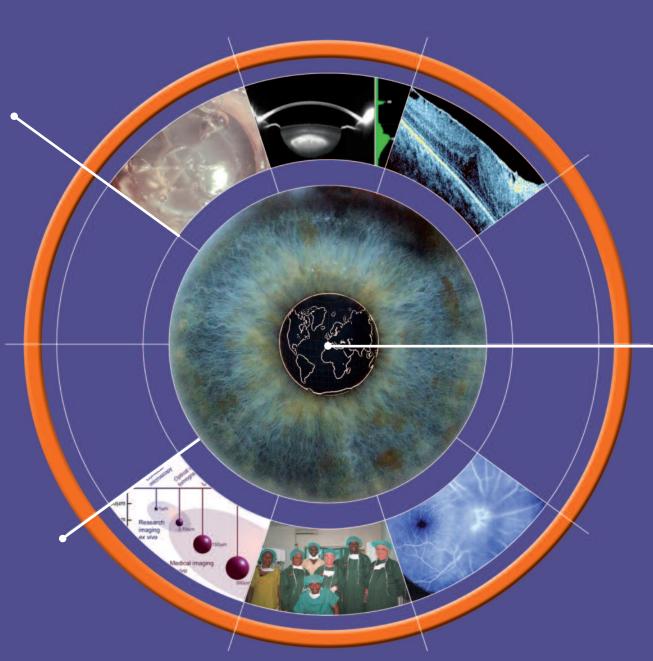
oftalmologia Anno V - N. 3 - Settembre/Dicembre 2014 Anno M - Settembre/Dicembre 2014

rivista quadrimestrale di Oftalmologia

Miglioriamo la rivista Patogenesi della miopia Il solito "amico" stress Femtofuture

Dalla SICS alla Faco

Gli studi Crest e Most







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

VERONA 18-19-20 giugno 2015

Centro Congressi Verona Fiere



PRESIDENTE ONORARIO: Prof. Luciano Bonomi

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

CONSIGLIO DIRETTIVO A.I.S.G.

Presidente: Prof. F.M. Grignolo Segretario: Prof. B. Brogliatti Consiglieri: Dott. P. Brusini, Prof. F. Galassi, Prof. S. Gandolfi, Prof. G. Marchini, Prof. L. Quaranta Collegio dei Revisori dei Conti:

Conlegio dei Revisori dei Conti.

Dott.ssa A. Boles Carenini, Prof. R. Carassa, Prof.ssa T. Rolle **Revisori dei Conti Supplenti:** Dott. R. De Natale, Dott. A. Fea

CONSIGLIO DIRETTIVO S.I.GLA.

Presidente: Dott. L. Zeppa - Vice Presidente: Dott. C. Bianchi Vice Presidente Vicario: Prof. A. Caporossi Segretario: Dott. T. Salgarello Consiglieri: Dott.ssa S. Babighian, Prof. E. Balestrazzi, Dott. D. Capobianco, Prof. S. Gandolfi, Dott.ssa D. Lombardo, Dott. A. Mocellin, Prof. M. Nardi, Dott. A. Pioppo, Dott. A. Rapisarda, Prof. C. Sborgia, Dott. G. Tassinari

ORGANIZZATORE:

Prof. G. Marchini

COMITATO DI PROGRAMMA

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

EVENTO DEL PIANO FORMATIVO PROVIDER ECM 806:



info@jaka.it - www.jaka.it

o m m a r i

COSA TROVERETE IN QUESTO NUMERO	Р.	4
Editoriale	Р.	5
Aiutateci a migliorare la rivista		
di Costantino Bianchi		
MISTERY CASE - PARTE 1	P.	9
Sarà colpa del solito "amico" stress?		
di Odile Correnti, Lorenzo Rapisarda, Antonio Marino, Antonio Rapisarda		
FISICA E OCULISTICA	Р.	11
Imaging in Oftalmologia: principi di fisica e prospettive future		
di Amedeo Lucente		
Oculisti Scrittori	Р.	21
Intervista con Cristina Cassar Scalia		
di Costantino Bianchi		
MIOPIA GIOVANILE	Р.	23
Analisi dell'eziopatogenesi della miopia ad esordio giovanile		
di Alessio Stefanucci		
Qui Africa	P.	30
Dalla SICS alla FACO. Training degli oculisti in Africa Occidentale		
di Roberto Ravera, Paolo Angeletti, Jacques Kemabia		
Femtolaser	Р.	35
Femtofuture		
di Federica Gualdi		
ABBIAMO LETTO PER VOI	Р.	38
di Stefano Fichera		
AMD	Р.	40
Degenerazione maculare: focus su prevenzione, gli studi CREST e MOST		
di John Nolan		
EDEMA MACULARE DIABETICO	Р.	41
Trattamento dell'edema maculare diabetico con impianto intravitreale di desametasone	a le	nto
rilascio in pazienti "naive" o no-responder a precedenti trattamenti con ANTI-VEGF		
di M.C. Cascella, N. Lavermicocca, A. De Leo, A. Acquaviva		
MISTERY CASE - PARTE 2	P.	45
Sarà colpa del solito "amico" stress?		
di Odile Correnti, Lorenzo Rapisarda, Antonio Marino, Antonio Rapisarda		

oftalmologia**domani**

Rivista quadrimestrale di oftalmologia Ånno V - n. 3 settembre/dicembre 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 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 novembre 2014

Cosa troverete in questo numero

ari lettori, la rivista marcia a pieno regime e sta aprendo ulteriormente i suoi orizzonti. Per cercare di soddisfare sempre di più le vostre aspettative, l'editoriale nella sua prima parte vi propone una serie di cambiamenti ed innovazioni che dovrebbero incontrare il vostro gradimento.

Fateci sapere quali sono le vostre preferenze.

La seconda parte dell'editoriale analizza invece una recente sentenza della Sezione Civile del Tribunale di Milano, che ribalta l'onere della prova e chiede al paziente di dimostrare che sia il medico che ha sbagliato.

Sembra fin troppo bello per essere vero, vediamo se questa sentenza troverà seguito anche in Appello ed in Cassazione.

Quando ormai credevamo di sapere tutto sugli OCT e sull'imaging, ecco che torna alla carica Amedeo Lucente sui possibili sviluppi futuri di questa tecnica. L'industria sta investendo capitali ingenti in questo settore, e i risultati già oggi lasciano senza fiato. Ormai siamo ad un passo dalla visualizzazione del circolo coroideale.

Per riprendersi dallo shock, proponiamo poi una piacevole intervista con la collega Cristina Cassar Scalia. Il suo primo romanzo sta infatti riscuotendo un successo superiore ad ogni più rosea aspettativa ed ha vinto il Premio Capalbio per le opere prime.

Lucente ha fatto scuola, ed ecco ritorna anche Alessio Stefanucci, che questa volta propone una review sulle conoscenze attuali di eziopatogenesi della miopia. Poiché di questo me ne intendo abbastanza, vi posso assicurare che si tratta di un update di tutto rispetto.

Altra novità anche nella rubrica "Qui Africa". A grande richiesta da diversi Paesi africani, un articolo che dovrebbe dare un concreto impulso per una svolta epocale nella chirurgia della cataratta in quel continente viene proposto sia in lingua italiana che in lingua inglese. Abbiamo deciso di assecondare la richiesta di Angeletti quando ci è arrivata "perorata" niente meno che da un Ministro della Sanità in carica.

In tema di cataratta, mentre le menti più aperte stanno cercando di introdurre la faco in Africa, dalle nostre parti il femtolaser raccoglie sempre più proseliti. Federica Gualdi, coautrice del primo testo sull'argomento in lingua italiana, esprime in tutta onestà e franchezza cosa ne pensa del futuro della femtocataract.

Per qui vuole poi aggiornarsi in pochi minuti sugli hot spot dell'oftalmologia, Stefano Fichera propone la sua rubrica "Abbiamo letto per voi", topic fumo e DMLA, impatto sulla visione della durata di un distacco macula off, comparazione di efficacia tra le varie prostaglandine

Altra novità, un articolo di un nome prestigioso, John Nolan, sugli studi CREST e MOST. Mentre lo studio CREST è ancora in corso, lo studio MOST ha già evidenziato che la presenza di Mesozeaxantina in una formulazione orale contente Luteina e Zeaxantina determina nei pazienti con AMD un significativo aumento delle concentrazioni di pigmento totale a livello maculare ed un miglioramento della sensibilità al contrasto.

Grazie John, di aver accettato in nome dei comuni trascorsi nell'EBO di scrivere per noi.

Segue poi un articolo di Cascella e coll. sul trattamento dell'EM diabetico con cortisone a lento rilascio in pazienti refrattari alla terapia con Anti-VEGF. E' una soluzione terapeutica che le agenzie del farmaco vedono di buon occhio per ridurre i costi del trattamento delle maculopatie.

Infine, il "solito" Mistery Case, ma anche qui con una rilevante novità. Non ve la dico per non togliervi il gusto, la scoprirete da soli.

Come sempre, buona lettura!



Aiutateci a migliorare la rivista...

....e noi ogni tanto vi daremo anche qualche buona notizia. Ma andiamo con ordine.

Panta rei, dicevano i filosofi greci (Eraclito? Non è certo). Tutto si muove, tutto cambia, e nemmeno il mondo della carta stampata è in grado di sottrarsi a questa ferrea legge della Natura. La comunicazione, almeno ad un certo livello intellettuale, per più di tre secoli è stata dominata dalla carta stampata, il medium comunicativo per antonomasia. Relativamente leggero e trasportabile, ben leggibile, più pratico e meno costoso d tutti gli altri sistemi comunicativi coevi, che andavano dalla trasmissione orale alle pergamene scritte dagli amanuensi, sino a pochi decenni fa non vi è dubbio che chi avesse voluto comunicare qualcosa si sarebbe rivolto ad uno stampatore, soprattutto se questo qualcosa doveva durare nel tempo.

Poi vennero la radio e la sua figlia un poco matricida, la televisione; e il monopolio comunicativo della carta stampata subì un primo duro colpo, vacillò (e sempre più vacilla) non poco, ma riuscì a restare in piedi. In pratica, questi colossi comunicativi si divisero l'impero: la radio si prese la comunicazione delle news senza immagini praticamente in tempo reale e i programmi culturali; la televisione si prese il monopolio dell'immagine degli eventi live, i filmati, gli show e gli eventi sportivi; alla carta stampata, oltre alle briciole delle news e dello sport, rimase come quasi riservato dominio la comunicazione di ciò che non era effimero, che non era destinato a durare lo spazio di un mattino, tanto per citare Malherbe. In pratica, la carta stampata tenne per sé tutto ciò che doveva restare a futura memoria, sia pensieri che immagini, di ciò che ogni tanto è necessario tornare a consultare, confrontare, far in qualche modo rivivere.

Poi è arrivata Internet con la sua tecnologia digitale, e tutti e tre questi monopoli sono stati messi in discussione funditus, dalle fondamenta. Internet offre a chi vuole informarsi l'immediatezza della radio, le immagini live della televisione, e la "ripescabilità" delle informazioni della carta stampata. Anzi: per restare a quest'ultimo aspetto, offre una fantastica, sterminata biblioteca di informazioni su gran parte di quello che è stato stampato, detto in un microfono o filmato, almeno nell'ultimo secolo.

La rivoluzione digitale, dapprima lentamente, poi sempre più velocemente e sostanzialmente, ha messo in discussione la sua stessa ragione di essere. Il mondo dei giornali e delle riviste sta vivendo una crisi gravissima, per una ragione molto semplice: al di sotto dei 30-35 anni, nessuno compra più giornali o riviste, perché al mattino entrano in Internet e guardano i vari siti di news.

Insieme con il cofondatore Antonello Rapisarda e con la nostra esperta di comunicazione, Julie Ann Karimi (per inciso, un grazie sentito alla Jaka e a tutti gli inserzionisti, che ci fanno da supporto rispettivamente tecnico ed economico indispensabile a questa avventura), già da subito, cioè 4 anni fa, ci siamo posti il problema di come rendere sempre più bella e attraente la nostra rivista e anche noi eravamo giunti alla conclusione che l'unica vera "rivoluzione" sarebbe quello di fare una edizione on line, cioè liberamente accessibile su Internet.

Ci ha però sempre trattenuto dal prendere questa decisione la paura che la rivista



di Costantino Bianchi

venisse in qualche modo sminuita e trascurata dai nostri colleghi, se non gli fosse arrivata in mano la tradizionale copia cartacea.

Noi siamo però convinti che un numero molto elevato dei nostri lettori si rivolge sempre più frequentemente ad Internet per attingere informazioni e che ha quindi a disposizione tutto l'hardware ed il software necessario per farlo. Non dovrebbe essere quindi affatto un problema per molti di loro quello di leggere la rivista sul PC, sul tablet o sullo smartphone, strumenti (pardon, oggi si dice tool) che consentono un accesso molto più facile, praticamente da ogni luogo ed in ogni circostanza: basta che sia possibile un collegamento con la rete. Se questi lettori, che potremmo definire come una categoria di "lettori evoluti", preferiscono il tablet al cartaceo anche quando vogliono lettere la nostra rivista, saremmo ben lieti se ce lo volessero segnalare e, contemporaneamente, ci inviassero un loro indirizzo e-mail. Basta che mandino una mail al solito indirizzo, redazione@jaka.it, specificando che richiedono di ricevere la rivista in formato elettronico: la nostra efficientissima Simona Pelosi provvederà a implementare un indirizzario elettronico e ad inviare loro copia della rivista sotto forma di un file PDF.

Gli aspetti positivi di questa scelta per i lettori sarebbero molti. Anzitutto, non ci sarebbe i tempi morti legati prima alla stampa, poi alla fascicolazione, poi all'invio; grosso modo, si guadagnerebbe almeno un mese. In secondo luogo, non si corre il rischio di non ricevere uno o più numeri perché il postino li smarrisce o li butta a mare.

In terzo luogo, molta meno carta che deve essere smaltita o finisce per intasare la libreria. Infine, non so quanti, ma alcuni certamente sì, apprezzeranno anche questo aspetto: diventeremmo più "ecologici" e diminuiremmo disboscamenti e inquinamento ambientale.

Tanto per fare un esempio personale, da un pezzo in qua io ho smesso di leggere il cartaceo di Ophthalmology, e consulto solo la versione on line, anzitutto perché molto intelligentemente l'editore mette in linea una versione pre-stampa, che anticipa l'acquisizione delle notizie di almeno un paio di mesi; e poi perché posso fare una ricerca quasi istantanea di ciò che mi interessa, invece di dover scartabellare indice e abstract.

Ovviamente, però, il fatto personale non fa testo e pertanto chi volesse continuare a ricevere la rivista in formato cartaceo non dovrà fare nulla, e noi continueremo a spedirgliela.

Ma non è finita qui. Abbiamo infatti anche altre idee in cantiere. Per esempio, apriremo il sito della rivista su Internet, cosa che aiuterebbe la sua diffusione anche fuori dal ristretto ambito nazionale. Probabilmente non molti lettori immaginano quanto sia seguita la rivista in diverse Nazioni africane (gran parte di quelle della fascia sub-sahariana, grazie ai begli articoli di Paolo Angeletti) e quanto sia difficile far arrivare sin laggiù anche solo poche copie. Come i lettori potranno constatare, in questo numero l'articolo di Angeletti e Ravera è redatto in due lingue, in modo tale che sia leggibile anche oltre confine. Avendo una consolidata versione on line, nulla vieterebbe di avere versioni dell'articolo anche in una o più lingue straniere, senza il "pugno nell'occhio" della doppia versione sulla stessa facciata.

Chi ci segue più da vicino potrebbe obiettare che in realtà la rivista è già on line, sia sul website della Jaka che su quello della SIGLA. Tuttavia, noi pensiamo che relativamente pochi lettori utilizzino questo metodi di lettura della rivista, non fosse altro perché il percorso di accesso risulta relativamente tortuoso e poco intuitivo. Se, digitando sui motori di ricerca "Oftalmologia Domani", il lettore venisse condotto direttamente alle pagine della rivista, noi pensiamo che questo modo di accesso sarebbe molto più praticato.

Per chi deciderà di imboccare questa strada, stiamo studiando un paio di sorprese

che riteniamo estremamente gradite. Ma non possiamo sbilanciarci più che tanto se prima non abbiamo il polso della situazione, anche perché l'attuazione di queste "sorprese" ha come presupposto ineludibile che almeno 2-3 mila lettori diventino utenti stabili della versione digitale. Perché è pur vero che il digitale costa meno della stampa su carta, ma non è affatto a costo zero. Né in termini monetari né, e questo è quello che potrebbe pesare di più, in termini di ore di lavoro/uomo, di attenzione e di dedizione da parte della nostra Redazione.

E adesso passiamo alla buona notizia. Molti lettori mi hanno fatto rilevare che i miei editoriali sono quasi sempre piuttosto pessimistici, per non dire catastrofistici. Vero, ma non è colpa mia. Ditemi voi quante buone e quante cattive notizie ricevete nel corso di un anno, ovviamente rimanendo solo nell'ambito lavorativo. Provate a mettere su una lavagna da un lato quelle buone, dall'altro quelle cattive, e vedrete se non ci ho preso.

Quale è la buona notizia? Che il Tribunale di Milano ha stabilito che, in caso di denuncia per malpractice, l'onere di provare la colpa del medico ricade sul paziente e che per portare il medico in tribunale ci sono non più dieci anni di tempo ma solo cinque. Tutti i giornali a maggior diffusione, Corriere in testa, hanno dato particolare rilievo a questa sentenza, che rivoluziona il sistema della responsabilità civile cambiando di 180° la rotta seguita per quasi trent'anni dai giudici italiani, Cassazione compresa.

Come è potuto avvenire questo miracolo? Grazie alla legge Balduzzi del 2012, che forse è stata un poco sottovalutata nella sua portata e che, lo dice implicitamente lo stesso Tribunale di Milano, è stata disattesa; e forse anche maliziosamente "interpretata" da parte dei collegi giudicanti in senso diverso da quello voluto dal legislatore. Il dispositivo della sentenza infatti comporta due rivoluzionarie novità, con rilevanti conseguenze sia per i pazienti che per i medici.

Succede infatti che la sentenza qualifichi la responsabilità del medico ospedaliero come «extracontrattuale da fatto illecito» (articolo 2043 del Codice Civile), e non come «contrattuale» (articolo 1128 CC) come avveniva nella precedente giurisprudenza. Sinora, il giudice individuava nel rapporto medico paziente un obbligo contrattuale, in base alla teoria del «contatto sociale» (vulgo: anche se non c'è un patto scritto, è implicito ipsa re che se accetto di prendermi cura di te tra me e te si stabilisce un "contratto", con tutte le conseguenze legali del caso). Per quanto riguarda ospedali e case di cura, si prefigurava invece un contratto obbligatorio atipico di «assistenza sanitaria», che si instaura già con la sola accettazione del malato in ospedale. Come risultato, il medico vedeva porre a suo carico l'obbligo di risarcire il danno anche quando non era in grado di provare che questo non era dipeso dal suo operato o che il danno fosse consequenza di un evento a lui non imputabile.

Recita la sentenza: «....tale inquadramento, unito all'accresciuta entità dei risarcimenti liquidati, ha indubitabilmente comportato una maggiore esposizione di tale categoria professionale al rischio di dover risarcire danni anche ingenti, con proporzionale aumento dei premi assicurativi. Ed ha involontariamente finito per contribuire all'esplosione del fenomeno della cosiddetta "medicina difensiva" come reazione al proliferare delle azioni di responsabilità promosse contro i medici».

A questo proposito ritorniamo alla citata legge Balduzzi, e più propriamente al comma 1 dell'articolo 3: il medico «che si attiene a linee guida e buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica non risponde penalmente per colpa lieve. In tali casi resta comunque fermo l'obbligo di cui all'articolo 2043 del Codice civile».

Quest'ultimo inciso era stato sinora tenuto elegantemente in non cale sia dai giudici di merito sia dalla Cassazione, e la giustificazione sottaciuta era che si era trattato o di una svista o di una cattiva formulazione dell'intento da parte del legislatore. Mentre era vero il contrario, in quanto lo spirito e la lettera del decreto Balduzzi del 2012 era proprio quello di porre un limite all'alluvione di cause contro medici, spesso intentate con il solo intento di estorcere del denaro.

Il Tribunale di Milano, andando contro a decine di precedenti pronunce, dice chiaramente di non essere «autorizzato a ritenere che il legislatore abbia ignorato il senso del richiamo alla norma cardine della responsabilità da fatto illecito». Infatti, secondo il Tribunale, siccome il legislatore «si è premurato di precisarlo in sede di conversione del decreto» ciò fa escludere che volesse dire altro, soprattutto il contrario, come un poco forzatamente è stato fatto sinora. «Compito dell'interprete non è quello di svuotare di significato la previsione normativa, bensì di attribuire alla norma il senso che può avere in base al suo tenore letterale e all'intenzione del legislatore». Tradotto in pratica per i non avvocati? L'onere della prova non è più a carico del medico, ma del paziente, che dovrà provarne la colpa; inoltre, come conseguenza a cascata, per quanto riguarda il diritto a chiedere un risarcimento del danno, la prescrizione, passa da 10 a 5 anni.

Secondo l'opinione di un autorevole corsivista del Corriere sui temi della giustizia, Luigi Ferrarella, la sentenza firmata dal giudice Patrizio Gattari (colleghi, teniamo ben in mente questo nome, dopo tanti altri che abbiamo dovuto condannare alla damnatio memoriae), non è una fuga in avanti isolata ma una presa di posizione condivisa dall'intera Prima Sezione Civile del Tribunale. Secondo il Giudice Gattari infatti non si rischia «un'apprezzabile compressione» del diritto alla salute del malato, perché la responsabilità di tipo contrattuale resta attivabile contro l'ospedale invece che contro il medico. Anzi, secondo il Tribunale di Milano, «ricondurre la responsabilità del medico nell'alveo della responsabilità da fatto illecito dovrebbe favorire l'alleanza terapeutica fra medico e paziente, senza che venga inquinata (più o meno inconsciamente) da un sottinteso e strisciante "obbligo di risultato" al quale il medico non è normativamente tenuto, spesso alla base di scelte terapeutiche difensive, pregiudizievoli per la collettività e talvolta anche per le stesse possibilità di guarigione del malato». Da quanti anni attendevamo di sentir dire in un aula di Tribunale parole come queste?

I criteri di imputabilità di medico e ospedale sono dunque distinti, ma attenzione: nel caso di condanna di entrambi, ospedale e medico restano chiamati in solido a risarcire il danno (articolo 2055) perché «unico» è «il fatto dannoso».

Ovviamente, bisognerà vedere cosa succederà in futuro, vale a dire se questo trend sarà confermato da altri giudizi di analogo contenuto e rilievo, in primis dalla Cassazione. Per ora, accontentiamoci di questo, e soprattutto plaudiamo ad un linguaggio del Giudice piano, comprensibile, che sviluppa con rigore logico un ragionamento che non avrebbe dovuto essere negletto negli anni passati. Ad onor del vero, già in diverse occasioni di Congressi SOI, sia ex cathedra che in colloqui privati, quell'illuminato giurista che è il Dr. Castiglione, Presidente del Tribunale di Bologna, aveva –in modo molto felpato, beninteso, ma chi aveva orecchie per intendere ha inteso- fatto capire che questa era la strada che avrebbe dovuto seguire la giurisprudenza. Ma quanta acqua ha dovuto passare sotto i ponti...

Sarà colpa del solito "amico" stress?

di Odile Correnti, Lorenzo Rapisarda, Antonio Marino, Antonio Rapisarda

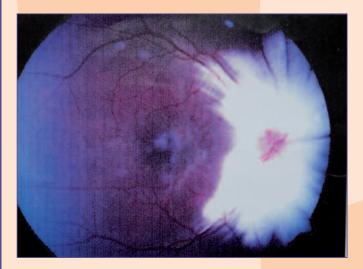
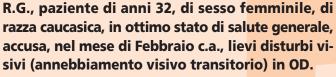


Fig. 1 - Retinografia OD



Consulta quattro diversi specialisti ma non le viene riscontrato nulla di patologico e il suo visus, secondo quanto la stessa riferisce, risulta essere 10/10. Qualche collega le dice che potrebbe trattarsi semplicemente di "stress" in una paziente ansiosa.

Nei 2 mesi successivi la giovane donna accusa episodi di amaurosi in OD associati ad episodi sincopali.

Alle spalle una storia familiare tutt'altro che semplice, per l'improvvisa tragica perdita di un fratello minore e per motivi di salute del padre, in attesa di trapianto di fegato.

Ad aprile c.a. è ricoverata c/o Struttura Ospedaliera in quanto potenziale donatrice di emifegato, sottoposta ad esami ematochimici, a elettrocardiogramma ed ecocardiografia, ad ecografia, TC e RMN addome, a consulenze specialistiche (psicologica, chirurgica) atte a valutare l'idoneità della donazione d'organo.

Per la concomitanza di tali eventi, il disturbo visivo passa in secondo piano e dunque la stessa si reca presso il PS oculistico di Struttura Ospedaliera un mese dopo, a mag-

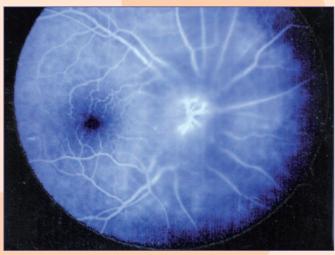


Fig. 2 - FAG OD

gio c.a., momento in cui viene predisposto il ricovero per accertamenti diagnostici.

Il visus al momento del ricovero è pari a 9/10 in OD e 10/10 in OS. Il segmento anteriore risulta nella norma. All' esame oftalmoscopico in OD si riscontrano fibre mieliniche all'emergenza della papilla (Fig. 1) e la presenza di una membrana epiretinica al polo posteriore.

seque a pag. 45 •••>

DOMANDE AI LETTORI

- Quali domande rivolgereste alla paziente?
- È possibile che all'età di 32 anni la paziente non sapesse della presenza di fibre mieliniche peripapillari in OD?
- Nelle precedenti visite oculistiche di routine e nelle visite eseguite dopo l'insorgenza del disturbo non era mai stato eseguito l'esame del fondo oculare?
- È possibile una comparsa tardiva delle notoriamente congenite fibre mieliniche?
- Possono le stesse essere responsabili di disturbi visivi?
- E perchè i disturbi visivi consistono in episodi di amaurosi?

ROMA, 19-20-21 febbraio 2015







Presidente del congresso Congresso Nazionallo

Aldo Caporossi

Consiglio Direttivo

Presidente: P. Rama Vicepresidente: M. Busin

Presidenti Onorari:

E. Balestrazzi, E. Dal Fiume,

A. Rapizzi

Segretario: S. Fruscella

Consiglieri: E. Böhm,

A. Caporossi, S. Cillino,

L. Fontana, L. Mastropasqua, A. Pocobelli, D. Ponzin,

V. Scorcia

Coordinatori:

L. Mosca

An. Balestrazzi

L. Buzzonetti

A. Pocobelli

L. Spadea

C. Tamburrelli

Sede Congressuale: Auditorium e Centro Congressi Europa

W.sitrac.it

Università Cattolica del Sacro Cuore • Policlinico Agostino Gemelli

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 **EVENTO DEL PIANO FORMATIVO PROVIDER 806:**



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

Imaging in Oftalmologia: principi di fisica e prospettive future

di Amedeo Lucente

Introduzione

L'imaging in oftalmologia ha avuto notevoli sviluppi negli ultimi vent'anni ed è sempre più presente e indispensabile nella diagnosi e follow-up delle malattie oculari. Il termine "imaging" è stato inventato qualche anno fa negli Stati Uniti per definire al meglio l'evoluzione dei processi di produzione e riproduzione dell'immagine. Identifica l'integrazione tra tutti gli elementi, prodotti, tecnologie e servizi che portano alla realizzazione di una comunicazione visiva, e integra insieme fotografia, informatica, grafica, sviluppo, stampa. Nella varietà delle sue possibilità tecnologiche, la tomografia ottica a radiazione coerente si è imposta come la più promettente e duttile al fine della migliore risoluzione tissutale, in modalità lineare B-scan e tridimensionale 3D. Stupisce l'enorme accelerazione e straordinaria evoluzione che questa tecnologia ha avuto in pochi anni, se pensiamo alla diffusione degli OCT e alla loro capacità di fornire informazioni, indispensabili nella corrente pratica clinico-chirurgica [1]. Le tre modalità d'imaging utilizzate in oftalmologia, le fundus camere, lo SLO lo Scanning Laser Ophthalomoscope e gli OCT, hanno avuto tempi e differenti modalità di sviluppo e diffusione. L'utilizzo e l'implementazione nei device delle Ottiche Adattive AO hanno reso possibile visualizzare dettagli morfologici sempre più vicini alle dimensioni cellulari, e intuire relazioni tra struttura e funzione. Quest'articolo cercherà di tracciare i possibili sviluppi dell'imaging in oftalmologia, accennando ai principi base di ottica fisica, necessari per una piena e più completa loro comprensione.

Fotografia e SLO

La fotografia con fundus camera ha oltre un secolo di vita. L. Howe ne dà una descrizione completa in occasione della riunione della Società Transamericana nel 1887 con il suo articolo "Photographs of the interior of the eye", anche se S. Duke-Elder riferisce che "The first co-

	HISTORY OF IMAGING:			
	A FLOOD OF INNOVATION			
	A 1 2005 OF HILLOVATION			
1851	Hermann von Helmholtz. (direct ophthalmoscope)			
1871	Adolf von Bäyer. (Nobel Prize in chemistry 1905,			
.07.	synthesized fluorescein dye)			
1887	L. Howe "Photographs of the interior of the eye".			
	Trans. Amer. Ophth. Soc. 1887			
1915 Francis A. Welch and William Noah Allyn.				
(World's first hand-held direct illuminating				
	ophthalmoscope)			
1925/1932	Carl Zeiss by J.W. Nordenson. (Modern			
	ophthalmoscopy and photography)			
1930	Stroboscopic flash by Harold Edgerton.			
	"The man who stopped time"			
1957	Confocal microscopy by Marvin Minsk.			
	(Father of artificial intelligence)			
1961	Fluorescein angiography (FA) by Harold Novotny			
	and David Alvis			
1975	The digital camera Kodak Laboratories			
	by Steven Sasson			
1979	Scanning Laser Ophthalmoscopy SLO			
	by Robert H. Webb			
1987	Digital photography integrated into a fundus			
	camera by Topcon			
1991	Optical Coherence Tomography OCT			
	by D. Huang, J. G. Fujimoto et al			
1992	First angiographer using cSLO (HRA Classic)			
	by Heidelberg Engineering			

loured printed illustration of the fundus of the eye which appeared in the thesis of Adrian Christopher Van Trigh (1825-64), Dissertatio Ophthalmologica Inauguralis de Speculo Oculi in 1853... "[2,3]. La prima fundus camera fu realizzata da Carl Zeiss e J.W. Nordensen nel 1926 con un'apertura angolare di 20°, aumentati dopo alcuni

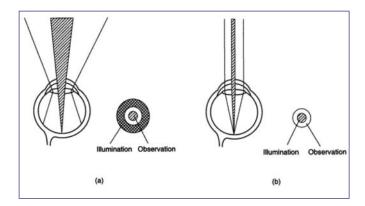


Fig. 1 - Differenza del percorso ottico nella fotografia da flash e SLO

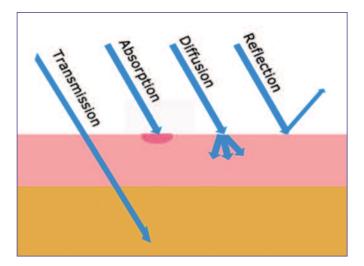


Fig. 3 - Possibili effetti dell'interazione luce/tessuto (Diffusione = Dispersione = Scattering = Sparpagliamento)

anni a 30°, standard angolare nella retinografia per decenni [4]. Il problema principale che la fotografia del fondo dovette superare era la difficile illuminazione, attraverso l'apertura pupillare, della cupola posteriore del bulbo, fino agli anni Trenta non ottenibile in modo soddisfacente. La via percorsa attraverso l'apertura pupillare è naturalmente la stessa in entrata e uscita, problema tecnico non secondario ancor ai nostri tempi. I primi tentativi di illuminare il fondo oculare con un bruciatore Bunsen furono così dolorosi, riferisce Lucien Howe, che si dovette ricorrere alla somministrazione di cocaina ai pazienti: "The heat was so intense that we had to use topical cocaine to keep the patient from twisting in pain". Da allora la fotografia ha avuto notevoli miglioramenti, da tempo di comune e diffuso utilizzo nella pratica clinica oftalmologica[5]. La tradizionale oftalmoscopia utilizza la parte periferica più ampia dell'area pupillare come via d'entrata della luce; la parte centrale, più piccola, serve da ricezione, con una qualità finale d'imaging 16 volte diminuita [6]. Lo SLO, inizialmente

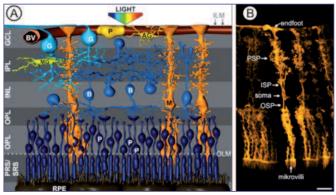


Fig. 2 - Immagine schematica della retina con in evidenza le cellule del Muller (www-huge.uni-resensburg.de)

descritto nel 1980 da Robert H. Webb, utilizza una sorgente laser al posto del flash e, beneficiando dei *"confocal pinhole"* lungo il percorso ottico, migliora, e di molto, la risoluzione finale [7→11].

La rimozione delle interferenze provenienti dai piani adiacenti a quello dove si è focalizzati, agevolata dall'uso dei *pinhole*, impedisce alla luce proveniente dalle zone fuori fuoco di raggiungere il fotomoltiplicatore che trasforma l'intensità luminosa in un segnale elettrico d'intensità proporzionale. Nel sistema SLO l'illuminazione e l'osservazione nel percorso dell'area pupillare sono invertite rispetto alla fotografia. Il fascio laser utilizza la parte centrale dell'area pupillare; la rimanente area periferica è percorsa dalla luce riflessa dalla retina, con migliore risoluzione delle immagini, minore intensità di luce immessa nell'occhio, maggiore sicurezza e tolleranza retinica finale (Fig. 1).

Principi di fisica degli OCT

Tra i device utilizzati nell'indagine strutturale dei tessuti biologici gli OCT si pongono, per potere risolutivo, tra gli ultrasuoni e la microscopia. Il rilievo del segnale luminoso, per la velocità della luce (nel vuoto-3x108m/s=300.000 Km/s), permette migliori risoluzioni rispetto al suono ma, contemporaneamente, pone difficoltà nel trovare detector idonei a rilevare e misurare il ritardo delle onde riflesse dai tessuti. L'interferometria a bassa coerenza risolve in modo efficace queste problematiche. La risoluzione temporale di uno strumento T misura il ritardo delle onde luminose di ritorno dal tessuto indagato. Dipende dalla distanza del loro percorso Δz e dalla velocità di propagazione della luce nel tessuto C; vale perciò la relazione $T = \Delta z/c$. Per valori di Δz -5μm, nota la velocità della luce nel vuoto, si avranno risoluzioni temporali T-15 femtosecondi. Per rilevare adeguatamente segnali tanto rapidi è necessario ricorrere all'interferometria. La luce che attraversa un mezzo ri-

duce la propria velocità rispetto al vuoto per l'indice di rifrazione del mezzo attraversato: v=c/n dove v=velocità della luce nel mezzo, c=velocità della luce, n=indice di rifrazione. L'indice di rifrazione n è, perciò, un rapporto tra due velocità, quella nota della luce c assoluta, non disturbata, e quella che ha nel mezzo v, per cui è anche vero n=c/v. L'indice di rifrazione rappresenta, in definitiva, un valore indiretto, una grandezza adimensionale, la variazione della velocità della luce nell'attraversare mezzi differenti, testimoniata e confermata dal cambio/ritardo del percorso luminoso (Fig. 2). Un raggio di luce è composto di campi elettrici e magnetici che oscillano nel tempo e nello spazio, ed è caratterizzato da un'ampiezza e da una lunghezza d'onda. Le teorie sulla natura della luce, risalenti al XVII secolo, sostenute da Isaac Newton e Christian Huygens, hanno visto contrapposto il dualismo onda/particella, la luce come entità corpuscolare oppure ondulatoria, teorie infine entrambe confermate. Quando due raggi luminosi s'incontrano, i due campi elettromagnetici interagiscono, con fenomeni d'interferenza. La radiazione che emerge da una sorgente luminosa naturale o da una comune lampadina ad incandescenza è formata da emissioni indipendenti di fotoni, con un fronte d'onda aleatorio, non regolare, con creste e valli che tendono a sottrarsi o sommarsi in modo indipendente dal tempo e dallo spazio.

Questa radiazione è definita non coerente o incoerente. La luce coerente (o in coerenza di fase) è, invece, dipendente dal tempo e dallo spazio, non variabile, con creste e valli equispaziate, della stessa ampiezza, come avviene con la luce laser, che ha coerenza pressoché monocromatica, è unidirezionale, caratteristiche fisiche proprie di coerenza spaziale o collimazione. Il numero delle creste e valli nell'unità di tempo individua la frequenza dell'onda luminosa. Solo con luce coerente si può avere interferenza e sono possibili misurazioni tomografiche. Nella realtà si hanno treni d'onda con frequenze non omogenee, quasi mono-cromatiche, in cui l'onda, che caratterizza meglio lo spettro e offre il maggior contributo è quella considerata, l'onda dominante o di riferimento.

Più stretto è lo spettro, tanto più la banda caratterizzante l'onda principale si avvicina alla monocromaticità e minore è la larghezza di banda Δf dell'onda coerente. Altri parametri da considerare sono il tempo e la lunghezza di coerenza. Il tempo di coerenza Δt è l'intervallo temporale in cui l'onda resta perfettamente sinusoidale, oscillando in modo costante e prevedibile, in rapporto inverso con la larghezza di banda Δf , per cui $\Delta t = 1/\Delta f$. La lunghezza di coerenza Δt è, invece, il prodotto tra il tempo di coerenza Δt e la velocità della luce c, per cui $\Delta t = c$ Δt . Se è vero che $\Delta t = 1/\Delta f$, è anche vera la relazione

 $\Delta z = c/\Delta f$, per sostituzione dei termini: la lunghezza di coerenza Δz e la larghezza di banda Δf dell'onda sono, perciò, tra loro inversamente proporzionali. Un'onda monocromatica, per definizione, è perfettamente sinusoidale, con lunghezza di coerenza infinita ∞. La sorgente di luce che più si avvicina a queste caratteristiche fisiche è, come riferito, quella laser, con lunghezza di coerenza di alcune decine di chilometri. Gli OCT utilizzano luce a fronte d'onda coerente, possibilmente monocromatica, ristretta nella larghezza di banda, dove l'elemento rilevatore dei tempi di percorrenza della luce è l'interferometro di Mach-Zehnder o, più comunemente, l'interferometro di Michelson. Tramite l'interferometro il campo d'onda proveniente dalla sorgente luminosa, un LED Superluminescente (SLD) per gli SD-OCT, è suddiviso in un ramo di riferimento fisso e noto, rappresentato da uno specchio semiriflettente, e in un ramo proveniente dal campione del tessuto da esaminare.

I segnali ricombinati producono un'interferenza, registrata da un fotorivelatore e, infine, sono processati e algoritmicamente rielaborati. Il segnale riflesso o retrodiffuso dal tessuto *E sig* e quello riflesso dallo specchio di riferimento E ref sono uniti nel segnale totale d'uscita E out: E out = E sig + E ref. Anche se il segnale di ritorno dal tessuto è scarso, l'unione con E ref, di riferimento e noto, rende quasi sempre possibile un'immagine tomografica, misura indiretta del cammino e della profondità percorsa. La coerenza ottica non deve essere a coerenza elevata, per le minori capacità di intercettare ed evidenziare le differenti caratteristiche strutturali dei tessuti oculari, così sottili, trasparenti e intimamente addensati in pochi micron. E' opportuno che la sorgente sia luce a bassa coerenza. Un'interferenza è utile quando la differenza di ritardo temporale tra l'eco retrodiffuso dal tessuto e quello di riferimento è minore del tempo di coerenza della sorgente di luce utilizzata, con un errore introdotto che non va oltre la lunghezza di coerenza stessa [12,13]. E' noto che l'interazione luce-materia avviene con fenomeni di trasmissione, assorbimento, diffusione e scattering.

Questi fenomeni rendono inevitabilmente limitato il range di penetrazione nei tessuti da indagare e le capacità di risoluzione (Fig. 3). Come si vede nella Figura 4, nei tessuti biologici ricchi di acqua si hanno poche finestre ottiche di miglior utilizzo, con scarso assorbimento della luce. La lunghezza d'onda centrata intorno ai 840 nm, largamente utilizzata dagli SD-OCT, mostra, infatti, nel grafico il minore assorbimento da parte dei tessuti. Recentemente è utilizzata dai nuovi SS-OCT nell'indagine in corioretina la lunghezza di 1050 nm per minor assorbimento e scattering, e di 1310 nm nell'indagine

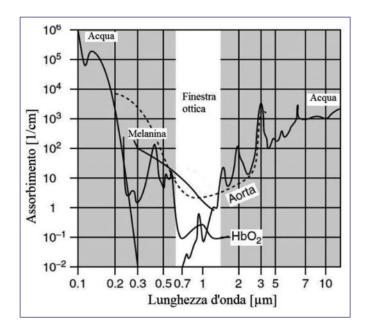


Fig. 4 - Finestra Ottica di migliore utilizzo delle lunghezze d'onda (600nm e 1500nm)

sul segmento anteriore, per la massima profondità di campo, quasi ad insidiare il range d'azione degli ultrasuoni, che continuano a restare ugualmente utili e, spesso indispensabili, nonostante l'avvento degli SS-OCT [12,13] (Fig. 4, Fig. 5).

Risoluzione degli OCT

Il segnale catturato dal fotorilevatore degli OCT permette informazioni strutturali evidenziate come gradienti di riflettività lungo l'asse Z più o meno "scuri" nel campo dei grigi, visionabili anche in falsi colori, non preferibili nella fine diagnosi tomografica con un grafico finale A-Scan. Con differenti posizioni lungo l'asse trasversale X si ottengono sezioni trasversali B-Scan, modalità d'imaging che ha reso familiare e universalmente riconoscibile le scansioni retiniche OCT. L'interazione luce-materia avviene, come riferito, tramite fenomeni di scattering, diffusione della luce in direzioni aleatorie, maggiore alle piccole lunghezze d'onda, e di assorbimento, maggiore al crescere della lunghezza d'onda, con attenuazione della potenza incidente in funzione della profondità. La risoluzione spaziale in generale è la capacità di distinguere come separati due oggetti vicini nello spazio. Comprende la risoluzione assiale e laterale. La risoluzione assiale (longitudinale o azimutale) si misura lungo la direzione del fascio della luce coerente. Evidenzia la capacità di distinguere due punti come singoli lungo la direzione longitudinale Z del campione. La risoluzione laterale o trasversale, invece, si misura perpendicolarmente all'asse Z e alla luce incidente, e discrimina due punti come singoli sull'asse XY. Il Potere di Risoluzione laterale è descritto in ottica fisica dal-

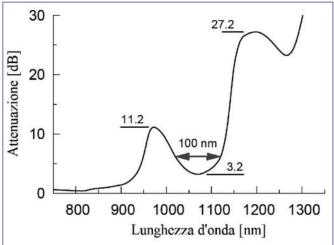


Fig. 5 - Finestre ottiche d'utilizzo dagli OCT

l'equazione di Abbe (Ernst Karl Abbe, 1840-1905): d= 0.5 λ / AN, dove λ =lunghezza d'onda della luce utilizzata, AN=Apertura Numerica

L'occhio umano ha un potere di risoluzione di 0,1 mm (100 μm), un buon microscopio ottico di 0,2 μm (1 μm = 0,001 mm), un microscopio elettronico di 0,1 nm (1nm=0,001 μ m) [14 \rightarrow 18]. Sarebbe meglio distinguere il termine generico limite di risoluzione, distanza minima per cui due punti sono distinti come separati, dal potere di risoluzione, di pertinenza strumentale, che indica la capacità di un sistema ottico di vedere due punti vicini come distinti, in microscopia ottica dipendente dall'apertura numerica AN degli obiettivi. Tale distinzione in pratica viene confusa, comunque non è essenziale. Gli ultrasuoni sono la pietra di paragone per comprendere meglio gli OCT. Hanno una risoluzione che dipende dalla frequenza dell'onda sonora utilizzata, solitamente 10MHz, con risoluzioni intorno a 150 µm. A queste frequenze la profondità d'indagine arriva a circa 10 cm. Frequenze superiori, ~100 MHz, consentono risoluzioni intorno ai 15/20 µm e profondità limitate a pochi millimetri. Più alte sono le frequenze, maggiore è l'attenuazione, il "taglio" del fascio di onde sonore nel percorso dei tessuti indagati, e minore è la penetrazione nel tessuto, anche se con più alte risolu-

La capacità d'informazioni in profondità, Imaging Depth, e la capacità di risoluzione con gli ultrasuoni, si comportano perciò in modo inverso: a basse frequenze aumenta la profondità di campo e diminuisce la risoluzione; ad alte frequenze, le risoluzioni aumentano solo a piccole profondità. La microscopia ottica e quella confocale permettono alte risoluzioni ~1 μm, limitate dalla diffrazione della luce. Com'è noto possono avvalersi di colorazioni per aumentare il contrasto nel tessuto,

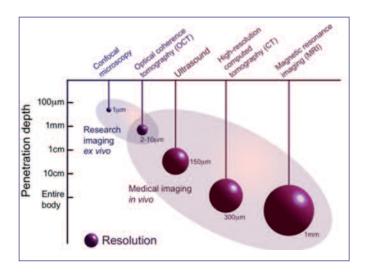
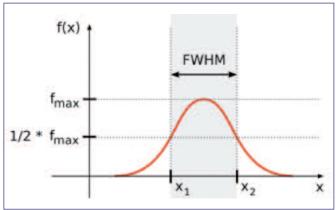


Fig. 6 - Differenze in Risoluzione e Penetrazione tra diversi device

anche se l'osservazione diventa meno "naturale". Gli OCT più moderni consentono una risoluzione assiale di 1-15 µm, 10/100 volte superiore agli ultrasuoni con sonde di 10 MHz, e una visione dell'architettura strutturale dei tessuti in vivo, consentendo una valutazione funzionale indiretta dei tessuti indagati. I device OCT non sono un'esclusiva dell'oftalmologia; possono essere integrati ed interfacciati, infatti, in cateteri, endoscopi e laparoscopi, utilizzabili in campo oncologico, cardiovascolare, muscolo-scheletrico, odontoiatrico, con un'immagine pseudo-istologica dei tessuti da studiare, e una profondità d'indagine Imaging Depth ~ 2mm, per i limiti dello scattering, della diffusione e assorbimento dei tessuti (Fig.6).

A differenza della microscopia confocale, gli OCT ottengono alte risoluzioni assiali indipendentemente dalla messa a fuoco; inoltre la risoluzione assiale e trasversale sono tra loro indipendenti.

La risoluzione assiale dipende essenzialmente dalla lunghezza d'onda della luce coerente utilizzata. E' il parametro più importante di un sistema tomografico. Tecnicamente è definita come la FWHM (Full Width Half Maximum) della Point Spread Function (PSF), individuabile matematicamente dalla Trasformata di Fourier dello spettro in potenza della sorgente che, per ampi spettri, corrisponde circa alla lunghezza della luce coerente utilizzata [12,13] (Fig. 7a, 7b). Riportando le definizioni da Wikipedia "La Full Width at Half Maximum (o FWHM, "larghezza a metà altezza") è un'espressione della larghezza di una funzione, data dalla differenza fra i valori assunti dalla variabile indipendente quando la variabile dipendente è pari a metà del suo valore massimo, mentre, data una sorgente puntiforme (di luce, onde radio, ultrasuoni o qualunque altro mezzo per la generazione di un'immagine), la PSF



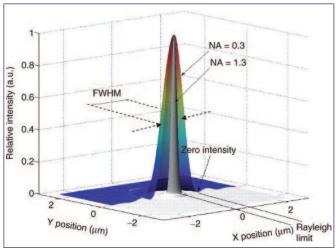


Fig. 7a e 7b - FWHM, Full Width at Half Maximum, è un'espressione della larghezza di una funzione, data dalla differenza fra i valori assunti dalla variabile indipendente quando la variabile dipendente è pari a metà del suo valore massimo; data una sorgente puntiforme (di luce, onde radio, ultrasuoni o qualunque altro mezzo per la generazione di un'immagine), la PSF, Point Spread Function, è il modo in cui essa è vista dal sistema di acquisizione (Wikipedia)

è il modo in cui essa è vista dal sistema di acquisizione". In pratica la risoluzione assiale indica la possibilità di separare due punti lungo la direzione longitudinale z del campione (Fig. 8).

La formula della risoluzione assiale, Δz , oltre ad una frazione fissa costante, mostra il rapporto tra il quadrato della lunghezza d'onda λ utilizzata e il prodotto tra l'ampiezza della banda $\Delta\lambda$ e l'indice di rifrazione n del mezzo considerato.

$$\Delta z = \frac{2 \ln (2)}{\pi} \frac{\lambda_0^2}{n \Delta \lambda}$$

L'utilizzo di sorgenti a spettro più ampio consente, di conseguenza, migliori risoluzioni assiali, minore scattering, che diminuisce con lunghezze d'onda maggiori.

Un invalicabile limite è l'assorbimento di energia da parte dei tessuti, che aumenta con l'aumento della lunghezza d'onda. Come si evince, se si migliora un parametro peggiora un altro, e viceversa. Esistono, inoltre, due modi per misurare la risoluzione assiale: ottico e digitale. Il primo modo è legato alle prestazioni del sistema delle lenti utilizzate ed ha proprietà matematiche ordinarie; il secondo dipende dal tipo di ricostruzione digitale delle diverse scansioni effettuate, sovrapposte e rielaborate, è una misura dei pixel di risoluzione del sistema, in definitiva una misura informatica. In prima approssimazione si può assumere che *la risoluzione digitale numericamente è la metà di quell'ottica*.

La risoluzione trasversale è legata, come nella microscopia ottica, alla geometria di focalizzazione del fascio

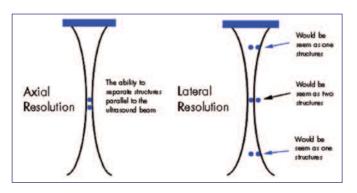


Fig. 8 - Risoluzione assiale e laterale

luminoso sul campione. In buona sostanza corrisponde al *piano di cintura, Beam Waist,* visibile nella Figura 9, in pratica alla minima distanza con cui si possono distinguere due punti giacenti sullo stesso piano trasversale XY, in dipendenza dell'apertura numerica AN utilizzata (Fig. 9). Nella microscopia ottica la risoluzione trasversale e di profondità sono in relazione con la messa a fuoco trasversale dello spot. Come si vede, l'aumento di AN determina una migliore risoluzione trasversale, la diminuzione dell'area dello spot focale e una minore profondità di campo depth of field indicata con b nella stessa figura. Si nota ancora che non si può incrementare ogni parametro: se si migliora la risoluzione trasversale, si penalizza la Depth Resolution e viceversa.

Questo limite vale anche per la tomografia. Si usano, infatti, basse aperture numeriche per consentire buone Imaging Depth e risoluzioni assiali adeguate, con limitate risoluzioni trasverse, vero limite della metodica tomografica. Si preferisce una risoluzione trasversale sopra 10 µm per avere una profondità di fuoco di 2 mm e coprire tutto lo spessore della corioretina. Per superare questo limite è necessario utilizzare il focus dinamico, le AO, gli SS-OCT, gli OCT multifocali (multibeam o multichannel) e, uscendo dai limiti dell'ottica gaussiana, le ottiche axiconiche.

Le caratteristiche essenziali, che è utile conoscere nella fisica degli OCT sono:

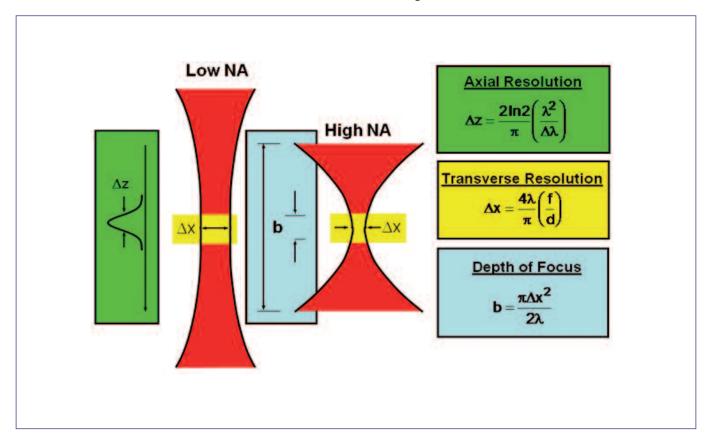


Fig. 9 - Schema riassuntivo della risoluzione assiale, trasversale e di profondità (Università di Vienna)

- il Roll-off di performance;
- la Sensibilità;
- la Velocità d'acquisizione o d'imaging;
- il Range dinamico.
- Il Roll-off di performance determina la riduzione della potenza del segnale OCT con l'aumentare della profondità del tessuto esaminato. Un buon sistema OCT dovrebbe avere valori di Roll-off (attenuazione) non superiori a ~ 20dB per una profondità di 2 mm.
- La Sensibilità è definita come il rapporto tra la potenza del segnale generato da uno specchio perfettamente riflettente e quella generata dalla minima riflettività del tessuto, e dipende principalmente dall'efficienza del sistema di rivelazione e dalle sorgenti di rumore presenti nel sistema. E' rappresentata dal rapporto segnale/rumore SNR. Tipici valori dell'SNR degli OCT attuali sono 90/100dB; ciò significa che il sistema è sensibile ad un segnale con intensità riflessa o retrodiffusa fino a ~95dB.
- La Velocità d'imaging o di acquisizione è il tempo impiegato dal sistema a ricavare un profilo A-Scan/sec in profondità nel tessuto (A-scan rate). Può essere definita, oltre che con il numero di scansioni al secondo (A-scan), con il numero di frame al secondo (B-scan) o il numero di voxel al secondo (3D). Questi valori si usano secondo la specifica situazione, il protocollo di scansione e setup dell'imaging. Per i sistemi SS-OCT la velocità d'imaging è data dalla rapidità di ripetizione dello spazzolamento, mentre per SD-OCT dalla velocità con cui il dispositivo di rivelazione CCD (Charge-Coupled Device) acquisisce i dati. La velocità è importante per ridurre gli artefatti di movimento del paziente e per utilizzare maggiori potenze, senza danni ai tessuti, nei limiti di sicurezza imposti da organismi internazionali, come l'American National Standards Institute (ANSI).
- Il *Range dinamico* è un rapporto di potenza del segnale, tra la più forte e la più debole riflessione Ascan che può essere misurata. Le immagini OCT hanno solitamente un range dinamico di ~35dB, così un sistema OCT per essere soddisfacente deve fornire almeno 40-50dB.

Prospettive future

I sistemi per ottenere immagini in vivo con i sistemi OCT sono stati sviluppati dal gruppo di Fujimoto a Cambridge al MIT, Massachusetts Institute of Technologies negli anni Novanta. Essenzialmente le possibilità

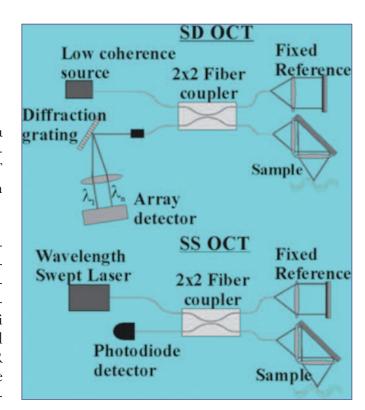


Fig. 10 - Schemi tecnologici tra SD-OCT e SS-OCT

d'acquisizione sono nel dominio del tempo (Time Domain) e della frequenza Fourier (Spectral Domain). La modalità Time Domain TD utilizza una sorgente luminosa ad ampio spettro, un'interferenza a bassa coerenza (low-coherence interference), un riferimento mobile. Con la modalità Fourier Domain SD o HD l'informazione viene ricavata dallo spettro del segnale di interferenza e il riferimento ha una posizione fissa. Questa seconda e attuale modalità d'acquisizione si suddivide a sua volta, in Spectral Domain OCT SD-OCT, in cui la sorgente utilizzata è ancora a banda larga, e Swept Source OCT SS-OCT, in cui la sorgente è un laser, a banda molto stretta, la cui lunghezza d'onda di lavoro viene variata linearmente in un intervallo predefinito. La modalità SS-OCT cerca di unire la sensibilità raggiunta dai SD-OCT alla semplicità hardware dei TD-OCT (Fig. 10).

Infatti, mentre in SD-OCT la ricezione del segnale è affidata ad un array di sensori CCD e ad uno spettrometro, seguita da elaborazioni numeriche, negli SS-OCT avviene tramite un singolo fotorivelatore, trasferendo la complessità del sistema alla sorgente laser che deve spazzolare un ampio intervallo di frequenze. Gli SS-OCT, con l'utilizzo di una sorgente a banda molto stretta e veloce come il laser sono, d'altra parte, poco soggetti alla dispersione ottica. Altri vantaggi degli SS-OCT consistono nella possibilità di impiegare intervalli di lunghezza d'onda di 1000-1300nm. Queste lunghezze permettono di visualizzazione ad alta risoluzione

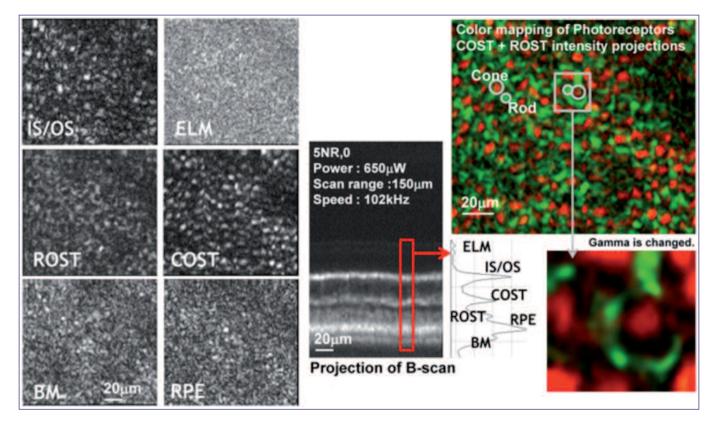


Fig. 11 - Immagine sezionale degli strati retinici con AO-OCT. ELM – external limiting membrane; IS/OS – photoreceptors inner/outer segment junction, COST – cone outer segments tips; ROST rod outer segments tips, RPE – retinal pigment epithelium, BM – Bruch's membrane (Sang-Hyuck Lee, John S. Werner, and Robert J. Zawadzki, 2013)

strutture in maggiore profondità. Inoltre, la linea di scansione OCT è invisibile al paziente che vede solo la mira di fissazione interna, senza la luce che spazzola la retina, possibile elemento di disturbo.

I device SS-OCT migliorano ulteriormente la velocità di scansione, fino a 80.000/100.000 A-scan/sec, con la possibilità di acquisire una B-scan in 0,01 sec invece di 0,02/sec, ed immagini 3D in 0.9 sec contro 1.9 sec degli SD-OCT. Altro vantaggio degli SS-OCT è che, non usando per la rivelazione del tessuto un array CCD, non si ha il drop-off del segnale all'aumentare della profondità di scansione, essendo svincolati della dimensione finita dei pixel del CCD. Per completare il quadro, nei sistemi SS-OCT la riduzione del segnale all'aumentare della profondità d'indagine è molto meno evidente, per utilizzo di una sorgente luminosa laser a banda stretta, vero motivo della migliore Depth Resolution rispetto agli SD-OCT, anche con utilizzo della modalità EDI (Tab. 1).

Riassumendo i vantaggi degli SS-OCT rispetto agli SD-OCT sono:

- Velocità 5-10 volte maggiore;
- Roll-off di performance quasi assente;
- Miglior rapporto segnale/rumore SNR;

- Larga area di scansione in retina;
- Alta qualità in megapixel;
- Maggiore Depth Resolution.

Le ottiche adattive

Nel 1997 le Ottiche Adattive AO furono impiegate nell'occhio da Liang et al. utilizzando un sensore a fronte d'onda Hartmann-Shack e uno specchio deformabile per correggere ed ottenere immagini con una risoluzione migliore [19]. E' stato così possibile vedere i singoli coni per la prima volta in vivo. La possibilità di assemblare un AO-OCT è stata riportata nel 2003 da Miller e al. al fine di migliorare la risoluzione trasversale [20]. La risoluzione trasversale, com'è stato riferito, è limitata a ~15/20 μm, con difficile visualizzazione delle singole strutture cellulari. Un metodo per migliorare la risoluzione trasversale è aumentare l'apertura numerica AN, con aumento del diametro del fascio OCT e diminuzione dello spot sulla retina. Tuttavia, la risoluzione è limitata dalla diffrazione e dalle aberrazioni oculari che aumentano maggiormente nella dilatazione pupillare, specialmente sopra 6 mm. La possibilità di avere un device OCT con AO rende meno influenti le aberrazioni, migliorando la risoluzione trasversale. Un primo device AO-OCT a risoluzione assiale ultraveloce è stato intro-

	SS-OCT	SD-OCT
Light source	Swept laser	SLD
Center wavelength	1,050 nm	840 nm
A-scan rate	100,000 Hz	50,000 Hz
Resolution (x)	20 um	20 um
Resolution (z)	8 um	6 um
B-scan measurement time	1.0 sec (96x)	1.0 sec (50x)
Imaging depth	2.6 mm	2.3 mm

Tab. 1 - Differenze d'utilizzo/Performance tra OCT Swept Source e Spectral Domain (da Topcon)

dotto nel 2004, aumentando la risoluzione trasversale che scende da 15 a 10µm nella retina [21] (Fig.11). Anche utilizzando le AO, se si migliora la risoluzione trasversale, diminuisce la profondità di fuoco, con impossibilità di visualizzare tutti gli strati retinici contemporaneamente. Con le AO, inoltre, il campo visivo si restringe approssimativamente da 1 a 3 gradi d'angolo. In pratica, acquisita l'immagine, si seleziona il campo di ricerca attivando le AO nel device, il campo si restringe e la risoluzione diventa a livello cellulare, per quella particolare area selezionata. Un migliore dettaglio ma limitato a piccole aree retiniche selezionate.

Ultimate Goal e considerazioni finali

Riscoprire alcuni principi di ottica fisica ci permette di comprendere meglio la rivoluzione tecnologica del mondo dell'imaging in oftalmologia. La fotografia retinica, come la tomografia, può usufruire delle ottiche AO. Esistono device già in commercio che implementano le AO allo SLO nelle fundus camera, con risoluzioni nel tessuto di 1-3µm e visione cellulare degli strati retinici (Immagine Eyes rtx1). Un modo alternativo per migliorare le risoluzioni specialmente trasversali dei device e, in particolar modo negli OCT, è quello di ricor-

rere all'aiuto di algoritmi. Il SSDA, Split-Spectrum Amplitude Decorrelation, permette la visione della circolazione corio-retinica senza mezzo di contrasto, e promette di ridurre il numero delle fluoroangiografie circa del 90%. Messo a punto dall'Optovue è possibile averlo nell'ultimo modello di questa casa, SD-OCT Avanti. Altro algoritmo molto utile è il Combo Report che integra CV e OCT, consentendo il rapporto struttura/funzione nel glaucoma (Zeiss). Insieme alle indagini segmentate tomografiche GCL (Ganglion Cell Layer) per lo spessore dello strato ganglionare in macula, i Combo Report si stanno dimostrando sempre più indispensabili nella diagnosi e follow-up del glaucoma [22]. Il recentissimo algoritmo MISAM, Multifocal Interferometric Synthetic Aperture Microscopy, promette di migliorare insieme risoluzione trasversale e Depth Resolution e, anche se non ancora applicato sui device, di superare i limiti delle ottiche gaussiane [23]. L'uso di lenti axiconiche, infine, ci fa entrare definitivamente nell'ottica del Bessel Beam, frontiera inesplorata e, per tanti versi, sconosciuta alla stragrande maggioranza di noi oculisti. Studi già esistenti e recenti sviluppi ancora imprevedibili, fanno intravedere le performance di queste ottiche in associazione a SD-OCT multifocali, con risultati da verificare e testare ancora compiutamente [24,25]. A tanta nuova tecnologia, che può disorientare, deve corrispondere sempre più un crescente background culturale e un acume medico-clinico raffinato, costruito nel tempo con lo studio e l'esperienza, senza trascurare il rapporto umano con il paziente, spesso in secondo piano e poco curato. Il ricordo della massima di Edward Livingston Trudeau, che ha dedicato tutta la sua vita alla cura della tubercolosi, ci deve aiutare a non disperdere la nostra umanità di medici, il contatto empatico e la qualità del rapporto con il paziente, specialmente nelle patologie croniche: "Il medico deve curare a volte, alleviare spesso, confortare sempre".

BIBLIOGRAFIA & SITIGRAFIA

- D Huang, EA Swanson, CP Lin, JS Schuman, WG Stinson, W Chang, MR Hee, T Flotte, K Gregory, Carmen A. Puliafito, James G. Fujimoto. Optical Coherence Tomography. Science 22 November 1991: Vol. 254 no. 5035 pp. 1178-1181, DOI: 10.1126/science. 1957169.
- L. Howe. "Photographs of the interior of the eye". Trans. Amer. Ophth. Soc. 23:568-571. 1887.
- Duke-Elder S. 1961. System of Ophthalmology Volume II, St. Louis: CV Mosby pg 2-3.
- Ciardella A, Brown D. Wide field imaging. In: Agarwal A, ed. Fundus Fluorescein and Indocyanine Green Angiography: A Textbook and Atlas. New York: Slack Inc., 2007:79-83.
- L. A. Yannuzzi, M. D. Ober, J. S. Slakter, R. F. Spaide, Y. L. Fisher, R. W. Flower, and R. Rosen, "Ophthalmic fundus imaging: Today and beyond," Amer. J. Ophthalmol., vol. 137, no. 3, pp. 511–524, Mar. 2004.
- Plesch A. and Klingbeil U. 1989 Optical Characteristics of a Scanning Laser Ophthalmoscope. SPIE vol 1161 (Bellingham, WA: SPIE) pp 390–8.
- R. H. Webb, G. W. Hughes, and O. Pomerantzeff, "Flying spot TV ophthalmoscope," Appl. Opt., vol. 19, no. 17, pp. 2991–2997, 1980.
- 8) Webb RH, Hughes GW. Scanning laser ophthalmoscope. IEEE Trans Biomed Eng. 1981;28(7):488-492.
- R. H. Webb, G. W. Hughes, F. C. Delori. "Confocal scanning laser ophthalmoscope," Appl. Opt., vol. 26, no. 8, pp. 1492–1499, 1987.
- 10) Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, Fujimoto J.G.. Optical coherence tomography. Science. 1991 Nov 22;254(5035): 1178-81.
- 11) Drexler W. Ultrahigh resolution optical coherence tomography. Journal Biomed Optics, 9(1), 47-74, 2004
- 12) Tesi di Laurea Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione, Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria delle Telecomunicazioni, Università di Padova. Sviluppo sperimentale di un tomografo a coerenza ottica. Laureando: Matteo Bernardello, Relatore: Prof. Luca Palmieri, Padova, 7 Ottobre 2013 Anno accademico 2012/2013.
- 13) Tesi di Laurea Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione, Corso di laurea magistrale in Bioingegneria, Università di Padova. OCT per studi su Zebrafish: risultati preliminari. Laureanda: SARA TRENTIN; Relatore: Dr. ENRICO GRISAN; Correlatore: Dr. LUCA PALMIERI, 23 Aprile 2013, Anno Accademico 2012/2013.
- 14) Drexler W. Ultrahigh resolution optical coherence tomography. Journal Biomed Optics, 9(1), 47-74, 2004.
- 15) DT Miller, OP Kocaoglu, Q Wang, S Lee. Adaptive optics and the eye (super resolution OCT). Eye (2011) 25, 321–330 & 2011. Macmillan Publishers Limited All rights reserved 0950-222X/11.
- 16) www3.unisi.it/fisica/dip/dida/matinfef/ottica_geometrica

- Corrado Mencuccini, Vittorio Silvestrini. Fisica 2. Elettromagnetismo

 Corso di fisica per le facoltà scientifiche. Con esempi ed
 esercizi. Elementi di ottica.
- 18) Franco Gori. Elementi di ottica. Libreriauniversitaria.it.
- 19) Junzhong Liang, David R. Williams, and Donald T. Miller. Supernormal vision and high-resolution retinal imaging through adaptive optics. JOSA A, Vol. 14, Issue 11, pp. 2884-2892 (1997) http://dx.doi.org/10.1364/JOSAA.14.002884.
- 20) Donald T. Miller; Junle Qu; Ravi S. Jonnal; Karen E. Thorn. Coherence gating and adaptive optics in the eye. Proc. SPIE 4956, Coherence Domain Optical Methods and Optical Coherence Tomography in Biomedicine VII, 65 (July 1, 2003); doi:10.1117/12.477633.
- 21) B. Hermann, E. J. Fernández, A. Unterhuber, H. Sattmann, A. F. Fercher, W. Drexler, P. M. Prieto, and P. Artal. Adaptive-optics ultrahigh-resolution optical coherence tomography. Optics Letters, Vol. 29, Issue 18, pp. 2142-2144 (2004). http://dx.doi.org/10.1364/OL.29.002142.
- 22) A. Lucente. Glaucoma tra struttura e funzione. Oftalmologia domani N. 1 Anno 2014.
- 23) Yang Xu, Xiong Kai Benjamin Chng, Steven G. Adie, Stephen A. Boppart, P. Scott Carney. Multifocal interferometric synthetic aperture microscopy. Received 18 Apr 2014; revised 16 Jun 2014; accepted 17 Jun 2014; published 27 Jun 2014 30 June 2014 | Vol. 22, No. 13 | DOI:10.1364/OE.22.016606 | OPTICS EXPRESS 16606
- 24) J. Holmes, S. Hattersley, N. Stone, F. Bazant-Hegemark, and H. Barr, "Multi-channel Fourier domain OCT system with superior lateral resolution for biomedical applications," in "Biomedical Optics (BiOS) 2008" (International Society for Optics and Photonics, 2008), 68470.
- 25) J. Holmes, "Theory and applications of multi-beam OCT," in "1st Canterbury Workshop and School in Optical Coherence Tomography and Adaptive Optics" (International Society for Optics and Photonics, 2008), 713908.

INTERVISTA CON CRISTINA CASSAR SCALIA



Cristina Cassar Scalia è nata a Modica il 25 maggio del 1977, si è laureata in Medicina e Chirurgia a Catania nel 2002 e specializzata in Oftalmologia presso l'Università di Catania con una tesi su "Microperimetria e ipovisione".

Recentemente Sperling & Kupfer ha pubblicato un suo romanzo dal titolo "La seconda estate", che ha riscosso un notevole successo di pubblico e di critica.

Il romanzo ha tra l'altro vinto il Premio nazionale Capalbio per le opere prime. Incuriositi da questo suo duplice ruolo di medico e di scrittrice, ho voluto fare quattro chiacchiere con lei per soddisfare qualche curiosità che strada facendo mi era venuta e che probabilmente verrà anche ai nostri colleghi.

O.D. Allora, Cristina, cosa farai da grande? L'oculista o la scrittrice?

CCS. Le due cose viaggiano su binari paralleli. Non smetterò mai di fare l'oculista, ma sto già scrivendo il mio nuovo romanzo, che verrà pubblicato e che sto ambientando in Sicilia.

O.D. Come ti sei accorta di avere questo talento per la narrativa? Quando hai cominciato a scrivere "professional-mente"?

CCS. Avevo 18 anni, scrivevo già da qualche anno e stavo per conseguire la maturità classica, quando un mio racconto vinse un premio Mondadori per giovani scrittori. Credo di poter considerare quella come la mia prima vera opera narrativa, ma per arrivare alla scrittura "professionale" bisogna andare a tempi molto più recenti. Dopo anni di inattività narrativa, ho iniziato a scrivere il mio primo romanzo nel 2011. Quel romanzo oggi è in libreria e si intitola "La seconda estate".

O.D. La tua scrittura è molto fluida e piacevole, si legge con facilità e tutta di un fiato. Lo stile, invece, se mi permetti un rilievo che non è una critica, sembra piuttosto retrò, lontano le mille miglia dalla scrittura "moderna", nevrotica e fatta di periodi brevi e con poca aggettivazione (per non parlare della punteggiatura, molto spesso "creativa"). Premesso che a me piace di più il tuo modo di scrivere che lo stile "moderno", la tua è una scelta voluta e pensata, uno stile che ti sei costruita con applicazione, oppure a te viene di scrivere proprio così?

CCS. Forse a causa della mia formazione, molto classica, non mi ritrovo molto in quella che tu hai definito scrittura "moderna". Mi piace usare tutta la punteggiatura, costruire i periodi e caratterizzare meglio le parole con aggettivi e avverbi, naturalmente senza cadere troppo nel retrò. Un periodo di Sciascia poteva occupare anche un quarto di pagina, oggi questo è improponibile, tuttavia è importante cercare di mantenere uno stile che ritengo essere proprio della lingua italiana.

O.D. Sempre per restare alla stile, con questa scelta tu ti poni nel solco di una nutrita serie di scrittrici italiane del '900, partendo da Grazia Deledda, e finendo con Sveva Casati Modignani. Leggendoti, mi sono venuti in mente particolarmente alcuni romanzi di Liala, soprattutto nel suo primo periodo stilistico (quello che aveva come protagonisti aerei e piloti, tanto per intenderci). E' una scrittrice che ti ha interessato, che avevi coltivato magari negli anni dell'adolescenza, oppure questa assonanza stilistica è del tutto casuale?

CCS. Ho letto qualche romanzo di Liala nelle estati della mia adolescenza, come intermezzo a letture più impegnate. Tra "Guerra e Pace" e "Il giardino dei Finzi - Contini" ci voleva una lettura leggera, e tirare giù Liala da una vecchia libreria era alquanto facile e assolveva bene questo compito. Tuttavia non credo che abbia avuto un ruolo nella mia formazione stilistica. Ci sono altre autrici che credo abbiano inciso di più. La capostipite resta sempre la grande Jane Austen.

OCULISTI SCRITTORI - Rubrica a cura di Costantino Bianchi

O.D. Il mondo descritto nel tuo romanzo è in pratica solo quello della upper class, di buono ma non eccelso spessore culturale, apparentemente senza problemi economici e che ha come scopo principale quello di occupare il proprio tempo senza annoiarsi. Un sogno realizzato virtualmente sulla carta, il rimpianto di un tempo che fu, oppure che altro?

CCS. Ho descritto un'estate della classe borghese italiana, colta in un periodo storico, quello del boom economico, che seppur abbastanza recente non è mai stato tanto lontano. Quella borghesia è ormai in via di estinzione, ma gli anni '60 continuano a esercitare sempre un fascino tutto particolare. Io ho sempre amato molto quell'epoca, l'ho studiata e ne possiedo tutta la filmografia, dalla quale ho tratto molti spunti, primo fra tutti il protagonista maschile. Nella seconda parte, quella che si svolge negli anni '80, i protagonisti vivono invece un mondo molto meno glamour e dal ritmo più concitato.

O.D. Capri. Nel tuo romanzo non lo si può certo definire il deus ex machina del dipanarsi degli eventi, ma nemmeno una quinta inanimata. Da parte mia, ho interpretato la presenza nel libro dell'isola e della sua atmosfera come un demiurgo che, con effetto maieutico, aiuta (o forza?) i protagonisti a rivelare e realizzare la loro vera essenza. Puoi chiarirci quale è il vero ruolo che hai voluto dare all'isola nel tuo scritto, ove è sempre presente, se non addirittura incombente?

CCS. Capri è sempre stata uno dei miei luoghi del cuore. Il primo spunto per questo romanzo mi è arrivato da una villa in stato di abbandono che ho incontrato proprio sull'isola. L'ho interpretato come un segno e ho voluto conferirle un doppio ruolo: nel 1962 quello di massima esponente della "dolce vita", nel 1982 quello di "buen retiro" in cui si compie il destino di tutti i protagonisti.

O.D. Grazie Cristina, da parte di tutti i lettori di Oftalmologia Domani. Aspettiamo con interesse i frutti delle tue successive fatiche di autrice.

Titolo: La seconda estate **Autore:** Cristina Cassar Scalia **Editore:** Sperling & Kupfer **Data uscita:** 03/06/2014

Pagine: 480



Analisi dell'eziopatogenesi della miopia ad esordio giovanile

di Alessio Stefanucci

Sapienza - Università di Roma • Facoltà di Medicina e Odontoiatria

Definizione

Si definisce miopia quella condizione visiva in cui i raggi rifratti dal diottro oculare vanno a fuoco davanti la retina. Ciò equivale ad un potere ottico più forte rispetto alla lunghezza dell'occhio.

Questa condizione si realizza:

- a) quando il potere della cornea o del cristallino è superiore al normale
- b) quando il cristallino è troppo vicino alla cornea e la camera anteriore è, quindi, più bassa della norma
- c) quando il diametro antero-posteriore dell'occhio è superiore al normale (Paliaga, 1985).

Sistemi di classificazione della miopia

1) Entità clinica:

Miopia semplice

Miopia notturna

Pseudomiopia

Miopia degenerativa

Miopia indotta

2) Gradi:

Miopia bassa (<3.00 D)

Miopia media (3.00 D-6.00 D)

Miopia alta (>6.00 D)

3) Età di esordio:

Miopia congenita (presente fin alla nascita e persistente nell'infanzia)

Miopia a esordio giovanile (<20 anni di età)

Miopia insorta in età adulta (20-40 anni di età)

Miopia insorta tardivamente (>40 anni di età)

Prevalenza e incidenza

Nel mondo ci sono circa 153 milioni di persone non vedenti a causa di vizi rifrattivi non corretti, rappresentando il 49% di tutte le persone ipovedenti (Resnikoff et al., 2008).

La prevalenza della miopia varia nelle diverse parti del mondo (Rudnicka et al., 2010). In generale, la miopia è molto più diffusa nei paesi industrializzati e nelle città rispetto alle zone rurali (Nangia et al., 2010).

Il tasso di prevalenza della miopia è aumentato nel corso degli ultimi tre decenni negli Stati Uniti dal 25 al 41% (Vitale et al., 2009) e dal 70 al 90% in alcuni paesi Asiatici (Lin et al., 1999).

La miopia superiore alle sei diottrie è in aumento (Vitale et al., 2009), incrementando così patologie quali distacco di retina, glaucoma e degenerazione miopica (Mitchell et al., 1999).

La maggior parte degli studi mette in evidenza che oltre il 60% della miopia è a esordio precoce, definita anche miopia giovanile o scolastica, in quanto si verifica tra 9 e 11 anni di età con progressione nei primi anni adolescenziali (Gilmartin, 2004).

Una variabile utile nel prevedere una futura insorgenza della miopia è la presenza di un'ipermetropia di 0.75 diottrie, valutata in cicloplegia ad un'età media di 8.6 anni, dimostrando una sensibilità dell'87% e una specificità del 73% nel predire una futura miopia (Zadnik et al., 1999).

French et al. (2013) hanno valutato la prevalenza, l'incidenza e le variazioni degli errori rifrattivi in bambini australiani in età scolare ed esaminato l'impatto dell'etnia e del sesso.

Per inciso si ricorda come la prevalenza è il rapporto fra il numero di eventi patologici o sanitari rilevati in una popolazione in un definito momento (od in un breve arco temporale) e il numero degli individui della popolazione osservati nello stesso periodo e come l'incidenza misura quanti nuovi casi di una data malattia compaiono in un determinato lasso di tempo (ad esempio può essere rapportato ad un mese od un anno), il suo fine ultimo è quello di stimare la probabilità di una persona di am-

malarsi della malattia in oggetto di esame.

Lo studio "Sydney Adolescent Vascular and Eye Study", nell'ambito di un follow-up di 5 - 6 anni del "Sydney Myopia Study" ha esaminato 2.760 bambini in due coorti divise in base all'età (12 e 17 anni).

Sono stati considerati miopi coloro che avevano valori ≤ -0.50 D e ipermetropi coloro che avevano valori ≥ +2.00 D prendendo in considerazione l'equivalente sferico dell'occhio destro.

La prevalenza della miopia era aumentata nel periodo compreso fra il tempo 0 e il termine del follow-up sia per i più giovani (1.4-14.4%) che per la coorte dei più grandi (13.0-29.6%).

La prevalenza della miopia nei bambini europei caucasici risultava quasi raddoppiata fra i più grandi (4.4%) e i campioni dei bambini più giovani (8.6%), considerando entrambi i gruppi di 12 anni. I bambini con ametropie al tempo 0 avevano più probabilità di avere un cambiamento significativo della rifrazione (odds ratio: ipermetropia 3.4; miopia 6.3) rispetto ai bambini senza vizi rifrattivi.

L'incidenza annuale era del 2.2% nella coorte più giovane e del 4.1% in quella dei più grandi.

I bambini dell'Asia Orientale avevano una più alta incidenza annuale di miopia (6.9% nei più giovani, 7.3% nei più grandi) rispetto ai bambini caucasici europei (1.3% nei più giovani, 2.9% nei più grandi).

In conclusione, a Sydney, la prevalenza della miopia (14.4%, 29.6%) e la sua incidenza (2.2%, 4.1%) sono risultate basse per entrambi i gruppi di età, in confronto con altre città e nazioni. Tuttavia, nei bambini caucasici europei di 12 anni, la prevalenza significativamente più alta di miopia nel campione più giovane suggerisce un aumento della prevalenza, in linea con le tendenze internazionali.

La progressione della miopia era simile per i bambini di etnia orientale e di etnia caucasica europea, ma inferiore rispetto a quanto riportato nei bambini di etnia asiatica orientale in Asia orientale, il che suggerisce che le differenze ambientali possono avere un certo impatto sulla progressione.

Questo studio evidenzia, come ben conosciuto, che l'incidenza e la prevalenza della miopia tendono ad aumentare con l'incremento dell'età dei bambini.

Un aspetto interessante è quello legato al fatto che sembra essere evidente, rispetto a studi precedenti, una tendenza all'aumento della prevalenza della miopia nei bambini in età scolare. Tale tendenza è più alta nei bambini originari dell'Asia dell'est rispetto a quelli di origine caucasica.

Eziopatogenesi

Una buona sintesi sull'eziopatogenesi della miopia viene

dal lavoro di Costantino Bianchi e collaboratori pubblicato nella relazione SOI del 2010 (Bianchi et al., 2010). Da questo lavoro si evince come fattori genetici e ambientali concorrano a questa ametropia.

A seguito di ciò è interessante puntualizzare alcuni aspetti genetici e i fattori ambientali e dietetici che più probabilmente, per la letteratura, causano questo evento ricordando anticipatamente alcuni concetti sull'emmetropizzazione.

Nei primi 3 anni di vita, la cornea e il cristallino si modificano per controbilanciare un incremento di circa 20 diottrie, dovuto all'allungamento assiale dell'occhio in crescita (Leary e Sorsby, 1970).

Tra i 3 e i 13 anni, il cristallino e la cornea necessitano di un aggiustamento di circa 3 diottrie per mantenere la condizione di emmetropia.

Di pari passo alla crescita oculare, il cristallino aggiunge via via strati di tessuto sempre più sottili, allungandosi lungo il piano equatoriale, appiattendosi e assottigliandosi, perdendo così potere per compensare la lunghezza assiale del bulbo e per mantenere in tal modo l'emmetropia (Mutti et al., 2005).

Quando il cristallino non è più in grado di allungarsi nel modo corretto, l'occhio diventa miope, portando quest'ultimo ad assumere una forma più prolata e meno oblata.

Di contro a questo allungamento vi è una interruzione dell'espansione equatoriale attribuibile secondo alcune ipotesi, il motivo dell'interruzione dell'espansione equatoriale è attribuibile all'ispessimento del muscolo ciliare, riscontrato sia in miopi giovani che adulti (Bailey et al., 2008).

Ruolo dei fattori genetici

L'alta ereditarietà della miopia suggerisce che vi è una significativa componente genetica che spiega la varianza nella popolazione.

Un elevato indice di ereditarietà viene riportato in uno studio su un ampio campione di gemelli monozigoti e dizigoti stimando un indice di ereditarietà del 77% (Lopes et al., 2009). Tuttavia, questo elevato indice non esclude fattori ambientali. Ip et al. (2007) riportano una aumentata prevalenza di miopia in bambini con genitori miopi da 7.6, 14.9 a 43.6% rispettivamente per nessuno dei due genitori, uno o due genitori.

Chi ha un genitore miope ha il doppio di possibilità di avere un figlio miope, chi ne ha due ha cinque volte di più la possibilità di diventare miope rispetto a chi non ha genitori miopi o ipermetropi (Jones et al., 2007).

Tuttavia, è interessante osservare dei bassi valori di ereditarietà tra genitori-figli, in presenza di un rapido cambiamento ambientale tra generazioni (Morgan e Rose, 2005).

Lo studio GEnes in Myopia (GEM) ha calcolato un indice di ereditarietà tra il 27 e il 55% (Chen et al., 2007). Di contro, in uno studio gemello i fattori non ereditari calcolati nella miopia giovanile sono l'80% (Mutti et al., 2002).

Nella miopia sono stati identificati più loci genetici, che portano quindi a definirla come un comune disordine complesso (Hornbeak e Young, 2009).

Una recente revisione dei dati del decennio passato nella ricerca di geni della miopia afferma che la maggioranza dei casi di miopia non è probabilmente causata da difetti strutturali delle proteine, ma da difetti che coinvolgono il controllo delle strutture delle proteine.

E' difficile dimostrare l'effetto dei geni nei casi di miopia, ma sicuramente c'è un modesto effetto esercitato da questi ultimi sull'eziologia. Resta così l'impressione che l'influenza dell'ambiente eserciti un effetto maggiore rispetto all'azione concertata di diversi geni (Jacobi e Pusch, 2010).

Ruolo dello sforzo accomodativo o applicazione per vicino

Nel 1864 Donders concluse che la miopia è data da un eccessivo sforzo nella visione per vicino e di un conseguente allungamento dell'asse visivo (Donders, 1864). Cohn, nel 1866, descrisse la miopia come una eccessiva accomodazione. Notò che la miopia aumentava man mano che il tempo di impegno dei bambini aumentava, spiegando il tutto come risultato di un eccessivo uso dell'accomodazione. Prima dell'insorgenza della miopia, i soggetti dimostravano di soffrire di sintomi astenopici in visione prossimale. Questi sintomi generalmente scomparivano dopo l'insorgenza di uno stato rifrattivo miopico (Rossetti e Gheller, 2003).

Skeffington, nel 1947, interpretò la miopia come un tentativo di risolvere la discrepanza tra accomodazione e convergenza, permettendo la localizzazione del fuoco e della convergenza sullo stesso piano. Anche Kelly, nel 1975, attribuì ad un eccessivo lavoro da vicino lo sviluppo della miopia per un aumento della pressione intraoculare, causato da un blocco del flusso dell'umor acqueo e successiva espansione della camera vitrea.

Per un soggetto miope è più agevole osservare un oggetto a distanza ravvicinata, in quanto egli accomoda meno per focalizzare l'immagine sulla retina. Tuttavia, se l'attività è sostenuta nel tempo, causa affaticamento e stress visivo che può essere superato con l'adattamento e si verificherà una modifica delle strutture anatomiche oculari, affinché esse possano offrire miglior visione a breve distanza, andando, però, a penalizzare la visione da lontano (Zadnik, 1997).

Greene, nel 1978, esaminò i fattori di stress che inter-

vengono sulla sclera, dovuti alla convergenza, all'accomodazione, alla pressione dell'umor vitreo e ai muscoli oculari estrinseci, arrivando alla conclusione che gli effetti meccanici della convergenza prevalgono su quelli dell'accomodazione, anche se entrambi avvengono simultaneamente quando gli occhi osservano un oggetto molto vicino. Inoltre, dimostrò che lo stress subito dalla sclera posteriore era la somma di quello indotto dalla pressione intraoculare e dai due muscoli obliqui e che la zona dove questi due si attaccano, ha una resistenza alla trazione maggiore rispetto a qualunque altra zona del bulbo oculare e, quindi, i muscoli estrinseci hanno un ruolo fondamentale nell'allungamento del bulbo (Greene, 1980).

Young, nel 1975, attraverso una radiosonda, misurò i cambiamenti della pressione nella camera vitrea di alcune scimmie. Notò un aumento della pressione in modo inversamente proporzionale alla distanza dell'oggetto fissato da 6 metri fino a 30 centimetri dalla scimmia. Nel 1987, Young e Leary, eseguirono altri esperimenti, nei quali riportarono un valore pressorio medio di 12 mmHg, fissando un oggetto posto a 6 metri e 24 mmHg guardando un oggetto a 20 centimetri (Young, 1975; Young e Leary, 1987). Questo studio sostiene la tesi secondo cui l'allungamento del bulbo è dovuto ad un aumento della pressione intraoculare causata dal processo accomodativo. A questa tesi però si contrappongono altri studi, i quali enunciano che l'accomodazione è la causa di riduzione della pressione intraoculare (Read et al., 2010). A conferma di questo argomento è stato ritrovato che la prevalenza della miopia nei bambini cinesi sia del 3.3% a Sydney e del 29.1% a Singapore, inoltre i bambini di Sydney leggono più libri e utilizzano più tempo nelle attività da vicino.

Studi longitudinali non hanno trovato alcuna associazione tra l'eccessivo lavoro da vicino e l'elevato rischio di sviluppare miopia; un altro studio ha invece riscontrato un'associazione positiva tra un caso di miopia e un bambino a cui piace leggere (Williams et al., 2008). Studi trasversali, d'altra parte, hanno trovato associazioni positive più coerenti con l'eccessivo lavoro da vicino, dove bambini già miopi passano più tempo in applicazioni da vicino rispetto ai non miopi (Ip et al., 2007), anche se l'associazione non è sempre stata ritenuta statisticamente significativa (Rose et al., 2008).

E' stata riscontrata anche una elevata progressione della miopia tra le ragazze che hanno passato più tempo leggendo e praticando altri lavori da vicino.

I bambini che diventavano miopi trascorrevano più tempo in maniera significativa nelle attività per vicino (19.4 vs 17 ore) nella coorte dei più piccoli, ma non nella coorte dei più grandi.

Altri studi hanno inoltre scoperto, che anomalie nella visione da vicino possono influenzare il tasso di progressione della miopia in piccole quantità. Per esempio, il Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET) ha trovato una diminuzione della progressione in un anno pari a 0.20 diottrie (D) nel gruppo di soggetti con lenti progressive rispetto al gruppo con lenti correttive singole e una differenza media annuale della progressione di 0.067 D nonostante la maggior parte degli effetti sia stata osservata nel primo anno (Gwiazda et al., 2003). Uno studio simile di Hasebe et al. (2008), completato in Giappone, ha trovato una differenza del tasso di progressione di 0.17 D dopo 18 mesi (una differenza media annuale di progressione di 0.11 D) tra il loro gruppo con lenti progressive e il gruppo con lenti singole. Rimane da verificare se questi effetti siano collegati alla riduzione dell'ipermetropia o ad effetti fisici o meccanici dell'accomodazione (Berntsen et al., 2010).

Ruolo della vita all'aria aperta

Molti lavori hanno dimostrato un effetto protettivo del tempo trascorso all'aria aperta in bambini di 6-7 anni (Khader et al., 2006; Onal et al., 2007; Jones et al., 2007; Rose et al., 2008).

La crescente prevalenza di miopia e miopia elevata, che talvolta è cambiata in maniera rapida nei territori di Taiwan, Singapore, Hong Kong, Scandinavia e negli Stati Uniti, è imputabile presumibilmente all'ambiente (Vitale et al., 2009) anche se può essere difficile confrontare studi di prevalenza, quando il protocollo di campionamento, quale rifrazione e uso di cicloplegia, non è standardizzato. L'urbanizzazione e il livello di istruzione contribuiscono, anche se in maniera lieve allo sviluppo della miopia, ma questo spiega solo in parte il perché di una piccola percentuale della varianza rilevata nello studio di Morgan e Rose (2005).

Studi longitudinali hanno riscontrato un'associazione tra il maggior tempo speso in attività sportiva e all'aperto e la riduzione del rischio di insorgenza della miopia giovanile (Guggenheim et al., 2012). Questi risultati sono coerenti con numerosi studi trasversali che hanno anche riportato che i miopi passano meno ore in attività sportiva e all'aperto rispetto ad altri gruppi con vizi di rifrazione (Ip et al., 2007; Rose et al., 2008; Dirani et al., 2009; Deng et al., 2010). Questa scoperta di effetto protettivo è stata anche segnalata in bambini di 12 anni residenti a Sydney (Rose et al., 2008).

Il tempo trascorso all'aperto come effetto protettivo è stato riportato negli Stati Uniti (Jones et al., 2007) in Turchia (Onal et al., 2007) e in Giordania (Khader et al., 2006). Guggenheim et al. (2012) hanno recentemente riportato che il tempo trascorso all'aperto, più

del tempo speso in attività fisica, ha mostrato l'effetto più marcato nel ridurre l'incidenza della miopia, nonostante l'attività fisica abbia anch'essa un effetto protettivo minore se considerato indipendentemente da altri co-fattori.

Rose et al. (2008) hanno anche riscontrato nelle loro analisi trasversali che è la mancanza di attività all'aperto, più che la mancanza di sport in generale, ad essere associata alla miopia.

Pärssinen e Lyyra (1993) hanno riportato un effetto positivo delle attività sportive e all'aperto, che ridurrebbero la progressione della miopia nei maschi. Hanno anche riportato un effetto deteriorante della lettura e del lavoro da vicino, la quale aumenterebbero la progressione della miopia nelle femmine. Hanno osservato che una progressione media di -0.18 D in tre anni (circa -0.06 D all'anno) era associata ad 1 ora giornaliera di lettura nelle ragazze, ma che non vi era alcuna associazione rilevante nei ragazzi.

Il tempo all'aperto in terza elementare era basso (0-5 ore a settimana), a 0.20 se il tempo all'aperto era alto (>14 ore settimanali) (Jones et al., 2007).

Modelli statistici che includono fattori di rischio come età, sesso, etnia, scuola, livello di quoziente intellettivo, il numero di libri letti a settimana, l'altezza, la miopia dei genitori e l'aggiunta di tempo trascorso all'aperto migliorano notevolmente l'aderenza al modello (Dirani et al., 2009).

Tra gli studenti universitari, Jacobsen et al. (2008) hanno riscontrato che un'elevata attività fisica era associata ad una minore progressione della miopia, mentre le ore di studio erano associati ad una maggiore progressione della stessa.

Wu et al. (2013) hanno valutato l'effetto dell'attività all'aperto durante la ricreazione scolastica sulle variazioni della miopia fra gli studenti.

Allo studio hanno partecipato studenti di scuola elementare di età compresa fra i 7 e gli 11 anni reclutati da due scuole vicine situate nell'area suburbana della parte sud di Taiwan.

Il programma consisteva in attività all'aperto durante la ricreazione. Nel gruppo di controllo non è stato fatto alcun programma speciale o particolare da seguire durante la ricreazione.

Hanno partecipato a questo studio 571 studenti dei quali 333 sono stati inseriti nel gruppo indirizzato a stare all'aperto e 238 nel gruppo di controllo.

All'inizio dello studio non è stata registrata alcuna differenza statisticamente significativa fra le 2 scuole relativamente all'età, al sesso, alla rifrazione di base e alla prevalenza di miopia (47.75% vs 49.16).

Dopo 1 anno la tendenza a sviluppare miopia è risultata

significativamente più bassa nel gruppo che aveva effettuato attività all'esterno rispetto al gruppo di controllo (8.41% vs 17.65%). Anche lo shift miopico era significativamente più basso nel gruppo in studio rispetto al gruppo di controllo (-0.25 diottrie/anno vs -0.38 diottrie/anno). L'analisi multivariata ha dimostrato che il programma di attività all'aperto e l'età scolastica più alta sono fattori protettivi contro lo shift miopico in soggetti non miopi (p=0.020 e p=0.017, rispettivamente). In caso di soggetti miopi l'anno di scuola frequentato era la sola variabile associata in maniera significativa con la progressione della miopia.

Le attività all'aperto durante la ricreazione hanno un effetto protettivo sull'insorgenza della miopia e sullo shift miopico. Le attività all'aperto hanno un effetto preminente sul controllo dello shift miopico, specialmente in bambini non miopi.

Un recente studio di French et al. (2013) ha esaminato i fattori di rischio per la miopia nei bambini australiani in età scolare, risultati del "Sydney adolescent and vascular study" (SAVES).

Questo studio consisteva nel follow-up fino a 5-6 anni del "Sydney Myopia Study" (SMS). Al momento del follow-up sono stati riesaminati 2.103 bambini: 892 (50.5%) dalla coorte dei più piccoli e 1.211 (51.5%) dalla coorte dei più grandi. Fra questi 863 nella coorte dei più piccoli e 1.196 nella coorte dei più grandi avevano dati rifrattivi completi.

I bambini che diventavano miopi passavano meno tempo all'aria aperta rispetto a quelli che non lo diventavano (coorte dei più piccoli 16.3 vs 21.0 ore; coorte dei più grandi 17.2 vs 19.6 ore).

L'aggiunta del tempo trascorso all'aperto, del tempo passato nell'applicazione per vicino, rispetto alla familiarità per miopia e all'etnia aumentava in maniera significativa il potere predittivo nella coorte dei più piccoli, avendo però meno effetti nella coorte dei più grandi.

Il tempo passato all'aperto risulta essere associato negativamente con l'incidenza della miopia in entrambe le coorti. L'applicazione per vicino e la familiarità per miopia sembrano essere fattori di rischio addizionali per la miopia solo nella coorte dei più piccoli.

Ruolo del sistema dopaminergico

Altre teorie hanno evidenziato come il sistema dopaminergico svolga un ruolo importante nello sviluppo della miopia nei bambini e negli adolescenti, anche se il suo meccanismo non è ancora del tutto chiaro. Questo concetto è stato confermato da diversi studi su modelli animali, dove diversi Autori hanno evidenziato l'influenza della crescita assiale del bulbo agendo sul sistema dopaminergico.

Schmid e Wildsoet (2004) hanno dimostrato come le iniezioni intravitreali di apomorfina prevengono la formazione della miopia nei polli e nelle scimmie e le lenti negative, sempre nei polli, inducono miopia.

Recenti studi hanno dimostrato che la dopamina esogena ed un suo precursore, la levodopa, hanno effetti simili nella prevenzione della miopia nei conigli e nei porcellini d'India (Mao et al., 2010).

Infine, la miopia indotta da un alterato fuoco delle immagini è direttamente proporzionale alla riduzione di dopamina nei polli (Stone et al., 2006).

Tutti questi studi potrebbero farci supporre come un aumento di dopamina, soprattutto nell'età dell'emmetropizzazione, possa prevenire la miopia interessando la crescita assiale del bulbo (Nebbioso et al., 2014).

Ruolo della melatonina

Una regolare alternanza di periodi di luce e buio ha dimostrato influenzare il normale allungamento del bulbo e l'emmetropizzazione. Nei pulcini, il tasso di allungamento oculare presenta un ritmo di crescita marcato, con un picco che si verifica durante il giorno, mentre una rallentamento della crescita si verifica di notte in normali condizioni visive (Nickla et al., 1998); questo suggerisce che la normale crescita oculare richiede un ritmo diurno.

L'ormone melatonina ritmicamente sintetizzato dalla ghiandola pineale trasmette giornalmente informazioni di orario temporale e stagionale ad una varietà di tessuti. Nella retina di pulcino, l'espressione di ciascun sottotipo di recettore della melatonina ha ritmi distinti di espressione proteica in un periodo di 24 ore. Inoltre, la somministrazione di melatonina ha provocato alterazioni dei diversi parametri di crescita oculare in occhi normali e nella miopia indotta. Presi insieme, questi dati indicano che i differenti ritmi a cui sono sottoposti i recettori della melatonina nei tessuti oculari del pulcino mediano funzioni cellulari e suggeriscono possibili ruoli che la melatonina ha nel modulare i ritmi della crescita oculare, quali la profondità della camera anteriore, la produzione di umor acqueo e la pressione intraoculare.

Diversi studi, soprattutto nei pulcini, hanno identificato ritmi diurni di allungamento assiale del bulbo, di pressione intraoculare e di spessore della coroide, dimostrando che le alterazioni di questi ritmi o le relazioni di fase tra di loro influenzano lo sviluppo e il recupero di miopia (Nickla et al., 1998, 2001).

Mapstone e Clark (1985) riportano differenze diurne della profondità della camera anteriore nell'uomo di circa 60 micron in più al mattino rispetto al corso della giornata e questo potrebbe contribuire alle fluttuazioni diurne della lunghezza assiale.

Stone et al. (2004) hanno identificato piccole fluttuazioni diurne della lunghezza assiale del bulbo nell'occhio umano, con massima lunghezza assiale alle ore dodici.

Conclusioni

Come è noto ancora oggi non si conoscono le cause che favoriscono l'insorgenza della miopia. Certamente i fattori genetici hanno un ruolo rilevante, ma è indubbio che anche fattori legati all'ambiente possono favorire la miopizzazione oculare.

La miopia è una problematica in continua crescita soprattutto nei paesi industrializzati e ancora di più nei paesi asiatici. Spesso si pensa che, soprattutto per le miopie lievi, la tendenza alla miopizzazione sia una sorta di adattamento della specie legata al fatto che è sempre maggiore l'impegno per vicino (scuola, lettura, videoterminali, ecc.) di bambini e adulti. Studi molto interessanti mettono in luce un aspetto importante: un maggior tempo passato all'aria aperta e anche una minore applicazione per vicino tendono a ridurre l'insorgenza e/o il peggioramento della miopia. Non è facile definire però il tempo minimo di attività all'aperto necessario per ridurre il rischio di sviluppo della miopia: sembra esserci infatti una specie di "soglia" temporale sotto la quale lo stare all'aperto non influenza l'evoluzione della miopia.

Gli studi genetici continuano attivamente, ma finora non hanno ancora individuato un percorso per il rischio familiare di miopia. Il processo di emmetropizzazione continua a essere analizzato per la valutazione dei fattori di rischio, come la visione periferica sfuocata e l'ampiezza accomodativa, che contribuiscono alla progressione della miopia giovanile.

Studi epidemiologici hanno riscontrato che il tempo trascorso all'aperto può prevenire lo sviluppo della miopia, molti progressi sono stati compiuti negli ultimi dieci anni, ma nuove domande richiedono ulteriori ricerche e possibili trattamenti nutrizionali.

BIBLIOGRAFIA

- Bailey M. D., Sinnot L. T., Mutti D. O.: Ciliary body thickness and refractive error in children. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2008; 49: 4353-4360
- Berntsen D. A., Mutti D. O., Zadnik K.: Study of Theories about Myopia Progression (STAMP) design and baseline data. Optom. Vis. Sci., 2010;87:823-832
- Bianchi C., Incarbone F., Rapisarda A., Distefano V.: Miopia semplice e patologica. In: La rifrazione - Fisiologia e Clinica (Edizioni SOI), Canelli (AT), Fabiano Ed., 2010; pp. 108-109
- Chen C. Y., Scurrah K. J., Stankovich J., Garoufalis P., Dirani M., Pertile K. K., Richardson A. J., Mitchell P., Baird P. N.: Heritability and shared environment estimates for myopia and associated ocular biometric traits: the GEnes in myopia (GEM) family study. Hum. Genet., 2007;121:511-520
- Deng L., Gwiazda J., Thorn F.: Children's refractions and visual activities in the school year and summer. Optom. Vis. Sci., 2010; 87:406-413
- Dirani M., Tong L., Gazzard G., Zhang X., Chia A., Young T. L., Rose K. A., Mitchell P., Saw S. M.: Outdoor activity and myopia in Singapore teenage children. Br. J. Ophthalmol., 2009;93:997-1000.
- Donders F. C.: On the anomalies of accommodation and refraction of the eye; New Sydenham Society; Londra, 1864
- French A. N., Morgan I. G., Burlutsky G., Mitchell P., Rose K. A.: Prevalence and 5- to 6-year incidence and progression of myopia and hyperopia in Australian schoolchildren. Ophthalmology, 2013;120:1482-1491
- French A. N., Morgan I. G., Mitchell P., Rose K. A.: Risk factors for incident myopia in Australian schoolchildren. The Sydney adolescent vascular and eye study. Ophthalmology, 2013;120:2100-2108

- Gilmartin B.: Myopia: precedents for research in the twenty-first century. Clin. Exp. Ophthalmol., 2004;32:305-324
- Greene P. R.: Mechanical consideration in myopia: relative effects of accommodation, convergence, intraocular pressure, and extraocular muscles. Am. J. Optom., 1980; 57: 902-914
- Guggenheim J. A., Northstone K., McMahon G. et al.: Time outdoors and physical activity as predictors of incident myopia in childhood: a prospective cohort study. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2012;53:2856-2865
- Gwiazda J., Hyman L., Hussein M. et al.: A randomized clinical trial of progressive addition lenses versus single vision lenses on the progression of myopia in children. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.: 2003;44:1492-1500
- Hasebe S., Ohtsuki H., Nonaka T. et al. Effect of progressive addition lenses on myopia progression in Japanese children: a prospective, randomized, double-masked, crossover trial. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2008;49:2781-2789
- Hornbeak D. M., Young T. L.: Myopia genetics: a review of current research and emerging trends. Curr. Opin. Opthalmol., 2009;20:356-62
- Ip J. M., Huynh S. C., Robaei D., Rose K. A., Morgan I. G., Smith W., Kifley A., Mitchell P.: Ethnic differences in the impact of parental myopia: findings from a population-based study of 12-year-old Australian children. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2007;48:2520-2528
- Jacobsen N., Jensen H., Goldschmidt E.: Does the level of physical activity in university students influence development and progression of myopia? a 2-year prospective cohort study. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2008;49:1322-1327
- Jacobi F. K., Pusch C. M.: A decade of search of myopia genes. Front. Biosci., 2010;15:359-372

BIBLIOGRAFIA

- Jones L. A., Sinnot L. T., Mutti D. O., Mitchell G. L., Moeschberger M. L.: Parental history of myopia, sports and outdoor activities, and future myopia; Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2007; 48:3524-3532
- Khader Y. S., Batayha W. Q., Abdul-Aziz S. M. et al. Prevalence and risk indicators of myopia among school children in Amman, Jordan. East. Mediterr. Health. J., 2006;12:434-439
- Leary G. A., Sorsby A.: A longitudinal study of refraction and its component during growth. Medical Research Council Special Report Series, 1970; p. 309
- Lin L. L., Shih Y. F., Tsai C. B., Chen C. J., Lee L. A., Hung P. T. et al.: Epidemiologic study of ocular refraction among schoolchildren in Taiwan in 1995. Optom. Vis. Sci., 1999;76:275-281
- Lopes M. C., Andrew T., Carbonaro F., Spector T. D., Hammond C.
 J.: Estimating heritability and shared environmental effects for refractive error in twin and family studies. Invest. Opthalmol. Vis. Sci., 2009;50:126-31
- Mao J., Liu S., Qin W. et al.: Levodopa inhibits the development of form-deprivation myopia in guinea pigs. Optom. Vis. Sci., 2010;87:53-60
- Mitchell P., Hourihan F., Sandbach J. et al.: The relationship between Glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. Opthamology, 1999;106:2010-2015
- Morgan I., Rose K.: How genetic is school myopia?. Prog. Retin. Eye Res., 2005;24:1-38
- Mutti D. O., Mitchell G. L., Moeschberger M. L., Jones L. A., Zadnik K.: Parental myopia, near work, school, achievement, and children's refractive error. Invest. Opthalmol. Vis. Sci., 2002;43:3633-3640
- Mutti O. D., Mitchell G. L., Jones L. A., Friedman N. E., Frane S. L., Lin W. K., Moeschberger M. L., Zadnik K.: Axial growth and changes in lenticular and corneal power during emmetropization in infants. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2005;46: 3074-3078
- Mapstone R., Clark C. V.: Diurnal variation in the dimensions of the anterior chamber. Arch. Ophthalmol., 1985;103:1485-1486
- Nangia V., Jonas J. B., Sinha A., Matin A., Kulkarni M.: Refractive error in central India: the Central India Eye and Medical Study. Ophthalmology, 2010;117:693-699
- Nebbioso M., Plateroti A. M., Pucci B., Pescosolido N.: Role of the dopaminergic system in the development of myopia in children and adolescents. J. Child Neurol., 2014;4:1-8
- Nickla D. L., Wildsoet C., Wallman J.: Visual influences on diurnal rhythms in ocular length and choroidal thickness in chick eyes. Exp. Eye Res., 1998;66:163-181
- Nickla D. L., Wildsoet C. F., Troilo D.: Endogenous rhythms in axial length and choroidal thickness in chicks: implications for ocular growth regulation. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2001;42:584-588
- Onal S., Toker E., Akingol Z. et al.: Refractive errors of medical students in Turkey: one year follow-up of refraction and biometry. Optom. Vis. Sci., 2007;84:175-180

- Paliaga G. P.: I vizi di refrazione. Torino, Edizioni Minerva Medica, 1985
- Parssinen O., Lyyra A. L.: Myopia and myopic progression among schoolchildren: a three-year follow-up study. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1993;34:2794-2802
- Read S. A., Collins M. J., Becker H., Cutting J., Ross D., Savill A. K., Trevor B.: Changes in intraocular pressure and ocular pulse amplitude with accommodation. Br. J. Ophthalmol., 2010;94:332-335
- Resnikoff S., Pascolini D., Mariotti S. P., Pokharel G. P.: Global magnitude of visual impairment caused by uncorrected refractive errors in 2004. Bull. World Health Organ., 2008;86:63-70
- Rose K. A., Morgan I. G., Smith W. et al.: Myopia, lifestyle, and schooling in students of Chinese ethnicity in Singapore and Sydney. Arch. Opthalmol., 2008;126:527-530
- Rossetti A., Gheller P.: Manuale di optometria e contattologia; Zanichelli Editore S.p.A.; Bologna; 2003; pp. 23-28
- Rudnicka A. R., Owen C. G., Nightingale C. M., Cook D. G., Whincup P. H.: Ethnic differences in the prevalence of myopia and ocular biometry in 10- and 11-year-old children: the Child Heart and Health Study in England (CHASE). Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2010;51:6270-6276
- Schmid K. L., Wildsoet C.: Inhibitory effects of apomorphine and atropine and their combination on myopia in chicks. Optom. Vis. Sci., 2004;81:137-147
- Stone R. A., Quinn G. E., Francis E. L. et al.: Diurnal axial length fluctuations in human eyes. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2004;45:63-70
- Stone R. A., Pendrak K., Sugimoto R. et al.: Local patterns of image degradation differentially affect refraction and eye shape in chick. Curr. Eye Res., 2006;31:91-105
- Vitale S., Sperduto R. D., Ferris F. L.: Increased prevalence of myopia in the United States between 1971-1972 and 1999-2004. Arch. Ophthalmol., 2009;127:1632-1639
- Williams C., Miller L. L., Gazzard G., Saw S. M.: A comparison of measures of reading and intelligence as risk factors for the development of myopia in a UK cohort of children. Br. J. Ophthalmol., 2008;92:1117-1121
- Wu P. C., Tsai C. L., Wu H. L., Yang Y. H., Kuo H. K.: Outdoor activity during class recess reduces myopia onset and progression in school children. Ophthalmology, 2013;120:1080-1085
- Young F. A.: The development and control of myopia in human and subhuman primates. Contacto, 1975;16-31
- Young F. A, Leary G. A.: The mechanism of visual accommodation and its role in refraction. Am. J. Optom., 1987;64: p 10
- Zadnik K.: Myopia development in childhood. Optom. Vis. Sci., 1997;74: 603-608
- Zadnik K., Mutti D. O., Friedmann N. E. et al.: Ocular predictors of the onset of juvenile myopia. Invest. Opthamol. Vis. Sci., 1999;40:1936-1943

DALLA SICS ALLA FACO. FROM SICS TO PHACO: TRAINING DEGLI **OCULISTI IN AFRICA OCCIDENTALE**

di Roberto Ravera, Paolo Angeletti, Jacques Kemabia

a campagna "VISION 2020 - The Right To Sight" sta per raggiungere, anche in Africa, l'obiettivo prefissato della eliminazione della cecità da cataratta, entro l'anno 2020. Il primo confortante risultato che si sta manifestando è la progressiva riduzione del backlog, cioè delle cataratte in attesa d'intervento. Le cataratte bianche e/o troppo dure si presentano sempre meno in ambulatorio, mentre aumentano le richieste d'intervento di cataratte immature con un visus sui 3-5/10.

La tecnica chirurgica SICS eseguita da mani esperte (500/1.000 interventi per operatore all'anno) è molto diffusa, in ragione dei buoni risultati ottenuti, ma certamente la tecnica faco dà risultati superiori, specie nelle cataratte immature. Non a caso essa è universalmente praticata nei paesi sviluppati. Di ciò sono ben consci gli oculisti africani. É stato per rispondere alle loro richieste di aiuto (2) che, sull'onda della iniziativa "Un Faco Per l'Africa", lanciata da Nicola Simini, abbiamo raccolto alcuni strumenti faco, dono di privati e di ditte produttrici e ci siamo recati in loco ad aiutare i colleghi africani a modernizzare la loro chirurgia. Il passaggio dalla SICS al Faco non è una novità in Africa: la scuola di specialità dell'Università di Città del Capo, in Sud Africa, forma i suoi specializzandi nelle due tecniche chirurgiche (3). Non si dimentichi che il Continente è immenso, così come le sue risorse e gli oculisti sono chiamati a rispondere alla richiesta di questa prestazione chirurgica. A prescindere dall'investimento iniziale, il costo dell'intervento è oggi accessibile alla popolazione, grazie ai disposables e agli accessori prodotti in India, così come lo è l'intervento SICS.

La chirurgia Faco nell'Africa sub-sahariana è ancora poco praticata. A prescindere da alcuni centri di formazione post Laurea dell'Africa dell'Est ed Australe, solo pochi chirurgi espatriati, residenti stabilmente in Africa (Mozambico, RDC, ecc.), la praticano. Ancora più rari sono gli oculisti africani in possesso dello strumento e capaci

L'obiettivo di questo articolo è di fornire indicazioni teo-

TRAINING OPHTHALMOLOGISTS IN WEST AFRICA

by Roberto Ravera, Paolo Angeletti, Jacques Kemabia

n the article "Ophthalmic Surgery in Low and Middle Income Countries" (1) Dr. Richard Hardi reported on performing phaco-emulsification on outreach in D.R.C's rain forest. Translated in French, the article raised many questions among francophone ophthalmologists of West and Central Africa (2), all of whom requested help in the switching from SICS to Phaco surgery.

Implementing the Italian Initiative "A Phaco For Arica", the Authors began to train West and Central African ophthalmologists in the phaco surgical technique.

A donated Alcon LEGACY 20/20 phaco instrument was shipped to Ghana, where Dr. Jacques Kemabia was trained by our team. Dr. J. Kemabia is the Ophthalmologist in charge of the Eye Department of Agogo Presbyterian Hospital in the Ashanti/Akim Region. This Department is the oldest West African Eye Unit and exists since the fifties, before Ghana's independence.

The Eye Unit is administratively independent and financially self supported.

The aim of this article is to set guidelines in order to help sub-Saharan ophthalmologists to gradually switch fom SICS to phaco surgery.

The "VISION 2020 - The Right To Sight" campaign is about to achieve the elimination of cataract blindness

The cataract backlog is slowly disappearing, as well as white and hard cataracts. Opposite immature cataracts with V/A 6/18-6/12 are being more frequently consulted in OPD, and those patients ask for surgery. SICS surgery performed by experienced surgeons (500-1000 yearly operations) is still universally practiced in Africa, but demand for phaco is also increasing. For this reason SICS and phaco surgical techniques are being taught in South Africa's Cape Town University (3). Apart from the patient's demand for phaco surgery, there's no doubt that immature cataracts are better operated by phaco in Africa like anywhere else. Not by chance is the phaco technique adopted in all developed countries of the whole world.

rico-pratiche di base affinché gli oculisti africani possano cominciare a praticare questo tipo di chirurgia nelle loro Unità Oculistiche. A questo scopo ci siamo recati nell'ospedale missionario di Agogo, convenzionato con lo stato, nell'Ashanti/Akim in Ghana. Il suo Dipartimento di Oftalmologia è il più antico dell'Africa Occidentale ed esiste dagli anni 50, precedentemente all'indipendenza del Paese. Esso è stato sostenuto finanziariamente, per 37 anni, da Christoffel Blindenmission (ora CBM). Dall'anno 2000 è amministrativamente indipendente e finanziariamente autosufficiente. Paolo Angeletti é stato l'ultimo primario inviato da CBM (1995-2000). Alla sua partenza, il Dr. Jacques Kemabia (2) divenne l'attuale primario. Con lui lavora un secondo oculista ghanese. Entrambi sono diplomati D.O. (Diploma in Ophthalmology) del West African College of Surgeons (WACS) e furono, a suo tempo, assistenti di Paolo Angeletti.

L'esperienza di questa missione, a partire dalla fase di preparazione in Italia sino alla valutazione dell'outcome, ci ha permesso di preparare un format che proponiamo a quanti - medici, istituzioni e/o O.N.G. - ritenessero utile estendere l'utilizzo graduale della Faco rispetto alla SICS, nell'Africa sub-sahariana.

Spedizione dei facoemulsificatori con accessori e materiali

Dato il costo elevato dei Faco, si auspica che tali oggetti siano donati da privati, da aziende o da O.N.G. Nel nostro caso specifico si è trattato del dono di un privato, un modello Legacy 20/20 Alcon.

Gli apparecchi devono essere supervisionati da uno specialista oculista prima della partenza per verificarne l'effettivo funzionamento. Essi devono essere corredati di tutti gli accessori e del libretto di istruzioni.

- La spedizione richiede pratiche burocratiche-amministrative complesse che richiedono tempo e denaro (mediamente 700/800 euro).
- L'imballaggio deve essere originale e capace di sopportare non solo i disagi del viaggio, ma anche l'umidità delle lunghe soste nei centri di smistamento aeroportuali dei paesi di destinazione che possono ossidare le parti interne (come è accaduto a noi).
- Prima della partenza del chirurgo trainer, l'oculista sul posto, una volta ricevuto l'apparecchio, deve essere in grado di testarne il funzionamento seguendo le istruzioni del libretto.

Sul posto il chirurgo deve avere i seguenti strumenti:

- * Biometro e staff capace di usarlo
- * Buon microscopio con osservatore per il supervisore
- * Generatore e stabilizzatore di corrente



- Da destra, P. Angeletti, J. Kemabia, R. Ravera e staff
- From the right, P. Angeletti, J. Kemabia, R. Ravera and theatre staff

Shipping phaco instruments, accessories and disposables

This is no simple matter. The instrument previously tested by the ophthalmologist must be shipped in its original crate with its user's manual.

Since the crate may lie idle for weeks at the local customs, care must be taken against oxidization, which can occur on the instrument's mechanical parts (it happened to us). It is therefore mandatory to let the local ophthalmologist test the working of the instrument in full with the help of the user's manual before the trainer arrives.

Here's what must be available at the Eye Units:

- Biometer and trained staff
- Good quality microscope with coaxial ocular for trainer/trainee
- Power generator and stabilizer
- Two complete good quality surgical instrument sets.
 The standard set for SICS and a 2nd set with chopper,
 capsulorhexis forceps, a set I/A one or double way
 sleeve
- Cohesive viscoelastics (e. g., Viscoat or similar) in addition to the usual one used for SICS (mostly carbossimethilcellulose)
- Foldable IOL's of different powers
- Tripan Bleu for capsulorhexis
- Disposable holed drapes with bag

The trainee must:

- Know the basic instrument maintenance
- Master the SICS technique, know how to perform anterior vitrectomy in case of posterior capsule rupture and have carried out a sufficient number of capsulor-

qui africa

- * Due sets completi di strumenti in buone condizioni (il normale set di SICS, più chopper, pinza da capsuloressi, set di manipoli I/A doppi o a monovia)
- * Viscoelastici coesivi (Viscoat o simili) oltre a quelli usati per SICS (generalmente carbossimetilcellulosa)
- * IOL pieghevoli di vari poteri
- * Tripan Bleu per la capsuloressi
- * Telo adesivo con sacca

Il chirurgo inoltre deve aver:

- * Buona conoscenza della gestione/manutenzione dell'apparecchio
- * Il chirurgo deve essere esperto di SICS, conoscere la vitrectomia anteriore in caso di rottura della capsula posteriore (PCR) e avere fatto un numero adeguato di capsuloressi circolari continue (CCC).

Training

Il primo giorno sarà dedicato a mostrare al chirurgo del posto i principi essenziali della tecnica faco (concetto di aspirazione, vuoto, ultrasuoni); tipo di pompa (peristaltica, Venturi, ecc.), impostazione dei valori delle funzioni sulla macchina, in relazione ai vari tempi della faco (scolpitura, croce o chop, I/A, aspirazione visco, ecc.), il chirurgo deve familiarizzarsi con la macchina in tutti i dettagli (possibilmente anche con un wet-lab)

Selezione dei pazienti e tecnica operatoria

L'ideale sarebbe che i pazienti venissero selezionati per tempo (escludendo nuclei duri, cataratte ipermature, monocoli, cicatrici corneali); tuttavia, poiché l'esperienza insegna che i pazienti affetti da cataratta, in buona parte degli ospedali africani, non si presentano su prenotazione, ci si accorgerà che un gran numero di casi, all'inizio, non è ideale per la Faco.

Proponiamo allora un passaggio graduale da SICS a Faco, anche con cataratte non ideali, utilizzando la nostra tecnica:

- Iniziare l'intervento con una incisione sclerale come per la SICS, ma avendo l'accortezza di fare un tunnel che inizia 1 mm posteriormentee al limbus e finisce dopo 2 mm in cornea chiara.
- Incisione con bisturi 2.6, anziché 3.2 come si fa con la SICS, in modo da essere pronti ad una eventuale Fa-
- Dopo avere colorato con Tripan Bleu, CCC possibilmente non troppo ampia.
- Idrodissezione e rotazione del nucleo.

A questo punto il chirurgo può decidere se iniziare una Faco oppure convertire a SICS allargando l'incisione. In



Agogo, Ashanti/Akim, Ghana

hexises (CCC).

Training

The first day the trainee will be taught the essential principles of the phaco technique (concept of aspiration, vacuum, ultrasounds), the different kinds of pumps (peristaltic, Venturi, etc.), the functional set of the machine relative to the surgical times of the phaco technique (sculpting, cross or chop, I/A, viscoaspiration, etc.). The surgeon must get acquainted with every detail of the phaco instrument. A Wet Lab is recommended.

Patients selection and surgical technique

Selecting the ideal cataract patients for phaco surgery training (i. e., no hard nucleus, hypermature cataracts, single-eyed, cornea scars, etc.) is no simple matter, since in African regional and district hospitals patients are rarely received and operated on by appointment. We therefore advise the following technique in order to gradually switch from SICS to phaco in non-selected cases:

- Start the operation with a scleral cut like in SICS taking care to begin the tunnel 1 mm posterior to limbus and extending it 2 mm in clear cornea;
- Use a 2.6 mm keratome rather than the 3.2 mm one normally used in SICS surgery, in order to be able to switch from SICS to a possible phaco;
- After staining with Tripan Blue, perform a continous capsulorhexis (CCC);
- Hydrodissection and nucleus rotation;
- At this point the surgeon decides whether to start a phaco or continue with SICS. If this is the choice, the scleral cut will be extended;
- This way, the first 50/100 non-selected cataract cases can be started as SICS and transformed into phaco in simple cases;
- Once the surgeon masters the technique he will be apt to decide whether to start performing phaco on selected cases. A clear corneal cut will then be carried

ogni caso nulla vieta che si inizi con una Faco e in caso di difficoltà si passi a SICS, lasciandosi così una via di uscita per le prime 50/100 cataratte. Quando il chirurgo si sarà familiarizzato con la tecnica, potrà decidere anticipatamente se fare una faco su un caso selezionato, adottando allora il taglio in clear cornea sin dall'inizio. Per molti mesi le due tecniche (SICS e Faco) convivranno, con una netta dominanza della SICS sino a quando la progressiva padronanza consentirà al chirurgo di estendere la indicazione a sempre più casi alla Faco.

Post training

Chiunque intenda implementare questo tipo di formazione, deve prevedere il monitoraggio dell'output chirurgico, soprattutto in termini qualitativi. É quindi ragionevole prevedere che il chirurgo in formazione riceva un ulteriore periodo di addestramento supplementare. Il senior trainer effettuerà una o più ulteriori missioni della durata di 10/15 giorni cadauna allo scopo di accompagnare il chirurgo in formazione fino al raggiungimento della sua completa indipendenza operativa.

Conclusioni

Riteniamo che la transazione da SICS a Faco sarà lenta (per l'elevato attuale numero delle cataratte ipermature) ma inesorabilmente progressiva (per le crescenti richieste della popolazione). Le considerazioni espresse in questo articolo, frutto di esperienza sul campo, non pretendono di essere assunte come il solo modo di sviluppare la Faco in Africa, ma solo essere un contributo per quanti (oculisti, O.N.G., istituzioni statali e non, ecc.) intendano seriamente affrontare la transizione dalla SICS alla Faco. Un grande apporto ulteriore allo sviluppo della faco in Africa potrà avvenire grazie alle industrie del settore, se sapranno cogliere l'occasione dell'apertura di questo nuovo, enorme mercato.

- on from the very beginning of the operation.
- The two techniques (SICS and phaco) will co-exist with dominant choice for SICS till the surgeon fully masters the phaco technique. He will then progressively increase the number of phaco-operated cases.

It is essential to monitor the output quality. One or more further visits by the trainer to the trainee should be planned, until the trainee grows up to his full surgical autonomy.

CONCLUSIONS

- 1. We presume that the transition from SICS to phaco in sub-Saharan Africa, though initially slow (since hypermature cataracts are still frequent), will inevitably progress with greater patient's demand for phaco surgery.
- 2. The training we propose in this article is the result of our on-the-field experience. Certainly it's not the only way to implement phaco surgery in Africa, but is our contribution to all (ophthalmologists, N.G.O., health institutions, companies, etc.) who aim to shift from SICS to phaco.
- 3. Robust phaco instruments, as well as accessories and disposables suitable for Eye Units and outreach surgery, are now available in Africa at affordable prices (e.g. foldable IOL's made in India are sold at 9,0 USD in Ghana).
- 4. Also, the manufacturers of phaco instruments could greatly help the transition process as soon as they perceive the vastness of the new opening market.

- Paolo Angeletti, Richard Hardi, "La chirurgia oculare nei paesi a basso reddito", Oftalmologia Domani, Anno IV, N. 1 (2013)*
- (2) Paolo Angeletti, "I nuovi oculisti africani", Oftalmologia Domani, Anno IV, N.2 (2013)*
- (3) Colin Cook, Henry Carrara, Landon Myer, "Phaco-

emulsification versus small-incision cataract surgery in South Africa". The South African Medical Journal, Vol 102, No 6 (2012)

* English and French version available angelettipaolo@yahoo.fr

RANIBIZUMAB PFS - SPECIFICAMENTE PROGETTATA PER INIEZIONI INTRAOCULARI

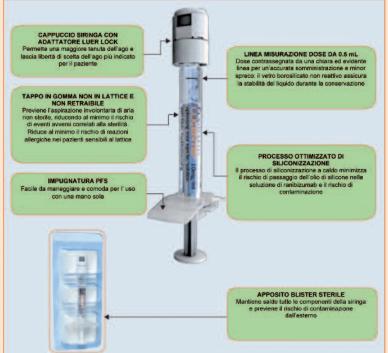
RIDUCE IL RISCHIO DI INFEZIONI, AUMENTA IL LIVELLO DI ACCURATEZZA E MIGLIORA L'EFFICACIA NEL TRATTAMENTO

L'uso della siringa pre riempita (PFS) elimina le fasi di preparazione asettica e riduce i potenziali rischi di infezione oculare iatrogena derivanti da un uso non ottimale del farmaco e dalla gestione del dispositivo. Il ranibizumab in siringa pre-riempita (PFS) è stato specificamente progettato per l'iniezione intraoculare in monouso ed è stata recentemente approvata dall' Unione Europea ed è rimborsata dal SSN a partire da Settembre 2014 (classe H).

Le caratteristiche del design e le funzionalità di ranibizumab PFS sono le seguenti:

- Il Sistema di chiusura luer lock permette una maggiore tenuta dell'ago e lascia libertà di scelta dell'ago più indicato.
- Il piccolo corpo della siringa (0,5 ml) permette un minor spreco di volume del farmaco.
- Una chiara ed evidente linea di segnalazione della dose facilita un'elevata precisione nella somministrazione.
- Il vetro borosilicato non reattivo fornisce stabilità nelle fasi di conservazione.
- Il tappo in gomma non-retrattile privo di componenti in lattice previene l'aspirazione involontaria di aria non sterile e riduce al minimo il rischio di eventi avversi oculari correlati alla sterilità.
- Il blister appositamente progettato impedisce la contaminazione della siringa sterile dall'esterno della superficie.
- Il Processo di siliconizzazione a caldo riduce al minimo la componente siliconata: la superficie interna del corpo è stata rivestita da uno spray di un emulsione olio di silicone in acqua e successivamente montata a caldo.
- Il livello di stabilità della soluzione è garantito nella siringa pre riempita: non sono state infatti riscontrate differenze significative in termini di stabilità rispetto al flaconcino.
- Ranibizumab PFS è facile da maneggiare e rende la procedura di preparazione dell'iniezione più efficiente con un significativo risparmio di tempo rispetto all'uso del flaconcino.

La siringa pre riempita (PFS) mira quindi a migliorare l'efficienza complessiva della somministrazione di ranibizumab nella pratica clinica, permettendo di ridurre il rischio di infezione agli occhi, maggiore accuratezza della dose, e risparmio di tempo per i medici e pazienti.



IL DESIGN INNOVATIVO: le funzionalità nel design e le caratteristiche di ranibizumab PFS

Con il nuovo dispositivo i medici sono nelle condizioni di poter velocizzare la procedura di preparazione dell'iniezione omettendo diversi passaggi tra cui il montaggio dell'ago filtro, l'aspirazione del farmaco dalla fiala, la rimozione dell'ago filtro dalla siringa e la sua sostituzione con l'ago d'iniezione.

di N. Clunas, J. Sigg, L. Boado, J. Momm, C. Weber, D. Alete, E. Peregi, M. Picci Oftalmologia, Novartis Pharma AG, Svizzera

Femtofuture

di Federica Gualdi

l femtolaser è stato disegnato con l'obiettivo di migliorare e standardizzare le fasi della chirurgia della cataratta meno prevedibili e più complicate. Ad oggi i laser hanno ottimizzato la sicurezza e il controllo di tutte le applicazioni disponibili: la capsulotomia, la frammentazione del nucleo e le incisioni corneali.

Come per ogni procedura chirurgica, anche nella Femtolaser-Assisted Cataract Surgery (FLACS), ci sono delle regole fondamentali da rispettare per ottenere i risultati desiderati. Il primo passo verso un buon risultato rifrattivo è la selezione del paziente: sarà necessario creare le giuste aspettative, studiare lo stile di vita del paziente, la sua professione e i suoi bisogni visivi, perché la FLACS è l'ultima innovazione che avvicina ancor di più la chirurgia della cataratta alla chirurgia rifrattiva. Lo studio preoperatorio del paziente è essenziale, così come nella facoemulsificazione tradizionale. Assumono importanza, ora più che mai, lo stato rifrattivo del paziente, la morfologia corneale, il diametro pupillare, l'aberrometria, la biometria e infine la densitometria del cristallino con Scheimpflug Camera per decidere l'energia (nJ) da utilizzare per la frammentazione del nucleo.

L'ESCRS (European Society of Cataract and Rifractive Surgery), che si è tenuto a Londra nel passato Settembre, sono stati presentati i risultati dello studio EUREQUO, il primo grande studio multicentrico che mette a confronto la facoemulsificazione tradizionale con la femtocataratta. Nonostante siano stati presentati solo dei risultati preliminari, e quindi da prendere con le pinze, da questi è risultato che le due tecniche si possono sovrapporre sia per quanto riguarda le complicanze intra e postoperatorie sia per quanto riguarda i risultati funzionali. Un punto a favore della FLACS è stata la best acuity in pazienti in cui venivano impiantate le IOL Premium. La precisione di una capsulotomia computer-assistita, perfettamente circolare e centrata, ottimizza al massimo il significato di queste IOL;ma ai pazienti che pagano il ticket al CUP e che riceveranno sicuramente una monofocale che ha vinto l'appalto che importa della "Effective Lens Position"? È chiaro che il vero vantaggio del femtolaser ad oggi è nel campo della "chirurgia della cataratta rifrattiva", quel campo che ahimè è accessibile solo a pochi, ma che, vista l'aumentata esigenza di ogni genere di paziente, tutti vorrebbero

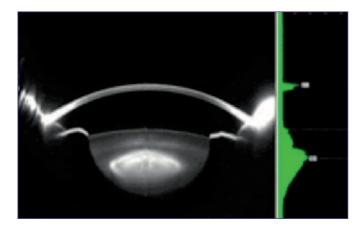


Fig.1 - Densitometria del cristallino con Scheimpflug Camera

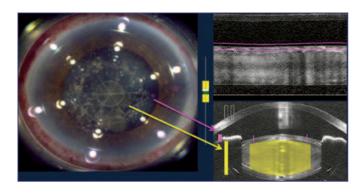


Fig. 2 - Effetto del femtolaser sul cristallino durante il trattamento attraverso videomiscroscopio (sinistra) e HD OCT (destra)

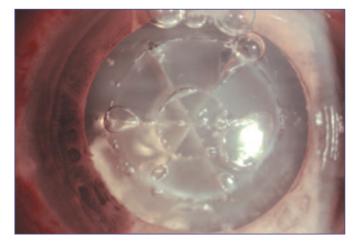


Fig. 3 - Effetto del femtolaser sul cristallino dopo il trattamento osservato con biomicroscopia alla lampada a fessura

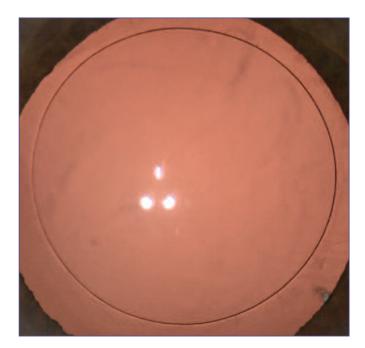


Fig. 4 - Capsulotomia femtolaser-assistita poco prima dell'impianto della IOL al microscopio operatorio

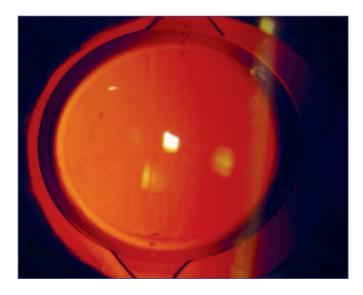


Fig. 5 - IOL TECNIS torica ben centrata

e anzi prima o poi tutti pretenderanno.

I tempi chirurgici per il paziente sono lievemente più lunghi, soprattutto all'inizio dell'esperienza del chirurgo con la nuova tecnica. Non si può infatti ovviare alla durata del trattamento laser, di un minuto e mezzo circa, e allo spostamento del paziente dal lettino del femtolaser al microscopio operatorio per la facoaspirazione.

Il posizionamento dello strumento è stato un argomento a lungo dibattuto e che tuttora suscita dubbi e domande. La procedura laser non necessita di sterilità assoluta e permette quindi di posizionare lo strumento in una stanza dedicata al solo trattamento laser, che quindi può essere esente dai requisiti di sala operatoria, che sono invece indispensabili per la successiva facoaspirazione.

Questo tuttavia può rappresentare un ulteriore vantaggio nell'utilizzo del laser a femtosecondi nella chirurgia della cataratta. Infatti, posizionando il laser in una stanza dedicata, differente dalla sala operatoria del facoemulsificatore, ma vicina ad essa, un operatore può eseguire i trattamenti in sequenza uno dopo l'altro. Successivamente a questa prima fase di trattamento, si possono trasferire i pazienti in sale operatorie sterili differenti, dove i chirurghi, già lavati e vestiti, saranno pronti a facoaspirare e inserire la IOL, completando quindi l'intervento del paziente già "femtotrattato" in tempi più brevi rispetto ad una faco normale. In questo modo, avendo a disposizione 2 o più sale operatorie con i giusti requisiti di sterilità e una stanza per il femtolaser si potrebbe ottimizzare la performance chirurgica di un'azienda ospedaliera giustificando i DRG, la spesa del macchinario e dell'interfaccia-paziente, che è monouso. Si riduce inoltre il tempo di chirurgia intraoculare a bulbo aperto, e vien da sé che il rischio di contatto con agenti esterni sarà ridotto.

Negli anni passati abbiamo visto vari sistemi e dispositivi, come lo YAG Laser di Daniel Eichenbaum, l'NG-YAG di Jack Dodick e lo YAG laser ad erbio di Michael Colbert, ognuno dei quali è caduto nel dimenticatoio e non ha superato la prova del tempo per i casi di cataratta di routine. Eppure, se distogliamo un po' l'attenzione dai risultati rifrattivi e pensiamo alle lunghe liste d'attesa e alla gestione del "Patient Flow", il femtolaser potrebbe promettere bene. Dallo studio EURE-QUO non sono risultati punti a sfavore della FLACS rispetto alla facoemulsificazione tradizionale e la sovrapposizione delle due tecniche, sia in termini di complicanze che di risultati, lo giudicherei già un enorme passo avanti. Senza contare il risparmio di qualche anno di vita dei chirurghi che non dovranno più combattere con il tempo chirurgico della capsuloressi, che, anche nelle mani più esperte, comporta comunque sempre un momento di notevole stress. Forse dovremo aspettare che il femtocataract laser esca dal mercato delle novità, in modo da abbattere i costi dell'apparecchio, dei contratti di manutenzione e delle interfacce-pazienti.

Le tecniche chirurgiche si stanno affinando sempre di più. Ogni chirurgo entusiasta della nuova tecnologia, raccontando la propria esperienza, aggiunge un piccolo tassello al progresso generale.

Anche se non accessibile a tutti (almeno per ora) e soprattutto molto lontano dall'essere il "Livello Essenziale di Assistenza" del sistema sanitario nazionale italiano, io credo che questa tecnica possa rappresentare un altro indiscutibile passo avanti dell'oftalmologia, che in un non lontano futuro potrebbe regalarci grandi sorprese. Ancora non ho idea di dove ci porterà, se il beneficio

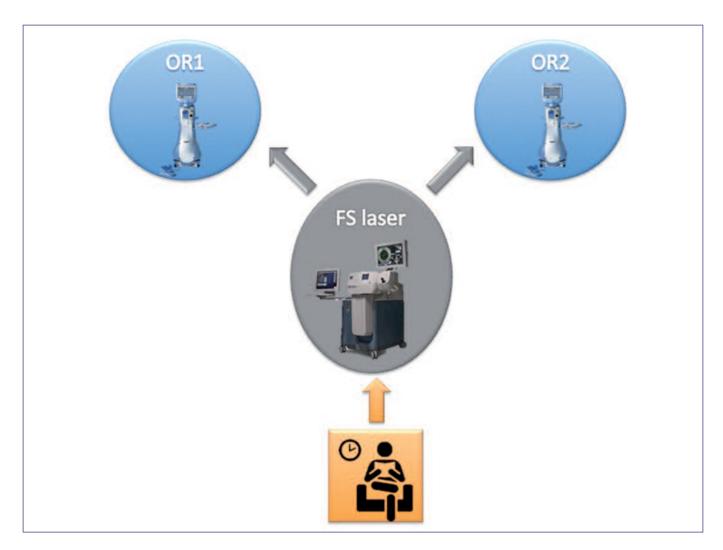


Fig. 6 - Diagramma di un "Patient Flow" ottimizzato nella FLACS

sarà limitato alla soddisfazione del paziente o avrà risvolti anche sull'economia sanitaria.

Al giorno d'oggi nessuno tornerebbe più all'intervento di cataratta come è stato praticato per buona parte del '900, non solo perché i pazienti non tollererebbero lo stato di afachia, ma perché 4-5 giorni di ospedalizzazione per intervento sono ben più onerosi dell'ammortamento

di un faco e del costo dei monouso, dei viscoelastici e della lentina. Nessun sistema sanitario se lo potrebbe permettere.

L'obiettivo non è ancora chiaro, ma talvolta avere le idee chiare restringe il campo visivo, e trovo romantico poter spaziare, credere e sperare, anche se per solo un femtosecondo, che tutto sia possibile.

ABBIAMO LETTO PER VOI - Rubrica a cura di Stefano Fichera

CIGARETTE SMOKING AND THE NATURAL HISTORY OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION THE BEAVER DAM EYE STUDY

CHELSEA E. MYERS, MSTAT, BARBARA E. K. KLEIN, MD, MPH, RONALD GANGNON, PHD,
THERU A. SIVAKUMARAN, PHD, SUDHA K. IYENGAR, PHD, RONALD KLEIN, MD, MPH
OPHTHALMOLOGY 2014;121:1949-1955. 2014 BY THE AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY.

Il fumo di sigaretta è uno dei pochi fattori di rischio modificabili ad essere correlati con la degenerazione maculare legata all'età (DMLE). Questo sarebbe dovuto alla sua capacità di attivare il sistema immunitario, ridurre i livelli di antiossidanti, ridurre il flusso ematico coroideale, rallentare l'azione detossificante dell'epitelio pigmentato retinico e potenziare l'attività angiogenica. Scopo del presente studio è stato quello di esaminare l'associazione del fumo all'insorgenza e/o progressione della DMLE in fumatori attuali, tenendo presente anche del numero annuo medio di pacchetti di sigarette fumati. E' stata inoltre valutata l'interazione del fumo con il fattore del complemento H (CFH) e il genotipo age related maculopathy susceptibility 2 (ARMS 2). Dello studio fanno parte 4926 persone esaminate per la prima volta fra il 1988 e il 1990 e sottoposte a periodici controlli quinquennali per un totale di 20 anni. Per la stadiazione della DMLE, che venne valutata per mezzo di foto del fondo oculare in midriasi, fu usata la Three Continent AMD Consortium Age-related Macular Degeneration Severity Scale. L'incidenza totale di DMLE in fase iniziale fu del 24.4%, mentre quella di DMLE in fase tardiva fu del 4.5%. I risultati dicono che l'attuale vizio del fumo è correlato ad un maggiore rischio di transizione da DMLE iniziale lieve a iniziale moderata. Elevati numeri di pacchetti fumati per anno, invece, risultano correlati ad un aumentato rischio di passaggio da occhio sano a DMLE iniziale lieve e da DMLE iniziale severa alla forma tardiva. Questo secondo parametro sembra essere più fortemente correlato all'insorgenza e progressione della patologia, probabilmente perché rispecchia meglio l'esposizione totale dell'individuo al fumo di sigaretta durante la sua vita. Inoltre ciò potrebbe anche essere dovuto all'elevata mortalità dei fumatori attuali che, nello studio, passavano più frequentemente da DMLE iniziale severa a morte che da DMLE iniziale severa a DMLE tardiva. Nessuna correlazione statisticamente significativa fra il fumo di sigaretta e il CFH o il genotipo ARMS 2 è stata trovata. La conclusione di un' associazione tra fumo di sigaretta e insorgenza elo progressione della DMLE è in accordo con i risultati di vari altri studi e ben si sposa con le attuali conoscenze sui meccanismi biologici che il fumo è in grado di attuare sui tessuti oculari. Il fatto che il fumo di sigaretta abbia un peso accertato nello sviluppo e progressione della DMLE ha importanti implicazioni sanitarie, dato che, come già detto, è un fattore di rischio modificabile.

IMPACT OF DURATION OF MACULA-OFF RETINAL DETACHMENT ON VISUAL OUTCOME A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF LITERATURE

ERIK M. VAN BUSSEL, MD, RIKKERT VAN DER VALK, MD, PHD, WARD R. BIJLSMA, MD, PHD,

ELLEN C. LA HEIJ, MD, PHD

RETINA 34:1917–1925, 2014

Il trattamento del distacco di retina macula off, oggi, ha raggiunto un elevato livello (>80%) di successi anatomici, grazie alle più moderne tecniche chirurgiche. Lo stesso non si può dire per i risultati funzionali che sono invece molto variabili, a causa del danno retinico anatomico e funzionale che comincia sin dal momento del distacco. E' ormai dimostrato che molti fattori sono co-responsabili dei risvolti visivi di tale patologia, come il visus di partenza, l'altezza del distacco maculare, l'età, le comorbidità e la durata del distacco maculare. Sfortunatamente la maggior parte di questi fattori non sono modificabili. La durata del distacco maculare però, può essere influenzata dalla tempestività dell'intervento chirurgico di riaccollamento retinico. Ma in che misura è importante il tempo nel distacco di retina macula off, e quindi dovrebbe, tale evenienza, essere considerata un'urgenza chirurgica? Il presente studio cerca di rispondere questa domanda con una metanalisi basata su 14 articoli pubblicati dal 1995 a ottobre 2013 riguardanti pazienti affetti da distacco di retina macula off e trattati con cerchiaggio sclerale o vitrectomia via par plana. Gli articoli in questione sono stati selezionati da MEDLINE, Embase e Cochrane database, escludendo i casi che presentassero fattori complicanti o che potessero influenzare negativamente il risultato visivo finale, come rotture retiniche giganti o multiple. L'acuità visiva finale, presa in considerazione dallo studio, è stata

ABBIAMO LETTO PER VOI - Rubrica a cura di Stefano Fichera

quella a 6 mesi dall'intervento chirurgico. Nei casi in cui questo dato non era disponibile, è stata usata l'acuità visiva a 3 mesi. A seconda dell'acuità visiva finale, i pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi, con visus <0.4 logMAR e >0.4 logMAR, rappresentanti rispettivamente un ragionevole ed un cattivo risultato funzionale. Per quanto riguarda i pazienti sottoposti a cerchiaggio sclerale (602), quelli operati entro 3 giorni dall'avvento del distacco hanno mostrato una probabilità statisticamente significativa, di raggiungere un visus di 0.4 logMAR o migliore, più alta rispetto a quelli che hanno atteso più a lungo. Gli scarsi dati raccolti per la vitrectomia, invece, non hanno permesso di trarre conclusioni certe, ma il trend sembra predire risultati sovrapponibili, se non migliori, rispetto alla tecnica ab-externo. In conclusione i risultati di questo studio dimostrano che in pazienti con distacco di retina macula off per cui sia indicato un cerchiaggio sclerare, tale tecnica dovrebbe essere preferibilmente eseguita entro 3 giorni dall'avvenuto distacco. Ulteriori studi sono per altro necessari per poter valutare eventuali differenze con la vitrectomia e per poter valutare possibili diversità prognostiche nel contesto dei primi 3 giorni dal distacco.

COMPARING THE EFFICACY OF LATANOPROST (0.005%), BIMATOPROST (0.03%), TRAVOPROST (0.004%), AND TIMOLOL (0.5%) IN THE TREATMENT OF PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA

DEEPAK MISHRA, BIBHUTI PRASSAN SINHA, MAHENDRA SINGH KUMAR KOREAN J OPHTHALMOL 2014;28(5):399-407

L'ideale farmaco antiglaucomatoso dovrebbe permettere di raggiungere la "target pressure" oculare senza causare effetti collaterali sistemici degni di nota. Lo scopo di guesto studio è di mettere a confronto l'efficacia di Latanoprost (0.005%), Bimatoprost (0.03%), Travoprost (0.004%) e Timololo (0.5%) nel ridurre la pressione intraoculare in pazienti con glaucoma primario ad angolo aperto e di valutare, per ciascuno, l'eventuale insorgenza di effetti avversi. Questo studio prospettico è stato condotto su 140 pazienti indiani, affetti da glaucoma primario ad angolo aperto. Tali pazienti furono suddivisi in 4 gruppi da 35 persone, ognuno dei quali ricevette il trattamento con uno dei 4 farmaci in esame. La misurazione della pressione intraoculare, insieme ad una visita oculistica completa, fu effettuata a 2, 6 e 12 settimane dall'inizio della somministrazione. I criteri di inclusione comprendevano età >18 anni, acuità visiva > 20/200, pressione intraoculare media > 21 mmHg, alterazioni papillari tipiche per glaucoma con corrispondenti difetti perimetrici e angolo irido corneale aperto alla gonioscopia. Vennero esclusi dallo studio pazienti già in terapia per glaucoma, glaucomi ad angolo stretto, storie di pregressi interventi chirurgici, diabete mellito, ipertensione, asma, infiammazioni o infezioni oculari nei pregressi 3 mesi, condizioni che potessero precludere la tonometria ad applanazione, gravidanze o ipersensibilità ai conservanti. I derivati delle prostaglandine vennero somministrati 1 volta al giorno, mentre il Timololo due. Tutti e 4 i farmaci mostrarono una riduzione statisticamente significativa della pressione intraoculare alla dodicesima settimana. Il Bimatoprost, tuttavia, fece registrare il calo maggiore di pressione (35.9%), seguito da Travoprost (30.9%) e Latanoprost (29.9%) che fecero registrare un'efficacia sovrapponibile, e Timololo (26.6%). Il Timololo, inoltre, a differenza degli altri 3, non ha effetto sul deflusso di umor acqueo, e di consequenza risulta meno efficace nelle ore notturne, in cui questo meccanismo risulta rallentato. Diversi altri studi confermano questo trend; alcuni, invece, mostrano risultati differenti, come quello di Parrish et al [A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study] che mostra un'efficacia sovrapponibile di questi 3 derivati delle prostaglandine. Queste diversità di risposta ai farmaci sono probabilmente dovute al diverso effetto che essi hanno sulle diverse popolazioni. Per quanto riguarda gli effetti collaterali, quelli più frequenti furono iperemia congiuntivale nel gruppo sottoposto a Bimatoprost e xerostomia in quello sottoposto a Travoprost. Un solo caso di cheratite puntata superficiale fu registrato nel gruppo sottoposto a Timololo, ma trattato con successo. Il Timololo inoltre indusse una riduzione statisticamente significativa della frequenza cardiaca nei pazienti trattati, ma clinicamente non sintomatica. In conclusione i derivati delle prostaglandine, primo fra tutti il Bimatoprost, hanno dimostrato, in questo studio, un'efficacia superiore rispetto al Timololo nel ridurre la pressione intraoculare. I limiti dello studio sono il modesto numero di pazienti utilizzati ed il breve periodo di tempo impiegato. La conferma dei suoi risultati, quindi, necessita di ulteriori studi a più ampio numero di soggetti e più lungo periodo di osservazione.

Degenerazione maculare: focus su prevenzione, gli studi CREST e MOST

Prof. John Nolan MD, PhD

Waterford Institute of Technology- Irlanda • Principal Investigator del "Macular pigment reaserch group"

a degenerazione maculare legata all'età (AMD) è la principale causa di cecità nel mondo sviluppato. Vi è un crescente numero di evidenze scientifiche che dimostra una correlazione inversamente proporzionale tra la quantità di pigmento maculare ed il rischio di AMD.

Il pigmento maculare è caratterizzato dalla commistione di differenti carotenoidi. La tipica dieta occidentale contiene circa 60 carotenoidi, 18 sono stati identificati nel siero umano e tre sono stai identificati e caratterizzati a livello maculare (Luteina, Meso-zeaxantina e Zeaxantina). Le concentrazioni di questi pigmenti nella macula sono variabili: la Meso-zeaxantina così come la Zeaxantina è prevalente al centro della macula; la Luteina, invece, è maggiormente presente nella periferia maculare. I pazienti affetti da AMD mostrano una deplezione di pigmento specialmente nella zona centrale della macula. Il meccanismo d'azione con cui questi pigmenti mantengono l'omeostasi maculare è duplice: diretto, poiché agiscono da antiossidanti contro i radicali liberi; indiretto, poiché queste molecole assorbono in modo selettivo proprio la luce blu nociva.

Gli obiettivi dei numerosi studi clinici condotti dal gruppo di ricerca del pigmento maculare (MPRG) presso l'Istituto di Tecnologia di Waterford in Irlanda, prevedono di chiarire qual è il ruolo di carotenoidi come Meso-zeaxantina, Luteina e Zeaxantina nel migliorare la funzionalità visiva dei pazienti affetti da AMD e di valutare come la somministrazione giornaliera di essi, possa influire sull' insorgenza e progressione della malattia.

Recentemente il MPRG ha ricevuto un grant di 1,493,342 euro dal Consiglio Europeo di Ricerca per condurre lo studio "Central Retinal Enrichment Supplementation Trials" (CREST). Questo Trial ha lo scopo di studiare l'impatto che ha una somministrazione gior-

naliera di una miscela di carotenoidi (10 mg di Mesozeaxantina, 10 mg di Luteina e 2 mg di Zeaxantina), sulla funzione visiva nei soggetti normali (Trial 1) e nei soggetti con AMD (Trial 2). Come outcome primario verrà valutata la sensibilità al contrasto, la densità ottica del pigmento maculare e gli eventuali cambiamenti nell'acuità visiva. Lo studio è ufficialmente iniziato nel 2014 e la fine dello studio è prevista per i primi mesi del 2016. Nello specifico, l'obiettivo principale è quello di confermare, ancora una volta, se la Meso-zeaxantina può fungere da elemento chiave nel salvaguardare l'omeostasi della macula sia in condizioni normali che in quelle condizioni dove in fabbisogno di carotenoidi risulta essere notevolmente aumentato.

Recentemente abbiamo pubblicato sulla rivista "Retina" (Supplementation with three different macular carotenoid formulations in patients with early age-related macular degeneration Retina. 2014 Sep;34(9):1757-66) i primi risultati di un altro studio che ci ha visti coinvolti, il "Meso-zeaxanthin Ocular Supplementation Trial" (MOST).

Siamo riusciti a dimostrare che la presenza di Mesozeaxantina all'interno di una formulazione in capsule da assumere giornalmente rispetto alla sola presenza di Luteina e Zeaxantina determina nei pazienti con AMD (categoria 2 e 3 AREDS) un significativo incremento delle concentrazioni di pigmento totale a livello maculare e che questo si traduce anche in un miglioramento, per questi pazienti, nella risposta alla sensibilità al contrasto.

L'AMD è una patologia debilitante e difficile da trattare, ma noi oggi, in base alle conoscenze acquisite nel corso degli anni, possiamo combatterla e prevenirla conducendo uno stile di vita sano e integrando la nostra alimentazione con supplementi specifici per il benessere della macula.

Trattamento dell'edema maculare diabetico con impianto intravitreale di desametasone a lento rilascio in pazienti "naive" o no-responder a precedenti trattamenti con ANTI-VEGF

di M.C. Cascella, N. Lavermicocca, A. De Leo, A. Acquaviva

U.O.C. di Oculistica, Ospedale S. Maria degli Angeli-Putignano (Bari) - Direttore: A. Acquaviva

ei paesi Industrializzati, così come in quelli in via di sviluppo l'incidenza della malattia diabetica è aumentata in maniera esponenziale negli ultimi decenni, a causa dello stile di vita, dell'alimentazione e dell'allungarsi della vita media.

Di conseguenza vi è stato un aumento anche delle complicanze della malattia diabetica quali la retinopatia diabetica (RD), affezione vascolare che colpisce in media pazienti con patologia diabetica (sia di tipo I° che di tipo II°) diagnosticata da più di 5 anni. Circa l'80 % dei soggetti affetti da diabete da oltre 10 anni, sviluppa o svilupperà una RD che in un terzo dei casi porterà ad una grave diminuzione dell'acuità visiva. In Italia vi sono oltre 3.000.000 di pazienti diabetici di questi circa 2.000.000 hanno o svilupperanno una RD, che potrà portare ad una grave diminuzione del visus, sino ad una invalidità civile per ipovisione. La comparsa della RD sarà maggiore nei pazienti in cui la patologia sistemica è poco e mal controllata con frequenti elevate oscillazioni dei valori glicemici.

E' ormai dimostrato dagli studi DCCT (Diabet Control and Complications Trial), ETDRS, DRS (Diabetic Re-

tinopathy Study) e DRVS (Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study) che l'esposizione prolungata a livelli iperglicemici risulta in un numero di cambiamenti biochimici (aumento di citochine IL6-IL8, prostaglandine e VEGF) e fisiologici, comprendenti la perdita dei periciti e l'ispessimento della membrana basale, con alterazione del lume capillare e scompenso della barriera endoteliale. L'edema maculare diabetico(DME) rappresenta la principale causa di riduzione dell'acuità visiva, da moderata a severa nei pazienti affetti da RD. Può essere presente a qualsiasi livello di RD (precoce, non proliferante-RDNP, e proliferante-RDP).

La sua prevalenza va dallo 0 al 3% nei soggetti con recente diagnosi sino al 30 % in pazienti affetti da oltre 15 anni da RD. Il DME consiste nell'accumulo improprio di liquidi extracellulari e proteine negli strati retinici maculari in seguito ai danni strutturali dell'endotelio vasale dei capillari perimaculari e perifoveolari con conseguente rottura della barriera ematoretinica ed un aumento della permeabilità vasale. Il paziente con DME clinicamente significativo secondo l'ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), inizialmente la-

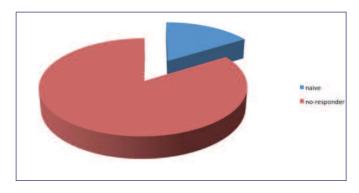


Fig. 1

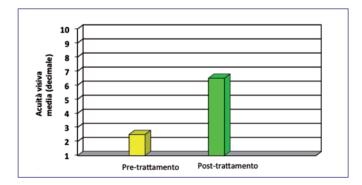


Fig. 2

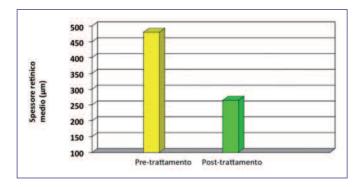


Fig. 3

menterà un annebbiamento visivo ed una distorsione delle immagini, sino a giungere ad una grave riduzione del visus. Il quadro biomicroscopico(ed anatomico) statisticamente correlato è caratterizzato da:

- 1. un ispessimento retinico entro 500micron dalla fovea o con interessamento della fovea stessa
- 2. la presenza di eventuali essudati duri, sempre a livello della fovea o entro i 500 micron da essa se associati ad un ispessimento della retina adiacente
- 3. una o più zone di ispessimento retinico con dimensione uguale o superiore ad un'area papillare entro un diametro papillare dalla fovea.

La fotocoagulazione laser, secondo lo studio ETDRS, per lungo tempo è stata considerata l'unico trattamento possibile del DME clinicamente significativo, nono-

stante i deficit paracentrali del campo visivo e la riduzione della visione a colori e della sensibilità a contrasto ad essa correlati. Secondo lo studio il rischio di una perdita di visus moderata (≥3 lineeETDRS) a 3 anni era del 30 % se non si effettuava un trattamento laser focale, quest'ultimo riduceva il rischio nei pazienti trattati al 15 % cioè del 50 %.

Negli ultimi anni si sono affacciati nel mondo dell'oftalmologia nuovi farmaci, gli Anti-Vegf (bevacizumab, pegaptanib,ranibizumab, aflibercept) che insieme all'impianto di desametasone intravitreale a lento rilascio, hanno rivoluzionato il trattamento del DME.

Obiettivo

Lo scopo del nostro studio retrospettivo è stato valutare l'efficacia e la sicurezza dell'impianto intravitreale di 0,7 mg di desametasone nel trattamento del deficit visivo legato al DME, sia in pazienti no-responder all'iniezione intravitreale di 0,5 mg ranibizumab che in pazienti "naive".

Materiali e metodi

Nel nostro studio sono stati inclusi 25 pazienti, con un follow-up medio di 12 mesi. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: I° gruppo con pazienti (n°21) precedentemente già trattati (da 3 a 4 iniezioni) con antivegf (Ranibizumab) ed il II ° gruppo con pazienti (n°4) "naïve" (fig.1). Sono stati considerati due parametri: la glicemia (con dosaggio dell' emoglobina glicata) e la pressione arteriosa. Al momento dell'arruolamento i pazienti sono stati sottoposti agli esami preoperatori di routine, a visita oculistica completa comprendente: la valutazione dell'Acuità Visiva (AV) mediante le tavole ETDRS, misurazione dello spessore maculare con Topcan HD-OCT, misurazione della pressione intraoculare con tonometro ad applanazione di Goldmann, biomicrosocopia del fondo oculare e Fluorangiografia retinica per rivelare la presenza di ischemia maculare e/o periferica. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un controllo il giorno successivo, e la migliore acuità visiva corretta (BCVA basata su ETDRS) (fig.2), lo spessore maculare centrale (con Topcon HD -OCT) (fig.3), la pressione intraoculare (IOP) e la progressione della cataratta sono stati esaminati al baseline e ad 1, 2, 4, 6 e 12 mesi. I criteri di esclusione sono stati: pazienti di età inferiore a 18 anni, con glaucoma cronico ad angolo aperto, con acuità visiva corretta inferiore a 5 lettere, con una Hb-glicata maggiore di 9.5%, o con un edema maculare persistente da meno di 2 mesi dall'ultimo anti-Vegf, pazienti sottoposti ad un trattamento laser focale e/o panretinico negli ultimi 2 mesi, pazienti con un grado di cataratta avanzato (superiore al I°-II° stadio).

Risultati

La riduzione media dello spessore maculare centrale è stata di 220 micron dopo il mese 2 (M2) (quando un laser focale per trattamento griglia è stato associato) e di ulteriori 90 micron sino al mese 5 (M5), ed è aumentato di 40 micron circa sino al mese 12 (M12). Il miglioramento visivo medio dell'acuità visiva è stato di 9.2 lettere al M4 e di 6.2 lettere al M12. Questi risultati molto probabilmente sono correlati ad un riequilibrio biochimico e fisiologico correlato a variazioni glico-metaboliche, e/o conseguenti al trattamento farmacologico e laser associato, ed in parte anche ad una iniziale progressione dell' opacità del cristallino. Per i pazienti " naive " la AV finale è di 64 lettere (ETDRS a 2 m) rispetto alle 50 lettere dei no-responder

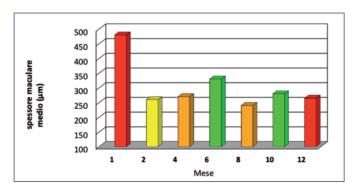


Fig. 4

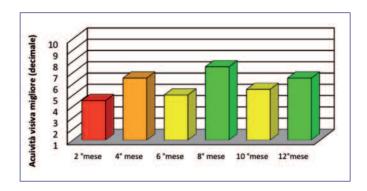


Fig. 5

(P<0.05). I pazienti con uno spessore retinico centrale <500 micron hanno raggiunto un migliore recupero funzionale. Il numero medio di iniezioni necessarie è stato di 1.2 a 6 mesi, con un ritrattamento a partire dal 5 ° mese nel 20 % dei casi.

L'unica complicanza verificatasi è stato un aumento della IOP osservato nel 15% dei pazienti, sempre controllato con terapia topica. Non si sono verificate reazioni avverse, né condizioni di ipertono oculari tali da ricorrere alla chirurgia. Dei 20 pazienti fachici, soltanto 2 hanno presentato una progressione della cataratta tale da essere sottoposti a chirurgia.

Conclusioni

Il desametasone ha dimostrato un'efficacia anatomica e funzionale nel trattamento dell'EMD maggiore rispetto all'anti-VEGF ed un ottimo profilo di sicurezza. I migliori risultati funzionali ed una maggiore riduzione dello spessore retinico centrale per i pazienti "naive " confermano che la durata del diabete mellito ed i precedenti trattamenti sono fattori negativi per il recupero visivo.

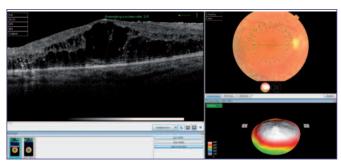


Fig. 6 - Paziente no responder



Fig. 7 - Paziente no responder

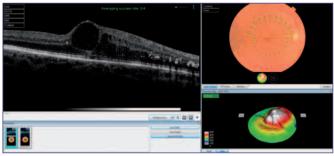


Fig. 8 - Paziente naive

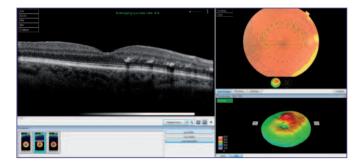


Fig. 9 - Paziente naive

BIBLIOGRAFIA

- Complications of intravitreal injections in patients with diabetes. Shikari H, Silva PS, Sun JK. Semin Ophthalmol. 2014 Nov;29(5-6):276-89.
- 2 [Severity of diabetic macular edema (DME) in Seine St Denis among patients treated by anti-VEGF.] Stéphan S, Fajnkuchen F, Addou-Regnard M, Grenet T, Nghiem-Buffet S, Chaine G, Giocanti-Auregan A. J Fr Ophtalmol. 2014 Oct 9. pii: S0181-5512(14)00268-X.
- 3 Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: a meta-analysis of randomized controlled trials. Liu X, Zhou X, Wang Z, Li T, Jiang B. Chin Med J (Engl). 2014 Oct;127(19):3471-6.
- 4 Nerve growth factor in diabetic retinopathy: beyond neurons. Mysona BA, Shanab AY, Elshaer SL, El-Remessy AB. Expert Rev Ophthalmol. 2014 Apr;9(2):99-107.
- 5 Diabetes and cataract surgery: preoperative risk factors and positive nursing interventions. Lara-Smalling A, Cakiner-Egilmez T. Insight. 2014 Spring;39(2):18-20. Review
- 6 Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion. Braithwaite T, Nanji AA, Lindsley

- K, Greenberg PB. Cochrane Database Syst Rev. 2014 May 1;5:CD007325.
- 7 Anti-VEGF for the management of diabetic macular edema. Stefanini FR, Badaró E, Falabella P, Koss M, Farah ME, Maia M. J Immunol Res. 2014;2014:632307. Epub 2014 Feb 5.
- 8 Cost-effectiveness of treatment of diabetic macular edema. Pershing S, Enns EA, Matesic B, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. Ann Intern Med. 2014 Jan 7;160(1):18-29.
- 9 Intravitreal steroids for the treatment of retinal diseases. Sarao V, Veritti D, Boscia F, Lanzetta P. ScientificWorldJournal. 2014 Jan 8;2014:989501.
- 10 A review of anti-VEGF agents for proliferative diabetic retinopathy. Osaadon P, Fagan XJ, Lifshitz T, Levy J. Eye (Lond). 2014 May;28(5):510-20.
- 11 Reporting of harms by randomised controlled trials in ophthalmology. O'Day R, Walton R, Blennerhassett R, Gillies MC, Barthelmes D. Br J Ophthalmol. 2014 Aug;98(8):1003-8.
- 12 Surgical treatment for macular edema. Golan S, Loewenstein A. Semin Ophthalmol. 2014 Jul;29(4):242-56. Epub 2014 Jan 10.

< ••• segue da pag. 9

Sarà colpa del solito "amico" stress?

di Odile Correnti, Lorenzo Rapisarda, Antonio Marino, Antonio Rapisarda

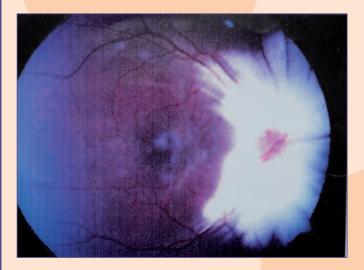


Fig. 1 - Retinografia OD

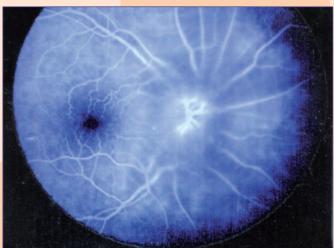


Fig. 2 - FAG OD

R.G., paziente di anni 32, di sesso femminile, di razza caucasica, in ottimo stato di salute generale, accusa, nel mese di Febbraio c.a., lievi disturbi visivi (annebbiamento visivo transitorio) in OD.

Consulta quattro diversi specialisti ma non le viene riscontrato nulla di patologico e il suo visus, secondo quanto la stessa riferisce, risulta essere 10/10. Qualche collega le dice che potrebbe trattarsi semplicemente di "stress" in una paziente ansiosa.

Nei 2 mesi successivi la giovane donna accusa episodi di amaurosi in OD associati ad episodi sincopali.

Alle spalle una storia familiare tutt'altro che semplice, per l'improvvisa tragica perdita di un fratello minore e per motivi di salute del padre, in attesa di trapianto di fegato.

Ad aprile c.a. è ricoverata c/o Struttura Ospedaliera in quanto potenziale donatrice di emifegato, sottoposta ad esami ematochimici, a elettrocardiogramma ed ecocardiografia, ad ecografia, TC e RMN addome, a consulenze specialistiche (psicologica, chirurgica) atte a valutare l'idoneità della donazione d'organo.

Per la concomitanza di tali eventi, il disturbo visivo passa

in secondo piano e dunque la stessa si reca presso il PS oculistico di Struttura Ospedaliera un mese dopo, a maggio c.a., momento in cui viene predisposto il ricovero per accertamenti diagnostici.

Il visus al momento del ricovero è pari a 9/10 in OD e 10/10 in OS. Il segmento anteriore risulta nella norma. All' esame oftalmoscopico in OD si riscontrano fibre mieliniche all'emergenza della papilla (Fig. 1) e la presenza di una membrana epiretinica al polo posteriore.

La membrana epiretinica al polo posteriore, come complicanza delle fibre mieliniche peripapillari, spiegherebbe le metamorfopsie accusate dalla giovane e il suo deficit visivo in OD.

Viene pertanto sottoposta ad esami diagnostici quali FAG (Fig. 2) e OCT maculare (Fig. 3) ma al disturbo visivo si associa cefalea e dunque viene eseguita anche una TC encefalo (sine mdc) che risulta essere negativa.

Per il susseguirsi di episodi di amaurosi in OD associati a crisi sincopali la paziente viene sottoposta ad esame RMN orbite-encefalo che risulta anch'essa nella norma. Anche gli esami di laboratorio eseguiti sono assolutamente regolari.



Fig. 3 - OCT OD

La paziente viene pertanto dimessa ma nei giorni successivi il disturbo visivo si accentua e si reca dunque presso altra prestigiosa Struttura Universitaria a fine maggio. ove il referto della consulenza eseguita risulta essere: OD fibre mieliniche intorno alla papilla con alterazione del profilo maculare.

Visus OD 9/10 cc e OS 10/10 nat.

Per il persistere della sintomatologia e l'aggravarsi delle crisi cefalalgiche, la giovane si reca c/o altra Struttura e a giugno viene ricoverata nel reparto di Medicina Generale/ Iperbarica.

Qui viene sottoposta ad esami elettrofunzionali di cui abbiamo a disposizione solamente il referto: PEV: aumento della latenza della componente P100 (130) a destra, nella norma a sinistra. Conclusioni: Sofferenza visiva destra.

Viene anche eseguita ulteriore indagine RMN che si rivela negativa.

Anche in questa circostanza viene dimessa con analoga diagnosi.

A giugno la giovane giunge alla nostra osservazione presso i nostri ambulatori e con spiacevole sorpresa si riscontra in OD un visus di 4/10 nat. non migliorabile. Si dispone ricovero per ulteriori accertamenti diagnostici (anche se a dire il vero la paziente era già stata accuratamente ed approfonditamente indagata presso altri centri) ma per varie sopraggiunte motivazioni familiari



Fig. 4 - Immagine a luce aneritra OD

e lavorative che la costringono temporaneamente a cambiare sede, la stessa è costretta a rifiutare, procrastinando il ricovero.

Consulta altro egregio specialista presso altra Struttura Universitaria nel mese di luglio c.a. e le viene prescritta terapia steroidea (100 mgr) a scalare per 20 giorni, terapia diuretica con Acetazolamide e Neuroprotettori, a sottolineare una sofferenza del nervo ottico da "sovraffollamento" delle fibre stesse.

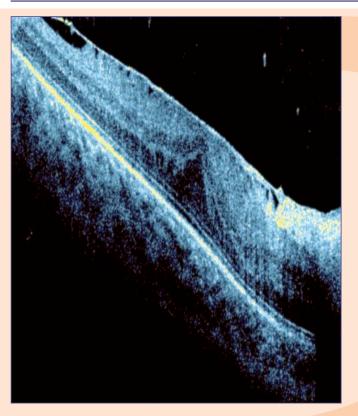
Soltanto nel mese di settembre c.a. la paziente giunge c/o nostro Reparto: il visus, decresciuto ulteriormente, al momento del ricovero in OD è pari a 1/20 nat.; corretto con +0.50 asse 25= 1/10; in OS 10/10 nat.; p.v. in OD VII Dw, test di Amsler ++++, in OS I Dw, Amsler -.

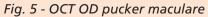
Dall'immagine a luce aneritra (Fig. 4) si evince un notevole affollamento delle fibre mieliniche intorno alla papilla e un evidente, pucker maculare in OD, marcatamente aumentato rispetto ai precedenti controlli.

Viene sottoposta in prima giornata ad esami ematochimici includenti un assetto completo dal punto di vista immunologico e infettivologico.

Con "(s)piacevole" sorpresa i risultati degli esami evidenziano:

VES 30 mm





- Herpes ½ IgG positive
- Herpes ½ IgM positive
- IGM totali 337
- Waaler /Rose positiva +++
- Anti EBV Ag capsidico IgG positivo
- Anti Nuclear EBV positivo

Vengono eseguiti l'OCT maculare (Fig. 5), l'esame del campo visivo computerizzato 30-2 (Fig. 6) e l'HRT del nervo ottico (Fig.7).

L'OCT mostra una spessa membrana epiretinica tenacemente adesa alla retina, esercitante notevole edema trazionale. All'esame del campo visivo computerizzato si evince un residuo visivo centrale e una MD pari a - 32,75 dB.

Salta all'occhio la discrepanza tra un CVC cosi compromesso e un HRT della papilla apparentemente nella norma.

Viene richiesto ulteriore approfondimento diagnostico mediante esame RMN orbite encefalo con fase angio con particolare attenzione allo studio del nervo ottico. Dalla consulenza infettivologica che la giovane esegue in seconda giornata emerge la necessità di effettuare terapia antivirale con Acyclovir 800 mgr cpr (x3/die) per 10 giorni e effettuare contemporaneamente presso laboratorio analisi specializzato esame virologico HSV1/2 DNA (in corso).

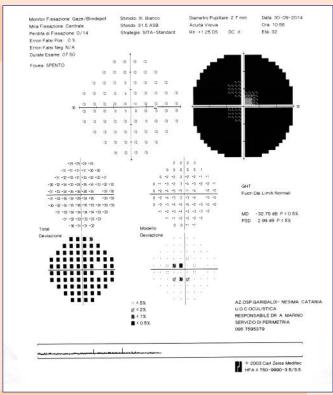


Fig. 6 - CVC OD

La RMN con fase angio espletata in quinta giornata (da cui forse ci saremmo aspettati quasi una soluzione al problema...) non evidenzia alcunché di patologico.

DOMANDE AI LETTORI

- 1. In tutto questo lungo excursus, compresa la valutazione preoperatoria per donazione d'organo, è pos sibile che non sia mai stata effettuata un'analisi infettivologica?
- 2. Può avere una certa correlazione l'attuale infezione erpetica con il disturbo visivo e la cefalea?
- 3. Può il pucker maculare, in un soggetto giovane, giustificare un calo visivo così ingravescente e un tale risultato del campo visivo? Ci si sarebbe aspettato una così repentina evoluzione?
- 4. È il caso di intervenire chirurgicamente sul pucker maculare con intervento di vitrectomia mini-invasiva in presenza di un'infezione erpetica in atto o attendereste?
- 5. Sareste intervenuti precedentemente, quando il visus era decisamente più elevato, vista in genere la rapida progressione del pucker in giovani pazienti?
- 6. Riterreste utile in contemporanea alla vitrectomia, eseguire una biopsia delle fibre nervose mieliniche peripapillari?

A differenza degli altri "mistery case" precedentemente

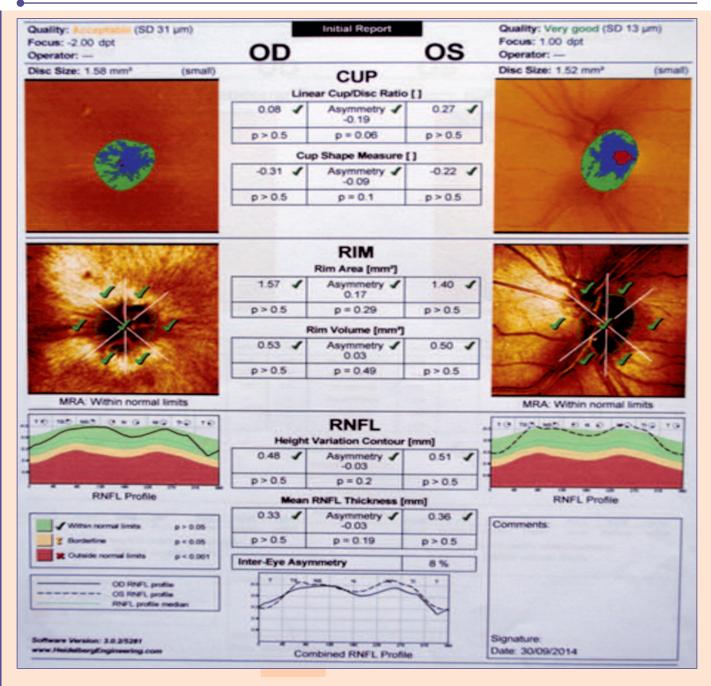


Fig. 7 - HRT 00

pubblicati, in questo caso non offriamo una soluzione al problema, essendo ancora oggetto di studio, ma ci sembrava comunque interessante e doveroso riflettere e confrontarci sulla migliore strategia terapeutica sottoponendo all'attenzione degli esperti certe "comuni e banali" situazioni, quali fibre mieliniche peripapillari o pucker maculari, che affrontiamo si può dire quotidianamente nella nostra pratica clinica, e che però, in taluni casi, possono talora risultare di difficile e/o ambigua soluzione.

Ci sarà correlazione tra l'obi<mark>ettività clinica della giovane</mark> e gli episodi sincopali o sarà veramente colpa dello stress?

BIBLIOGRAFIA

- 1. Smiddy WE, Michels RG, Gilbert HD, Green WR. Clinicopathologic study of idiopathic macular pucker in children and young patients. Retina 1992; 12 (3): 232-6.
- 2. Fang X, Chen Z, Weng Y, Shu Z, Ni H, Jang Y, Yao K. Surgical outcome after removal of idiopathic macular epiretinal membrane in young patients. Eye (Lond). 2008. Nov 22 (11): 1430-35.
- 3. Laatikainen N, Punnonen E. "Idiopathic" preretinal macular fibrosis in young individuals. Int Ophthalmol 1987 Feb; 10 (1):11-4

X INTERNATIONAL MEETING

NEW DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC FRONTIERS IN OPHTHALMOLOGY



IRCCS - FONDAZIONE "G. B. BIETTI"
PER LO STUDIO E LA RICERCA IN OFTALMOLOGIA ONLUS



ROME OCTOBER 2-3-4 2015 TEMPIO DI ADRIANO PIAZZA DI PIETRA

SECRETARIAT:



ADVERT AGENCY:



IX International Meeting IRCCS Fondazione G.B. Bietti

Tempio di Adriano, Piazza di Pietra New diagnostic and therapeutic frontiers in ophthalmology

Rome, October 2-4 2015

FRIDAY, OCTOBER 2nd, SCIENTIFIC FORUMS:

Cutting-edge technologies and new treatment modalities for the cure of corneal diseases. Recent perspectives in diagnosis and treatment of glaucoma and optic nerve diseases. New diagnostic technologies and treatment modalities for the cure of retinal diseases.

SATURDAY, OCTOBER 3rd, PLENARY SESSIONS

The eye and diabetes mellitus.

The aging eye.

Emerging diagnostic technologies for imaging the eye.

Novel therapies for treating eye disorders.

SUNDAY, OCTOBER 4th, CLINICAL SYMPOSIA

Tra i suoi compiti istituzionali l'IRCCS Fondazione G.B. Bietti per lo studio e la ricerca in oftalmologia Onlus assume l'organizzazione di un Congresso Internazionale con cadenza quadriennale. Il Congresso ufficiale della Fondazione Bietti è considerato in campo internazionale tra gli eventi di grande rilievo in quanto è finalizzato a presentare le più recenti novità ed insieme a dibattere e chiarire i punti più controversi nel campo della ricerca sperimentale e clinica e della terapia chirurgica.

Obiettivo principale del IX Meeting Internazionale della Fondazione Bietti è presentare i metodi innovativi e tecnologicamente avanzati, per la diagnosi e cura delle patologie oculari di impatto sociale. Il prossimo Meeting sarà orientato alla divulgazione delle informazioni medico-scientifiche più recenti sulle modalità di prevenzione, diagnosi e cura delle malattie oculari più invalidanti, come la retinopatia diabetica, la degenerazione maculare legata all'età, il glaucoma e la cataratta, che rappresentano le cause principali di cecità legale nel mondo occidentale. Verrà anche affrontato il ruolo che l'invecchiamento della popolazione riveste nell'incremento dell'incidenza delle patologie oculari invalidanti.

Le relazioni saranno tenute dai più importanti

esperti nazionali ed internazionali in tema di diagnosi e cura delle patologie oculari. Questo Evento rappresenterà per i partecipanti una significativa opportunità di confronto e apprendimento. Al Meeting sono invitati a partecipare operatori dell'ambito clinico, farmacologico e scientifico. Tutto ciò affinché si possa costruire una risposta integrata e coordinata tra tutti i protagonisti coinvolti, e poter fronteggiare le gravi patologie oculari nella salvaguardia della salute dei cittadini.

Nel corso del Meeting, sarà dato spazio alla presentazione e divulgazione delle più moderne tecnologie diagnostiche per la diagnosi precoce delle patologie della retina e del nervo ottico, tra le quali ad esempio l'ottica adattiva, per cui l'IRCCS Fondazione G.B. Bietti ricopre un ruolo importante a livello internazionale. La presentazione dei più recenti risultati sulle moderne terapie anti-angiogenetiche per la cura della degenerazione legata all'età e le nuovissime terapie rigenerative e genetiche per la cura delle degenerazioni retiniche ereditarie o acquisite rappresenterà un altro tema cardine della Conferenza. Al pari, verranno presentati i metodi più recenti per la valutazione del danno precoce in corso di glaucoma ed i nuovi approcci di prevenzione secondaria.

ADDIO OCCHIO SECCO, BENVENUTO OPTIVE®



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





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

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

Astar Plus

UNO SCUDO PER LA MACULA CONTRO LO STRESS OSSIDATIVO

Le Linee Guida Italiane per la Degenerazione Maculare Legata all'Età raccomandano l'uso di integratori antiossidanti e minerali in pazienti ad alto rischio di sviluppare una DMLE avanzata e, principalmente, nei pazienti già affetti da DMLE avanzata in un occhio.

