

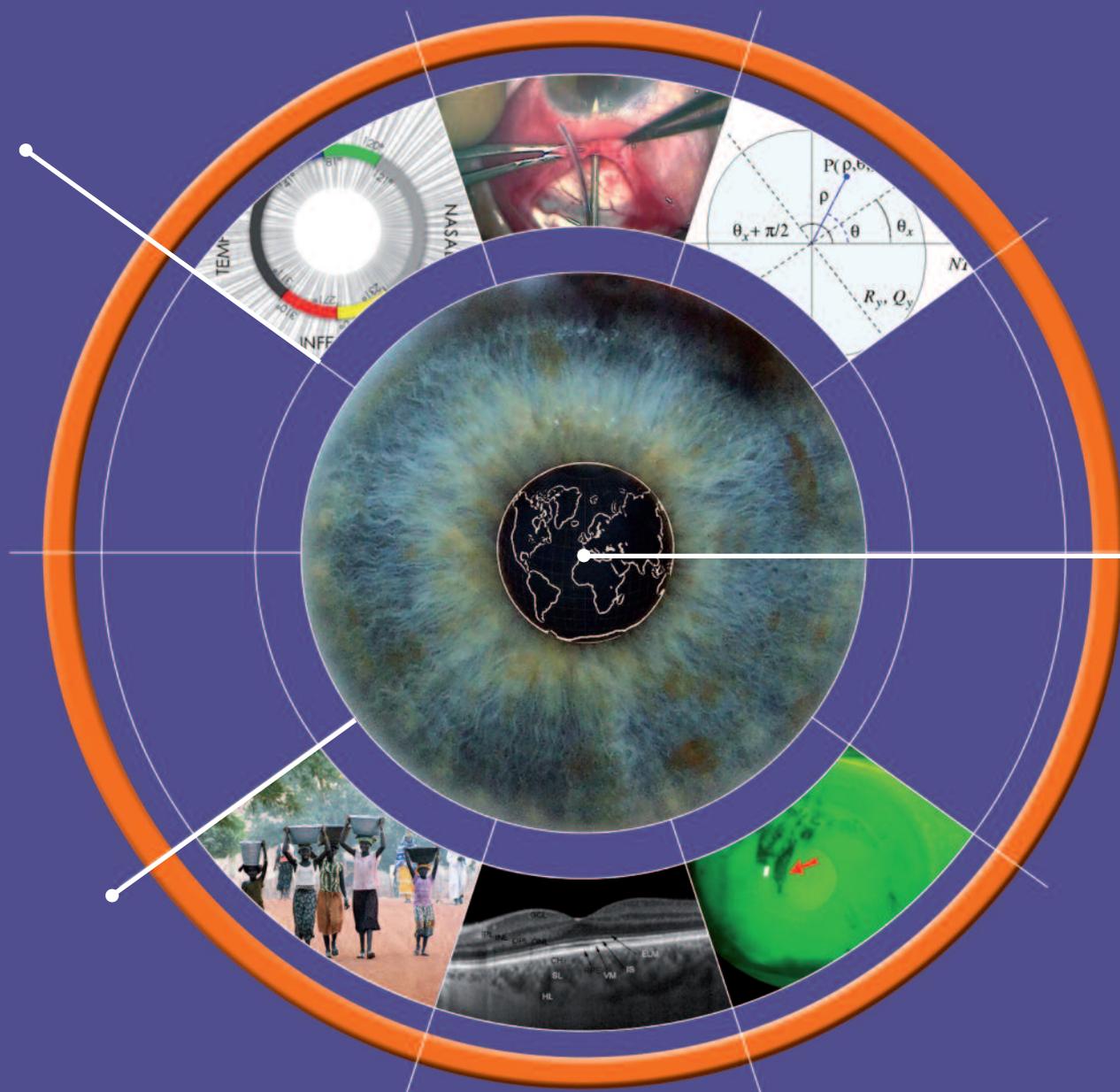
oftalmologia *domani*

Anno V - N. 1 - Gennaio/Aprile 2014

rivista quadrimestrale di Oftalmologia

*Lo tsunami Antitrust
L'impianto drenante di Baerveldt
Antibiotici, miseria e cecità*

*Glaucoma, struttura e funzione
Modellazione numerica della cornea
Abbiamo letto per voi*





Innovazione e responsabilità, al servizio del paziente

Leader mondiale nell'area della salute, Novartis è fortemente impegnata nella ricerca e nello sviluppo di farmaci e soluzioni d'avanguardia per curare le malattie, ridurre il carico delle sofferenze e migliorare la qualità di vita delle persone. Con l'obiettivo prioritario di soddisfare i bisogni dei pazienti, rispettando le attese e i diritti di tutti i

suoi interlocutori, Novartis si adopera per gestire le proprie attività in modo sostenibile dal punto di vista sociale, ambientale ed economico. Attraverso il suo costante orientamento all'innovazione e il suo approccio responsabile alle esigenze della salute, Novartis è un punto di riferimento affidabile per milioni di persone, in Italia e nel mondo.

s o m m a r i o

COSA TROVERETE IN QUESTO NUMERO P. 4

EDITORIALE P. 5

Lo tsunami Antitrust

di Costantino Bianchi

CORRISPONDENZA CON I LETTORI P. 9

GLAUCOMA REFRACTORIO P. 13

L'impianto drenante di Baerveldt nel trattamento del glaucoma refrattario

di Giorgio Marchini, Piero Ceruti, Marco Toscani, Roberto Tosi

CORNEA P. 17

Modellazione numerica del comportamento biomeccanico della cornea

di Anna Pandolfi

ABBIAMO LETTO PER VOI P. 25

a cura di Stefano Fichera

GLAUCOMA P. 29

Glaucoma tra struttura e funzione

di Amedeo Lucente

QUI AFRICA P. 39

Antibiotici, medici, miseria estrema, cecità e miopia

di Pablo Goldschmidt

ITALIA NEWS P. 43

OCCHIO SECCO P. 45

La sindrome da disfunzione lacrimale: come l'eziopatogenesi modifica la terapia

di Carlo Cagini, Barbara Iaccheri, Giovanni Torroni, Marco Messina, Anna Bartolini

EUROPA NEWS P. 50

oftalmologia**domani**

*Rivista quadrimestrale
di oftalmologia*
Anno V - n. 1
gennaio/aprile 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 aprile 2014*

Cosa troverete in questo numero

Smentendo clamorosamente l'affermazione con cui aprivo il numero scorso, anche questa volta la rivista fa un ulteriore, insperato salto di qualità, con il contributo di nuovi prestigiosi nomi.

L'editoriale del primo numero 2014 è dedicato al clamoroso provvedimento con cui l'Antitrust ha sanzionato il "cartello" costituito da Novartis e Roche per favorire Lucentis al posto di Avastin. Le conclusioni sono che l'AlFA ha una impossibilità strutturale a gestire problematiche di questo tipo, e quindi se non viene profondamente riformata (non basta far saltare qualche testa), non se ne esce.

Dopo la posta dei lettori, con una simpatica e pungente segnalazione del caro Antonio Di Tizio, il numero si apre con un articolo di Giorgio Marchini e della sua scuola sull'impianto di Baerveldt nel glaucoma refrattario. Una messa a punto di livello assoluto su una tecnica che oggi non può più essere considerata riservata solo a pochi centri, visto il "dilagare" di casi che non rispondono alla chirurgia standard.

Anche se di ben difficile comprensione per noi poveri clinici, ancora più di rilievo sotto il profilo teorico e della ricerca l'articolo con il quale la Prof. Pandolfi, Dipartimento di Ingegneria Civile ed Ambientale del Politecnico di Milano, apre una finestra sul futuro. Nell'articolo è infatti esposta la base teorica con la quale è possibile effettuare una modellazione numerica del comportamento biomeccanico della cornea, simulando il risultato morfo-strutturale di un intervento chirurgico. Sono sicuro che tutti i cultori di chirurgia corneale avanzata faranno un bel salto sulla sedia leggendolo.

Sempre per non dormire sugli allori, abbiamo attivato un'altra rubrica, "Abbiamo letto per voi", nella quale Stefano Fichera, dopo aver analizzato alcuni dei più importanti articoli scientifici recentemente pubblicati, ne sottolinea i punti salienti comparandoli con altre pubblicazioni dedicate allo stesso argomento.

L'inarrestabile Amedeo Lucente, pungolato da tanta compagnia, affronta questa volta un tema spinosissimo e mai risolto, e cioè se convenga di più per una diagnosi precoce del glaucoma indagare la struttura o la funzione dell'apparato visivo. Come sempre ferreamente documentato e ricco di iconografia, un altro capitolo da ri-

tagliare e conservare per consultazione nella propria biblioteca.

La rubrica "Qui Africa" di Paolo Angeletti sta avendo una risonanza imprevista e ha acquisito in Africa una importanza che non è ancora a tutti ben chiara nel nostro Paese. Attivato dagli articolo di Paolo, il Dr. Goldschmidt, argentino trapiantato a Parigi ma che da anni svolge la sua attività in Africaci manda un illuminante contributo sulla evoluzione del tracoma in alcuni importanti Paesi africani, principalmente Guinea e Camerun. Goldschmidt ci ricorda, e per noi ipermoderni supervisionati dalle mollezze della civiltà ce n'è proprio bisogno, che per combattere le malattie infettive contano molto più l'igiene e le infrastrutture che la migliorano, che non la scienza farmacologica e tutti i suoi antibiotici.

Continua anche il filone degli articoli sul film lacrimale, che ha visto pubblicare una serie di moderne acquisizioni sulla sua fisiopatologia. Questa volta è il turno della Clinica Oculistica dell'Università di Perugia, con Cagini e coll. che ci chiariscono come sia indispensabile, per avere un successo terapeutico, "ritagliare" la terapia su misura delle reali esigenze del paziente. Ormai, più che di occhio secco sarebbe meglio parlare di occhi secchi, specificandone il tipo.

Questo numero presenta infine un'altra novità. La bravissima e sempre presente Odile Correnti è affettuosamente impegnata a svolgere il suo ruolo di neo mamma e ci ha abbandonato al nostro destino. D'accordo con il mio vice, Antonello Rapisarda, non abbiamo ritenuto né corretto nei suoi riguardi né di prestigio per la Rivista rimediare alla meglio con il rischio di confezionare un prodotto non all'altezza della meritata fama che la rubrica Mystery Case si è conquistata nel tempo. Pertanto, questa volta i nostri lettori dovranno farne a meno.

Per inciso, come tardivo ma sentito riconoscimento del grande impegno che Odile mette nel confezionare per noi i suoi misteri, da questo numero entra a far parte stabilmente del Comitato di Redazione. Benvenuta!



Lo tsunami Antitrust

Lunedì 3 marzo u.s. un vero e proprio tsunami si è abbattuto su diversi "centri di potere medico" che contano, e non solo in Italia. L'Autorità Garante per la Concorrenza ed il Mercato, meglio nota come Antitrust, ha emesso la molto attesa Delibera riguardo alla querelle Avastin-Lucentis. I "richiedenti giustizia" erano l'Associazione Italiana Unità Dedicare Autonome Private di Day Surgery (Aiudapds), la Società Oftalmologica Italiana, la Regione Emilia-Romagna e l'Associazione di consumatori Altroconsumo.

I "resistenti" erano Novartis e Roche.

Visto il cast di rilievo stellare di tutti i protagonisti, era chiaro che - comunque fosse andata a finire -, il pronunciamento dell'Antitrust qualche ammaccatura l'avrebbe fatta. Ma l'Agenzia guidata da Pitruzzella ha stupito tutti, con effetti veramente speciali. Infatti, dopo aver condotto a tempo di record (poco più di un anno), una istruttoria estremamente complicata, ma con un rigore metodologico da lasciare sbalorditi se paragonato con l'usuale andazzo trasandato e pressapochistico delle strutture governative italiane, l'Agenzia ha stabilito:

- a) che le società F.Hoffmann-La Roche Ltd., Novartis AG, Novartis Farma S.p.A., Roche S.p.A. hanno posto in essere un'intesa orizzontale restrittiva della concorrenza in violazione dell'art. 101 TFUE;
- b) che le società F.Hoffmann-La Roche Ltd., Novartis AG, Novartis Farma S.p.A., Roche S.p.A. si astengano in futuro dal porre in essere comportamenti analoghi a quelli oggetto dell'infrazione accertata;
- c) che, in ragione della gravità e durata delle infrazioni di cui al punto a) alle società F. Hoffmann-La Roche Ltd., Novartis AG, Novartis Farma S.p.A., Roche S.p.A. vengano applicate sanzioni amministrative pecuniarie rispettivamente pari a:
 - per F.Hoffmann-La Roche Ltd. e Roche S.p.A., in solido, 90.593.369 euro;
 - per Novartis AG e Novartis Farma S.p.A., in solido, 92.028.750 euro.

Chi si aspettava la solita fumosissima arrampicata sui vetri, cui ci ha abituato la Magistratura ordinaria, per cui tutti hanno torto e tutti hanno ragione e, stando così le cose, tutto resta come prima e ciascuno si paga le spese, è rimasto a bocca aperta. L'Antitrust ha impietosamente vivisezionato tutti i meandri dei rapporti, costituitisi a vario titolo, tra Novartis, Roche, l'Agenzia del farmaco europea EMA, l'Agenzia del farmaco italiana AIFA e il potere politico italiano, quest'ultimo in quanto responsabile della babele legislativa che regola l'utilizzo dei farmaci off-label.

A tale proposito, dopo aver con estrema cura e pignoleria elencata tutta la stratificazione di provvedimenti in materia, dalla legge Di Bella, sino alla Legge n. 189 del 2012, la sentenza sottolinea come in Italia la prescrizione di farmaci off-label sia legittima ma abbia subito progressive limitazioni, perlopiù determinate dall'intenzione del legislatore di arginare l'utilizzo diffuso nel SSN di farmaci aventi costi particolarmente elevati a suo carico (quindi, nulla a che fare con la salute del paziente). Ciò è avvenuto con interventi che hanno inciso fortemente sui profili di responsabilità del medico curante, combinandosi a una disciplina della responsabilità professionale già di per sé caratterizzata da una peculiare complessità. E poi ci



di Costantino
Bianchi

aggiunge un carico da 90, sottolineando come la 189 ha reso la vita ancora più difficile ai medici, perché se da una parte prevede come l'attenersi da parte dell'operatore medico-sanitario a linee guida e buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica ne escluda la responsabilità penale per colpa lieve, dall'altro introduce un inedito criterio di responsabilità civile di tipo extracontrattuale, suscettibile di gravare in modo particolare sui medici rispetto alle proprie decisioni di cura dei pazienti e condizionando di conseguenza i timori dei professionisti per l'insorgenza di azioni di danno a proprio carico quando, come nel caso di prescrizioni di farmaci off-label (sia a carico del SSN che direttamente del paziente), le informazioni sulla sicurezza di tali terapie possano risultare controverse.

Nemmeno una bomba avrebbe potuto avere un effetto più dirompente. Non a caso ho parlato di tsunami, perché l'ondata di piena di questa delibera ha sconvolto non solo le "centrali" degli addetti ai lavori, ma sta inondato i media e i social network da giorni e giorni. Il risultato è che oggi non c'è praticamente cittadino italiano che non sia convinto che quei "cattivoni" delle multinazionali hanno cercato di fregare il SSN italiano, ma che tempestivamente è arrivato il 7° Cavalleria-Antitrust, e gli ha dato una legnata memorabile. E si incominciano a leggere sui giornali notizie di possibili class action intentate da sempre più incarognati pazienti, sembrerebbe oltre 100.000 (!), che hanno dovuto sospendere le terapie perché Avastin non si deve e Lucentis costa troppo, e intendono chiedere i danni. Per inciso, 192 milioni di ammenda sono in assoluto la più alta penalità mai comminata per concorrenza sleale e, anche se ormai per tutti il cambio sta a 1 Euro= 1000 Lire, 192 milioni (circa 370 miliardi delle vecchie lire) fa sempre una certa impressione. Con un pizzico di giuridica civetteria, un poco sfottente, la sentenza si chiude ricordando a tutti, vincitori e vinti, che possono sempre far ricorso al Tribunale Amministrativo Regionale del Lazio, competente per le vertenze nazionali ed internazionali.

Praticamente in tempo reale sono partiti i primi commenti e le prime considerazioni. Da parte di Novartis e Roche sdegnato diniego di aver mai fatto cartello per favorire Lucentis, con annuncio di ricorso al TAR. Peana di vittoria da parte della SOI, che rincara la dose reiterando la richiesta di commissariare l'AIFA. Per quanto riguarda i commenti della stampa e del mondo politico in generale, praticamente tutti a favore della decisione di Antitrust, e tutti che si stracciano le vesti chiedendosi: "Ma come è potuto succedere?".

Lasciando perdere le opinioni di chi non era direttamente implicato nella vicenda, interessa però molto sapere quella del Ministro della Salute, che sinora non si era proprio condotto in modo chiaramente comprensibile. La gentile signora sembra aver risolto i suoi dubbi amletici (paradigmatica una sua audizione in Parlamento nel mese di febbraio, talmente lacunosa e reticente che qualche grillino pensava di presentarle contro una mozione di sfiducia), e nelle sue ultime dichiarazioni va giù duro. Richiesta di un parere sul comportamento dell'AIFA, ha infatti dichiarato al quotidiano Repubblica, che lo riporta tra virgolette quindi si suppone abbia le registrazioni: "Ho intenzione di riorganizzarla, anche approfittando del fatto che a giugno scadono tutte le cariche. Sono gli stessi componenti di Aifa ad avermi chiesto di renderla uno strumento ancora più efficace ed efficiente. Vogliono strumenti per lavorare di più, con rapidità e funzionalità. Dobbiamo scegliere le persone giuste per i comitati. Devono essere composti da professionisti di alto profilo, che si dedichino a tempo pieno all'agenzia regolatoria e non facciano anche altro, come succede adesso. E ci vuole ricambio..... ci vuole un salto di qualità". A buon intenditor.....E così anche Pani ha avuto il benservito.

L'AIFA, appunto: cosa dice? Premesso che, nella vicenda Avastin-Lucentis l'Agenzia non ha mai rilasciato una nota tesa a risolvere il problema, ma ha solo reiterato il

ritornello " Se l'EMA ha deciso così, anche noi ci adeguiamo", il 7 marzo u.s., sentendosi probabilmente aprire una voragine sotto i piedi, finalmente AIFA ha abbandonato il suo sdegnoso e infastidito riserbo e ha emesso un comunicato, accessibile a tutti al link

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aifa-precisazioni-regolatorie-su-avastin-e-lucentis>. E' un testo lungo e articolato, che forzatamente devo riassumere. I punti salienti sono questi:

- 1) la decisione di estromettere Avastin dalla lista dei farmaci rimborsabili dal SSN è esclusivamente una logica ed inevitabile conseguenza della modifica della scheda tecnica effettuata dal CHMP dell'EMA, con l'introduzione della avvertenza che Avastin non è formulato per uso intravitreale.
- 2) Dopo (!?! NON prima!) aver preso questa decisione, l'AIFA ha deciso di fare quello che prima non aveva mai fatto, e cioè un monitoraggio minuzioso del modo di uso e degli effetti avversi di Avastin.
- 3) Da questo monitoraggio è emerso che la percentuale di effetti avversi segnalati dopo iniezioni intravitreali di Avastin arriva a malapena alla ridicola cifra dello 0,084%. Essa stessa stupefatta da una percentuale di effetti avversi così bassa che non si riscontra nemmeno con l'uso della soluzione fisiologica, l'AIFA si dichiara convinta che la colpa sia degli oculisti, che non segnalano gli effetti avversi in quanto sanno di aver usato un farmaco off-label e quindi temono conseguenze legali.
- 4) In tutte le Regioni italiane, meno una, si continua ad utilizzare Avastin, nonostante tutte le note e le messe al bando dell'AIFA. L'utilizzo arriva al 90% dei pazienti in Abruzzo e all'80% in Campania. Solo in 5 Regioni Avastin è il trattamento meno utilizzato.
- 5) AIFA non si sente minimamente toccata dalla sentenza dell'Antitrust, in quanto in materia di norme sanitarie l'Agenzia è sovrana. Pertanto, Lucentis resta il solo farmaco autorizzato per la degenerazione maculare, il SSN continuerà a non rimborsare Avastin, e il medico che lo usa lo fa sotto la sua personale, completa responsabilità e previo consenso informato personalizzato e particolareggiato da parte del paziente.

Esaurita la presentazione delle rispettive posizioni in merito e ricordando che a questo problema avevo già dedicato l'editoriale del n. 2, anno II, maggio-agosto 2011, vediamo ora di esporre qualche osservazione personale, sperando aiuti a fare chiarezza.

Il punto chiave del discorso, quello che AIFA pone avanti come elemento essenziale a sua discolpa, diventa anche il macigno che con ogni probabilità trascinerà a fondo i suoi dirigenti. E' assolutamente vero che Avastin fa parte di quella categoria di farmaci "biotecnologici" per i quali la normativa europea, recepita dall'Italia, impone la c.d. procedura centralizzata di registrazione. Questo significa che questi farmaci possono essere registrati solo a Bruxelles e non nelle singole nazioni, e significa anche che una modifica della loro scheda tecnica deve essere recepita in tutti i Paesi membri della UE. Ma è chiaro anche ad un bambino che una agenzia governativa, che si trova davanti al bivio: o non recepire la nuova normativa, o caricare il SSN di un onere immediato di almeno 500-600 milioni di spese all'anno in più (alternativa della alternativa, lasciare i pazienti senza cure), non prende una decisione in merito in olimpica solitudine. Il suo responsabile prende tutto il dossier, va dal Ministro, lo mette sul suo tavolo e gli spiega che la decisione non è più del tecnico, ma del politico e che anzi, sommessamente e rispettosamente il tecnico suggerisce al Ministro di non agire in prima persona ma di chiedere un supporto collettivo di tutto il Governo, perché a giocare con questi

attrezzi si corre il rischio di farsi molto male. Se il Direttore dell'AIFA ha ritenuto di avere le capacità e le conoscenze sufficienti per gestire la questione in splendido isolamento, adesso può solo pagarne il conto.

Secondo punto. Nella vicenda è emersa la monumentale inadeguatezza dell'AIFA e della normativa prodotta negli anni dal nostro Parlamento per quanto riguarda alcune problematiche di grande rilievo. Il comportamento dell'AIFA è stato a volte così inspiegabile da dare adito ai peggiori sospetti, per cui non deve apparire strano che qualcuno abbia pensato anche a fenomeni di corruzione. Probabilmente non è necessario arrivare a tanto, in quanto più che di corruzione, l'AIFA soffre di un colossale conflitto di interessi. E visto che nessun "esperto" ne ha mai fatto cenno, mi spiego.

Cosa fa di mestiere l'AIFA? Ufficialmente si occupa di controllare qualità e prezzi dei farmaci. Ufficiosamente, non credo di sbagliarmi se fino all'altro ieri il Governo vedeva l'AIFA come una sala giochi piena di slot machine, cioè una delle tante Agenzie governative il cui scopo precipuo, se non esclusivo, è quello di procacciare denaro al Governo stesso (Commissione ECM docet); e lo, senza mutua esclusione, ottenere generosi sconti dall'industria. Pensare che l'AIFA possa sua sponte studiare e stabilire regole per l'uso off label dei farmaci, quando questo uso off label significa qualche milione in meno nelle sue casse e l'impossibilità di poter "ridurre a più miti consigli" l'industria, mi sembra veramente ingenuo e utopistico. L'AIFA pretende costosi balzelli anche solo per poter cambiare il colore delle confezioni di un farmaco già registrato, e trova scuse su scuse per tirare per le lunghe, sperando in tal modo di allargare i cordoni della borsa del committente. Insisto, non vuol dire passaggio di denaro da valigetta 24 ore a tasca privata, ma per esempio ottenere, in cambio del permesso, una ennesima riduzione del prezzo di etichetta del farmaco. In estrema sintesi, se l'uso off label prende piede, l'AIFA può chiudere i battenti.

Terzo punto. I massimi dirigenti dell'AIFA continuano a protestare la loro totale non solo indipendenza, ma persino estraneità dalla dirigenza di Novartis e Roche. Qui non credo che ci si possa fermare al conflitto di interesse, siamo al negare l'evidenza. Domanda semplice semplice: negli ultimi cinque anni, quale è stato l'ammontare delle somme, versate a vario titolo da Novartis e Roche nelle casse dell'AIFA? Trattandosi di due colossi della farmacologia, con centinaia di prodotti in listino, non credo di esagerare ponendo questa cifra tra i 10 e i 20 milioni di euro. Abbiate pazienza, ma come può il responsabile di una Agenzia che riceve una simile somma di denaro, visto che lui è lì per fare gli interessi della Agenzia (e del Governo, che probabilmente sottobanco continua a chiedergliene sempre di più, e lui è in scadenza di mandato), rimanere insensibile ad eventuali "grida di dolore" che provenissero da questi generosi benefattori?

La conclusione, quanto mai provvisoria (non perché poi si potrà cambiare più che tanto, ma solo arricchire e perfezionare), è questa: esattamente come la gestione della valuta di ogni Paese del mondo è sottratta all'azione diretta della politica ed affidata ad entità terze ed indipendenti (Federal Reserve, BCE, Banca d'Italia) anche la salute deve essere tolta di mano ai politici e gestita da entità terze e indipendenti. Questo non significa affatto che di questa gestione debba occuparsene un laureato in Medicina (i "governi dei tecnici" sono vere iatture per i governati), ma solo che chi se ne occupa non deve rispondere del suo operato ad un potere politico, locale o nazionale, ma ad un comitato di controllo in cui siano presenti tutti gli aventi interesse (stakeholders). Del resto, non siamo tutti d'accordo che è più importante la salute che la ricchezza?



UN CASO DIFFICILE

Caro Bianchi, a proposito di una "diagnosi difficile" apparso sul n. 3 del 2013 di Oftalmologia Domani e aderendo all'invito posto ai lettori di porre domande in merito al caso clinico riferito mi permetto di puntualizzare alcuni punti.

Il titolo, per quanto viene di seguito riportato nell'articolo, penso sarebbe stato più esatto formularlo così: "Una scelta difficile". Dirò alla fine perché.

La diagnosi "difficile" viene posta dagli AA, anche se in modo impreciso, all'inizio dell'articolo. Personalmente l'avrei formulata così: "OO glaucoma congenito (bupftalmo?) estremamente evoluto in OD, assoluto in OS, non compensato da terapia medica topica. Esiti di intervento anti glaucomatoso".

Dall'anamnesi "risulta che": come può una ragazza di 17 anni sapere che tipo di intervento ha subito all'età di 2 anni? quel "risulta" invece farebbe supporre che gli AA hanno preso visione della cartella clinica.

Gli AA, dall'esame obbiettivo, rivelano una "peculiarità": una massiva rubeosis iridea in OD e OS. Rubeosis già notata da altri colleghi, ma gli AA smentiscono quanto precedentemente affermato a seguito di una iridografia.

Un esame fondamentale in presenza di qualsiasi tipo di glaucoma è la gonioscopia. Perché non è stata eseguita? Essa avrebbe mostrato o meno la presenza di vasi nell'angolo e il tipo di anomalie angolari. Sarebbe stato opportuno misurare il diametro corneale.

Si accenna ad un trattamento laser della retina eseguito in altra struttura. Nell'articolo si parla di periferia retinica: in quale settore è stata eseguita una panretinica?

Si riferisce che la paziente è stata sottoposta ad intervento di trabeculotomia. Se ben ricordo è un intervento sostitutivo della goniotomia, quando la cornea è opaca e non si possono vedere le strutture angolari. La trabeculotomia non prevede iridectomia. Ora le foto (fig. 7a e 7b) evidenziano il buon posizionamento della valvola attraverso una iridectomia! Chi l'ha eseguita??!

Concludo: giovani colleghi, anche se il vostro "capo", l'amico Antonello Rapisarda, ha una vasta esperienza e notevole capacità chirurgica, penso abbia rischiato. La paziente avrebbe potuto perdere quel barlume visivo rimasto (avvocati in agguato!!).

Ed è questo il motivo per il quale avrei scelto come titolo "Una scelta difficile". Tuttavia è bene quel che finisce bene. Personalmente avrei tentato una goniotomia.

Ad Antonello e al suo gruppo buon lavoro.

**Cordialmente
Antonio Di Tizio**

Caro Costantino,
leggo con piacere la lettera di Antonio Di Tizio sull'ultimo caso trattato nella rubrica Mystery-case del giornale da te diretto. Con piacere per due motivi: il primo riguarda l'interesse suscitato in un chirurgo del calibro e dell'esperienza di Antonio dal nostro articolo, il secondo l'apertura, come da tempo auspicato da te e dalla Redazione, di un dibattito su quanto pubblicato. Sono fermamente convinto che dal confronto con i colleghi più esperti del settore possa scaturire un miglioramento della qualità del nostro prodotto salute.

Analizzando i suggerimenti del Prof. Di Tizio sul titolo dell'articolo, sono d'accordo che diagnosi difficile, o scelta difficile, o qualsiasi altro titolo si volesse utilizzare per interessare il lettore, vada benissimo per una rubrica intitolata Caso misterioso.

Sulla presenza di un apparente rubeosis iridea, questa è stata smentita dall'esame iridografico. La gonioscopia, trattandosi di un esame di routine in presenza di un sospetto



corrispondenza con i lettori

glaucoma, neovascolare o no che sia, è stata eseguita ma ahimè non riportata nell'articolo. Potenza dell'hi-tech, che ci fa dare per scontata la sana routine: chiedo ammenda per questo. Già che ci sono, puntualizzo anche che, sempre in tema di sana routine data per scontata, era stata fatta una accurata ricerca ispettiva sia sugli annessi che sulla cute della parte alta del volto alla caccia di segni di eventuali sindromi quali una Sturge Weber o una sindrome di Ota.

In ogni caso, l'angolo era aperto e non presentava nessuna vascolarizzazione, e proprio questo reperto ha consigliato l'esecuzione di una iridografia, caso mai ci fosse sfuggito qualche vasellino neofornato.

Non abbiamo parlato di una fotocoagulazione panretinica eseguita dai colleghi che mi hanno inviato la paziente ma di un blando trattamento della periferia retinica (laser "morbilliforme", secondo la storica definizione di Brancato e Menchini).

Sempre dall'anamnesi si è venuti a conoscenza di un intervento chirurgico eseguito con scarso risultato all'età di due anni. Trabeculotomia? Goniectomia ab interno? Le immagini non mostrano la presenza di una iridectomia periferica bensì di un'atrofia dello stroma irideo. È dato sufficiente per optare per una pregressa goniectomia (di cui peraltro non vi sono evidenti segni sull'angolo)? Oppure, tenendo conto che gli anni passano per tutti e anche per l'approccio al glaucoma infantile, fu fatta una semplice paracentesi a scopo ipotonizzante, sperando che poi il buon Dio ci mettesse una pezza? A cavallo della metà del secolo scorso, mi sono di aiuto i ricordi di quando mio padre era nel pieno della sua attività, non era considerato un provvedimento da scartare a priori, soprattutto in presenza di cornee poco trasparenti.

L'impianto del device utilizzato è stato scelto per evitare il possibile sanguinamento di una iridectomia, complicanza non rara in una trabeculectomia. Non replico ad un chirurgo dell'esperienza del prof. Di Tizio sul rischio quod functionem che una complicanza di questo tipo fatto correre alla giovane paziente monoculare funzionale, affidata alle nostre cure. Mi è sembrata la soluzione meno aggressiva da eseguire dopo aver informato in maniera esaustiva e quindi corretta genitori e giovane paziente sul percorso chirurgico che avevamo deciso di seguire (ex-press prima e, in caso di fallimento di questo primo step, impianto di sistema valvolare). Oggi riproporrei il medesimo percorso terapeutico alla luce anche dell'ottimo risultato tonometrico ottenuto e dal mantenimento del visus pre operatorio.

Grato all'amico Di Tizio per le puntualizzazioni ed i suggerimenti cordiali saluti a te e naturalmente a tutti i nostri lettori, fiducioso che ci seguano sempre più numerosi e con sempre maggiore interesse

Antonello Rapisarda



SOGNI DI SPECIALIZZANDI

Questa, che potremmo considerare una "lettera aperta" a tutti i lettori, è la sintesi di una chiacchierata a ruota libera al bar del Congresso SOI tra specializzandi, rivista e messa per iscritto da me. Poiché si è trattato di un coro a più voci, e la "chiacchierata" è stata molto animata e vivace, il discorso risulta piuttosto discontinuo e salta di palo in frasca. Poiché però a mio avviso si tratta di osservazioni che non lasciano il tempo che trovano e tutti i partecipanti hanno richiesto il più rigoroso anonimato, evidentemente per tema di rappresaglie, ho pensato fosse giusto che mi prendessi io la responsabilità di quanto più sotto riportato. Anche perché, questa è una legge basilare del giornalismo, chi si sente interessato o colpito ha diritto di replica. Anzi, mi piacerebbe proprio sapere come suona l'altra campana, visto che di questo secondo coro da qualche anno faccio (marginalmente) parte anch'io. *Costantino Bianchi*

La definizione del termine scuola ha subito notevoli mutazioni dai tempi della Grecia antica fino ad oggi ed ha innegabilmente guadagnato sempre più fascino. La parola deriva dal greco scholé, che vuol dire "riposo": in tempi antichi gli uomini erano dediti alle cure delle armi o dei campi, perciò quei pochi momenti liberi che potevano dedicare all'esercizio della mente erano considerati un riposo piacevole, uno svago ristoratore...

Attualmente la parola scuola, secondo l'Enciclopedia Treccani, viene attribuita ad un'istituzione sociale responsabile dell'istruzione e della formazione attraverso un programma di studi metodicamente ordinato".

Secondo il Sabatini Coletti la scuola è "un'istituzione educativa che ha il compito di trasmettere alle giovani generazioni gli elementi fondamentali di una civiltà, di una cultura o di avviarle al possesso di una data disciplina o alla pratica di una determinata professione".

"Avviare alla pratica di una determinata professione"... noi sogniamo una Scuola di Specializzazione degna dell'impegno e passione che dedichiamo alla disciplina che abbiamo scelto.

Le nostre scuole di specializzazione sembrano quei negozi di roba usata in cui tutto è ammassato su scaffali senza alcun ordine... Certamente si trova qualcosa da comprare, ma, ahimè, bisogna cercare tanto. Ogni informazione, ogni nozione, ogni cosa che abbiamo imparato ce la siamo andata a cercare tra la miriade di occhi che vediamo ogni giorno senza un razionale, perché nessuno ci spiega qual è il razionale.

Sogniamo una Scuola di Specializzazione il cui reparto andrebbe avanti anche senza specializzandi. Siamo convinti che se nei nostri ambulatori noi specializzandi scioperassimo per sole due ore crollerebbe tutto. Dalle FAG agli OCT, al cambiare la carta di un autorifratometro.

Vorremmo che gli strutturati e i professori di un ospedale universitario si prendessero le loro responsabilità verso i pazienti ambulatoriali come fanno con i loro pazienti privati. Ma cosa pretendiamo? Tanto ci siamo noi specializzandi ad avvisare i poveri pazienti "comuni mortali" che il loro intervento oggi salta "per un problema tecnico in sala operatoria" o che il risultato non sarà dei migliori perché c'è stata una complicanza ignota durante l'intervento. Eppure noi quel giorno neanche c'eravamo, in sala operatoria...

Sogniamo una Scuola di Specializzazione in cui gli insegnanti sono presenti a tempo pieno, lasciando lavorare gli specializzandi ma supervisionando ogni singolo caso, ogni singolo paziente. Non è concepibile che uno specializzando del primo anno, appena entrato nella scuola di specializzazione, prescriva gli occhiali ad un paziente, da solo! Se non si tratta di un semplice occhiale da lettura per un emmetrope, il paziente ci spenderà dei soldi, tanti soldi, e di soldi ora non ce ne sono molti in giro; e alla fine magari l'occhiale non è neanche quello giusto. Chi lo dice a noi che un paziente che non ha mai portato correzione astigmatica nella sua vita, se cominciasse a portarla potrebbe avere fastidio? Questa è un'informazione carpita a pizzichi e bocconi da uno di noi durante la sua



corrispondenza con i lettori

frequentazione come medico "visitatore" da un professore che stava visitando un paziente, e attenzione, non era un paziente ambulatoriale... perché ai pazienti ambulatoriali i professori non fanno l'esame della vista...

Eppure una volta una professoressa ci disse: "Ricordatevi! Potete essere bravi chirurghi e ottimi specialisti, ma se non date l'occhiale giusto nell'opinione dei pazienti non sarete mai bravi oculisti". Questa frase rimase impressa a tutti e quindi comprammo il Paliaga e leggemo libri sulla rifrazione aspettando il giorno in cui saremmo entrati in scuola di specializzazione, quel giorno in cui qualcuno ci avrebbe spiegato come prescrivere gli occhiali ai pazienti. Aspettavamo quel giorno in cui avremmo fatto la nostra prima visita oculistica. Beh quel giorno è arrivato. Ora ne facciamo almeno 20 al giorno di visite, ma chissà se gli occhiali che prescriviamo sono giusti... Ora aspettiamo quel giorno in cui verrà il paziente con la nostra ricetta a dirci che ha speso un sacco di soldi, ma che gli occhiali che gli abbiamo prescritto non riesce a portarli.

Sogniamo di fare Ricerca, non di inventarci i numeri da mettere in un file di Excel per pubblicare un lavoro con il nome del prossimo studente che dovrà entrare nella scuola di specializzazione. Sogniamo qualcuno che ci sproni a sognare, a fantasticare, a inventare, a ricercare la soluzione migliore per il caso più complesso... non di mettere in un cassetto la cartella di quel paziente, sperando che questo si rivolga a qualcun altro.

Sogniamo di saper operare una cataratta intera senza tremare. Sogniamo di non dover andare in India 15 giorni, spendendo 10.000 euro per imparare il pane del nostro futuro. Noi le tasse le paghiamo già! Tutti i cittadini le pagano per avere i loro futuri medici preparati.

Sogniamo una Scuola con lezioni frontali. Le lezioni sono un nostro diritto, non dobbiamo richiederle, dobbiamo pretenderle. I nostri professori ricevono uno stipendio per Insegnare, non per Schiavizzare!

Sogniamo una Scuola a 360°. Dai nostri 5 anni di specializzazione dobbiamo uscire con un bagaglio culturale che spazia dal sopracciglio alla scissura calcarina. La nostra preparazione non può essere limitata a ciò che si fa nel nostro ospedale universitario... non basta, non è completa! Noi studenti dobbiamo girare, conoscere, vedere, esplorare, spaziare nel grande universo dell'oftalmologia.

Caro prof. togli ti quest'invidia di dosso!! Se non sai fare un intervento o trattare una patologia non vuol dire che non sei un bravo oculista. Lascia che noi impariamo da chi lo sa fare. Poi se vorrai ti racconteremo cosa abbiamo imparato. Sii umile! Non si può saper fare tutto nella vita.

In questi giorni si sta discutendo sulla possibilità di ridurre il corso di Specializzazione da 5 a 4 anni. Sappiate che l'opinione tra noi studenti è divisa in due correnti di pensiero: c'è chi prega il Signore ogni giorno affinché questo avvenga così da poter andare ad imparare da qualche altra parte, anche a spese proprie; e c'è chi ogni giorno spera che le cose non cambino così da percepire lo stipendio ancora per un anno. Ancora non si è sentito nessuno studente dire che vuole lasciare le cose come stanno per avere un anno in più per imparare... questo fa pensare, no?

Sogniamo che i nostri superiori una mattina si sveglino da una notte in cui hanno rivissuto tutto quello che hanno provato quando erano giovani: dall'entusiasmo tarpato, ai soprusi, ai servilismi che esulavano dall'oculistica fatti ai loro professori, alle invidie da parte dei loro primari non appena loro prendevano la loro strada. Sogniamo che un giorno si sveglino pensando che non è stato questo a renderli così bravi come sono ora, ma che è stato merito della loro passione per il loro lavoro, e che sarebbero ancora più bravi se non avessero trovato così tanti ostacoli durante il loro percorso.

Sogniamo una Scuola di Specializzazione; e magari di poter firmare questo articolo con i nostri nomi.

L'impianto drenante di Baerveldt nel trattamento del glaucoma refrattario

di Giorgio Marchini, Piero Ceruti, Marco Toscani, Roberto Tosi

Unità Operativa Complessa di Clinica Oculistica

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

L'obiettivo del trattamento del glaucoma è di arrestare o ritardare l'evoluzione del danno campimetrico, mantenendo un'utile funzione visiva senza interferire significativamente con la qualità di vita del paziente. Tale trattamento è validato scientificamente da importanti trial clinici prospettici randomizzati, dai cui dati emerge un rilevante effetto protettivo della riduzione della pressione intraoculare (IOP) in relazione alla preservazione della funzione visiva.¹⁻⁴

Il trattamento chirurgico è indicato qualora la terapia medica o parachirurgica non abbiano avuto successo nel dominare l'ipertono, oppure quando, nonostante l'apparente compenso tensionale, si assista ad un peggioramento progressivo della malattia. Qualunque sia la tecnica adottata, la chirurgia del glaucoma mira al ripristino e al potenziamento del drenaggio dell'acqueo a livello trabecolare (canaloplastica), oppure alla creazione di una via di deflusso dell'acqueo alternativa a quelle fisiologicamente esistenti, mediante il confezionamento di un tragitto filtrante a comunicazione diretta (trabeculectomia) o indiretta (sclerectomia profonda) tra la camera anteriore del bulbo e lo spazio sottotenoniano.

Gli impianti drenanti (Glaucoma Drainage Device, GDD) sono dispositivi progettati per ridurre la pressione intraoculare attraverso il drenaggio dell'umore acqueo dall'interno dell'occhio ad uno spazio sottotenoniano posto in prossimità dell'equatore del bulbo oculare. L'impianto di GDD, risparmiando la manipolazione chirurgica dei tessuti in prossimità dell'area fisiologicamente deputata al drenaggio dell'acqueo, riesce a ridurre e spesso a prevenire gli inevitabili processi flogistici innescati direttamente dal trauma operatorio che nel breve periodo sono responsabili dell'insuccesso della chirurgia stessa, soprattutto nelle metodiche che prevedono la

formazione di una bozza congiuntivale filtrante.⁵ L'utilizzo di tali dispositivi è indicato come alternativa terapeutica dopo fallimento della chirurgia tradizionale nei pazienti con glaucoma refrattario.

Negli ultimi anni la chirurgia con impianti drenanti è stata proposta con frequenza sempre maggiore e questa indicazione trae origine dalla crescente percentuale di glaucomi refrattari alle tecniche chirurgiche convenzionali. Tale assunto si giustifica con il miglioramento delle tecniche diagnostiche, che determinano una graduale riduzione dell'età dei soggetti che si sottopongono alla chirurgia (elevata capacità cicatriziale) e con l'incremento della flogosi congiuntivale secondaria alla instillazione protratta di farmaci topici pro-infiammatori (maggiore reattività tissutale).

Il crescente successo chirurgico legato a tale metodica ha ampliato le indicazioni a forme particolari di glaucoma che esitano inesorabilmente verso un insuccesso se trattate con chirurgia tradizionale (glaucoma post-traumatico, glaucoma secondario a trapianto corneale perforante, glaucoma in sindrome ICE, glaucoma neovascolare, glaucoma in aniridia) per le quali i GDD vengono oramai considerati la prima scelta chirurgica.⁶ Anche nella terapia del glaucoma congenito (sia primario che secondario ad afachia chirurgica o a condizioni malformative sindromiche) che è soltanto chirurgica, seppur l'intervento di trabeculotomia con trabeculectomia con MMC abbia un'alta percentuale di successo se eseguito precocemente, l'utilizzo dei GDD trova sempre più frequentemente indicazione per la risoluzione delle forme refrattarie alle metodiche tradizionali.⁵⁻⁸

I GDD consistono in shunts tubulari di vario materiale connessi con dispositivi di plastica o silicone in miniatura che servono da riserva di fluido. Gli impianti drenanti si dividono fondamentalmente in due gruppi: im-

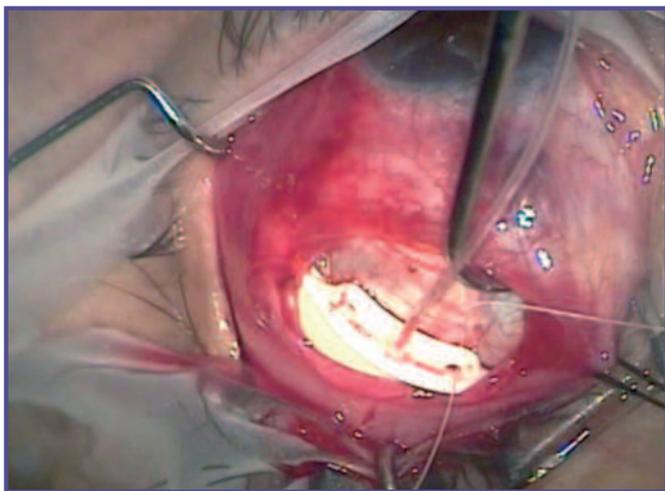


Fig. 1 - Fissazione dell'impianto alla sclera con due punti di sutura non riassorbibile (6-0)

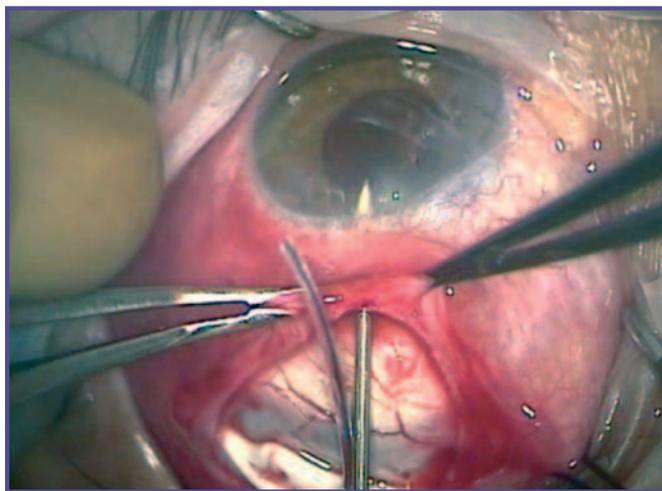


Fig. 2 - Puntura della camera anteriore mediante ago da 22 G, che consentirà l'ingresso del tubo di drenaggio

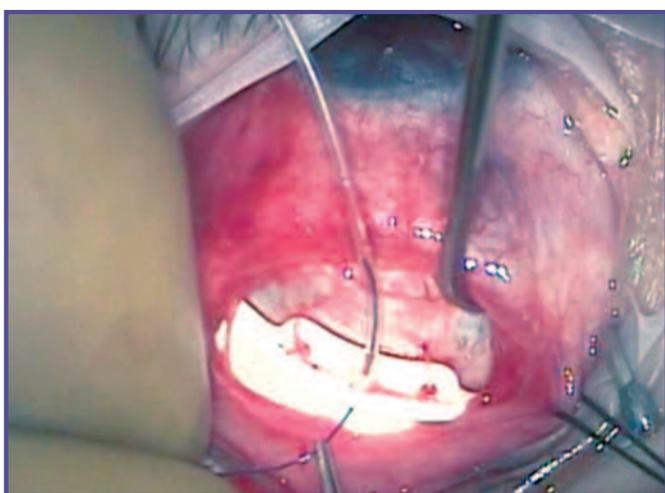


Fig. 3 - Introduzione intraluminale di sutura non riassorbibile (5-0) con estremità distale lasciata a dimora nel fornice congiuntivale inferiore

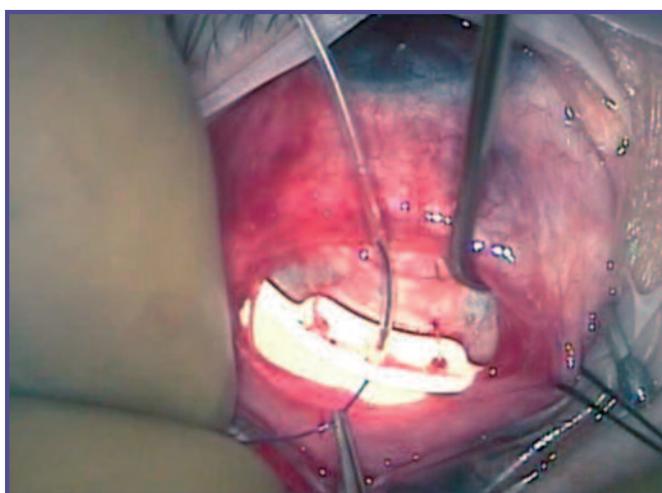


Fig. 4 - Riduzione del calibro del tubo drenante mediante sutura riassorbibile (7-0) legata intorno al tubicino nella porzione prossimale al piatto, in modo da strozzarne il lume

pianti privi di valvola (impianto di Molteno, impianto di Baerveldt, impianti a banda di Schocket) e dotati di valvola (impianto di Krupin, impianto di White, impianto di Ahmed).

Impianto di Baerveldt

L'impianto di Baerveldt è costituito da un tubicino di silicone unito ad un piatto ovoidale convesso di varia dimensione (il più usato è il modello dotato di una superficie da 350 mm²). Esso presenta due fori in prossimità della giunzione tubulare, che consentono il passaggio delle suture di fissazione alla sclera, e delle fenestrature sul piatto che consentono il passaggio di tessuto fibroso reattivo. Tale peculiarità consente un maggiore ancoraggio del dispositivo alla superficie sclerale e garantisce una riduzione delle dimensioni (altezza) della

bozza in modo da minimizzare il rischio di insorgenza di eventuali alterazioni secondarie della motilità oculare (diplopia). L'impianto drenante di Baerveldt utilizza il principio fisico dei vasi capillari: la forza di coesione e la forza di adesione interessano tutta la massa liquida e la loro azione prevale su quella del peso.

Tecnica chirurgica

Dopo un'ampia apertura della congiuntiva nel quadrante temporale superiore (almeno a 10 mm dal limbus) vengono isolate le inserzioni dei muscolo retto superiore e laterale. Il piatto dell'impianto, di forma ovoidale e convesso, viene posizionato sul piano sclerale con le porzioni laterali alloggiato al di sotto dei muscoli retto superiore e laterale. L'impianto viene successivamente fissato alla sclera con due punti di sutura non riassorbibile (6-0)

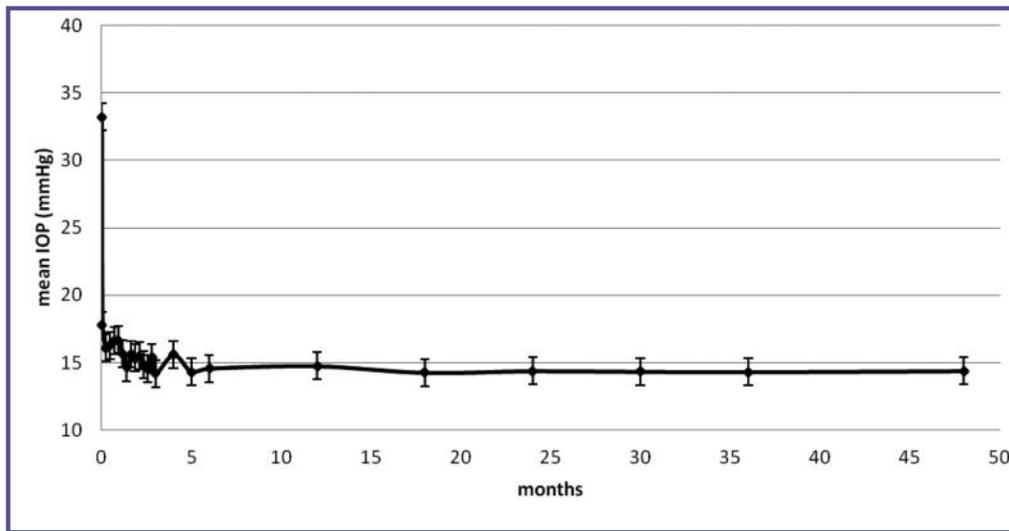


Fig. 5 - Riduzione della IOP media dal baseline (31.8 ± 6.4 mmHg) a 48 mesi (14.4 ± 3.5 mmHg) (diminuzione del 54.7%, statisticamente altamente significativa). Da notare che la IOP a partire dal 5 mese è sempre stata inferiore a 15 mmHg

(fig. 1). Si procede quindi ad una paracentesi della camera anteriore e all'iniezione di sostanza viscoelastica (sodio ialuronato a basso peso molecolare). Viene quindi eseguita una puntura della camera anteriore, che consentirà l'ingresso del tubo di drenaggio mediante ago da 22 G (fig. 2).

Tale ago viene inserito secondo una traiettoria il più possibile parallela al piano irideo, per evitare che la successiva introduzione del tubo possa provocare un contatto con l'endotelio corneale. Si procede all'accorciamento del tubicino prevedendo che questo debba entrare in camera anteriore per almeno 2 mm con le estremità a becco di flauto. Un tubo troppo lungo può toccare l'endotelio, se corto può uscire dal foro per effetto di una piccola retrazione che si verifica quasi sempre. Il tubicino viene fissato alla sclera mediante sutura non riassorbibile (10-0).

Per evitare marcate ipotonie da eccessivo drenaggio nel primo postoperatorio si adottano due strategie. La prima prevede l'introduzione intraluminale di sutura non riassorbibile (5-0) con estremità distale lasciata a dimora nel fornice congiuntivale inferiore, la quale può essere rimossa successivamente nel caso si verificasse un ipertono tardivo (fig. 3).

La seconda strategia consiste nella riduzione del calibro del tubo drenante mediante sutura riassorbibile (7-0) legata intorno al tubicino nella porzione prossimale al piatto, in modo da strozzarne il lume (fig. 4). La sutura impedisce all'impianto di drenare per 3-4 settimane e consente al tessuto cicatriziale di delimitare l'area della bozza ed evitare una eccessiva filtrazione.

Si procede dunque al ricoprimento del tubicino, lungo

tutto il suo decorso episclerale con un patch di sclera di donatore che viene ancorato alla sclera del paziente mediante punti di sutura riassorbibili (7-0), per evitarne il decubito. Si procede, quindi, alla sutura della guaina del Tenone e della congiuntiva con punti staccati riassorbibili (8-0).

Risultati

La nostra esperienza con l'impianto di Baerveldt è costituita da più di 250 interventi negli ultimi 10 anni. I risultati che presentiamo si riferiscono ad un campione di 160 pazienti, operati dal

2005 al 2010 e con un follow-up di almeno 4 anni, costituito da glaucomi refrattari primari (44%), secondari (33%) e congeniti (23%).

La maggior parte di tali pazienti (84%) avevano subito un precedente trattamento parachirurgico/chirurgico per il glaucoma (trabeculectomia con MMC, trabeculectomia con trabeculectomia, ciclofotoablazione con laser a diodi, sclerectomia profonda e impianto di GDD alternativo); di tale campione il 48% aveva subito una sola precedente chirurgia, 41% due e il 10% tre precedenti chirurgie ipotonizzanti.

La IOP media si è ridotta in maniera significativa (54.7%) dal baseline (31.8 ± 6.4 mmHg) a 48 mesi (14.4 ± 3.5 mmHg) (fig.5), così come il numero di farmaci ipotonizzanti utilizzati (preoperatorio 3.17 ± 1.03 , postoperatorio 0.58 ± 0.83).

Un totale di 94 occhi (59%) ha raggiunto un adeguato controllo della IOP senza alcun ulteriore trattamento farmacologico ipotonizzante. Solo in 28 occhi (17%) è stata necessaria una rimozione chirurgica della sutura intraluminale per il persistere di un ipertono tardivo. L'analisi della sopravvivenza di Kaplan-Meier è espressa in fig.6. La probabilità cumulativa di mantenere una IOP tra 5 e 21 mmHg e/o una riduzione di almeno il 25% della IOP dal baseline in due controlli consecutivi dopo 3 mesi è pari al 78.7% a 1 anno e al 72.1% a 4 anni, considerando anche i 39 occhi (24.4%) nei quali sono stati necessari interventi chirurgici per risolvere complicanze postoperatorie ("qualified" success). Se escludiamo tali occhi dall'analisi, la probabilità di un successo completo è del 93.4% a 1 anno e del 91.4% a 4 anni (75.4% degli occhi).

Le complicanze postoperatorie precoci (entro i 3 mesi) sono state: distacco di coroide sieroso (9%) ed emorragico (4%), ipotonia (5%) e distacco di retina (1%). Le complicanze postoperatorie tardive (dopo i 3 mesi) sono state: ipertono oculare (19%), scompenso endoteliale (8%), edema maculare cistoide (2.5%), decubito del tubo (2.5%), endoftalmite (1.2%), ftisi bulbare (1.2%). In tutto le complicanze precoci hanno colpito il 44% degli occhi operati, mentre le tardive il 27% degli occhi. Solamente il 24.4% dei pazienti ha richiesto un ulteriore intervento chirurgico per la risoluzione delle complicanze postoperatorie.

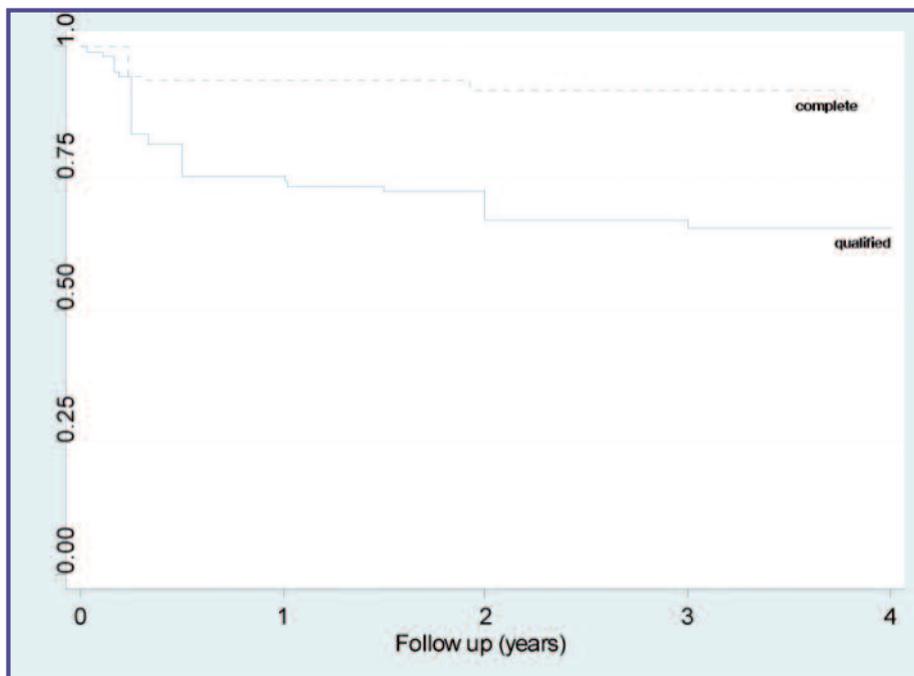


Fig. 6 - Analisi della sopravvivenza con metodo di Kaplan-Mayer, sia per successi competenti (91% a 4 anni), sia per successi qualificati (72% a 4 anni)

Conclusioni

L'impianto drenante di Baerveldt si è rivelato essere un valido ed efficace dispositivo per il controllo tensio-nale a lungo termine senza l'utilizzo di farmaci aggiuntivi in molti pazienti con glaucoma primario e secondario refrattario.

La nostra esperienza mostra una riduzione media della IOP del 54.7% dal valore preoperatorio dopo 4 anni.

L'utilizzo sia della sutura peritubulare in materiale riassorbibile (7-0) che di quella intraluminali non riassorbibile (5-0) garantisce una graduale e adeguata riduzione della IOP con una bassa incidenza di complicanze nell'immediato periodo postoperatorio. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Gordon MO. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 2002 Jun;120(6):701-13; discussion 829-30.
2. Musch DC, Lichter PR, Guire KE, Standardi CL. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. Ophthalmology. 1999 Apr;106(4):653-62.
3. Ederer F, Gaasterland DE, Sullivan EK; AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 1. Study design and methods and baseline characteristics of study patients. Control Clin Trials. 1994 Aug;15(4):299-325
4. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. Ophthalmology. 1999 Nov;106(11):2144-53.
5. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL; Tube versus Trabeculectomy Study Group. Three-year follow-up of the tube versus trabeculectomy study. Am J Ophthalmol 2009;148:670-684.
6. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL. Treatment outcome in the Tube versus Trabeculectomy Study after one year of follow-up. Am J Ophthalmol 2007;143:9-22.
7. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, Parrish RK 2nd, Heuer DK, Brandt JD. The Tube versus Trabeculectomy Study: design and baseline characteristics of study patients. after one year of follow-up. Am J Ophthalmol 2005;140:275-287.
8. Tsai JC, Johnson CC, Kammer JA, Dietrich MS. The Ahmed shunt versus the Baerveldt shunt for refractory glaucoma II: longer-term outcomes from a single surgeon. Ophthalmology 2006;113:913-917.

Modellazione numerica del comportamento biomeccanico della cornea

di Anna Pandolfi

Dipartimento di Ingegneria Civile ed Ambientale, Politecnico di Milano

Introduzione

Il potente sviluppo scientifico e tecnologico a cui si assiste da alcuni decenni ha avuto e continua ad avere un forte impatto sulla medicina e sulla chirurgia. Nella pratica corrente, nessun medico rinuncerebbe alle apparecchiature sofisticate che forniscono un aiuto indispensabile per la diagnostica e per la terapia. L'evoluzione delle attrezzature impiegate nella medicina e il progresso delle tecniche di intervento chirurgico devono ovviamente tenere conto del comportamento fisico-chimico dei tessuti biologici, che sono materiali a tutti gli effetti. Se si riesce a descrivere il comportamento biomeccanico dei tessuti biologici attraverso relazioni matematiche, è possibile riprodurre numericamente (o simulare) la risposta meccanica di un organo all'azione di uno strumento chirurgico che ne modifica la forma o ne rimuove una porzione.

Se si avesse la possibilità di simulare in modo realistico gli aspetti più rilevanti di un intervento chirurgico su un tessuto biologico, si potrebbe arrivare a predire con sufficiente sicurezza quale sarà la risposta meccanica postoperatoria del tessuto e a capire se l'intervento avrà successo oppure causerà azioni dannose per l'organismo. Avere a disposizione uno strumento virtuale che consente di distinguere tra gli interventi eseguibili con successo e quelli destinati a fallire sarebbe il sogno di molti chirurghi.

Uno dei numerosi scopi della meccanica computazionale è quello di sviluppare e validare strumenti numerici che, mediante una simulazione personalizzata dell'intervento, possano fornire un aiuto attendibile nella spesso difficile fase decisionale. In questo contesto si collocano numerosi tentativi di simulare la risposta biomeccanica della cornea umana, organo affascinante e allo stesso tempo relativamente semplice nella sua struttura [2] [6] [7] [11] [14] [17] [18].

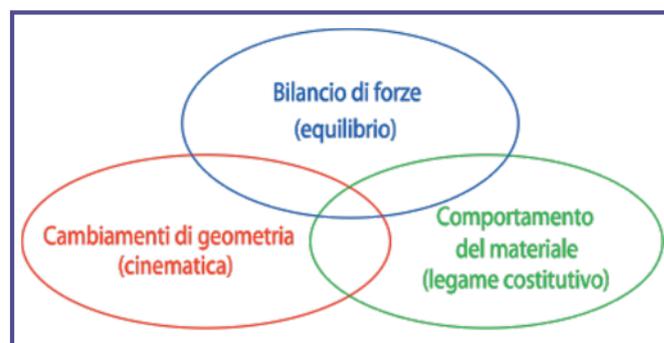


Fig. 1 - Le equazioni della meccanica

Benché i materiali biologici mostrino differenze notevoli rispetto ai materiali utilizzati tipicamente nelle costruzioni civili e meccaniche, la biomeccanica viene spiegata con gli stessi strumenti matematici con cui si descrive il comportamento di tutti gli altri materiali.

La meccanica dei tessuti biologici

La meccanica studia gli effetti delle forze esterne sui corpi e si basa sulla seconda legge della dinamica di Newton, per cui un sistema dotato di massa acquista una accelerazione proporzionale alla forza ad esso applicata. Se la forza applicata è nulla non c'è accelerazione e il sistema è in quiete o in equilibrio statico. Negli organi e nei tessuti biologici spesso il movimento è causato da rapidissime azioni elettrochimiche; la risposta dell'organo è comunque governata dalla meccanica, che si sviluppa in tempi più lenti. Tranne che per alcuni organi particolari, come il cuore, la meccanica biologica può essere descritta da condizioni statiche o quasi statiche.

Per valutare l'effetto delle azioni esterne (forze e pressioni) sui corpi, la meccanica ha bisogno di tre gruppi di informazioni: sul bilancio di forze, sui cambiamenti di geometria, e sul comportamento del materiale (Fig. 1). Il bilancio delle forze è espresso dalle equazioni di equi-

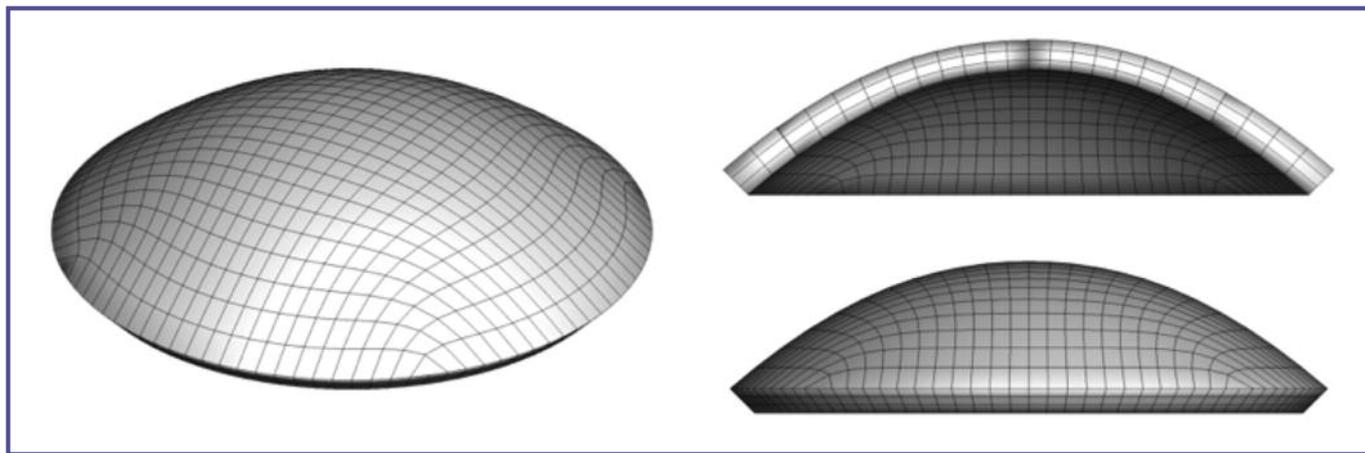


Fig. 2 - Modello ad elementi finiti di una cornea umana. La geometria raffigurata (diametro, spessori, elevazione) si riferisce a un paziente particolare ed è stata estratta da una topografia corneale [17]. Dello stesso paziente è disponibile la topografia corneale postoperatoria dopo PRK.

librio, equazioni differenziali che legano le forze esterne agli sforzi interni al corpo. Gli sforzi sono descritti da tensori (quantità matematiche a più componenti più complesse dei vettori) le cui dimensioni sono quelle di una forza per unità di superficie. Alcune componenti dello sforzo sono pressioni normali alla superficie di riferimento, mentre altre componenti sono sollecitazioni tangenziali alla superficie di riferimento.

Le informazioni sui cambiamenti di geometria sono fornite dalle equazioni differenziali di congruenza, che legano gli spostamenti alle deformazioni. Gli spostamenti possono indurre movimenti rigidi del corpo, cioè cambiamenti di posizione e di orientazione, e deformazioni, cioè cambiamenti di volume e di forma.

A differenza dei movimenti rigidi, le deformazioni modificano la geometria del corpo e matematicamente sono anch'esse dei tensori, con componenti adimensionali.

Il comportamento del materiale è descritto dalle equazioni costitutive, che legano gli sforzi alle deformazioni. Le equazioni costitutive vengono costruite in base ai risultati di un certo numero di esperimenti dove si determinano le proprietà fisiche e le caratteristiche meccaniche di un materiale. La forma matematica delle equazioni costitutive non è predeterminata ma è suggerita dai risultati sperimentali stessi.

Dal punto di vista matematico, l'insieme delle equazioni della meccanica definisce un problema differenziale complesso, le cui incognite sono gli spostamenti, le deformazioni e gli sforzi sull'intero corpo.

In genere non è possibile arrivare a una soluzione analitica in forma chiusa ed è necessario ricorrere ad approssimazioni numeriche, che riconducono il problema differenziale a un problema di tipo algebrico, per il quale esistono tecniche approssimate di soluzione molto avan-

zate ed accurate. Molti schemi di approssimazione si basano sulla discretizzazione del corpo mediante la selezione di un certo numero di punti di riferimento (nodi). Tra le tecniche più diffuse c'è il metodo degli elementi finiti, che consiste nel suddividere il corpo in piccole porzioni di forma piuttosto regolare, le cui deformazioni sono definite completamente dal movimento dei soli nodi, Fig. 2.

Grazie agli elementi finiti le equazioni differenziali di equilibrio e di congruenza si semplificano, anche se le equazioni costitutive per i materiali biologici si mantengono complesse e richiedono comunque ulteriori trattamenti numerici.

Scelto il metodo di approssimazione, lo studio della risposta meccanica della cornea soggetta all'azione della pressione intraoculare può essere affrontato a seguito della creazione di un modello geometrico e alla definizione delle equazioni costitutive del materiale.

Modello geometrico della cornea

La cornea è una lente e il suo potere rifrattivo è legato strettamente ai raggi di curvatura delle superfici anteriore e posteriore. L'esatta rappresentazione della geometria è fondamentale se accanto alla risposta meccanica si vogliono valutare le proprietà ottiche della cornea.

La forma della cornea incide fortemente anche sulla risposta meccanica, anche se il fattore che influisce maggiormente sullo stato di sforzo è la forma della superficie media, non tanto quella delle superfici anteriore e posteriore.

Al giorno d'oggi esistono strumenti ottici molto sofisticati che permettono di acquisire informazioni di alta precisione sulla geometria della cornea; in particolare è possibile avere le coordinate di punti che appartengono alle superfici anteriore e posteriore.

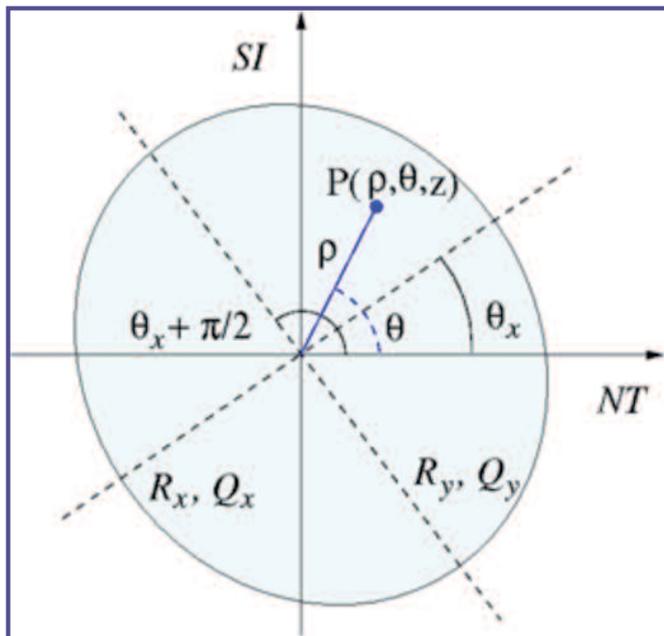


Fig. 3 - Descrizione della superficie della cornea con un'equazione biconica. Definizione dei parametri geometrici.

Da queste informazioni è possibile ricostruire con sorprendente precisione il modello solido della cornea di un paziente.

Da qualche anno, il gruppo di ricerca con cui lavoro ha sviluppato un codice di calcolo [11][12][13] che ricostruisce la geometria della cornea sulla base dei dati forniti dal topografo corneale e la suddivide automaticamente in elementi finiti, Fig. 2. Matematicamente, il codice è in grado di approssimare in modo ottimale la forma della superficie di ogni cornea con un'equazione biconica [3][11], che consente di individuare il meridiano più ripido (inclinato di θ_x rispetto alla direzione naso-temporale NT) e di ricavare i raggi di curvatura (R_x, R_y) e i coefficienti di asfericità (Q_x, Q_y) dei meridiani più ripido e più piatto, Fig. 3.

Disponendo di una rappresentazione geometrica delle superfici della cornea, è possibile calcolare il potere rifrattivo di ogni meridiano.

La cornea è un tessuto complesso, costituito da diverse membrane, di cui la più spessa è lo stroma, che grazie alla presenza di fibrille di collagene ha la funzione meccanica di struttura portante.

Dal punto di vista strutturale, la presenza delle altre membrane ha rilevanza molto limitata, in quanto sottili e prive di fibre di rinforzo.

Inoltre la cornea fa parte del globo oculare, di cui rappresenta la parte più esterna. E' spontaneo quindi chiedersi se, nella costruzione del modello geometrico della cornea, non sia più corretto modellare le diverse membrane e perfino includere l'intero globo oculare, con i

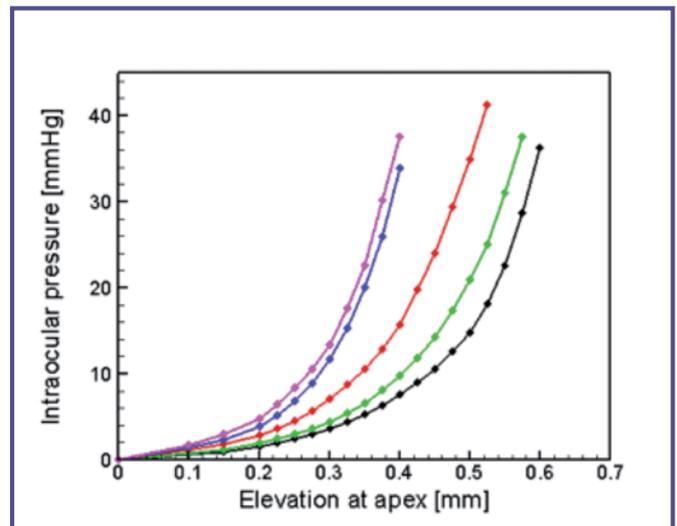


Fig. 4 - Comportamento irrigidente del tessuto corneale. Curva pressione intraoculare verso elevazione dell'apice della cornea in prove di rigonfiamento[4][13].

dettagli relativi al limbus, all'iride, alla lente, alle diverse membrane nella regione posteriore e ai fluidi. Di fatto, gli strumenti ottici moderni permetterebbero la ricostruzione dell'intera geometria dell'occhio. Sfortunatamente, per poter includere in un modello matematico le membrane della cornea e tutte le parti del globo oculare, occorrerebbe conoscer tutte le proprietà meccaniche dei diversi tessuti dell'occhio; purtroppo le informazioni su molti tessuti interni sono scarsissime e di difficile acquisizione.

Anche modellando la sola cornea, con opportuni accorgimenti è possibile comunque simulare gli effetti della presenza del globo oculare, in particolare del limbus e della sclera, che offrono un appoggio deformabile al bordo della cornea[11][12].

Modello di materiale dello stroma

I tessuti biologici molli sono molto deformabili e diventano più rigidi all'aumentare della deformazione a cui sono sottoposti (Fig. 1), data l'elevata presenza di fibre di collagene immerse in una matrice di materiale più soffice.

Mostrano inoltre un comportamento reversibile: se si rimuove la causa della deformazione essi ritornano ad assumere la forma che avevano prima di essere deformati. Sono pressoché incompressibili, dato l'elevato contenuto in acqua. Sono anisotropi, cioè manifestano un comportamento diverso a secondo dalla direzione in cui è applicata la deformazione.

Un buon modello numerico di materiale biologico deve tenere conto di tutti questi aspetti; di conseguenza esso è caratterizzato da un numero abbastanza elevato di pa-

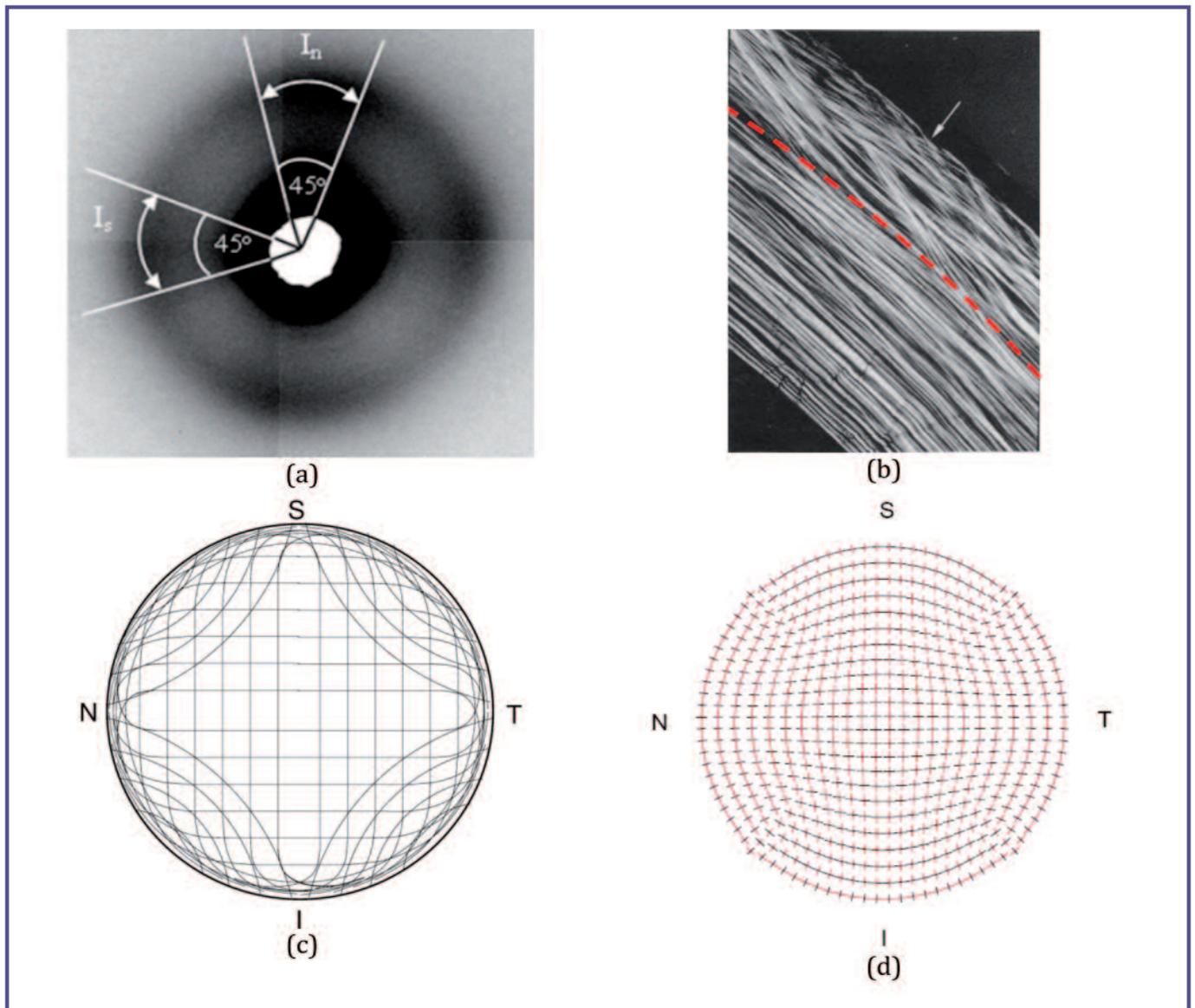


Fig. 5 - Microstruttura della cornea. (a) Distribuzione di densità e di orientazione delle fibrille di collagene nella cornea umana, vista dall'alto[1]. (b) Distribuzione di densità delle fibre di collagene nello spessore della cornea umana[10]. (c) Schematizzazione dell'orientazione media delle fibrille nella cornea umana[12]. (d) Modello della distribuzione dell'orientazione delle fibrille di collagene adottato in simulazioni numeriche[12][17].

rametri, il cui valore va determinato con prove sperimentali.

I parametri dei materiali biologici non sono mai univocamente definiti, ma sono fortemente influenzati dall'età, dallo stato di salute, dal grado di idratazione e dal protocollo di prova; pertanto si riscontra una notevole dispersione nei dati sperimentali, anche se si considera un campione piuttosto omogeneo. Ciò significa che prima di ogni simulazione numerica è necessario determinare il particolare valore assunto dai parametri per il paziente in esame, creando quindi un modello "patient specific".

Purtroppo, al giorno d'oggi non si ha ancora modo di determinare con accuratezza i parametri della cornea

in vivo; l'argomento è oggetto di ricerca attiva[18].

I modelli semplificati per materiali anisotropi molto deformabili assumono che nella risposta meccanica si possa distinguere il contributo della matrice dal contributo delle fibrille di collagene. Ne segue che lo sforzo complessivo è la somma di uno sforzo dovuto alla matrice e di uno sforzo dovuto al collagene:

$$\sigma = \sigma_{\text{matrix}} + \sigma_{\text{fibrils}}$$

Nella combinazione del modello di materiale fibro-rinforzato con il modello geometrico della cornea è possibile descrivere con precisione la struttura micromeccanica dello stroma, assegnando l'orientazione puntuale media delle fibrille di collagene, in accordo ai risultati degli studi più avanzati sull'argomento.

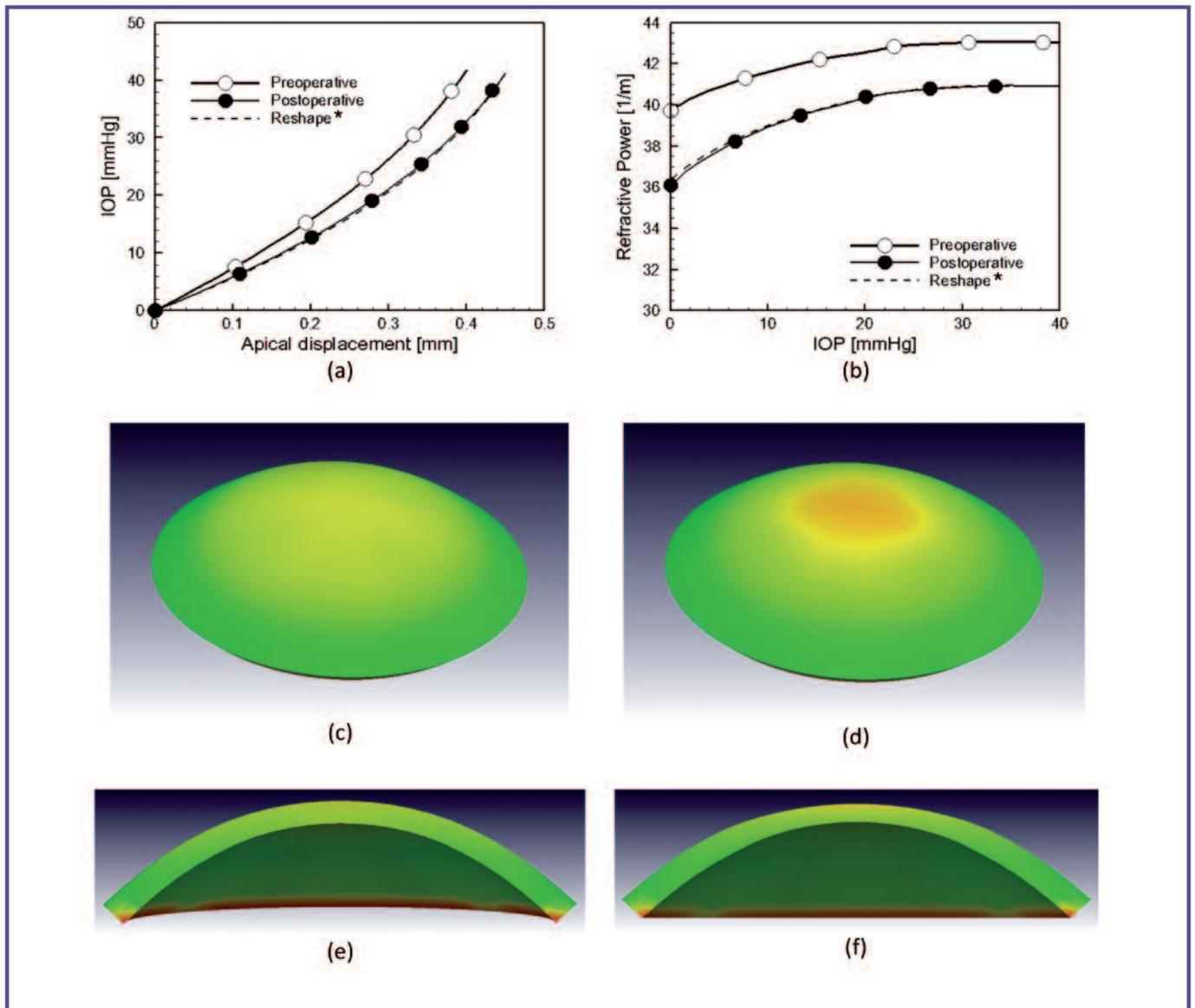


Fig. 6 - Risultati dell'analisi numerica sul modello di cornea di Figura 2[17]. Confronto tra la situazione preoperatoria e la situazione postoperatoria. (a) Spostamento dell'apice della cornea in funzione della IOP. (b) Variazione del potere rifrattivo del meridiano NT in funzione della IOP. (c-e) Distribuzione superficiale e nella sezione del meridiano NT della componente orizzontale dello sforzo a IOP fisiologica (16 mmHg) nella cornea preoperatoria. (d-f) Distribuzione superficiale e nella sezione del meridiano NT della componente orizzontale dello sforzo a IOP fisiologica (16 mmHg) nella cornea postoperatoria. [* Reshape= la linea tratteggiata raffigura la simulazione preoperatoria dello spostamento apicale che sarà provocato dalla ablazione]

Con misure basate sulla diffrazione ai raggi-X, si è osservato che nella regione centrale della cornea le fibrille di collagene sono disposte prevalentemente nelle direzioni naso-temporale (NT) e superiore-inferiore (SI) (Figura 5a) [8][1][5].

In prossimità del limbus, invece, le fibrille seguono una disposizione circonferenziale [9]; infine, nello spessore passano da una struttura ordinata nella zona posteriore a una struttura intrecciata nella zona anteriore [10] (Figura 5b).

Queste osservazioni sperimentali sono molto importanti per la costruzione di un modello numerico che possa

fornire previsioni attendibili sulla risposta biomeccanica della cornea, come testimoniano numerosi studi pubblicati recentemente [2] [6] [7] [11] [12] [13][14] [15] [17] [19].

Applicazione alla chirurgia refrattiva PRK

La cornea è soggetta all'azione della pressione intraoculare (IOP), il cui valore fisiologico è tra i 15 e i 18 mmHg. Disponendo di un modello geometrico e di un codice di calcolo in grado di risolvere le equazioni di equilibrio, è possibile ottenere una stima delle deformazioni e degli sforzi indotte dalla IOP nel tessuto corneale.

Le deformazioni sono importanti perché denunciano il cambiamento di forma della cornea, a cui consegue un cambiamento dei raggi di curvatura e del potere rifrattivo.

Gli sforzi sono importanti perché, se troppo elevati, possono causare un deterioramento del tessuto biologico e la riduzione o la perdita delle funzioni ottiche della cornea.

L'aspetto più interessante di un modello numerico è che rende possibile la simulazione di situazioni ipotetiche, di grande aiuto per comprendere il funzionamento di un organo anche in casi patologici.

Ad esempio, nell'occhio la IOP fisiologica fluttua entro intervalli abbastanza ristretti (10-20 mmHg); ma nel modello numerico è possibile considerare variazioni della IOP molto più importanti ed analizzare sia la risposta meccanica che quella ottica in condizioni inusuali.

È anche possibile simulare gli effetti meccanici dovuti alla chirurgia corneale rifrattiva, ad esempio alla cheratotomia fotorifrattiva (PRK).

Disponendo di una topografia corneale postoperatoria, è possibile ricostruire con esattezza la geometria postoperatoria e valutare con notevole attendibilità la variazione dello sforzo nel tessuto corneale.

Conoscendo il profilo di ablazione che si vuole usare nell'intervento, è possibile mediante una simulazione dell'ablazione (reshape) predire il potere rifrattivo, le deformazioni e gli sforzi che si otterranno nel tessuto corneale dopo l'intervento.

In Fig. 6 sono visualizzati alcuni risultati di alcune analisi numeriche eseguite sul modello di geometria di Fig. 2[17].

Nel dettaglio, la Fig. 6a riporta lo spostamento dell'apice della cornea in funzione della IOP calcolato numericamente per le geometrie preoperatoria e postoperatoria ottenute dalle topografie corneali; in figura è anche riportata la predizione ottenuta con la simulazione dell'ablazione (linea tratteggiata).

La Fig. 6b riporta la variazione del potere rifrattivo medio meridiano NT in funzione della IOP per le geometrie preoperatoria e postoperatoria, e la predizione della simulazione dell'ablazione (linea tratteggiata).

La Fig. 6c mostra la distribuzione della componente orizzontale dello sforzo sulla superficie anteriore della cornea.

Questa distribuzione di sforzo riequilibra la IOP fisiologica (assunta pari a 16 mmHg) ed è caratterizzata da una certa uniformità nella regione centrale. Per la stessa situazione, la Fig. 6e mostra la distribuzione dello sforzo orizzontale nella sezione corrispondente al meridiano NT.

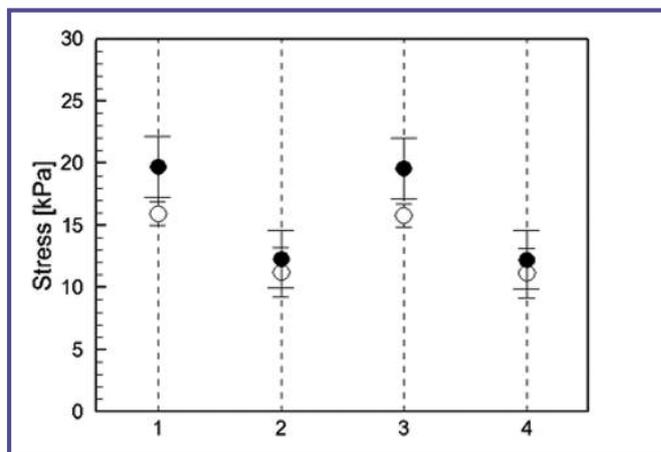


Fig. 7 - Incremento delle componenti di sforzo nella zona centrale della cornea a seguito di intervento PRK. Simulazioni numeriche su un campione di 10 cornee, valori medi e deviazioni standard. I cerchi bianchi si riferiscono ai valori preoperatorii, i cerchi neri ai valori postoperatorii.

(1) Superficie anteriore, direzione NT.

(2) Superficie posteriore, direzione NT.

(3) Superficie anteriore, direzione SI.

(4) Superficie posteriore, direzione SI.

Le Fig. 6d e 6f mostrano la medesima componente di sforzo per il caso postoperatorio.

Nella vista frontale si osserva un incremento dello sforzo in corrispondenza della regione centrale, sede dell'ablazione; nella sezione si nota la riduzione dello spessore nella zona centrale e una minore uniformità dello sforzo nello spessore.

Questa disuniformità è un chiaro segnale che il funzionamento fisiologico della cornea è stato alterato dall'ablazione. Simulazioni condotte su 10 casi reali di interventi PRK[17], con correzioni di miopie di lieve entità (da 2 a 4 diottrie), mostrano che nella zona centrale della cornea le componenti di sforzo a seguito dell'intervento si incrementano mediamente del 25%, con punte del 40%, Fig. 7.

Un'altra osservazione è che la simulazione numerica della riprofilatura della cornea permette di ricostruire una forma pressoché identica a quella che si verifica poi all'esame strumentale (topografia) della geometria corneale postoperatoria.

Quest'ultimo risultato è molto incoraggiante, in quanto mostra che, in casi particolarmente difficili, la simulazione al computer dell'intervento può aiutare il chirurgo a distinguere i pazienti adatti all'intervento da quelli che potrebbero esserne potenzialmente danneggiati.

Prospettive

Avendo a disposizione un modello numerico affidabile della cornea è possibile simulare diversi interventi chi-

urgici [2][3][15], è possibile simulare l'inserimento di una lente intraoculare [14] o la sostituzione del cristallino a seguito di cataratta [19].

Più difficile è la simulazione di processi degenerativi che possono portare a una diminuzione delle prestazioni meccaniche della cornea, ad esempio il cheratocono. Per studiare questi casi è necessario utilizzare modelli costitutivi più sofisticati, in cui si includano gli effetti del tempo (comportamenti viscosi), la presenza di fluido (materiali bifase) e le riduzioni delle proprietà meccaniche indotte da fenomeni fisico-chimici (comportamenti a danno).

L'inclusione di questi fenomeni in un modello costitutivo non è complesso dal punto di vista teorico, in quanto la letteratura è ricca di proposte valide per materiali diversi, come le gomme, i materiali compositi, i materiali porosi. L'estensione di questi modelli ai materiali biologici è difficoltosa per gli aspetti sperimentali, in quanto l'acquisizione delle proprietà meccaniche in vivo costituisce il punto difficile della ricerca odierna.

C'è ancora molto spazio per lo studio e per il miglioramento, ed è auspicabile che questi avvengano nell'ambito di una stretta collaborazione tra medici ed ingegneri. ■

BIBLIOGRAFIA

- [1] H. Aghamohammadzadeh, R. H. Newton, and K. M. Meek. X-Ray scattering used to map the preferred collagen orientation in the human cornea and limbus, *Structure* (London), 12, pp. 249–256, 2004.
- [2] V. Alastrue', B. Calvo, E. Peña, and M. Doblare'. Biomechanical modeling of refractive corneal surgery. *Journal of Biomechanical Engineering*, 128:150–160, 2006.
- [3] D. Cano, S. Barbero, and S. Marcos. Comparison of real and computer-simulated outcomes of LASIK refractive surgery. *Journal of the Optical Society of America A*, 21(6):926–936, 2004.
- [4] M.R. Bryant and P.J. McDonnell. Constitutive laws for biomechanical modeling of refractive surgery. *Journal of Biomechanical Engineering*, 118:473–481, 1996.
- [5] A. Daxer and P. Fratzl. Collagen fibril orientation in the human corneal stroma and its implication in keratoconus. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 38:121–129, 1997.
- [6] A. Elsheikh and D. Wang. Numerical modelling of corneal biomechanical behaviour. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 10(2):85–95, 2007.
- [7] E. Lanchares, B. Calvo, O.A. Cristobal, and M. Doblare'. Finite element simulations of arcuates for astigmatism correction. *Journal of Biomechanics*, 41(4):797–805, 2008.
- [8] K. M. Meek and R. H. Newton. Organization of collagen fibrils in the corneal stroma in relation to mechanical properties and surgical practice. *Journal of Refractive Surgery*, 15:695–699, 1999.
- [9] R. H. Newton and K. M. Meek. Circumcorneal annulus of collagen fibrils in the human limbus. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 39:1125–1134, 1998.
- [10] S.J. Petsche, J.R. Martiz, D. Chernyak, M.E. Levenston, P.M. Pinsky. Depth-dependent transverse shear properties of the human corneal stroma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 53(2): 873–880, 2012.
- [11] A. Pandolfi, G. Fotia, and F. Manganiello. Finite element analysis of laser refractive corneal surgery. *Engineering with Computers*, 25:15–24, 2009.
- [12] A. Pandolfi and G. A. Holzapfel. Three-dimensional modeling and computational analysis of the human cornea considering distributed collagen fiber orientation. *Journal of Biomechanical Engineering*, 130:061006, 2008.
- [13] A. Pandolfi and F. Manganiello. A model for the human cornea: constitutive formulation and numerical analysis. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 5:237–246, 2006.
- [14] P.M. Pinsky, D.V. Datye. A microstructurally-based finite element model of the incised human cornea. *Journal of Biomechanics*, 24:907–922, 1991.
- [15] P.M. Pinsky, D.V. Datye. Numerical modeling of radial, astigmatic and hexagonal keratotomy. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 8:164–172, 1992.
- [16] P.M. Pinsky, D. van der Heide, D. Chernyak. Computational modeling of mechanical anisotropy in the cornea and sclera. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 31:136–145, 2005.
- [17] P. Sanchez, K. Moutsouris, and A. Pandolfi. Biomechanical and optical behavior of human corneas undergoing refractive surgery. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. Submitted, 2013.
- [18] H.P. Studer, X. Larrea, H. Riedwyl, and P. Buechler. Biomechanical model of human cornea based on stromal microstructure. *Journal of Biomechanics*, 43:836–842, 2010.
- [19] H.P. Studer, H. Riedwyl, C.A. Amstutz, J.V.M. Hanson, and P. Buechler. Patient-specific finite element simulation of the human cornea: A clinical validation study on cataract surgery. *Journal of Biomechanics*, 46(4):751–758, 2013.



È iniziata L'era CATALYS®



Vieni a provarlo dal
23 al 26 Maggio
a **Milano**

Prenota la tua **demo gratuita**
presso lo **stand AMO**

Dopo la tua prova riceverai un
attestato di partecipazione

Solo 70 posti disponibili



www.abbottlasers.com

CATALYS®
Precision Laser System

 **Abbott**
Medical Optics

**INCIDENCE OF PRESUMED ENDOPHTHALMITIS AFTER INTRAVITREAL INJECTION
PERFORMED IN THE OPERATING ROOM
A Retrospective Multicenter Study**

HEATHER CASPARIS, MD, THOMAS J. WOLFENBERGER, MD, MATTHIAS BECKER, MD, PHD,
GERHARD EICH, MD, NICOLE GRAF, MS, AUDE AMBRESIN, MD, IRMELA MANTEL, MD,
STEPHAN MICHELS, MD, MBA
RETINA 34:12-17, 2014

Purpose: To evaluate the incidence of presumed endophthalmitis (EO) after intravitreal injection (IVI) of anti-vascular endothelial growth factor agents performed in the operating room.

Methods: Retrospective study at 2 Swiss eye hospitals between 2004 and 2012. [.....].

Results: A total of 40,011 IVIs were performed at the 2 centers during the study period. Of the IVIs, ranibizumab was injected in 36,398 (91%), bevacizumab in 3,518 (9%), aflibercept in 89 (0.2%), and pegaptanib in 6 (0.1%). Three cases of post-IVI presumed EO occurred, yielding a combined incidence of 0.0075% per injection (95% confidence interval: 0.0026-0.0220%) or 1 case per 13,337 IVIs. Two of the three cases of EO occurred in patients using post-IVI antibiotics. All three cases followed ranibizumab injection and were culture negative by anterior chamber tap or vitreous biopsy.

Conclusion: The risk of EO after IVI performed under the sterile conditions of the operating room was very low.

Le iniezioni intravitreali di agenti anti-Vegf, ormai trattamento standard per la maggior parte delle maculopatie essudative, in molti Stati - p.e. negli Stati Uniti - non vengono effettuate in sala operatoria. Anche in Europa il comportamento differisce da nazione a nazione. In Svizzera, ove è stato condotto questo studio, le iniezioni intravitreali (come da linee guida nazionali) vengono eseguite solo in sala operatoria.

L'endofthalmite, la complicanza più temibile di questo tipo di procedura, sembra comunque avere un'incidenza molto bassa (da 1/1500 a 1/5500), come confermato dai più grandi studi sull'argomento.

Scopo dello studio preso in esame è quello di valutare l'incidenza di endofthalmite dopo iniezione intravitreale di anti-Vegf in sala operatoria. Su un totale di 40.011 intravitreali, effettuate, 3 occhi svilupparono una endofthalmite con una incidenza dello 0.0075%. Non essendo consentito effettuare le iniezioni fuori da una sala operatoria, non è stato possibile mettere a confronto diretto questi risultati con quelli di un ambiente extraoperatorio. A tale scopo può, però, essere utilizzata la metanalisi pubblicata da McCannel [Retina 2011;31:654-661]. Il suo studio ha riscontrato un totale di 52 casi di endofthalmite dopo iniezioni intravitreali effettuate in ambiente extraoperatorio su 105.536 occhi, con una incidenza dello 0.049% (praticamente il doppio di quella rilevata in questo studio). Questo risultato mostra una differenza significativa, ma bisogna tenere in considerazione le chiare limitazioni nel confrontare un singolo studio retrospettivo con una metanalisi.

Qualsiasi sia l'ambiente in cui le intravitreali vengono svolte, l'incidenza di endofthalmite sembra essere quindi molto bassa, ma risulterebbe interessante capire quanti episodi di endofthalmite si potrebbero evitare effettuando queste procedure in una sala operatoria: mettendo a confronto i risultati di questo studio con quelli di McCannel, si evince che negli Stati Uniti nel 2008 si sarebbero potuti potenzialmente evitare 331 casi di endofthalmite. Ovviamente questo indubbio vantaggio ha un prezzo: i costi delle sale operatorie, la necessità di più risorse umane, minor numero di intravitreali eseguibili all'ora.

Per quanto riguarda la patogenesi dell'endofthalmite post-IVI, la contaminazione batterica dell'ago utilizzato per l'iniezione è stata documentata con un range che va dallo 0.36% al 18%. L'incidenza è più bassa negli studi condotti in sala operatoria. L'ambiente circostante è quindi rilevante ai fini di una contaminazione dell'ago, che gli standard di sala operatoria cercano di minimizzare attraverso una regolazione di temperatura, umidità, pressione, ventilazione, filtraggio dell'aria ed utilizzo di mascherine da parte di tutto lo staff medico.

La domanda da porsi è se le variabili in gioco siano solo queste o se vi sia qualche altro fattore determinante ai fini di una possibile ulteriore riduzione del rischio di infezione. Ogni suggerimento in proposito sarebbe molto utile, considerato il numero sempre più elevato di procedure che è necessario effettuare.

FACTORS AFFECTING OUTCOMES OF CORNEAL COLLAGEN CROSSLINKING TREATMENT

I TOPRAK, V YAYLALI AND C YILDIRIM: EYE (2014) 28, 41–46; PUBLISHED ONLINE 18 OCTOBER 2013

Purpose: To assess the effects of preoperative patient characteristics on clinical outcomes of corneal crosslinking (CXL) treatment in patients with progressive keratoconus. [.....]

Results: In the entire study population, mean CDVA and maximum K significantly improved after CXL treatment ($P < 0.001$). Patients with a preoperative CDVA of 20/40 Snellen equivalent or worse (> 0.3 logMAR) experienced more visual improvement after CXL treatment ($P < 0.001$). However, an age > 30 years and a baseline thinnest pachymetry less than 450 μm were found significantly associated with more flattening in maximum keratometry ($P = 0.024$, $P = 0.005$ respectively). Gender, preoperative maximum K, and baseline topographic cone location did not show significant effect on postoperative visual acuity and maximum keratometry ($P > 0.05$).

Conclusions: In patients with progressive keratoconus, age, baseline visual acuity, and baseline thinnest pachymetry seem to affect the success of the CXL treatment.

In letteratura i pochi studi che investigano l'importanza di determinate caratteristiche preoperatorie dei pazienti nei confronti del risultato del trattamento di Crosslinking, offrono risultati controversi. In questo studio è stata trovata una correlazione tra l'acuità visiva preoperatoria corretta di $< 20/40$ Snellen ed un incremento statisticamente significativo dell'acuità visiva postoperatoria. Inoltre i pazienti con età > 30 anni e con pachimetria $< 450 \mu\text{m}$ hanno dimostrato un maggior appiattimento del valore massimo di cheratometria. Il sesso, il valore massimo di cheratometria preoperatorio e la localizzazione topografica del cono, invece, non hanno influenzato il risultato del trattamento secondo i parametri presi in considerazione. A sostegno dei suddetti risultati troviamo l'analisi multifattoriale di Greenstein e colleghi [Association for Research in Vision and Ophthalmology Web site (accessed 2013)], in cui i pazienti con una peggior acuità visiva corretta preoperatoria ($< 20/40$ Snellen) hanno tratto più frequentemente beneficio dal trattamento di Crosslinking rispetto a quelli con valori più elevati. Koller e colleghi [J Cataract Refract Surg 2009; 35: 1358–1362], con uno studio simile, invece, suggeriscono che una età > 35 anni, un valore massimo di cheratometria > 58 D ed una acuità visiva corretta preoperatoria $> 20/25$ Snellen possano rappresentare dei fattori rischio di complicanze e/o fallimento del trattamento. Lo stesso autore, in uno studio pubblicato due anni dopo [J Cataract Refract Surg 2011; 37: 1488–1492], dimostra che un valore massimo di cheratometria > 54 D è un fattore predittivo positivo di appiattimento corneale ad un anno dal trattamento. A proposito di valori cheratometrici, il Prof. A. Caporossi e colleghi indicano, in un numero precedente della nostra rivista (Anno I - N. 1 - Gennaio/Aprile 2010), a differenza del presente studio (in cui tali valori sono risultati ininfluenti sul risultato finale), migliori risultati funzionali in pazienti con curvatura corneale media < 55 D.

Nella pratica clinica la possibilità di poter predire con buona approssimazione il successo di un trattamento può essere un valido strumento per poter dare al paziente informazioni soddisfacenti sul periodo postoperatorio. Ciò che è ormai accertato è che il Crosslinking è una procedura sicura ed efficace nel trattamento del cheratocono. Quello che rimane ancora incerto è quali sono i pazienti che possono trarre maggior beneficio da tale procedura. Il presente studio prova a dare una risposta a tale quesito, evidenziando che una maggiore età, una peggiore acuità visiva preoperatoria ed un più sottile spessore corneale preoperatorio sono indici predittivi di una maggiore efficacia del trattamento di Crosslinking.

COMPARISON OF FOVEAL-SPARING WITH FOVEAL-INVOLVING PHOTODYNAMIC THERAPY FOR MYOPIC CHOROIDALNEOVASCULARIZATION

CS TAN, MC CHEW AND TH LIM

EYE (2014) 28, 17–22; DOI:10.1038/EYE.2013.204; PUBLISHED ONLINE 20 SEPTEMBER 2013

Purpose: To evaluate the visual outcomes of choroidal neovascularization (CNV) secondary to pathological myopia in eyes treated with photodynamic therapy (PDT), and to determine the effect of lesion location and foveal involvement on visual prognosis. [.....]

Conclusion: For patients with myopic CNV, foveal-sparing PDT results in significantly better long-term visual outcomes compared with those with foveal-involved PDT. Foveal-sparing PDT may be of value for treatment of myopic CNV patients who are not suitable for treatment with anti-vascular endothelial growth factor injections.

Le molecole intravitreali anti-angiogenetiche (anti-VEGF) rappresentano una realtà terapeutica che sta profondamente modificando il modo di gestire le neovascolarizzazioni coroideali (CNV), comprese quelle secondarie a miopia patologica. Queste sostanze, però, presentano una serie di rischi sistemici, seppur bassi, come accidenti cerebrovascolari ed altri eventi tromboembolici arteriosi, specialmente in soggetti predisposti. L'iniezione intravitreale di queste sostanze, inoltre, rappresenta un fattore di rischio di endoftalmite. Per questo motivo la terapia fotodinamica (PDT) può ancora giocare un ruolo nella gestione di pazienti con CNV miopica, in pazienti in cui l'uso degli anti-VEGF sia controindicato a causa di fattori di rischio sistemici, o in pazienti che non vogliono accettare i rischi sistemici e locali dell'iniezione intravitreale.

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare i risultati funzionali, in termini di acuità visiva, di pazienti sottoposti a PDT per CNV miopica, tenendo in considerazione il risparmio (foveal-sparing PDT) o il coinvolgimento (foveal-involved PDT) della regione foveale da parte del trattamento.

Nel periodo di follow-up postoperatorio, durato 2 anni, è stata osservata una differenza di acuità visiva media tra il gruppo di pazienti sottoposto a foveal-involved PDT e quello sottoposto a foveal-sparing PDT, con un vantaggio a favore di quest'ultimo. Durante questo periodo, inoltre, l'acuità visiva media del gruppo sottoposto a foveal-sparing PDT è rimasta costante, mentre quella del gruppo sottoposto a foveal-involved PDT ha avuto un andamento discendente.

In letteratura, studi che mettono a confronto PDT e anti-VEGF per il trattamento della CNV miopica, come quello di Hayashi [Am J Ophthalmol 2009;148(3): 396–408], Ikuno [Am J Ophthalmol 2010; 149(1): 140–146] e Baba [Br J Ophthalmol 2010; 94(7): 864–870], mostrano risultati migliori, in termini di acuità visiva finale, in favore di questi ultimi.

Questo studio ci mostra che in pazienti con CNV miopica extrafoveale, in cui quindi sia stata eseguita una terapia fotodinamica con risparmio della zona foveale, i risultati funzionali sono buoni, con una acuità visiva media > 0.26LogMAR. Questi valori risultano comparabili e in qualche caso migliori rispetto a quelli relativi a studi sugli anti-VEGF (0.23 – 0.55 LogMAR).

In conclusione questo studio dimostra che la foveal-sparing PDT, quando eseguibile, rappresenta una valida alternativa alla iniezione intravitreale di anti-VEGF, in soggetti che non ne vogliono accettare i rischi o nei quali sia presente una controindicazione all'iniezione intravitreale di anti-VEGF.

ROMA, 19-20-21 febbraio 2015



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

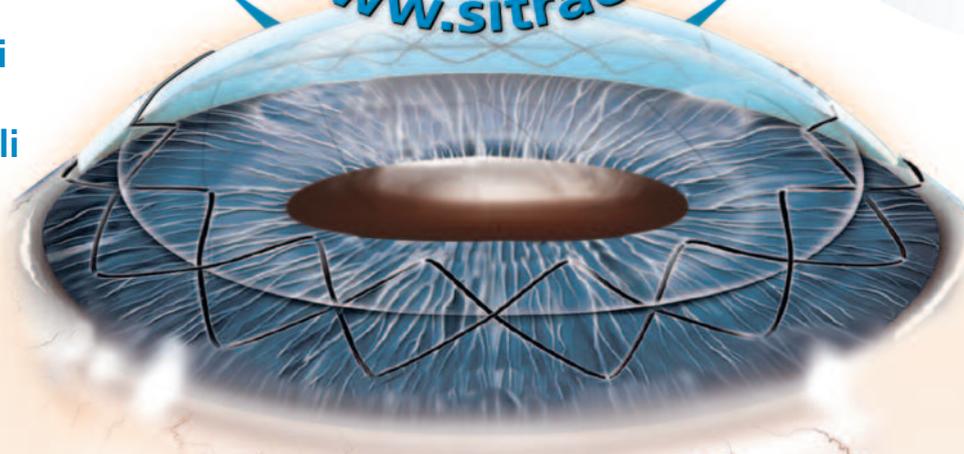
Presidenti Onorari:

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:



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

Glaucoma tra struttura e funzione

di Amedeo Lucente

Introduzione

E' passato oltre un secolo dalla controversia tra la teoria "reticularista" di Camillo Golgi (Corteno 1843 – Pavia 1926) e la "dottrina del neurone" di Santiago Ramon y Cajal (Petilla de Aragón 1852 – Madrid 1934), entrambi Premi Nobel per Medicina nel 1906. Le conoscenze sulla conduzione dell'impulso neurale sono notevolmente migliorate nel tempo. Il sistema nervoso ha sempre affascinato studiosi e ricercatori; le cellule ganglionari retiniche non sono state indenni dai lunghi travagli scientifici che hanno caratterizzato la conoscenza del sistema nervoso.

In questo percorso di conoscenza la natura ha spesso costituito un importante campo di confronto, un punto di riferimento formale e funzionale [1]. Struttura e funzione in medicina sono state spesso indagate e messe a confronto pensando a cosa succede in natura; ad alterazioni anatomiche/istologiche dovrebbero corrispondere altrettanti deficit funzionali, ma non sempre è facile trovare le relative correlazioni. Il dualismo struttura/funzione nel glaucoma ha caratterizzato fortemente studi e conoscenze di quest'affezione.

Alterazioni strutturali e funzionali rilevate con strumenti sempre più moderni, non sono spesso in accordo nel follow-up di questa patologia. Danni strutturali più spesso precedono quelli funzionali, come evidenziato da studi e ricerche [2→4]. L'avvento dei nuovi OCT Spectral Domain ha aperto forme alternative d'imaging, approfondite possibilità di studio, modi più efficaci e iconograficamente affascinanti di correlazione tra istologia e funzione. Queste innovative possibilità sono oggi fruibili nei nostri Report grazie al dialogo tra dati tomografici e cluster campimetrici per mezzo di piattaforme informatiche. I risultati raccolti, elaborati e assemblati, sono convogliati in un unico Report Combo. Al momento non tutti gli SD-OCT in commercio permettono questa correlazione, possibile solo tra device compatibili della stessa casa costruttrice. Questo articolo tratterà brevemente delle recenti ricerche scientifiche per quanto riguarda il rapporto struttura/funzione, dei Report Combo, delle novità sugli SD-OCT, campi di

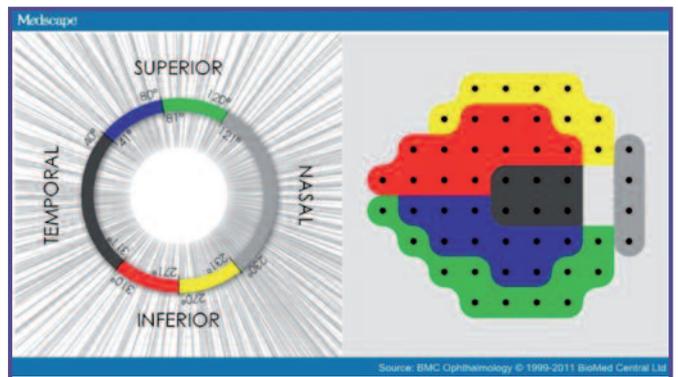


Fig. 1 - Rapporto tra settori RNFL e cluster del campo visivo secondo Garway-Heath.

studio e imaging Hi-tech che stanno aprendo nuove e più approfondite conoscenze sulle cellule ganglionari, sul nervo ottico e sulla lamina cribrosa nel glaucoma.

Stato dell'arte

L'imaging tomografico si è ritagliato un ruolo sempre maggiore nel management del glaucoma. Inizialmente l'interesse strumentale OCT nel glaucoma è stato diretto essenzialmente sulla testa del nervo ottico ONH e lo strato delle fibre nervose peripapillari RNFL. David F. Garway-Heath è tra i maggiori studiosi della relazione struttura/funzione nel glaucoma. A lui si deve la definizione puntuale e goniometrica dei campi settoriali del RNFL nei confronti di singoli cluster del campo visivo[5]. Uno dei suoi primi studi del 1997 "Aging changes of the optic nerve head in relation to open angle glaucoma", termina con alcune considerazioni di fisiologia:

"Neuroretinal rim area declined at the rate of between 0.28% and 0.39% per year. Vertical optic cup diameter and optic cup area increased with age. The mean cup/disc diameter ratio increased by about 0.1 between the ages of 30 and 70 years".

Queste informazioni sono preziose e indispensabili per un più obiettivo giudizio dei dati riportati nei Report Glaucoma e per validare meglio i database dei nostri

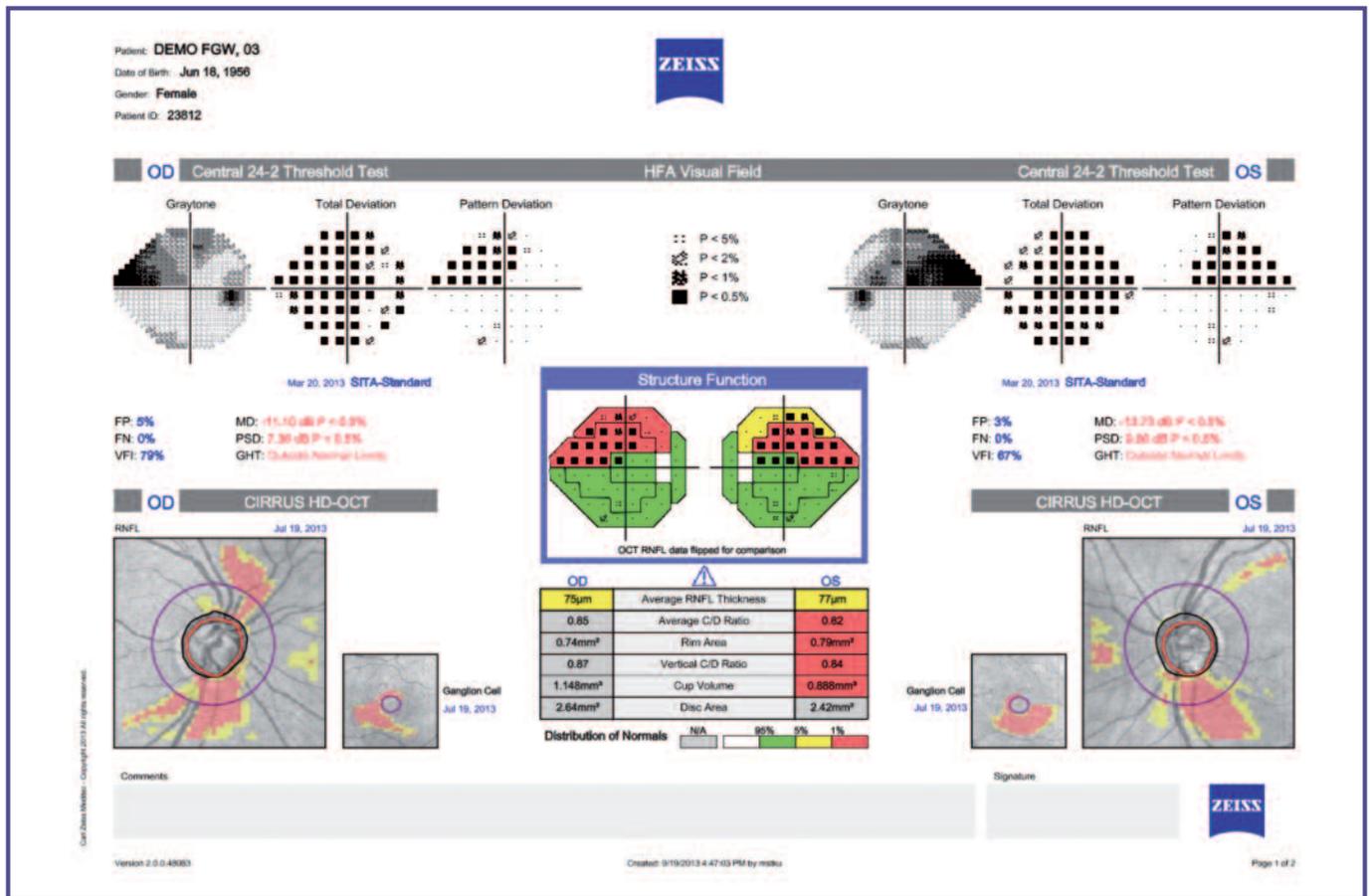


Fig. 2 - Glaucoma Report Struttura-Funzione tra HD-OCT Cirrus e Campo Visivo HFA Humphry. Corrispondenza tra CV, RNFL Thickness e Ganglion Cell in macula (Zeiss).

device. Un secondo studio di Garway-Heath del 2000, comparativo tra le aree del campo visivo HFA 24-2 Humphrey e RNFL, è alla base di FORUM, piattaforma informatica che Zeiss utilizza come software di gestione e archiviazione dati pazienti e per coordinare gli HD-OCT Cirrus con il campo visivo HFA nell'indagine dei pazienti glaucomatosi (Fig. 1)[6]. Forum è utilizzato da Zeiss come Heyex è usato da Heidelberg per il dialogo tra gli SD-OCT Spectralis e il suo campo visivo HEP. Le piattaforme informatiche permettono, tra le tante funzioni, l'elaborazione dei Combo Report, ultima novità nell'imaging del glaucoma. Lo scopo è di offrire un confronto e valutazione a 360° più organica dei due fronti d'indagine, strutturale e funzionale. Questa nuova recentissima possibilità tecnologica e iconografica usufruisce di molte applicazioni informatiche, banco di prova per la stabilità della trasmissione d'immagini. Il trasferimento di dati così complessi e pesanti è possibile per mezzo del sistema DICOM, Digital Imaging and Communications in Medicine, universalmente usato per le elaborazioni d'immagini nella scienza medica, inizialmente in campo radiologico. I Combo Reports non sono mera iconografia, un'esasperazione dell'imaging, un assemblaggio di esami diversi e comple-

mentari. Rappresentano un punto di osservazione privilegiato, un aiuto innovativo e valido, una somma elaborata di tutte le informazioni essenziali e indispensabili per una piena, moderna e attenta comprensione del glaucoma, una prospettiva aperta con lo sguardo rivolto alla prevenzione e alla diagnosi differenziale. Allo stato attuale solo Zeiss e Heidelberg offrono questa possibilità informatica (Fig. 2). Optovue si avvia su questa strada confrontando i suoi SD-OCT con il perimetro Octopus, in ritardo sulla tabella di marcia nell'imaging del glaucoma. I Combo Reports sono per ora possibili solo tra strumenti riconosciuti dalle rispettive piattaforme informatiche. Il database di riferimento, anche per quest'elaborazione informatica, fa la differenza per l'affidabilità dei dati rapportati.

La Zeiss parte con un grande vantaggio, forse incolmabile nel breve termine, perché utilizza il Campo Visivo HFA, universalmente riconosciuto e validato. Inoltre individua come settori funzionali del campo visivo correlati con RNFL Thickness, i cluster di Garway-Heath, strada condivisa anche da Heidelberg. Naved Nilforushan, nel suo lavoro su Investigative Ophthalmology & Visual Science del 2012, riprende e migliora lo studio del 2000 di Garway-Heath[7]. L'autore passa inizial-

mente in rassegna la vasta letteratura in tema di struttura e funzione nel glaucoma ed evidenzia i contrastanti risultati strutturali, dovuti spesso a dispositivi Hi-Tech utilizzati con capacità risolutive non sempre adeguate e paragonabili. Al contrario, per l'indagine funzionale, lo strumento universalmente usato è stato il perimetro HFA Humphry. L'autore, nel suo studio cross-sectional su 136 occhi di 97 pazienti con sospetto/iniziale glaucoma ha, infatti, adoperato questo perimetro in modalità SAP Standard Achromatic Perimetry, con strategia 24-2 SITA, e il Cirrus Zeiss HD-OCT versione 5.1, analizzando tutti i dati con il test statistico di Wilk-Shapiro. I campi strutturali, rispetto a Garway-Heath, sono stati allargati alla Rim Area RA (Fig. 3). La maggiore correlazione statistica tra struttura e funzione è emersa tra i settori infero-temporali RNFL e/o della RA e i cluster supero-nasali del campo visivo, espressi in decibel, rispettando lo schema di Garway-Heath. La correlazione tra cluster del campo visivo e aree del RA sembra ancora più stringente rispetto ai settori RNFL. L'autore inoltre afferma che HRT Heidelberg Retina Tomograph, OCT e Scanning Laser Polarimetry SPL (GDx-VCC) hanno simili e paragonabili performance diagnostiche strutturali. Lo studio termina riferendo che i cambiamenti patologici di ONH, particolarmente la diminuzione dell'area della RA, intervengono, rispetto alla perdita di spessore RNFL, più precocemente.

Tali cambiamenti sono dovuti alla flessibilità della lamina cribrosa, soggetto-dipendente, struttura sempre più studiata e indagata con device Hi-Tech in quest'ultimo periodo, assimilabile per molti versi a un frattale, come del resto il trabecolato camerulare (Semeiotica Hi-tech del segmento anteriore; Oftalmologia domani Anno III n°1). Naturalmente questi dati richiedono successive conferme, evidenziate e precisate dallo stesso autore [7]. Da quanto detto emerge la necessità di spostare l'attenzione, specie nell'Early Glaucoma, dall'indagine tomografica RNFL Thickness allo spessore della RA. Tale struttura mostrerebbe, infatti, un danno iperbarico più precoce rispetto ad altre zone anatomiche delle ganglionari.

Dall'analisi sulla vasta letteratura sul danno neurale IOP dipendente è evidente la ricerca dei segni iniziali di deficit strutturali, se evidenziabili nell'assottigliamento RNFL, RA o nello spessore dei pirenofori ganglionari in macula GCC. Uno studio biomeccanico del danno strutturale e sulla deformabilità sclerale (Strain) è condotto da anni da Claude Burgoyne (Portland Oregon, USA). Da oltre un decennio Burgoyne studia gli effetti della IOP sulla sclera e, in particolar modo, sulla regione peripapillare. Nel 2004 iniziò un progetto di ricerca sulla deformazione papillare IOP dipendente con due

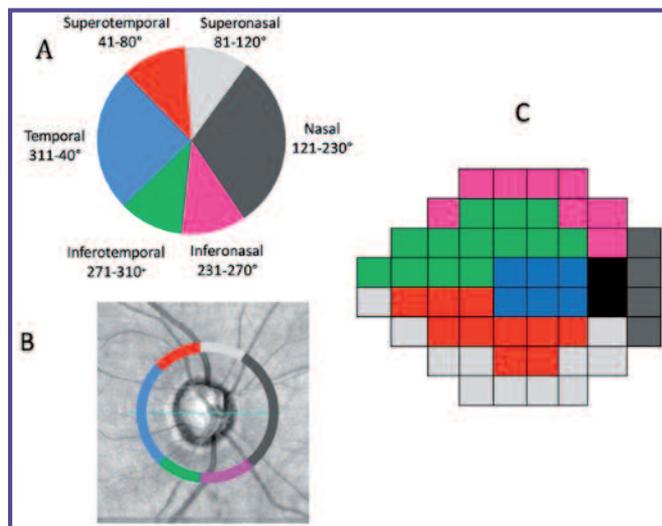


Fig. 3 - Corrispondenza delle sei regioni della Rim Area (A), RNFL (B) e cluster del campo visivo (C) secondo Garway-Heath et al. (Nilforushan N et al.)

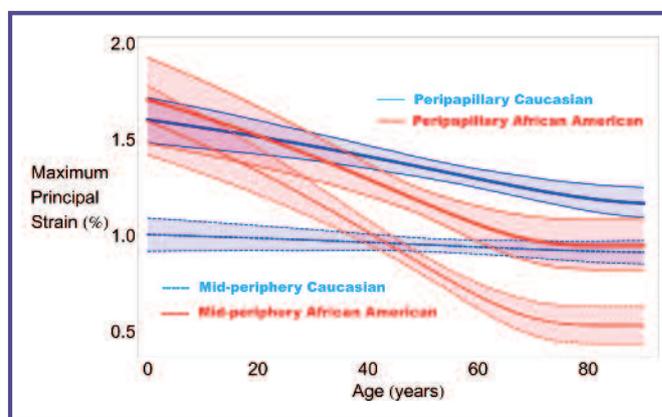


Fig. 4 - Deformazione (Strain) sclerale della regione peripapillare e medio-periferica per razza ed età. Lo Strain decresce con l'età nel gruppo degli afroamericani (AD) in entrambe le regioni ($P<0.001$) con ritmo più veloce rispetto ai caucasici (ED), con un massimo di deformazione nella regione peripapillare per entrambi i gruppi a tutte le età ($P<0.001$). (M.A. Fazio, L. Bruno, J. Crawford C. Downs et al.)

ingegneri italiani del Dipartimento di Meccanica della Facoltà di Ingegneria di Cosenza, l'ingegner M. Fazio e l'Ingegnere L. Bruno. I primi risultati della nostra ricerca sono confluiti nelle tesi di laurea e dottorato di ricerca dell'ingegner M. Fazio, il quale, assieme al suo collega L. Bruno (ricercatore presso l'UNICAL di Cosenza), sta portando avanti questi studi nell'Università di Pittsburgh in Alabama, in seguito al suo definitivo trasferimento in suddetta Università. Così purtroppo va avanti, si fa per dire, la ricerca in Italia! [8→13]. I principali risultati di questi studi sperimentali in pieno sviluppo, su sclere umane di afroamericani e caucasici, prelevate 48 ore dopo il decesso dimostrano che: "The

posterior sclera stiffened significantly faster with age in both regions of the AD eyes compared to ED donors. The sclera in both regions stiffened significantly with age in the AD eyes, while only peripapillary region stiffened significantly with age in the ED eyes ($p < 0.001$)”, dove AD significa African Donors e ED European Descent. Emergono numerosi e interessanti dati bio-meccanico-strutturali:

- a) *La IOP determina crescenti danni nei bulbi oculari con l'età;*
- b) *L'accentuata sensibilità della popolazione afroamericana allo stress della IOP;*
- c) *La maggiore deformabilità tensile della sclera peripapillare rispetto alla media periferia, indipendentemente dalla razza;*
- d) *Il più lento aumento della rigidità sclerale peripapillare dei caucasici rispetto agli afroamericani con l'età;*
- e) *L'aumento della rigidità sclerale in medio-periferia degli afroamericani con l'età, non riscontrabile nei caucasici.*

Queste caratteristiche biomeccaniche e strutturali contribuiscono, in modo rilevante, a determinare e giustificare la maggiore suscettibilità al danno pressorio degli afroamericani rispetto ai caucasici (Fig. 4).

SD-OCT & Glaucoma

I Combo Reports sono disponibili per la strumentazione Zeiss (Forum Glaucoma Workplace) e Heidelberg (Hexx). Optovue si collegherà con il campo visivo Octopus (Bundle Haag-Streit), ma non è al momento possibile fruire dei relativi Reports. L'imaging che ne deriva è quanto mai accattivante e completo. I Combo Report non sono l'unica novità nel glaucoma. Nuovi e interessanti indici strutturali, di proprietà degli autori, sono stati recentemente pubblicati. L'indice CSFI di Felipe A. Medeiros, Renato Lisboa e Robert N. Weinreb in particolare, consente nell'indagine SD-OCT in glaucomi avanzati, di seguire meglio il danno strutturale, specialmente sotto i 50 μm di RNFL Thickness, valori scarsamente individuabili e apprezzabili con gli SD-OCT, che offrono dati numerici poco significativi, non rispondenti alla reale diminuzione delle cellule ganglionari e/o dei loro assoni, come evidenziato dai valori negativi di MD[14] (Fig. 5). Una recente Review di Chauhan e colleghi stabilisce che una diminuzione in MD di -0.50 dB/anno è improbabile possa portare una importante disabilità visiva; tassi di progressione più veloci di -2dB, sono da considerarsi invece pericolosi nel tempo per la funzione visiva[15]. Nello studio già citato di Medeiros, che ha portato alla formulazione dell'indice CSFI, si evidenzia inoltre che il danno in MD del cam-

po visivo varia col variare del patrimonio di partenza delle cellule ganglionari, Retinal Ganglion Cell RGCs. In questo studio si trovano rappresentate curve molto interessanti che correlano MD, RGCs e RNFL. Le prime due curve mostrano la relazione tra MD e stima delle RGCs (Fig. 6). In un occhio sano, in media con 1.020.000 RGCs e 0.4 dB di MD, una perdita di 10.000 RGCs corrisponde a un danno di 0.04 dB di MD; una perdita importante di 100.000 RGCs porterà una diminuzione relativa di 0.33 dB di MD. Al contrario, in occhi glaucomatosi con danni già avanzati, con una stima di 280.000 RGCs e -15 dB MD, un danno di 10.000 RGCs corrisponde ad una diminuzione di 0.47 dB di MD; una perdita di 100.000 RGCs ad un decremento di 5.78 dB di MD. La stessa perdita (10.000 RGCs) coincide quindi a differenti deficit in dB di MD, secondo il contingente delle cellule ganglionari di partenza (0.04 dB di MD con 1.020.000 RGCs, 5.78 dB di MD con 280.000 RGCs). L'incremento negativo dell'indice MD è, quindi, poco rilevante nell'Early Glaucoma mentre diventa più sensibile nell'Advanced Glaucoma.

Le altre due curve mostrano la relazione tra RNFL Thickness e stima in RGCs (Fig. 7). In contrasto con i grafici precedenti, queste curve tracciano una relazione abbastanza lineare tra RNFL e RGCs in tutte le fasi della malattia glaucomatosa. Come si può notare i valori RNFL Thickness non scendono mai sotto 40 μm . In occhi con un patrimonio di 1.020.000 RGCs e 91 μm RNFL Thickness, una perdita di 10.000 RGCs produce una diminuzione RNFL Thickness di 0.50 μm ; una perdita di 100.000 RGCs un decremento RNFL Thickness di 5 μm (10 volte maggiore). In occhi gravemente glaucomatosi, con un patrimonio di 281.000 RGCs e 57 μm RNFL Thickness, la perdita di 10.000 RGCs porterà ad una diminuzione RNFL Thickness di 0,3 μm , mentre una perdita di 100.000 RGCs ad una diminuzione RNFL Thickness di 1.5 μm (solo 5 volte maggiore).

Nell'Advanced Glaucoma il danno rilevabile con SD-OCT per RNFL Thickness è perciò poco o niente indicativo. Il distacco e divario tra struttura e funzione nelle varie fasi del glaucoma si evidenzia molto bene nel grafico conclusivo (Fig. 8). Nelle fasi iniziali della malattia, con l'integrità numerica RGCs, l'indagine strutturale tomografica segue in modo pressoché lineare il danno cellulare, rilevandosi assolutamente predittiva ai fini diagnostici. Al contrario, l'indice MD è inadeguato nelle fasi iniziali della patologia, silente nel testimoniare il danno crescente, non idoneo a favorire una diagnosi precoce, mostrando un andamento a plateau. Nelle fasi terminali, con ridotti numeri di RGCs, il dato struttu-

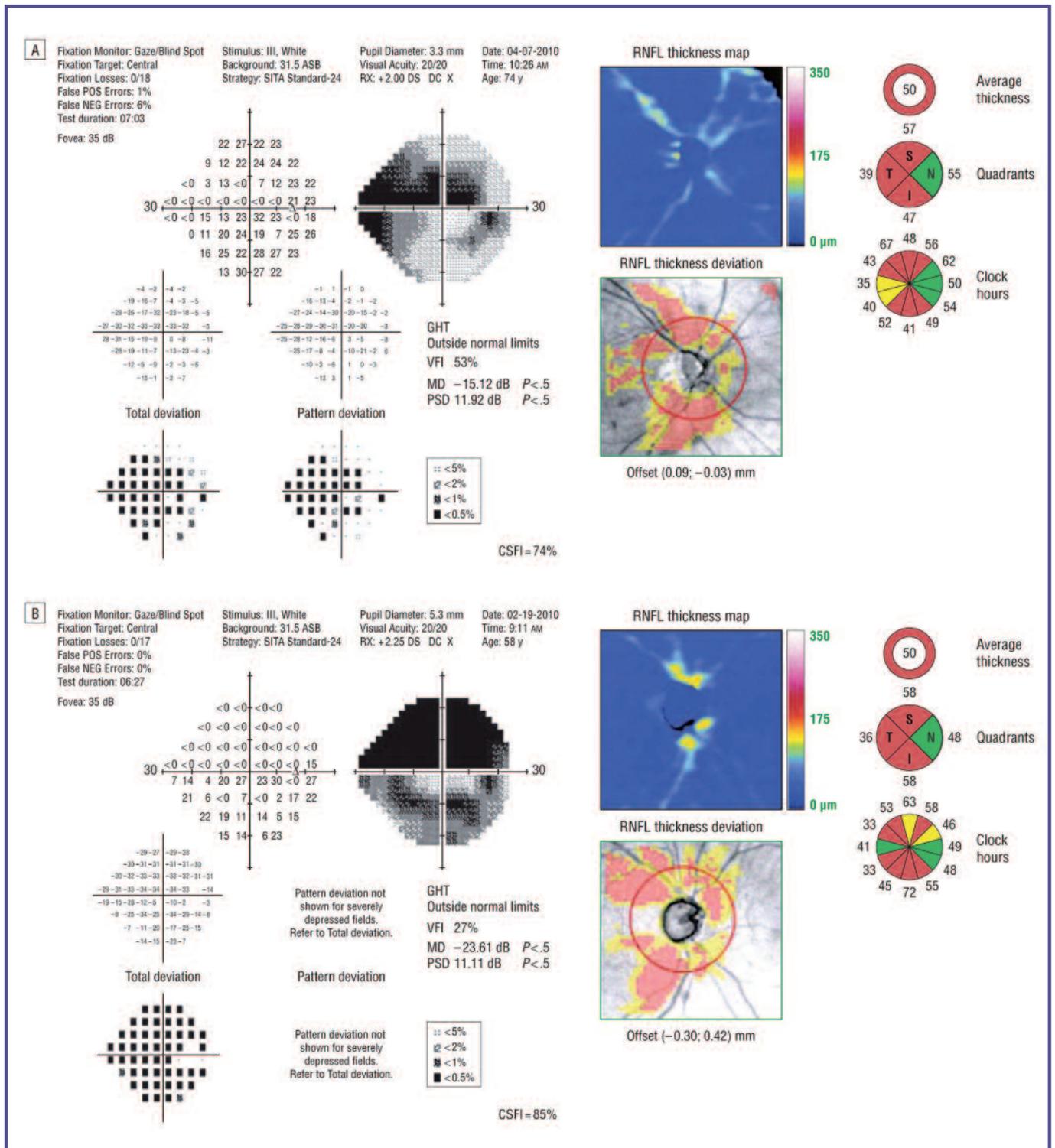


Fig. 5 - Indice CSFI di Medeiros. Due occhi glaucomatosi con identico Average RNFL Thickness e differente MD. L'indice CSFI aiuta nel distinguere il danno strutturale.

rale perde di valore rispetto a MD; si ha un capovolgimento della sensibilità diagnostica tra le due metodiche, a favore di MD. A questa *défaillance* dell'indagine tomografica nelle fasi avanzate/terminali viene in soccorso l'indice CSFI, in grado di rilevare efficacemente la progressione del danno nonostante gli spessori RNFL siano poco o niente realistici nei confronti dell'aumento MD e rispetto alla scala dei grigi del CV.

L'indagine strutturale HD-OCT perde quindi di significatività nel follow-up del glaucoma nelle fasi avanzate/terminali, imperscrutabili alla tomografia, anche Spectral Domain. Una valutazione tomografica integrata tra tutte le aree interessate al danno iperbarico RNFL, RA e GCC, credo potrebbe migliorare la valutazione strutturale complessiva delle RGCs e dei loro assoni, anche nelle fasi avanzate/terminali del glaucoma,

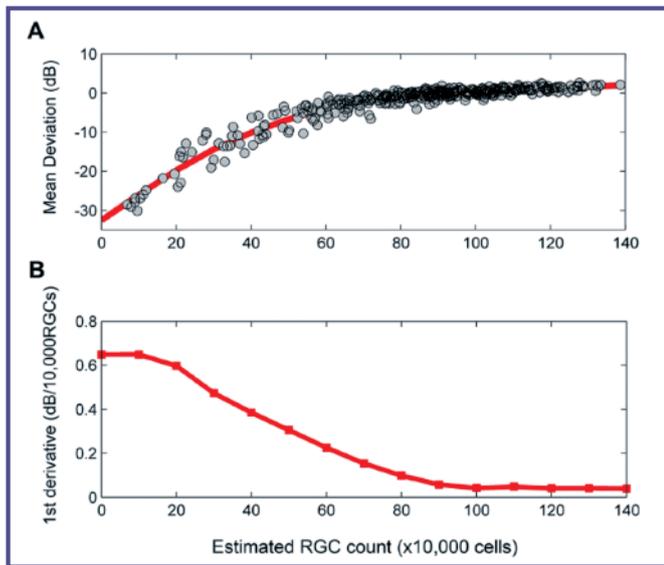


Fig. 6 - A) Relazione tra MD e stima RGCs. B) Derivata prima della curva mostrata in A. La derivata prima indica il cambiamento globale in MD ogni 10.000 RGCs per livelli differenti di RGCs. (Felipe A. Medeiros et al.)

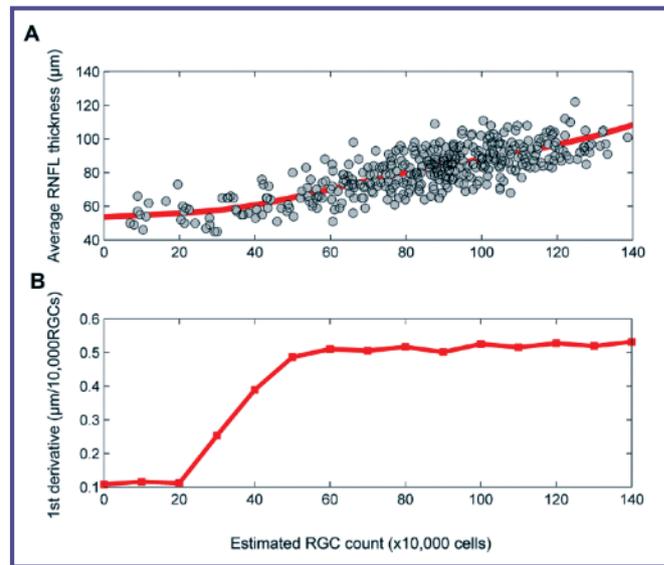


Fig. 7 - A) Relazione tra Average RNFL Thickness e stima RGCs. B) Derivata prima della curva in A. La derivata prima indica il cambiamento globale dell'Average RNFL Thickness ogni 10.000 RGCs per differenti livelli di RGCs. (Felipe A. Medeiros et al.)

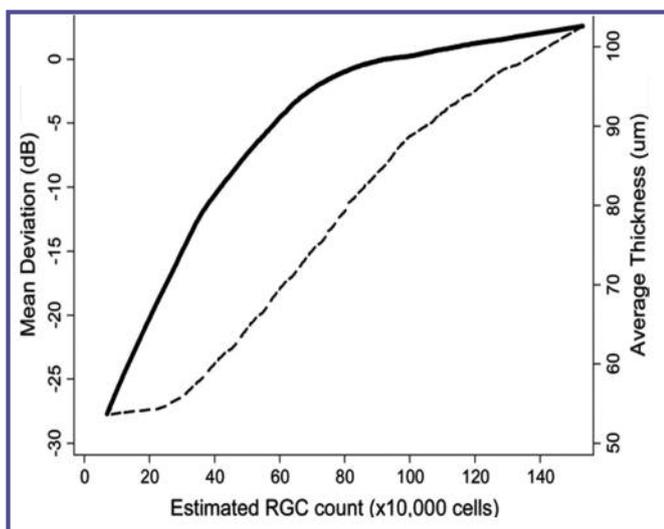


Fig. 8 - Indice combinato struttura e funzione CSFI. (Adattato da Medeiros FA, Lisboa R, Weinreb RN, et al.)

come permette l'indice CSFI, costruito su algoritmo proprietario.

Ultimate Goal

Un nuovo campo d'indagine aperto dagli OCT Spectral Domain con modalità EDI, Enhanced Depth Imaging e da poco dagli SS-OCT, Swept Source con maggior risoluzione, è la visione della lamina cribrosa in tutto il suo spessore. Molti Spectral OCT permettono un'indagine EDI in coroide. A oggi solo Topcon offre un modello SS-OCT (DRI OCT-1 Atlantis, Deep Range Imaging, 100.000 A-scans/sec, Wavelength 1,050nm) e Tomey (OCT SS-1000 CASIA); la Zeiss ha in avanzato

progetto e realizzazione il suo SS-OCT. La modalità tomografica EDI, introdotta da R.F. Spide et al. nel 2008, inizialmente possibile solo su Spectral Heidelberg e Cirrus Zeiss, è un'estensione delle possibilità degli SD-OCT, che spinge in avanti l'indagine tomografica, rendendo possibile la visione della coroide e solo parzialmente della lamina cribrosa[16]. A questo proposito Optovue ha presentato a novembre 2013 il suo ultimo SD-OCT (Avanti RTVue XR) che permette un'ottima indagine EDI e un'imaging Widefield En face di gran pregio. Park S.C. et al. hanno condotto uno studio pilota per accertare i vantaggi della modalità EDI-OCT nella valutazione della lamina cribrosa, delle strutture peripapillari e vascolari. Le immagini EDI-OCT permettono di distinguere negli occhi esaminati nettamente la lamina cribrosa dai tessuti circostanti, specialmente nell'area centrale della papilla ottica nel 65%, la sezione e la dimensione dei suoi pori nel 76%, la traiettoria delle arterie ciliari posteriori brevi nell'86%, lo spazio subaracnoideo nel 18%[17]. Park H.Y. et al. hanno misurato lo spessore della lamina cribrosa in pazienti glaucomatosi normotesi, Normal Tension Glaucoma NTG e con Glaucoma Primario ad Angolo Aperto, Primary Open-Angle Glaucoma POAG. Nei pazienti con POAG lo spessore della lamina cribrosa sembra relativamente ridotto rispetto ai pazienti con NTG. Il loro studio termina evidenziando che la modalità EDI-OCT risponde meglio della tomografia SD-OCT standard per riproducibilità, anche se la lamina cribrosa è spesso oscurata dalla RA e dai mar-

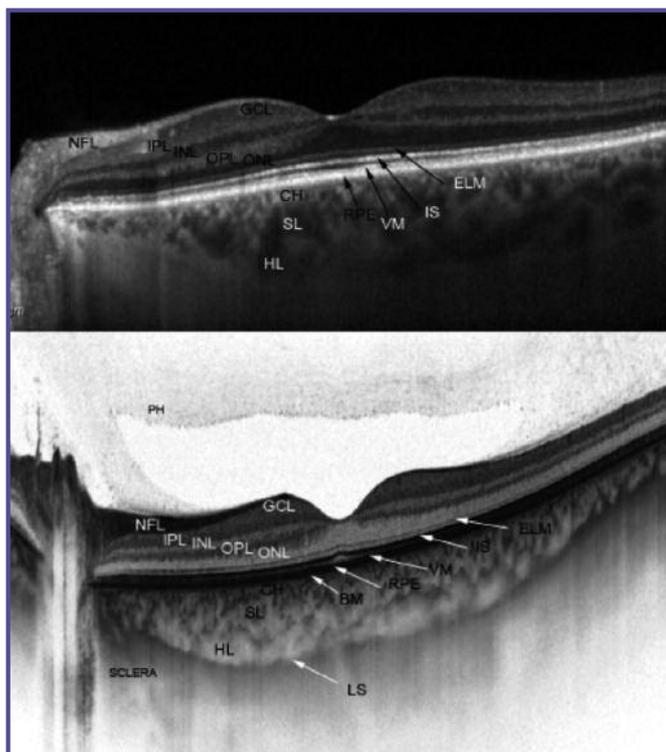


Fig. 9 - Imaging di retina sana in EDI-OCT (sopra) e SS-OCT (sotto) (Zofia Michalewska).
 BM-Bruch's Membrane; Ch-Choriocapillaris;
 SL-Sattler's Layer; HL-Haller's Layer; LS-Lamina
 Suprachoroidea

gini del canale sclerale[18]. Gli SS-OCT hanno una lunghezza d'onda d'utilizzo di 1050 nm (840 nm per SD-OCT) capace di penetrare maggiormente in corioide, sclera e lamina cribrosa. Utilizzano una velocità di 100.000/400.000 A-Scan/Secondo raggiungono una risoluzione assiale di 5.3 μm in un range di 4 mm [19]. L'aumento della lunghezza d'onda, l'utilizzo di photodetectors al posto di camere CCD a led e il raddoppio della velocità d'acquisizione, permettono, oltre un ulteriore aumento della risoluzione (1 μm), di ottenere immagini Widefield B-Scan (12 mm vs 6-9 mm) e più accurate visualizzazioni in 3D del vitreo, retina, corioide e papilla ottica (Fig. 9). Con gli SS-OCT è possibile vedere insieme, in un'unica scansione, macula e nervo ottico contemporaneamente, distinguere con maggior dettaglio gli strati corioideali di Sattler e Haller, migliorando la visione EDI-OCT. Kohei Takayama et al., (Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan) hanno pubblicato su IOVS nel luglio 2013 uno studio su 182 occhi di 111 pazienti glaucomatosi con imaging tridimensionale della lamina cribrosa e scansioni SS-OCT (Topcon 100.000 Hz A-Scan, lunghezza d'onda 1050nm, protocollo 256x256 A-Scan di 3mm x 3mm) centrati su ONH. I difetti focali della lamina cribrosa corrispondevano agli assottigliamenti della RA, alle precedenti

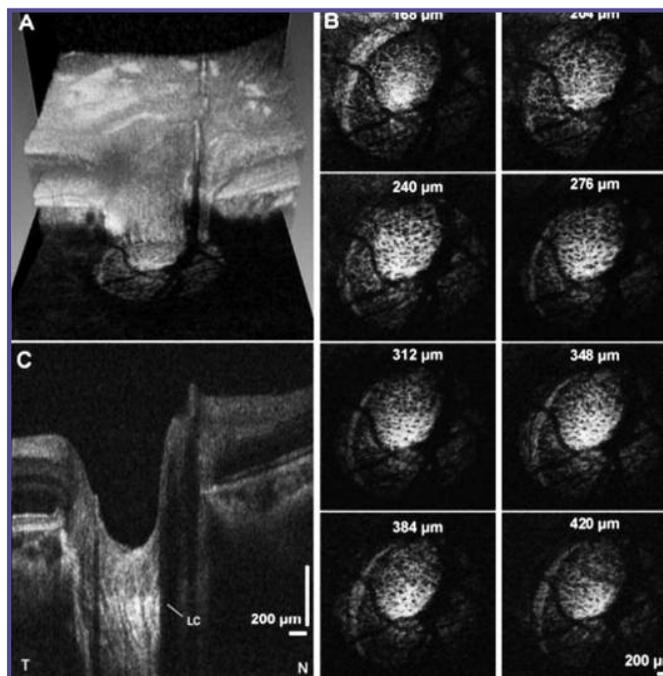


Fig. 10 - Imaging della lamina cribrosa con SS-OCT. (Srinivasan et al.).
 (A) Immagine en face 3DOCT a differente profondità dell'EPR;
 (B) Immagine dei pori della lamina cribrosa;
 (C) Sei immagini consecutive delle strutture profonde della lamina cribrosa.

emorragie peripapillari, all'assottigliamento del RNFL e ai deficit del campo visivo; inoltre i difetti erano significativamente associati statisticamente alla lunghezza assiale del bulbo e alle emorragie del disco ottico ($P= 0.033$ e 0.024 , rispettivamente) [20]. La lamina cribrosa, punto strutturalmente nodale dove il danno degli assoni ganglionari si stabilisce per l'insulto della IOP, finalmente può essere efficacemente indagata nella sua interezza in vivo (Fig. 10). Gli SS-OCT, da poco in commercio, non sostituiranno per ora gli attuali SD-OCT, anche per l'elevato costo, ma implementeranno ed integreranno l'indagine tomografica, offrendo scansioni a tutto spessore con nuovi dettagli e possibili risposte strutturali in molteplici patologie oculari. Il nervo ottico, per le sue caratteristiche strutturali, si presta molto bene a un'indagine con lunghezze d'onda maggiori. Quigley, già nel 1981, aveva individuato la lamina cribrosa come "locus anatomicus" dove avveniva il danno da ipertono oculare [21]. Modelli matematici agli elementi e ai volumi finiti della lamina cribrosa hanno dimostrato che essa è suscettibile allo stress biomeccanico dovuto alla IOP (Fig. 11). Un'indagine dal vivo della lamina cribrosa è possibile da poco tempo; l'attenuazione del segnale per i vasi e la riflettanza dei tessuti rendevano, infatti, difficile le misurazioni nel suo spessore. I pori trabecolari sono quantificati con imaging 3 D in vivo solo di recente [22→25].

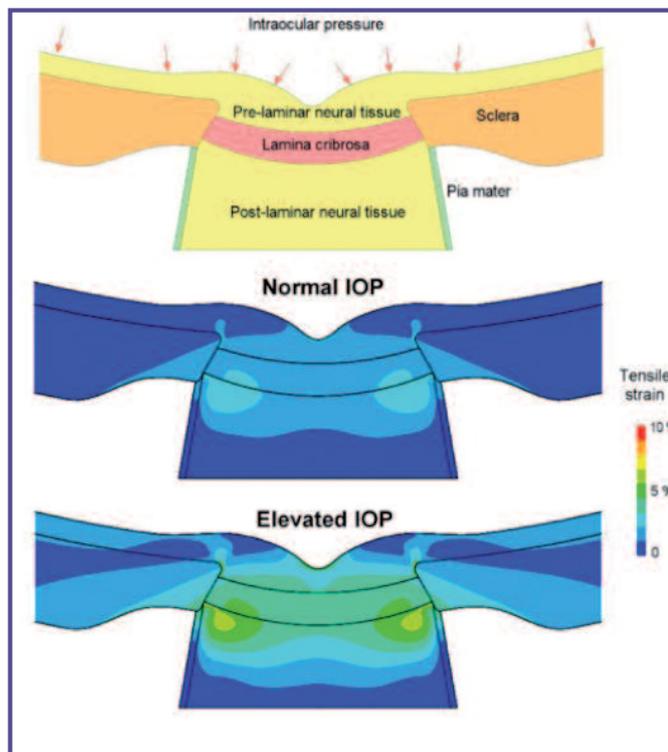


Fig. 11 - Modello generico agli elementi finiti asimmetrico della testa del nervo ottico con 5 regioni: (in alto) sclera, lamina cribrosa, tessuto pre/post-laminare e pia madre; (al centro, sotto) deformazione della struttura papillare IOP dipendente (Tensile Strain a 12,5 mmHg) (J.Crawford Downs et. al).

La possibilità dell'uso dell'ottica adattiva, Adaptive Optics AO, ha notevolmente aumentato la possibilità di risoluzione degli SD-OCT, rendendo possibile un metodo di segmentazione di tale struttura. Studiosi di sei centri differenti in USA ed Europa hanno pubblicato su *Biomedical Optics Express* nell'ottobre 2013 un metodo per quantificare e stratificare in vivo in 3D la lamina cribrosa con due differenti OCT, SS-OCT (Risoluzione trasversa e assiale teorica $18\mu\text{m}$ e $5\mu\text{m}$ rispettivamente) e MAO-OCT, Multimodal Adaptive Optics (Risoluzione trasversa e assiale teorica $5\mu\text{m}$ e $4.5\mu\text{m}$ rispettivamente), usando alternativamente metodi di segmentazione con analisi manuale e automatica. Lo studio, limitato nel numero di pazienti, (14 sani e 16 con glaucoma di 55.2 ± 18.6 aa, MD -6.39 ± 5.95 dB indagati con SS-OCT; 6 sani e 24 con glaucoma di 53.4 ± 20.0 aa, MD -6.41 ± 7.20 dB indagati con MAO-OCT) ha permesso di stabilire la superiorità del metodo automatizzato di segmentazione ed elaborare un algoritmo per lo studio in vivo della lamina cribrosa[26]. Munemitsu Yoshikawa et al. hanno pubblicato un recente studio di comparazione della lamina cribrosa in 28 occhi di 26 pazienti glaucomatosi, prima e dopo chirurgia, utilizzando Swept-Source Optical Coherence Tomography (SS-OCT Top-

con). A fronte di una riduzione della IOP da 21.9 ± 5.0 mmHg (*before surgery*) a 12.0 ± 5.1 mmHg (*after surgery*), la profondità della lamina cribrosa decresce da $632.1 \pm 142.8\mu\text{m}$ (*before surgery*) a $596.9 \pm 115.5\mu\text{m}$ ($p = 0.03$, paired-t test) (*after surgery*), mentre il tessuto nervoso prelaminare aumenta da $166.9 \pm 66.4\mu\text{m}$ (*before surgery*) a $189.2 \pm 79.0\mu\text{m}$ ($p = 0.01$) (*after surgery*). Le nuove strade aperte dagli SS-OCT sono molto promettenti e, per molti versi, straordinariamente affascinanti. Con la tomografia SS-OCT si può vedere come la struttura sclerale cambia all'aumento della IOP, confermando la relativa reversibilità del danno strutturale neuronale (Buffer Zone), dipendente dal tempo dell'ipertono, dai valori assoluti raggiunti dalla IOP, dalle caratteristiche biologiche della struttura, oltre che da altri parametri geometrici-tridimensionali della papilla ottica ancora non pienamente caratterizzati biomeccanicamente[27]. J. Crawford Downs, Michael D. Roberts, P e Ian A. Sigal, hanno pubblicato nel 2011 studi biomeccanici e istologici su come la lamina cribrosa e la matrice extracellulare della regione papillare rispondano nel tempo allo stress biomeccanico iperbarico. I dati di ricerca evidenziano il ruolo non secondario della matrice extracellulare della lamina cribrosa nel processo di rimodellamento del disco ottico. Da questi studi emerge che, mentre un esteso rimodellamento della matrice extracellulare avviene nel glaucoma primario ad angolo aperto, vi sono sorprendentemente poche prove a sostegno dei danni meccanici dovuti a ipertono acuto sulla lamina come principale meccanismo dell'escavazione. Gli astrociti del nervo ottico e della lamina cribrosa sarebbero in grado di "percepire" lo stress e lo strain meccanico, rispondendo agli stimoli con un rimodellamento della matrice extracellulare. Numerose prove scientifiche portate da questi studiosi suggeriscono che il rimodellamento si manifesti con una migrazione posteriore progressiva dell'inserimento laminare nella parete del canale sclerale, e inserzione della lamina nella pia madre più profondamente. Questi stessi studi di modellizzazione della papilla ottica suggeriscono inoltre che, il rimodellamento laminare può essere un meccanismo di feedback biomeccanico attraverso il quale le cellule si modificano nel tentativo di ritorno a un ambiente maggiormente omeostatico. Sembra plausibile infine che il rimodellamento del tessuto connettivo sia coinvolto nella progressione del cambiamento della morfologia laminare, da uno stato normale a quello di coppedtazione, come nel glaucoma avanzato [28].

Considerazioni Finali

I dati meccanico-strutturali e biochimico-istologici individuati in animali da esperimento o in occhi umani

enucleati non potranno essere confermati da indagini strutturali Hi-Tech, anche ad alta definizione. Gli OCT Fourier Domain, Spectral e Swept-Source, non potranno che darci solo risposte strutturali del danno iperbarico. Trovare il sottile bandolo che ci possa far uscire dal labirintico mondo del glaucoma, non è certo facile, né è forse compito solo dell'imaging. Lee EJ et. al nel 2013 hanno evidenziato in occhi sani che lo spessore della lamina cribrosa aumenta significativamente con l'età avanzata e che non esiste nessuna relazione tra questa struttura, lo spessore corneale e la lunghezza assiale (da - 7.0 a + 3.0 diottrie)[29]. Questi dati hanno fatto svanire l'idea sulla possibile relazione tra spessore della cornea e della lamina cribrosa a fine prognostico nel glaucoma.

La recente possibilità di poter indagare in vivo questa struttura renderà più agevole capire in vivo i dettagli dei processi biomeccanici papillari, senza ricorrere a correlazioni indirette, spesso foriere di errori. I rapporti tra campo visivo e cluster campimetrici, recentemente disponibili sui nostri Report Glaucoma, come si è evidenziato, servono per capire meglio e prima i danni al patrimonio ganglionare retinico, così come l'introduzione di nuovi algoritmi strutturali interpretativi (CSFI). La tomografia ottica a radiazione coerente ha in gran parte permesso tutto ciò, contribuendo ad aprire nuove strade, alimentare nuove speranze, incoraggiare ottimistiche attese nella lotta contro il glaucoma. ■

BIBLIOGRAFIA

- 1) Langella C. La forma segue sempre la funzione. Da: www.scienzae filosofia.it/res/site70201/res611952_02.pdf
- 2) Caprioli J. Correlation of visual function with optic nerve and nerve fiber layer structure in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1989; 33(suppl):319-330.
- 3) Medeiros FA, Alencar LM, Zangwill LM, Bowd C, Sample PA, Weinreb RN. Prediction of functional loss in glaucoma from progressive optic disc damage. *Arch Ophthalmol.* 2009; 127:1250-1256.
- 4) Sung KR, Kim S, Lee Y, Yun SC, Na JH. Retinal nerve fiber layer normative classification by optical coherence tomography for prediction of future visual field loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52:2634-2639.
- 5) Garway-Heath DF, Wollstein G, RA Hitchings RA. Aging changes of the optic nerve head in relation to open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1997 81: 840-845.
- 6) Garway-Heath DF, Poinosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology.* 2000 Oct; 107(10):1809-15.
- 7) Naveed Nilforushan, Nariman Nassiri, Sasan Moghimi, Simon K. Law, JoAnn Giacconi, Anne L. Coleman, Joseph Caprioli, Kouros Nouri-Mahdavi. Structure-Function Relationships between Spectral-Domain OCT and Standard Achromatic Perimetry. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, May 2012, Vol. 53, No. 6.
- 8) Bruno L. , Felice G. , Fazio M. A. , Poggialini A. , Identificazione dei fattori di rischio per il glaucoma mediante metodi FEM. Atti del convegno "XXXVII Convegno Nazionale AIAS", Roma, 2008, 2008pp.
- 9) Bruno L. , Fazio M. A. , Poggialini A. , Lucente A. , Identificazione dei Meccanismi di Danneggiamento dei Tessuti dell'Occhio Mediante Analisi Numeriche e Sperimentali. Atti del convegno "9° Congresso Internazionale SOI", Roma, 18-21/05/2011, 2011, 2011, pp.
- 10) M Fazio. Analisi agli elementi finiti dei tessuti biologici dell'occhio ai fini della diagnosi del glaucoma. Tesi di laurea in Ingegneria Meccanica, Dipartimento di Meccanica; Anno Accademico 2005/06. Relatori: A. Poggialini, L. Bruno; Correlatori: G. Felice, A. Lucente. Università degli Studi della Calabria.
- 11) Massimo A. Fazio, Rafael Grytz, Luigi Bruno, Michael J. A. Girard, Stuart Gardiner, Christopher A. Girkin, J. Crawford Downs. Regional Variations in Mechanical Strain in the Posterior Human Sclera. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, August 2012, Vol. 53, No. 9.
- 12) Rafael Grytz, Massimo A. Fazio, Michael J.A. Girard, Vincent Libertaux, Luigi Bruno, Stuart Gardiner, Christopher A. Girkin, J. Crawford Downs. Material Properties of the Posterior Human Sclera. Preprint submitted to *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*.
- 13) Massimo A. Fazio, Rafael Grytz, Jeffrey S. Morris , Luigi Bruno, Stuart K. Gardiner , Christopher A. Girkin, J. Crawford Downs. Age-related changes in human peripapillary scleral strain. *Biomech Model Mechanobiol* DOI 10.1007/s10237-013-0517-9. Received: 26 February 2013 / Accepted: 17 July 2013. © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013.
- 14) Felipe A. Medeiros, Linda M. Zangwill, Christopher Bowd, Kaweh Mansouri, Robert N. Weinreb. The Structure and Function Relationship in Glaucoma: Implications for Detection of Progression and Measurement of Rates of Change. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, October 2012, Vol. 53, No. 11.
- 15) Chauhan BC, Garway-Heath DF, Goni FJ, Rossetti L, Bengtsson B, Viswanathan AC, et al. Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(4):569-573.

segue ->

<- segue

- 16) Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *AmJ Ophthalmol.* 2008; 146:496–500.
- 17) Park S.C. et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of deep optic nerve complex structures in glaucoma. *Ophthalmology.* 2012; 119: 3-9.
- 18) Park H.Y., Jeon S.H., Park C.K. Enhanced depth imaging detects lamina cribrosa thickness differences in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2012; 119:10-20.
- 19) Potsaid B, Baumann B, Huang D, et al. Ultrahigh speed 1050nm swept source / Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second. *Opt Express.* 2010; 18: 20029-20048.
- 20) Takayama K, Hangai M, Kimura Y, Morooka S, Nukada M, Akagi T, Ikeda HO, Matsumoto A, Yoshimura N. Three-dimensional imaging of lamina cribrosa defects in glaucoma using swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Jul 18; 54 n° 7: 4798-4807.
- 21) H. A. Quigley, E. M. Addicks, W. R. Green, and A. E. Maumenee, "Optic nerve damage in human glaucoma. II The site of injury and susceptibility to damage." *Arch. Ophthalmol.* 99(4), 635–649 (1981).
- 22) E. J. Lee, T. W. Kim, R. N. Weinreb, K. H. Park, S. H. Kim, and D. M. Kim, "Visualization of the lamina cribrosa using enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography," *Am. J. Ophthalmol.* 152(1), 87–95, (2011).
- 23) S. Kiumehr, S. C. Park, D. Syril, C. C. Teng, C. Tello, J. M. Liebmann, and R. Ritch, "In vivo evaluation of focal lamina cribrosa defects in glaucoma," *Arch. Ophthalmol.* 130(5), 552–559 (2012).
- 24) H. Y. Park and C. K. Park, "Diagnostic capability of lamina cribrosa thickness by enhanced depth imaging and factors affecting thickness in patients with glaucoma," *Ophthalmology* 120(4), 745–752 (2013).
- 25) C. Torti, B. Povazay, B. Hofer, A. Unterhuber, J. Carroll, P. K. Ahnel, and W. Drexler, "Adaptive optics optical coherence tomography at 120,000 depth scans/s for non-invasive cellular phenotyping of the living human retina," *Opt. Express* 17(22), 19382–19400 (2009).
- 26) Zach Nadler, Bo Wang, Gadi Wollstein, Jessica E. Nevins, Hiroshi Ishikawa, Larry Kagemann, Ian A. Sigal, R. Daniel Ferguson, Daniel X. Hammer, Ireneusz Grulkowski, Jonathan J. Liu, Martin F. Kraus, Chen D. Lu, Joachim Hornegger, James G. Fujimoto, Joel S. Schuman. Automated lamina cribrosa microstructural segmentation in optical coherence tomography scans of healthy and glaucomatous eyes. Received 25 Jul 2013; revised 17 Oct 2013; accepted 17 Oct 2013; published 24 Oct 2013 (C) 2013 OSA 1 November 2013, Vol. 4, No. 11, DOI:10.1364/BOE.4.002596, BIOMEDICAL OPTICS EXPRESS 2596.
- 27) Munemitsu Yoshikawa, Tadamichi Akagi, Masanori Hangai, Akiko Matsumoto, Nagahisa Yoshimura. Use Of Swept-source Optical Coherence Tomography For Examining The Change In Configuration Of The Lamina Cribrosa After Glaucoma Surgery. ARVO 2012 Abstract Search & Itinerary Builder.
- 28) J. Crawford Downs, Michael D. Roberts, Ian A. Sigal. Glaucomatous Cupping Of The Lamina Cribrosa: A Review Of The Evidence For Active Progressive Remodeling As A Mechanism. *Exp Eye Res.* 2011 August ; 93(2): 133–140. doi:10.1016/j.exer.2010.08.004.
- 29) Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN, Suh MH, Kim H. Lamina cribrosa thickness is not correlated with central corneal thickness or axial length in healthy eyes: central corneal thickness, axial length, and lamina cribrosa thickness. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013 Mar;251(3):847-54. doi: 10.1007/s00417-012-2145-y. Epub 2012 Sep 20.

Antibiotici, medici, miseria estrema, cecità e miopia

di Pablo Goldschmidt

Centro Ospedaliero Nazionale di Oftalmologia dei Quinze-Vingts, Paris France; e "Oculisti senza Frontiere", Luçon, France

Traduzione di Costantino Bianchi

Il tracoma colpisce più di 80 milioni di persone che vivono soprattutto in zone rurali dell'Africa e dell'Asia ed è il risultato della infezione cronica o di infezioni ripetute della congiuntiva, causate dal batterio intracellulare *Chlamydia trachomatis* (e probabilmente anche da altre specie di *Chlamydiae*). L'infezione, se non è trattata prima dell'adolescenza, può portare alla cecità.

Nel 2007, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) organizzò un gruppo di lavoro per la prevenzione e il controllo di malattie tropicali, tra le quali il tracoma, che colpiscono le popolazioni che vivono in condizioni di estrema miseria materiale. Si associarono rappresentanti delle autorità sanitarie dei Paesi membri, agenzie della Nazioni Unite, la Banca Mondiale, industrie farmaceutiche e organizzazioni non governative (ONG). La strategia adottata dalla OMS per la eliminazione della cecità prevenibile a causa infettiva (tracoma) venne chiamata SAFE, perché include quattro capisaldi: S (Surgery) la chirurgia della trichiasi; A, antibiotici contro il batterio che scatena l'infezione; F (Face), lavaggi del volto dei bambini allontanando le secrezioni che attraggono le mosche; E (Environment), in relazione ai cambiamenti dell'ambiente di vita e al miglioramento delle condizioni sanitarie.

L'obiettivo stabilito dalla OMS è quello di arrivare, nei distretti considerati endemici per il tracoma, a delle percentuali di forme attive inferiori al 5% nei bambini con età da 1 a 9 anni. Negli adulti l'obiettivo era di contenere la percentuale di trichiasi post-tracomatose a livelli inferiori all'1 per mille del totale degli abitanti del distretto. Il primo elemento della strategia SAFE, cioè la chirurgia della trichiasi, consente di ridurre il dolore e i fastidi provocati dalle ciglia che, a causa della infiammazione cronica, si sono ruotati verso la superficie anteriore del globo

oculare. Si deve però sottolineare che non vi è prova scientifica che dimostri che l'intervento per la trichiasi abbia un effetto diretto sulle recidive di tracoma attivo nei bambini; oppure sopra la virulenza della *Chlamydia*; o sopra la capacità batterica di infettare; o sulla trasmissibilità della malattia ai soggetti sani.

Negli anni 2008, 2009 e 2010, con l'aiuto dell'ospedale del distretto di Kolofata e della ONG "Oculisti senza frontiere" francese, abbiamo attuato puntigliosamente e secondo le direttive della OMS tutte le componenti della strategia SAFE nella popolazione del distretto rurale di Kolofata (distretto di 120.000 abitanti nella regione del Sahel, all'estremo Nord del Camerun), nel quale le percentuali di tracoma attivo erano superiori al 30%. La copertura con antibiotici efficaci contro la *Chlamydia* era stata superiore al 95% e, dopo tre interventi la prevalenza di tracoma attivo si era ridotta al 3,1% e la indagine epidemiologica realizzata nel 2010 aveva dimostrato che la messa in atto della strategia SAFE era stata efficace.

A fine anno 2010 gli operatori incaricati della vaccinazione antipoliomielitica segnalavano che un numero rilevante di bambini del distretto di Kolofata – nel quale come detto nel 2010 il tracoma era stato quasi debellato – presentavano abbondanti secrezioni e mosche sul volto. Fu così che all'inizio del 2013 dovemmo riscontrare che in alcune comunità accessibili del distretto il 15% di bambini cominciavano a presentare segni di tracoma attivo, e che non meno del 25% presentavano sporcizia sul viso e mosche che si nutrivano delle secrezioni prodotte da occhi e narici. Questa constatazione ci spinse ad analizzare la reale efficacia dei capisaldi stabiliti per la strategia SAFE della OMS, giacché l'attuazione di tutti i punti salienti della SAFE era stata in grado di eliminare

la malattia ma non era stata in grado di preservare la popolazione trattata da recidive e ricadute. In diversi altri studi si erano riscontrati dati simili, e senza dubbio gli autori concludevano che la soluzione contro le recidive era quella di ripetere le somministrazioni di farmaci; senza mostrare alcuna perplessità, che invece sarebbe opportuna, sopra il reale significato di queste modalità di intervento.

Tutte le istituzioni internazionali e le ONG ritengono che la eliminazione della cecità evitabile di origine infettiva si possa ottenere somministrando trattamenti ripetuti con antibiotici alle popolazioni affette. In distretti di Paesi come Etiopia e Tanzania, che presentano percentuali iniziali di tracoma attivo del 50%, si sono già

somministrati ripetutamente antibiotici per più di 5 anni e in popolazioni con percentuali di tracoma attivo dal 10 al 20% è stato suggerito di fare non meno di 3 trattamenti con antibiotici a tutta la popolazione, se si può raggiungere una copertura superiore all'80% dei residenti in quella regione. Per converso, è stato raccomandato di somministrare dosi multiple di antibiotici per periodi di tempo indeterminati in quelle famiglie in cui la prevalenza di tracoma attivo sia elevata. Come regola generale, e senza che sia stato fatto nessun tipo di analisi critica, si è stabilito che tutte le comunità dei distretti affetti da tracoma dovranno essere trattate almeno 3 volte con antibiotici e che si valuterà a posteriori l'esito di questa decisione.

Il paradosso degli antibiotici

Da un punto di vista strettamente microbiologico, gli antibiotici utilizzati per curare il tracoma sono efficaci e la loro disponibilità per via orale o topica è eccellente. Da un punto di vista farmacodinamico, i macrolidi sono efficaci, attivi e potenti.

I macrolidi in-vitro uccidono le Chlamydiae in poche ore; in secondo luogo, le positività di laboratorio (riscontro di Chlamydia vitale) diminuiscono rapidamente dopo un solo trattamento; in terzo luogo, i segni clinici di tracoma scompaiono poche settimane dopo il trattamento. Ma sorgono a questo punto alcuni quesiti: come è possibile che l'analisi globale di 29 trial clinici non abbiano



Camerun: secrezioni non lavate del viso e mosche, così dilaga il tracoma.

potuto stabilire con certezza né la cinetica di attività clinica né il razionale che giustifichi la ripetizione del trattamento contro una infezione batterica (tracoma attivo) con antibiotici efficaci? Perché così tante recidive se si tratta con farmaci efficaci?

La giustificazione medica per somministrare ripetutamente antibiotici a persona affette da batteri sensibili sembra quindi abbastanza paradossale.

D'altra parte, l'analisi globale dei risultati delle componenti F e E della strategia SAFE dimostra che la loro attuazione, - anche se produce un effetto benefico sulla qualità della salute della popolazione-, è incapace di prevenire le recidive del tracoma. Partendo da queste constatazioni, è logico pensare che le strategie di eliminazione del tracoma, e probabilmente anche di altre malattie infettivo-contagiose, non sono da porsi in relazione in senso stretto con giustificazioni fondate esclusivamente su evidenze della medicina.

Ciononostante, i centri decisionali internazionali e nazionali che si occupano di salute pubblica non pongono ai ricevitori passivi delle informazioni il quesito se continuare a somministrare ripetutamente antibiotici attivi contro i germi sensibili.

Riguardo all'igiene, si deve ricordare che l'igiene non è un fenomeno naturale, in quanto è un fatto di cultura e si trasmette con l'educazione: le persone, che al di fuori della loro casa o villaggio non sono mai state in contatto con esperienze educative istituzionali, non hanno

una cognizione cosciente innata e non possono integrare spontaneamente nel loro comportamento il modo di evitare quello che si presume sia un rischio per la loro salute. Una recidiva di tracoma indica quindi che le popolazioni colpite non hanno integrato quelle cognizioni che sono state disseminate con metodo inappropriato, metodo che invece dovrebbe essere inteso come trasmissione di un sapere operativo.

Vorrei sottolineare a questo proposito che la trasmissione di conoscenze tra esseri umani non è sinonimo di disseminare informazioni senza oggettivare la loro integrazione in chi le riceve. Le recidive pongono in evidenza che gli abitanti di villaggi rurali non potrebbero adattare alla loro vita quotidiana le istruzioni degli operatori sanitari che li visitano con l'obiettivo di migliorare l'igiene, secondo le direttive specificate dalle componenti F e E della strategia della OMS.

D'altra parte in Gambia, Nepal, Cina e in vari distretti di paesi africani è stato osservato che il tracoma si riduceva o scompariva con interventi sanitari minimi, e persino senza terapia antibiotica, per il solo fatto di scolarizzare massivamente la popolazione infantile.

La recidiva di tracoma sottolinea la necessità di associare nuovi elementi al razionale della strategia SAFE

- a) L'impossibilità di coloro che sono affetti da tracoma di poter trarre conclusioni riguardo all'impatto reale delle componenti A, F, e E della strategia OMS indica che le popolazioni non sono state in grado di stabilire le "cause" (vale a dire sporcizia e microbi) con gli effetti (la infezione batterica e la cecità).
- b) L'educazione alla salute si pone come uno pseudodogma stabilito da centri operativi centrali, per i quali i valori dell'igiene sono considerati automaticamente assimilati da popolazioni nelle quali né i componenti né i genitori né gli antenati hanno preso parte a nessun tipo di attività di educazione sanitaria.
- c) Né le madri, né le loro madri, né le loro antenate hanno beneficiato di una educazione di base che permetta loro di associare fenomeni, stabilire criteri di valutazione, calcolo, espressione sintattica o come strutturare un pensiero ipotetico deduttivo. I responsabili di strategie per la eliminazione di particolari malattie non possono pertanto continuare a ignorare



Il Dott. Pablo Goldschmit e Ornella Angeletti, insieme ad alcuni medici del DESSO a Conakry, Guinea.

il concetto che la conoscenza non nasce in modo innato negli esseri umani, perché essa è il prodotto di un processo di riequilibrio mediante il quale le strutture cognitive dell'individuo assimilano e poi si adattano.

- d) Come ultima cosa, se dopo aver attuato una o vari tipi di strategia SAFE le madri non lavano il viso dei loro figli, si deve arrivare alla conclusione che la base razionale che giustifica queste strategie non funziona: per quanto riguarda le visite di sensibilizzazione e educazione all'igiene non sembra che si possa arrivare alla conclusione che i processi di causa ed effetto continuano ad operare quando la campagna contro il tracoma finisce.

Le regioni nelle quali si osserva la più elevata prevalenza di tracoma attivo corrispondono a quelle con grado di analfabetismo più elevato. Ciononostante, la comunità scientifica continua a non prendere in considerazione, ancora nel 2014, tutto ciò che non sia chirurgia, antibiotici e campagne di educazione limitate all'igiene, nelle quali si insegna come migliorare l'igiene senza verificare poi se queste cognizioni sono state trasmesse e integrate. In uno studio che abbiamo recentemente effettuato, abbiamo osservato che in 4219 pubblicazioni peer review riguardanti il tracoma, la parola "educazione" compare solo associata a "educazione per la salute". Ancora peggio, nei titoli delle pubblicazioni scientifiche le parole chiave "tracoma+educazione+cecità" sono reperibili so-

lamente in meno di un articolo ogni 1000 pubblicazioni. A queste osservazioni epistemologiche va poi aggiunto il dato di fatto che dimostra che il tracoma nei paesi occidentali fu eradicato prima che si conoscessero gli antibiotici, e in grazia alla scolarizzazione massiva, la presenza di impianti fognari e l'uso dell'acqua corrente per l'igiene personale, che fu diffuso nelle aule. Le recidive di manifestazioni cliniche di tracoma attivo, che sono conseguenza della sporcizia e delle infezioni della congiuntiva da *Chlamydia* metterebbero in evidenza una assenza di accordo ad appoggiare gli sforzi massivi tesi alla diffusione della educazione, soprattutto la costruzione e l'attrezzamento di scuole alle quali possa accedere tutta la popolazione. Lo sforzo edu-

cativo garantirebbe la trasmissione del sapere, situazione che deve porsi in modo asimmetrico: ruolo dell'insegnante e ruolo dell'alunno sono diversi. E' nella scuola che il docente potrà lanciare dei messaggi che arriveranno a destinazione, fatto che non dipende solo da lui, ma anche dal processo di acquisizione di chi lo ascolta. L'influenza del discorso tra gli esseri umani è la questione basilare dell'atto educativo e se la parola risulta efficace affinché un processo di apprendimento abbia luogo, il docente, i doveri scolastici e la teoria riusciranno ad essere accettati affettivamente dall'alunno, che aumenterà il suo bagaglio culturale e presterà fede all'insegnante. E' nel contesto di questo scenario educativo, e non nelle sporadiche campagne di sensibilizzazione e di educazione all'igiene, che la parola eserciterà un sicuro influsso nell'ambito sociale.

Per concludere, le recidive di tracoma fanno suonare un campanello d'allarme che ci dice che gli apparati nazionali e internazionali si ritengono autosoddisfatti dal gesto di distribuire antibiotici e di attuare a ripetizione strategie che non modificano in concreto il modo di vivere della gente che vive senza condizioni igieniche di base.

Tenendo conto dei risultati osservati, sarebbe azzardato ipotizzare che, di fronte alla evidenza dei fatti, la comunità medica soffre di miopia intellettuale?

Pablo Goldschmidt è un medico di origine argentina dell'Ospedale Quinze Vingt di Parigi, che da anni si occupa



L'acqua è un bene prezioso e raro nelle regioni sub sahariane (qui in Guinea), e bisogna percorrere lunghe distanze su strade disagiate per trovarla. E' compito di donne e bambini portarla al villaggio.

di prevenzione della cecità da tracoma. Ci siamo conosciuti e siamo diventati amici nel 2005, quando lui eseguiva ricerche e implementava un programma di lotta contro il tracoma nell'Alta Guinea dove, mi diceva, la popolazione viveva ancora in condizioni simili a quelle dell'età della pietra. Ha lavorato in Etiopia, Pakistan e, ultimamente, nel nord del Camerun (e probabilmente in altri paesi che io non conosco). Proprio nel nord del Camerun, l'anno scorso, con la sua equipe, ha evitato, per un puro caso, il rapimento ad opera di terroristi sconfinati dal nord della Nigeria, che ripiegarono poi sulla vettura successiva, quella di due genitori francesi con i loro due bambini (la notizia ebbe risonanza internazionale e la famiglia fu, successivamente, riscattata dal governo francese).

Ha pubblicato vari importanti lavori sulla infezione tracomatosa. Questo articolo tratta, in modo più divulgativo, lo stesso tema del suo lavoro, apparso recentemente su Tropical Medicine and Health (1).

E' un articolo ben documentato sulle strategie alla lotta contro la cecità da tracoma, consigliate e implementate dagli organismi internazionali.

Paolo Angeletti

1) Goldschmidt P, Einterz E: The Limits of Medical Intervention for the Elimination of Preventable Blindness. "Tropical Medicine and Health", 2014-26-April 5

Publicata la Relazione Generale sullo stato economico del Paese anno 2012

Sul sito del Ministero della Salute) è stato pubblicato il 24 Marzo il Rapporto Mef, dal quale risulta che nel 2012 la spesa per il Servizio sanitario nazionale ha toccato quota 113,683 mld di euro, di cui 113,036 mld spesi dalle regioni e dalle province autonome e 0,647 mld da altri enti del Ssn finanziati direttamente dallo Stato (ad esempio, all'Ospedale del Bambin Gesù di Roma sono andati 167 milioni, come negli anni passati).

Riporto in tabella le principali voci di spesa:

		Composizione %	+/- anno precedente	Pro capite %
SPESA	113,683	100,0	0,8	1.914
PIL e Spesa SSN / PIL	1.565,916	7,3	-0,8	26.365
REGIONI e PP.AA	113,036	100,0	0,8	1.903
Personale	35,606	31,5	-1,4	599
Beni e altri Servizi	35,159	31,1	2,1	592
Medicina Generale convenzionata	6,664	5,9	0,6	112
Farmaceutica convenzionata	9,011	8,0	-8,6	152
Specialistica convenzionata e accreditata	4,700	4,2	0,7	79
Altra Assistenza convenzionata e accreditata	6,627	5,9	4,0	112

Dalla Relazione emerge un aumento dello 0,8% della spesa rispetto all'anno precedente, mentre il rapporto tra spesa complessiva del Ssn e Pil si porta al 7,3%, in lieve aumento rispetto al 2012. Va peraltro rilevato che il PIL ha avuto una lieve contrazione, mentre la spesa sanitaria si è seppur di poco dilatata.

Pertanto, rispetto alla crescita dell'1,3% riscontrata del 2011, la spesa sanitaria sembra stia tornando sotto controllo, anche per effetto dei vari provvedimenti legislativi messi nel frattempo in atto, tra cui il decreto legge sulla spending review, che "ha inciso particolarmente su fattori di produzione, quali personale e beni e servizi e sul settore della farmaceutica convenzionata e ospedaliera".

E' interessante notare come nel 2012 il costo del personale del Ssn scende a 35,6 mld, rispetto al picco di 36.6 registrato nel 2010 (-1,4% rispetto al 2011); e questo dato dovrebbe far riflettere sull'intollerabile carico di lavoro in più che è stato "scaricato" ultimamente sulle spalle dei dipendenti del SSN.

Aumenta invece l'acquisto di beni e servizi (+2,1% rispetto al 2011 a 35,15 mld di euro), anche perché questa voce risente dell'inesorabile aumento generale dei prezzi. Il costo della medicina di base, pari a 6,6 mld di euro, sale dello 0,6%, mentre quello per la farmaceutica convenzionata è in diminuzione di ben l'8,6%, altro dato che deve fare riflettere, perché è il terzo anno consecutivo che questa voce riporta un segno - e passa da 11 miliardi nel 2010 a 9 mld (-19% in 3 anni!!!).

Da segnalare infine un lieve aumento di spesa per la Specialistica convenzionata e accreditata (+0,7% a quota 4,7 mld), forse risultato del timido tentativo di portare l'assistenza dall'ospedale al territorio. Molto significativo anche l'aumento degli ammortamenti, che passano da 1.55 a 2.55 miliardi, con un incremento veramente inusitato del 65%; oltretutto, negli anni 2010 e 2011 non era stata assegnata alcuna somma per gli ammortamenti.

Tutte i dati sopra riportati sono reperibili sul sito web:

www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2132

Cross Linking PRESIDENTE: *Prof. Aldo Caporossi* Corneale

Up to Date

Redazione: Jaka Congressi - Art: Simona Pelosi



Coordinatori: *R. Fasciani, L. Mosca, S. Baiocchi, C. Mazzotta*

ROMA, 20 settembre 2014

Sala Italia - Centro Congressi Europa
Università Cattolica del Sacro Cuore • Roma

SEGRETERIA SCIENTIFICA

A. Agresta, O. Caporossi, A. Caristia, M.I. Giannico
ISTITUTO DI OFTALMOLOGIA
Università Cattolica del Sacro Cuore
Tel. +39 06 30154929
Fax +39 06 3051274

EVENTO DEL PIANO FORMATIVO PROVIDER 806

Jaka
CONGRESSI

Via della Balduina, 88 - 00136 Roma
Tel. +39 06 35497114 - Fax +39 06 35341535
info@jaka.it - www.jaka.it

La sindrome da disfunzione lacrimale: come l'eziopatogenesi modifica la terapia

di Carlo Cagini, Barbara Iaccheri, Giovanni Torroni, Marco Messina, Anna Bartolini

Clinica Oculistica Università degli Studi di Perugia - Ospedale S. Maria della Misericordia, S. Andrea delle Fratte (PG)

Il film lacrimale è una pellicola fluida trasparente dalle funzioni altamente specializzate e dalla struttura complessa che ricopre la congiuntiva bulbare, palpebrale e la cornea. E' composto per il 99% da acqua e per l'1% da varie proteine, sali minerali, mucopolisaccaridi, enzimi, ioni e zuccheri. In condizioni fisiologiche la sua secrezione è pari ad 1 microlitro/minuto, aumenta notevolmente fino a

4,4 microlitro/minuto dopo stimolazione della superficie oculare, si riduce nelle ore notturne ed in caso di anestesia topica mentre si azzerava durante l'anestesia generale. Le principali funzioni del film lacrimale sono:

- **Ottica:** il film lacrimale garantisce una superficie liscia anteriormente la cornea e possiede un potere di rifrazione di 1,33 ovvero molto simile a quello corneale.
- **Protettiva:** protegge gli epiteli della superficie oculare e le strutture interne dell'occhio mediante un'azione filtrante sulle radiazioni ultraviolette e infrarosse; con la sua azione tampone (ph film lacrimale: 7.3 - 7.8) neutralizza eccessivi spostamenti di ph; con lo spessore della sua componente mucosa riduce l'energia cinetica delle piccole particelle atmosferiche evitando traumi sulla cornea e congiuntiva; la sua componente acquosa minimizza per diluizione i possibili effetti nocivi di vapori e liquidi tossici che fortuitamente vengono a contatto con la superficie ocu-

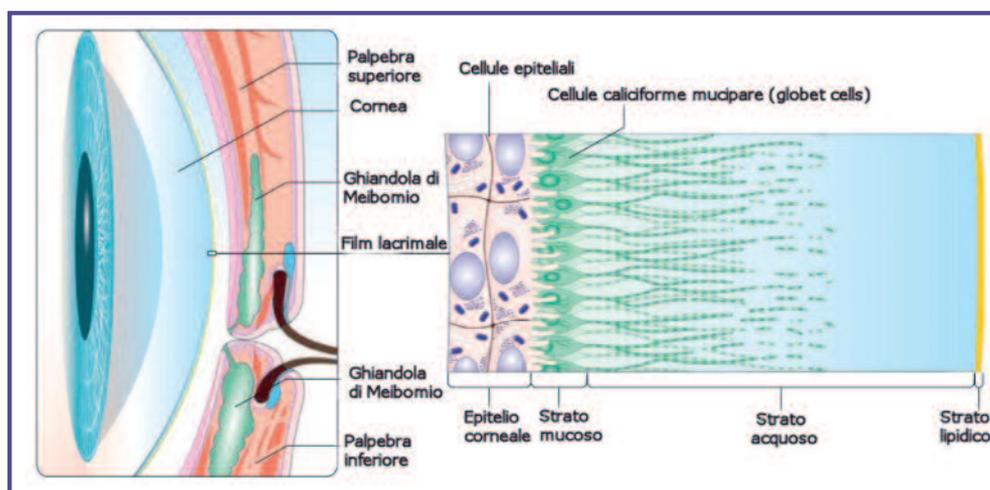


Fig. 1 - I tre differenti strati del film lacrimale

- **lulare;** garantisce, inoltre, la presenza di un'osmolarità adeguata per il metabolismo e le funzioni delle cellule epiteliali.
- **Pulente:** il costante turn-over del film lacrimale allontana i detriti e le scorie del metabolismo cellulare.
- **Antimicrobica:** grazie alla presenza di sostanze specifiche quali il lisozima, la lattoferrina e le IgA secretorie, le lacrime svolgono una potente azione difensiva nei confronti delle aggressioni microbiche.
- **Nutritiva:** il film lacrimale garantisce l'apporto di ossigeno e di sostanze nutritive, quali vitamine e fattori di crescita, indispensabili per le cellule della superficie oculare.
- **Lubrificante:** il film lacrimale mediante le sue proprietà visco-elastiche garantisce la lubrificazione delle palpebre e quindi un ammiccamento veloce, efficiente ed inavvertito.

Tabella 1
Sommario degli studi epidemiologici dell'occhio secco

Studi	N.	Età (anni)	Valutazione dell'occhio secco	Prevalenza
Studi americani				
Salisbury Eye Study ⁽⁵⁾	2420	≥65	Almeno 1 dei 6 sintomi (secchezza, granulosità/sabbiosità, bruciore, rossore, croste sulle ciglia. Difficoltà ad aprire gli occhi al mattino) presente spesso	14,6%
Beaver Dam ⁽⁶⁾	3722	≥48	«Ha avuto gli occhi secchi negli ultimi 3 mesi o più?» (Se necessario, descrizione di sensazione di un corpo estraneo con prurito, bruciore, sensazione di sabbiosità, non legata ad allergia)	14,4%
Women's Health Study ⁽⁷⁾	36995	≥49	Importanti sintomi di secchezza e irritazione costanti o frequenti, e/o diagnosi di occhio secco del medico generico	7,8%
Physician's Health Studies I e II ^(8,9,14)	25655	≥50, 55	Importanti sintomi sia di secchezza che di irritazione costanti o frequenti e/o diagnosi di occhio secco del medico generico	
Studi australiani				
Blue Mountains ⁽¹⁰⁾	1075	≥50	Almeno 1 dei 4 sintomi senza considerarne la gravità, o almeno 1 sintomo moderato o grave (secchezza, granulosità, prurito, disagio)	16,6% (almeno 1 sintomo) 15,3% (3 o più sintomi)
Melbourne Visual Impairment Project ⁽¹¹⁾	926	≥40	Almeno 1 dei 6 sintomi «gravi», non attribuiti a febbre da fieno (disagio, corpo estraneo, prurito, lacrimazione, secchezza, fotofobia)	5,5%
Studi asiatici				
Shihpai ⁽¹²⁾	2038	≥65	Almeno 1 dei 6 sintomi, frequenti o costanti (secchezza, granulosità/sabbiosità, bruciore, secrezione appiccicosa, lacrimazione, rossore, secrezione mucosa, difficoltà ad aprire gli occhi al mattino)	33,7%
Sumatra ⁽¹³⁾	1058	≥21	Almeno 1 dei 6 sintomi, frequenti o costanti (secchezza, granulosità/sabbiosità, bruciore, rossore, croste sulle ciglia, difficoltà ad aprire gli occhi al mattino)	27,5%

Tab. 1 - Sommario degli studi epidemiologici dell'occhio secco

Quale conseguenza di una secrezione fisiologica e di un ammiccamento regolare e completo, il film lacrimale, assume nella fessura interpalpebrale una struttura architettonica tanto definita quanto delicata. Anche se non nettamente distinti, sono riconoscibili tre differenti strati sovrapposti: lipidico, acquoso e mucoso (Fig. 1). La sindrome dell'occhio secco è una condizione clinica comune ma spesso poco conosciuta, la cui eziologia e gestione costituiscono una sfida sia per i clinici che per i ricercatori. Negli ultimi decenni sono stati compiuti importanti progressi in campo epidemiologico, patogenetico, clinico e terapeutico riguardanti tale patologia. Nel 1995 un workshop, sponsorizzato dal National Eye Institute (NEI), ha stabilito che vi era una scarsità di dati riguardanti la frequenza dell'occhio secco nella popolazione e come questa variasse a seconda dell'età, del sesso, della razza. Lo stesso workshop, ha definito l'occhio secco come un disordine del film lacrimale, dovuto ad un deficit di produzione o di eccessiva evaporazione delle lacrime, che può danneggiare la superficie interpalpebrale associato a sintomi di discomfort oculare. Nel 2007, il comitato dell'International Dry Eye workshop (DEWS), ha ritenuto che tale definizione potesse essere migliorata alla luce delle nuove conoscenze circa

il ruolo dell'iperosmolarità lacrimale, dell'infiammazione della superficie oculare e degli effetti dell'occhio secco sulla funzione visiva. Attualmente l'occhio secco è infatti definito come una malattia multifattoriale delle lacrime e della superficie oculare che si traduce in sintomi di disagio, disturbi visivi, ed instabilità del film lacrimale con potenziali danni della stessa superficie oculare. È inoltre caratterizzato da una maggiore osmolarità delle lacrime e dalla infiammazione della superficie oculare.

Nella definizione di occhio secco non è presente alcun riferimento a popolazioni, nazioni ed etnie. Non essendo ad oggi disponibile un test unico

per fare diagnosi di questa malattia, la ricerca epidemiologica che è stata eseguita è apparsa eterogenea e problematica. Comunque negli ultimi decenni sono stati condotti diversi studi (tab. 1) che hanno permesso una maggiore conoscenza epidemiologica di tale sindrome. Questi studi, eseguiti negli Stati Uniti e nel continente asiatico, hanno fornito importanti informazioni riguardo le potenziali differenze epidemiologiche tra varie aree geografiche.

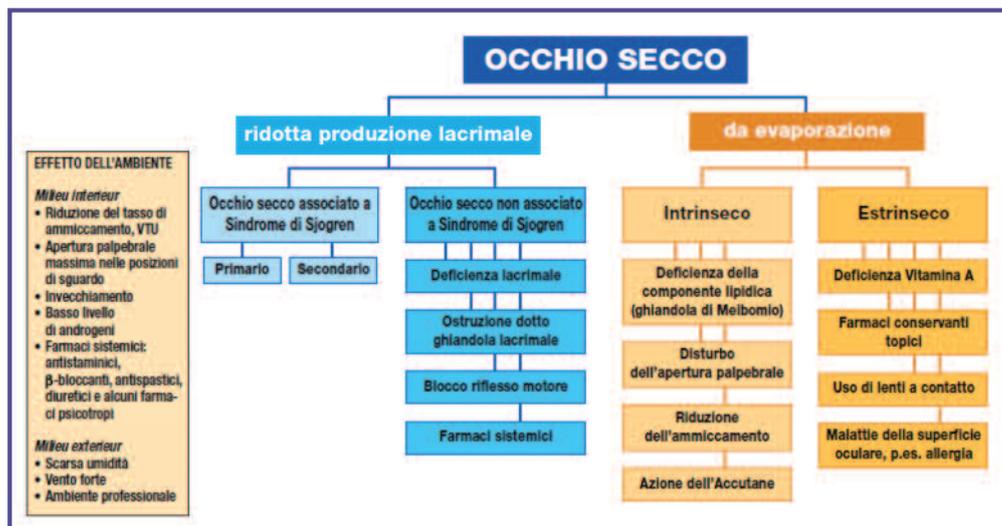
La distinzione "occhio secco da ridotta produzione lacrimale" ed "occhio secco da aumentata evaporazione lacrimale" è stata rimossa dalla definizione del 2007, ma nonostante ciò tali definizioni rimangono ancora nella classificazione eziopatogenetica (tab. 2). Come si può vedere dalla tabella sottostante vi è una ulteriore sotto-classificazione dell'occhio secco da ridotta produzione lacrimale (aqueous deficient dry Eye –ADDE) che può essere suddiviso in dry eye associato oppure non associato a sindrome di Sjogren. L'occhio secco non Sjogren correlato può avere numerose cause: alacrimia congenita, disautonomia familiare, infiltrazione, ablazione o denervazione della ghiandola lacrimale, ostruzione dei dotti lacrimali, tracoma, pemfigoide cicatriziale, eritema multiforme, blocco sensoriale riflesso,

uso di lenti a contatto, diabete e cheratite neurotrofica. Medesima sotto-classificazione è presente anche per l'occhio secco da aumentata evaporazione lacrimale (evaporative dry- Eye Syndrome) le cui cause possono essere intrinseche od estrinseche. Tra le cause intrinseche vanno annoverate la disfunzione delle ghiandole di meibomio, l'alterazione della cinetica palpebrale e la riduzione dell'ammiccamento mentre come cause estrinseche più frequenti possono esservi un deficit vitamina A, farmaci topici e conservanti, esposizione ad allergeni ambientali ed uso di lenti a contatto.

Alla base della cascata di eventi che determinano la fenomenologia dell'occhio secco vi sono principalmente due meccanismi: l'iperosmolarità lacrimale e l'instabilità del film lacrimale.

L'iperosmolarità lacrimale si origina dal combinarsi di una ridotta produzione di lacrime e di un aumento dell'evaporazione della componente acquosa delle stesse. È a tutti gli effetti considerata il meccanismo centrale alla base delle fenomenologia dell'occhio secco, in quanto stimola una cascata infiammatoria sulla superficie oculare coinvolgente citochine (IL1 α , IL1 β , TNF α), chinasi e metalloproteasi. A causa della ridotta clearance, le lacrime, contenenti questi mediatori della flogosi, rimangono più a lungo sulla superficie oculare tanto che si può parlare di "sindrome delle lacrime tossiche". L'altro meccanismo alla base della sindrome dell'occhio secco è l'instabilità del film lacrimale. L'iperosmolarità è responsabile dell'infiammazione e dei danni della superficie oculare tra cui anche la diminuzione della densità delle cellule mucipari. Proprio tale perdita determina l'instabilità del film lacrimale che a sua volta aggrava l'iperosmolarità e da origine, completandolo, al circolo vizioso della patogenesi dell'occhio secco (Fig. 2).

La sindrome dell'occhio secco è una condizione patologica caratterizzata da segni e sintomi tra i quali non vi è stretta corrispondenza. Infatti alcuni pazienti, pur in assenza di segni tipici, presentano una sintomatologia caratterizzata da vari disturbi oculari tra i quali i più frequenti sono: bruciore, dolore, sensazione di sabbia, fotofobia e alterazione fluttuante della visione. Tali sintomi di entità variabile possono ostacolare lo svolgimento delle normali attività quotidiane ed essere scatenati da alcuni fattori triggers quali condizioni am-



Tab. 2 - Classificazione eziopatogenetica della sindrome dell'occhio secco

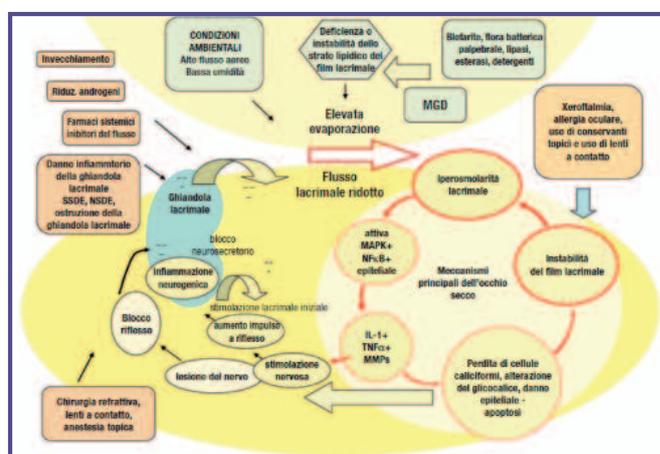


Fig. 2 - La cascata di eventi che determinano patogenesi dell'occhio secco.

ambientali avverse (scarsa umidità, ventilazioni forzate), uso di videotermini e di lenti a contatto. Viceversa vi sono altri pazienti che, nonostante siano asintomatici, presentano alcuni segni di occhio secco come l'iperemia congiuntivale, la blefarite, la meibomite, la riduzione del menisco lacrimale e la cheratite puntata o filamentosa. Ancora attualmente, nella pratica clinica, non esiste un unico test che rappresenti il "gold standard" per la diagnosi di occhio secco. Per valutare la superficie oculare vengono utilizzati dei coloranti vitali che permettono una migliore visione dei dettagli fino a rilevare la minima alterazione corneale e/o congiuntivale. I principali coloranti sono: fluoresceina e verde di lissamina. Vengono utilizzate una serie di indagini, definite di primo livello, importanti per valutare la gravità e l'orientamento eziologico della patologia quali questionari (OSDI Ocular Surface Disease Index tra i più utilizzati), TFBUT (il tempo di rottura del film lacrimale) ed il test di Schirmer.

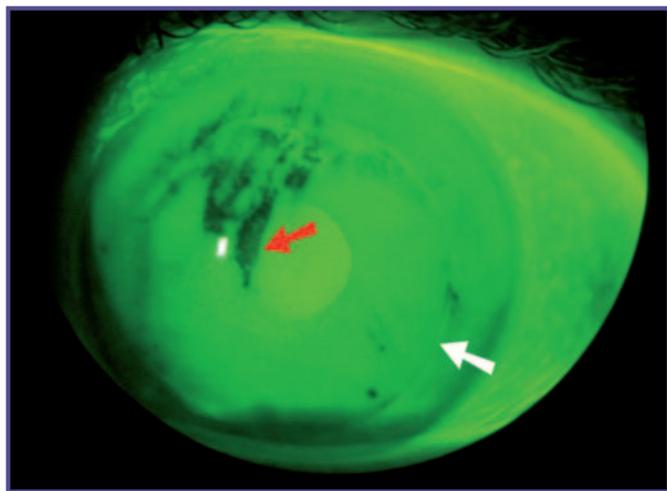


Fig. 3 - Test di valutazione della stabilità del film lacrimale. Le frecce mettono in evidenza i dry spot corneali.

Esistono però anche altre indagini diagnostiche, definite di secondo livello, oltre le già descritte che ad oggi non sono utilizzate nella pratica clinica perché troppo costose o eccessivamente specialistiche. Alcune di esse però, per l'elevata capacità che hanno di fornire dati oggettivi, stanno attualmente entrando a far parte del normale processo diagnostico e di monitoraggio (follow-up) terapeutico. Tra di esse ricordiamo: la valutazione dell'osmolarità lacrimale, la meniscometria, l'interferometria dello strato lipidico del film lacrimale, la meibometria, la meibografia e la meiboscopia, la citologia brushing, la citologia ad impressione, il test di felcizzazione ma soprattutto la microscopia confocale.

Tecnica, quest'ultima, con la quale si ottengono immagini ottiche ad alta risoluzione e di profondità selettiva. Applicabile al tempo stesso sia per valutare i cambiamenti morfologici delle ghiandole di meibomio, con studio particolareggiato della densità e del diametro delle unità acinari, sia per ottenere immagini di eventuali alterazioni di ognuno degli strati corneali in caso di occhio secco relato o non a sindrome di Sjogren. Tra le possibili indicazioni per l'utilizzo della microscopia confocale vi è infatti anche la sindrome dell'occhio secco correlata o non alla sindrome di Sjogren. Proprio nei sottotipi di "dry eye" sindrome di Sjogren relato, si è potuto studiare con la microscopia confocale laser ogni strato corneale evidenziandone le alterazioni che caratterizzano a livello microscopico tale sindrome. È quindi mediante questo strumento che si è potuto analizzare come in questa sindrome sia l'epitelio corneale superficiale, che il plesso nervoso sub-epiteliale ed infine lo stroma presentino modificazioni rilevanti ricollegabili ad una patogenesi infiammatoria della patologia stessa.

Elenco di trattamenti per l'occhio secco

Sostituti lacrimali artificiali

Gel / Pomate

Occhiali a camera umida (Moisture Chamber)

Agenti antinfiammatori (CsA topico e corticosteroidi, acidi grassi omega-3)

Tetracicline

Plug

Secratagoghi

Siero

Lenti a contatto

Immunosoppressivi sistemici

Chirurgia (AMT, chirurgia palpebrale, tarsorrafia, trapianto MM & SG)

AMT = trapianto membrana amniotica;

MM = membrana mucosa; SG = ghiandole salivari

Tab. 3 - Elenco di trattamenti per l'occhio secco

Da ciò è successivamente nata l'idea di trattare, anche in questo sottotipo specifico di occhio secco, il paziente con farmaci antinfiammatori come i corticosteroidi e la ciclosporina e di studiare, mediante il microscopio confocale, in che modo questi stessi modificano a livello microstrutturale gli strati corneali.

Attualmente esistono varie modalità terapeutiche che hanno l'obiettivo di alleviare i sintomi ed i segni tipici della sindrome dell'occhio secco, migliorando inoltre la qualità della vita e soprattutto ristabilendo l'equilibrio omeostatico della superficie oculare e del film lacrimale (tab. 3).

Ancora oggi il provvedimento più utilizzato è la terapia sostitutiva a base di colliri o gel, composti da sostanze che possiedono proprietà analoghe alle lacrime naturali. Infatti tali lacrime hanno il compito di ottenere un'adeguata lubrificazione dell'interfaccia palpebre-bulbo oculare, di svolgere un'azione muco-mimetica per ripristinare e mantenere la stabilità del film lacrimale ed un'azione diluente per correggere l'iperosmolarità. In teoria il lubrificante artificiale ideale dovrebbe essere privo di conservanti, contenere elettroliti (K^+ e HCO_3^-), essere ipotonico ed infine contenere agenti regolatori di viscosità. Partendo però dalla teoria che l'infiammazione sia la componente centrale della patogenesi dell'occhio secco, è stata nel tempo valutata l'efficacia dei vari farmaci anti-infiammatori. Diverse sperimentazioni cliniche dimostrano l'efficacia del metilprednisolone topico e del loteprednololo etabonato 0.5% nel miglio-

rare i sintomi ed i segni della sindrome dell'occhio secco. Tuttavia nonostante la loro efficacia, l'uso prolungato nel tempo dei corticosteroidi topici nella terapia dell'occhio secco cronico è limitato da vari effetti collaterali, quali: cataratta, ipertensione oculare e possibili sovra-infezioni oculari. Da tale problema nasce la necessità di una terapia alternativa: oggi rappresentata dalla ciclosporina topica 0,05% da instillare due volte al giorno. Altre opzioni terapeutiche per il trattamento della sindrome dell'occhio secco comprendono: occlusione del puntino lacrimale, i secretagoghi, siero e saliva, tetraciclina ed autotrapianto di ghiandole sottomandibolari. Si può quindi concludere come il film lacrimale sia un complesso sistema protettivo della superficie oculare e

congiuntivale e che qualsiasi alterazione di uno delle sue componenti è causa di instabilità con danneggiamento della superficie oculare, discomfort, disturbi visivi e riduzione della qualità di vita. Possono essere distinte due forme di occhio secco, quella da disfunzione acquosa per ridotta produzione della componente acquosa da parte della ghiandola lacrimale e quella da disfunzione lipidica che causa elevata evaporazione. L'etiopatogenesi di tale patologia è quindi di fondamentale importanza per il corretto approccio terapeutico e va evidenziata attraverso gli opportuni test diagnostici a disposizione alcuni dei quali, come la microscopia confocale, utilizzabili con elevata specificità e sensibilità anche nel successivo follow-up. ■

BIBLIOGRAFIA

- 1) Pablo Argueso et al. Decreased levels of the goblet cells mucin MUC5AC in tears of patients with Sjogren Syndrome. *Inv. Ophthalmol. Vis. Sci* 2002; 43: 1004-1011
- 2) Gipson I. K., Hori., Argueso P. Character of ocular surface mucins and their alteration in dry eye disease. *Ocul. Surf.* 2004 Apr.;2:131-148.
- 3) Lemp M. A. report of the national Eye Institute/Industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J.* 1995; 21: 221-232.
- 4) Begley C.G et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Inv. Ophthalmol. Vis. Sci* 2003; 44: 4753-4761.
- 5) Adataia F.A., et al. correlation between corneal sensibility subjective dry eye symptoms and corneal staining in Sjogren's syndrome. *Can. J. ophthalmol.* 2004, 39: 767-771.
- 6) Vitale S., goodman L.A., Reed G.F., Smith J. A., Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjogren's syndrome-related dry eye. *Health Qual. Outcomes.* 2004; 1.2-44.
- 7) Rieger G. the importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *Br. J. Ophthalmology* 1992; 76: 157-8.
- 8) Liu Z., Pflugfelder S.C. corneal surface irregularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology* 199; 106: 936-43.
- 9) Goto E. et al., Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am. J. Ophthalmol.* 2002;133: 181-6.
- 10) Goto T. et al., A new method for tear film stability using video keratography. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 135: 606-12.
- 11) Gilbard J.P. Human tear film electrolyte concentrations in health and dry eye. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1994, 34: 27-36.
- 12) Murube J. tear osmolarity. *Ocul. Surf.* 2006; 1: 62-73.
- 13) Tomlinson A. et al. Tear film osmolarity: Determination of a referent for dry eye diagnosis. *Inv. Ophthalmol. Vis Sci* 2006;
- 14) Pflugfelder S.C.; Jones D. et al. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr. Eye Res.* 199; 19: 201-211.
- 15) Tsubota K. et al. conjunctival epithelium expression of HLA-DR in dry eye patients. *Ophthalmologica* 1999; 213: 16-19.
- 16) Lin P.Y., Tsai S.Y., Chung C.Y. et al. prevalence of dry eye among on elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai eye study. *Ophthalmology* 2003; 110: 1096-1101.
- 17) Lee A.J., Lee j., Saw S.M: et al. Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia. *Br. J Ophthalmol.* 2002; 86: 1347-51.
- 18) Schaumberg D.A. et al. Prevalence and risk factors associated with dry eye syndrome among US woman. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 136: 318-326.
- 19) Miljanovic B., Dana M.R., Sullivan D.A., Schaumberg D.A. prevalence and risk factors for dry eye syndrome among older man in the United States. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007.
- 20) Schaumberg D.A et al. hormone replacement therapy an dry eye syndrome. *Jama* 2001; 286:: 2114-2119.
- 21) Sullivan B.D., Evans J.E., Dana M.R., Sullivan D.A. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human Meibomian gland secretions. *Arch. Ophthalmol.* 2006; 120: 1689-1699.
- 22) Sullivan D.a. et al. Are women with Sjogren's syndrome androgen-deficient rheumatol 2003; 30: 2413-2419.
- 23) Smith J.A., vitale S. et al. dry eye signs and symptoms in women with premature ovarian failure. *Arch. Ophthalmol.* 2004; 122; 151-156.
- 24) Sullivan B.D., Evans J.E., et al. Complete androgen insensitivity syndrome: effect on human Meibomian gland secretions. *Arch. Ophthalmol.* 2002; 120: 1689-1699.
- 25) Cernak J.M., Krenzer K.L., Sullivan R.M., et al. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the Meibomian gland an ocular surface? *Cornea* 2003; 22: 516-521.

Nasce il NASCE (Network of Accredited Clinical Skills Centres in Europe)

Per impulso e sotto l'egida della UEMS, nell'ambito di un più vasto programma di accreditamento dei centri di eccellenza clinica, si sta costituendo una struttura che ha come scopo quello di sottoporre a valutazione periodica le strutture (cliniche, dipartimenti e istituti) in grado di fare formazione post-specialistica che ne facciano richiesta. Se la verifica ha dato esito positivo, alla struttura viene rilasciato un certificato di "good standing", con scadenza annuale.

Le strutture saranno accreditate a due livelli, dopo aver dimostrato di rispondere ai requisiti richiesti da 6 "capitolati". I due livelli di accreditamento cui accennavo identificano due differenti tipi di unità cliniche che svolgono un ruolo differente nell'ambito della attività sanitaria e saranno:

- 1) per quei centri in grado di fornire una formazione in diverse specialità;
- 2) per centri mono-specialistici.

Per il momento, non è previsto di concedere l'accREDITAMENTO ai centri più piccoli, spesso di interesse solo regionale. Ovviamente, il processo di accREDITAMENTO sarà controllato dai centri nazionali facenti parte del network NASCE.

Come detto, i criteri a cui i centri devono conformarsi sono tuttora in fase di definizione e saranno raggruppati in 6 "capitolati", che diventeranno i parametri di valutazione. I 6 gruppi riguarderanno:

- 1) Conduzione
- 2) Gestione amministrativa
- 3) Insegnanti
- 4) Discenti
- 5) Competenze
- 6) Ricerca e sviluppo

E' previsto che tutti i centri accREDITATI continuino ad aggiornare il loro status comunicandolo al sistema di gestione del NASCE, almeno con cadenza annua. Questo per favorire una continua innovazione e sviluppo in tutto il contesto della rete dei centri. Tutta la documentazione di accREDITAMENTO e aggiornamento sarà redatta in lingua inglese. Il NASCE non si occuperà di accREDITARE corsi di formazione o limitati ad argomenti specifici. L'accREDITAMENTO NASCE ha invece lo scopo di dare una valutazione globale di una unità clinica operativa.

Poiché l'essere accREDITATI presuppone un continuo processo di sviluppo e miglioramento, le strutture facenti parte della rete NASCE dovranno sottoporsi ad una ripetizione annuale della valutazione, qualora la qualifica di "centro accREDITATO NASCE" venga utilizzata nella documentazione relativa all'attività clinica del centro. I centri accREDITATI dovranno essere in regola con le quote associative al NASCE qualora vogliano continuare ad usufruire delle sue risorse e della qualifica. L'iniziativa è nata nell'ambito del Grouping II (specialità chirurgiche) della UEMS ad opera principalmente di Vassilios Papalois e di Anders Bergenfelz, della Sezione di Chirurgia, ed è stata immediatamente "sponsorizzata" dal Direttivo della UEMS, che ha approvato la costituzione di un Working Group della UEMS. Il WG è presieduto da Bergenfelz. Come rappresentante della Oftalmologia in ambito UEMS, ho chiesto che la nostra Sezione entri a farne parte.

La "novità" del NASCE, rispetto a quanto già esistente, sta nel fatto che l'accREDITAMENTO dovrebbe, almeno nelle intenzioni, essere esteso a tutte le strutture che in qualche modo hanno una attività di aggiornamento professionale e di skill transfer, e non solo di insegnamento tout court. Ad esempio, per l'Oftalmologia il Board della Sezione UEMS svolge già una attività di accREDITAMENTO ma solo per le sedi universitarie, in quanto tale accREDITAMENTO è finalizzato allo scambio di specializzandi con mutuo riconoscimento degli anni passati in altra sede.

La costituzione del NASCE si inquadra in una serie di iniziative che hanno lo scopo di dare attuazione pratica alla recente Direttiva sulla sanità transfrontaliera, in modo da dare un quadro di riferimento europeo a tutti i medici che avessero pazienti che richiedono di andare a farsi curare all'estero.

optive

Tecnologia OsmoMax[®]

FUSION[®]

Acido ialuronico

+

Tecnologia OsmoMax[®]



OPTIVE FUSION[®]

ACIDO IALURONICO E TECNOLOGIA OSMOMAX[®]

PER LA PRIMA VOLTA INSIEME

SOLLIEVO IMMEDIATO E PROLUNGATO DAI SINTOMI DELL'OCCHIO SECCO
& PROTEZIONE DAL DANNO EPITELIALE.^{1,2}

IT/OPTV0450/13

Sono dispositivi medici CE

1.Data on file, Allergan, Inc.

2.Data on file, Allergan, Inc.; Protocol 10078X-001.

optive[®]
FAMILY



ALLERGAN
Ophthalmology

10° Congresso Annuale GLAUCOMA



Redazione: Jaka Congressi - Art: Simona Pelosi

Avellino
19-20-21
giugno
2014

Sede Congressuale: *Azienda Ospedaliera San Giuseppe Moscati*
Contrada Amoretta • Avellino

ORGANIZZATORE: *L. Zeppa*



www.sigla.org

Presidente: Marco Nardi - **Vice Presidenti:** Lucio Zeppa, Pietro Giuseppe Colosi
Segretario Tesoriere: Gian Luca Laffi

Segreteria Organizzativa e Provider ECM:

Jaka
CONGRESSI

Via della Balduina, 88 - 00136 Roma • Tel. 06 35.49.71.14 - Fax 06 35.34.15.35 • info@jaka.it - www.jaka.it