:2150-5.
28. Lichter P.R Genetics of the glaucomas (2001) *J. Glaucoma* 10 S13-S15.
29. Liu JH, Shieh BE, Alston CS. (1994) Short-wavelength light reduces circadian elevation of intraocular pressure in rabbits. *Neurosci Lett.*180:96-100.
30. Park HY, Jung KI, Na KS, Park SH, Park CK. (2012) Visual Field Characteristics in Normal-Tension Glaucoma Patients with Autonomic Dysfunction and Abnormal Peripheral Microcirculation. *Am J Ophthalmol.* 154:466-475.
31. Park MH, Moon J. (2012) Circulating total glutathione in normal tension glaucoma patients: comparison with normal control subjects. *Korean J Ophthalmol.*26:84-91.
32. Phelps CD, Woolson RF, Kolker AE, Becker B. (1974) Diurnal variation in intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.*77:367-77.
33. Prokofyeva E, Zrenner E. (2012) Epidemiology of major eye diseases leading to blindness in Europe: a literature review. *Ophthalmic Res.*47:171-88.
34. Ren R, Zhang X, Wang N, Li B, Tian G, Jonas JB. (2011)

BIBLIOGRAFIA

- Cerebrospinal fluid pressure in ocular hypertension. *Acta Ophthalmol.*89:e142-8.
35. Saccà SC, Izzotti A. Focus on molecular events in the anterior chamber leading to glaucoma. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71:2197-218
36. Saccà SC, Macrì A, Rolando M, Ciurlo G. (1998b) Effect of betaxolol on primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma patients. *J Ocul Pharmacol Ther.*14:191-201.
37. Saccà SC, La Maestra S, Micale RT, Larghero P, Travaini G, Baluce B, Izzotti A.(2011) Ability of dorzolamide hydrochloride and timolol maleate to target mitochondria in glaucoma therapy. *Arch Ophthalmol.*129:48-55.
38. Saccà SC, Rolando M, Marletta A, Macrì A, Cerqueti P, Ciurlo G (1998a) Fluctuations of intraocular pressure during the day in open-angle glaucoma, normal-tension glaucoma and normal subjects. *Ophthalmologica.*212:115-9.
39. Schulzer M, Drance SM, Douglas GR. (1991) A comparison of treated and untreated glaucoma suspects. *Ophthalmology.*98:301-7.
40. Shields MB. (2008) Normal-tension glaucoma: is it different from primary open-angle glaucoma? *Curr Opin Ophthalmol.*19:85-8.
41. Sommer A. (2011) Ocular hypertension and normal-tension glaucoma: time for banishment and burial. *Arch Ophthalmol.*129:785-7.
42. Stein JD, Kim DS, Niziol LM, Talwar N, Nan B, Musch DC, Richards JE. (2011) Differences in rates of glaucoma among Asian Americans and other racial groups, and among various Asian ethnic groups. *Ophthalmology.*118:1031-7.
43. Tokunaga T, Kashiwagi K, Tsumura T, Taguchi K, Tsukahara S. (2004) Association between nocturnal blood pressure reduction and progression of visual field defect in patients with primary open-angle glaucoma or normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol.*48:380-5.
44. Touboul D, Roberts C, Kérautret J, Garra C, Maurice-Tison S, et al. (2008) Correlations between corneal hysteresis, intraocular pressure, and corneal central pachymetry. *J Cataract Refract Surg.* 34: 616- 22.
45. Ventura LM, Feuer WJ, Porciatti V. (2012) Progressive loss of retinal ganglion cell function is hindered with IOP-lowering treatment in early glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*;53:659-63.
46. Whitacre MM, Stein R. (1993) Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol.*38:1-30.
47. Yuki K, Murat D, Kimura I, Tsubota K. (2010) Increased serum total antioxidant status and decreased urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in patients with normal-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol.*88:e259-64.
48. Zeimer RC, Wilensky JT, Gieser DK, Viana MA.(1991) Association between intraocular pressure peaks and progression of visual field loss. *Ophthalmology.*98:64-9.
49. Zeimer RC, Wilensky JT, Gieser DK. (1990) Presence and rapid decline of early morning intraocular pressure peaks in glaucoma patients. *Ophthalmology.* 97:547-50.

Avastin rimborsato dal SSN (ma solo nei centri individuati dalle Regioni)

di Costantino Bianchi e Antonello Rapisarda

Sulla Gazzetta Ufficiale è stata pubblicata la determina dell'AIFA, con la quale Avastin è di nuovo inserito nell'elenco dei farmaci erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale.

L'AIFA ha posto queste condizioni per l'utilizzo intravitreale dell'Avastin:

- il confezionamento in monodose del farmaco bevacizumab per l'uso intravitreale dovrà essere effettuato esclusivamente dalle farmacie ospedaliere in possesso dei requisiti necessari;
- la somministrazione di bevacizumab per uso intravitreale dovrà essere riservata a centri oculistici ad alta specializzazione presso ospedali pubblici individuati dalle Regioni;
- la somministrazione del farmaco potrà avvenire solo previa sottoscrizione da parte del paziente del consenso informato, che contenga adeguate informazioni sull'esistenza di alternative terapeutiche approvate;
- l'attivazione di un registro di monitoraggio a cui sia allegata la scheda di segnalazione delle reazioni avverse.

Inoltre, La prescrizione del farmaco deve essere effettuata per singolo paziente mediante la compilazione della scheda di prescrizione informatizzata, pubblicata sul sito:

<https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/>

La pubblicazione di questa determina dovrebbe chiudere una querelle che si trascina da troppo tempo e che ha finito per confondere le idee, anziché chiarirle. L'AIFA ha finalmente preso una decisione chiara, che potrà non star bene all'uno o all'altra della parti in causa, ma che ha come punti fermi alcuni fatti non controvertibili:

- 1) nessuna agenzia nazionale può modificare la scheda tecnica di un farmaco "biotecnologico". Questa è una prerogativa esclusiva dell'EMA, e l'EMA ha dichiarato Avastin "not intended for intravitreal use". E' così in tutta Europa, non solo in Italia.
- 2) Fintantoché il decreto legge 648/1996 non era convertito in legge, l'AIFA non aveva titolo legale per inserire in quell'elenco medicinali utilizzabili per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, in caso di alternativa terapeutica già autorizzata. E le alternative erano due, una si chiama Lucentis e l'altra Eylea, registrate secondo tutte le regole imposte dallo Stato Italiano.
- 3) L'aver posto dei paletti all'utilizzo dell'Avastin ha come rationale la massima tutela del paziente, e su questo è difficile non essere d'accordo, anche se si può non dividerli in toto.

Ci preme qui sottolineare come la determina imponga l'attivazione di un registro che riporti le reazioni avverse. Lucentis e Eylea, avendo seguito tutto il normale iter di registrazione, hanno dovuto puntualmente registrare sia gli effetti positivi della terapia, sia eventuali eventi avversi. Avastin (come del resto tutti i farmaci off label), no.

Il grosso della querelle si è appunto dipanato attorno al dissidio tra i "detrattori" di Avastin, che sostengono la sua pericolosità; e i "fautori" di Avastin, che invece sostengono che il farmaco abbia esattamente gli stessi effetti collaterali dei suoi più blasonati, ed etichettati, competitor. Quindi, finalmente AIFA ha deciso di istituire un registro "indipendente", che non coinvolga la responsabilità personale del medico che dovrebbe fare la segnalazione.

Questa normativa metterà il paziente al riparo da rischi, e se per caso qualcosa non andrà per il suo verso, il tutto verrà portato alla luce del sole, a beneficio sia dei pazienti affetti da DMS, che potranno avere una cura efficace a poco prezzo se non fa male (o non correranno più rischi per la salute, se invece fa male); sia di tutti i medici, che non sono schierati né pro né contro ma che devono consigliare ai loro pazienti in scienza e coscienza quale è la condotta migliore da seguire per la loro salute.

Aspetti oftalmologici nella malattia di Parkinson-review

di Alessio Stefanucci

"Sapienza" Università di Roma, Facoltà di Medicina e Odontoiatria

Definizione e cenni storici

Il morbo di Parkinson o malattia di Parkinson (MP) è una patologia progressiva degenerativa dei neuroni dopaminergici della sostanza nigra del mesencefalo con conseguente riduzione della concentrazione di dopamina nei gangli della base (Fig. 1a-c).

È caratterizzato da lentezza e riduzione dei movimenti volontari, accompagnati da tremore e rigidità muscolare, rientra in quella categoria di patologie neurologiche chiamate dagli anglosassoni "movement disorders".

La malattia prende il nome dal medico inglese Hoxton James Parkinson, che notò nelle strade di Londra un piccolo gruppo di pazienti che si muovevano piuttosto lentamente, mostrando tremori regolari nelle mani e nella faccia quando erano fermi e un portamento rigido quando camminavano. Nel 1817 descrisse tutto nel suo trattato "An Essay on the Shaking Palsy" (Rosenzweig et al., 1998).

Epidemiologia

L'incidenza del morbo di Parkinson è di circa 20 soggetti colpiti in una popolazione di 100.000 individui.

La prevalenza è di 200 casi per 100.000 persone, con una durata media della malattia, dall'esordio al decesso, di 11 anni.

L'età media di insorgenza è di 60 anni (Mutch et al., 1986).

Nel 5-10% dei soggetti che sviluppano la malattia, questa si manifesta prima dei 50 anni e, in alcuni casi, prima dei 40 anni (esordio giovanile).

Nel mondo la prevalenza aggiustata in base all'età è 1%, in Europa 1,6%, andando dallo 0,6% all'età di 60-64 anni fino al 3,5% all'età di 85-89 anni (Zhang et al., 1993; De Rijk et al., 1997).

Il morbo di Parkinson è lievemente più frequente negli uomini, ma siccome le donne vivono più a lungo e la

prevalenza aumenta con l'età, ci sono più donne anziane affette dalla malattia.

Classificazione

Il Parkinsonismo può essere classificato in un ampio spettro di cause primarie e secondarie.

Quello primario abbraccia le malattie neurodegenerative di origine sconosciuta o genetica. Il tipico e più comune parkinsonismo primario è il morbo di Parkinson, una malattia idiopatica, che è apparentemente sporadica nella maggior parte dei casi.

Il Parkinsonismo secondario è di origine vascolare, post-traumatico, iatrogeno, ecc...

Nella classificazione dei vari parkinsonismi vanno inclusi i Parkinsonismi "atipici", un gruppo di malattie neurodegenerative idiopatiche, che hanno punti in comune, dal punto di vista clinico, con la malattia di Parkinson. I più frequenti Parkinsonismi atipici sono (Fahn, 2011):

- Atrofia multisistemica
- Paralisi sopranucleare progressiva
- Degenerazione corticobasale
- Malattia di Alzheimer
- Malattia di Pick
- Malattia da corpi di Lewy

La sintomatologia del Parkinson atipico è caratterizzata dalla presenza di segni e sintomi correlabili ad alterazioni del sistema extrapiramidale e di altre strutture del sistema nervoso centrale, quali cervelletto, sistema piramidale, ecc...

Caratteristica del Parkinson atipico è la poca risposta alla levodopa (Brusa e Pramstaller, 2000) e la manifestazione precoce di ulteriori caratteristiche cliniche (Parkinson plus) come l'oftalmoparesi, la disautonomia, l'aprassia o demenza.

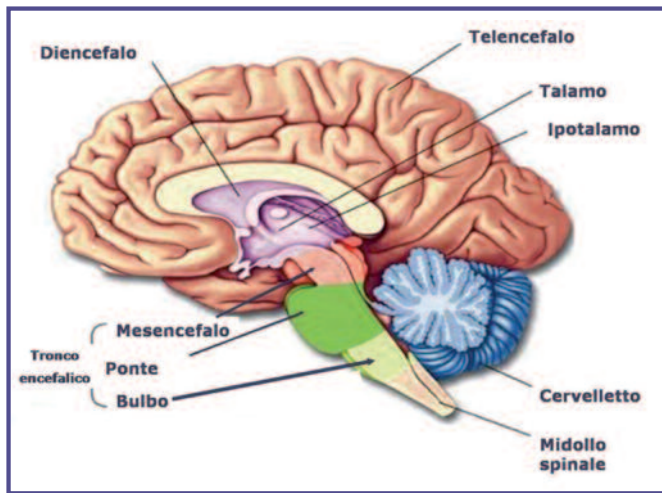


Fig. 1a - Sezione longitudinale del cervello

La prognosi è migliore nel MP, rispetto a quello atipico, in quanto è generalmente associato ad progressione più rapida.

Aspetti clinici

I disturbi motori sono il sintomo d'esordio e nel 70% dei casi sono rappresentati dal tremore. Il tremore parkinsoniano è caratteristicamente un tremore a riposo, che si riduce o scompare appena si esegue un movimento finalizzato; per lo più esordisce da un solo lato, ma può interessare anche entrambi i lati.

Rallentamento nell'esecuzione dei movimenti e diminuzione o assenza di movimenti automatici, denominati rispettivamente bradicinesia ed ipocinesia o acinesia, che sono i sintomi caratteristici della malattia. La rigidità, conseguente all'aumentato tono muscolare, può essere presente al collo, agli arti e al tronco.

I disturbi cognitivi possono essere presenti e caratterizzati da deficit cognitivi specifici, da quadri di demenza, rappresentata dal rallentamento cognitivo e motorio, da compromissione delle funzioni esecutive e da deficit della memoria di recupero (Text Revised, American Psychiatric Association, 2000).

I disturbi psichiatrici sono la più comune complicanza nel morbo di Parkinson e sono rappresentati da depressioni maggiori, disturbi distimici e disturbo bipolare (Pavan et al., 1999).

I disturbi non motori, quali quelli visivi, sono presenti e interferiscono in maniera significativa sulla già compromessa qualità della vita dei pazienti.

I segni e sintomi oculari nel MP sono:

- Blefarospasmo e aprassia dell'apertura palpebrale
- Ridotta acuità visiva
- Ridotto ammiccamento
- Occhio secco

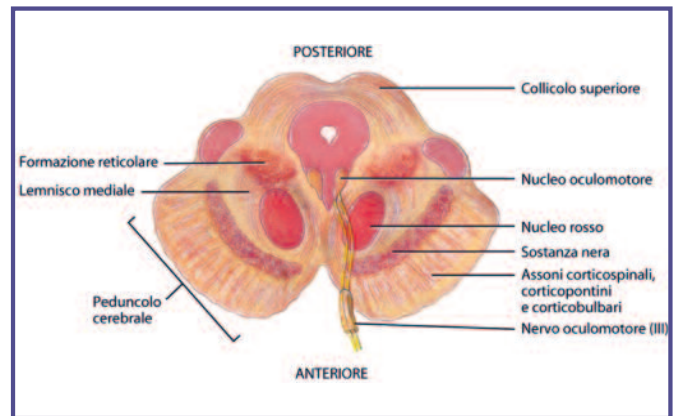


Fig. 1b - Sezione trasversale del mesencefalo. Notare in un mesencefalo normale la quantità di sostanza grigia

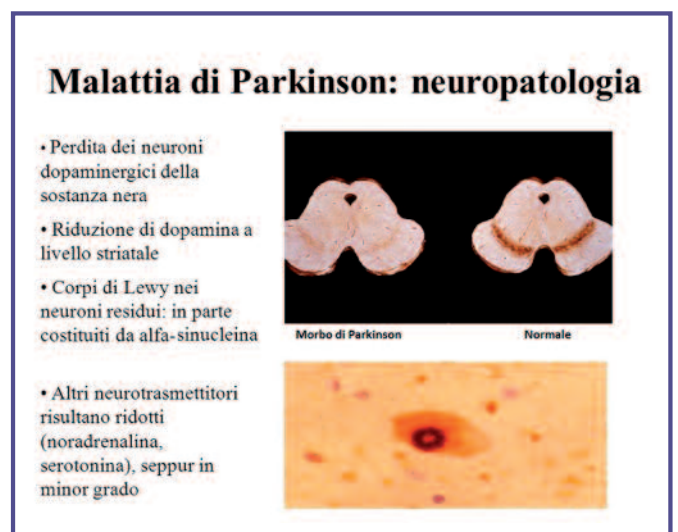


Fig. 1c - Mesencefalo in un soggetto affetto da MP in cui si nota una riduzione della sostanza nigra e dei corpi di Lewy

- Anomalie dei movimenti rapidi (saccadi)
- Anomalie dei movimenti lenti di inseguimento (smooth pursuit)
- Nistagmo
- Alterazione della motilità oculare
- Deficit di convergenza
- Ridotta sensibilità al contrasto
- Alterata visione cromatica
- Alterazioni del campo visivo
- Alterazioni elettrofisiologiche
- Alterazioni dell'OCT
- Allucinazioni visive

Blefarospasmo e aprassia dell'apertura palpebrale

Il Blefarospasmo (BSP) è una distonia focale, caratterizzata da una involontaria e intermittente chiusura delle palpebre, per un malfunzionamento dei circuiti

interneuronali inibitori del muscolo orbicolare della palpebra. Si verifica un aumento della frequenza di ammiccamento con conseguente fastidio oculare e occhio secco (Grandas et al., 1988; Yoon et al., 2005).

Il BSP è spesso associato all'aprassia dell'apertura palpebrale (AAP) (Yoon et al., 2005), questa è stata descritta come una anomalia motoria non paralitica, caratterizzata da una difficoltà ad aprire gli occhi volontariamente, senza contrazione visibile del muscolo orbicolare (Lepore e Duvoisin 1985; Boghen, 1997; Lamberti et al., 2002).

Numerosi studi riportano che l'AAP, con o senza BSP, può verificarsi nel parkinsonismo, soprattutto nella paralisi sopranucleare progressiva (PSP) (Bogen, 1997; Lamberti et al., 2002; Yoon et al., 2005).

Nello studio di Yoon et al. (2005), il BSP è stato riscontrato più frequentemente nel parkinsonismo atipico che nell'atrofia sistemica multipla (ASM), nella PSP e nella malattia idiopatica di Parkinson (MIP).

Nello studio di Yoon et al. (2005) essi hanno trovato che 13 su 35 pazienti (37,1%) con BSP avevano AAP e che il BSP con l'AAP era più frequentemente presente nel parkinsonismo atipico. Rana et al. (2012) hanno valutato la prevalenza del BSP in pazienti con parkinson (idiopatico e atipico), la frequenza del BSP era maggiore nei pazienti con parkinsonismo atipico e PSP (10,52%) rispetto alla MIP (3,26%).

Anche studi precedenti confermano che il BSP è la più comune forma di distonia focale nel parkinsoniano, soprattutto nei pazienti con parkinsonismo atipico e MIP (Jankovic e Tintner, 2001).

Il BSP isolato sembra essere più frequente nelle donne, tuttavia questa condizione può variare.

Uno studio di Biousse et al. (2004) ha trovato che il sesso non è associato con la presenza di BSP nella MIP. Rana et al. (2012) invece hanno notato che il BSP è più frequente negli uomini con MIP e PSP.

Questi pazienti non possono leggere, guardare la televisione o eseguire molte delle attività della vita di tutti i giorni (Marsden e Fahn, 1981).

È un disturbo invalidante (cecità funzionale) con perdita dell'autonomia. La terapia si basa sulla somministrazione di farmaci antiparkinsoniani, che in alcuni pazienti riducono il blefarospasmo, ma possono peggiorarlo in altri.

Altri tipi di terapie comprendono: iniezioni periodiche di piccole dosi di una neurotossina paralizzante (tossina botulinica) nel muscolo orbicolare della palpebra o il taglio di alcune fibre del nervo facciale.

Nell'aprassia dell'apertura palpebrale la tossina botulinica è inefficace, questo aiuta nella diagnosi differenziale con il blefarospasmo.

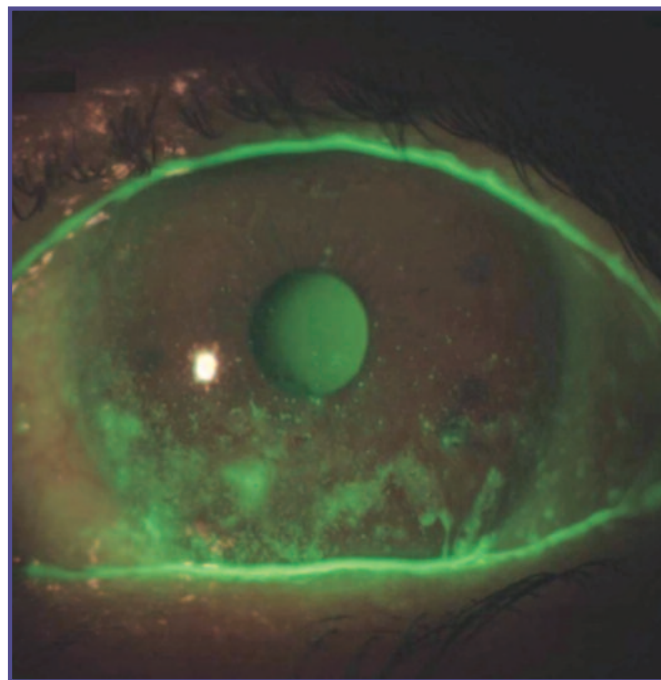


Fig. 2 - Occhio secco. Le aree colpite (macchie gialle) sono evidenziate con l'utilizzo della fluoresceina

Ridotta acuità visiva

I dati relativi alla riduzione dell'acuità visiva nei pazienti affetti da morbo di Parkinson, risalgono all'inizio del '900 dallo studio di Jones et al. (1992).

Nei pazienti affetti dalla malattia di Parkinson furono notati piccoli cambiamenti assoluti dell'acuità visiva nella lettura della tavola ottotipica di Snellen e nei test computerizzati.

In modo sorprendente, in considerazione dell'ampia gamma di disturbi visivi riscontrati, sono stati eseguiti pochi studi sulla variazione dell'acuità visiva nei pazienti affetti da morbo di Parkinson.

La significatività clinica della diminuzione dell'acuità visiva è dovuta alla scoperta di come il deficit visivo sia un fattore di rischio nelle allucinazioni visive nei pazienti affetti dalla malattia di Parkinson (Holroyd et al., 2001; Matsui et al., 2006) e dal morbo di Alzheimer (McShane et al., 1995; Chapman et al., 1999).

Un altro potenziale co-elemento scatenante è l'impatto che il deficit cognitivo ha sui pazienti nell'eseguire il test visivo.

Tuttavia lo studio di Matsui et al. (2006) sui pazienti affetti dal morbo di Parkinson, con e senza allucinazioni visive, pur mostrando una diminuzione dell'acuità visiva nel gruppo affetto dal Parkinson, non ha riscontrato nessuna differenza rilevante nei risultati prodotti tra i due gruppi, a seguito dell'esame del Mini Mental State Examination (MMSE).

Altre cause concorrono ad una ridotta acuità visiva, quali una riduzione del volume maculare, un ridotto

spessore dello RNFL, una perdita dell'effetto trofico, indotta dalla deplezione e dalla ridotta concentrazione della dopamina nella retina.

Ridotto ammiccamento

La ridotta frequenza dell'ammiccamento è un segno precoce presente nella malattia di Parkinson.

Generalmente, la frequenza di ammiccamento nei soggetti normali si aggira intorno ai 18-20 battiti al minuto; nel paziente parkinsoniano, invece, può essere ridotta fino a 5-10 battiti palpebrali al minuto.

Si può avere inoltre un lieve aumento dell'ampiezza delle rime palpebrali (Segno di Stellwag).

Golbe et al. (1989) hanno esaminato 10 pazienti malati di Parkinson e hanno riscontrato una frequenza di ammiccamento di 12,5 al minuto rispetto ai controlli che avevano una frequenza di ammiccamento di 15,7 al minuto.

Biousse et al. (2004) hanno valutato 33 pazienti con malattia di Parkinson e 31 pazienti di controllo e hanno riscontrato una frequenza di 17,1 ammiccamenti al minuto nel gruppo malati di Parkinson, rispetto ai 24,8 ammiccamenti al minuto nel gruppo di controllo.

Korosec et al. (2006) hanno confrontato 16 pazienti con malattia di Parkinson con 14 controlli e hanno trovato che il gruppo con Parkinson aveva una riduzione dell'ampiezza di ammiccamento in entrambi gli ammiccamenti, volontario e riflesso. La frequenza di ammiccamento spontaneo può essere superiore rispetto ai controlli nei pazienti malati di Parkinson ipercinetici (in terapia) e inferiore nei pazienti con malattia di Parkinson ipocinetici (senza terapia).

La terapia dopaminergica può aumentare la velocità di ammiccamento nello stato ipocinetico nella malattia di Parkinson (Karson, 1983; Agostino et al., 2008).

Occhio secco

La riduzione della frequenza di ammiccamento nel MP è dovuta ad una diminuzione del pool neurale dopaminergico della substantia nigra ed è proporzionale alla gravità della malattia (Lawrence et al., 1991). Da alcuni Autori è considerata la causa della cosiddetta "Sindrome da discomfort oculare", meglio nota come "Sindrome da occhio secco" (Karson et al., 1984).

Si tratta di una condizione patologica caratterizzata da una anomalia nella secrezione e nella composizione del film lacrimale tale da impedire la normale lubrificazione dell'occhio e, nei casi più gravi, capace di indurre alterazioni a carico della superficie corneale.

Nel paziente parkinsoniano, il deficit di secrezione lacrimale è caratterizzato da una diminuzione della stimolazione nervosa diretta alla ghiandola lacrimale, cui

si associa una riduzione della frequenza di ammiccamento spontaneo.

Magalhaes et al. (1995) hanno trovato disfunzione lacrimale in circa un terzo dei pazienti affetti da MP.

Biousse et al. (2004) hanno riscontrato nei pazienti con MP, allo stadio iniziale e non in terapia, una frequenza di ammiccamento e tempo di rottura del film lacrimale (Break-Up Time-TFBUT) ridotti in maniera significativa e un importante aumento della frequenza dei sintomi dell'occhio secco, anche se i risultati del test di Schirmer e della colorazione con rosa bengala non differivano tra i pazienti con MP e il gruppo di controllo.

Altri Autori (Kwon et al., 1994; Bagheri et al., 1994; Tamer et al., 2005), invece, riportano, oltre ad una ridotta secrezione del film lacrimale, alterazioni della stabilità delle lacrime testata con fluoresceina e con rosa bengala, riduzione del menisco lacrimale e alterazione della funzione delle ghiandole di Meibomio (Fig. 2).

Tamer et al. (2005) hanno riportato sintomi dell'occhio secco nell'87% dei pazienti affetti da MP contro il 20,6% del gruppo di pazienti della stessa età, con un numero totale di test per l'occhio secco anomalo nel MP di $3,10 \pm 1,8$, contro $0,35 \pm 0,9$ nel gruppo di controllo.

Ogni test era significativamente alterato nei pazienti con MP rispetto al gruppo di controllo, tutti i test lacrimali (esclusa la funzione delle ghiandole di Meibomio e l'altezza del menisco) hanno mostrato un'importante correlazione con la gravità della malattia.

Sulla base di queste nozioni, Tamer et al. (2005) hanno proposto tre meccanismi attraverso i quali il MP può indurre l'occhio secco:

- 1) La riduzione del tasso di ammiccamento e un'alterata distribuzione della componente lipidica, secreta dalle ghiandole di Meibomio, possono aumentare l'evaporazione. Hanno, inoltre, suggerito che la riduzione del tasso di ammiccamento può ridurre l'eliminazione delle mucine contaminate dai lipidi (Driver e Lemp, 1996).
- 2) A livello sperimentale sono necessari gli androgeni per il normale funzionamento delle ghiandole lacrimali (Sullivan et al., 1999) e di quelle di Meibomio; prove cliniche dimostrano che i sintomi dell'occhio secco sono causati dal blocco dei recettori degli androgeni. I livelli degli androgeni circolanti sono bassi in una vasta proporzione di pazienti con MP (Okun et al., 2002) e si suppone che questo possa contribuire alla disfunzione lacrimale delle ghiandole di Meibomio.
- 3) Inoltre, una diminuzione della lacrimazione riflessa nel MP è stata attribuita ad una disfunzione autonoma.

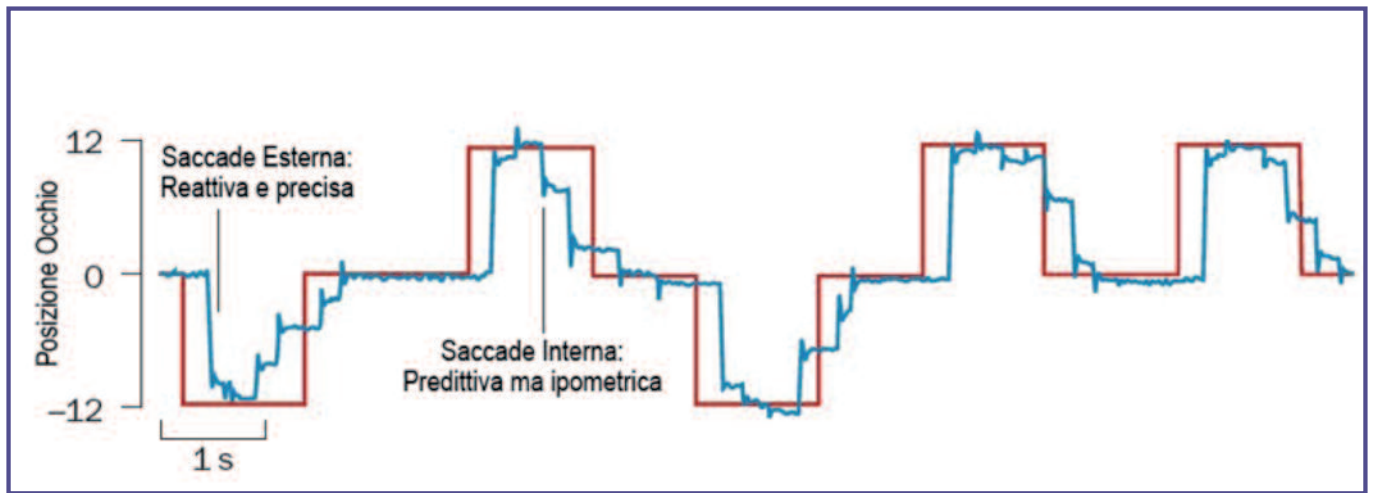


Fig. 3 - Saccade ipometrica in un paziente con malattia di Parkinson. Lo stimolo visivo è rappresentato dalla linea rossa. I movimenti degli occhi del paziente (linea blu) mostrano una leggera ipometria (ma ancora all'interno del range di normalità) in risposta ai movimenti dello stimolo verso l'esterno (Anderson e MacAskill, 2013)

ma, che riflette la presenza di corpi di Lewy nella substantia nigra e gangli simpatici e parasimpatici periferici (Magalhaes et al., 1995).

Il trattamento dell'occhio secco consiste in una terapia cronica a base di lacrime artificiali sotto forma di collirio, istillato con frequenza e regolarità.

In conclusione, è possibile che la malattia dell'occhio secco nel MP abbia una patogenesi multifattoriale.

Anomalie dei movimenti rapidi (saccadi)

I movimenti saccadici sono rapidi e semplici, gli occhi saltano da un punto di fissazione a un altro. Le saccadi sono i movimenti della lettura, sono dunque volontarie e servono a portare e mantenere l'immagine visiva sulla fovea.

Numerosi studi su soggetti parkinsoniani hanno valutato i movimenti saccadici conseguenti alla patologia, soprattutto l'adattamento, l'inibizione e la misurazione dell'ampiezza e della velocità.

MacAskill et al. (2002), nel loro studio, hanno riportato ipometria, con una capacità di variazione dell'ampiezza delle saccadi. Pur manifestando un deficit di adattamento per le saccadi gestite dalla memoria, l'ampiezza era ridotta rispetto ai soggetti di controllo (Fig. 3).

Versino et al. (2005) hanno notato una maggiore latenza nelle saccadi riflesse.

Chan et al. (2005) hanno dimostrato che i soggetti malati eseguono un maggior numero di movimenti saccadici in direzione di un task visivo, ma, se viene loro richiesto di muovere gli occhi nella direzione opposta al task visivo, questi soggetti compiono un maggior numero di errori; questo accade perché i soggetti parkin-

soniani presentano una minor efficacia nella memoria di lavoro.

Nei pazienti parkinsoniani, il numero dei movimenti saccadici, in risposta a stimoli visivi, è aumentato rispetto ai soggetti sani.

Anche nella PSP c'è un rallentamento delle saccadi, prima le verticali rispetto alle orizzontali.

La degenerazione corticobasale (DCB) solitamente non è associata a rallentamento delle saccadi, ma ad una aumentata latenza: nella fase precoce della malattia, i pazienti affetti da DCB possono essere distinti dai pazienti affetti da PSP, per l'aumentata latenza delle saccadi orizzontali e per la conservazione di quelle verticali.

I pazienti affetti da ASM possono essere distinti dai quelli affetti da PSP per la normale velocità delle saccadi verticali.

Alterazioni saccariche sono presenti nella demenza data dal Parkinson e nella demenza della malattia da corpi di Lewy, condizioni in cui coesistono degenerazione corticale e sottocorticale.

Anomalie dei movimenti lenti di inseguimento (smooth pursuit)

Gli smooth pursuit sono movimenti coniugati lenti, volontari, diversi dalle saccadi, che mantengono l'immagine di un oggetto in movimento sulla fovea, la zona di massima acuità visiva.

Inizialmente viene effettuata una saccade per portare lo stimolo sulla fovea, dopo di che, per seguirlo con lo sguardo, si eseguono movimenti lenti.

Per mantenere sulla fovea l'immagine dell'oggetto in movimento, la velocità del movimento dell'occhio deve corrispondere il più possibile alla velocità dell'oggetto

in movimento.

Frequentemente, gli occhi non sono in grado di tenere il passo con il movimento dell'oggetto e il sistema visivo rileva l'errore riallineando gli occhi normalmente con rapidi movimenti saccadici chiamati catch-up (Leigh e Zee, 2006).

Le anomalie di tali movimenti si evidenziano con l'incapacità di seguire omogeneamente lo stimolo visivo, per un alterato rapporto tra velocità dell'occhio e velocità dell'oggetto.

Non è ancora chiaro il motivo per cui i disturbi dei gangli della base sono associati ad una riduzione degli smooth pursuit, dato che questi movimenti lenti di inseguimento oculare non attraversano i gangli della base (Kennard e Lueck, 1989).

Nistagmo

Il morbo di Parkinson è associato a un numero di deficit oculomotori, tuttavia, poco si sa circa i cambiamenti nel nistagmo optocinetico verticale (NOV) associato al MP. Il nistagmo optocinetico è una reazione fisiologica complessa a molti livelli, alla base di meccanismi alla risposta oculomotoria e regolamentato dalle parti superiori del sistema nervoso centrale.

Knapp et al. (2009) hanno registrato i movimenti oculari in 14 pazienti con MP e 14 controlli coetanei in risposta alla stimolazione del nistagmo optocinetico verticale e orizzontale, con una velocità di stimolo di 20 gradi/secondo e 40 gradi/secondo.

Essi hanno confrontato l'asimmetria delle risposte orizzontali e verticali dei due gruppi.

Hanno trovato che il nistagmo optocinetico verticale è fortemente asimmetrico nei pazienti con MP, con lievi miglioramenti agli stimoli più bassi. Questa asimmetria era significativamente maggiore rispetto a quella registrata nei volontari di controllo.

L'obiettivo di un altro studio, condotto da Likhachev e Alenikova (2013), è stato quello di valutare i parametri quantitativi del nistagmo optocinetico nei pazienti con malattia clinicamente manifesta di Parkinson.

È stato dimostrato che il MP è associato ad una diminuzione dei parametri legati alla velocità del nistagmo optocinetico e correlati alla gravità della malattia.

La diminuzione della velocità della fase lenta e il coefficiente di efficacia del nistagmo verticale optocinetico era accentuata rispetto al nistagmo orizzontale.

Il nistagmo orizzontale era totalmente assente in alcuni pazienti con stadio IV della malattia e ciò riflette oggettivamente il deficit motorio associato al MP, manifestandosi come il coinvolgimento predominante dei meccanismi del sistema oculomotorio verticale.

Alterazione della motilità oculare

Le paralisi sopranucleari di sguardo, presenti prevalentemente nella PSP, colpiscono inizialmente lo sguardo verso il basso per poi evolvere in una paralisi completa dello sguardo verticale e nei piani orizzontali.

Deficit di convergenza

L'insufficienza di convergenza (IC) è un deficit della visione binoculare, caratterizzata dall'incapacità di mantenere allineati gli occhi su un oggetto vicino, specialmente durante lunghi periodi di lettura o studio (Cooper e Duckman, 1978).

Nell'IC, gli assi visivi non convergono in misura adeguata sul punto fissato, a causa di movimenti incompleti di adduzione e ipertonìa del retto esterno (Postiglione, 2007).

La convergenza normale è sostenuta da un meccanismo riflesso connesso alla fusione e all'accomodazione.

La maggior parte dei pazienti con MP non presenta exodeviante per lontano ma solo per vicino.

La ridotta convergenza crea difficoltà nella lettura e nelle attività per vicino, le fluttuazioni "on-off" della convergenza, durante le ore diurne, compromettono le attività visive per vicino e rappresentano verosimilmente il maggior problema visivo nel paziente con MP.

La qualità della vita nel paziente con MP, con alterazioni visive, pare essere dovuta soprattutto ad alterazioni fluttuanti della visione per vicino (fluttuazioni della convergenza).

Il punto di convergenza per vicino è la distanza a cui un paziente fissa un oggetto avvicinandolo e convergendo fino a quando un occhio devia verso l'esterno. Almer et al. (2012) hanno valutato la convergenza in 27 pazienti con malattia di Parkinson negli stati di terapia "off" e "on" e confrontati con 16 controlli.

L'ampiezza della convergenza è stata misurata ponendo un prisma a base esterna su un occhio e facendolo scorrere gradualmente fino a quando il paziente non riusciva più a fondere il punto di fissazione, con conseguente diplopia.

L'ampiezza di convergenza era di 10,7 diottrie prismatiche, nei pazienti senza terapia "off" e di 14,8 diottrie prismatiche nei pazienti in terapia "on" e 24,1 nei pazienti di controllo.

Il punto di convergenza per vicino era di 18,1 centimetri nei pazienti "off" e 13,1 nei pazienti "on".

Biousse et al. (2004) hanno trovato che 24 di 30 pazienti con malattia di Parkinson avevano un'ampiezza di convergenza inferiore alle 20 diottrie prismatiche contro gli 8 dei 31 pazienti di controllo.

L'impossibilità a leggere è una preoccupazione comune nei pazienti con malattia di Parkinson e può derivare

da molti processi di cui sopra.

Biousse et al. (2004) hanno proposto dei metodi per risolvere in parte le difficoltà alla lettura; per esempio un libro tenuto in una mano tremante può offuscare il testo, l'uso di un leggio lo può migliorare.

Il trattamento per l'IC è quello di aumentare l'ampiezza delle vergenze fusionali, in particolar modo quelle positive (in grado di correggere la exoforia in visione prossimale) ed "avvicinare" il punto prossimo di convergenza, nel caso in cui questo sia allontanato.

La terapia del deficit di convergenza è svolta attraverso esercizi di convergenza, correzione prismatica e chirurgia.

Gli esercizi di convergenza vengono eseguiti quando il deficit è minimo.

La correzione prismatica è, senza dubbio, quella più utilizzata nei malati di Parkinson, anche se una situazione clinica fluttuante porta ad una difficoltà a prescrivere un'unica correzione prismatica.

Il prisma a base interna viene applicato sull'occhiale da lettura. Il potere del prisma viene trovato facendo scorrere la barra dei prismi davanti a un occhio, mentre il paziente sta leggendo, fino a quando la qualità della visione binoculare è buona.

Per prescrivere una buona correzione prismatica, è necessaria una valutazione ortottica durante le fasi "on" e "off" ed indicare al paziente quando, in base alle fasi "on" e quelle "off", l'occhiale prismatico deve essere utilizzato.

Per fare questo, è necessaria la collaborazione con il neurologo, per assicurarsi che il regime terapeutico sia ottimizzato, al fine di ridurre al minimo le fluttuazioni motorie.

La terapia chirurgica dà scarsi risultati.

Ridotta sensibilità al contrasto

Per quanto riguarda la percezione visiva, è stata riscontrata una riduzione della sensibilità al contrasto.

I primi studi clinici sulla riduzione della sensibilità al contrasto, nei pazienti affetti dalla malattia di Parkinson, sono di Regan e Neima del 1984, quando eseguirono la valutazione del visus a 10 pazienti, utilizzando un test costituito di lettere simili alle E di Snellen, ma con livelli variabili di contrasto.

La metà dei pazienti analizzati, affetti dalla malattia di Parkinson aveva mostrato una anomalia nella lettura delle lettere con un basso contrasto nonostante molti avessero una acuità visiva normale alla tavola di Snellen. Altri studi, condotti con l'ausilio di griglie verticali sinusoidali, hanno mostrato una notevole riduzione della sensibilità al contrasto alle diverse frequenze spaziali. Bodis-Wollner e Yahr (1978) riportano come, durante

i controlli, la frequenza spaziale, nei pazienti affetti dal morbo di Parkinson, era di 4.8 cicli per grado di angolo visibile.

Nei pazienti affetti da malattia di Parkinson la variazione della curva della sensibilità al contrasto è maggiore quando la variazione temporale raggiunge l'intervallo di 4-8 Hz. Inoltre, la sensibilità al contrasto spazio temporale al variare della griglia è minore nei pazienti affetti dal Parkinson, in cui le riduzioni rilevate con i controlli della stessa età suggerivano la presenza di una specifica malattia legata al movimento e sfocatura (motion blur) nella visione del contrasto (Mestre et al., 1990; Masson et al., 1993).

Il fatto che tali alterazioni siano causate dalle deficienze dopaminergiche nella retina, è supportato dalle scoperte che la sensibilità al contrasto migliora dopo la somministrazione di L-dopa e che simili alterazioni sono presenti nei farmaci usati per il Parkinson.

Inoltre i pazienti affetti dalla malattia di Parkinson, con fluttuazioni motorie marcate on-off, mostrano una diminuzione della frequenza spaziale media della sensibilità al contrasto simile a quella osservata nei pazienti affetti dal morbo di Parkinson più stabili. I pazienti on analizzati evidenziavano le curve della sensibilità al contrasto molto simili a quelle rilevate nei test legati all'età.

In considerazione del fatto che solo un numero ridotto di studi ha potuto verificare l'uso di questi potenziali, è difficile comprendere quanto il cambiamento della sensibilità al contrasto possa essere realmente attribuito alla disfunzione della retina.

La perdita della sensibilità al contrasto è stata identificata come un diverso orientamento. In alcuni casi si è ritenuto che il grado di influenza corticale, come specificità di orientamento, non sia determinato a livello della retina. Sembrerebbe, invece, che l'anomalia della sensibilità al contrasto abbia un forte elemento nella retina, sebbene una anormale sensibilità al contrasto sia stata riscontrata nei pazienti affetti dal morbo di Parkinson, dove l'adattamento a livello corticale del cambiamento degli stimoli resta intatto (Tebartz van Elst et al., 1997). La causa di questa anomalia potrebbe risiedere in una disfunzione a carico di un particolare sottotipo di cellule retiniche, le cellule amacrine che utilizzano L-dopa.

Le misurazioni statiche della sensibilità al contrasto si rivelano utili grazie alla loro facilità di applicazione in ambito clinico, così come l'intuitiva familiarità da parte dei pazienti.

La sensibilità al contrasto è essenziale per una serie di attività quotidiane e la sua riduzione può causare cadute, difficoltà di lettura e di guida e altre attività quotidiane, nella vita dei pazienti più anziani.

Nella malattia di Parkinson, la significatività funzionale

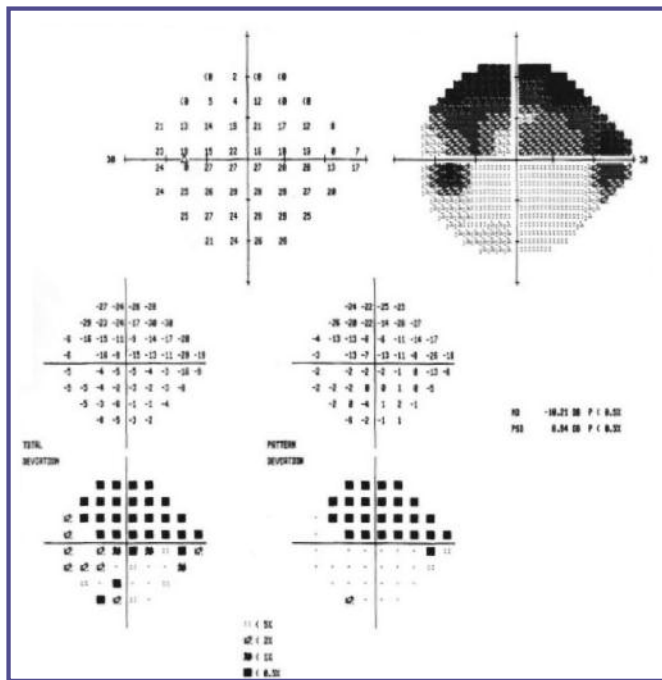


Fig. 4 - Difetto arciforme. Le fibre nervose retiniche, originate nella retina periferica, si dirigono con un percorso arcuato verso la papilla, un danno di uno dei poli creerà un'alterazione lungo il percorso arciforme delle fibre nervose che entrano nella papilla.

dei cambiamenti della sensibilità al contrasto è specificatamente meno chiara.

Un tale cambiamento della sensibilità al contrasto è riscontrato quando la retina compie una transizione del livello di luminosità alto/basso. E' possibile dedurre che la dopamina sia, almeno in parte, responsabile della preparazione della retina alla visione fototopica e che lo stato di deficienza conduca a un inadeguato adattamento al buio della retina.

Inoltre, nonostante i risultati dell'equivalenza dello stato cognitivo tramite il MMSE, Diederich et al. (1998) hanno dimostrato come i pazienti affetti dalla malattia di Parkinson, con allucinazioni visive, abbiano una sensibilità al contrasto nettamente peggiore rispetto a quelli privi di allucinazioni, suggerendo un ruolo putativo nella disfunzione della retina relativamente allo sviluppo di complicanze visive nei pazienti affetti dal Parkinson.

Alterata visione cromatica

Il deficit della visione dei colori nel morbo di Parkinson è ampiamente documentato e suggerisce il coinvolgimento di diversi percorsi.

La visione dei colori ha le sue basi fisiologiche nell'organizzazione dei campi recettivi delle cellule gangliari. Un campo recettivo di una qualunque cellula del sistema visivo è quell'area di retina la cui stimolazione luminosa

determina eccitamento o inibizione della scarica della cellula stessa, modificandone perciò la risposta (Kandel e Schwartz, 1988).

Il più piccolo campo recettivo è formato da almeno tre coni, che vanno via via aumentando a mano a mano che ci si allontana dal centro verso la periferia.

I campi recettivi delle cellule gangliari retiniche sono approssimativamente circolari, con una zona centrale e una periferica, e le loro dimensioni variano a seconda della zona retinica considerata.

In base al campo recettivo, le cellule gangliari possono essere divise in cellule centro "on" e cellule centro "off", presenti in numero pressappoco uguale.

I campi recettivi delle cellule centro "on" sono caratterizzati da una zona centrale eccitatoria e una zona periferica inibitoria. Uno stimolo luminoso diretto verso il centro del campo produce un aumento della scarica cellulare. Al contrario, l'illuminazione della periferia inibisce la scarica della cellula.

Le cellule con campi recettivi "off" hanno, invece, un comportamento opposto rappresentato da una parte periferica eccitatoria e un centro inibitorio.

I due tipi di cellule gangliari proiettano, l'informazione visiva al corpo genicolato laterale attraverso canali indipendenti (Kandel e Schwartz, 1988). Le cellule gangliari, inoltre, sulla base della loro morfologia e delle loro afferenze assinali al corpo genicolato laterale, si dividono, come già riferito, in cellule P (parvicellulari) e cellule M (magnocellulari).

Le cellule M rispondono a oggetti di grandi dimensioni, particolarmente se in movimento, e hanno un'elevata velocità di conduzione.

Le cellule P, invece, concentrate nella regione foveale della retina, rispondono meglio a oggetti di piccole dimensioni e colorati, e hanno una velocità di conduzione minore rispetto alle M.

Il test di Farnsworth-Munsell 100 Hue (FM) (Fig. 5) e il test di Lanthony D-15 (D-15) sono i test più utilizzati per lo screening, richiedendo al paziente di disporre i dischetti di vari colori in una sequenza graduale di sfumature.

Nonostante l'esiguo numero e la variabilità dei risultati legati al test, i pazienti affetti da morbo di Parkinson hanno mostrato un tasso di errore significativamente più alto rispetto ai controlli di pari età (Birch et al., 1998).

Pieri et al. (2000) hanno dimostrato che i pazienti con MP hanno un'alterata discriminazione dei colori, testata con il test a 100 tonalità di Farnsworth-Munsell, e un deficit della sensibilità al contrasto, testato con le tavole Peli-Robson e Vistech.

Silva et al. (2005) hanno dimostrato come la sensibilità



Fig. 5 - Test di Farnsworth-Munsell 100 colori

al contrasto cromatico e acromatico cambi nei pazienti affetti dalla malattia di Parkinson, valutata con esami psicofisici complessi, designati a separare le componenti magnocellulari, coniocellulari e parvocellulari. Sono state scoperte rilevanti alterazioni in tutte e tre le vie cromatiche, più evidenti protanopia (rosso) e deuteranopia (verde) rispetto alla tritanopia (blu-giallo).

Questi risultati contrastano con quanto rilevato durante l'invecchiamento, dove predomina la tritanopia, o in malattie oculari, come il glaucoma, che interessa tutti gli assi cromatici, in particolare l'asse tritanopia, o nella distrofia maculare (malattia di Best), dove il coinvolgimento degli assi cromatici dipende dallo stadio della malattia stessa (Castelo-Branco et al., 2004; Campos et al., 2005).

Tali risultati suggeriscono uno specifico modello clinico di deficit retinico in pazienti affetti dal morbo di Parkinson, con il normale invecchiamento e con le più comuni patologie oculari legate all'età.

Una conferma di tali anomalie retiniche è data da uno studio che ha utilizzato il PERG cromatico e acromatico: i pazienti affetti dalla malattia di Parkinson hanno una riduzione dell'ampiezza confrontata con i controlli e con i soggetti affetti da ASM (Sartucci et al., 2006).

La gravità della disfunzione è correlata allo stadio della malattia.

Alterazioni del campo visivo

Yenice et al. (2008) hanno studiato i campi visivi di 14 pazienti con malattia di Parkinson e hanno trovato una diminuzione della MD (Mean Deviation), cioè la media delle differenze fra i valori rilevati ed i valori normali corretti per l'età, è un indice aspecifico di danno, e una riduzione della PSD (Pattern Standard Deviation), un indice di disomogeneità del difetto e sensibile ai difetti localizzati rispetto ad un gruppo di controllo: sei occhi avevano un salto nasale e sei occhi un difetto arciforme, difetto simile al danno fascicolare delle fibre nervose

nel glaucoma (Fig. 4).

L'alterazione del campo visivo è stata osservata anche nei pazienti Parkinsoniani dello studio di Tsironi et al. (2012) il 73% dei 48 occhi aveva un GHT (Glaucoma Hemifield Test) fuori dai limiti normali, rispetto al 50% dei 28 occhi dello studio di Yenice et al. (2008). Il GHT è un algoritmo sviluppato specificatamente per il glaucoma.

In linea con lo studio di Yenice et al. (2008), difetti arciformi, salti nasali e scotomi paracentrali sono stati trovati anche nei pazienti di Tsironi et al. (2012) e un danno bilaterale del campo visivo è stato identificato in 14 pazienti.

Una maggiore presenza di probabile glaucoma è stato riportato in una revisione retrospettiva di 38 pazienti con MP (Bayer et al., 2002).

Per garantire che i partecipanti allo studio di Tsironi et al. (2012) non avessero il glaucoma e potessero confondere i risultati, sono stati esclusi i pazienti con MP ed i controlli che avevano una storia familiare positiva per glaucoma, angolo stretto della camera anteriore valutato con la gonioscopia o alterazioni del disco ottico sospetto per glaucoma.

Pertanto, nonostante le somiglianze tra gli scotomi glaucomatosi e gli scotomi rilevati nello studio sopra citato, è abbastanza improbabile che le alterazioni perimetriche osservate nei pazienti dello studio di Tsironi et al. (2012) possano essere attribuite a neuropatia glaucomatosa.

Anche se il ruolo della dopamina nel circuito neurale della retina non è pienamente compreso, è evidente che una carenza di dopamina può direttamente o indirettamente influenzare le cellule gangliari, amacrine e orizzontali della retina e modificare l'uscita del campo recettivo della retina (Bodis-Wollner, 1990; Archibald et al., 2009).

Questi cambiamenti tra i diversi sistemi cellulari che costituiscono la rete retinica potrebbero, almeno in parte, spiegare i difetti del campo visivo osservati nello studio di Tsironi et al. (2012).

Nello studio di Tsironi et al. (2012) i difetti del campo visivo erano presenti nonostante i pazienti fossero in trattamento ottimale con L-dopa e nel periodo "on". Ciò suggerisce che oltre alla carenza di dopamina, ci sono meccanismi aggiuntivi che portano ad una disfunzione retinica nei pazienti con MP.

Va ricordato che i problemi di fissazione, soprattutto della mira, portano ad un impegno maggiore nello svolgere l'esame del campo visivo nei pazienti affetti da MP. Inoltre, nel MP, sono influenzati i tempi di reazione ed i movimenti saccadici oculari (Shibasaki et al., 1979), con uno scarso rendimento del campo visivo. Tuttavia, tutti i pazienti esaminati nello studio di Tsironi et al.

(2012) avevano campi visivi affidabili. Inoltre, l'utilizzo dell'algoritmo SITA-standard 24-2 offre il vantaggio di un tempo di esame relativamente breve rispetto alle altre strategie di soglia full (Wild et al., 1999).

Un'altra caratteristica rilevante di questo algoritmo è che controlla continuamente la percentuale di risposta del paziente e di conseguenza regola la presentazione dello stimolo (Bengtsson et al., 1997). Pertanto, le disfunzioni motorie, di per sé, non possono spiegare pienamente il peggioramento della perimetria dei pazienti dello studio di Tsironi et al. (2012) rispetto ai controlli di pari età.

Inoltre, deficit visuo-spaziali e disfunzioni delle informazioni visive dalla retina alla corteccia visiva è stata riportata nei pazienti MP (Archibald et al., 2009) e potrebbero contribuire a formare difetti del campo visivo. Tuttavia, nello studio di Tsironi et al. (2012), i pazienti con MP avevano un punteggio medio del MMSE corrispondente ad una funzione cognitiva normale, mentre 6 pazienti avevano un punteggio sotto il valore medio (Dalrymple-Alford et al., 2010). L'analisi dei dati non ha mostrato alcuna correlazione tra il punteggio MMSE e gli indici del campo visivo. Questo può suggerire che il danno del campo visivo nei pazienti con MP può essere attribuito, almeno in una certa misura, alla disfunzione retinica.

Nello studio di Tsironi et al. (2012), i pazienti con MP potevano avere notevoli difetti del campo visivo clinicamente rilevanti.

Bisogna prestare attenzione all'associazione tra il MP ed i deficit del campo visivo. Infatti, l'attribuzione di difetti "veri" nel campo visivo dei glaucomatosi con pazienti con MP e con glaucoma può essere clinicamente difficile.

In tali casi, come discusso in precedenza, bisogna porre attenzione al danno strutturale e funzionale per valutare il possibile danno glaucomatoso. Ancor più, dalla profondità e dall'ampiezza dello scotoma, un deficit funzionale apprezzabile era prevedibile per almeno alcuni di questi pazienti.

Alterazioni elettrofisiologiche

E' noto come la via parvocellulare (P) e la via magnocellulare (M), così come i processi delle vie visive corticali superiori, sono influenzati nella malattia di Parkinson (Bodis-Wollner, 1990; Djamgoz et al., 1997; Archibald et al., 2009).

Arakawa et al. (1999) hanno testato entrambe le vie nei soggetti con MP e confrontato i risultati con i controlli. I pazienti con MP avevano alterata l'elaborazione della via M e conservata la funzione P.

In uno studio di Langheinrich et al. (2000), utilizzando

i potenziali evocati visivi (PEV) e l'elettroretinogramma (ERG), si è visto che l'ampiezza alle basse e medie frequenze spaziali era significativamente ridotta nei pazienti con MP e le soglie di rilevazione e discriminazione del contrasto significativamente elevate. Questa alterazione è dovuta ad un deficit dopaminergico nei processi retinici.

Inoltre, sono state trovate risposte ridotte con l'elettroretinogramma da pattern (PERG), riflettendo una disfunzione delle cellule gangliari (Gottlob et al., 1987; Peppe et al., 1995), così come l'ERG da flash, indicando una alterazione degli strati retinici esterni (fotorecettori) (Gottlob et al., 1987).

Altri studi con il PERG hanno anche evidenziato cambiamenti nella funzione delle cellule gangliari retiniche nel MP (Nightingale et al., 1986; Gottlob et al., 1987; Langheinrich et al., 2000).

Il mfERG, che riflette principalmente l'attività delle cellule bipolari, ha rivelato delle alterazioni tra i pazienti con MP ed i controlli (Moschos et al., 2011).

E' stato anche trovato un aumento delle latenze dei potenziali evocati visivi (PEV), corrispondenti ad una risposta ritardata agli stimoli visivi (Bodis-Wollner et al., 1978; Gottlob et al., 1987). Questa risposta ritardata potrebbe, almeno in parte, provenire da un danno retinico, dato che i neuroni dopaminergici sono rari lungo le vie visive e non si trovano in altre sedi se non la retina (Armstrong, 2011).

La terapia con L-dopa, nei pazienti con MP, può anche avere un effetto sui parametri visivi. La somministrazione di L-dopa, nei pazienti con MP, è stato trovato che inverte transitoriamente le anomalie della sensibilità al contrasto e le alterazioni delle latenze del PERG e dei PEV (Bodis-Wollner e Yahr, 1978; Archibald et al., 2009).

Alterazioni dell'OCT

Alcuni studi (Inzelberg et al., 2004; Altintas et al., 2008; Moschos et al., 2011) utilizzando la Tomografia a Coerenza Ottica (OCT), una tecnica di imaging non invasiva, hanno fornito la prova che lo strato delle fibre nervose retiniche (RNFL) peripapillari si diradano nei pazienti parkinsoniani. Tuttavia, studi recenti non hanno confermato la presenza di alterazioni strutturali della retina intorno alla testa del nervo ottico, nei pazienti con MP, riscontrando solo un ridotto spessore dello RNFL (Aaker et al., 2010; Archibald et al., 2011; Albrecht et al., 2013).

Inzelberg et al. (2008) hanno riportato una riduzione dello spessore dello RNFL nella porzione infero-temporale, abbinandolo topograficamente ai difetti del campo visivo, in un sottogruppo di cinque pazienti con un

campo visivo affidabile. Una riduzione media del volume dello spessore dello RNFL a livello maculare è stato riportato anche in un altro studio in pazienti con PD (Altintas et al., 2008).

Una diminuzione dello spessore delle RNFL è stato riferito anche nei pazienti parkinsoniani esaminati con oftalmoscopia a scansione laser (SLO) (Yavas et al., 2007).

Anche Moschos et al. (2011) hanno riportato un ridotto spessore delle RNFL infero-temporali nei pazienti con MP rispetto ai controlli. Di contro per Tsironi et al. (2012), lo spessore medio delle RNFL non differiva tra i due gruppi. Inoltre, i risultati dell'OCT (SD-OCT) suggeriscono una diminuzione dello spessore della retina interna paramaculare, compresi lo strato delle fibre nervose, lo strato delle cellule gangliari e lo strato plessiforme interno nei pazienti con MP, mentre lo spessore dello strato retinico esterno non differiva dai controlli (Hajee et al., 2009).

Uno spessore maggiore dello strato nucleare interno è stato identificato in un più recente studio (Albrecht et al., 2013).

Il ritrovamento di un diradamento dello RNFL, nei pazienti parkinsoniani, è stato attribuito alla perdita degli effetti trofici indotti dalla deplezione della dopamina nella retina (Witkovsky, 2004).

Sebbene studi autoptici abbiano documentato una minore concentrazione di dopamina retinica nei pazienti con MP (Harnois e Di Paolo, 1990), la degenerazione dei neuroni dopaminergici della retina ed i cambiamenti della densità delle cellule non sono stati mostrati (Nguyen-Legros, 1988). Non è chiaro come la diminuzione di dopamina potrebbe mediare il diradamento delle RNFL nel MP.

Discrepanze tra gli studi possono essere attribuite a differenze nelle popolazioni di studio, una piccola dimensione del campione, diverse fasi della malattia e delle differenze tecnologiche di imaging.

Rispetto ai test strutturali, i test di funzionalità visivi possono essere più precisi per rilevare le differenze tra i pazienti con MP ed i controlli.

Allucinazioni visive

Una possibile conseguenza dell'alterato processo visivo nei pazienti con MP è lo sviluppo di allucinazioni visive presente nel 25-40 % dei parkinsoniani.

Fenelon et al. (2000) hanno rivisitato 216 pazienti con morbo di Parkinson affetti da allucinazioni. Il 40% aveva allucinazioni nei 3 mesi precedenti l'esordio della sintomatologia. La maggior parte delle allucinazioni erano in forma leggera, costituite da una sensazione di presenza (persona), un passaggio laterale di una persona

o animale o illusioni minori.

Le allucinazioni, generalmente, durano da pochi secondi a pochi minuti e la maggior parte dei pazienti è consapevole del fatto che le immagini viste non sono reali.

Tre fattori hanno contribuito all'incidenza di allucinazioni visive: gravi disturbi cognitivi, sonnolenza diurna e una lunga durata del MP.

A quanto detto, in un recente lavoro di Chung et al. (2014) è stato osservato un rischio aumentato di MP dopo diagnosi di degenerazione maculare senile neovascolare: studio di coorte retrospettivo.

In questo studio i soggetti con degenerazione maculare senile neovascolare evidenziavano un rischio significativamente maggiore di insorgenza di MP nei 3 anni di follow-up seguenti la diagnosi della patologia oculare nell'ambito della popolazione di Taiwan. Saranno necessari ulteriori studi per confermare questi dati e per cercare di capire il meccanismo fisiopatologico.

Le patogenesi della MP e della degenerazione maculare senile neovascolare hanno numerosi aspetti in comune. In particolare in entrambe le patologie sembrano avere importanza gli aspetti genetici e i meccanismi di stress ossidativo e di degenerazione cellulare. E in effetti i dati presentati sembrano offrire una conferma a questa ipotesi. Sembra infatti essere evidente una associazione fra le 2 patologie o, perlomeno, un aumento del rischio di insorgenza della MP nei pazienti con degenerazione maculare senile neovascolare.

Conclusioni

Un assiduo monitoraggio oftalmologico e ortottico ha il duplice obiettivo di ovviare alle alterazioni oculistiche, correlate alla malattia di base, e di garantire ad un paziente che già deve fronteggiare importanti problematiche, una funzione visiva quanto più efficiente e soddisfacente possibile.

Va, per oltre, ricordato che il trattamento con dopamina determina fluttuazioni continue, di ora in ora, dei segni e dei sintomi anche visivi, fenomeno chiamato "wearing off" o "on-off fluctuations", per cui il monitoraggio deve essere attento e continuo. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Aaker G. D., Myung J. S., Ehrlich J. R., Mohammed M., Henchcliffe C., Kiss S.: Detection of retinal changes in Parkinson's disease with spectral-domain optical coherence tomography. *Clin. Ophthalmol.*, 2010;4:1427-1432.
2. Agostino R., Bologna M., Dinapoli L. et al.: Voluntary, spontaneous, and reflex blinking in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2008;23:669-675.
3. Albrecht P., Müller A. K., Südmeyer M., Ferrea S., Ringelstein M., Cohn E. et al.: Optical coherence tomography in parkinsonian syndromes. *Plos. One*, 2012;7(4):34891 Epub 2012 Apr 13.
4. Almer Z., Klein K. S., Marsh L. et al.: Ocular motor and sensory function in Parkinson's disease. *Ophthalmology*, 2012;119:178-182.
5. Altintas O., İşeri P., Ozkan B., Çağlar Y.: Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease. *Doc. Ophthalmol.*, 2008;116:137-146.
6. American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition, Text Revision)*. Washington, DC: American Psychiatric Association. Trad.: *DSM-IV-TR Manuale diagnostico-statistico dei disturbi mentali*. Milano: Masson, 2001.
7. Anderson T.J., Macaskill R.: Eye movements in patients with neurodegenerative disorders. *Nat. Rev. Neurol.*, 2013; 9:74-85
8. Arakawa K., Tobimatsu S., Kata M. et al.: Parvocellular and magnocellular visual processing in spinocerebellar degeneration and Parkinson's disease: an event-related potential study. *Clin. Neurophysiol.*, 1999;110:1048-1057.
9. Archibald N. K., Clarke M. P., Mosimann U. P., Burn D. J.: The retina in Parkinson's disease. *Brain*, 2009;132:1128-1145.
10. Archibald N. K., Clarke M. P., Mosimann U. P., Burn D. J.: Retinal thickness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2011;17:431-436.
11. Armstrong R. A.: Visual symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.*, 2011;908306.
12. Bagheri H., Berlan M., Senard J. M. et al.: Lacrimation in Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.*, 1994;17:89-91.
13. Bayer A. U., Keller O. N., Ferrari F., Maag K. P.: Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Am. J. Ophthalmol.*, 2002;133:135-137.
14. Bengtsson B., Olsson J., Heijl A., Rootzén H.: A new generation of algorithms for computerized threshold perimetry, SITA. *Acta Ophthalmol. Scand.*, 1997;75:368-375.
15. Bioussé V., Skibell B. C., Watts R. L., Loupe D. N., Drews-Botsch C., Newman N. J.: Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology*, 2004;62:177-180.
16. Birch J., Kolle R. U., Kunkel M., Paulus W., Upadhyay P.: Acquired colour deficiency in patients with Parkinson's disease. *Vision Res.*, 1998;38:3421-3426.
17. Bodis-Wollner I., Yahr M. D.: Measurements of visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Brain*, 1978;101:661-671.
18. Bodis-Wollner I., Marx M. S., Mitra S., Bobak P., Mylin L., Yahr M.: Visual dysfunction in Parkinson's disease Loss in spatiotemporal contrast sensitivity. *Brain*, 1987;110:1675-1698.
19. Bodis-Wollner I.: Visual deficits related to dopamine deficiency in experimental animals and Parkinson's disease patients. *Trends Neurosci.*, 1990;13:296-302.
20. Bodis-Wollner I., Paulus W.: Visual and visual cognitive dysfunction in Parkinson's disease: spatial and chromatic vision. In *Parkinson's Disease: Advances in Neurology*, vol 80. Edited by Stern GM. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999:383-388.
21. Bogen D.: Apraxia of lid opening: a review. *Neurology*, 1997;48:1491-1494.
22. Brusa A., Pramstaller P.: Ante litteram description of atypical parkinsonian cases. *Neurol. Sci.*, 2000;21:407-409.
23. Campos S. H., Forjaz V., Kozak L. R., Silva E., Castelo-Branco M.: Quantitative phenotyping of chromati dysfunction in best macular dystrophy. *Arch. Ophthalmol.*, 2005;123:944-949.
24. Castelo-Branco M., Faria P., Forjaz V., Kozak L. R., Azevedo H.: Simultaneous comparison of relative damage to chromatic pathways in ocular hypertension and glaucoma: correlation with clinical measures. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2004;45: 499-505.
25. Chan F., Armstrong I. T., Pari G., Riopelle R. J., Munoz D. P.: Deficits in saccadic eyemovement control in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 2005;43:784-796.
26. Chang R. T., Knight O. J., Feuer W. J., Budenz D. L.: Sensitivity and specificity of time-domain versus spectral-domain optical coherence tomography in diagnosing early to moderate glaucoma. *Ophthalmology*, 2009;116:2294-2299.
27. Chapman F. M., Dickinson J., McKeith I., Ballard C.: Association among visual hallucinations, visual acuity, and specific eye pathologies in Alzheimer's disease: treatment implications [see comment]. *Am. J. Psychiatry.*, 1999;156:1983-1985.
28. Chaudhuri K. R., Schapira A. H.: Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.*, 2009;8:464-474.
29. Chung J., Ho J., Hu C., Lin H., Sheu J.: Increased risk of Parkinson disease following a diagnosis of neovascular age-related macular degeneration: a retrospective cohort study. *Am. J. Ophthalmol.*, 2014; 157:464-469
30. Clark D., Eggenberger E.: Neuro-ophthalmology of movement disorders. *Curr. Opin. Ophthalmol.*, 2012;23:491-496.
31. Cooper J., Duckman R.: "Convergence insufficiency: incidence, diagnosis, and treatment." *J. Am. Optom. Assoc.*, 1978;49:673-80.
32. Dalrymple-Alford J. C., MacAskill M. R., Nakas C. T., Livingston L., Graham C., Crucian G. P. et al.: The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 2010;9:1717-1725.
33. De Rijk M. C., Tzourio C., Breteler M. M. B. et al.: Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON collaborative study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1997;62:10-15.
34. Diederich N. J., Goetz C. G., Raman R., Pappert E. J., Leurgans S., Piery V.: Poor visual discrimination and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.*, 1998;21:289-295.

BIBLIOGRAFIA

35. Djamgoz M. B., Hankins M. W., Hirano J., Archer S. N.: Neurobiology of retinal dopamine in relation to degenerative states of the tissue. *Vision Res.*, 1997;37:3509-3529.
36. Driver P. J., Lemp M. A.: Meibomian gland dysfunction. *Surv. Ophthalmol.*, 1996;40:43-67.
37. Fahn S.: Classification of movement disorders. *Mov. Disord.*, 2011;26:947-957.
38. Fenelon G., Mahieux F., Huon R. et al.: Hallucinations in Parkinson's disease. *Brain*, 2000;123:733-745.
39. ffytche D. H., Howard R. J.: The perceptual consequences of visual loss: "positive" pathologies of vision. *Brain*, 1999;122:1247-1260.
40. Gelb D. J., Oliver E., Gilman S.: Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch. Neurol.*, 1999;56:33-39.
41. Golbe L. I., Davis P. H., Lepore F. E.: Eyelid movement abnormalities in progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.*, 1989;4:297-302.
42. Goldberg I., Graham S. L., Klistorner A. I.: Multifocal objective perimetry in the detection of glaucomatous field loss. *Am. J. Ophthalmol.*, 2002;133:29-39.
43. Gottlob I., Schneider E., Heider W., Skrandies W.: Alteration of visual evoked potentials and electroretinograms in Parkinson's disease. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1987;66:349-357.
44. Grandas F., Elston J., Quinn N., Marsden C. D.: Blepharospasm: a review of 264 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1988;51:767-772.
45. Hajee M. E., March W. F., Lazzaro D. R., Wolintz A. H., Shrier E. M., Glazman S. et al.: Inner retinal layer thinning in Parkinson disease. *Arch. Ophthalmol.*, 2009;127:737-741.
46. Harnois C., Di Paolo T.: Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1990;31:2473-2475.
47. Holroyd S., Currie L., Wooten G. F.: Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2001;70:734-738.
48. Huang D., Swanson E. A., Lin C. P., Schuman J. S., Stinson W. G., Chang W. et al.: Optical coherence tomography. *Science*, 1991;254:1178-1181.
49. Inzelberg R., Ramirez J. A., Nisipeanu P., Ophir A.: Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res.*, 2004;44:2793-2797.
50. Jankovic J., Tintner R.: Dystonia and parkinsonism. *Parkinsonism Rel. Disord.*, 2001; 8:109-121.
51. Jones R. D., Donaldson I. M., Timmings P. L.: Impairment of high-contrast visual acuity in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 1992;7:232-238.
52. Kandel E. R., Schwartz J. H.: *Principi di neuroscienze*. Milano, Casa Editrice Ambrosiana, 1988.
53. Karson C. N.: Spontaneous eye-blink rates and dopaminergic systems. *Brain*, 1983; 106:643-653.
54. Karson C. N., Burns R. S., LeWitt P. A. et al.: Blink rates and disorders of movement. *Neurology*, 1984;34:677-678.
55. Kennard C., Lueck C. J.: Oculomotor abnormalities in diseases of the basal ganglia. *Rev. Neurol.*, 1989;145:587-595.
56. Knapp C. M., Gottlob I., McLean R. J., Rajabally Y. A., Abbott R. J., Rafelt S., Proudlock F. A.: Vertical optokinetic nystagmus in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2009;24:1533-1538.
57. Korosec M., Zidar I., Reits D. et al.: Eyelid movements during blinking in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2006;21:1248-1251.
58. Kwon O. Y., Kim S. H., Kim J. H. et al.: Schirmer test in Parkinson's disease. *J. Korean Med. Sci.*, 1994;9:239-242.
59. Lamberti P., De Mari M., Zenzola A., Aniello M. S., Defazio G.: Frequency of apraxia of eyelid opening in the general population and in patients with extrapyramidal disorders. *Neurol. Sci.*, 2002;23:81-82.
60. Langheinrich T., Elst L., Tebartz V., Lagrèze W. A., Bach M., Lücking C. H. et al.: Visual contrast response functions in Parkinson's disease: evidence from electroretinograms, visually evoked potentials and psychophysics. *Clin. Neurophysiol.*, 2000;111:66-74.
61. Lawrence M. S., Redmond D. E. Jr, Elsworth J. D. et al.: The D1 receptor antagonist, SCH23390, induces signs of Parkinsonism in African green monkeys. *Life Sci.*, 1991;49:229-234.
62. Leigh R. J., Zee D. S. (2006) *The Neurology of Eye Movements*: 4th ed. Oxford University Press, USA. 776 p.
63. Lepore F. E., Duvoisin R. C.: "Apraxia" of eyelid opening: an involuntary levator inhibition. *Neurology*, 1985;35:423-427.
64. Likhachev S. A., Alenikova O. A.: Optokinetic nystagmus associated with Parkinson's disease. *Vestn. Otorinolaringol.*, 2013;1:41-45.
65. MacAskill M. R., Anderson T. J., Jones R. J.: Saccadic adaptation in neurological disorders. *Progress in Brain Research* 2002;140: 419-433.
66. Magalhaes M., Wenning G. K., Daniel S. E., Quinn N. P.: Autonomic dysfunction in pathologically confirmed multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease - a retrospective comparison. *Acta Neurol. Scand.*, 1995;91:98-102.
67. Marsden C. D., Fahn S.: *Movement Disorders*. London: Butterworths, 1981.
68. Masson G., Mestre D., Blin O.: Dopaminergic modulation of visual sensitivity in man. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 1993;7:449-463.
69. Matsui H., Udaka F., Tamura A., Oda M., Kubori T., Nishinaka K. et al.: Impaired visual acuity as a risk factor for visual hallucinations in Parkinson's disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 2006;19:36-40.
70. McShane R., Gedling K., Reading M., McDonald B., Esiri M. M., Hope T.: Prospective study of relations between cortical Lewy bodies, poor eyesight, and hallucinations in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1995;59:185-188.
71. Mestre D., Blin O., Serratrice G., Pailhou J.: Spatiotemporal contrast sensitivity differs in normal aging and Parkinson's disease. *Neurology*, 1990;40:1710-1714.
72. Moreno-Montanes J., Olmo N., Alvarez A., Garcia N., Zarranz-Ventura J.: Cirrus high-definition optical coherence tomography compared with Stratus optical coherence tomography in glaucoma diagnosis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2010;51:335-343.
73. Moschos M. M., Tagaris G., Markopoulos I., Margetis I., Tsapakis S., Kanakis M. et al.: Morphologic changes and functional retinal impairment

BIBLIOGRAFIA

- in patients with Parkinson disease without visual loss. *Eur. J. Ophthalmol.*, 2011;21:24-29.
74. Murdoch I. E., Morris S. S., Cousens S. N.: People and eyes: statistical approaches in ophthalmology. *Br. J. Ophthalmol.*, 1998;82:971-973.
75. Mutch W. J. et al.: Parkinson's disease in a Scottish city. *British Medical Journal*, 1986;292:534-536.
76. Nassif N., Cense B., Park B. H., Yun S. H., Chen T. C., Bouma B. E. et al.: In vivo human retinal imaging by ultrahigh-speed spectral domain optical coherence tomography. *Opt. Lett.*, 2004;29:480-482.
77. Nguyen-Legros J.: Functional neuroarchitecture of the retina: hypothesis on the dysfunction of retinal dopaminergic circuitry in Parkinson's disease. *Surg. Radiol. Anat.*, 1988;10:137-144.
78. Nightingale S., Mitchell K. W., Howe J. W.: Visual evoked cortical potentials and pattern electroretinograms in Parkinson's disease and control subjects. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1986;49:1280-1287.
79. Okun M. S., Walter B. L., McDonald W. M. et al.: Beneficial effects of testosterone replacement for the nonmotor symptoms of Parkinson disease. *Arch. Neurol.*, 2002;59:1750-1753.
80. Pavan L., Torta R., Catalano M., Novelli E., Colombo G.: Disturbi mentali in relazione ad altre malattie. In Cassano, G.B, Pancheri, P. (a cura di), *Trattato Italiano di Psichiatria* (seconda edizione). 1999, Milano: Masson.
81. Peppe A., Stanzione P., Pierelli F., De Angelis D., Pierantozzi M., Bernardi G.: Visual alterations in de novo Parkinson's disease: pattern electroretinogram latencies are more delayed and more reversible by levodopa than are visual evoked potentials. *Neurology*, 1995;45:1144-1148.
82. Pieri V., Diederich N. J., Raman R. et al.: Decreased color discrimination and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.*, 2000;172:7-11.
83. Postiglione G.: "Disfunzioni oculomotorie e disabilità" Settembre 2007.
84. Rana A. Q., Kabir A., Dogu O., Patel A., Khondker S.: Prevalence of blepharospasm and apraxia of eyelid opening in patients with parkinsonism, cervical dystonia and essential tremor. *Eur. Neurol.*, 2012;68:318-21.
85. Regan D., Neima D.: Visual fatigue and visual evoked potentials in multiple sclerosis, glaucoma, ocular hypertension and Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1984;47:673-678.
86. Rosenzweig M. R., Leiman A. L., Breedlove S. M.: *Psicologia biologica*. 1998, Milano: Ambrosiana.
87. Sartucci F., Orlandi G., Bonuccelli U., Borghetti D., Murri L., Orsini C. et al.: Chromatic pattern-reversal electroretinograms (ChPERGs) are spared in multiple system atrophy compared with Parkinson's disease. *Neurol. Sci.*, 2006;26:395-401.
88. Scheiman M., Gwiazda J., Li T.: Surgical interventions for convergence insufficiency (review). *The Cochrane Collaboration*, 2011:7-13.
89. Sehi M., Grewal D. S., Sheets C. W., Greenfield D. S.: Diagnostic ability of Fourier-domain vs time-domain optical coherence tomography for glaucoma detection. *Am. J. Ophthalmol.*, 2009;148:597-605.
90. Shibasaki H., Tsuji S., Kuroiwa Y.: Oculomotor abnormalities in Parkinson's disease. *Arch. Neurol.*, 1979;36:360-364.
91. Silva M. F., Faria P., Regateiro F. S., Forjaz V., Januário C., Freire A. et al.: Independent patterns of damage within magno-, parvo- and koniocellular pathways in Parkinson's disease. *Brain*, 2005;128:2260-2271.
92. Sullivan D. A., Krenzer K. L., Sullivan B. D. et al.: Does androgen insufficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous tear deficiency? *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1999;40:1261-1265.
93. Sullivan D. A., Wickham L. A., Rocha E. M. et al.: Androgens and dry eye in Sjogren's syndrome. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1999;876:312-324.
94. Sung K. R., Kim J. S., Wollstein G., Folio L., Kook M. S., Schuman J. S.: Imaging of the retinal nerve fibre layer with spectral domain optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Br. J. Ophthalmol.*, 2011;95:909-914.
95. Swanson E. A., Izatt J. A., Hee M. R., Huang D., Lin C. P., Schuman J. S. et al.: In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt. Lett.*, 1993;18:1864-1866.
96. Tamer C., Melek I. M., Duman T., Oksuz H.: Tear film tests in parkinson's disease patients. *Ophthalmology*, 2005;112:1795.
97. Tebartz van Elst L., Greenlee M. W., Foley J. M., Lucking C. H.: Contrast detection, discrimination and adaptation in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Brain*, 1997;120:2219-28.
98. Tsironi E. E., Dastiridou A., Katsanos A., Dardiotis E., Veliki S., Patramani G., Zacharaki F., Ralli S., Hadjigeorgiou G. M.: Perimetric and retinal nerve fiber layer findings in patients with Parkinson's disease. *BMC Ophthalmol.*, 2012;12:54.doi: 10.1186/1471-2415-12-54.
99. Versino M., Zavanone C., Colnaghi S., Beltrami G., Pacchetti C., Zangaglia R., Corsi V.: Binocular control of saccades in Idiopathic Parkinson's disease. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2005;1039:588-592.
100. Wild J. M., Pacey I. E., Hancock S. A., Cunliffe I. A.: Between-algorithm, between-individual differences in normal perimetric sensitivity: full threshold, FASTPAC, and SITA. Swedish Interactive Threshold algorithm. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1999;40:1152-1161.
101. Witkovsky P.: Dopamine and retinal function. *Doc. Ophthalmol.*, 2004;108:17-40.
102. Wojtkowski M., Srinivasan V., Fujimoto J. G., Ko T., Schuman J. S., Kowalczyk A. et al.: Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 2005;112:1734-1746.
103. Yavas G. F., Yilmaz O., Küsbeci T., Öztürk F.: The effect of levodopa and dopamine agonists on optic nerve head in Parkinson disease. *Eur. J. Ophthalmol.*, 2007;17:812-816.
104. Yenice O., Onal S., Midi I., Özcan E., Temel A., I-Gunal D.: Visual field analysis in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2008;14:193-198.
105. Yoon W. T., Chung E. J., Lee S. H., Kim B. J., Lee W. Y.: Clinical analysis of blepharospasm and apraxia of eyelid opening in patients with parkinsonism. *J. Clin. Neurol.*, 2005;1:159-165.
106. Zhang Z., Roman G.: Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. *Neuroepidemiology*, 1993;12:195-208.

La Lamina Cribrosa: imaging e biomeccanica

di Amedeo Lucente

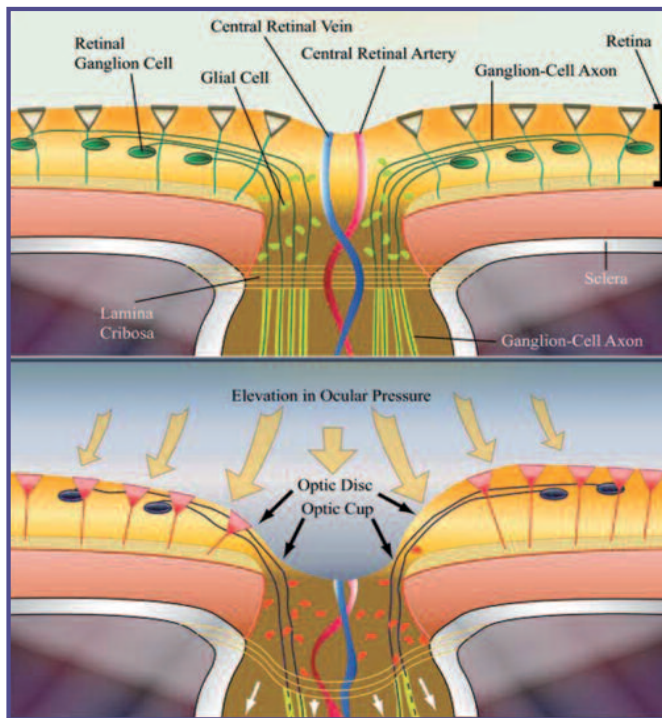


Fig. 1a - ONH prima e dopo aumento della IOP - (www.powerpak.com)

Introduzione

La lamina cribrosa LC fa parte del tessuto sclerale. E' la sede anatomica dove si ritiene avvenga il danno da IOP elevata agli assoni delle cellule ganglionari retiniche RGC Retinal Ganglion Cells (Fig. 1a, 1b). Con l'avvento dei nuovi device Hi-Tech la LC è oggetto di rinnovati e interessanti studi. Marian Wilczon, oftalmologo di Cracovia, nel fondamentale lavoro del 1947 "The lamina cribrosa and its nature", facendo propri gli studi di E. Fuchs, la descrive per la prima volta in modo completo, dettagliato e impareggiabile. Ernst Fuchs (1851, Kritzenorf - 1930, Vienna), un secolo fa, nel 1916, definì questa struttura:

"Part of the fibres of most internal layers of the sclera is stretched over the foramen sclerae... this part when cut looks like a sieve, and therefore it is called lamina cribrosa." [1, 2].

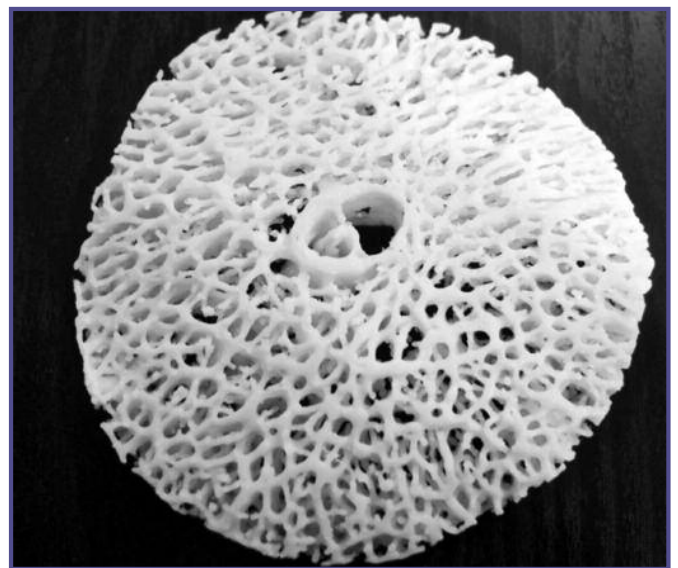


Fig. 1b - Ricostruzione plastica della lamina cribrosa - (Crawford Downs et. al.).

Il rinnovato interesse che le nuove tecnologie d'imaging, segnatamente gli SD-OCT, mostrano per la LC, è giustificato dall'evidenza del rapporto di causalità tra i cambiamenti strutturali che questa struttura subisce in corso di glaucoma, e il conseguente danno neuronale e funzionale [3→6]. Numerosi studi istologici su occhi di scimmie con glaucoma sperimentalmente indotto hanno dimostrato un arretramento della LC nel canale sclerale [7]. Uno spostamento posteriore della LC è stato d'altra parte osservato anche in occhi di donatori umani sani e glaucomatosi, dopo elevazione artificiale della IOP [8]. L'arretramento della LC, la formazione dell'escavazione della testa del nervo ottico ONH Optic Nerve Head, e le alterazioni anatomiche dell'area della rima neurale RA Rim Area per aumento della IOP, sono problematiche biomeccaniche ancora non chiarite pienamente, oggetto di rinnovate riflessioni con l'ausilio degli SD-OCT e, da poco tempo, con gli SS-OCT Swept-Source. Importanti miglioramenti dell'imaging sono inoltre in arrivo con l'utilizzo delle ottiche adattive o adattative AO Adaptive Optics, indispensabili per mi-

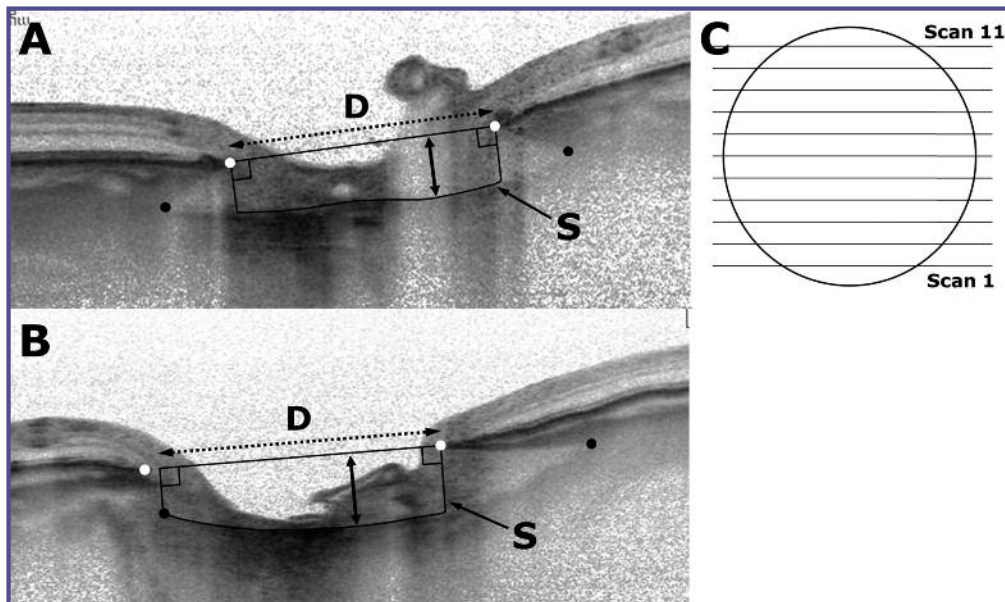


Fig. 2a - Le 11 scans EDI-OCT orizzontali a uguale distanza, visibili in C (scan 1 → 11 = inferior → superior), individuano il massimo depth della superficie anteriore della LC dalla linea tracciata dai limiti della m. Bruch (punti bianchi); i punti neri indicano le inserzioni anteriori della LC; il cerchio in C la LC e le 11 scans EDI-OCT - (Rafael L. Furlanetto et al.)

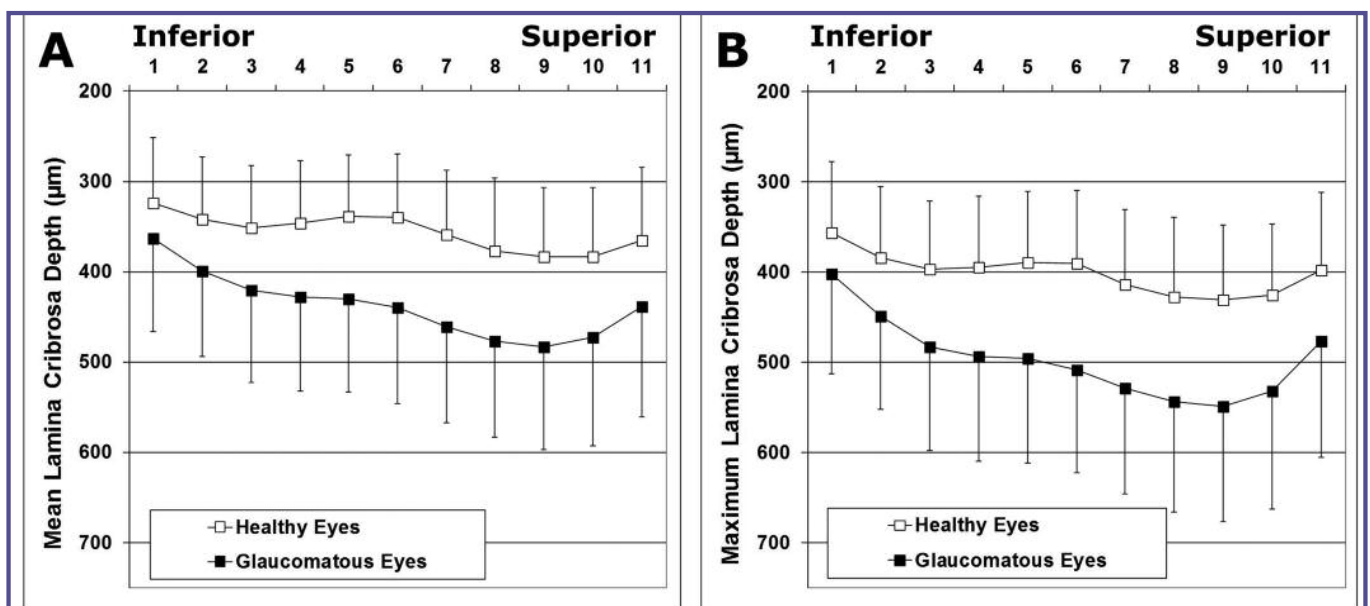


Fig. 2b - Mean e Maximum depth della superficie anteriore della LC in µm di occhi sani e glaucomatosi nelle 11 scans EDI-OCT (scan 1 → 11 = inferior → superior) - (Rafael L. Furlanetto et al.)

gliorare la risoluzione finale tomografica, e il rapporto segnale/rumore *SNR Signal to Noise Ratio*, fondamentali nell'ottenere una migliore definizione, specialmente nell'imaging tridimensionale 3D. Quest'articolo cercherà brevemente di tracciare il profilo delle più innovative linee di ricerca sulla LC, gli aspetti clinici, biomeccanici e d'imaging di questa struttura, le prospettive diagnostiche e terapeutiche che i nuovi device stanno aprendo nel management e follow-up del glaucoma.

Stato delle ricerche

Rafael L. Furlanetto et al. in un recente studio in vivo su 47 occhi glaucomatosi e 57 sani, hanno eseguito una serie di scansioni B-Scan orizzontali e verticali ad intervalli di ~30 µm sull'ONH usando EDI OCT (Spec-

tral; Heidelberg Engineering, GmbH, Dossenheim, Germany) (Fig. 2a, 2b, 2c). La stereofotografia a colori (Stereo Camera Model 3-DX; Nidek, Inc., Palo Alto, CA) e la SAP Perimetria Standard Automatizzata (Humphrey Visual Field Analyzer, 24-2 Swedish interactive threshold algorithm standard strategy; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA) sono state utilizzate per completare lo studio nei pazienti glaucomatosi. Lo scopo dello studio era di misurare la differenza della depressione/dislocazione della LC (*Imaging Depth*) in occhi sani e glaucomatosi; per migliorare i risultati sono stati usati osservatori distinti (*cross-sectional analysis*). La riproducibilità inter e intra osservatore nel giudizio sulla posizione della LC è risultata statisticamente eccellente. I valori medi e massimi dell'arretramento della LC sono

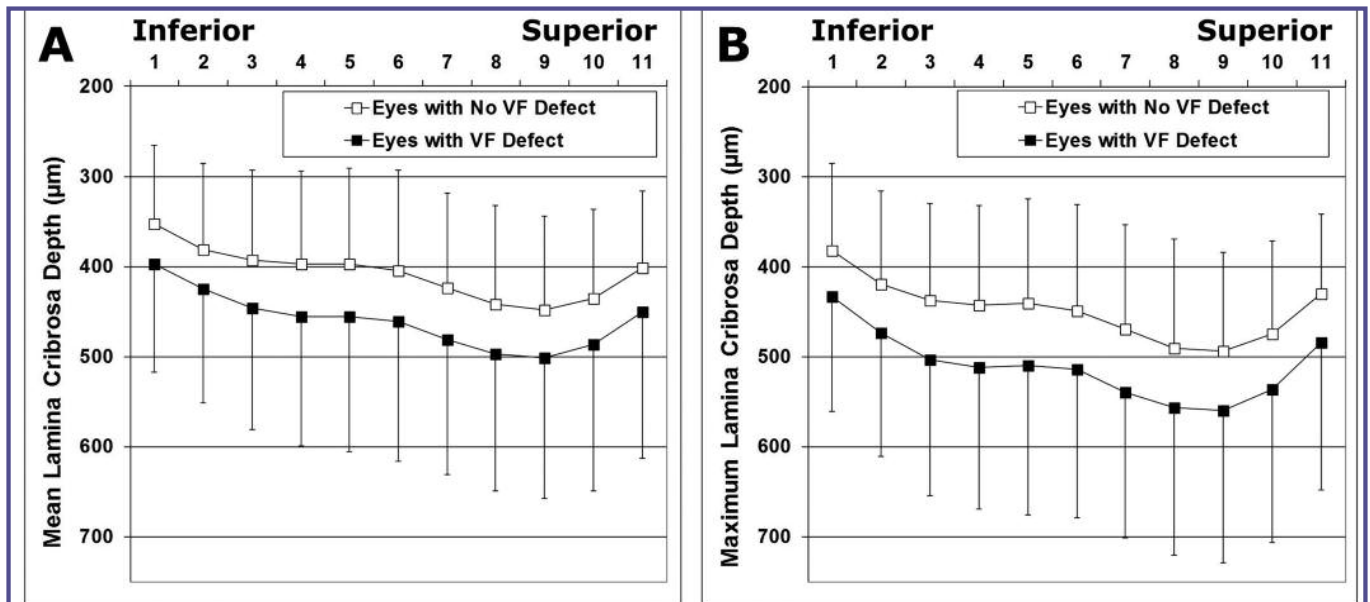


Fig. 2c - Mean e Maximum profilo-depth della superficie anteriore della LC in µm in occhi adelfi senza e con difetti al CV. Il valore medio e massimo del depth è maggiore in occhi con defect al CV - (Rafael L. Furlanetto et al.)

stati maggiori nel gruppo dei glaucomatosi rispetto ai sani (438 ± 102 [range, 192–698] vs. 353 ± 70 [range, 237–522] µm, $P < 0.001$), e il valore di massima imaging depths nel gruppo dei glaucomatosi era sempre in media significativamente maggiore rispetto ai sani (570 ± 124 [range, 276–909] vs. 453 ± 81 [range, 310–647] µm, $P < 0.001$) [9]. Per periodi brevi di tempo inferiori a un'ora, moderate elevazioni della IOP non comportano spostamenti rilevanti della LC in occhi umani e nei primati. In occhi di scimmia, con glaucoma sperimentalmente indotto, l'elevazione della IOP per oltre un mese provoca, invece, un significativo arretramento della LC nel contesto del canale sclerale rispetto alla posizione di base. Una conferma dello spostamento posteriore della LC è stato dimostrato anche nell'uomo in occhi glaucomatosi rispetto ai sani dopo morte [10]. Studi con modelli matematici agli elementi e ai contorni finiti *Finite Element Method FEM* svolti da Roberts, Sigal, Burgoyne et al. suggeriscono che lo Stress e lo Strain IOP dipendente possono dislocare posteriormente la LC, come conseguenza del rimodellamento del tessuto connettivo pre-laminare. In scimmie con glaucoma sperimentale si è riscontrato inoltre che la LC può ritornare nella posizione basale, se le sollecitazioni meccaniche da IOP sono di breve durata. Il comportamento della LC in questa evenienza assume caratteristiche meccaniche di tipo elastico mentre, in presenza di sollecitazioni prolungate, il suo comportamento perde d'elasticità acquisendo proprietà di tipo plastico, deformandosi irrimediabilmente [11]. Reis et al. hanno confermato nell'uomo con SD-OCT la possibilità di ritorno della LC

nella posizione di base dopo intervento filtrante di trabeculectomia [12].

C. K. S. Leung, J. Woo, M. K. Tsang e K. K. Tse avevano già dimostrato nel 2006 un comportamento simile in un Case Report, documentandolo con OCT Stratus, fotografia a colori della papilla ottica e campo visivo HFA, prima e dopo sette giorni dalla trabeculectomia. Questi ricercatori evidenziarono la reversibilità del danno strutturale sull'ONH, il ripristino dei valori del Cup/Disc (da 0.726 a 0.089), dello spessore del RNFL (da 74,5 µm a 117 µm) e delle capacità funzionali al CV (PSD da 3.99 a 1.99 DB) [13]. Nuove prove della reversibilità della coppedtazione della LC sono state riferite, più recentemente, da C. Barrancos et al. i quali, dopo sclerectomia profonda non penetrante e l'uso di EDI-OCT, hanno dimostrato la reversibilità del Cup/Disc per inspessimento del tessuto prelaminare piuttosto che per riposizionamento delle inserzioni della LC [14] (Fig. 3). In numerosi studi è stato inoltre notato che i difetti del CV sono spesso associati a una disposizione più arretrata della LC, rispetto ad occhi sani senza alterazioni campimetriche. La grande variabilità anatomica dei dischi ottici rende tuttavia ogni standardizzazione quanto mai difficile e limitata. Nuove ricerche su grandi numeri sono necessarie per stabilire limiti e possibilità interpretative, al fine di poter disporre nei Report Glaucoma, d'informazioni statisticamente utili con database normativi validamente certificati. La complessità anatomica della LC non è, infatti, da sottostimare. Studi d'immunocitochimica e al microscopio elettronico di Elkington A.R. et al. su occhi rimossi chi-

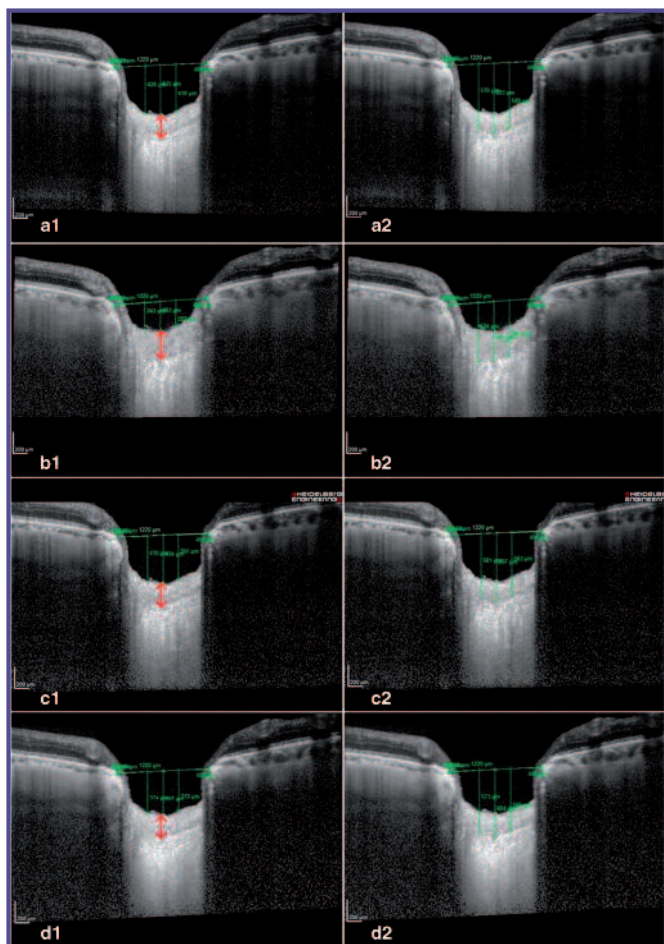


Fig. 3 - Immagini ottenute prima (a1, a2) e dopo chirurgia, a 7 gg (b1, b2), 30 gg (c1, c2) e 90 gg (d1, d2). Dopo chirurgia la IOP si è ridotta da 18mmHg a 6mmHg dopo 7 gg, a 13mmHg dopo 30 gg, a 14mmHg dopo 90 gg. La linea orizzontale di riferimento connette i limiti della m. di Bruch; tre linee verticali congiungono la linea di riferimento con la superficie anteriore del Cup (a1,b1,c1) e la superficie anteriore della LC (a2,b2,c2). Lo spessore del tessuto prelaminare (freccia rossa) e il Cup migliorano molto in b1, in modo lieve in b2; lo spessore prelaminare e il Cup decrescono a 30 gg (c1,c2) e a 90 gg (d1,d2) dopo chirurgia - (C. Barrancos et al.)

rurgicamente e/o donati da banche degli occhi, ne confermano la complessità macroscopica ed istologica. La LC è caratterizzata da una trama di fibre collagene, arrangiate spesso tangenzialmente, frammiste ad astrociti e ad altre cellule, genericamente denominate cellule della lamina cribrosa. Gli assoni delle RGCs, immersi nella miriade di pori di diametro variabile tra 40 e 220 μm , sono in stretto rapporto con gli elementi cellulari descritti. L'intima relazione tra astrociti, assoni neurali gangliari, cellule della lamina cribrosa e tessuto connettivo laminare, in modo particolare nella parte posteriore della LC, è ancora oggetto di discussione, non compresa funzionalmente in modo completo [15]. Un esame della

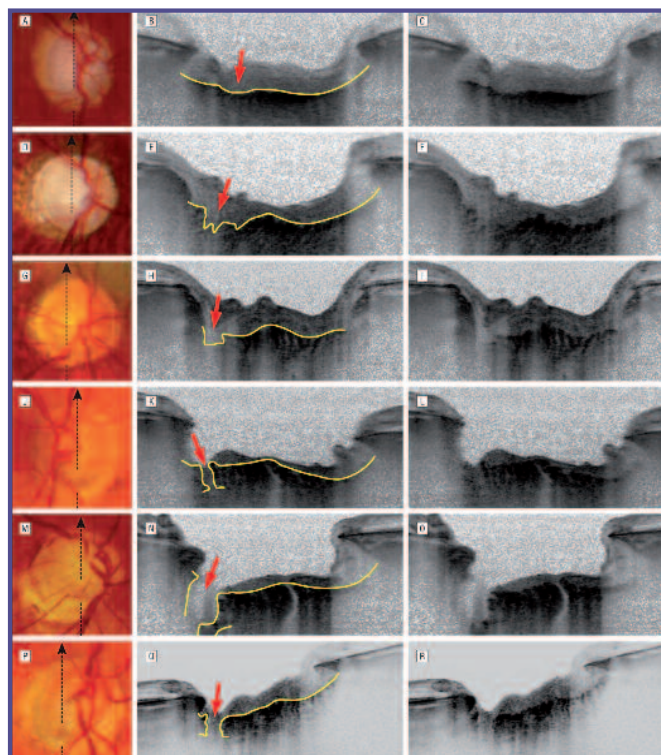


Fig. 4 - Difetti glaucomatosi (EDI-OCT) della LC di varia forma, profondità e dimensioni, con (B, E, H, K, N e Q frecce rosse) e senza linee di demarcazione (F, I, L, O e R). Il pit acquisito del ONH infero-temporale nella foto (J, M e P), corrisponde al difetto focale in OCT. Le linee tratteggiate con frecce nelle foto indicano i cross-sectional OCT (A, D, G, J, M e P). Le linee continue gialle indicano la superficie anteriore e i difetti focali laminari della LC (B, E, H, K, N e Q) - (Saman Kiumehr et al.)

letteratura sui potenziali meccanismi che causano i cambiamenti anatomici macroscopici e cellulari dell'ONH nell'Early e nell'Advanced Glaucoma, mette in risalto il ruolo non secondario della matrice extracellulare laminare, che avvolge la LC completamente. Crawford, Roberts e Sigal, in una loro recente Review sui dati ricavati da modelli biomeccanici elaborati con calcoli FEM sulla regione papillare e la LC, esprimono le seguenti conclusive considerazioni [16]:

- Lesistenza di un esteso rimodellamento della LC e della matrice extracellulare laminare IOP dipendente;
- La scarsa evidenza scientifica del danno meccanico nell'ipertono acuto come causa dell'escavazione del disco ottico;
- La sensibilità degli astrociti e delle cellule della lamina cribrosa agli stimoli della IOP, con rimodellamento della matrice extracellulare laminare;
- Il rimodellamento cellulo-mediato, IOP dipendente, come fattore determinante per l'inserzione progressivamente più arretrata della LC nel canale sclerale;

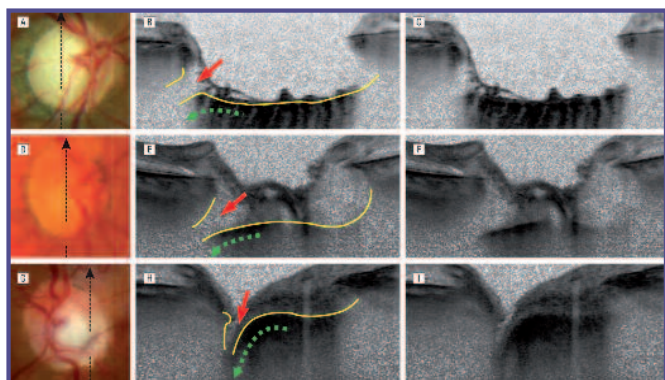


Fig. 5 - Alterazioni localizzate della inserzione della LC (EDI-OCT) in glaucoma a vari gradi di profondità, identificate con (B, E, and H frecce rosse) e senza linee di demarcazione (C, F, e I). Il pit acquisito infero-temporale del ONH (G) della foto corrisponde alla disinserzione focale della LC in OCT. Le scansioni cross-sectional OCT sono indicate con linee tratteggiate e frecce nere (A, D e G), la superficie anteriore e i difetti focali della LC con linee continue, la disinserzione della LC con frecce tratteggiate verdi (B, E e H) - (Saman Kiumehr et al.)

e) L'esistenza di meccanismi di feedback nell'omeostasi dell'ONH.

Non è ancora stato definito pienamente come l'ipertono acuto possa incidere sulla deformazione della LC; è invece dimostrato che cronici aumenti della IOP in occhi di scimmia, determinano cambiamenti strutturali nella LC di seguito elencati [17,18]:

- 1) Ispessimento complessivo della LC (20-61 micron, Yang et al. 2007, 2011);
- 2) Aumento dell'escavazione della LC (25-233 micron, Yang et al. 2007, 2011);
- 3) Aumento del volume del tessuto connettivo (44%-82%, Roberts et al. 2009);
- 4) Aumento del numero dei fasci laminari nello spessore della LC (17%-48%, Roberts et al. 2009);
- 5) Migrazione posteriore dei punti d'inserzione della LC (Yang et al. 2010);
- 6) Migrazione posteriore dei punti d'inserzione anteriori della LC (Yang et al. 2010).

Tutti questi cambiamenti strutturali, anche se sperimentalmente accertati, assumono un importante ruolo nella fisiopatologia dell'evoluzione del glaucoma. Il mondo Hi-Tech sta cercando di indagare con EDI-SDOCT e, da poco, con i nuovi tomografi a lunghezza d'onda modificata Swept Source SS-OCT, gli aspetti strutturali e funzionali della LC in vivo. Lo studio biomeccanico della LC, come riferito, è stato da tempo in-

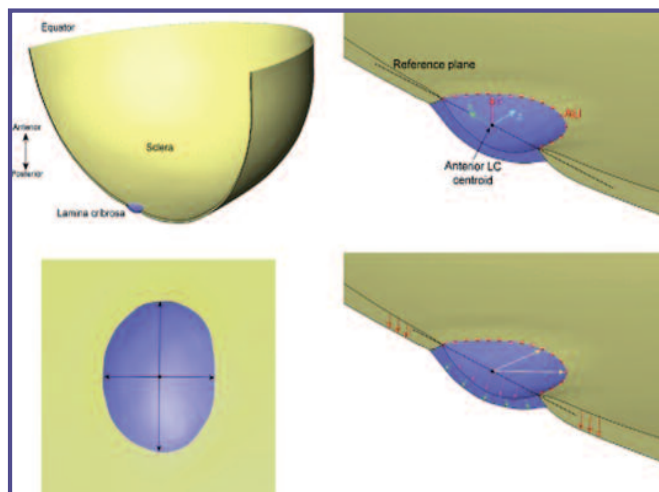


Fig. 6 - Modello biomeccanico delle forze operanti sulla sclera e la regione della LC - (C. Bourgoïn).

trapreso sperimentalmente. Solo di recente però è possibile avere direttamente sui pazienti una visione più completa della LC, del suo spessore, del numero e diametro medio dei pori, dello spessore della matrice prelaminare. Non è difficile intuire che queste nuove possibilità d'imaging provocheranno importanti e inevitabili ripercussioni nella diagnosi, terapia e prognosi del glaucoma. Un argomento d'interesse ai fini biomeccanici è stabilire la relazione tra danno strutturale della RA e deficit funzionale al CV, poiché l'area neurale dell'ONH sembra essere per prima interessata dalla IOP elevata. Saman Kiumehr et al. hanno utilizzato EDI-OCT (Spectralis; Heidelberg Engineering GmbH) con B-scan verticali e orizzontali ad intervalli di ~30 µm, la stereofotografia a colori dell'ONH (Stereo Camera Model 3-DX; Nidek Inc) e la perimetria SAP (Standard Automated Perimetry Humphrey Visual Field Analyzer, 24-2 Swedish interactive threshold algorithm standard strategy, Carl Zeiss Meditec Inc) per una durata di sei mesi, nell'intento di verificare la relazione tra la RA e difetti del CV in una serie di 46 soggetti sani e 31 glaucomatosi [19] (Fig. 4, 5). In questo studio hanno riscontrato che il danno meccanico sulla LC può determinare un deficit localizzato (*focal loss*) delle fasce laminari e arrivare, con il perdurare di IOP elevate, alla formazione di deficit strutturali più importanti, veri "pit acquisiti", oppure determinare "notching" della RA con conseguenti deficit funzionali. Gli autori terminano confermando l'importanza della IOP nel determinare il danno laminare attraverso lo Stress meccanico cross-sezionale dovuto alla forza per unità di superficie, e lo *Strain (deformazione)* dei tessuti della LC, dovuto al cambiamento di forma, per influenza della IOP. Stress e Strain sono epifenomeni biomeccanici attraverso cui si attuano i cambiamenti della LC, della RA e il danno

ganglio-assonale finale. Stress e Strain agiscono, naturalmente, con intensità variabile secondo la struttura e forma della superficie/area su cui esplicano la loro azione, oltre che per la durata della loro applicazione. Si comprende bene, infatti, come la IOP determini uno Stress relativamente omogeneo su una parete sclerale abbastanza regolare (*Scleral Shell*), mentre distribuisca carichi non omogenei sull'ONH e la LC. Lo Strain, in buona sostanza, rileva la deformazione, espressa in percentuale, del cambiamento in lunghezza geometrica del tessuto sottoposto a Stress; lo Stress è la forza, il carico diretto e/o applicato sui tessuti, trasmesso o caricato. Due occhi con la medesima IOP possono subire differenti Stress e Strain per la diversa rigidità e forma dei tessuti sottoposti. In particolare, l'area peripapillare della sclera è particolarmente vulnerabile alla IOP: è il luogo dove la Scleral Shell scarica e trasmette maggiormente il suo "carico di parete" (Fig. 6) [19].

Le sezioni superiori e inferiori della superficie della LC hanno pori con maggior diametro e tessuto connettivo più sottile, dato che complica ulteriormente i calcoli biomeccanici di carico. Nelle regioni inferiori e infero-temporali della LC inoltre, la densità del collagene è minore rispetto alle altre regioni. I maggiori difetti focali della LC sono stati, infatti, trovati nelle aree inferiori e superiori, raramente nei settori temporali e nasali a 45°. Nello studio citato risulta inoltre che 83% dei difetti focali della LC sono reperibili nell'estrema periferia della sua area. Come dimostrato in altri accreditati studi, anche questi autori sospettano una concausa bio-umorale nella degenerazione del tessuto laminare e degli assoni: l'attivazione cioè, Stress e/o Strain dipendente degli astrociti, con conseguente cascata immunogenetica, produzione di citochine, presentazione di antigeni e citotossicità neurale finale degli assoni ganglionari. Wenbin Huang et al. in una recente pubblicazione, considerando la mancanza di certezze sui meccanismi del danno assonale, e il dato che negli occhi glaucomatosi il collagene nel trabecolato camerulare, nella sclera e nella LC è più assottigliato che negli occhi sani, si sono posti l'interessante e non peregrino interrogativo se i cambiamenti di spessore e struttura di questo tessuto fossero direttamente legati all'elevata IOP o, al contrario, una condizione primaria, e l'aumento della IOP, una conseguenza [20]. Gli autori pongono il seguente quesito:

"However, are these changes the result of elevated intraocular pressure (IOP) or are they the primary original factors causing glaucoma?"

La questione è tutt'altro che secondaria, con implicazioni non intuibili allo stato attuale delle conoscenze, e inte-

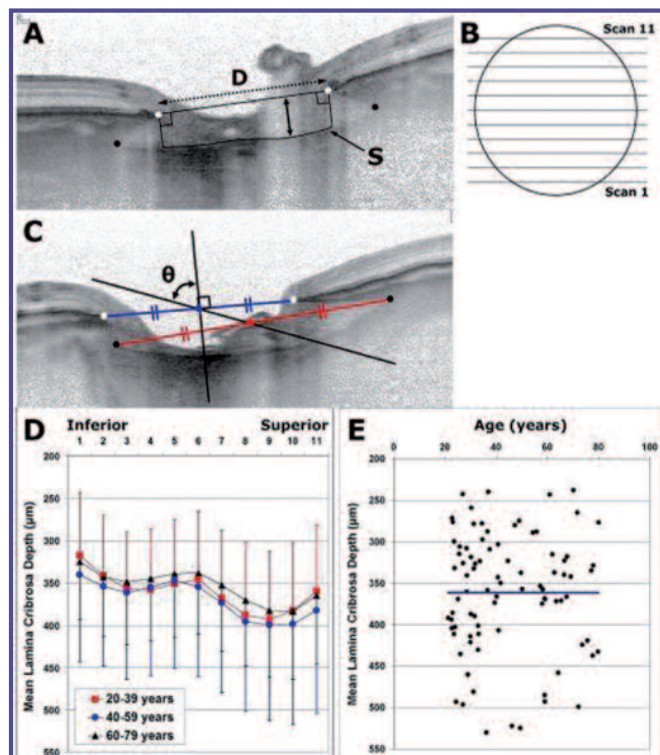


Fig. 7 - A Punti bianchi = limiti della m. di Bruch; Punti neri = inserzione anteriore della LC; Doppia freccia nera=massimo Depth LC; Depth medio = area S/lunghezza D. B Cerchio = LC. C θ = angolo laterale di spostamento della LC al centro delle scan; Punti Blu = linea tra i bordi m. Bruch; Punti Rossi = linea tra le inserzioni della LC. D Depth medio nei tre gruppi per età. E Scatter Plot per età versus Depth medio per età - (Uma J. Damle et al.)

ressa in prima linea il trabecolato angolare *trabecular meshwork*. Si ritiene da più parti che la composizione istochimica e istologica della matrice extracellulare del trabecolato camerulare sia essenziale nel permettere il normale deflusso dell'acqueo. La similitudine strutturale e biochimica fra trabecolato e LC è a tutti nota. Paragonando la rigidità del tessuto trabecolare di occhi normali e glaucomatosi, Last et al. hanno dimostrato che, in presenza di glaucoma, la rigidità di questo tessuto è significativamente maggiore, risultato di una probabile "dysregulation" nel turnover della matrice extracellulare [21]. L'aumento della rigidità e la conseguente diminuzione dell'elasticità dei tessuti trabecolari angolari contribuiscono, in modo ancora non quantificato, a ridurre la portata del deflusso dell'acqueo [22].

In particolare, alterazioni nel turnover del collagene provocano ritardi/disfunzioni nell'idrolizzazione delle metalloproteinasi presenti nella matrice extracellulare, con accumulo abnorme di collagene di tipo I [23]. Questi studi e altre indicative prove sperimentali avvalorano la tesi che le caratteristiche istochimiche del collagene, in particolare nella matrice extracellulare, possano essere

il “*primum movens*” del danno glaucomatoso. L'aumento della IOP, le deformazioni della LC e l'assottigliamento della RA sarebbero, in qualche modo, una conseguenza, una meiotopia primitiva del collagene sclerale.

Lamina cribrosa e trabecolato sclerale

Altre possibili correlazioni fra trabecolato sclerale e lamina cribrosa, paragonabili entrambi a sistemi frattali (L'angolo camerulare, Oftalmologia domani Anno II n°3), sono state da tempo evidenziate negli iniziali studi di Anders Bill del 1975, che dimostrarono come il deflusso dell'acqueo avveniva per 80% - 90% attraverso le maglie del trabecolato camerulare, e il restante 10% - 20% attraverso il corpo ciliare o vie alternative [24]. La regione iuxtacanalicolare, con la parete interna del Canale di Schlemm e il sottostante trabecolato iuxtacanalicolare, è il luogo dove avviene la fine regolazione del deflusso dell'acqueo [25]. Questa regione è una struttura in continuo divenire; la matrice extracellulare in particolare subisce costanti rimodellamenti. Recentemente si è riscontrato nel suo interno e nella regione iuxtacanalicolare, con maggiore frequenza in occhi con POAG Primary Open Angle Glaucoma, la presenza di elastina, collagene e proteoglicani, agglomerati in placche amorfe (*sheath-derived plaques*) in quantità maggiore rispetto a occhi coevi senza glaucoma.

Trovare tali depositi in occhi non trattati farmacologicamente fa supporre che non si tratti di artefatti iatrogeni. Il concorso di diversi fattori, come l'omeostasi della matrice extracellulare, la modifica dell'actina del citoscheletro trabecolare, l'attivazione delle cellule del trabecolato iuxtacanalicolare e delle cellule nelle pareti interne del canale di Schlemm, oltre la possibile variazione del numero/dimensioni dei pori del trabecolato, possono insieme sommarsi, e determinare, in percentuale differente, la quantità/qualità del deflusso dell'acqueo. La presenza delle placche amorfe apporta nuove variabili al deflusso, da stabilire ancora pienamente. Douglas Rhee et al. hanno scoperto l'esistenza nelle maglie del trabecolato di una nuova sostanza, una proteina ricca in cisteina, denominata SPARC Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteina.

Anch'essa sembra possa avere un'importante funzione nella regolazione della IOP e nella patogenesi del POAG [26]. La speranza della ricerca è di verificare come la SPARC e gli altri composti possano influenzare l'aumento della IOP, e modificare il deflusso finale dell'acqueo. Numerose evidenze sperimentali in occhi sani hanno accertato, infatti, il coinvolgimento dell'omeostasi della matrice extracellulare come determinante nel POAG, con incremento/rallentamento del suo turnover, geneticamente determinato, riscontrabile nei

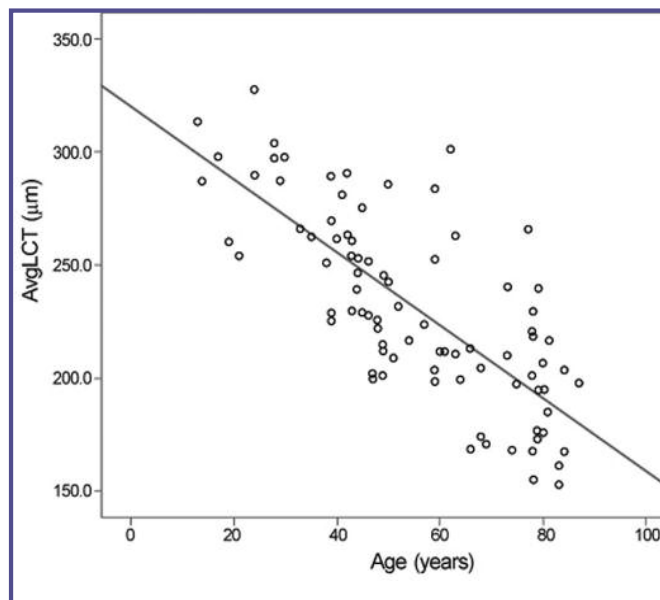


Fig. 8 - Rapporto tra thickness della LC in μm e l'età - (Dong Won Paik et al.)

cambiamenti delle terminazioni cromosomiche coinvolte (*telomeri*). Integrare tutti i dati che le ricerche stanno portando alla luce, per una piena comprensione fisiopatologica dell'ipertono oculare, sarà impegno gravoso per la ricerca, di non facile risoluzione, almeno nel breve termine.

Lamina Cribrosa Imaging

Uma J. Damle et al. in un recente lavoro apparso su ARVO 2013 hanno dimostrato che la LC con l'aumento dell'età, in condizioni normali, non cambia posizione nel canale sclerale. I suoi spostamenti (*depths*) sono sempre associati a processi patologici, segnatamente nel follow-up del POAG. Usando EDI-OCT (*reference plane Bruch's membrane edges, Bruch's Membrane Opening BMO*) gli autori hanno studiato 86 soggetti divisi in tre gruppi: un primo gruppo di 20-39 anni, un secondo di 40-59 anni e un terzo di 60-79 anni. La depressione della LC “*LC depths*” nei tre gruppi era simile; il valore medio della LC depths era rispettivamente di 360 ± 72 (range, 239 to 530) μm , 369 ± 76 (range, 274 to 524) μm e 354 ± 72 (range, 237 to 499) μm ($p=0.78$). Da questi dati consegue una limitata influenza dell'età come fattore di rischio nel POAG nella biomeccanica della LC (Fig. 7) [27]. A supporto di questi studi, Amitabha S. Bhakta et al. hanno trovato differenze non statisticamente significative nei parametri anatomici dell'ONH tra un gruppo di giovani (20/30 anni) e meno giovani (≥ 50 anni) in buona salute. In particolare, non c'erano differenze nella lunghezza media della MRW Mean minimum Rim Width (317.6 ± 50.0 mm vs 289.8 ± 43.0 mm, $P=.08$), non c'era differenza nel PTV Prelaminar

Tissue Volume ($1.04 \pm 0.16 \text{ mm}^3$ vs $0.95 \pm 0.16, \text{ mm}^3$ $P=.16$), così come nella ALCS Anterior Lamina Cribrosa Surface, tra il gruppo dei più giovani ($363.9 \pm 78.4 \mu\text{m}$) e quello dei più anziani ($352.7 \pm 75.71 \mu\text{m}$) ($P=.96$). L'area media dei pori della LC era in pratica sovrapponibile tra i due gruppi (young = $2055 \pm 561 \mu\text{m}^2$, older = $2292 \pm 744 \mu\text{m}^2$). Anche questa ricerca fa emergere come l'età sia poco rilevante come fattore di rischio nel POAG nei confronti dei parametri strutturali dell'ONH; l'aumento della IOP si conferma il maggior fattore di rischio [28].

Dong Won Paik et al. hanno dimostrato nell'uomo il ruolo non secondario dello spessore della LC per il POAG. Al crescere dell'età lo spessore della LC decresce e tale diminuzione costituirebbe un fattore di rischio per danni da IOP no-target, utile anche nella prognosi a lungo tempo [29] (Fig. 8). Questi dati finalmente esaltano il ruolo strutturale e biomeccanico delle pareti, profondità e volume dell'escavazione per la papilla ottica, e del volume e del *CTVF Connective Tissue Volume Fraction*, differenziale volumetrico connettivo/vuoto, per la LC [30].

Lo studio della LC resta comunque difficoltoso, ancora limitato con gli attuali Spectral Domain, nonostante la modalità EDI; molta altra strada deve essere percorsa nello studio complessivo di tutte le variabili biomeccaniche della LC. A simili conclusioni sono arrivati Nicholas G. Strouthidis et al. che hanno paragonato HD-OCT Cirrus Zeiss e SD-OCT Spectralis Heidelberg, con e senza modalità EDI, con DR1 OCT Topcon, unico SS-OCT per ora in commercio per il segmento posteriore (Topcon Deep Range Imaging DRI, OCT-1 Atlantis 3D SS OCT, Topcon Medical Systems, Oakland, N.J.); il Casia SS-1000 è l'unico SS-OCT sul mercato dedicato al segmento anteriore (Tomey, Nagoya, Japan).

L'AO è stata utilizzata dagli autori in tutti i device per migliorare l'attenuazione della luce e la visibilità della LC. La combinazione di AO e OCT risale a oltre un decennio. L'unione di queste due tecnologie Hi-Tech sta subendo importanti accelerazioni al fine di migliorare la risoluzione laterale e quella in profondità, con possibili definizioni di $3 \times 3 \times 3 \mu\text{m}^3$ e grande velocità d'esecuzione [31]. Gli autori riferiscono che l'uso di AO, più che la modalità EDI, migliora, in modo decisivo, la visibilità della LC e delle sue inserzioni. La faccia posteriore della LC rimane per ora non visibile completamente, con scarse possibilità di stabilire in modo standardizzato il suo intero spessore. DR1 OCT con AO si è comunque dimostrato il migliore tra i device utilizzati per lo studio della LC [32].

La tomografica Swept Source con lunghezza d'onda a 1040

nm permette, infatti, un'Imaging Depth che si sposta da 2,3mm/2300 μm a 2,6mm/2600 μm . La maggiore imaging in profondità potrebbe permettere una visione completa della LC su entrambe le facce, l'interna verso gli assoni e l'esterna verso il liquido cefalorachidiano. La profondità media della LC nel canale sclerale, in soggetti sani senza difetti rifrattivi importanti è, infatti, di 300/350 μm ; a questa profondità si deve sommare lo spessore medio della LC, 300/350 μm . Gli attuali Spectral OCT, con un'Imaging Depth di 2,3mm/2300 μm , potrebbero, quindi, arrivare ad offrire una visione soddisfacente della LC. La risoluzione finale di un device nel tessuto da esaminare non è, però, soltanto Imaging Depth!

Ultimate goal e considerazioni finali

L'elaborazione di un innovativo algoritmo denominato SSADA Split-Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography elaborato da Optovue, permette agli SD-OCT, per diminuzione del noise, la visualizzazione della vascolarizzazione della corio-retina e dell'ONH in vivo, senza bisogno di alcun mezzo di contrasto [33].

Quest'algoritmo troverà la massima applicazione negli SS-OCT; Optovue comunque sta dotando con SSADA il suo SD-OCT RTVue Avanti, ultimo tomografo nato di questa casa. Le immagini dell'angiografia OCT senza contrasto sono tutte ancora da studiare e assimilare, specie per l'ONH. La possibilità di avere immagini indirette della vascolarizzazione della retina e dell'ONH senza contrasto, avrà vantaggi e ricadute diagnostiche in un prossimo futuro, ancora tutte da verificare, ma sicuramente positive.

Il filone della patogenesi vascolare del POAG non è stato del resto mai abbandonato. Grande stimolo in questa direzione si è avuto con gli studi e ricerche sviluppate in Italia nel Reparto di Fisiofarmacologia Oculare istituito da G.B. Bietti nella Clinica Oculistica di Roma La Sapienza nel 1966, magistralmente diretto da Michele Virno e Maria Josè Pecori Giraldi, fonte scientifica delle più impegnate nella definizione farmacocinetica dei farmaci ipotensivi oculari, a cominciare dai betabloccanti.

Gli accorgimenti tecnologici discussi miglioreranno sicuramente ed enormemente la capacità finale di risoluzione degli SD-OCT, e potranno dare risposte più esaurienti anche all'ipotesi vascolare del POAG, sempre attuale.

La compensazione delle aberrazioni ottiche che le AO, come discusso, consentono, determina una migliore risoluzione finale per riduzione del rumore di fondo, amplificato particolarmente nell'Imaging Depth, 3D ed En-face, con dettagli risolutivi decisivi nell'analisi della

superficie posteriore della LC e dei suoi bordi. Gli SD-OCT in un prossimo futuro, a mio parere, saranno sempre più integrati con AO. Una probabile lievitazione dei costi finali è inevitabile e scontata (si stima in 15.000\$ il costo aggiuntivo per avere AO sui device); ogni ditta si sta muovendo verso questi nuove possibilità Hi-Tech. La Zeiss, che ha iniziato l'era degli OCT, ha in avanzato studio un SS-OCT con promettenti alte performance, sul mercato prossimamente.

La necessità degli Spectral di interfacciarsi con le AO o di ricorrere ad algoritmi come SSADA, evidenzia da un lato la duttilità di questa tecnologia ma, anche, il

suo limite di sviluppo, ormai al massimo delle potenzialità diagnostico-risolutive. I tempi tecnici necessari per una piena maturazione e cooperazione a tutto tondo del mondo Hi-Tech, credo non saranno lunghi. Interessi economici di mercato faranno la loro parte nell'abbreviare ogni possibile connubio tecnologico. Un affascinante scenario, scrutabile all'orizzonte, ancora una volta rivoluzionerà le nostre conoscenze.

La LC avrà sicuramente ancor di più un ruolo determinante nell'imaging tomografica del POAG, offrendoci migliori possibilità diagnostiche per iniziare più precoci ed efficaci terapie. ■

BIBLIOGRAFIA

- 1) Fuchs E. Lamina Cribrosa. Graefe Arch. f. Ophthal, Vol. XCI, p. 435, 1916.
- 2) Wilczek M. The lamina cribrosa and its nature. Br J Ophthalmol. 1947; 31:551-565.
- 3) Quigley H, Anderson DR. The dynamics and location of axonal transport blockade by acute intraocular pressure elevation in primate optic nerve. Invest Ophthalmol. 1976; 15: 606-616.
- 4) Minckler DS, Bunt AH, Johanson GW. Orthograde and retrograde axoplasmic transport during acute ocular hypertension in the monkey. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1977; 16: 426-441.
- 5) Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. Arch Ophthalmol. 1981; 99: 137-143.
- 6) Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. Arch Ophthalmol. 1981; 99: 635-649.1.
- 7) Yang H, Williams G, Downs JC, et al. Posterior (outward) migration of the lamina cribrosa and early cupping in monkey experimental glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52: 7109-7121.
- 8) Yan DB, Coloma FM, Methetairut A, Trope GE, Heathcote JG, Ethier CR. Deformation of the lamina cribrosa by elevated intraocular pressure. Br J Ophthalmol. 1994; 78: 643-648.
- 9) Rafael L. Furlanetto, Sung Chul Park, Uma J. Damle, Sandra Fernando Sieminski, Yungtai Kung, Nora Siegal, Jeffrey M. Liebmann, Robert Ritch. Posterior Displacement of the Lamina Cribrosa in Glaucoma: In Vivo Inter-Individual and Inter-Eye Comparisons. IOVS Papers in Press. Published on June 18, 2013 as Manuscript iovs.12-11530.
- 10) Hongli Yang, Galen Williams, J. Crawford Downs, Ian A. Sigal, Michael D. Roberts, Hilary Thompson, Claude F. Burgoyne. Posterior (Outward) Migration of the Lamina Cribrosa and Early Cupping in Monkey Experimental Glaucoma. Investigative Ophthalmology & Visual Science, September 2011, Vol. 52, No. 10.
- 11) Roberts MD, Sigal IA, Liang Y, Burgoyne CF, Downs JC. Changes in the biomechanical response of the optic nerve head in early experimental glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010; 51: 5675-5684.
- 12) Reis AS, O'Leary N, Stanfield MJ, Shuba LM, Nicoleta MT, Chauhan BC. Lamina displacement and prelaminar tissue thickness change after glaucoma surgery imaged with optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012; 53: 5819-5826.
- 13) C K S Leung, J Woo, M K Tsang, K K Tse. Structural and functional recovery in juvenile open angle glaucoma after trabeculectomy. Eye (Lond). 2006 Jan; 20(1):132-4.
- 14) C Barrancos, G Rebolleda, N Oblanca, C Cabarga, FJ Muñoz-Negrete. Changes in lamina cribrosa and prelaminar tissue after deep sclerectomy. Eye (2014) 28, 58-65 2014.
- 15) Elkington AR, Inman CB, Steart PV, Weller RO. The structure of the lamina cribrosa of the human eye: an immunocytochemical and electron microscopical study. Eye(Lond).1990; 4 (Pt 1):42-57.
- 16) Crawford Downs J, Roberts MD, Sigal IA. Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: a review of the evidence for active progressive remodeling as a mechanism. Exp Eye Res. 2011 Aug;93(2):133-40. doi: 10.1016/j.exer.2010.08.004. Epub 2010 Aug 11.
- 17) Rafael Grytz, Ian A. Sigal, Jeffrey W. Ruberti, Günther Meschke, J. Crawford Downs. Lamina Cribrosa Thickening in Early Glaucoma Predicted by a Microstructure Motivated Growth and Remodeling Approach. Mech Mater. 2012 January 1; 44: 99-109. doi:10.1016/j.mechmat. 2011.07.004.
- 18) Tae-Woo Kim, Eun Ji Lee and Robert N. Weinreb. Reversal of lamina cribrosa displacement after trabeculectomy. International Glaucoma Review (Meeting Reports (IGR 13-4 April, 2012).

BIBLIOGRAFIA

- 19) Saman Kiumehr, Sung Chul Park, Syril Dorairaj, Christopher C. Teng, Celso Tello, Jeffrey M. Liebmann, Robert Ritch. In Vivo Evaluation of Focal Lamina Cribrosa Defects in Glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2012; 130(5):552-559. doi:10.1001/archophthalmol.2011.1309.
- 20) Wenbin Huang, Qian Fan, Wei Wang, Minwen Zhou, Alan M. Laties, Xiulan Zhang. Collagen: A potential factor involved in the pathogenesis of glaucoma. *Med Sci Monit Basic Res*, 2013; 19: 237-240, DOI: 10.12659/MSMBR.889061.
- 21) Last JA, Pan T, Ding Y et al. Elastic modulus determination of normal and glaucomatous human trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011; 52: 2147-52.
- 22) Fuchshofer R, Tamm ER. Modulation of extracellular matrix turnover in the trabecular meshwork. *Exp Eye Res*, 2009; 88: 683-88.
- 23) Aihara M, Lindsey JD, Weinreb RN. Ocular hypertension in mice with a targeted type I collagen mutation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003; 44: 1581-85.
- 24) Bill A. Editorial: the drainage of aqueous humor. *Invest Ophthalmol*. 1975;14(1):1-3.
- 25) Seiler T, Wollensak J. The resistance of the trabecular meshwork to aqueous humor outflow. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1985;223(2):88-91.
- 26) By Ayan Chatterjee, Dong-Jin Oh, Min Hyung Kang, Ramez Haddadin, Guadalupe Villarreal, Marc Töteberg-Harms, Swarup S. Swaminathan, Douglas J. Rhee. The Role of SPARC in Trabecular Meshwork Extracellular Matrix Turnover and IOP Regulation. *Glaucoma Today* september/october 2012.
- 27) Uma J. Damle, Sung Chul Park, Rafael L. Furlanetto, Nora Siegal, Christopher C. Teng, Jeffrey M. Liebmann, Robert Ritch. Lamina Cribrosa Position and Age. ARVO 2013 Annual Meeting Abstracts by Scientific Section/Group – Glaucoma.
- 28) Amitabha S. Bhakta, Nripun Sedar, Danica Marrelli, Hope M. Queener, Jason Porter. In vivo examination of lamina cribrosa microarchitecture and optic nerve head morphology in normal human eyes with age. ARVO 2014 Annual Meeting Abstracts.
- 29) Dong Won Paik, Joo Hwa Lee, Jae Suk Kim. Age-Related Changes in the Thickness of the Lamina Cribrosa Measured by Spectral Domain OCT. *J Korean Ophthalmol Soc*. 2013 Aug;54(8):1261-1268. Korean.
- 30) Roberts MD, Liang Y, Sigal IA, Grimm J, Reynaud J, Bellezza A, Burgoyne CF, Downs JC. Correlation between local stress and strain and lamina cribrosa connective tissue volume fraction in normal monkey eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Jan;51(1):295-307.
- 31) D. T. Miller, O. P. Kocaoglu, Q. Wang, S. Lee. Adaptive optics and the eye (super resolution OCT). *Eye* (2011) 25, 321-330; doi:10.1038/eye.2011.1.
- 32) Nicholas G. Strouthidis, San chalika Acharyya, Tin A. Tun, Rahat Husain, Benjamin A. Haaland, Wei Xin, Jean M. Mari, Shamira Perera, Tin Aung, Michael J. Girard. Visibility of the Lamina Cribrosa Using OCT: A Comparison of Devices and Techniques. ARVO 2014 Annual Meeting Abstracts.
- 33) Yali Jia, Eric Wei, Xiaogang Wang, Xinbo Zhang, John C. Morrison, Mansi Parikh, Lori H. Lombardi, Devin M. Gattey, Rebecca L. Armour, Beth Edmunds, Martin F. Kraus, James G. Fujimoto, David Huang. Optical Coherence Tomography Angiography of Optic Disc Perfusion in Glaucoma. *Ophthalmology* 2014 March 11.

Supercibi e *nutrigenomici* nell'ambito delle terapie oftalmologiche

di Massimo C.G. Ferrari

Resp servizio di oculistica, ortottica e posturologia oculare applicata H San Raffaele Resnati spa Milano

Direttore Eye Technology Research, Milano

Anche nell'ambito oculistico così come avviene in altre molteplici specialità l'avvento e la prescrizione dei cosiddetti Supercibi e nutrigenomici risulta ottimamente applicabile ed inseribile nel contesto delle più tradizionali terapie utilizzate nella cura delle principali affezioni che riguardano in maniera diretta o indiretta l'organo della vista.

Il più delle volte la prescrizione diretta o il gemellaggio fra questo genere di prodotti che sfruttano principi attivi naturali e/o fitoterapici e le terapie tradizionali ha evidenziato tempi di guarigione e riduzione delle possibili recidive nella maggior parte delle affezioni oculari, soprattutto là dove sia implicato l'equilibrio e l'efficacia del sistema immunitario o dove vi siano alla base disfunzioni micro vascolari o su base infiammatoria cronica.

Negli ultimi anni l'acquisto ed il consumo dei "superfoods" si è quasi triplicato in tutto il mondo basti pensare a quanti oggi conoscono ed impiegano le più conosciute bacche tibetane del Goji uno forse dei più antichi antiossidanti presenti in natura e da più di 2000 anni rappresenta in prezioso sostegno alla medicina orientale e naturale. La gamma dei supercibi è davvero vasta e molto interessante e contempla varie sostanze naturali con proprietà che vanno dal più comune sostegno energetico al potenziamento del sistema immunitario, ad azione antiflogistiche ed antimicrobiche simulando il più delle volte gli stessi effetti ottenuti con sostanze medicali di estrazione chimica ma molto spesso non esenti dai temutissimi effetti collaterali e di tossicità a livello di vari organi. Bacche del Goji, semi di Chia, il succo di Noni, il miele

di Manuka sono forse fra le sostanze più conosciute fra i Supercibi e svolgono enormi effetti antiossidanti, anti affaticamento e anti infiammatori, possono quindi trovare indicazione nel trattamento delle varie forme flogistiche croniche, nell'alleviare i sintomi dell'astenopia ossia dell'affaticamento oculare e nel limitare gli effetti dell'ossidazione e dell'invecchiamento dell'organo della vista così come avviene per altri nobili tessuti.

In particolari modo in campo oftalmologico le applicazioni sono molto varie e supportate da ampia bibliografia internazionale; le bacche del Goji trovano indi-



cazione nell'inibire i processi di ossidazione che sono alla base di cataratta, degenerazione neuro retinica ed esplicano inoltre una significativa azione neuroprotettiva nella patologia glaucomatosa e neurologica in genere. Le bacche di Goji sono ricchissime di due antiossidanti chiave per una visione sana: la zeaxantina e la luteina. Questi antiossidanti si concentrano nella parte centrale



della retina e proteggono l'occhio dalle principali cause di perdita visiva età-correlate, che includono la degenerazione maculare, cataratta e retinopatia diabetica. Non è del tutto chiaro come avvengano gli effetti neuroprotettivi in presenza di glaucoma, è chiaro comunque che vi sia sempre un'aberrante attività del sistema immune. In questo caso vengono coinvolte le cellule microgliali che sono le cellule dotate di immunocompetenza nel SNC. La microglia attivata induce morte neuronale mediante rilascio di fattori eccessivamente citotossici come superossido, ossido nitrico, TNF-alfa. Un numero crescente di studi ha dimostrato che gli effetti protettivi sulla microglia possono essere ottenuti mediante rilascio di fattori trofici e antiinfiammatori. Gli studi hanno dimostrato che gli effetti neuroprotettivi avvengono per modulazione dello stato di attivazione della microglia ad opera dei polisaccaridi presenti nelle bacche di Goji!

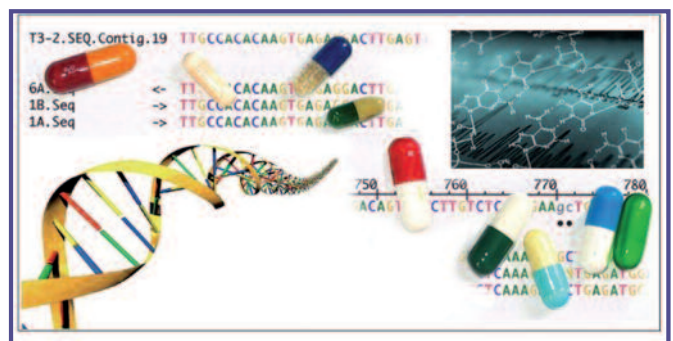
Fonte completa di proteine, tali bacche contengono 19 aminoacidi differenti e tutti gli 8 essenziali, oltre 20 minerali traccia (zinco, ferro, rame, calcio, germanio, selenio, fosforo). Lo zinco concorre alla produzione di insulina, alle funzioni immunitarie e alla formazione dell'enzima SOD (super-ossido dismutasi). Partecipa ai processi visivi, velocizza la guarigione delle ferite e sostiene la fertilità. Il Rame partecipa alla formazione della guaina mielinica, ovvero lo speciale rivestimento che avvolge le strutture nervose. Germanio e selenio sono minerali traccia che partecipano alla sintesi di enzimi antiossidanti e che esplicano funzioni antinvecchiamento. Il Selenio è importante per il corretto funzionamento della tiroide. Vitamine (vitamina C, Vitamine del gruppo B e betacarotene). Il betacarotene è il pigmento che

viene convertito in vitamina A e che aiuta a combattere i radicali liberi, a sostenere la riparazione dei tessuti e una volta convertito in reticolo protegge l'apparato visivo.

Le bacche sono inoltre ricche di Beta-sitosterolo (un agente dotato di importanti attività anti-infiammatorie, contribuisce a ridurre il colesterolo); sesqui-terpenoidi con caratteristiche anti-aging (ciperone e solavetivone, potente composto antibatterico e antimicotico); Betaina (circa 0,1%), detossificante epatico. La Betaina è il substrato utilizzato dal fegato per produrre colina, sostanza che ha effetti calmanti, incrementa memoria, promuove la crescita muscolare presenta effetti protettivi sul fegato. Polisaccaridi, che fortificano il sistema immunitario. Semi di Chia esplicano azione antiossidante e rappresentano la fonte vegetale più ricca di omega 3 il cui contenuto è 8 volte maggiore di quello presente nel salmone, inoltre hanno capacità nel ridurre il colesterolo LDL concorrendo anche nella prevenzione delle patologie trombotiche, esplicano una significativa azione antiflogistica e migliorano l'attività del sistema immunitario.

Lo stesso si potrebbe dire per i Nutrigenomici e Farmacogenomici che oggi rappresentano in un certo senso un innovativo approccio scientifico e terapeutico utile sia a scopo preventivo che di trattamento di malattie complesse fra cui disfunzioni metaboliche, neurodegenerative, neoplastiche, flogistiche, danni da stress ossidativo o di puro invecchiamento.

La Nutrigenomica è una scienza multidisciplinare che combina la conoscenza della genetica con la nutrizione



e che consente di conoscere come alcuni micronutrienti e microrganismi possono condizionare le caratteristiche dei tessuti degli organi e delle singole cellule.

Questa interazione fra sostanze nutritive e genoma umano consente di selezionare e di predisporre i singoli individui a rispondere più o meno positivamente ad una determinata dieta o all'integrazione di uno o più micronutrienti.

Viene pertanto definito Nutrigenomico (micronutriente) o Farmacogenomico (microrganismo o molecola far-

maceutica) quella molecola o sostanza in grado di correlarsi col sistema immunitario e di interagire con le sequenze genetiche il cui malfunzionamento è causa delle principali patologie infiammatorie e metaboliche.

La Farmacogenetica è un settore emergente della terapia medica generale che oggi interessa un vasto gruppo di specialità e coinvolge in Italia e soprattutto all'estero un sempre maggior numero di specialisti che si sono resi conto dell'efficacia di questi prodotti e della loro espressività e specificità farmacologica con assenza completa dei ben noti e temuti "side effects" o banalmente effetti collaterali ed indesiderati, più comuni dei farmaci chimici tradizionali.

Questa nuova branca si occupa dei fattori genetici ereditari che creano differenze tra i vari individui nella sensibilità ai vari farmaci

Gli obiettivi della farmaco nutrigenomica sono quelli di studiare i meccanismi molecolari che sono alla base delle interazioni fra sostanze nutrienti, farmaci e salute, individuare le informazioni genetiche e le connessioni esistenti al fine di individuarne le terapie più idonee e personalizzate a quel tipo di individuo.

Allo stesso modo sono state create delle sostanze che saranno in un prossimo futuro sempre più impiegate che sono denominate nanovettori o carrier biologici, capaci di legare alcune molecole farmacologicamente attive e di veicularle nei distretti di interesse terapeutico, effettuando una terapia mirata e limitando effetti inde-



siderati agli altri tessuti.

Anche nel sistema visivo così come negli altri tessuti, fenomeni di invecchiamento, di ossidazione di alterazione fisico chimica, di infiammazione cronica, di astenopia, sono alla base di molte affezioni alcune delle quali come cataratta, glaucoma e degenerazione maculare senile rappresentano oggi nel mondo le principali cause di invalidità o di perdita della capacità visiva con risvolti clinici, socio economici e di gestione di questi pazienti enormi.

La tutela dell'organo della vista come per il resto dell'organismo deve basarsi sulla prevenzione, sui corretti stili di vita e sulla qualità della nutrizione, a partire se possibile dai primissimi mesi di vita. ■

Le sfide per l'oftalmologo in missione "en brousse"

di Richard Hardi

Nei paesi in via di sviluppo "andare verso i malati" è una pratica abbastanza discussa da qualcuno. Molte organizzazioni preferiscono dire: noi attrezziamo dei centri e invitiamo i malati a venire verso questi centri. Missionario da oltre 20 anni nella Repubblica Democratica del Congo, nel Kasai orientale, la conoscenza del terreno e delle condizioni locali mi spingono non solamente a restare dentro ad un centro, ma altresì ad andare verso quei malati che vivono in regioni isolate. In effetti, la povertà, le condizioni di viaggio, le problematiche posta dalla vita in città scoraggiano gli abitanti delle zone interne ("brousse") a mettersi in viaggio.

Dire ad un abitante di Lusambo (Distretto di Sankuru) di venire a Mbuju Mayi per un intervento di cataratta gli comporterebbe viaggiare una decina di giorni (240 Km!) su un camion in mezzo a mille pericoli....Come fare altrimenti, in una provincia che si estende su circa 170.000

Km2, (circa metà dell'Italia!), dove voi siete il solo oftalmologo attivo per una popolazione di 7 milioni di abitanti.

La provincia del Kasai Orientale in Congo è molto vasta, e succede che alcuni malati stiano in viaggio per 2 settimane, in piroga o in camion, per arrivare a destinazione facendo 4-500 km. Andare verso di loro è davvero salutare, perché gli anziani con cataratta bilaterale totale non hanno altra soluzione, nei loro villaggi, che attendere la morte.

L'équipe medica che vorrà imbarcarsi in tali tipi di missioni avrà comunque delle belle sorprese da superare. Pianificando la missione, bisogna anzitutto fare una tabella delle attività da svolgere. Anzitutto, a seconda del tempo a disposizione, bisogna stabilire il numero di visite e di interventi che è possibile fare.

In linea di principio, noi cerchiamo di pianificare delle missioni di 20 giorni. Sono sufficienti per esaminare circa



Fig. 1 - Camion da trasporto e viaggio sulle strade della provincia del Kasai Orientale



Fig. 2 - Il frutto di una buona giornata chirurgica in missione

1000 nuovi casi ed effettuare 130-150 interventi, con una équipe composta da un oftalmologo specialista e due infermieri TSO (Tecnici Superiori di Oftalmologia). Dopo ogni missione, se ce ne è il tempo, si effettua un piccolo studio sulle cause di cecità riscontrate. Questo ci permette di conoscere le malattie cecitanti, o che comunque provocano un forte riduzione della acutezza visiva in quella regione.

In genere, la prima causa di cecità è la cataratta. Nella parte urbanizzata della regione del Kasai orientale (Mbuji Mayi, Muene Ditu) la prima causa di marcata riduzione della AV (meno di 0,1) è la cataratta, in circa il 40% dei casi. In seconda posizione troviamo il glaucoma con il 23-25%, che è una prevalenza notevolmente elevata.

Tuttavia, se partiamo per le regioni affette da oncocercosi, scopriamo una situazione veramente drammatica. La prima causa di cecità sarà di gran lunga l'oncocercosi associata a glaucoma. Ed è così che, nel corso della missione nel 2009a Lusambo, città nel pieno centro di una zona di oncocercosi perché si estende lungo le rive del Sankuru, abbiamo riscontrato che il glaucoma era il responsabile del 35,5% dei casi di grave riduzione della AV.

Questa evenienza è estremamente frustrante per l'oftalmologo, in quanto in queste regioni isolate si pone subito un problema: che fare di tutti questi casi di glau-

coma? Quello che vediamo è un vero disastro. Dai dati delle nostre visite era infatti emerso che la cecità dovuta all'oncocercosi, nelle sue differenti manifestazioni cliniche, era del 44,9%, a causa della cataratta del 29,6% e a causa di un glaucoma semplice, senza oncocercosi, del 10,8%.

La grande sorpresa è stata di trovare che la cataratta passa in coda al glaucoma, semplice o associato all'oncocercosi, e questo pone un grosso problema di presa in cura. Da un lato la popolazione è estremamente povera, dall'altro i farmaci antiglaucomi sono troppo cari (il costo di un bottigliino di Travatan equivale ad un salario mensile) e introvabili. E' necessario sottolineare la grande povertà, ma anche il totale sottosviluppo di queste regioni.

Gli abitanti di questi villaggi sono dei contadini, che vengono regolarmente a contatto con il vettore che trasmette l'oncocercosi e si reinfectano rapidamente. Anche se in queste regioni si distribuisce il Mectizan due volte all'anno, l'entità di questo flagello non è mai sostanzialmente cambiata.

A questo proposito dobbiamo sottolineare una resistenza sempre più netta della popolazione a prendere il Mectizan. Si inventano le scuse più disparate in quanto temono gli effetti secondari legati alla presa del farmaco negli stati di forte carica di microfilarie. Verrebbe da dire che, con la semplice distribuzione del farmaco, le

TABELLA 1

Sito della missione	Muene Ditu (città nella savana)	LOKOKO (villaggio nella foresta tropicale)	Lusambo (città in zona di oncocercosi)
Occhi con AV= 0,1 o inferiore.	582	599	510
% di occhi con cecità da cataratta	45%	43%	29,6%
% di occhi con cecità da glaucoma semplice	15,3%	19,2%	10,8%
% di occhi con cecità da oncocercosi (cheratite sclerosante, glaucoma sec., retinopatie, atrofia del n. ottico)	0%	3%	44,9%



Fig. 3 - Pupille areagenti, riflesso verdastro del cristallino: glaucoma semplice allo stadio terminale

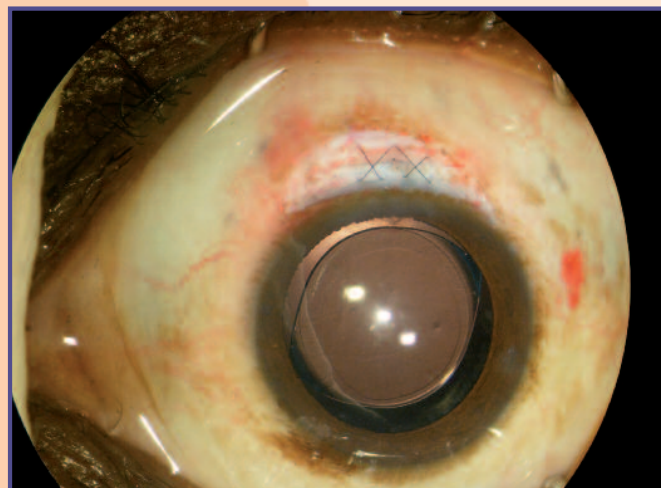


Fig. 4 - SIC+PCL, risultato spettacolare il giorno dopo. Ma quale sarebbe il risultato dopo una trabeculectomia?

organizzazioni governative pensano di aver risolto il problema. Invece, la situazione sul territorio è totalmente differente.

Gli abitanti hanno sempre più diffidenza e paura, perché si raccontano in giro molte storie riguardo al trattamento (Possibilità di morte, di malesseri gravi, di sterilità, ecc.). Le distribuzioni non sono ben accette ovunque, e spesso sono fatte senza dare supporto alla popolazione per trovare rimedio ad eventuali effetti secondari, e da questo deriva una sensazione di abbandono da parte della gente. In alcune zone poi il prodotto è addirittura rivenduto...

La tabella 1 riporta le differenti cause di cecità (AV= 0,1 o inferiore), riscontrate durante le visite in differenti siti nel corso della nostra missione nel Kasai Orientale in Congo tra il 2010 e il 2013.

Si può quindi capire che, durante le missioni che si svolgono nelle regioni colpite da oncocercosi, il numero di trabeculectomie sarà molto maggiore che nelle altre regioni. In effetti, dobbiamo scegliere la soluzione chirurgica invece che farmacologica, perché i farmaci spesso sono introvabili in città e villaggi. Inoltre, bisogna essere

molto prudenti, perché gli occhi con glaucoma molto avanzato presentano un rischio elevato di abolizione postoperatoria del campo visivo residuo!

Conclusioni

I malati nelle regioni isolate sperano sovente in soluzioni miracolistiche. In caso di cataratta, il miracolo si avvera: il paziente torna a vedere dopo una operazione di 15 minuti. In caso di glaucoma, le cose sono molto più difficili, e questo è particolarmente vero nelle regioni dove l'oncocercosi è iper-endemica.

La distribuzione alla cieca e spesso mal controllata del Mectizan non risolve affatto il problema di fondo: un servizio sociale specializzato e regolare inesistente, una popolazione che vive in pessime condizioni nei villaggi e per di più ha credenze e paure false. Tutti questi fatti mettono molto poco a suo agio un oftalmologo "in missione", perché in molti casi egli si sentirà impotente, inutile. In ogni caso, i malati sono sempre riconoscenti, nella loro solitudine, di una visita e di qualche parola di incoraggiamento.

ROMA, 19-20-21 febbraio 2015

Policlinico Agostino Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore

Gemelli



Presidente del congresso
Aldo Caporossi

XIX Congresso Nazionale



www.sitrac.it

Coordinatori:

L. Mosca
A. Balestrazzi
A. Pocobelli
L. Buzzonetti
L. Spadea
C. Tamburrelli

Consiglio Direttivo

Presidente: P. Rama

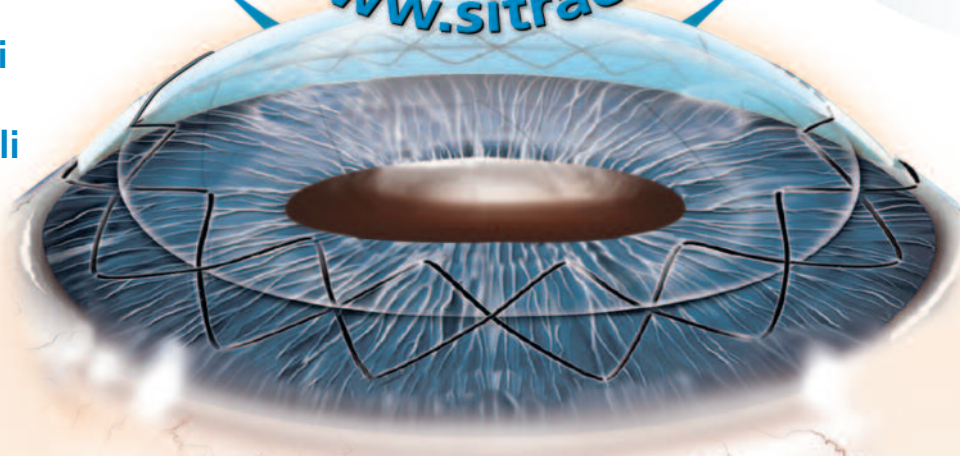
Vicepresidente: M. Busin

Presidenti Onorari:

E. Balestrazzi, E. Dal Fiume,
A. Rapizzi

Segretario: S. Fruscella

Consiglieri: A. Caporossi,
E. Böhm, S. Cillino, L. Fontana,
L. Mastropasqua,
D. Ponzin, V. Scorcìa



Sede Congressuale: Auditorium e Centro Congressi Europa
Università Cattolica del Sacro Cuore • Roma

SEGRETERIA SCIENTIFICA

*Luigi Mosca, Romina Fasciani, Annabella Salerni, Laura Guccione,
Mariangela Gari, Salvatore Luceri, Simone Ambrogio, Emanuela Toro*
Istituto di Oftalmologia
Università Cattolica del Sacro Cuore
Tel. +39 06 30154929 - Fax +39 06 3051274

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA E PROVIDER ECM:

Jaka
CONGRESSI

Via della Balduina, 88
Tel. +39 06 35497114 - Fax +39 06 35341535
info@jaka.it • www.jaka.it

**POST-CATARACT PREVENTION OF INFLAMMATION AND MACULAR EDEMA BY STEROID AND NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY EYE DROPS.
A SYSTEMATIC REVIEW**

LINE KESSEL, MD, PHD, BRITTA TENDAL, PHD, KARSTEN JUHLJØRGENSEN, MD, DR MED SCI, DITTE ERNGAARD, MD, PER FLESNER, MD, PHD, JENS LUNDGAARD ANDRESEN, MD, PHD, JESPER HJORTDAL, MD, DR MED SCI
OPHTHALMOLOGY 2014;:-1 – 10, 2014 BY THE AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY.

Purpose: Favorable outcome after cataract surgery depends on proper control of the inflammatory response induced by cataract surgery. Pseudophakic cystoid macular edema is an important cause of visual decline after uncomplicated cataract surgery.

Design: We compared the efficacy of topical steroids with topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in controlling inflammation and preventing pseudophakic cystoid macular edema (PCME) after uncomplicated cataract surgery.

Methods: We performed a systematic literature search in Medline, CINAHL, Cochrane, and EMBASE databases to identify randomized trials published from 1996 onward comparing topical steroids with topical NSAIDs in controlling inflammation and preventing PCME in patients undergoing phacoemulsification with posterior chamber intraocular lens implantation for age-related cataract. [.....]

Conclusions: We found low to moderate quality of evidence that topical NSAIDs are more effective in controlling postoperative inflammation after cataract surgery. We found high-quality evidence that topical NSAIDs are more effective than topical steroids in preventing PCME.

Come altri tipi di chirurgia, quella della cataratta induce una risposta infiammatoria nei tessuti coinvolti e adiacenti. Una infiammazione incontrollata può comportare l'insorgenza di gravi effetti avversi come sinechie posteriori, uveiti e glaucoma secondario. Al momento esistono due famiglie di farmaci utilizzate per combattere l'infiammazione oculare: gli antinfiammatori steroidei e quelli non steroidei (FANS).

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare un'eventuale differenza, in termini di capacità di controllo dell'infiammazione e prevenzione dell'edema maculare cistoide pseudofachico (Sindrome di Irvine – Gass), fra i 2 tipi di farmaci. Tale scopo è stato raggiunto mettendo in atto una ricerca sistematica in letteratura che ha prodotto 352 titoli e una successiva metanalisi condotta su 15 studi clinici randomizzati, da essi selezionati.

Come markers di infiammazione sono stati scelti la presenza di Tyndall e cellule nell'umor acqueo, mentre la presenza di edema maculare cistoide è stata valutata, a seconda dello studio, con tecnica OCT o fluorangiografia. Per ciò che concerne il numero di cellule in camera anteriore, questo dato non ha mostrato differenze significative nei 2 gruppi trattati con i diversi tipi di antinfiammatori. Il parametro Tyndall invece, ha mostrato una migliore efficacia dei FANS nel ridurre tale fenomeno nell'umor acqueo. In realtà però, questo risultato riguarda solo gli steroidi di più bassa potenza, poiché quelli di media ed elevata potenza non hanno mostrato differenze, in termini di efficacia, rispetto ai FANS.

La presenza di edema maculare cistoide ad un mese dall'intervento per cataratta è risultata molto più elevata nel gruppo trattato con farmaci steroidei (25.3%) rispetto a quello trattato con FANS (3.8%). In questo caso non c'è stata differenza di efficacia fra steroidi di diversa potenza.

Gli effetti collaterali di entrambi i farmaci, che negli studi presi in esame spaziavano dal sapore amaro in bocca ad una uveite, non hanno manifestato differenze statisticamente significative in termini di incidenza nei 2 gruppi, ad eccezione della pressione intraoculare, che è risultata più alta al termine del trattamento nel gruppo trattato con antinfiammatori steroidei. Le conclusioni di questo studio riguardanti il controllo dell'infiammazione si basano su un numero di 931 occhi, mentre quelle riguardanti l'insorgenza di edema maculare cistoide 521.

E' chiaro che un numero maggiore di pazienti sarà necessario in futuro per raggiungere una risposta definitiva. Gli attuali risultati di questa metanalisi comunque, fanno pendere l'ago della bilancia, almeno per adesso, verso l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei per il trattamento dell'infiammazione post chirurgica nell'intervento per cataratta, risultando più efficaci e relativamente più sicuri.

**EXACERBATION OF CHOROIDAL AND RETINAL PIGMENT EPITHELIAL ATROPHY
AFTER ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR
TREATMENT IN NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION**

MEI YOUNG, MASC, LICA CHUI, MD, NADER FALLAH, PHD, CHRIS OR, BSC, ANDREW B. MERKUR, MD,
ANDREW W. KIRKER, MD, DAVID A. ALBIANI, MD, FARZIN FOROOGHIAN, MD, FRCSC
RETINA 34:1308-1315, 2014

Purpose: To study the progression of retinal pigment epithelium (RPE) and choroidal atrophy in patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD) and to assess for a possible association with the number and type of anti-vascular endothelial growth factor treatments.

Methods: Patients with neovascular AMD and a minimum of 1-year follow-up were reviewed. Fellow eyes with non neovascular AMD were used as control eyes. Retinal pigment epithelial atrophy area and choroidal thickness were determined using spectral domain optical coherence tomography. [.....]

Conclusion: Retinal pigment epithelial atrophy and choroidal atrophy in neovascular AMD seem to be exacerbated by anti-vascular endothelial growth factor treatment. Possible differences between bevacizumab and ranibizumab require further investigation.

Il trattamento standard per la degenerazione maculare legata all'età (DMLE) essudativa consiste nell'iniezione intravitreale di farmaci che hanno come bersaglio il fattore di crescita vascolare endoteliale. Tali farmaci vengono utilizzati nella pratica clinica secondo diversi protocolli di somministrazione: trattamento mensile, trattamento pro re nata (PRN) e regime treat-and-extend. I 2 anti-vegf più utilizzati in Canada (teatro di questo studio) attualmente sono il bevacizumab e il ranibizumab.

Lo studio Comparison of AMD Treatments Trial (CATT) [Ophthalmology 2012;119:1388-1398. doi:10.1016/j.optha.2012.03.053] ha messo in risalto il fatto che nonostante i 2 farmaci abbiano risultati simili in termini di acuità visiva, i pazienti trattati mensilmente raggiungono risultati migliori rispetto a quelli in regime PRN. Per contro però i soggetti trattati mensilmente risultano avere un maggior rischio di sviluppare atrofia dell'epitelio pigmentato retinico (EPR) di quelli in regime PRN. Un'altra problematica dell'uso continuo di questi farmaci è il loro effetto sulla vascolarizzazione coroideale. Un recente studio di Branchini L e colleghi [JAMA Ophthalmol 2013;131:1-2. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.692] ha messo in risalto un significativo assottigliamento della coroide in pazienti trattati sia con bevacizumab che ranibizumab dopo 12 mesi di protocollo treat-and-extend. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la progressione dell'atrofia coroideale e dell'EPR in pazienti con DMLE essudativa in trattamento treat-and-extend con bevacizumab e ranibizumab e di determinare una possibile correlazione con il numero ed il tipo dei trattamenti. Per i pazienti presi in esame, età, sesso, diagnosi (DMLE essudativa) e numero totale di iniezioni intravitreali sono stati raccolti. L'atrofia coroideale e dell'EPR è stata quantificata con SD-OCT. Eventuali occhi controlaterali con DMLE non essudativa sono stati utilizzati come controllo. L'analisi statistica ha mostrato una correlazione statisticamente significativa fra il numero di trattamenti e la progressione dell'atrofia coroideale e dell'EPR. Alcuni dati dello studio suggeriscono che i 2 farmaci presi in esame possano avere diversi effetti sull'atrofia coroideale e dell'EPR, ma le limitazioni dello stesso non permettono ancora di dare una risposta definitiva.

Ulteriori investigazioni di studi prospettici randomizzati saranno necessarie per stabilire se esiste una vera differenza d'effetto fra bevacizumab e ranibizumab sull'atrofia coroideale e dell'EPR.

**HUMAN AQUEOUS HUMOR LEVELS OF TGF-SS2:
RELATIONSHIP WITH AXIAL LENGTH**

YAN JIA, DAN-NING HU, AND JIBO ZHOU

HINDAWI PUBLISHING CORPORATION, BIOMED RESEARCH INTERNATIONAL, VOLUME 2014, ARTICLE ID 258591, 5 PAGES

Purpose: To analyze the relationship between transforming growth factor-beta 2 (TGF-β2) levels in the anterior chamber aqueous humor and axial length of patients with myopia. Methods. [...] Sixty-five aqueous humor samples were collected during cataract or clear lens extraction surgery and TGF-β2 levels in these specimens were analyzed. According to the axial length, the samples here divided into three groups: A (AL ≤ 24mm), B (24 < AL < 29 mm), and C (AL ≥ 29 mm).

Results: [...] TGF-β2 concentration in group C (543 ± 317 pg/mL) was significantly greater than that in group A (390 ± 212 pg/mL) and group B (337 ± 217 pg/mL). The concentration of TGF-β2 was positively correlated with axial length (β=0.308, β=0.013).

Conclusions: TGF-β2 is likely to be acting as a critical factor in axial elongation and development of myopia.

L'insorgenza e la progressione della miopia sono associate ad un assottigliamento sclerale del polo posteriore che si accompagna ad aumento della lunghezza assiale. I principali cambiamenti metabolici responsabili di questo processo sono la riduzione della produzione del collagene, aumento della sua degradazione, riduzione della sintesi di glicosamminoglicani, alterata espressione di integrine e differenziazione di fibroblasti in miofibroblasti. Studi sperimentali su animali ed in vitro dimostrano che tali meccanismi sono mediati dal transforming-growthfactor-beta (TGF-β). Lo studio di Jobling ha per primo dimostrato la presenza del suddetto fattore di crescita nella sclera dei mammiferi [The Journal of Biological Chemistry, vol. 279, no. 18, pp. 18121-18126, 2004]. Il presente studio ha come obiettivo quello valutare un'eventuale correlazione fra la concentrazione di TGF-β2 (la isoforma più rappresentata nell'occhio) nell'umor acqueo umano e la lunghezza assiale. Sessantacinque pazienti miopi sono stati presi in esame prelevando un campione di umor acqueo durante un intervento chirurgico per cataratta o di estrazione di cristallino trasparente. A seconda della lunghezza assiale i 65 occhi dei 65 pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi: gruppo A (AL ≤ 24 mm), gruppo B (AL between 24 and 29 mm), e gruppo C (AL ≥ 29 mm). La concentrazione di TGF-β2 nei 3 gruppi è risultata statisticamente significativa. La sua concentrazione nel gruppo C è risultata significativamente maggiore rispetto al gruppo A e B. Da ciò si evince una correlazione attendibile fra concentrazione di TGF-β2 nell'umor acqueo e lunghezza assiale. Nonostante questo risultato, lo specifico meccanismo con cui il TGF-β2 influenza la lunghezza assiale non è ancora chiaro. Futuri studi su diversi fattori di crescita saranno necessari al fine di comprendere il fine meccanismo che determina la lunghezza assiale e quindi la miopia.

1° Congresso Congiunto A.I.S.G. - S.I.GLA.

VERONA
18-19-20 giugno 2015



PRESIDENTE ONORARIO: *Prof. Luciano Bonomi*

PRESIDENTI: Prof. F.M. Grignolo, Dott. L. Zeppa

ORGANIZZATORE:
Prof. G. Marchini

COMITATO DI PROGRAMMA
C. Bianchi, S. Gandolfi, F.M. Grignolo, G.L. Laffi, M. Nardi, L. Quaranta

EVENTO DEL PIANO FORMATIVO PROVIDER ECM 8o6:



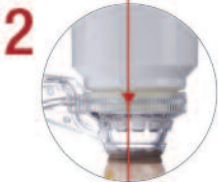
info@jaka.it - www.jaka.it



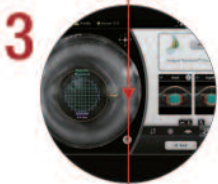
PRECISION that changes everything



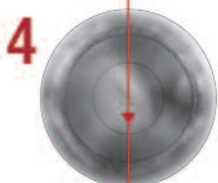
1 Plan



2 Engage



3 Visualize
& Customize



4 Treat



Powered by
cOS

Now available from Abbott Medical Optics

Developed and manufactured in Silicon Valley, California

CATALYS[®]

Precision Laser System

CATALYS[®]
Precision Laser System

For more information, contact an AMO representative or visit:
www.abbottlasers.com

Catalys is a trademark owned by or licensed to Abbott Laboratories, its subsidiaries or affiliates. For outside the US, see www.20140310-98822.
© 2014 Abbott Medical Optics Inc., Santa Ana, CA 92705 www.AbbottMedicalOptics.com.

 **Abbott**
A Promise for Life