

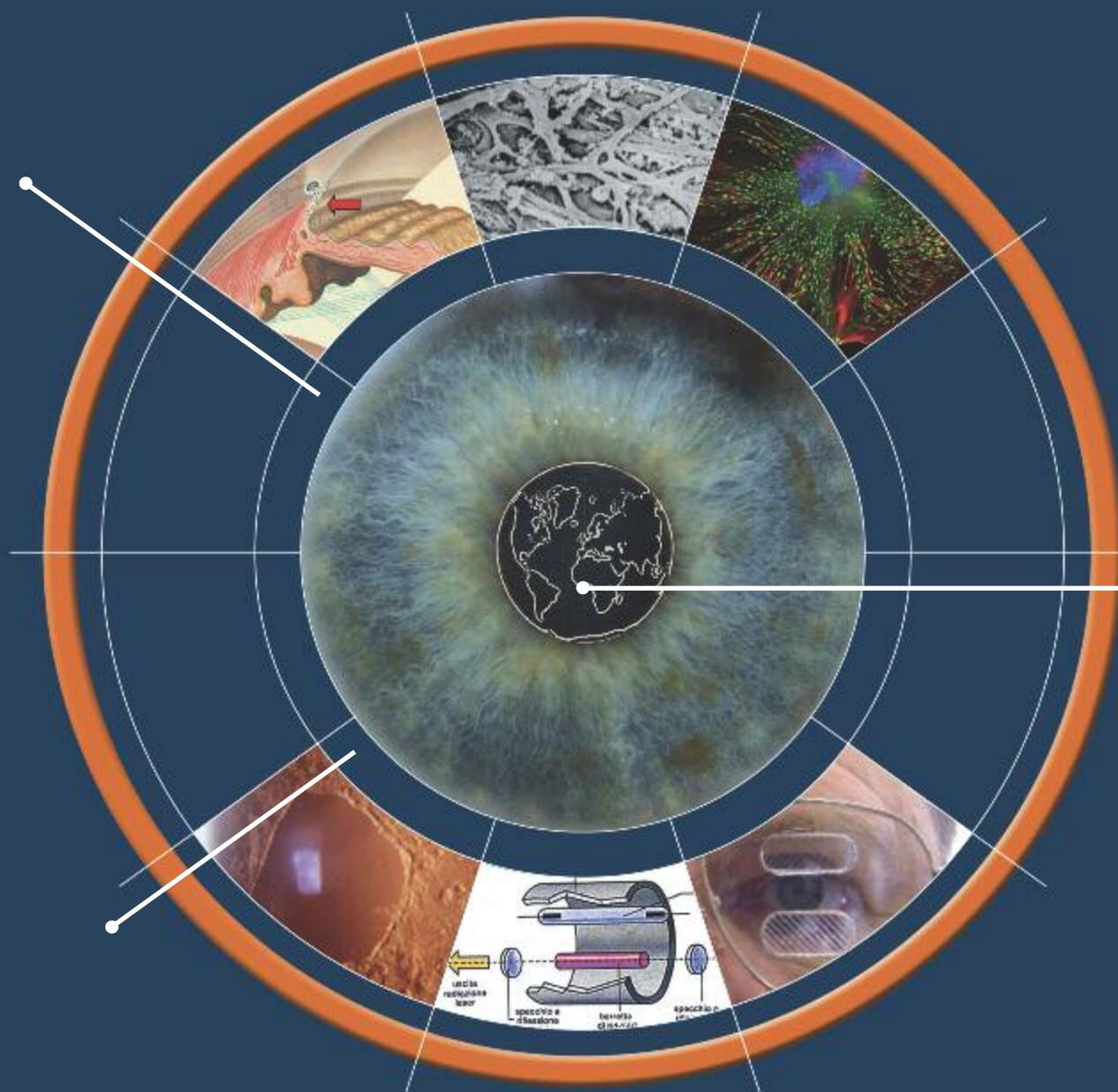
oftalmologia *domani*

Anno VI - N. 3 - Settembre/Dicembre 2015

rivista quadrimestrale di Oftalmologia

*Glaucoma Primario AA
Decompressione iatrogena
Capsulotomia YAG*

*Emianopsia omonima II
Basi molecolari del glaucoma
Un curioso paradosso*



coming soon: www.oftalmologiadomani.it

Cationorm® per il trattamento sintomatico dell'occhio secco²

- Stabilizza efficacemente il film lacrimale.³
- È di beneficio a tutti e tre gli strati del film lacrimale.³
- Migliora significativamente segni e sintomi.³
- Offre una buona tollerabilità e sicurezza d'uso.³

Senza conservanti, compatibile con le lenti a contatto

2. F. Lallemand et al. "Successfully Improving Ocular Drug Delivery Using The Cationic Nanoemulsion, Novasorb", J. Drug Deliv., 2012:604204 (2012).

3. Amrane M et al. J Fr Ophthalmol 2014 Aug 12; doi: 10.1016/j.jfo.2014.05.001.



Disponibile in flacone multidose di facile impiego e senza conservanti o in pratiche dosi unitarie.

CATIONORM® – CON I VANTAGGI DELLA TECNOLOGIA NOVASORB®

Santen

s o m m a r i o

COSA TROVERETE IN QUESTO NUMERO	P. 4
EDITORIALE	P. 5
Tenere la barra dritta <i>di Costantino Bianchi</i>	
CORRISPONDENZA CON I LETTORI	P. 9
GLAUCOMA PRIMARIO	P. 11
Il glaucoma primario ad angolo aperto <i>di Antonio Rapisarda e Daniela Lombardo</i>	
IL CAMMINO DELL'OFTALMOLOGIA	P. 19
Tentativo di analisi di un curioso paradosso Il cammino dell'Oftalmologia, tra meravigliosi successi tecnologici e progressiva perdita di prestigio <i>di Guido Corallo</i>	
DECOMPRESSIONE IATROGENA	P. 23
Tecnica di decompressione iatrogena in un caso di spostamento della IOL dopo una capsulotomia Yag Laser <i>di Massimo C.G. Ferrari</i>	
PATOGENESI DEL GLAUCOMA	P. 25
Le basi molecolari della patogenesi del glaucoma <i>di Sergio C. Saccà</i>	
YAG:LASER	P. 33
Capsulotomia Nd:YAG Laser <i>di Amedeo Lucente</i>	
EMIANOPSIA	P. 41
Emianopsia omonima: la riabilitazione. Il parte <i>di Alessio Stefanucci</i>	
PERCEZIONE	P. 49
Problematiche percettive visive create dai campi recettivi <i>di Massimo C.G. Ferrari</i>	
ITALIA NEWS	P. 50

oftalmologia**domani**

*Rivista quadrimestrale
di oftalmologia*
Anno VI - n. 3
settembre/dicembre 2015

**Direttore
Responsabile:**
Costantino Bianchi

Fondatori:
Costantino Bianchi
Antonio Rapisarda

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

redazione@jaka.it

**Progetto grafico
e impaginazione:**

Jaka
CONGRESSI

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

Art
Simona Pelosi
s.pelosi@jaka.it

Iscrizione n. 68
del 15.02.2010
presso il Tribunale
di Milano

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

*Finito di stampare
nel mese di novembre 2015*

Cosa troverete in questo numero

Oftalmologia Domani si ripresenta dopo poche settimane alla attenzione dei suoi lettori, grazie ad un poderoso sforzo di tutta la redazione che riesce a scrivere contributi sempre più complessi e accattivanti anche in tempi stretti.

Questo numero vuole essere anche un test riguardo all'interesse ed al gradimento dei lettori, in quanto è stato strutturato sul modello di una tipologia di rivista, quale il Survey of Ophthalmology, che a me è sempre molto piaciuto. Un format che comporta articoli piuttosto lunghi e complessi, non certo di "pronta beva" o, se preferite, usa e getta; ma che richiedono tempo e riflessione per essere metabolizzati. Poco spazio per la cronaca e le novità dell'ultima ora, molto più materiale che può essere utilmente conservato nella propria biblioteca e divenire testo di riferimento e consultazione.

Il numero si apre, come al solito, con un editoriale, che questa volta è dedicato ai tragici fatti di Parigi e ai loro possibili risvolti sulla nostra attività quotidiana. Come se non bastassero le difficoltà che già abbiamo nella gestione della Sanità nazionale, adesso ci si mettono anche i fanatici integralisti a complicare la vita.

Segue poi una pagina di Corrispondenza coi lettori, riguardo a due temi che hanno suscitato interesse: l'utilizzo come collirio della Ivermectina e la possibilità per gli oculisti di vendere occhiali e lenti a contatto.

L'apertura vera e propria della rivista è affidata ad una review sul Glaucoma primario ad angolo aperto, fatta da Antonello Rapisarda e Daniela Lombardo. Si tratta di una sintesi, a mio avviso utile per i non glaucomatologi, di quanto si ritrova nelle linee guida sull'argomento, solitamente più estese e meno fruibili per i non addetti ai lavori.

Per variare un poco l'approccio rispetto al momento didattico e didascalico, abbiamo chiesto a Guido Corallo di analizzare un fatto abbastanza paradossale, e cioè la perdita di peso della oftalmologia in campo medico. Tale perdita contrasta vivamente con il poderoso progresso tecnologico della specialità, che si riflette su risultati che non sono raggiunti da altre branche chirurgiche.

Per passare dalla filosofia alla pratica di tutti i giorni, Massimo Ferrari propone una ingegnosa tecnica di de-

compressione per riposizionare non chirurgicamente le IOL che si sono "mosse" a causa di una capsulotomia YAG.

Di nuovo un bel salto dalla pratica alla speculazione scientifica. Sergio Saccà ci propone una mirabile, documentata e più che completa trattazione delle basi molecolari della patogenesi del glaucoma.

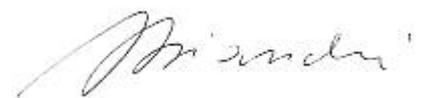
Non poteva certo tirarsi indietro Amedeo Lucente quando gli ho chiesto di preparare per i nostri lettori una review sulle basi di fisica e di ottica fisica della capsulotomia Nd:YAG laser. Amedeo è riuscito a coniugare la parte più propriamente dedicata alla teoria dei laser con i risultati clinici ottenibili, a seconda dell'utilizzo che se ne fa.

Segue la seconda parte della trattazione sulla Emianopsia omonima, a cura di Alessio Stefanucci, dedicata ad un aspetto molto delicato e per lo più trascurato da parte degli oftalmologi, e cioè la possibilità di riabilitazione di questi pazienti.

Massimo Ferrari stimola poi il nostro spirito speculativo con una sofisticata riflessione sulla organizzazione del cervello visivo, trattazione che mi pare integri e si attagli bene a quella sulle Emianopsie.

Chiude il numero Italia News con un brevissimo, ma interessante, flash sul numero di specializzandi stabilito qualche settimana fa dal Ministero per l'anno 2013-2014. Già questa discrasia temporale la dice lunga sulla serietà e professionalità con le quali viene affrontato un argomento delicatissimo per la salute della Nazione nei prossimi anni.

Buona lettura!



Tenere la **barra dritta**

Mentre sto scrivendo questo editoriale, non si è ancora spenta l'eco delle esplosioni e delle raffiche di Kalashnikof che a Parigi hanno ucciso oltre 130 persone e ne hanno ferite altre centinaia. E' fuor di dubbio che una carneficina di queste dimensioni non può non essere riportata e commentata anche in una rivista specialistica quale è la nostra, per due buone ragioni: la prima, è umanitaria e etica. Siamo, prima che oculisti, medici: e ferire ed uccidere è l'esatto contrario del credo esistenziale a cui abbiamo votato tutta la nostra vita.

La grande libertà individuale, di cui oggi possiamo godere soprattutto nel mondo occidentale, e la parallela facilità con cui ci si può procurare armi ed esplosivi che sino a pochi anni fa erano di riservato dominio dei militari, fa sì che sempre più di frequente - purtroppo! - si abbia notizia di atrocità commesse sia dal singolo che da gruppi: per scopi puramente venali; per più o meno fondate rivendicazioni politiche, o razziali, o religiose; oppure per pura e semplice crudeltà e follia.

Come dicevo, la prima spinta ad occuparci di eventi sanguinosi è incoercibile in chi ha scelto come professione quella del medico, perché l'impulso immediato è quello di correre a portare soccorso a chi è ancora in grado di trarne beneficio, e quello successivo è di dedicare ogni forza a cercare di impedire che atti violenti si ripetano. Purtroppo, mentre il correre a portare soccorso è relativamente facile a realizzarsi (si fa per dire...: vedi quello che succede ad Emergency), il prevenire nuovi massacri non è nel potere del medico. Ci si può mettere tutta la moral suasion di cui si dispone, si può essere dotati di tutta la buona volontà di questo mondo, ben raramente la nostra categoria, presa nel suo insieme e a livello planetario, ha i mezzi per ricondurre alla ragione i terroristi, i criminali e i pazzi e per proporre soluzioni ai problemi concrete e accettabili da tutti.

Anzi, purtroppo il fatto che per il medico un ferito non ha né credo né divisa fa sì che spesso proprio i medici siano presi di mira e divengano le vittime sacrificali, esibite con il preciso scopo di ammonire chi non si schiera a piegare la schiena al (pre)potente di turno. Peggio: a volte il medico viene passato per le armi perché la sua azione umanitaria può essere apprezzata e appoggiata dagli indecisi, destare simpatie anche nei nemici, oppure perché la sua è testimonianza viva che è fattibile e non indecoroso dedicare tutte le proprie energie a curare e salvare chi ha un colore della pelle, una divisa nazionale, un credo politico diverso dal proprio. Per chi semina odio e violenza, quelli che tendono la mano a salvare un "diverso" da sé sono dei pericolosissimi testimoni che dell'odio e della violenza si può fare totalmente a meno; con piena soddisfazione reciproca. E chi semina odio e violenza sa bene che un medico che sia veramente tale non abiurerà mai al suo credo di equanimità, ecumenismo ed equidistanza; quindi, l'unica soluzione possibile è eliminarlo fisicamente.

Quanto detto sin qui si può benissimo applicare a qualsiasi categoria sociale, beninteso, non è prerogativa o riservato dominio del medico. Però per i medici, a differenza delle altre categorie sociali, è credo e ragione di vita.

C'è una seconda ragione, per cui è opportuno che anche noi oggi ci occupiamo di fatti che con l'Oftalmologia apparentemente non hanno nulla a che fare, e la ragione è costituita dai riflessi che questo genere di azioni violente può determinare nello svolgimento della nostra attività, o chiamatela come volete: missione, professione, lavoro.



di Costantino
Bianchi

Dopo quello che è successo a Parigi, il quesito angoscioso che molti si pongono è se e quando una cosa simile capiterà anche da noi. Il Governo ha deciso di alzare la soglia di allarme sicurezza al "livello 2" che prevede l'utilizzo immediato dei reparti speciali e delle forze speciali militari; in pratica, un passo prima dello stato di guerra. Il redattore di "quotidiano sanità.it" Cesare Fassari si pone alcune domande piuttosto angoscianti, per esempio se il nostro Sistema Sanitario sarebbe in grado di rispondere prontamente e con efficienza a una emergenza improvvisa, con centinaia di feriti da scoppio e da arma da fuoco; e se esistono "linee guida" e protocolli operativi per chi è chiamato a far fronte all'emergenza.

Per dare una autorevole risposta a queste domande, Fassari ha intervistato il Presidente della Società Italiana di Medicina dell'Urgenza, Cibinel, intervista che consiglio di andarsi a leggere in quanto estremamente istruttiva.

Riportando il suo pensiero per sommi capi, secondo Cibinel il nostro SSN è già pronto a far fronte a emergenze sanitarie con la presenza di un numero elevato di feriti e persone da soccorrere e ciò a prescindere dalla natura dell'evento scatenante. Uno scenario che, pur se completamente diverso nelle cause che lo hanno provocato, si avvicina, per i suoi effetti sulle persone, a quello che un sistema sanitario deve affrontare in presenza di un evento catastrofico naturale, come un terremoto, uno tsunami, una eruzione.

Qualora succedesse qualcosa di simile a quanto avvenuto a Parigi, scatterebbe il piano "Peimaf" (che sta per Piano Emergenza Interno Massiccio Afflusso Feriti), che ogni azienda sanitaria italiana deve avere a disposizione e che si può attivare nel giro di mezz'ora/un'ora. Il piano prevede che vengano liberati tutti gli spazi disponibili, in primis le sale operatorie non in attività e quelle dedicate agli interventi programmati. Il personale già in servizio rimane in attività e tutti i sanitari che sono in regime di pronta disponibilità debbono riprendere immediatamente servizio.

Per quanto riguarda la selezione e le priorità di invio dei feriti agli ospedali, dipende dal loro numero. Se questo è limitato, si procede come normalmente si fa per un incidente stradale, dando un codice rosso a chi è in pericolo di vita; ai codici rossi va ovviamente data ogni priorità. Se invece il numero dei feriti dovesse eccedere la capacità di risposta immediata dei sanitari a disposizione, può essere necessario attivare quello che Cibinel definisce un "triage inverso". La logica del "triage inverso", spiega Cibinel, è simile a quella che si adotta sul campo di battaglia. L'attenzione prioritaria passa ai feriti meno gravi, che ovviamente nello scenario in esame sarebbero numerosissimi, mentre sarebbe giocoforza non sprecare energie e risorse sui più gravi, per non correre il rischio di perdere i primi e i secondi. Per esempio, non sarebbero dedicate risorse alle rianimazioni degli arresti cardiaci: atrocemente razionale, ma altrettanto funzionale.

Tradotto in termini oftalmici, i feriti con lesioni oculari gravissime e scarsa probabilità di recupero, o con probabilità di un recupero scarso, dovrebbero essere tralasciati per dedicarsi ai feriti con maggior probabilità di un buon recupero funzionale. Stesso discorso per plurilesionati, gli occhi passerebbero in seconda linea rispetto a cranio e addome.

Cibinel poi, su richiesta del redattore, tocca un punto che per noi "borghesi" è ancora più agghiacciante. Nel momento in cui il bersaglio da colpire e abbattere non ha una divisa, un credo, un colore della pelle, ma semplicemente il violento ha come scopo quello di incutere quanto più terrore possibile, purtroppo un ospedale diventa un target praticamente ideale. Tante persone raccolte in poco spazio, totalmente indifese sia perché sofferenti sia perché la loro testa è tutta ripiegata su quello che sta succedendo dentro di loro; curate da altre persone che fanno della non violenza e del non ferire un altro essere umano un credo di vita; con una protezione che solitamente

è abbastanza ridotta, perché un ospedale nell'immaginario collettivo non è un "obiettivo strategico" (sicuramente nella testa dei governanti un museo viene prima). Se l'obiettivo è quello di creare terrore, confusione e sterminio, pagando un prezzo relativamente basso, ecco che allora il discorso una sua logica perversa ce l'ha.

Più o meno è la stessa logica che può portare un terrorista o un delinquente a cercare di fare stragi in un luogo di culto (chiesa, sinagoga o moschea, dipende dall'assalitore) o in uno stadio. Anche qui ci sono molte persone ammassate, anche qui la testa pensa a tutto meno che a proteggersi e a guardarsi dai malintenzionati (borsaioli a parte). Nel caso degli stadi, tuttavia, c'è un filtro all'ingresso, le misure protettive sono ben presenti, non fosse altro perché allo stadio ormai è abitudine invalsa che insieme ai tifosi ci vadano i facinorosi; infine, la massa è sì inerme, o quasi, ma composta non da vecchi e bambini malati, ma da fior di giovanotti e signorine palestrati che, se non li cogli totalmente di sorpresa, sono perfettamente in grado di badare a loro stessi; e sono tanti, proprio tanti.

Poiché, come è successo a Parigi, tutto ciò non è affatto un deterrente perché gli stadi diventino un obiettivo, possono diventare altrettanto "interessanti" come obiettivi terroristici gli ospedali e i luoghi di culto, anche se non ci piace affatto ammetterlo.

Lasciamo a questo punto da parte le considerazioni più macabre e raccapriccianti, che speriamo proprio non si avverino mai, e restiamo invece su quello che molto probabilmente succederà in realtà, limitando per competenza e brevità le considerazioni al nostro Paese.

Come è ben noto a tutti, noi non navighiamo nell'oro, anzi; le risorse scarseggiano, la Sanità pubblica ne richiede sempre di più, il Governo ne stanziava sempre di meno, le Regioni spesso usano malamente le poche che hanno. Il nostro Paese ha goduto di decenni di pace, o quasi. Abbiamo sì partecipato a missioni di "guerra" in altri Paesi, dalla Somalia all'Afganistan, passando per il Kosovo e il Libano, ma il numero di cittadini italiani coinvolti è sempre stato piuttosto limitato e, di riflesso, anche il costo di queste missioni non più che tanto oneroso. Va però onestamente rilevato che non poche forze politiche hanno ritenuto insopportabile anche questo relativamente modesto onere finanziario, e ogni volta che i fondi per le missioni all'estero devono essere discussi e approvati in Parlamento, non è proprio certo che tutto fili liscio. La principale obiezione, infatti, è quella che se non si hanno i soldi per la Sanità, non si devono "buttare in avventure coloniali". Del tutto recentemente, per esempio, c'è chi si è diletto a calcolare quanti ospedali in più si potrebbero costruire con tot F35 in meno.

L'evolversi della congiuntura economica sia internazionale che interna non ha certo contribuito a spargere miele su questa ferita. Come ho detto, tutti pensano che la crisi che ha colpito molti Paesi industrializzati negli ultimi anni non sia ancora passata (vedi anche i recentissimi ammonimenti del Governatore della Banca Europea, che ha provvidenzialmente messo una pezza ai guai dell'economia del nostro continente con robuste iniezioni di liquidità, cioè creando inflazione; o se preferite, passando la patata bollente alle generazioni a venire). Pertanto, anche se nessuna ombra increspasse gli orizzonti dei rapporti internazionali, noi operatori della Sanità, e insieme con noi tutti i cittadini italiani, ci dobbiamo sicuramente aspettare che le risorse messe a nostra disposizione sarebbero sempre meno.

Invece, la sinistra evoluzione nei rapporti internazionali, impressa dai fatti di Parigi, non solo increspa di ombre l'orizzonte, ma solleva dei veri e propri tsunami, che bisogna seriamente pensare a come fronteggiare. La Francia ha dichiarato ore rotondo di sentirsi in stato di guerra contro il DAESH-ISIS. Putin - che possiamo criticare quanto vogliamo ma non mi pare proprio uno che sia uso parlare a vanvera -

è andato giù ancora più piatto: "Questa è la terza guerra mondiale. Useremo l'armamento nucleare contro i terroristi". Le principali capitali europee, Roma compresa, sono state indicate dal DAESH come il prossimo bersaglio di azioni "militari".

Piove sempre sul bagnato. Le disastrose finanze del nostro Paese di tutto avevano bisogno, meno che di uno scenario di guerra. La guerra a qualcuno può sembrare anche un rude e maschio gioco per bambini troppo cresciuti, ma ha - anche limitando le considerazioni al solo profilo economico- alcuni aspetti molto sfavorevoli: non solo non produce risorse (cibo da mettere in tavola, abiti con cui vestirsi, medicine con cui curarsi), ma ha come scopo preciso quello di distruggere i luoghi dove queste risorse vengono prodotte, e quanto meno sottrae finanziamenti alla produzione di queste risorse.

Se nel nostro Paese già in tempo di pace, non appena l'economia va in affanno, uno dei primi capitoli di spesa che vanno in sofferenza è quello sanitario, non ci vuole molto a capire che in una economia di guerra ogni possibile risorsa verrà sottratta alla salute per investirla in armamenti. Paradossalmente, verrà capovolto il passatempo con cui molti nostri "politicamente corretti" costruivano l'equazione $\text{tot F35} = \text{tot ospedali}$.

Purtroppo, il passatempo delle gerarchie militari diventerà: quanti F35 si possono comprare chiudendo uno, dieci o cento ospedali? Quanti battaglioni si possono formare reclutando i precari e i disoccupati della sanità?

Che possiamo fare allora noi, medici per professione e vocazione? Tenere la barra dritta, non lasciarci impressionare dalla violenza e dalla prepotenza, continuare a credere in ciò in cui abbiamo sempre creduto e continuare a dedicarci al prossimo. E ricordiamoci: i conti si fanno sotto al lampione, anche se qualche volta il lampione non illumina un marciapiede di questa terra.



Caro Costantino,

ho letto con molto interesse il tuo articolo su Oftalmologia domani, sulla ivermectina e gli acari colpevoli di blefaro congiuntiviti. Poiché nella nostra pratica quotidiana stiamo registrando un sempre maggiore incremento di strane blefaro congiuntiviti refrattarie alle usuali terapie topiche, soprattutto in pazienti anziani, mi chiedevo e ti chiedevo se non era utile coinvolgere qualche Azienda farmaceutica a produrre colliri a base di ivermectina.

Grazie per l'attenzione e complimenti per i tuoi articoli sempre interessanti.

Con affettuosa cordialità

Eduardo

Caro Eduardo, l'ivermectina è un brevetto della Merk. Cosa intenda farne non lo so proprio, e non ho certo la supponenza di pensare che mi darebbero ascolto. Non si può chiedere all'industria di spendere centinaia di migliaia di euro per le pratiche di registrazione e poi riconoscere loro un prezzo di vendita che a malapena copre quello del confezionamento. Come hai visto, i pazienti ricorrono poi a fonti "alternative".

Grazie a te per l'attenzione con cui ci segui.

Caro Direttore, nell'ultimo numero di Oftalmologia Domani ho letto di uno degli ultimi episodi d'ingerenza nella nostra professione da parte di un ottico. Senza nulla togliere a codesta stimata categoria, mi sono sempre chiesto perchè noi oculisti non cerchiamo di ottenere la possibilità di applicare le protesi oculistiche (leggere vendita di occhiali) nei nostri studi. In effetti noi già vendiamo le IOL durante gli interventi di cataratta, similmente agli odontoiatri, agli ortopedici, ai cardiocirurghi, etc che applicano e vendono le loro protesi, quindi non si capisce perchè questa possibilità di vendita non possa applicarsi anche ad occhiali e LAC. Si risolverebbero d'un sol colpo le annose controversie ed invasioni di campo che affliggono la nostra categoria, ampliando notevolmente il nostro raggio d'azione lavorativo e le possibilità anche per i giovani colleghi. Per ciò che riguarda la parte medica, nessuno meglio dell'oculista sa quali tipi di lenti o montature sono adatte per ciascun paziente, ovviamente, e per ciò che riguarda gli eventuali permessi è molto più semplice chiedere ed ottenere l'allargamento delle prerogative della propria categoria, anzichè una "diminutio" di altre figure professionali. Si tratta solo di una mia idea, ma penso che valga la pena di ponderarla senza fretta.

Con stima, Dott. Giulio Iervolino.

Caro Iervolino, grazie per l'interesse con cui segue la rivista. L'idea di aggiungere una "appendice commerciale" all'attività del medico oculista è molto vecchia, e per onor del vero il primo a proporla fu Matteo Piovella quando ancora era Segretario della SOI, direi un 15 anni fa. Comunque, prima di risponderle personalmente e sulla rivista, vorrei verificare quale è la praticabilità legale e fiscale dell'idea. Se non ricordo male dalle discussioni di tanti anni fa, mi pare fosse emerso che almeno una persona presente nello studio doveva avere la licenza di commercio, e che questa persona non poteva di conseguenza essere il medico.

Cordiali saluti

RIMINI, 25-26-27 febbraio 2016

Organizzatori:

*Massimo Busin
Luca Cappuccini
Luigi Fontana*

XX Congresso Nazionale

www.sitrac.it

Consiglio Direttivo

Presidente: P. Rama

Vicepresidente: M. Busin

Presidenti Onorari:

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

Segretario: S. Fruscella

Consiglieri: A. Caporossi,
L. Fontana, L. Mastropasqua,
R. Mencucci, A. Pocobelli,
D. Ponzin, V. Scoria

**Focus on: CHERATITE ERPETICA, DMEK
Live Surgery - Wet Lab**

Corsi Monotematici e Wet Labs

- Tecnologie di imaging del segmento anteriore
- La superficie oculare: proteggere e rigenerare
- Crosslink corneale dall'A alla Z
- Simposio della Società Italiana delle Banche degli Occhi
- WET LAB DMEK
- WET LAB PHACO

Main Topics

- La cheratite erpetica: scelte terapeutiche e soluzioni diagnostiche
- La chirurgia lamellare: i risultati clinici rispecchiano le aspettative
- Cheratoplastica femtoassistita: il futuro è oggi
- Update on crosslink
- Tecniche chirurgiche: cosa c'è di nuovo

Sede Congressuale: Palacongressi di Rimini

SEGRETERIA SCIENTIFICA:

*Valentina Della Pasqua - Rimini
Benedetta Filipovic Ricci - Forlì
Alfonso Iovieno - Reggio Emilia
Leila Mattioli - Forlì
Antonio Moramarco - Reggio Emilia
Giammatteo Petrucci - Rimini*

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA E PROVIDER ECM:

Jaka
CONGRESSI

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

Il glaucoma primario ad angolo aperto

di Antonio Rapisarda e Daniela Lombardo

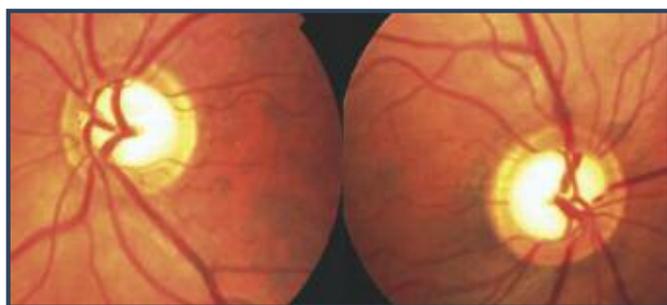


Fig. 1 - Papille ottiche marcatamente escavate in paziente glaucomatoso

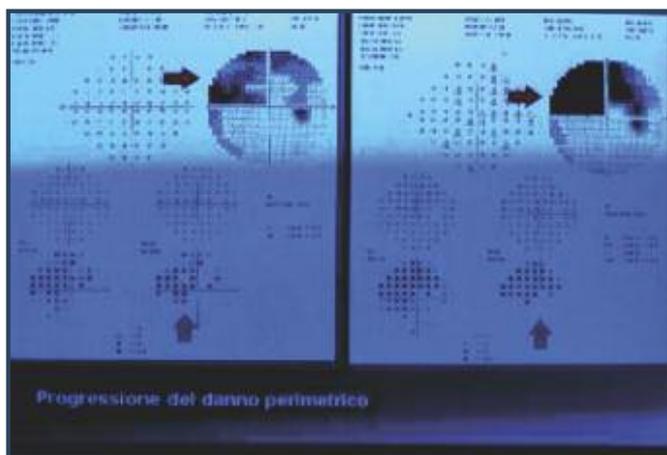


Fig. 2 - Campi visivi con difetti glaucomatosi tipici (arciformi)

Il glaucoma primario ad angolo aperto può essere definito, “un’otticopatìa anteriore cronica e progressiva”, caratterizzata da un danno a carico del nervo ottico e delle fibre nervose retiniche, con conseguente deficit del campo visivo (Fig. 1-2).

Il glaucoma, malattia di altissimo interesse sociale, è la seconda causa di cecità nel mondo occidentale, con una prevalenza del 2,9% (Fig. 3). (1-3) Tale patologia è multifattoriale ed il principale fattore di rischio è rappresentato dall’aumento della pressione intraoculare (IOP). (2-23) A questo si associano altri fattori predisponenti quali la familiarità, l’età, la razza, la miopia, il diabete e alcune patologie cardiovascolari. (2-23)

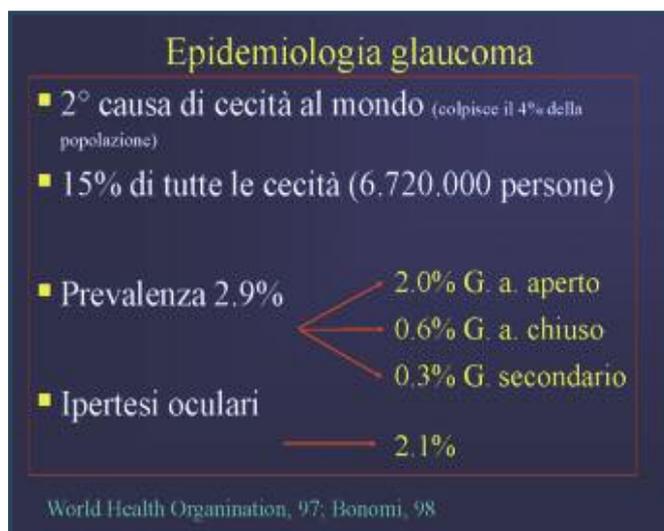


Fig. 3 - Prevalenza del glaucoma e dell’ipertono oculare

La Patogenesi

La patogenesi del glaucoma primario ad angolo aperto non è ancora oggi del tutto chiara. (25)

La causa principale è dovuta ad una maggiore resistenza al deflusso dell’umor acqueo attraverso il trabecolato (Fig. 4).

La resistenza al deflusso dell’umor acqueo determinerà l’aumento della IOP, che a sua volta sarà responsabile di sollecitazioni meccaniche anomale a livello della lamina cribrosa.

Da questo ne consegue l’interruzione del flusso assonale e il danno delle cellule ganglionari retiniche.

La forma più comune di glaucoma primario ad angolo aperto è quella PIO dipendente ma accanto a questa dobbiamo tenere conto di una forma, meno frequente, PIO indipendente o glaucoma ad angolo aperto a pressione normale.

In quest’ultimo caso, la neuropatia ottica non è determinata da un ostacolo al deflusso dell’umor acqueo ma bensì da una bassa pressione del liquido cerebrospinale. Questo, causa una ridotta pressione di perfusione della lamina cribrosa con conseguente compromissione del microcircolo, aumento dell’eccitotossicità e dello stress

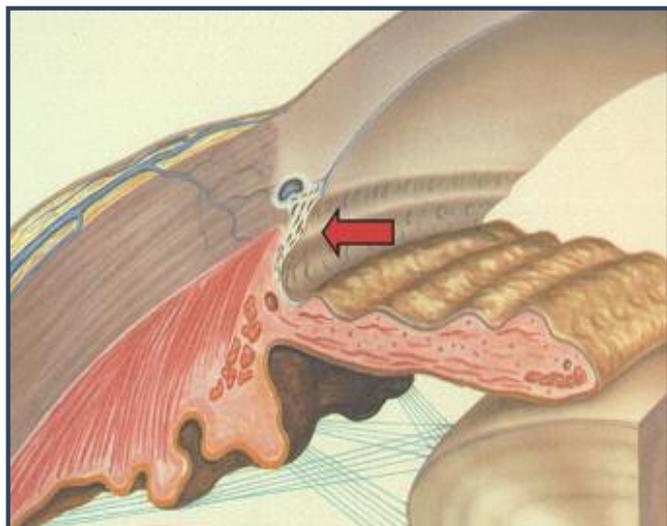


Fig. 4 - Vista in sezione dell'angolo camerulare e del trabecolato filtrante



Fig. 6 - Come applicare il gonioscopio

ossidativo di quest'ultima. Tali processi patologici determinano una neurodegenerazione secondaria. Esiste ancora una varietà di condizioni cliniche che non definiscono completamente il glaucoma primario ad angolo aperto nella sua forma conclamata (vale a dire nella forma in cui sono presenti contemporaneamente aumento della PIO, alterazione della testa del nervo ottico e deficit del campo visivo), ma sono presenti solo alcuni elementi clinici. Ci riferiamo in particolare all'ipertensione oculare ed al glaucoma preperimetrico.

La Genetica

Diversi geni sono coinvolti nella patogenesi della malattia glaucomatosa. (25)

Numerose mutazioni sono state identificate nel codice genetico dei pazienti con glaucoma primario ad angolo aperto.

La mutazione più comune è quella del gene della mio-cillina (MYOC), responsabile della forma di GLC1A

EREDITARIETA'		GENETICA	
Glaucoma primario ad angolo aperto	Multifattoriale	TIGR/Myocillina	Glaucoma cronico ad angolo aperto
Glaucoma giovanile	Autosomico dominante	CYP1B1	Glaucoma congenito
Glaucoma congenito	Autosomico recessivo	FOXC1	Disgenesia del segmento anteriore
Sindrome di Axenfeld-Rieger	Autosomico dominante	PTX2	Sindrome di Axenfeld-Rieger
Glaucoma pigmentario	Autosomico dominante	PAX6	Aniridia

Fig. 5 - Genetica del glaucoma



Fig. 7 - Aspetto dell'angolo al gonioscopio

(glaucoma primario angolo aperto giovanile).

Tale gene fu inizialmente chiamato TIGR (Trabecular meshwork-Induced-Glucocorticoid-Response protein) e codificava una proteina prodotta dalle cellule del trabecolato e del corpo ciliare in risposta alla somministrazione di glucocorticoidi.

Numerosi studi, sottolineano che le forme mutate della proteina MYOC determinano degli etero-multimeri alterati, il cui accumulo nel citoplasma e nella matrice extracellulare, impedisce il normale deflusso dell'umore acqueo; tutto ciò determina l'aumento della IOP.

E' stato dimostrato, infatti, che la perfusione del trabecolato con la proteina mutata produce un aumento della resistenza al deflusso (25).

A tal proposito, è stato identificato il locus genetico che contribuisce alla predisposizione del glaucoma primario ad angolo aperto; tale locus è localizzato sul cromosoma 1q23-24 (Fig. 5).



Fig. 8 - Influenza dello spessore corneale sulla misura della PIO

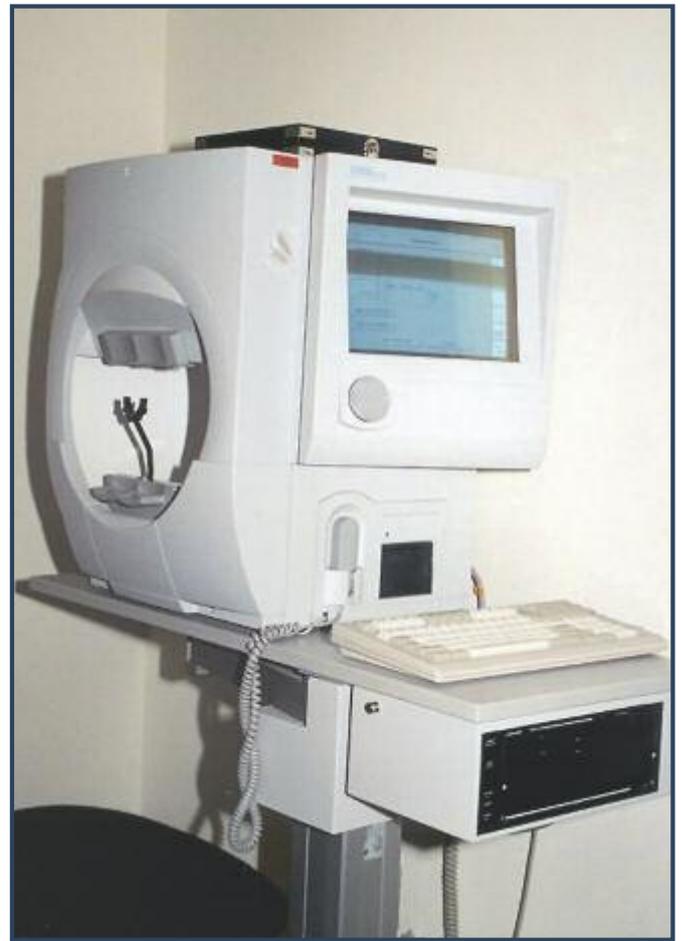


Fig. 9 - Perimetro Humphrey

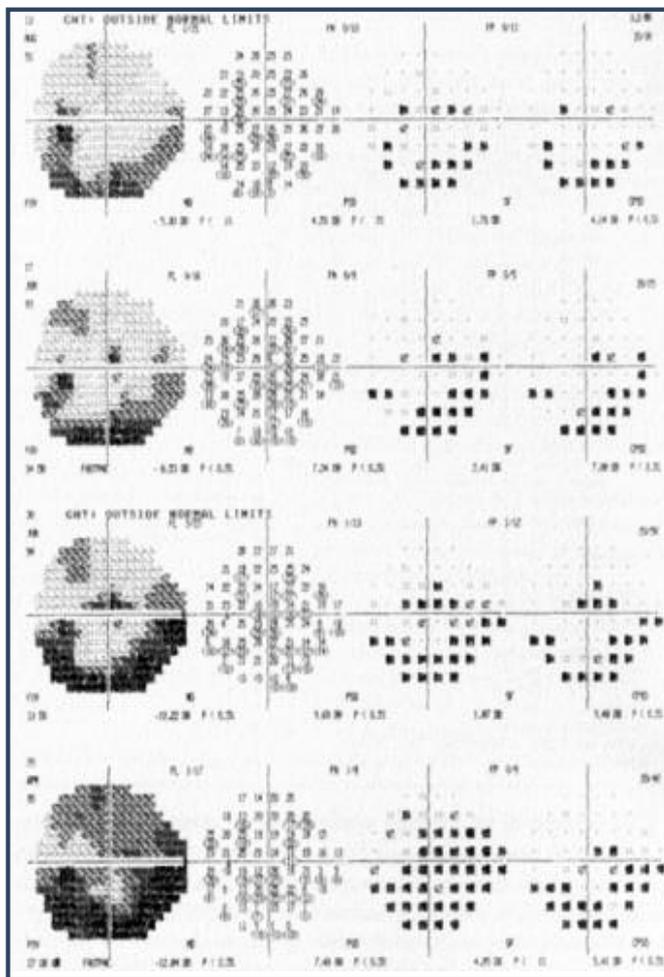


Fig. 10 - Progressione tardiva di deficit campimetrico

La Diagnosi

Sappiamo bene, che i danni morfologici e funzionali determinati dal glaucoma sono irreversibili, per cui è di fondamentale importanza effettuare una diagnosi precoce che abbia lo scopo di iniziare una terapia ade-

guata prima dell'istaurarsi dei deficit visivi.(23) La diagnosi richiede una visita oculistica completa (anamnesi, visus, esame del segmento anteriore, gonioscopia (Fig. 6,7), tonometria ed esame del fondo con particolare attenzione alla papilla ottica) e non solo, ma anche una pachimetria corneale (per valutare lo spessore della cornea), (Fig. 8) ed un campo visivo (Fig. 9). Quest'ultimo esame diagnostico, che ancora oggi rappresenta il "gold standard" nella valutazione della progressione della malattia glaucomatosa (Fig. 10), molto spesso non permette di individuare la malattia nelle sue fasi iniziali.

Anche la micro perimetria (22), sembra avere un ruolo importante nella valutazione del follow-up del paziente con glaucoma, poichè comparata al campo visivo ci da informazioni sulla variazione della fissazione durante la progressione della malattia.

Ricordiamo, però, che i danni funzionali evidenziati con il campo visivo sono molto più tardivi rispetto ai danni morfologici che si evidenziano a carico del nervo ottico.

Motivo per cui negli ultimi decenni sono state sviluppate metodiche d'esame di elevata tecnologia ("hi-tech"). Quando parliamo di "hi-tech" ci riferiamo principal-

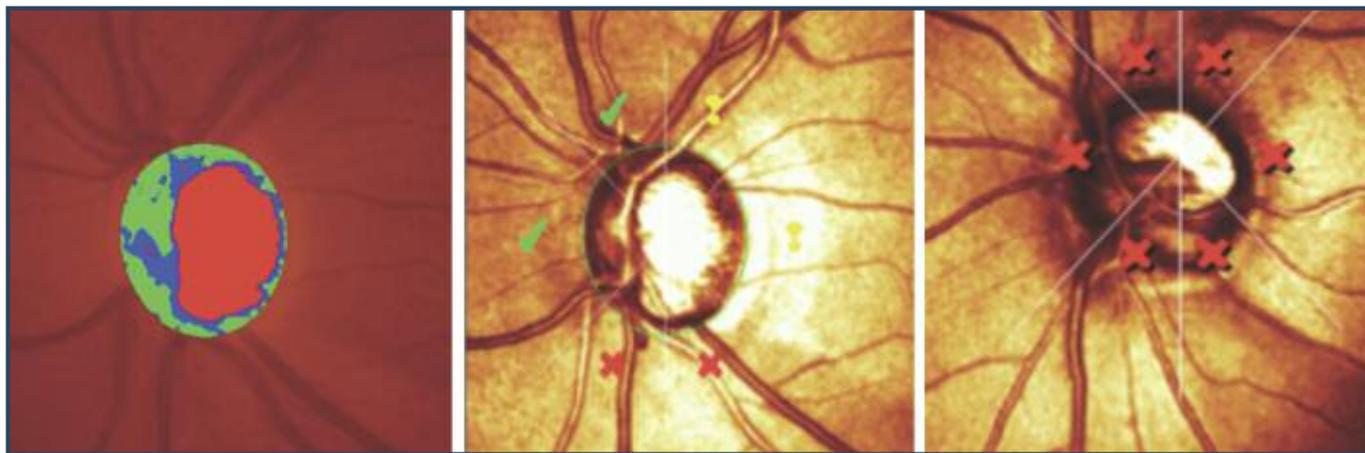


Fig. 11 - Immagine topografica e di riflettività di HRT



Fig. 12 - Profilo del disco ottico e delle RNFL

mente ad HRT (Heidelberg Retina Tomography) (5) ed OCT (Optical coherence tomography) (24).

Queste tecniche semeiologiche permettono l'individuazione delle alterazioni precoci della papilla ottica (mediante misurazioni quantitative del contorno e dell'escavazione) e dello strato delle fibre nervose retiniche (Fig. 11,12); inoltre consentono di eseguire il follow-up nelle fasi iniziali della malattia (Fig. 13) (16).

Come HRT ed OCT anche il PERG ci da informazioni su un possibile danno funzionale precoce a carico del nervo ottico.

La Terapia Medica

La terapia ha lo scopo di bloccare la progressione della malattia per conservare una buona qualità di vita del paziente glaucomatoso ad un costo economico accettabile.

L'obiettivo della terapia (farmacologica, parachirurgica e chirurgica) della malattia glaucomatosa, è quello di ridurre la pressione oculare.

Il primo approccio terapeutico è sicuramente farmacologico; esso si basa sulla somministrazione di farmaci ipotonizzanti topici.

Tali farmaci devono possedere le seguenti caratteristiche:

- Elevata azione ipotonizzante al fine di raggiungere la IOP "target".
- Efficacia costante nel tempo.
- Elevata tollerabilità locale e sistemica.
- Efficacia massima con il minimo delle somministrazioni.

Le linee guida Europee, consigliano di iniziare la terapia del glaucoma con una monoterapia, valutarne l'efficacia, i costi, le complicanze, e la compliance del nostro paziente (ciò vuol dire aderenza e persistenza alla terapia).

L'obiettivo pressorio, inoltre, sarà tanto più alto quanto il danno è iniziale e la progressione lenta; di contro l'obiettivo pressorio sarà più basso se il danno è avanzato e la progressione rapida (Fig. 14).

Così, nel caso in cui il farmaco è efficace nel raggiungere la IOP target e ben tollerato bisogna proseguire con la stessa terapia; viceversa se il farmaco risulta inefficace e/o non tollerato, esso andrà sostituito con un altro.

Solo nel caso in cui il farmaco non è capace di raggiungere la IOP "target" è opportuno procedere ad un associazione terapeutica con un altro farmaco (Fig. 15).

Abbiamo a nostra disposizione farmaci ipotonizzanti che riducono la produzione di umor acqueo (vedi i b-bloccanti, CAI, α 2agonisti) e farmaci ipotonizzanti che aumentano il deflusso uveosclerale (vedi analoghi delle prostaglandine e prostamidi) (Fig. 16).

Le linee guida Europee identificano gli analoghi delle prostaglandine (PG) come i farmaci topici più efficaci per ridurre la IOP; per il loro meccanismo d'azione, unico tra i farmaci ipotensivi oculari, e grazie a questo sono estremamente idonei all'associazione con tutti gli altri farmaci ipotonizzanti.

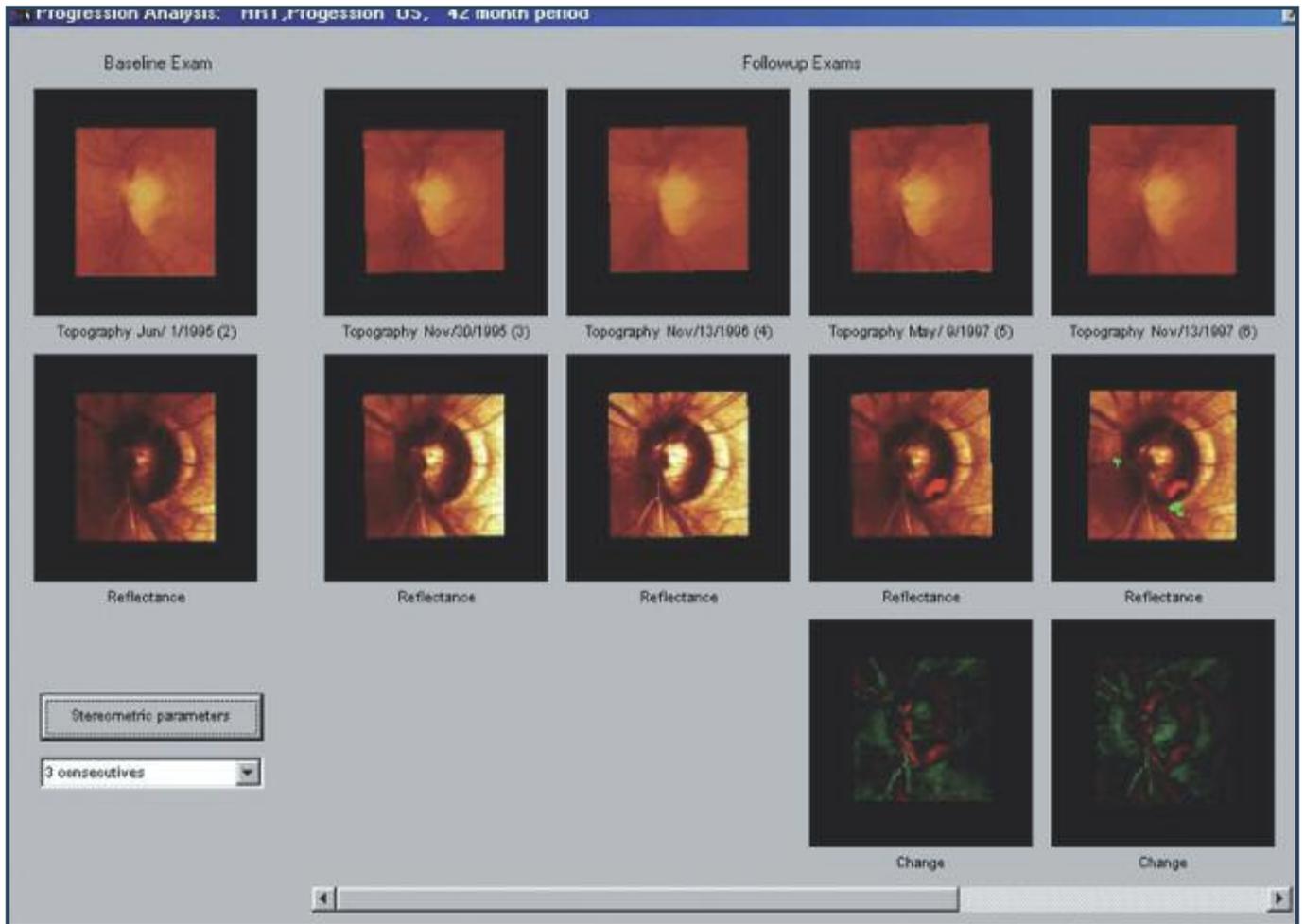


Fig. 13 - Analisi della progressione con HRT

Tali farmaci hanno rivoluzionato la gestione del glaucoma, spostandola, in alcuni casi, sempre più verso un trattamento farmacologico piuttosto che chirurgico. Numerosi studi clinici hanno evidenziato i vantaggi in termini di efficacia clinica delle PG (6-26) rispetto alle altre categorie di farmaci. Le PG, infatti, esprimono quelle caratteristiche di efficacia, tollerabilità e compliance che vengono ricercate in un farmaco antiglaucoma (17).

Alla terapia farmacologica ipotensiva, molto spesso, vengono associati farmaci neuro protettori (nemantina, citicolina, epigallocatechingallato, PEA).

Tali farmaci (neuro protettori) hanno come obiettivo la protezione dell'apoptosi delle cellule ganglionari retiniche (9-21).

La Terapia Parachirurgica

Alla terapia farmacologica ipotonizzante può essere associata ed in alcuni casi anche sostituirla, la terapia parachirurgica (Fig. 17):

- Argon laser trabeculoplastica (ALT)
- Laser trabeculoplastica selettiva (SLT)



Fig. 14 - Determinazione dell'obiettivo pressorio secondo le linee guida EGS

Le linee guida Europee consigliano l'utilizzo dell'ALT nel glaucoma ad angolo aperto non compensato con terapia medica, in quei pazienti con bassa compliance o intolleranti ai farmaci.

L'efficacia di questo trattamento non è immediata, è

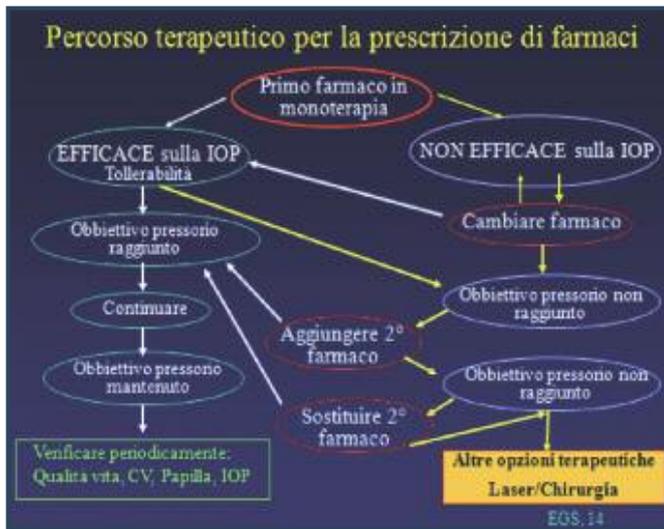


Fig. 15 - Protocollo terapeutico secondo le linee guida EGS

Farmaci ipotonizzanti topici

- Parasimpaticomimetici (colinergici)
- Antagonisti adrenergici (β -bloccanti)
- Agonisti adrenergici (non selettivi, α_2 selettivi)
- Inibitori dell'anidrasi carbonica
- Analoghi delle prostaglandine

Monoterapia

Combinazione fissa

Associazione

European Glaucoma Society, 14

Fig. 16 - I farmaci ipotonizzanti topici

Parachirurgia - Trabeculoplastica laser

- Argon laser (ALT)
- Laser selettivo (SLT)

POAG, glaucoma pigmentario ed esfoliativo

- **Trattamento iniziale**
- **Tono non controllato con farmaci**
- **Terapia farmacologica controindicata**
- **Scarsa compliance**

Fig. 17 - Indicazioni alla trabeculoplastica laser

Chirurgia penetrante

Fig. 18 - Interventi ipotonizzanti penetranti

massima dopo un anno dal trattamento stesso e decresce dal quinto anno fino ad una perdita di efficacia dopo il decimo anno dal trattamento iniziale (10).

La SLT, invece, è una tecnica di recente introduzione considerata clinicamente equivalente in termini di efficacia e di sicurezza all' ALT (13).

Il suo funzionamento dipende da un preciso e delicato meccanismo: fotocoagulare alcune cellule lasciandone altre inalterate, preservando così la trama trabecolare. Tutto questo determina un incremento del deflusso dell'umor acqueo con un abbassamento della IOP. Al contrario dell'ALT, il massimo effetto ipotonizzante dell'SLT si ha dopo 7/14 giorni dal trattamento. Non esistono ancora studi a lungo termine che dimostrano l'efficacia di tale tecnica (13).

Terapia Chirurgica

Come è indicato dalle linee guida dell' EGS, la terapia

chirurgica del glaucoma primario ad angolo aperto è indicata quando le altre terapie non raggiungono l'obiettivo pressorio; quando la terapia medica non è più tollerata, non è efficace e non è più eseguita correttamente dal paziente.

Tuttavia per quanto si cerchi di effettuare una schematizzazione delle indicazioni alla terapia chirurgica, la scelta di intraprendere una tecnica chirurgica piuttosto che un'altra, nella nostra pratica clinica, è sempre molto complessa e condizionata da molteplici fattori, che possono essere sinteticamente esemplificati come segue:

- il tipo di paziente (età, compliance, esigenze personali, fattori di rischio per il glaucoma, precedente chirurgia o laser etc.)
- il tipo di glaucoma
- lo stato della papilla e del campo visivo (gravità del danno glaucomatoso)

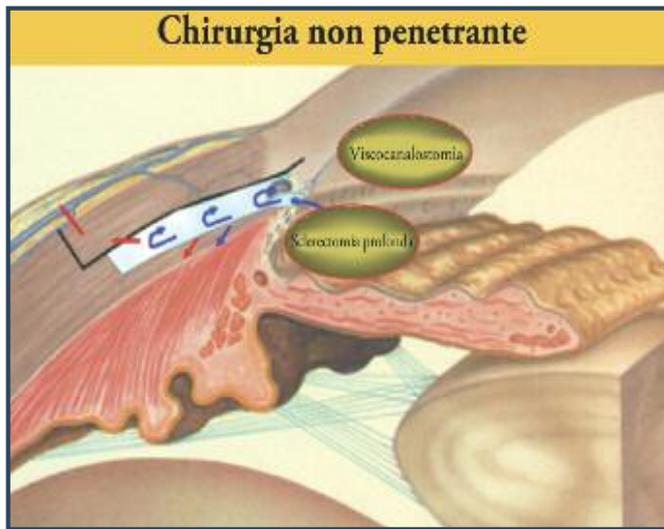


Fig. 19 - Interventi ipotonizzanti non penetranti

- il target pressorio raggiunto, il tipo e numero di farmaci impiegati
- il target pressorio che si vuole raggiungere (da valutare caso per caso)
- la sicurezza dell'intervento chirurgico previsto
- l'efficacia dell'intervento chirurgico previsto (recupero visivo e raggiungimento del target pressorio)
- rischio chirurgico (occhio unico, refrazione, occupazione)
- la preferenza e l'esperienza del chirurgo
- l'opinione del paziente, le aspettative e le complicanze postoperatorie

Se cerchiamo di inquadrare le varie tipologie d'intervento dobbiamo suddividerle, a seconda del meccanismo con cui riducono la PIO, in procedure che aumentano il deflusso dell'umor acqueo e procedure che diminuiscono la produzione.

Le procedure filtranti comprendono le tecniche che attualmente sono considerate di prima scelta e vengono suddivise in ab esterno e ab interno, a seconda che l'approccio alle strutture angolari avvenga per via tran-



Fig. 20 - Interventi di Micro-invasive Glaucoma Surgery (MIGS)

giuntivale, sclerale o attraverso la camera anteriore. Ricordiamo ancora che un'ulteriore classificazione può essere eseguita in base alla sede dove viene fatto defluire l'acqueo, per cui avremo tecniche filtranti (anteriori e posteriori), tecniche che indirizzano l'acqueo nello spazio sovra coroideale; tecniche, infine, che ripristinano le naturali vie di deflusso riaprendo il canale di Schlemm. Le filtranti a loro volta, possono essere suddivise in filtranti anteriori (trabeculectomia, sclerectomia etc.) e posteriori impianti drenanti, valvolati e non, a seconda che l'umor acqueo venga drenato nella parte anteriore o posteriore del bulbo.

A loro volta le filtranti anteriori si suddividono in penetranti (ad es. trabeculectomia) (Fig. 18) e non penetranti (ad es. sclerectomia profonda) (Fig. 19) a seconda che vi sia o meno un ingresso diretto in camera anteriore.

Alcune tra queste tecniche vengono denominate MIGS (Micro-invasive glaucoma surgery), ed utilizzano sia lo spazio sovra coroideale sia le vie di deflusso naturali (Fig. 20). ■

2° Congresso Congiunto A.I.S.G. - S.I.GLA.

PRESIDENTE ONORARIO: A. Reibaldi

PRESIDENTI: F.M. Grignolo, L. Zeppa



ORGANIZZATORI:

A. Rapisarda, T. Avitabile

CATANIA
9-10-11 giugno 2016

Glaucoma Village - Le Ciminiere

www.aisg-sigla2016.jaka.it

Tentativo di analisi di un curioso *paradosso*

Il cammino dell'Oftalmologia, tra meravigliosi successi tecnologici e progressiva perdita di prestigio

di Guido Corallo

Costantino Bianchi ed io ci scambiamo, di tanto in tanto, le nostre opinioni su argomenti di vita professionale, e non solo. L'ultima volta che abbiamo avuto occasione di farlo, gli ho accennato al paradosso cui il titolo allude. Paradosso che mi sembra palesemente ravvisarsi nei mutamenti cui l'Oftalmologia è andata incontro nel corso degli anni.

Sono stato invitato ad approfondirne i motivi. Lo faccio molto volentieri, anche perché ciò mi consente di chiarire un concetto che avevo appena sfiorato in occasione di un mio precedente intervento su OD.

Nel corso di esso asserivo che l'Oftalmologia mi sembra attualmente un po' "ripiegata su se stessa". Mi resi conto - ma solo a rivista già pubblicata - di quanto quell'espressione potesse apparire sibillina, al punto da poter generare false interpretazioni.

Già, perché poteva sembrare che io intendessi riferirmi ad una ipotetica situazione di stallo, quanto al corso dei progressi tecnologici, da parte della nostra branca. Cosa che - questo è evidente a tutti - non corrisponde certo alla realtà dei fatti.

Pertanto, sono lieto di poter chiarire meglio il mio pensiero, precisando che con quell'espressione io intendevo puntare l'indice contro quello che mi pare essere (è una mia semplice opinione, si intende) un progressivo scollamento dell'Oftalmologia da quella che è la Medicina, nel senso più ampio del termine.

Non a caso, sempre in quell'intervento, cercavo di rafforzare il concetto ricorrendo ad un brutto neologismo, parlando di "odontoiatrizzazione" dell'Oftalmologia. Con tale termine intendevo segnalare il rischio che la nostra branca si possa allontanare sempre di più dal "Condominio Medicina", andando a risiedere addirittura altrove. Se, infatti, sostituiamo al termine "Condominio Medicina" quello di "Istituzione Ospedaliera", appare evidente a tutti come l'Odontoiatria viva già, un po' da sempre, da tutt'altra parte.

Quella degli odontoiatri è un po' una condizione estrema, siamo d'accordo, che fu a suo tempo sancita addirittura dall'istituzione di una laurea a sé. Si giungerà tuttavia, in un prossimo futuro, ad istituire anche una laurea in Oftalmologia, che sia possibile conseguire senza prima essere diventati "Medici"? Lo si vedrà. Per il momento mi limito a rilevare il fatto che l'Oftalmologia mi sembra allontanarsi sempre di più da quel "Condominio" cui si accennava, ove in passato aveva occupato un alloggio di tutto rispetto.

La cosa non mi pare positiva, perché quando, metaforicamente, parlo di "Condominio", non mi riferisco certo alla fisicità dei muri, bensì a tutto quell'intreccio di relazioni interdisciplinari, di interscambio di esperienze, di preziose collaborazioni scientifiche, che nel "Condominio" possono ben avvenire. In un casolare isolato posto in cima ad una collina, no. Sta di fatto che, pur nell'attuale situazione, che vede cioè i vari reparti di Oculistica tuttora ubicati nei vari "Condomini", mi pare tuttavia che essi conducano una vita un po' appartata, quasi da separati in casa.

Avvisaglie di "odontoiatrizzazione" ne avvertii, del resto, già molti anni fa (era il 2000) quando, con mio grande stupore e - devo confessare - anche disappunto, vidi in un centro commerciale di Montreal un "negoziò" (non saprei come altrimenti definirlo) che "vendeva" interventi di chirurgia refrattiva, con tanto di "menù" e di listino prezzi esposti in vetrina.

E si sa che le cose che avvengono nel nord America, nel bene e nel male, arrivano poi sistematicamente da noi, giusto con quei 15-20 anni di latenza appena. Particolarmente puntuali sono le peggiori.

A fianco a quel "negoziò" vi erano un esercizio che vendeva muffin ed un altro che vendeva scarpe sportive. L'ambiente era luminoso ed allegro. "Molto meno triste della corsia di un ospedale" - mi si dirà. Senza dubbio. Ma mi sia ugualmente concesso di esprimere qualche

perplexità, che non credo si possa attribuire esclusivamente al dato anagrafico che mi riguarda.

A proposito di quest'ultimo, comunque, vi propongo qualche mia riflessione circa alcuni cambiamenti radicali cui ho assistito in quasi 40 anni di frequentazione dell'Oftalmologia.

Quando mi sono laureato, la radiologia disponeva solo dei raggi X. Mi ricordo che, durante i primi anni della mia frequenza presso il servizio di Perimetria della Clinica Oculistica dell'Università di Genova, non accadeva di rado che un neurochirurgo attendesse con impazienza il responso del referto perimetrico prima di decidere se trapanare o no il cranio di un paziente. La Clinica aveva 80 posti letto, suddivisi in due piani (reparto uomini e reparto donne). L'intervento di cataratta (crioestrazione intracapsulare) era praticato ad occhio nudo, si concludeva con una quantità di punti di sutura e richiedeva una settimana di ricovero.

Nostalgia di quei tempi? Nemmeno per sogno. Sono ben contento del fatto che il neurochirurgo, attualmente, se ne impipi del mio referto e che preferisca, piuttosto, prendere in considerazione l'esito della RM. E se, un domani, dovessi essere operato di cataratta, sarei semplicemente felice di risparmiarmi una settimana di ricovero. Eppure qualcosa di positivo tuttavia c'era, in quel contesto. Si faceva di più i medici e si era considerati maggiormente come tali, e forse anche per questo più rispettati.

Nel corso dei loro lunghi ricoveri in oculistica, capitava che i pazienti andassero incontro a varie problematiche di ordine generale (ce le hanno anche oggi quelle problematiche, beninteso, ma non fanno materialmente in tempo a manifestarle nel corso di quelle toccate e fughe che fanno presso i nostri reparti) cui si cercava di far fronte senza ricorrere all'intervento dell'internista, salvo quando lo si ritenesse davvero indispensabile, ovviamente. Lo specializzando di turno aveva persino il compito di praticare il cateterismo vescicale a quei pazienti operati in anestesia generale (all'epoca erano molti) che - giunta una certa ora della sera - non avessero ancora urinato.

Non era un compito molto gratificante, a dire il vero, ma era indicativo di come l'attività dell'oftalmologo andasse ben oltre lo stretto ambito specialistico. Si ricevevano consulenze ai letti da parte di colleghi di altre branche, e si imparava sempre qualcosa in più. Si andava, a propria volta, a svolgere le consulenze oculistiche negli altri reparti, e anche qui le esperienze si intrecciavano e si apprendevano cose nuove. Ho svolto per molti anni il ruolo di consulente nei reparti, ed è anche da quel particolare tipo di "osservatorio" che mi è stato possibile rendermi conto della progressiva perdita di

prestigio da parte della figura dell'Oftalmologo.

Ricordo bene, infatti, i tempi in cui il consulente oculista veniva accolto con estremo rispetto presso il reparto ospite. Ci mancavano solo il picchetto d'onore ed il corpo di banda. Roba da rimanere talvolta addirittura in imbarazzo. Poi, via via, tale rispetto andò scemando fino a tramutarsi quasi in senso di fastidio.

Negli ultimi tempi si veniva chiamati solo perché nel tale contesto clinico il protocollo prevedeva anche la consulenza oculistica, che si richiedeva allora per il classico "completamento delle indagini cliniche", più che altro a scanso di noie legali. Del suo esito, tuttavia, non fregava niente a nessuno.

Remoti, ormai, i tempi in cui internisti e diabetologi pendevano letteralmente dalle nostre labbra quando descrivevamo loro il reperto di un fundus. Alla fine, terminata la consulenza, un'imbronciata infermiera si degnava, visibilmente infastidita, di cederti per alcuni secondi il computer sul quale era costretta a trascorrere gran parte della sua giornata lavorativa. Computer sul quale scrivevi due righe che sapevi che nessuno avrebbe mai letto.

Nel frattempo l'Oftalmologia si evolveva e si dotava di strumentazioni e di tecniche avveniristiche, ma nessuno ti considerava più. Un paradosso, appunto. Ti illudevi che guardassero a te come al rappresentante di una specie tecnologicamente un po' più avanzata, ed invece ricevevi la stessa considerazione della quale gode il due di picche.

E quando furono istituiti i Dipartimenti (di quello cui appartenevo io presero risolutamente il comando i neurologi, non senza quella certa dose di supponenza che abitualmente un po' li contraddistingue; del resto loro si interessano di cervello, non so se mi spiego...) prese ancora più risalto quel ruolo di sudditanza e di subalternità che l'Oftalmologia impersona quando è costretta a confrontarsi con le altre realtà specialistiche. Da fuori ci vedono così, ossia un po' piccini, anche se non ce ne accorgiamo o non vogliamo accorgercene. Ci prendiamo in grandissima considerazione tra di noi, tutte le volte che ci ritroviamo ai Congressi, ma sembriamo non renderci conto che dal di fuori del nostro piccolo Universo la considerazione che viene tributata al nostro ruolo non è poi così straripante.

Motivazioni di ciò, del resto, ce ne sono. L'intervento di cataratta (per fare un solo esempio), era diventato nel frattempo, il "banale intervento di cataratta". Anche questo in maniera alquanto paradossale, dal momento che esso era evoluto da rozzo e primitivo intervento praticato ad occhio nudo, quale era, a fine e sofisticato intervento di microchirurgia, quale è.

Vi sarebbe peraltro da fare autocritica, ed ammettere la

nostra parte di responsabilità, circa il fatto che le cose abbiano preso una certa piega.

Ricordo, ancora molti anni fa, l'intervento oratorio di un primario tuttora sulla breccia. Si trattava - e si tratta tuttora - di un ottimo chirurgo. Su questo non c'è discussione. Ma mi rese perplesso la sua relazione, a mezzo della quale sostenne - nell'illustrare il modello organizzativo della sua sala operatoria - che quello era lo standard raggiungibile da parte di chiunque. Bastava solo volerlo. Si trattava di non so più quanti interventi a mattinata, della durata media di 6 minuti.

A me parve come se Usain Bolt, salito sul podio di un congresso di atleti, avesse sostenuto che i cento metri li potessero correre tutti in meno di 10 secondi. Sì, la cosa, in sé, è davvero teoricamente fattibile (cioè che un uomo possa stare sotto quel limite per coprire quella tale distanza). Lui lo ha anche dimostrato di persona. Peccato però che ci riesca, per l'appunto, soltanto lui. Quanto agli altri, che io sappia vanno un po' più lenti. Senza contare il fatto che certi record sono un'arma a doppio taglio, perché la maggior parte dei pazienti si conforma all'equazione "prestazione veloce = prestazione di scarso valore".

Quante volte abbiamo ascoltato la frase "Sai, quel medico mi ha liquidato in 5 minuti, mentre l'altro mi ha tenuto un'ora"? E poco importa se poi il primo, esperto e preparato, è riuscito a risolvere prontamente il problema, e se l'altro invece è ancora lì che ci sta pensando su. La percezione del paziente resta la stessa: il primo collega è un superficiale, l'altro uno assai meticoloso. Cataratte in versione formula 1 a parte, che dire poi della mitizzazione della "supervista", a causa della quale - sull'onda degli entusiasmi suscitati dal successo della aberrometria - i gloriosi 10/10 rischiarono ad un certo momento di finire nelle caselle che classificano l'invalidità visiva? Ce ne volevano almeno 14 per avere un risultato appena accettabile. Conseguenza: i pazienti ora ne pretendono 16.

Beninteso, a scanso di equivoci: ben vengano le tecniche aberrometriche e tutto quanto il resto. Ci mancherebbe il contrario. Non è quello il punto.

Sono, piuttosto, le enfattizzazioni talvolta eccessive che fanno seguito alle conquiste tecnologiche, quelle che a mio avviso richiederebbero maggior prudenza e moderazione.

Morale: l'eccessiva enfattizzazione di certi virtuosismi tecnologici finisce con il farci apparire oggi, agli occhi dei pazienti, non come persone che si occupano di prevenire e curare malattie, ma come semplici tecnici specializzati, ai quali ci si approccia con spirito non dissimile da quello con il quale ci si rivolge al tecnico specializzato che ci ripara la lavastoviglie guasta.

Deve trattarsi di un intervento di sicura riuscita, in quanto tutto sommato banale, e che sia prestato in regime di garanzia, quando invece dovremmo sapere tutti che sicurezza e garanzia assolute non sono (purtroppo) attributi che si adattano alla Medicina.

Assistiamo dunque ad un vero e proprio paradosso: siamo, cioè, alle prese con una branca specialistica che, da una parte, si avvale di tecnologie avveniristiche e dell'opera di professionisti preparatissimi, ma che, dall'altra, ha - nonostante ciò - perso molto del suo antico prestigio. Il discorso, certamente, si inserisce nel più ampio contesto della progressiva perdita di prestigio da parte della professione medica.

Ma sarebbe opportuno riflettere a fondo circa il perché di certe problematiche specifiche nelle quali ci imbatiamo quotidianamente. Potrebbe davvero valerne la pena, al fine di non commettere più certi errori.

Come quello in conseguenza del quale gridiamo oggi allo scandalo per il fatto che le normative attuali non contemplano più l'obbligo della presenza dell'anestesista al fianco del paziente che si sottopone all'intervento di cataratta (domanda: "ma non eravamo noi quelli che hanno diffuso, nell'immaginario collettivo, la convinzione che l'intervento di cataratta sia una cosina veloce veloce, che si può eseguire nell'antibagno, dopo aver anestetizzato il paziente con un paio di gocce soltanto? Forse che una messa in piega dalla parrucchiera non è cosa più impegnativa e complessa?").

In conclusione: non desidero affatto rivestire il ruolo del *laudator temporis acti*. Anche perché il passato viene rimpianto particolarmente da chi ha la memoria corta. E poi non si può certo arrestare il corso del tempo. Anzi, volerlo fare in ambito medico sarebbe addirittura criminale.

Peraltro ritengo che ogni nuovo corso dovrebbe essere accolto con maggiore spirito critico e con la giusta dose di buon senso. Lungi da me l'auspicare inversioni di rotta. Sarebbe assurdo quanto anacronistico. Ma qualche colpo di timone, di tanto in tanto, quello sì che sarebbe molto salutare. Altrimenti rischiamo di approdare in un porto che non è quello in cui avevamo programmato lo sbarco.

Si consideri, tra l'altro, che non è che ci voglia Magellano per compiere correttamente questo genere di navigazione. Sarebbe sufficiente essere semplicemente un po' più accorti. Tutto qui. ■

UPDATE ON OPTIC NERVE DEGENERATION

A European Network



OSPEDALE
SAN RAFFAELE

1st International Meeting
Milan, March 18-19, 2016
San Raffaele Hospital

Department of Ophthalmology
Prof. Francesco Bandello
Department of Neurology
Prof. Giancarlo Comi

promoted by:
Piero Barboni, Valerio Carelli, Maria
Lucia Cascavilla, Letizia Leocani

MAIN TOPICS

NEW DIAGNOSTIC STRATEGY IN NEURODEGENERATION

OPTIC NERVE DEGENERATION IN EYE DISEASES:
GLAUCOMA, MITOCHONDRIAL DISEASES, INFLAMMATORY DISEASES

OPTIC NERVE DEGENERATION IN BRAIN DISEASES:
MULTIPLE SCLEROSIS, NEUROMYELITIS OPTICA,
ALZHEIMER DISEASE, PARKINSON DISEASE

CELL AND ANIMAL MODELS

FROM DRUGS TO GENE THERAPY FOR NEUROPROTECTION

ORGANIZING SECRETARIAT AND CME PROVIDER 806:

Jaka
CONGRESSI

Ph. +39 06 35.49.71.14 - info@jaka.it - www.jaka.it



Tecnica di decompressione iatrogena in un caso di spostamento della IOL dopo una capsulotomia Yag Laser

Case report

di Massimo C.G. Ferrari

Premetto che in 25 anni di professione e dopo numerosi YAG laser in svariati tipi di occhi e di impianti mai avevo osservato una situazione del genere dopo l'esecuzione di una capsulotomia YAG laser, di routine o quasi, con radicale modifica della situazione refrattiva preesistente. Illustro il caso nei suoi aspetti fondamentali al fine di agevolarne l'interpretazione da parte dei lettori.

Soggetto di sesso femminile di 57 anni in buone condizioni di salute generale; nessuna terapia particolare in atto, salvo l'impiego di lacrime artificiali quotidiane per una forma di dry eye modesta e di dislacrimia.

Situazione refrattiva originaria: OD -18.0 con modesta ambliopia con una BCVA= 0.5. OS: -14.50, occhio dominante, con BCVA= 0.8. Prenderemo in considerazione prevalentemente la storia clinica del solo occhio destro ai fini della comprensione di questo caso.

1990: la paziente viene sottoposta ad intervento di Keratomileusi con microcheratomo con buon risultato clinico ed un residuo diottrico di 7 diottrie miopiche e -1,50 D di astigmatismo; invariata la capacità visiva rispetto al preoperatorio. Nel corso degli anni si osserva una progressiva cataratta che comporta in entrambi gli occhi, ma soprattutto in OD, e conseguente considerevole riduzione della capacità visiva (OD BCVA= 0.2). 2001: la paziente si sottopone ad intervento di cataratta (Faco+ IOL con impianto nel sacco senza particolari complicazioni nel corso dell'intervento e nel decorso postoperatorio). Viene operato prima OD poi, dopo 3 mesi, anche OS; la situazione refrattiva post-chirurgica è la seguente:

- OD: -1,50 cil e BCVA= 0.5 (il massimo per questo

occhio considerando il suo grado di ambliopia preesistente)

- OS: -2 cil e BCVA= 0.9 (occhio dominante)

Nel corso degli anni la paziente risulta molto soddisfatta della sua situazione oftalmologica, anche se progressivamente si fa strada una fibrosi capsulare più importante in OD che riduce pian piano la capacità visiva corretta fino a 0.2. Verso il settembre 2015 si decide in accordo con la paziente di eseguire la consueta Capsulotomia YAG laser, con tutte le precauzioni che normalmente si adottano in un caso di miopia elevata al fine di proteggere vitreo e retina, come ben noto. L'intervento di capsulotomia avviene senza problemi, l'apertura capsulare è moderatamente stretta ma sufficiente per offrire il presunto miglioramento visivo in rapporto al diametro pupillare della paziente.

La paziente dopo 40 minuti di permanenza nel centro oculistico dopo lo YAG esce e subito denota un netto miglioramento della visione, fa un giro nei pressi dello studio vista la giornata soleggiata e poi col marito rientra a casa. Tutto sembra andare secondo la normale routine. Dopo circa 3-4 ore la paziente si accorge che qualcosa è cambiato nell'occhio trattato, mi chiama telefonicamente e mi chiede se è normale che la visione da lontano sia molto offuscata mentre avvicinando il giornale a 15-20 cm riesca a leggere correttamente. A questo punto ritengo opportuno farla tornare in studio in serata e rivedere la situazione, più che altro per tranquillizzare la paziente stessa e capire cosa fosse accaduto in quelle ore post trattamento YAG.

Da punto di vista oggettivo e biomicroscopico tutto risulta assolutamente perfetto, cornea indenne, non re-

attività in camera anteriore, pressione oculare 17 mmHg, capsula ben aperta, qualche corpo mobile vitreale fluttuante, quadro di retinocoroidosi miopica sovrapponibile alla situazione pre YAG. Visus naturale o con le sue lenti in uso per lontano meno di 1 \10 !... qualcosa ovviamente non torna.

Ma ora viene la sorpresa...!

La metto all'auto rifrattometro e... sbucano fuori dal nulla ben -6,50 diottrie miopiche gemellate al preesistente valore di astigmatismo di -150!

Ritengo doveroso fare anche un esame soggettivo: esattamente confermato l'aumento diottrico. Faccio tornare la paziente dopo 5 giorni e dopo altri 5 giorni: tutto esattamente invariato, persistono le diottrie miopiche in più senza alcun cenno di variazione alcuna... e gli effetti dell'anisometropia iniziano a farsi strada.

Si è creato un imprevedibile quadro di anisometropia e di scempenso refrattivo in OD, che iniziava a creare anche disturbi dell'equilibrio e di percezione del senso di profondità nel corso dell'attività lavorativa della paziente, con disagi non indifferenti specie nella guida del suo autoveicolo. Bisognava trovare una soluzione drastica, ma al tempo stesso molto rapida.

Toccare chirurgicamente un occhio miope elevato dopo un fatto del genere dove le ipotesi potevano essere varie, risultava senza alcun dubbio un grosso rischio, ma intanto i consulti fatti con altri colleghi portavano coralmemente alla conclusione che la IOL si fosse in qualche modo spostata dalla sua posizione originaria anche se alla biomicroscopia non si percepiva alcun decentramento né laterale né antero posteriore, né tanto meno fosse presente una facodonesi.

In un occhio originariamente di -18 diottrie miopiche, quindi con spazi intraoculari sicuramente importanti, uno spostamento anche micrometrico del piatto della IOL coinciderebbe ad una variazione altrettanto significativa del potere diottrico risultante, anche se -6,50 diottrie mi parevano comunque eccessive per questa sola ipotesi. Le curvature corneali erano invariate rispetto al periodo pre YAG e così gli altri parametri principali dell'occhio. A questo punto ho iniziato a studiare il fenomeno dal punto di vista fisico e nel corso degli studi sulle possibili ipotesi di questo caso ho pensato che creare un improvviso fenomeno "decompressivo" all'interno dell'occhio seguito da un evento di ricompressione interna potesse essere utile a riprendere il giusto assetto molecolare e strutturale degli spazi interni, cristallino compreso. Certo non avevo supporti di confronto ad un'ipotesi del genere se non la logica delle leggi fisiche. Poteva sembrare a freddo una mossa molto azzardata e forse anche a rischio, ma rispetto ad un'ulteriore ipotesi chirurgica, che anche la paziente sembrava rifiutare cate-

goricamente, rappresentava una strategia molto astuta ed interessante. Come creare in un sistema chiuso un'improvvisa depressione senza danneggiare le strutture oculari? Mi sono ricordato di quanto fanno i neurochirurghi nelle strategie di decompressione adottate in alcuni interventi della fossa cranica posteriore, e anche di alcuni test sperimentali eseguiti nei laboratori di ricerca: non mi sono affidato ad una logica non medica, ad un ragionamento puramente tecnico, ma non per questo opinabile. Agire in maniera drastica sulla pressione intraoculare, unico parametro variabile di un sistema chiuso, rappresentava l'unico modo per determinare ciò che mi ero prefissato di ottenere: una forte decompressione interna.

Prescritti pertanto alla paziente: Acetazolamide 250 mg compresse, con posologia 2 cpr al di, (accompagnata da 4 bustine al giorno di potassio come integrazione), Timololo + Brimonidina coll con posologia 1gtt mattino e sera e Latanoprost coll con monoposologia 1 gtt la sera. Il tutto per 5 giorni: dopo 5 giorni dall'inizio del quadro terapeutico ipotonzante la IOP era scesa dal valore medio di 17 mmHg al valore di 8 mmHg.

Il primo step era stato ottenuto, a questo punto era necessario ristabilire rapidamente la pressione e riassetare gli equilibri interni dell'occhio per capire se in qualche modo l'iniziale memoria di posizione del cristallino poteva essere ripristinata. Sospendevo tutta la terapia ipotonzante e prescrivevo Deltacortene 50 mg compresse con posologia 1 al di per 4 giorni poi 1\2 cpr al di per altri 2 giorni, luxazone collirio con posologia 1 gtt 6 volte al di per 3 giorni e 4 volte al di per altri 3 giorni, per poi scalare a 2 volte al di per altri 2 giorni. Dopo esattamente 2 giorni dal termine di quest'ultima fase della strategia terapeutica la paziente riferiva che la sua visione in OD si era ripristinata e che era tornata a vedere come subito dopo l'intervento primario di cataratta, ossia prima dell'insorgenza della cataratta secondaria. Al controllo la situazione clinica appariva sostanzialmente invariata: IOL perfettamente in sede, centrata, la IOP era tornata al suo valore di 16-17 mmHg, il visus tornava ad essere di 0.5 (valore max di quest'occhio ambliope) con -150 cil. Controllata la refrazione, le -6,50 diottrie miopiche erano completamente scomparse e si confermava la sua precedente refrazione di -1,50 cil. di astigmatismo. L'esperimento aveva dato un ottimo risultato! Non chiedetemi però di ripeterlo...

Tuttavia in casi di spostamento ipotetico della IOL post YAG potrebbe essere una tecnica interessante da tentare, sicuramente molto più veloce, economica e soprattutto atraumatica, rispetto a procedure laser o chirurgiche per il ripristino del nuovo ed imprevisto difetto refrattivo indotto. Anche dal punto di vista medico legale vi farà dormire notti più serene... ■

Le basi molecolari della patogenesi del glaucoma

di Sergio C. Saccà

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

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

La Patogenesi

Il trabecolato corneo sclerale (TM) è una regione chiave della via di deflusso tradizionale ed il suo malfunzionamento rappresenta la conditio sine qua non per l'insorgenza del glaucoma. I glaucomi ad alta pressione differiscono da quelli ad a bassa pressione per il coinvolgimento del TM. Nel Glaucoma cronico ad angolo chiuso (PACG) il tessuto irideo si giustappone al TM impedendo all'umore acqueo di attraversare questa regione causando così l'aumento della pressione intraoculare (IOP). Nel Glaucoma cronico ad angolo aperto (POAG) invece, si verifica una vera degenerazione del TM che compromette il suo normale funzionamento. Il TM umano è costituito da cellule endoteliali, capaci di modificare la propria forma ed il loro citoscheletro, capaci di esprimere citochine e proteine, di migrare, di avere funzioni di fagocitosi ed autofagia (Figura 1). Schematicamente è diviso in tre distinte regioni che dalla camera anteriore al canale Schlemm sono: Il trabecolato uveale (UTM) che è a diretto contatto con l'umore acqueo, il trabecolato corneo sclerale (CTM), ed il trabecolato juxtacanicolare (JCT) o regione cribriforme, che è direttamente adiacente alla parete endoteliale del canale di Schlemm (SC). Il CTM è costituito da più "fogli" interconnessi, che si estendono dallo sperone sclerale alla cornea e formano 8-15 strati di trabecole (Tamm, 2009). La regione JCT è la meno strutturata, e si compone di cellule immerse in un tessuto connettivo lasso relativamente libero contenente una sostanza composta

da vari proteoglicani e acido ialuronico, attaccati l'uno all'altro e alla parete interna del SC (Lütjen-Drecoll 1999).

L'intero TM è organizzato in una rete di trabecole che hanno un nucleo avascolare di collagene e di elastina coperti con una lamina basale e, infine, un singolo strato di cellule endoteliali (Tripathi, 1974), con la matrice che occupa gli spazi tra le trabecole (Tian et al., 2000). Le cellule endoteliali che rivestono gli spazi del trabecolato sono collegati da tight junction (Raviola e Raviola, 1981). Le giunzioni strette tra le cellule della parete interna del SC diventano meno strutturate all'aumentare della pressione, suggerendo che il percorso paracellulare nel SC nell'occhio normale è sensibile alla modulazione di una considerevole gamma di pressioni fisiologiche (Ye et al., 1997). Il JCT contiene una rete elastica simile che collega all'endotelio parete interna del SC. L'UTM e CTM sono strutture altamente fenestrate e presentano poca resistenza al deflusso dell'acqueo (Grant, 1958), mentre il JCT sembra giocare un ruolo maggiore nella resistenza di deflusso (Overby et al., 2009). Le cellule endoteliali inoltre sono responsabili della produzione della loro matrice di collagene che si organizza in trabecole ricoperte da cellule endoteliali ed interconnesse tra loro ed allineate in modo da aumentare la superficie di contatto tra le cellule endoteliali e l'umore acqueo. Le cellule TM rispondono alla trazione meccanica, aumentando la espressione dell'ECM (Keller et al., 2007). La regione subendoteliale del canale di SC non forma un sistema fluido continuo. Il transito attraverso il tessuto connettivo del JC è responsabile della cosiddetta facilità al deflusso e determina l'area di filtrazione della parete interna del canale di Schlemm. In particolare, le cellule del JCT sono meccanosensibili, sono in grado di fagocitosi, che in passato ha indotto a credere che questa caratteristica fosse alla base nel normale funzionamento della via di deflusso, ovvero che il TM potesse lavorare come filtro autopulente in grado di mantenere i canali di drenaggio privi di materiale

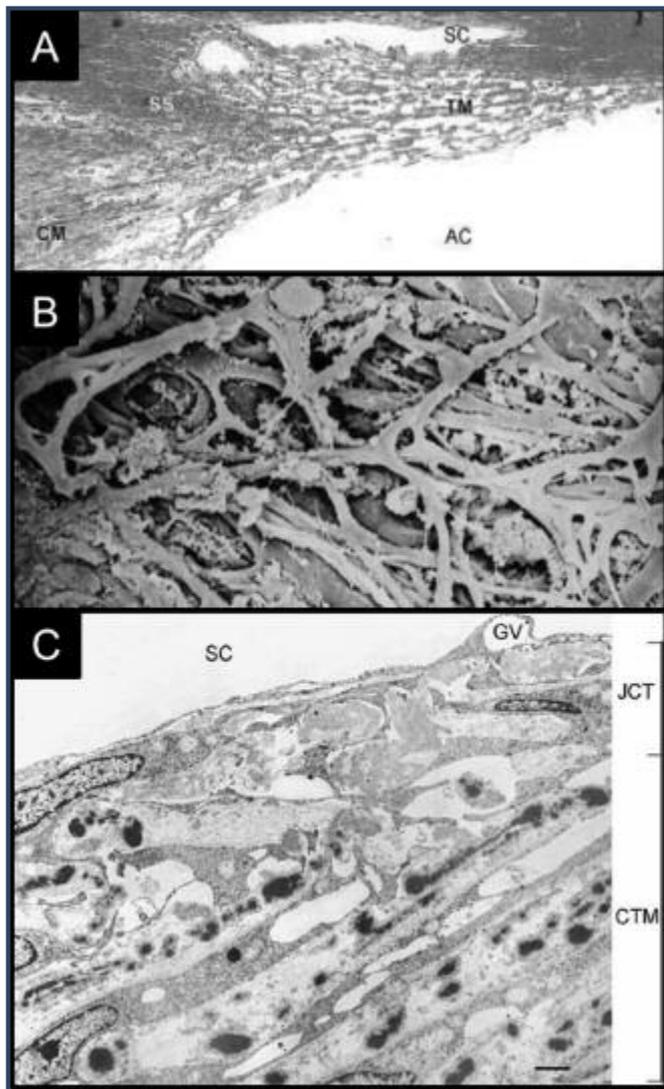


Fig. 1 - La via di deflusso convenzionale è dotata di due barriere cellulari, che sono specializzate e giustapposte l'una di fronte all'altra. L'acqueo per uscire dalla AC incontra prima le cellule endoteliali del trabecolato e poi incontra successivamente le cellule endoteliali che rivestono il lume del canale di Schlemm (A). La sua citoarchitettura è costituita in travate (B) che permettono un aumento della superficie di contatto tra le cellule trabecolari e l'umore acqueo. La barriera SCE agisce strategicamente come sito "controllo", in modo che l'aumento della permeabilità della barriera aumenta l'uscita dell'acqueo dall'occhio (C). E' la barriera trabecolare che rilasciando fattori guida un meccanismo di controllo della permeabilità del Canale di Schlemm rilasciando citochine vasoattive e altri fattori che hanno la capacità di aumentare la permeabilità della sua barriera.

ostruttiva o residui (Rohen e van der Zypen 1968). In effetti, questo processo determina la sovra regolazione di metalloproteinasi (MPP) ed un rimodellamento della matrice del TM (Porter et al. 2012). È interessante notare che, la terapia con steroidi induce nelle cellule

HTM una ridotta fagocitosi (Matsumoto e Johnson 1997; Zhang et al. 2007), provocando, almeno in parte, un aumento della deposizione di materiale ECM nella via di deflusso, con conseguente aumento della IOP (Wordinger e Clark 1999). Gli spazi tra le cellule e le fibre del JCT non sono vuote, ma contengono una matrice composta da vari proteoglicani e acido ialuronico (Tamm 2009). Le cellule endoteliali che rivestono il SC presentano tra di loro delle tight junctions che forniscono un piccolo ma significativo ostacolo al passaggio del fluido (Gong et al. 2002). Le cellule endoteliali che rivestono gli spazi del TM sono collegati da gap junctions e tight junctions (Raviola e Raviola 1981). Le tight junctions tra le cellule della parete interna del SC diventano più lasse quando la IOP aumenta (Ye et al. 1997). Le giunzioni intercellulari tra due cellule non sono una struttura statica, anzi le giunzioni strette tra le cellule della parete interna potrebbero formare aperture o lacune con dei tunnel veri e propri con la funzione di canali tra le cellule. Inoltre, la "semplificazione giunzionale" (o per meglio dire la trasformazione delle giunzioni tra le cellule) che si verifica con l'aumento della pressione di perfusione potrebbe portare alla formazione di pori di confine in luoghi di separazione focale nelle giunzioni strette.

Il JC contiene una rete elastica simile che collega all'endotelio parete interna del SC. Il TM contiene filamenti contrattili di actina alfa e le sue cellule presentano proprietà specifiche tipiche delle cellule muscolari lisce (Wiederholt 1998). La actina, una delle proteine più abbondanti e conservati in cellule eucariotiche, è l'unità di base di filamenti di actina, che costituiscono la base del citoscheletro. Il citoscheletro di actina e l'equilibrio dinamico tra actina monomerica e polimerizzata è in grado di controllare la morfologia cellulare, adesione, motilità delle cellule e le interazioni fisiche con le cellule vicine e l'ECM. (Figura 2) I tendini esterni del muscolo ciliare (CM) sono inseriti nella rete trabecolare (Lutjen-Drecoll et al. 1981), in modo che la contrazione del CM aumenta la quantità di cellule esposte nell'acqueo e espande l'area di filtrazione (Lutjen-Drecoll 1999; Tamm 2009). I Pori del TM, invece, contribuiscono solo al 10% della resistenza al deflusso (Sit et al 2007). Nel complesso, questi dati indicano che il deflusso dell'umore acqueo (AH) è probabilmente regolato attraverso un meccanismo attivo (Johnstone 2004). Inoltre, l'architettura tridimensionale del trabecolato aumenta notevolmente la superficie filtrante e la sua particolare struttura permette allargamento o restringimento degli spazi intertrabecolari e quindi può variare la quantità di cellule TM coinvolte nel deflusso (Figura 1). Pertanto il malfunzionamento del trabecolato dovuto

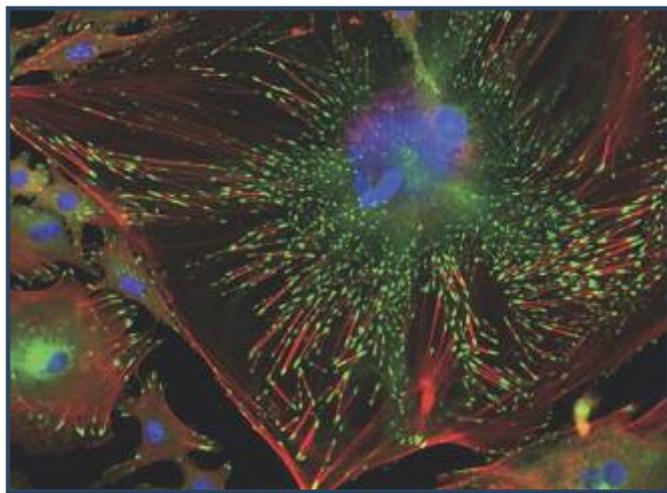


Fig. 2 - In questa immagine, le cellule TM sono in condizioni di coltura standard. Le immagini sono state generate per mezzo di un sistema di imaging ad alto contenuto di GE in cell 1000 e sono stati colorati in blu i nuclei, fibre di actina in rosso e le adesioni focali in verde. Il DNA colorato in blu, rappresenta il nucleo delle cellule. Le linee rosse sono filamenti di actina estendere in tutta la cella, mentre le macchie verdi sono le loro adesioni focali. Questa fotografia di una cella TM dimostra l'intricata struttura di actina all'interno della cellula che permette di cambiare forma, ampliare o ridurre, a seconda delle circostanze, al fine di preservare la sua funzione di barriera.

ad una degenerazione, od il decadimento della sua cellularità (Alvarado 1984) provoca l'aumento della IOP e innesca la patogenesi glaucoma. La barriera TM e la barriera SC sono entrambe composte da cellule endoteliali supportate dalla loro matrice. Tra questi due limiti c'è il tessuto JC che contiene una matrice extracellulare fluida attraverso la quale scorre l'AH. Le cellule TM rilasciano fattori nell' AH, come ligandine e citochine che regolano attivamente le proprietà di permeabilità delle cellule endoteliali del canale di Schlemm. Questi fattori hanno la capacità di legarsi alle cellule SC aumentando la loro permeabilità, mediante l'attivazione di geni endoteliali del TM in grado di migliorare fino al 400 % la conduttività dell'endotelio del canale di Schlemm (Alvarado et al. 2005b). In particolare la interleuchina - 1 α e 1 β ed il fattore tumor necrosis factor- α che rilasciati dall' endotelio trabecolare inducono la divisione e la migrazione cellulare in quelle cellule vicine alla linea di Schwalbe, mentre inducono il rilascio di metalloproteinasi della matrice (Kelley et al. 2007) e un aumento del flusso di acque attraverso la matrice extracellulare vicino al JC (Alvarado et al. 2005a). Da un punto di vista anatomico-funzionale la camera anteriore (AC) si comporta come un vaso: le cellule endoteliali della cornea e del TM sono immerse nell'umore

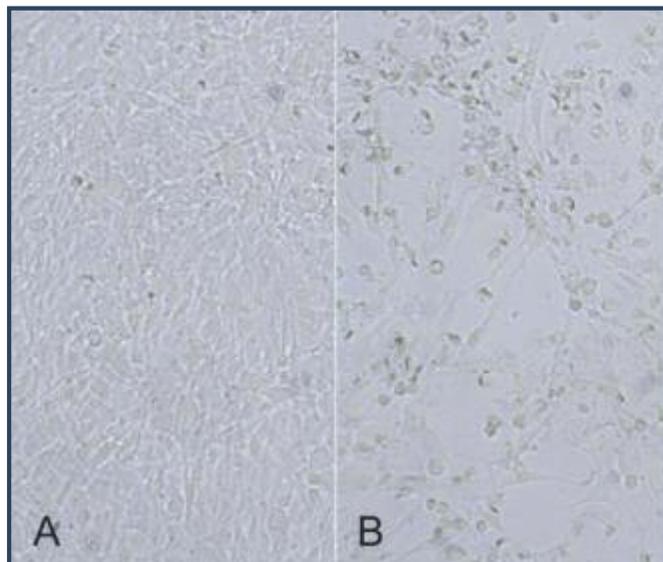


Fig. 3 - Coltura di cellule endoteliali prima (A) e dopo (B) aver aggiunto il perossido di idrogeno: è evidente il vistoso calo della cellularità e della adesione tra le cellule

acqueo ed esposte quindi all'azione dei radicali liberi. L'endotelio irideo, invece, viene riassorbito alla nascita e perciò non è più presente. In corso di glaucoma primario ad angolo aperto, le alterazioni trabecolari più severe si verificano negli strati anatomici in più stretto contatto con la AC (Alvarado et al. 1984). Questo fatto ha portato alla conclusione che le sostanze tossiche contenute nell' AH contribuiscono in modo significativo alla comparsa di alterazioni patogenetiche nel TM, infatti le sue cellule sono esposte in continuazione a concentrazioni relativamente elevate di perossido di idrogeno (H₂O₂). Nei soggetti glaucomatosi si verifica una diminuzione dei sistemi antiossidanti in AC mentre i livelli del danno al DNA delle cellule trabecolari, misurato come livelli di 8-OH-dG (che è un addotto del DNA che viene prodotto a seguito del danno ossidativo) è significativamente superiore nel TM di pazienti affetti da glaucoma rispetto ai controlli (Izzotti et al. 2003). Il declino della cellularità del TM è correlata in modo lineare all'età (Alvarado et al. 1984). È stato calcolato che a 20 anni di età il numero di cellule TM stimato è di circa 763.000 e che questo numero diminuisce a 403.000 all'età di 80, con un tasso di perdita di 6000 cellule TM all'anno (Grierson e Howes 1987). La perdita progressiva di cellule TM in pazienti glaucomatosi può essere attribuibile all'effetto a lungo termine di danno ossidativo dei radicali liberi (Figura 1 e 3). I pazienti con glaucoma hanno bassi livelli circolanti di glutazione (GSH) (Kelley et al. 2007), di SOD 1/2 e GST1 rispetto ai controlli, mentre gli enzimi pro-ossidanti NOS2 e GS sono significativamente più elevati nei pazienti

POAG rispetto ai controlli (Bagnis et al. 2012). La ridotta espressione degli enzimi antiossidanti potrebbe aggravare lo squilibrio tra la produzione di ossigeno e nitrogene derivati e la loro detossificazione. Queste evidenze suggeriscono che l'aumento della IOP, che caratterizza i glaucomi ad alta pressione (HTG), è legato a processi degenerativi ossidativi che colpiscono il TM e in particolare le sue cellule endoteliali. Molte prove indicano che in questa regione i radicali liberi (ROS) giocano un fondamentale ruolo patogeno riducendo le attività antiossidanti locali, inducendo resistenza al deflusso e aggravando le attività di SOD e glutazione perossidasi negli occhi glaucomatosi. Inoltre, una perdita di cellule trabecolari con l'età potrebbe tradursi in una riduzione dell'attività delle metalloproteinasi (MMPs) della matrice del TM che potrebbe esitare in una ridotta capacità del TM nel metabolizzare il materiale extracellulare. Il blocco della attività endogena delle metalloproteinasi riduce la facilità di deflusso, probabilmente perché il turnover ECM, avviato da uno o più MMPs, sembra essere essenziale per mantenere l'omeostasi della IOP (Bradley et al. 1998).

Ancora, la resistenza al deflusso aumenta in presenza di alti livelli di H₂O₂ in occhi che hanno una riduzione del GSH. L'effetto del H₂O₂ sulla adesione delle cellule HTM e le proteine ECM comporta un riarrangiamento delle strutture del citoscheletro che esita in una diminuzione della adesione cellulare del trabecolato, perdita cellulare e compromissione della integrità dell'intero trabecolato (Zhou et al. 1999) (Figura 3).

Nell' AH, molti sono i fattori con un ruolo protettivo per le cellule endoteliali, tra questi GSH e vitamine. GSH all'interno della cellula mantiene vitamine C ed E nelle loro forme ridotte (attive) mentre la vitamina C aiuta a proteggere i lipidi di membrana dalla perossidazione riciclando la vitamina E. Tra tessuti della AC, il TM è il tessuto più sensibile al danno ossidativo (Izzotti et al. 2009) (Figura 3). E' probabile che questa diversa sensibilità al danno ossidativo può dipendere dalla composizione specifica di ogni tessuto. La Cornea è ricca di enzimi antiossidanti come la superossido dismutasi (SOD), catalasi, glutazione perossidasi e glutazione reductasi, tutti coinvolti nella rimozione dei radicali liberi generati dal costante assorbimento di luce UV (Saccà et al. 2013). Le difese antiossidanti dell'AH sono numerose, e comprendono vitamine, enzimi e proteine come albumina che hanno un ruolo protettivo verso il TM (Saccà et al. 2007). Nel POAG l'aumento dei livelli di prodotti della perossidazione lipidica si verificano nell' AH, nel TM, e nel canale di Schlemm (Babizhayev e Bunin 1989).

Attualmente esistono due teorie spiegare l'origine del

glaucoma: quella vascolare e quella meccanica, ed entrambe attribuiscono un ruolo patogenetico allo stress ossidativo. Nella "teoria vascolare" i radicali liberi che si generano a seguito di una ischemia sono responsabili dei danni ossidativi agli assoni. In quella meccanica o pressoria il danno ossidativo al DNA sarebbe il *primum movens* delle alterazioni che poi determinano il malfunzionamento del TM. Tuttavia nessuna delle due è esaustiva. Il danno mitocondriale rappresenta un evento comune a tutte le malattie neurodegenerative ed i mitocondri sono le "centrali" ove vengono prodotti in grande quantità i ROS. La produzione di ROS dei Mitocondri aumenta come sottoprodotti del metabolismo aerobico nei tessuti che invecchiano, e come vedremo i mitocondri delle cellule endoteliali hanno un ruolo centrale nella patogenesi del glaucoma. I mitocondri sono dotati di molecole circolari di DNA (mtDNA). I danni al mtDNA sono evidenziati da una tipica e comune delezione di 4977 nucleotidi. Un errore di replicazione del mtDNA, potrebbe essere la causa di una delezione significativa del genoma del mitocondrio; il genoma più corto si replica più velocemente inducendo la formazione di mitocondri mal funzionanti o del tutto inattivi. A questo stato di cose il nucleo risponde sovra-regolando la formazione di mitocondri e ciò porta all'accumulo di mitocondri a genoma corto inattivi o comunque mal funzionanti. Questo provoca un deficit energetico e l'atrofia. La delezione del DNA mitocondriale comune è drammaticamente aumentata in TM dei pazienti POAG rispetto al controllo. Inoltre la quantità di DNA nucleare per tessuto in mg ed il rapporto DNA nucleare/ mtDNA diminuiscono molto, confermando il grave danno mitocondriale che si verificano nel TM dei pazienti POAG (Izzotti et al. 2010a). Le cellule TM di pazienti POAG hanno bassi livelli di ATP, perché la funzionalità mitocondriale è compromessa dal complesso mitocondriale intrinseco I che produce un conseguente deficit della catena respiratoria (He et al. 2008). questo conduce ad un malfunzionamento delle cellule endoteliali TM e quindi ad un diminuito passaggio di umore acqueo attraverso il TM ed in ultimo ad un innalzamento della IOP (Saccà et al. 2015).

La sindrome da Pseudoesfoliazione è un disturbo matrice extracellulare legata all'età caratterizzata dalla produzione e progressivo accumulo di materiale fibrillare non solo nei diversi tessuti oculari ma anche nella pelle ed in porzioni del tessuto connettivo di vari organi. Questa sindrome può essere associata a glaucoma quando la degenerazione cellulare pseudoesfoliativa colpisce il TM. Il danno ossidativo al DNA e la formazione e l'accumulo di delezioni del mtDNA nel TM di pazienti affetti da glaucoma pseudoesfoliativo è maggiore ri-

spetto ai pazienti con POAG (Izzotti et al. 2003 e 2011). Il glaucoma pseudoesfoliativo è più aggressivo rispetto POAG, anche se il decorso clinico è simile. La disfunzione mitocondriale non si verifica in altre forme di glaucoma ad angolo aperto essendo l'insulto primario diverso (Izzotti et al. 2011). Per esempio, in un trauma con versamento di sangue in AC, il glaucoma può svilupparsi sia per il trauma diretto (recessione angolare) oppure a causa del sangue che contiene la ferritina che è in grado di sviluppare un danno ossidativo elevato che può distruggere le cellule endoteliali TM (glaucoma cellule fantasma). In ogni caso, il calo di energia mito-

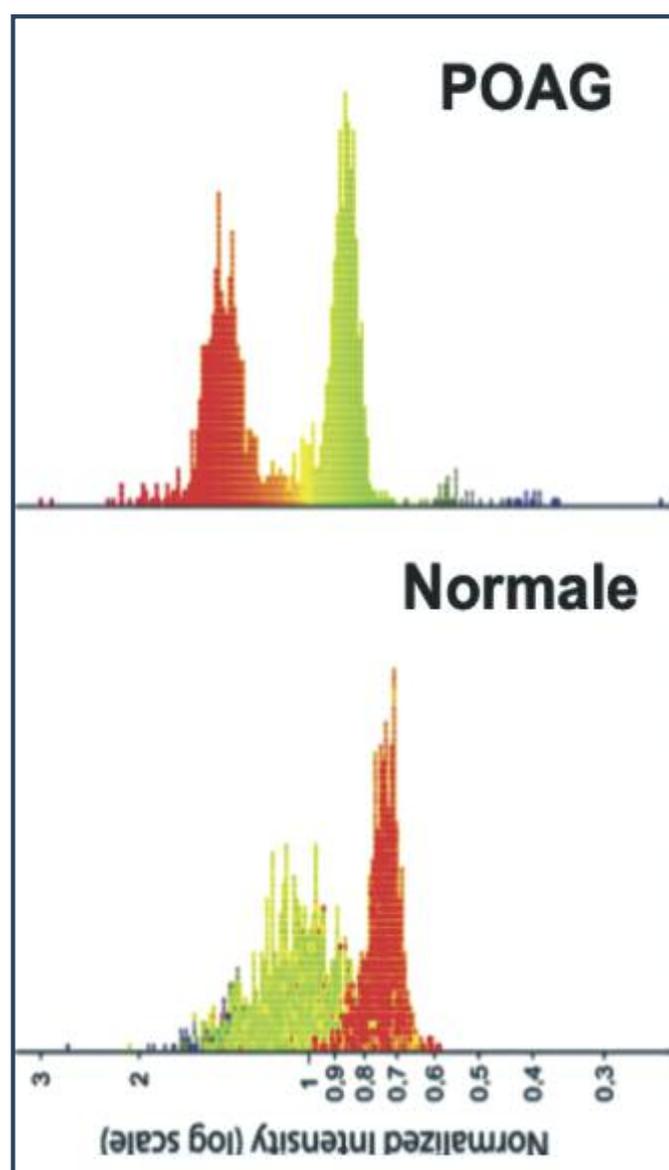


Fig. 4 - Il profilo proteico dell'umore acqueo del paziente POAG non cambia quantitativamente ma da un punto di vista qualitativo è completamente diverso; nei soggetti glaucomatosi le proteine dell'umore acqueo riflettono la patogenesi molecolare che si verifica in corso di glaucoma ad angolo aperto.

condriale che si manifesta, è caratterizzato dalla scarsità della attività della citocromo c ossidasi (Linnane et al. 1992). La Citocromo c ossidasi è associata con la membrana interna del mitocondrio ed è in relazione con l'attivazione apoptosi delle cellule HTM di pazienti con POAG (He et al. 2008a). Lo stress ossidativo provoca l'attivazione delle caspasi, della matrice mitocondriale, che è secondaria a rilascio del citocromo c (Takahashi et al. 2004). La disfunzione mitocondriale porta ad una alterata fosforilazione ossidativa ed a una aumentata produzione endogena di ROS. Inoltre, il grave danno mitocondriale esita in un sovraccarico di calcio intracellulare che innesca l'apoptosi attraverso la via di attivazione intrinseca (He et al. 2008b). Non è chiaro se il danno primario è un eccesso di ROS nell' AH o se è l'aumento dei ROS è secondario alla disfunzione mitocondriale, in ogni caso il danno mitocondriale contribuisce in modo sostanziale al cattivo funzionamento endoteliale del TM che si verifica nel POAG o nel glaucoma pseudoesfoliativo. In corso di glaucoma, i seguenti eventi molecolari si verificano durante la disfunzione endoteliale del TM: ridotta biosintesi e / o biodisponibilità di NO (Napoli and Ignarro 2001), eccesso di produzione sia di superossido (Daiber et al. 2009) che di endotelina (ET) (Ruschitzka et al. 2001). Il fattore di necrosi tumorale - alfa (TNF - α) che regola l'espressione di NOS e / o la sua attività, esercita effetti diretti sulla produzione di NO. Il TNF - α può aumentare l'espressione di iNOS attivando la via NF -kB. L'aumentata espressione di TNF- α induce la produzione di ROS ed attiva anche la trascrizione NF -kB, che regola l'espressione di geni coinvolti nella infiammazione, stress ossidativo, e disfunzione endoteliale (Kumar et al. 2004). Inoltre, si verifica una alterazione della barriera endoteliale alla cui base vi è un equilibrio alterato tra ET e ossido nitrico: la vasocostrizione indotta da ET nella parte anteriore dell'occhio provoca una diminuzione del flusso ematico oculare seguito da cambiamenti patologici nella retina e la testa del nervo ottico che contribuisce alla degenerazione delle cellule gangliari retiniche. Anche il deflusso trabecolare che è modulato dalla contrattilità del TM, è influenzato dalla ET (Rosenthal e Fromm 2011). Al contrario, la produzione di NO e quella aumentata di iNOS presente nel TM dei pazienti affetti da POAG sono direttamente proporzionali ai difetti del campo visivo e contribuisce alla morte delle cellule TM (Fernández-Durango et al. 2008). Pertanto i pazienti affetti da POAG hanno significativamente alterata la funzione endoteliale (Siasos et al. 2011) che riflette un aumentato stato infiammatorio che rappresenta un ulteriore meccanismo eziologico della disfunzione endoteliale. Inoltre, la ET - 1 è stata collegata

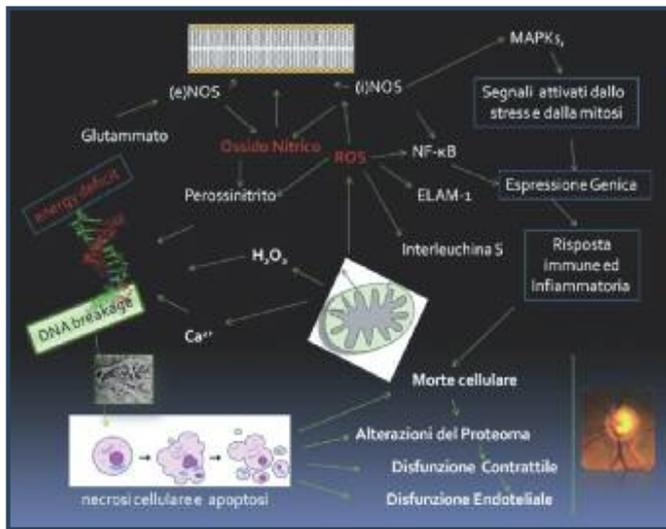


Fig. 5 - Il danno ossidativo gioca un ruolo chiave nella patogenesi glaucoma. I mitocondri a loro volta contribuiscono sia al danno ossidativo e la disfunzione delle cellule endoteliali TM. Il malfunzionamento del TM determina infine l'aumento IOP. Non è stato ancora appurato ciò che a sua volta determina il passaggio di informazioni dei danni alla retina e la glia. Tuttavia, è probabile che alcune citochine espresse dal tessuto danneggiato della rete trabecolare possano divenire segnali per la retina. Il coinvolgimento del trabecolato non si verifica nei glaucomi a pressione normale. Probabilmente, altri fattori interagiscono direttamente per la determinazione della apoptosi delle cellule gangliari retiniche della testa del nervo ottico.

a vari altri effetti si verificano in corso di glaucoma, sul nervo ottico e RGC che comprendono astrogliosi il rimodellamento della matrice extracellulare ed i danni NO - indotti (Good e Kahook 2010). La sovra-regolazione della via RhoA / ROCK, osservata in diversi disturbi cardiovascolari, sembra avere un impatto sul segnale NO e viceversa (Shiga et al. 2005): sostenuta dalla Rho GTPasi questa via attiva di fatto il deflusso dell'AH, e fondamentalmente, aumenta la resistenza al deflusso attraverso il TM influenzando l'actomiosina (indispensabile per il loro citoscheletro e la omeostasi delle cellule TM), le interazioni cellulari (funzione barriera), e l'espressione di proteine ECM e citochine nelle cellule TM (Zhang et al. 2008). Le RhoA / Rho chinasi regolano nelle cellule endoteliali un fenotipo di senescenza associata alla disfunzione endoteliale che induce la alterazione della barriera (Venkatesh et al. 2011). Questa disfunzione cellulare è un ulteriore conferma che alla base del cattivo funzionamento del TM in corso di POAG c'è una disfunzione endoteliale (Saccà et al. 2015). L'AH ha una concentrazione di proteine plasmatiche tra lo 0,1% e lo 0,2% ed ha una più alta concentrazione

di aminoacidi che plasma. Un certo numero di fattori di crescita tissutali sono stati rilevati in questo fluido. L'AH promuove regolamentare l'immunità T-cellulare e stimola la funzione delle cellule immunitarie. Può svolgere un ruolo primario nella patogenesi POAG facilitando la migrazione di citochine che stimolano l'attività delle cellule TM. Il profilo delle sue proteine subisce cambiamenti drammatici in pazienti POAG rispetto ai controlli appaiati: molte proteine espresse ad alti livelli nei controlli sono ridotte nei pazienti POAG, mentre altre proteine rilevate a bassi livelli nei controlli sono aumentate nei pazienti POAG (Izzotti et al. 2010b). Le modifiche del suo proteoma riflettono il danno molecolare e cellulare in POAG nei tessuti bersaglio, cioè TM e la testa del nervo ottico (Figura 4). Da un punto di vista anatomico fisiologico e patologico, come abbiamo detto, l'AC è un vaso ed il suo endotelio si comporta come se fosse quello di un vaso. Infatti, in corso di glaucoma tutti i marcatori precoci nella placca aterosclerotica sono significativamente aumentati nell'AH. L'espressione di queste proteine è dovuta al danno che si verifica nell'endotelio del trabecolato, ed in particolare a causa del suo stato di sofferenza cellulare (Saccà et al. 2012). I cambiamenti che si verificano durante il POAG includono la disfunzione endoteliale, la alterazione delle lipoproteine, la modifica delle funzioni delle cellule muscolari lisce, il danno ossidativo, l'infiammazione, la perdita di adesione intercellulare, l'insufficienza mitocondriale e l'apoptosi. Dunque, il POAG è associato con livelli di espressione alterati di molecole di adesione che sono prodotte dalle cellule endoteliali, dal reclutamento di cellule infiammatorie e dalla produzione di citochine. Tutto questo si riflette in una funzione alterata delle cellule endoteliali, delle cellule muscolari lisce vascolari, la matrice extracellulare, ed i mitocondri. Pertanto i cambiamenti della proteomica dell'umore acqueo che si verificano in corso di glaucoma sono gli effettori reali della apoptosi e della degenerazione del TM. Queste molecole, espressione dello sfacelo del trabecolato, divengono poi parte essenziale del sistema di segnali biologici che vengono inviati dal segmento anteriore al segmento posteriore dell'occhio e poi al sistema nervoso centrale: probabilmente diventano i segnali biologici effettori del glaucoma ovvero capaci di indurre la apoptosi delle cellule retiniche (Figura 5).

Conclusioni

Le proiezioni demografiche per gli anni tra il 2010 e 2020 indicano che il glaucoma ad angolo aperto diventerà il tipo più diffuso di glaucoma in Europa, 60,5 milioni di persone affette da glaucoma ad angolo aperto e ad angolo chiuso sono previsti per il 2010, in aumento

a 79,6 milioni entro il 2020, e di questi, il 74% avrà glaucoma ad angolo aperto. Dunque a fronte di un aumento certo di questa patologia nei tempi avvenire, l'unica forma di terapia utilizzata per contrastare il glaucoma rimane quello di ridurre la pressione intraoculare. Tuttavia, la ricerca ha stabilito il ruolo dello stress ossidativo nello sviluppo e nel mantenimento della malattia glaucomatosa, ha individuato altri possibili obiettivi terapeutici quali ad esempio i mitocondri (Foresta et al. 2011). Farmaci terapeutici come il timololo e dorzolamide hanno importanti effetti antiossidanti: infatti, il timololo ha un effetto antiossidante sull'intero soma delle cellule endoteliali, mentre la dorzolamide esercita attività protettiva verso lo stress ossidativo solo in presenza di mitocondri intatti (Saccà et al. 2011). Da questo punto di vista, L'insorgenza di una ipertensione oculare potrebbe essere interpretata come un indicatore dello stato di " salute" delle cellule endoteliali della TM e riflettere la loro funzionalità nel deflusso dell' AH. Pertanto, pensiamo che dovrebbe essere ripensato il ruolo

della neuroprotezione non ostante il fallimento della Memantina e che dovremmo affiancare alla terapia antipertensiva una terapia che abbia altri obiettivi. La manipolazione di stato redox intracellulare mediante antiossidanti potrebbe essere un nuovo strumento terapeutico per prevenire la morte cellulare glaucomatosa. Questi nuovi agenti, alcuni dei quali sono ancora in esame, come il tè verde o la curcumina, possono migliorare l'impatto dello stress ossidativo. Anche sostanze come l'estratto di Ginkgo biloba (Cybulska-Heinrich et al. 2012) o la Citicolina già identificati come qualificati per contrastare lo sviluppo glaucoma (Grieb 2014) possono essere impegnati nella dieta dei pazienti affetti da glaucoma. Ma quello della nutrizione nel glaucoma è un altro capitolo intrigante e merita ulteriori indagini. ■

L'autore desidera ringraziare il Dr. Carmen Laethem per aver permesso di pubblicare la sua bellissima fotografia della cellula endoteliale trabecolare (Figura 2).

BIBLIOGRAFIA

- Alvarado JA, Alvarado RG, Yeh RF, Franse-Carman L, et al. (2005a) A new insight into the cellular regulation of aqueous outflow: how trabecular meshwork endothelial cells drive a mechanism that regulates the permeability of Schlemm's canal endothelial cells. *Br J Ophthalmol.* 89:1500-5.
- Alvarado JA, Murphy C, Juster R. (1984) Trabecular meshwork cellularity in primary open-angle glaucoma and nonglaucomatous normals. *Ophthalmology* 91: 564-579.
- Alvarado JA, Yeh RF, Franse-Carman L, Marcellino G, Brownstein MJ. (2005b) Interactions between endothelia of the trabecular meshwork and of Schlemm's canal: a new insight into the regulation of aqueous outflow in the eye. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 103:148-62.
- Babizhayev MA, Bunin AY. (1989) Lipid peroxidation in open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 67:371-7.
- Bagnis A, Izzotti A, Centofanti M, Saccà SC (2012) Aqueous humor oxidative stress Proteomic levels in primary open angle Glaucoma. *Exp Eye Res*, 103:55-62.
- Bradley JM, Vranka J, Colvis CM, Conger DM, Alexander JP et al. (1998) Effect of matrix metalloproteinases activity on outflow in perfused human organ culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 39:2649-58.
- Cybulska-Heinrich AK, Mozaffarieh M, Flammer J. (2012) Ginkgo biloba: an adjuvant therapy for progressive normal and high tension glaucoma. *Mol Vis.* 18:390-402.
- Daiber A, Oelze M, Wenzel P, Wickramanayake JM, Schuhmacher S, et al. (2009) Nitrate tolerance as a model of vascular dysfunction: roles for mitochondrial aldehyde dehydrogenase and mitochondrial oxidative stress. *Pharmacol Rep.* 61:33-48.
- Fernández-Durango R, Fernández-Martínez A, García-Feijoo J, et al. (2008) Expression of nitrotyrosine and oxidative consequences in the trabecular meshwork of patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 49:2506-11.
- Foresta M, Frosina G, Sacca SC, Cartiglia C, Longobardi M, Izzotti A. Increased resistance to oxidative DNA damage of trabecular meshwork cells by E. coli FPG gene transfection. *Free Radic Res.* 2011;45:751-8.
- Gong H, Ruberti J, Overby D, Johnson M, Freddo TF. A new view of the human trabecular meshwork using quick-freeze, deep-etch electron microscopy. *Exp Eye Res* 2002; 75: 347-358.
- Good TJ, Kahook MY. (2010) The role of endothelin in the pathophysiology of glaucoma. *Expert Opin Ther Targets.* 14:647-54.
- Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues. *CNS Drugs.* 2014;28:185-93.
- Grierson, I., Howes, R.C. (1987). Age-related depletion of the cell population in the human trabecular meshwork. *Eye* 1 (Pt 2), 204e210.
- He Y, Ge J, Tombran-Tink J. (2008) Mitochondrial defects and dysfunction in calcium regulation in glaucomatous trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 49: 4912-22.
- He Y, Leung KW, Zhang YH, Duan S, Zhong XF, et al. (2008) Mitochondrial complex I defect induces ROS release and degeneration in trabecular meshwork cells of POAG patients: protection by antioxidants. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 49:1447-58.
- Izzotti A, Longobardi M, Cartiglia C, Saccà SC. Proteome alterations in primary open angle glaucoma aqueous humor. *J Proteome Res.* 2010;9:4831-8.
- Izzotti A, Longobardi M, Cartiglia C, Saccà SC. (2011) Mitochondrial damage in the trabecular meshwork occurs only in primary open-angle glaucoma and in pseudoexfoliative glaucoma. *PLoS One.* 6:e14567.

...>

<•••

- Izzotti A, Saccà SC, Cartiglia C, De Flora S. (2003) Oxidative deoxyribonucleic acid damage in the eyes of glaucoma patients. *Am J Med.*;114:638-46.
- Izzotti A, Saccà SC, Longobardi M, Cartiglia C. (2009) Sensitivity of ocular anterior chamber tissues to oxidative damage and its relevance to the pathogenesis of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*; 50: 5251-8.
- Izzotti A, Saccà SC, Longobardi M, Cartiglia C. (2010) Mitochondrial damage in the trabecular meshwork of patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol.*128:724-30.
- Johnstone MA. (2004) The aqueous outflow system as a mechanical pump: evidence from examination of tissue and aqueous movement in human and non-human primates. *J Glaucoma* 2004; 13: 421-438.
- Keller KE, Kelley MJ, Acott TS Extracellular matrix gene alternative splicing by trabecular meshwork cells in response to mechanical stretching. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:1164-72.
- Kelley MJ, Rose AY, Song K, Chen Y, et al. (2007) Synergism of TNF and IL-1 in the induction of matrix metalloproteinase-3 in trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*48:2634-43.
- Kumar A, Takada Y, Boriek AM and Aggarwal BB. (2004) Nuclear factor- κ B: its role in health and disease. *J. Mol. Med.*; 82, 434-448.
- Linnane AW, Zhang C, Baumer A, Nagley P. (1992) Mitochondrial DNA mutation and the ageing process: bioenergy and pharmacological intervention. *Mutat Res.*;275:195-208.
- Lutjen-Drecoll E. (1999) Functional morphology of the trabecular meshwork in primate eyes. *Prog Retin Eye Res*;18:91-119.
- Lutjen-Drecoll E, Futa R, Rohen JW. (1981) Ultrahistochemical studies on tangential sections of the trabecular meshwork in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*; 21: 563-573.
- Matsumoto, Y., Johnson, D.H. (1997) Dexamethasone decreases phagocytosis by human trabecular meshwork cells in situ. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*; 38,1902-1907.
- Napoli C, Ignarro LJ. (2001) Nitric oxide and atherosclerosis. *Nitric Oxide.*5:88-97.
- Overby DR, Stamer WD, Johnson M. The changing paradigm of outflow resistance generation: towards synergistic models of the JCT and inner wall endothelium. *Exp Eye Res* 2009;88:656-70.
- Porter KM, Epstein DL, Liton PB. Up-regulated expression of extracellular matrix remodeling genes in phagocytically challenged trabecular meshwork cells. *PLoS One.* 2012; 7: e34792.
- Raviola G, Raviola E. (1981) Paracellular route of aqueous outflow in the trabecular meshwork and canal of Schlemm. A freeze-fracture study of the endothelial junctions in the sclerocorneal angle of the macaque monkey eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*;21:52-72.
- Rohen JW, van der Zypen E. (1968) The phagocytic activity of the trabecular meshwork endothelium. An electron-microscopic study of the vervet (*Cercopithecus aethiops*). *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.*;175:143-60.
- Rosenthal R, Fromm M. (2011) Endothelin antagonism as an active principle for glaucoma therapy. *Br J Pharmacol.*162:806-16.
- Ruschitzka F, Quaschnig T, Noll G, deGottardi A, Rossier MF, et al. (2001) Endothelin 1 type a receptor antagonism prevents vascular dysfunction and hypertension induced by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibition: role of nitric oxide. *Circulation.* 103: 3129-35.
- Saccà SC, Centofanti M, Izzotti A. (2012) New proteins as vascular biomarkers in primary open angle glaucomatous aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*53:4242-53.
- Saccà SC, Izzotti A. Focus on molecular events in the anterior chamber leading to glaucoma. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71:2197-218.
- Saccà SC, Izzotti A, Rossi P, Traverso C. (2007) Glaucomatous outflow pathway and oxidative stress. *Exp Eye Res*, 84: 389-99.
- Saccà SC, La Maestra S, Micale RT, Larghero P, Travaini G, Baluce B, Izzotti A. (2011) Ability of dorzolamide hydrochloride and timolol maleate to target mitochondria in glaucoma therapy. *Arch Ophthalmol.*129:48-55.
- Saccà SC, Pulliero A, Izzotti A. The dysfunction of the trabecular meshwork during glaucoma course. *J Cell Physiol.* 2015;230:510-25
- Saccà SC, Roszkowska AM, Izzotti A. Environmental light and endogenous antioxidants as the main determinants of non-cancer ocular diseases. *Mutat Res.* 2013;752:153-71
- Shiga N., Hirano K., Hirano M., Nishimura J., Nawata H., Kanaide H. (2005) Long-term inhibition of RhoA attenuates vascular contractility by enhancing endothelial NO production in an intact rabbit mesenteric artery. *Circ. Res.*; 96:1014-1021.
- Siasos G, Tousoulis D, Siasou G, Moschos MM, et al. (2011) The association between glaucoma, vascular function and inflammatory process. *Int J Cardiol.*146:113-5.
- Sit AJ, Coloma FM, Ethier CR, Johnson M. (1997) Factors affecting the pores of the inner wall endothelium of Schlemm's canal. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38: 1517-1525.
- Tamm ER. The trabecular meshwork outflow pathways: structural and functional aspects. *Exp Eye Res* 2009;88:648-55.
- Takahashi A, Masuda A, Sun M, Centonze VE, Herman B. (2004) Oxidative stress-induced apoptosis is associated with alterations in mitochondrial caspase activity and Bcl-2-dependent alterations in mitochondrial pH (pHm). *Brain Res Bull.* 15;62:497-504
- Venkatesh D, Fredette N, Rostama B, Tang Y, et al. (2011) RhoA-Mediated Signaling in Notch-Induced Senescence-Like Growth Arrest and Endothelial Barrier Dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 31:876-82
- Wiederholt M. (1998) Direct involvement of trabecular meshwork in the regulation of aqueous humor outflow. *Curr Opin Ophthalmol.*;9:46-9.
- Ye W, Gong H, Sit A, Johnson M, Fredro TF. (1997) Interendothelial junctions in normal human Schlemm's canal respond to changes in pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*;38:2460-8.
- Zhang M, Maddala R, Rao PV. (2008) Novel molecular insights into RhoA GTPase-induced resistance to aqueous humor outflow through the trabecular meshwork. *Am J Physiol Cell Physiol.*295:C1057-70.
- Zhou L, Li Y, Yue BY (1999). Oxidative stress affects cytoskeletal structure and cell-matrix interactions in cells from an ocular tissue: the trabecular meshwork. *J Cell Physiol.*;180:182-9.
- Wordinger RJ, Clark AF Effects of glucocorticoids on the trabecular meshwork: towards a better understanding of glaucoma. *Prog. Retin Eye Res.* 1999; 18: 629-667.

Capsulotomia Nd:YAG Laser

di Amedeo Lucente

Introduzione

Il laser Nd:YAG, Neodymium-doped Yttrium Aluminium Garnet, è un laser allo stato solido che utilizza una lunghezza d'onda di 1064 nm, capace di determinare un'azione di taglio nei tessuti biologici per ionizzazione e/o formazione di plasma, catalogabile in fisica come un'interazione elettromeccanica (Fig. 1a, Fig. 1b). L'applicazione della tecnologia laser in campo medico risale agli anni Sessanta, con il primo artigianale laser al cristallo di rubino presso i laboratori della Hughes Research a Malibù, California, da parte di Theodore Harold Maiman (Los Angeles 1927 - Vancouver, 2007), che sviluppò la teoria di Albert Einstein sull'emissione stimolata di radiazioni.

Nel 1962 il laser, per la capacità di saldare i tessuti biologici, trovò la sua prima applicazione pratica negli interventi chirurgici sulla retina. La dimostrazione del primo laser Nd:YAG fu realizzata nel 1964 presso i laboratori Bell del New Jersey (Stati Uniti), mentre le prime capsulotomie sono state eseguite nel 1980 da Aron-Rosa e Fankhauser. Sulle cause dell'opacizzazione della capsula posteriore si è lungamente discusso e si dirà di più in seguito, con proposte di modifica delle IOL e della tecnica chirurgica, che hanno ridotto in modo sensibile la percentuale di secondarie, senza però eliminare del tutto quest'evenienza negativa nel follow-up post-operatorio degli operati di cataratta [1]. Già con il primo impianto di cristallino artificiale, avvenuto in Inghilterra il 27 novembre 1947 per merito di Sir Harold Ridley, si registrava l'opacizzazione della capsula posteriore. Con l'avvento della ECCE (Extra Capsular Cataract Extraction) nei primi anni Ottanta, e con la moderna FACO, introdotta dopo qualche anno parte di Charles D. Kelman (1930 - 2004), l'esigenza di una capsulotomia posteriore sicura, non invasiva, ambulatoriale e rapidamente risolutiva si è avvertita maggiormente e universalmente, favorita dall'aumento del numero degli interventi praticati, sempre più sicuri e con percentuali crescenti di successo.

La IAPB, International Agency for the Prevention of Blindness, afferma che la cataratta è la prima causa di cecità al mondo, che l'intervento di cataratta costituisce l'atto chirurgico più eseguito in sala operatoria (in Italia circa 550.000 ogni anno) e che nei paesi più industria-

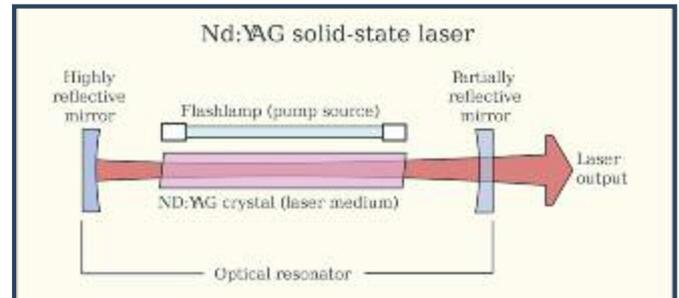


Fig. 1a - Struttura di un Nd:YAG laser

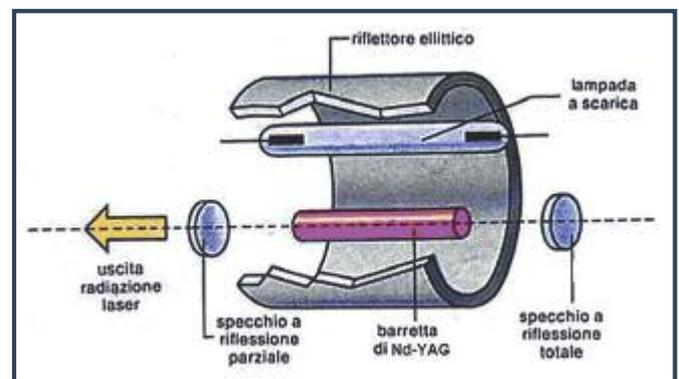


Fig. 1b - Spaccato di un Nd:YAG laser

lizzati il numero d'interventi per milione di popolazione varia da 5.000/anno a 8.000/anno e in quelli in via di sviluppo da 200/anno a 500/anno.

Se a tutto questo si aggiunge l'invecchiamento generale della popolazione, ben si comprende il sempre più frequente bisogno di praticare capsulotomie per cataratte secondarie. Anche se il tasso di opacizzazione della capsula posteriore è diminuito con le nuove IOL rispetto al 50% dei primi impianti, tuttavia l'incidenza di secondarie resta alto, specialmente nei paesi emergenti. Le condizioni sistemiche e l'uso di farmaci possono variarne la frequenza, ma le conseguenze visive, al pari della cataratta primaria, sono ugualmente molto invalidanti [2]. L'introduzione dei laser Nd:YAG ha permesso la rapida risoluzione delle opacità capsulari in modo efficace e relativamente sicuro, ad occhio chiuso ed ambulatorialmente.

La capsulotomia è ormai standard terapeutico universalmente accettato ed affidabile (standard of care). Lo scopo di quest'articolo è di fare il punto su questa diffusa

procedura ambulatoriale non sempre scevra da insidie, spesso sottovalutata e sottostimata per i rari ma temibili eventi avversi, cercando di tracciare brevemente, per quanto possibile, lo stato attuale delle conoscenze.

Nozioni di Fisica

Caratteristiche fondamentali della luce laser rispetto alla luce naturale sono la brillantezza o intensità luminosa, la coerenza e la monocromaticità, che la rendono adatta per numerose applicazioni in medicina. Un laser può lavorare in un certo range spettrale con modalità continua, superimpulsata o impulsata, base del loro differente uso. I parametri fondamentali da studiare e considerare nell'interazione laser-tessuti sono:

- lunghezza d'onda della radiazione
- intensità della radiazione
- tempo di esposizione
- coefficienti di assorbimento e trasmissione nei tessuti
- profondità di penetrazione della radiazione

In medicina si utilizza la "mappa d'interazione medica" che classifica i modi d'utilizzo dei laser essenzialmente per la durata di esposizione e intensità erogata. In base a tale mappa l'impatto laser con i tessuti biologici può determinare:

- interazione termica
- interazione fotochimica
- interazione fotoablativa
- interazione elettromeccanica

Il laser Nd:YAG genera con i tessuti campi elettrici simili ai campi coulombiani intermolecolari e provoca, come accennato, ionizzazione delle molecole, un breakdown dielettrico e formazione di microplasma (Fig. 2). Il plasma, termine per primo utilizzato da Irving Langmuir nel 1928, noto anche come "breakdown elettrico", è un gas ionizzato, costituito da un insieme di elettroni e ioni la cui carica elettrica totale è nulla. E' considerato in fisica come un quarto stato della materia, diverso dallo stato solido, liquido e aeriforme. La propagazione dell'onda d'urto determina una rottura meccanica localizzata, che vince le forze di coesione tissutali, in pratica si determina uno stress meccanico, un'interazione elettromeccanica, con effetto dirompente sul tessuto bersaglio.

L'esplosione dovuta all'espansione del plasma produce, a sua volta, un'onda d'urto sferica con raggio d'azione di 30 µm circa, temperature molto alte e pressioni dell'ordine di qualche Kbar [3].

Danielle Aron-Rosa aveva un profondo background

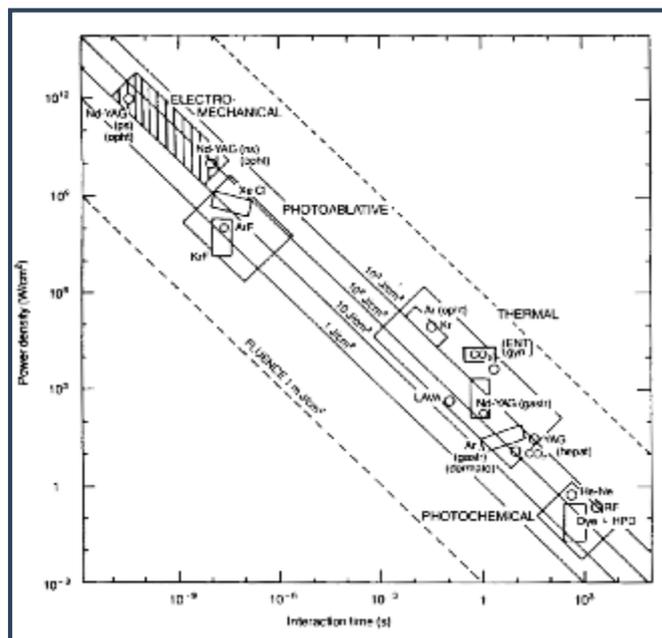


Fig. 2 - Mappa d'interazione laser in medicina (Medical laser interaction map)

culturale in fisica prima di essere una oftalmologa. La sua intenzione era, infatti, di progettare un raggio laser di lunghezza d'onda tale da non compromettere l'integrità dei tessuti circostanti e che restringesse il suo campo d'azione intorno ai 100 µm nel bersaglio prestabilito [4→6].

I laser Nd:YAG possono funzionare sia in onda continua che ad impulsi (Q-switching/Q-spoiling o Mode-locking); in quest'ultima modalità sono generalmente usati in commutazione Q, cioè con un commutatore ottico nella cavità risonante. Il commutatore rimane chiuso finché il cristallo non ha raggiunto la massima "inversione di popolazione"; solo in questo momento si apre e permette di scaricare un singolo impulso con potenze ottiche in uscita anche di 20 MW (MegaWatt MW; 1 Watt = 1 Joule al secondo; 1 J/s) e tempi d'impulso di circa 10 ns (nanosecondi, 10 elevato a meno 9). In fisica si parla d'inversione di popolazione quando in un sistema costituito da un gruppo di corpi elementari, atomi, molecole o particelle, i corpi in stato eccitato sono più numerosi dei corpi a minore energia.

La Cataratta Secondaria

La capsula, cristalloide o sacco capsulare, è una membrana di collagene elastica continua che avvolge il cristallino. Topograficamente si distinguono una capsula anteriore e una posteriore che hanno spessore dissimile, maggiore la prima (20 µm circa), più sottile la seconda (5 µm circa). Questa differenza di spessore ci permette di spiegare le facili e possibili rotture della capsula posteriore durante gli interventi di cataratta e la frequenza

di lesioni, i cosiddetti pitting, della IOL nell'esecuzione dello Nd:YAG laser.

Sinsky e Cain riferiscono che il 43% delle cataratte da loro operate ha bisogno di un Nd:YAG mediamente dopo 26 mesi; altri studi riportano percentuali di secondarie del 28% a 2-3 anni di follow-up, altri report, infine, informano di percentuali di opacità fino al 50% dopo 3-5 anni, come già affermato. Tutti concordano che l'incidenza di opacizzazione è minore se le IOL inserite appoggiano maggiormente le loro ottiche alla capsula posteriore. E' altresì noto che la facoemulsificazione ha fatto diminuire efficacemente la percentuale di secondarie rispetto all'estrazione extracapsulare [7].

In un'ampia casistica post-mortem su 5416 bulbi, Apple e coll. nel 2001 affermano che la fibrosi e la proliferazione di cellule della capsula posteriore diminuiscono con:

- *idrodissezione associata alla pulizia meticolosa della corticale*
- *fissazione nel sacco della IOL*
- *capsuloressi continua e circolare leggermente più piccola dell'ottica della IOL*
- *uso di diverso materiale delle IOL; (Hydrogel, PMMA e Silicone, in ordine decrescente, sono associati a quest'evenienza)*
- *ottiche di maggior diametro e volume*
- *geometrie dei bordi IOL ad angolo retto*

Gli autori terminano affermando che la scelta delle nuove IOL pieghevoli (IOL foldable) si associa a un minor bisogno di Nd:YAG rispetto alle IOL con ottiche rigide (14.1% vs 31.1%) [8→10].

Se questa serie di affermazioni erano vere e valide nel 2001, tanto più lo sono oggi con l'ulteriore progresso e sviluppo delle IOL e della strumentazione.

L'opacizzazione della capsula posteriore dopo intervento di faco-IOL è dovuta essenzialmente alla proliferazione delle cellule endoteliali, formazione di collagene, ispessimento e fibrosi della capsula stessa. Si comprende bene che tanto più si esegue una chirurgia minimale e "pulita", tanto più la probabilità di rompere la capsula posteriore e indurre secondarie diminuisce. Non sempre tutto questo è possibile, né è facilmente prevedibile, per cui l'uso dello Nd:YAG, almeno per ora, resta l'unica possibilità valida ed efficace per eseguire una capsulotomia nei pazienti operati di cataratta.

Tecniche di Esecuzione

La preparazione del paziente, necessaria e importante per evitare inconvenienti e false attese, si riassume essenzialmente nel consenso informato, nel discutere rischi

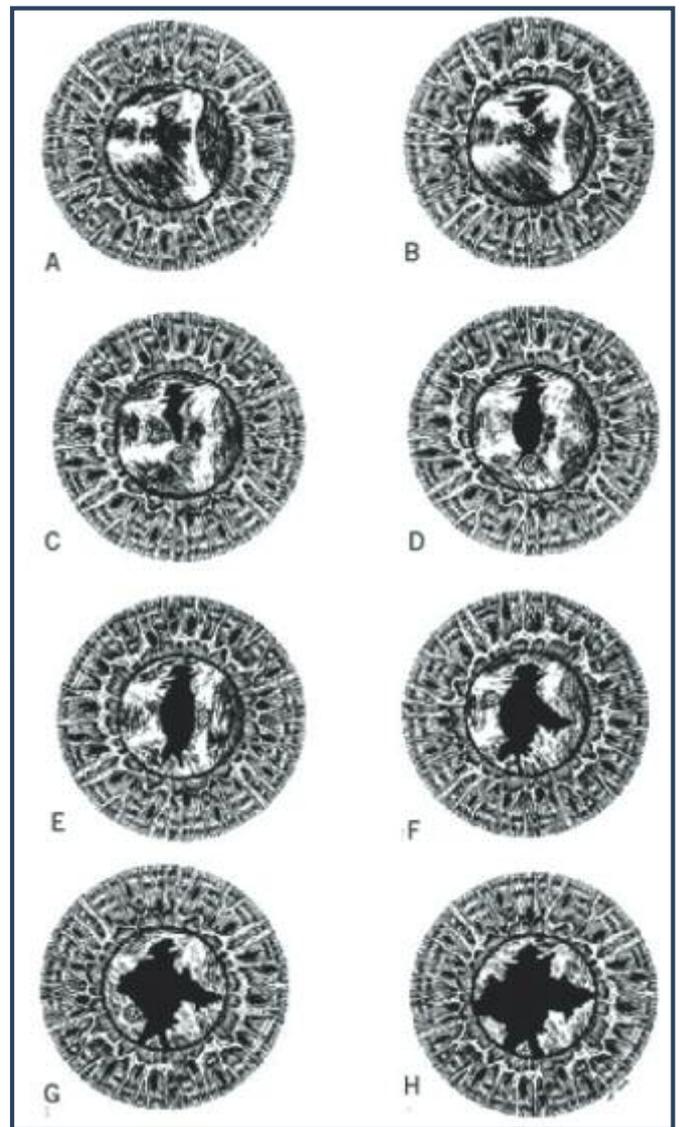


Fig. 3 - Sequenza della capsulotomia Nd:YAG laser secondo Roger F. Steinert

e benefici, nella dilatazione pupillare, che anche se opzionale a mio parere resta necessaria, e nella possibilità di aver fatto assumere al paziente in anticipo e per tempo un FANS in collirio (preferisco indometacina). L'uso della lente a contatto aiuta molto ad aumentare la precisione della messa a fuoco e a mantenere più immobile il bulbo, anche se non è essenziale per la procedura. Vorrei porre l'accento sull'opportunità e utilità, poco praticata, di fotografare l'opacità capsulare che si sta per incidere, più efficacemente in retroilluminazione, come utile report, per ogni evenienza, anche medico legale, economico e pratico, per attestare iconograficamente l'effettiva necessità dell'intervento, oltre ogni possibile futura discussione. Roger F. Steinert della UCI, University California Irvine, traccia in modo lineare ed estremamente preciso quali dovrebbero essere le sequenze per una corretta capsulotomia Nd:YAG laser. In sostanza afferma di [11] (Fig. 3):

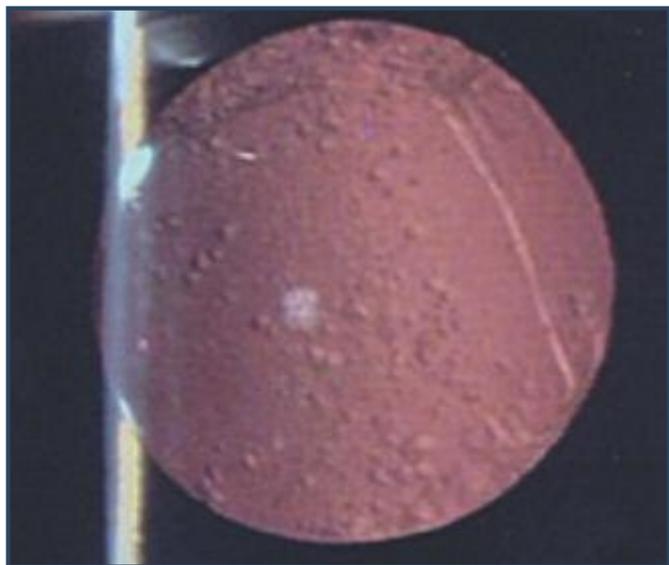


Fig. 4 - Retroilluminazione dell'opacità capsulare

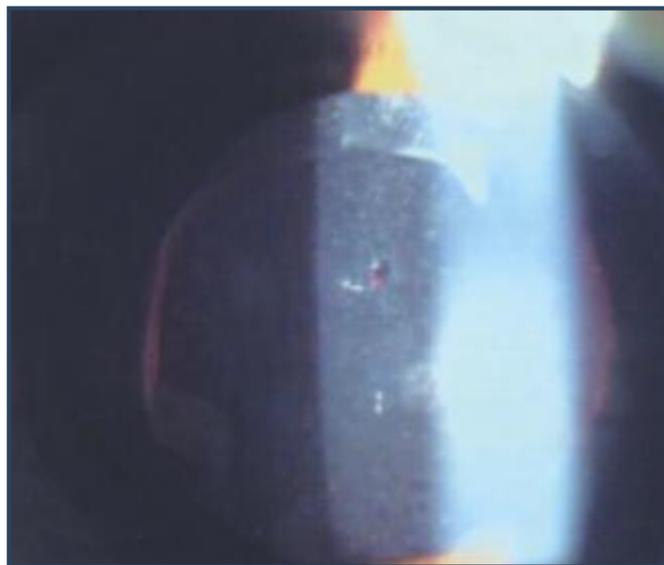


Fig. 5 - Primo colpo Nd:YAG ad ore 12



Fig. 6 - Sequenza di colpi Nd:YAG laser da ore 12 ad ore 5 e da ore 12 ad ore 7; briglia vitreale trattiene ad ore 12 il lembo capsulare



Fig. 7 - Capsulotomia Nd:YAG terminata con pitting tra ore 3 e ore 4

- usare la minima energia possibilmente 1 mJ
- identificare le linee di tensione della capsula per inciderle
- procedere con colpi incrociati da ore 12 verso ore 6 e da ore 3 verso 9
- pulire eventuali lembi o ponti residui
- evitare frammenti liberamente fluttuanti

Le possibilità di interrompere la capsula posteriore sono molteplici e varie sono le sequenze riportate in letteratura. Personalmente procedo portando colpi d'intensità proporzionati alla densità della fibrosi da tagliare, generalmente mai sopra 3 mJ e di preferenza tra 1 e 2 mJ, iniziando da ore 12, allargandomi non oltre i 4 mm di

diametro, nasalmente e temporalmente e cercando di eseguire una breccia più possibile circolare; non taglio la capsula alla base, da ore 5 ad ore 7. In tal modo la capsula tagliata resta intera, con forma simile ad un ferro di cavallo o "U" rovesciata. Per gravità si depositerà sulla restante capsula equatoriale con tempi che dipendono dall'eventuale presenza di tralci vitreali, da tagliare, se persistenti, con minime energie. Una precoce quanto auspicabile fibrosi può, in un secondo tempo, fissare definitivamente il lembo tagliato alla restante capsula e immobilizzarlo, a tutto vantaggio della trasparenza del vitreo. Si evita così la formazione di floaters, tanto fastidiosi alla visione finale del paziente, frequente causa d'insoddisfazione visiva dopo capsulotomia Nd:YAG. Questa sequenza ha tra l'altro il vantaggio che gli even-

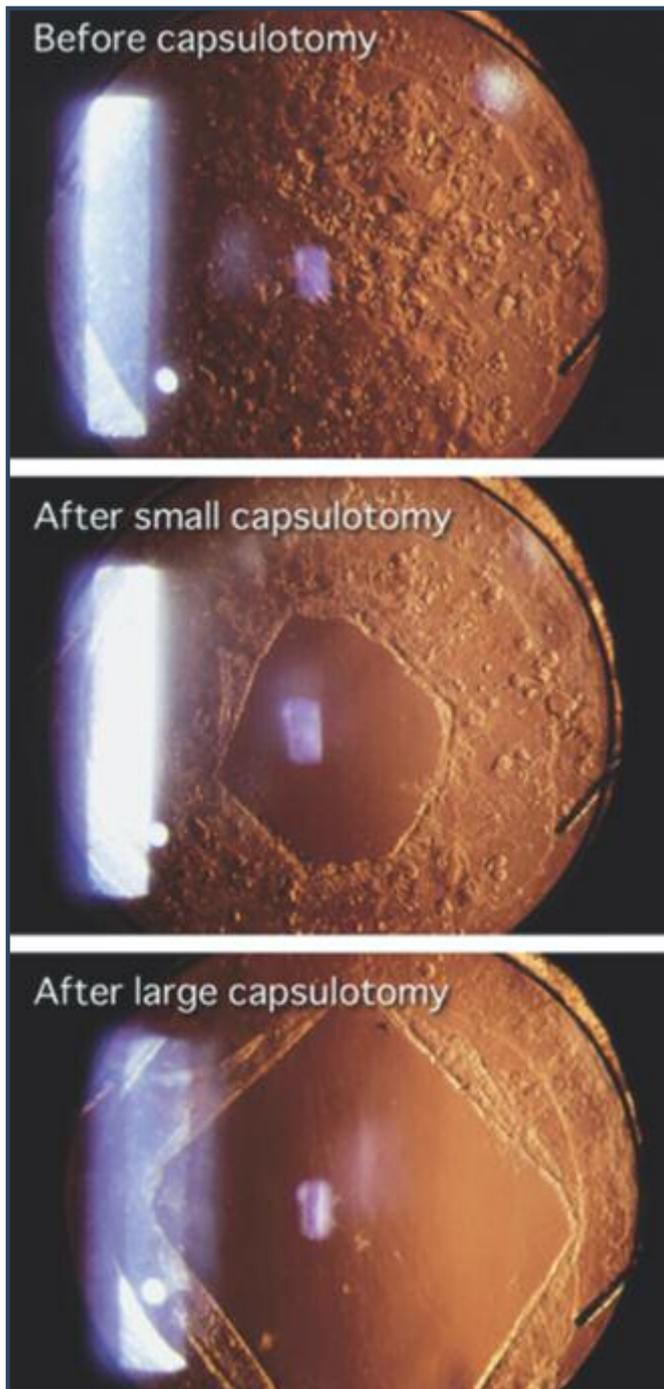


Fig. 8 - Opacità della capsula posteriore con capsulotomia di piccolo e grande diametro

tuali quanto poco evitabili pitting (fenditura, scalfitura, intaccatura) sulla IOL, per la perdita della messa a fuoco dei puntatori laser sul piano capsulare, non produrranno aberrazioni o glare secondari, perché in area medio-periferica, fuori dall'asse ottico visivo, quasi sempre ricoperti dal piano irideo anche in condizioni mesopiche/scotopiche, tranne che in presenza di diametri pupillari in partenza molto ampi (Fig. 4→7).

Diametro della capsulotomia

Il diametro della capsulotomia dovrebbe tenere conto

delle condizioni fisiologiche della pupilla, ed evitare, per quanto possibile, che il bordo della ressi (capsulotomy edge) possa intercettare l'asse visivo, restando sempre dietro al forame pupillare, condizione particolarmente utile specialmente durante la guida notturna. Una capsulotomia di diametro contenuto è consigliabile nelle miopie elevate e con alto rischio di distacco di retina, così come in presenza di capsule molto spesse, che richiederebbero grandi energie per essere tagliate mantenendo diametri di 4 mm.

Al contrario, con capsule posteriori opache omogeneamente, eseguire capsulotomie troppo piccole potrebbe non soddisfare le esigenze visive qualitative del paziente. In caso di difficoltà nella dilatazione, si può portare a termine una buona capsulotomia con i movimenti volontari del bulbo, facendo attenzione a non intercettare il bordo pupillare irideo.

Per non eccedere nel diametro dell'apertura da praticare, bisogna tenere presente che è frequente, per non dire costante, l'aumento successivo dell'area di apertura praticata anche del 32%, con tendenza verso forme sferiche, specialmente nelle prime sei settimane seguenti la procedura Nd:YAG [12].

D'altra parte è noto che glare e haze, abituali con piccoli diametri di apertura capsulare da 1 mm a 3 mm, si riducono e quasi si eliminano completamente con aperture di 4 mm di diametro (Fig. 8).

La decisione finale è affidata per quanto detto al nostro senso clinico, al rispetto delle caratteristiche generali e complessive del singolo bulbo oculare, all'intuito personale per possibili inconvenienti nel breve/lungo periodo, oltre che nel rispettare i protocolli in letteratura, di cui si dirà in seguito.

Controindicazioni ed effetti collaterali

Esistono controindicazioni assolute e relative alla capsulotomia posteriore, descritte ampiamente in numerosi report, evenienze comunque non frequenti e relativamente rare.

Controindicazioni assolute:

- Cicatrici corneali, irregolarità e/o edema corneale
- Inadeguata stabilità del bulbo
- Inadeguata stabilità della IOL

Controindicazioni relative:

- Presenza e/o sospetto di Edema Maculare Cistoide CME
- Processi infiammatori intraoculari attivi
- Alto rischio di distacco di retina o occhio adelfo con distacco di retina

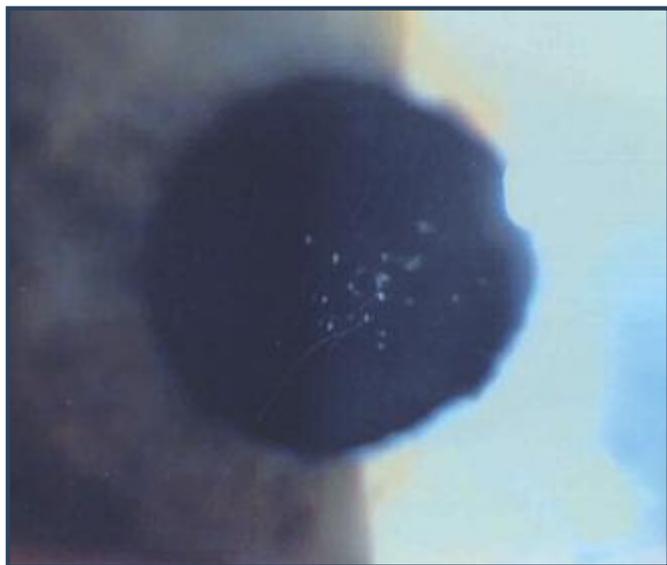


Fig. 9 - Pitting della IOL in zona ottica

I possibili effetti collaterali sono diversi e, generalmente, poco evitabili o prevedibili, anche con una scrupolosa preparazione del paziente. Il rialzo della IOP è di solito presente, con percentuali dal 15% al 67%, con picchi fino a 10mmHg dal tono basale nelle 3/5 ore dopo Nd:YAG, con ritorno alla normale tensione (baseline) nella prima settimana.

Un aumento dello spessore maculare con eventuale formazione di CME si registra tra lo 0,55% e il 2,5%, un distacco di retina tra lo 0,08% e il 3,6%, una rottura retinica nei trenta giorni seguenti nel 2,1%, per lo più totalmente asintomatica [13,14]. Le lesioni involontarie della IOL, i cosiddetti pitting sono, invece, molto più frequenti, dal 15% al 33%, di solito senza significative alterazioni visive.

Se i pitting sono numerosi e concentrati in area ottica, possono alterare la qualità visiva finale del paziente, tanto da far registrare in letteratura casi di espunti e reimpianti di IOL per glare e aberrazioni del fronte d'onda dovuti a lesioni multiple da Nd:YAG laser nella zona ottica delle IOL (Fig. 9).

Altre complicazioni come endoftalmiti, fori maculari, iriti, danni dell'endotelio corneale o dislocazioni della IOL, sono evenienze più rare, anche se presenti e descritti.

Eyyup Karahan et al., in una completa review del 2014, dopo un'ampia disamina di questa tecnica laser, affermano che sia il rialzo della IOP che l'ispessimento della retina maculare sono eventi inevitabili nella capsulotomia posteriore Nd:YAG laser.

Gli autori nel loro lavoro rendono ben evidente altresì, che praticando diametri di taglio più contenuti e utilizzando minori energie laser, queste complicazioni possono diminuire di molto, e raramente essere determi-

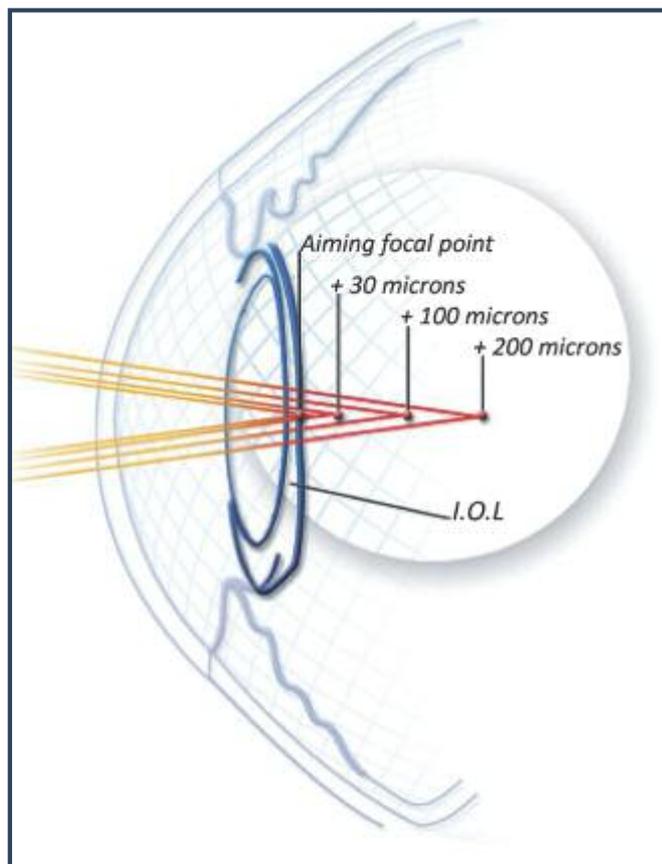


Fig. 10 - Focal point di un Nd:YAG laser

nanti e invalidanti sul risultato visivo finale nella maggior parte dei casi trattati [15,16].

Accorgimenti Esecutivi

I problemi più importanti da prendere in considerazione per una buona e corretta capsulotomia Nd:YAG laser a mio parere sono:

- studio dettagliato del paziente
- messa a fuoco sulla capsula dell'aiming beam (infrarosso - 640nm di lunghezza d'onda)
- energia applicata, il numero di spot eseguiti e la loro localizzazione topografica
- terapia medica pre e post-intervento

Non mi soffermo sul primo punto, già trattato, perché è chiaro che se non conosciamo le esigenze ed aspettative del paziente, non sappiamo se la capsula è integra, se la IOL ha una donesi ai movimenti bulbari, o se la IOL impiantata è una multifocale o rifrattiva, la nostra capsulotomia potrebbe risultare dannosa e/o provocare inconvenienti anche gravi alla qualità visiva del paziente. Ancor più importante è accertarsi delle condizioni vitreo-retiniche maculari, in periferia, o della presenza di infiammazioni in atto o pregresse.

La messa a fuoco dell'aiming beam che fa da guida al

raggio laser a 1064 nm su capsule a piani di spessore spesso differenti per irregolare fibrosi o proliferazione di cellule, non è cosa sempre facile da ottenere.

Spesso molti colpi vanno a vuoto per perdita di messa a fuoco, complici i tempi ristretti d'esecuzione dell'impatto, soli 4 nanosecondi, nonostante le possibilità di spostare i puntatori del laser sul piano focale (offset d'impatto) (Fig. 10).

I dati tecnici degli Nd:YAG, con poche differenze tra i vari device in commercio, sono:

- *offset d'impatto da 30 a 200 μm dietro il piano focale*
- *durata costante dell'impulso 4 nanosecondi*
- *8/10 μm diametro dello spot*
- *minima energia 0.5 mJ aumentabile fino a 10 mJ*

Con l'uso di IOL rifrattive/diffrattive/accomodative sempre più performanti e costose eseguire una perfetta capsulotomia, quasi personalizzata, senza creare danni alle ottiche, spostare il piano ottico o modificare l'asse di rotazione impostato, è condizione ancora più necessaria e indispensabile.

L'uso dello Nd:YAG in quest'ultimo periodo è stato molto rivalutato per la vitreolisi dei flutters, pratica terapeutica non recente, che ha acceso rinnovati interessi e molte discussioni sull'effettiva utilità e sicurezza di questa procedura [17,18].

La cura per le ottiche per una messa a fuoco la più precisa possibile, resta un punto critico degli Nd:YAG laser, migliorata e modificata nei device dedicati al taglio dei flutters (Ultra Q laser Nd:YAG, Ellex, Adelaide, Australia).

L'energia applicata, il numero totale degli spot, come la scelta topografica sulla zona della capsula posteriore da incidere sono, come facilmente intuibile, determinanti e discriminanti per una ottimale esecuzione.

Il potere del laser, come ribadito, non dovrebbe andare oltre i 3mJ, con preferenza per poteri tra 1mJ e 2mJ. Il punto da perseguire per applicare basse energie resta sempre la corretta messa a fuoco della guida del raggio laser, altrimenti invisibile.

Una messa a fuoco ottimale, infatti, è il presupposto per l'utilizzo di minori poteri. I puntatori possono essere di vario numero e fattura. Alcune volte si creano doppie immagini nella messa a fuoco dell'aiming beam, causa più frequente di errori.

Il conteggio degli spot nel display del nostro laser ci indica l'energia totale immessa (mJ totali = numero dei colpi x mJ impostati per colpo); meno colpi e meno energia sono la strada per non avere complicazioni.

Sulla sede dove eseguire il taglio si è già detto. Puntare in area ottica è procedura descritta, largamente praticata,

che personalmente non eseguo e sconsiglio.

Un utile aiuto per diminuire l'inevitabile infiammazione dopo capsulotomia è l'uso di FANS a colliri, preferibilmente in monodose per lungo tempo.

Questo evita, per quanto possibile, la proliferazione del bordo capsulare tagliato e vitreiti difficilmente diagnosticabili, tanto più frequenti se è necessario interrompere con lo Nd:YAG dei tralci vitreali che trattengono la capsula in zona ottica, oltre ai comprovati vantaggi sullo spessore retinico. In questi casi bisogna diminuire il potere del Nd:YAG per non "riscaldare" inutilmente il vitreo.

La proliferazione del bordo della capsula tagliata è un'evenienza frequente tanto da poter arrivare a chiudere la breccia effettuata.

Tale processo è dovuto alla proliferazione delle cellule di Elschnig (perle di Elschnig, Anton Elschnig 1863 - 1939). Anche se è un processo auto limitante come dimostrato da Caballero et al., quest'evenienza costituisce un limite importante alla qualità visiva del paziente specie di notte [19].

L'uso di colliri FANS per lungo tempo e un taglio lineare, continuo e non frastagliato della capsula, limitano quest'eventualità in modo consistente.

Conclusioni e Considerazioni Finali

I laser hanno apportato tante novità e indiscussi benefici nel campo medico e, ancor più, in oftalmologia. La diffusione e l'utilizzo di questi device sono cresciuti negli anni, dagli argon per la fotocoagulazione retinica agli eccimeri che vaporizzano e "ablano" il tessuto corneale per correggere difetti rifrattivi, ai recenti laser a Femtosecondi (Femtolaser o Intralaser), in grado di scolpire la cornea quando utilizzati nella chirurgia rifrattiva, con tecnica FLEX, Femto Lenticule Extraction, o SMILE, Small Incision Lenticule Extraction, oppure di tagliare la capsula anteriore e frammentare il nucleo nell'intervento di cataratta [20,21].

Il Femtolaser non è altro che un laser Nd:YAG pulsato allo stato solido che produce un treno d'impulsi a frequenza elevatissima, nell'ambito dei femtosecondi (10 elevato alla meno 15).

Di recente si è introdotto un laser a nanosecondi nell'infrarosso (10 elevato alla meno 9) che può utilmente essere impiegato nella frammentazione del cristallino tramite manipolo e affiancare il Femtolaser nella procedura cosiddetta "All laser" per l'intervento di cataratta[22]. Nonostante tanta rinnovata tecnologia lo Nd:YAG resta tra i più utilizzati device non solo in campo medico ed oftalmologico. Il suo impiego ambulatoriale, comunemente privo d'inconvenienti, può indurre a volte ad abbassare la guardia.

E' un obbligo oltre che un dovere verso i nostri pazienti non sottostimare gli atti clinici e, ancor più chirurgici. A tale monito ci richiama una frase del grande Albert Einstein che, con il suo articolo sulla teoria quantistica delle radiazioni del 1917 *"Zur Quantentheorie der Strahlung"*, ha posto le basi teoriche del funzionamento del laser: *"Tutto dovrebbe essere reso il più semplice possibile, ma non più semplicistico"* [23].

Quest'ammonimento ben si addice allo spirito con cui spesso affrontiamo una capsulotomia Nd:YAG laser. Mantenere alti gli standard d'esecuzione con risultati di elevata qualità è possibile solo non sottovalutando tutte le procedure di sicurezza che una medicina moderna, sempre più esigente, pretende da ogni nostro atto medico o chirurgico, regole valide anche per una capsulotomia Nd:YAG laser. ■

BIBLIOGRAFIA & SITIGRAFIA

- 1) Frezzotti R, Caporossi A. Pathogenesis of posterior capsular opacification. Part I. Epidemiological and clinico-statistical data. J Cataract Refract Surg. 1990;16(3):347-352.
- 2) Awan MT, Khan MA, Al-Khairi S, Malik S. Improvement of visual acuity in diabetic and nondiabetic patients after Nd:YAG laser capsulotomy. Clin Ophthalmol. 2013. 7:2011-7.
- 3) Alessio Pirastu. Laser in Medicina. Seminario Conclusivo, Corso di Ottica Quantistica. Università di Pisa, aa 2000/01.
- 4) Aron-Rosa D, Aron JJ, Griesemann M, Thyzel R: Use of the neodymium-YAG laser to open the posterior capsule after lens implant surgery: a preliminary report. J Am Intraocul Implant Soc. 1980 Oct;6(4):352-4.
- 5) Fankhauser F, Roussel P, Steffen J: Clinical studies on the efficiency of high power laser radiation upon some structures of the anterior segment of the eye. First experiences of the treatment of some pathological conditions of the anterior segment of the human eye by means of a Qswitched. Int Ophthalmol. 1981 May;3(3):129-39.
- 6) J.E. Geusic, H.M. Marcos e L.G. van Uitert, Laser oscillations in Nd-doped yttrium aluminum, yttrium gallium and gadolinium garnets in Applied Physics Letters, 4 10, 1964, pp. 182-184.
- 7) G S Gopinath, K Satish, Nirati Srivastava, Savita Patil, Raheela Afshan. Visual Outcome and Complications of YAG Laser Therapy for Posterior Capsular Opacification Following Cataract Surgery. International Journal of Scientific Study | June 2015 | Vol 3 | Issue 3.
- 8) Apple DJ, Peng Q, Visessook N, Werner L, Pandey SK, Escobar-Gomez M, Ram J, Auffarth GU. Eradication of posterior capsule opacification: documentation of a marked decrease in Nd:YAG laser posterior capsulotomy rates noted in an analysis of 5416 pseudophakic human eyes obtained postmortem. Ophthalmology. 2001 Mar;108(3):505-18.
- 9) Oner FH, Gunenc U, Ferliel ST. Posterior capsule opacification after phacoemulsification: Foldable acrylic versus poly (methyl methacrylate) intraocular lenses. J Cataract Refract Surg 2000;26:722-6.
- 10) Kara N, Yazici AT, Bozkurt E, et al. Which procedure has more effect on macular thickness: Primary posterior continuous capsulorhexis (PPCC) combined with phacoemulsification or Nd:YAG laser capsulotomy? Int Ophthalmol. 2011 Aug;31(4):303-7.
- 11) Roger F. Steinert. Nd:YAG Laser Posterior Capsulotomy. www.aaopt.org/.../ndyag-laser-posterior-capsulotomy.
- 12) Clayman HM, Jaffe NS. Spontaneous enlargement of neodymium: YAG posterior capsulotomy in aphakic and pseudophakic patients. J Cataract Refract Surg 1988;14:667-9.
- 13) Ficker LA, Steel AD. Complications of Nd: YAG laser posterior capsulotomy. Trans Ophthalmol Soc U K. 1985;104 (Pt 5):529-32.
- 14) Keates RH, Steinert RF, Puliafito CA, Maxwell SK. Long-term follow-up of Nd:YAG laser posterior capsulotomy. J Am Intraocul Implant Soc. 1984 Spring;10(2):164-8.
- 15) Eyyup Karahan Duygu Er Suleyman Kaynak. An Overview of Nd:YAG Laser Capsulotomy. Review Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol. 2014; 3(2).
- 16) Altıparmak UE, Ersoz I, Hazirolan D, et al. The impact of Nd:YAG capsulotomy on foveal thickness measurement by optical coherence tomography. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2010 Jan-Feb;41(1):67-71. PMID: 20143510
- 17) Inder Paul Singh. How YAG laser vitreolysis can be used in practice for treatment of floaters. Ophthalmologytimes 2014.
- 18) Toczolowski J, Katski W. Use of Nd:YAG laser in treatment of vitreous floaters. Klinika Oczna [1998, 100(3):155-157].
- 19) Antonio Caballero, Christian Garcia-Elskamp, Manuel Losada, Magdalena Salinas, José-Maria Marin. Natural evolution of Elschnig pearl posterior capsule opacification after posterior capsulotomy. Journal of Cataract & Refractive Surgery. December 2001 Vol 27, Issue 12, Pages 1979-1986.
- 20) Walter Bethke. Taking Femto Cataract To the Next Level. Review of Ophthalmology. 4/2/2014.
- 21) Christopher Kent. Femto Cataract: Do We Really Need This? Review of Ophthalmology. 4/5/2012
- 22) Kannelopoulos A.J. All-laser bladeless cataract surgery, combining femtosecond and nanosecond lasers: a novel surgical technique. Clinical Ophthalmology 2013;7:1791-1975.
- 23) Zur Quantentheorie der Strahlung, von Albert Einstein. Mit vollständiger Zitierung der Veröffentlichung in: Phys. Z. 18 (1917) 121-128.

Emianopsia omonima: la riabilitazione. II parte

di Alessio Stefanucci

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

Quando la riabilitazione?

Si può intervenire con la riabilitazione quando l'evento cerebrale acuto è superato e si è avuta una stabilizzazione della sintomatologia (cioè dopo 6-8 mesi).

La riabilitazione di eventuali aspetti motori insorti con l'evento patologico può essere iniziata precocemente, perfino nelle prime settimane. L'efficacia clinica dell'approccio precoce non è stata dimostrata, ma a livello fisiologico è evidente un incremento della sinaptogenesi cerebrale (nei casi di ictus).

Anche nella riabilitazione dell'emianopsia dovrà essere valutato un approccio precoce.

Miglioramento spontaneo o indotto

Un miglioramento spontaneo dell'emianopsia omonima si ha nel primo mese nel 50-60% dei casi, miglioramento che si protrae nel tempo fino al 3° mese, solo raramente fino al 6°. Il recupero spontaneo risulta ultimato nel 38% dei casi (Zhang et al., 2006).

Il miglioramento visivo nell'emianopsia affetto segue degli step, inizialmente con la percezione luminosa, seguita dalla percezione del movimento, poi della forma ed infine del colore.

Nell'ictus ischemico sia emorragico che non, il recupero della funzione cerebrale avviene dopo il riassorbimento dell'edema peri-infartuale e il normale funzionamento della perfusione.

Approccio riabilitativo: valutazione iniziale e di follow-up

Al termine del processo che ha scatenato l'evento patologico, (spontaneo o indotto) e dopo una precisa e attenta valutazione clinica, si può dare inizio alla riabilitazione, perché solo conoscendo esattamente il tipo e l'entità del danno si potrà adottare un piano riabilitativo mirato al singolo paziente e soprattutto poter valutare gli effetti nel tempo.

Tale valutazione non dovrà però essere limitata ai soli aspetti clinici, ma dovranno essere adottati tutti gli strumenti capaci di evidenziare gli effetti positivi della ri-

abilitazione sulle attività del vivere quotidiano, quest'ultime richieste maggiormente dai pazienti.

Tra questi i più utilizzati sono il National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25), il Veteran Affairs Low Vision Visual Function Questionnaire (VA LV VFQ-48) e il Visual Function-14 (VF-14).

Nella valutazione dell'efficacia della riabilitazione occorre tener conto di due aspetti: il primo, che spesso non viene valutato, è se il miglioramento clinico indotto dalla riabilitazione viene trasferito anche alle attività di ogni giorno e il secondo è se l'intervento riabilitativo non sia troppo legato alle preferenze del terapeuta e alla sua disponibilità a seguire costantemente il paziente, piuttosto che alle reali necessità di quest'ultimo.

Quale riabilitazione?

Il trattamento mira ad aiutare il paziente nella mobilità e nella lettura. La terapia occupazionale può aiutare il paziente a camminare ed organizzare meglio la vita quotidiana. La riabilitazione psicologica, così come il supporto sociale, possono essere fondamentali per l'adeguamento e il miglioramento della qualità della vita. Altri medici specialisti e figure professionali potrebbero essere coinvolte nel trattamento.

Il trattamento dei deficit visivi può includere:

- 1) correzione prismatica per espandere il campo visivo residuo,
- 2) terapia oculomotoria
- 3) terapia per ripristinare la funzione visiva nell'emianopsia deficitaria (VRT)

Una specifica tipologia di terapia non preclude l'utilizzo di altri metodi di intervento riabilitativo. Infatti, spesso, una terapia completa un'altra. Per esempio, la terapia oculomotoria viene spesso usata insieme alla terapia prismatica.

Lo scopo del *trattamento prismatico* è di spostare le immagini provenienti dal campo visivo danneggiato su quello sano tramite il riposizionamento o espandendo il campo visivo. Quest'ultima soluzione è preferibile,

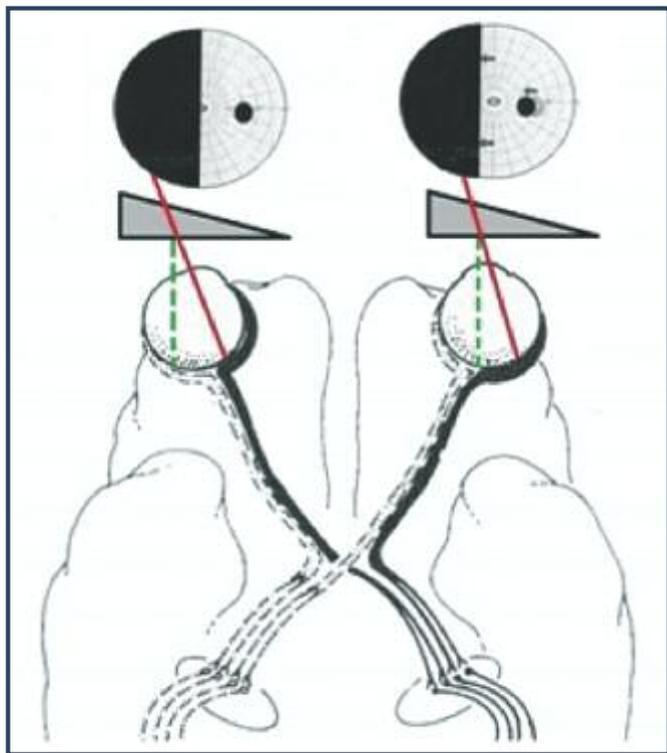


Fig. 1 - La figura evidenzia l'effetto dei prismi nella deviazione dei raggi luminosi sulla retina funzionante in corso di emianopsia omonima sinistra

in quanto il riposizionamento determina l'oscuramento di una parte del campo visivo buono. Con l'aiuto di un prisma, le immagini che normalmente cadrebbero nella retina emianopsica vengono spostate così da diventare osservabili dalla porzione di retina vedente.

Si possono utilizzare due tipi di correzioni, la correzione prismatica standard e la vision multiplexing.

La correzione prismatica standard prevede l'applicazione di un prisma press-on sulla metà emianopsia della lente, con l'apice diretto verso il lato sano. L'applicazione è binoculare in modo da ottenere lo spostamento delle immagini dell'emicampo cieco quando si guarda attraverso il prisma (riposizionamento). L'alternativa è la lente monolaterale che determina un'espansione del campo visivo, ma anche diplopia centrale di solito inaccettabile. Determina inoltre, come nell'applicazione bilaterale, uno scotoma in posizione primaria quando si guarda attraverso il primo tratto del prisma (Fig. 1, 2). La vision multiplexing consiste nell'applicazione di lenti prismatiche press-on monocolarmente, superiormente e/o inferiormente lasciando libera la regione centrale pupillare.

I prismi espandono il campo visivo, determinando diplopia solo periferica che viene normalmente ben compensata e funzionano in tutte le posizioni di sguardo. Nonostante siano stati proposti un gran numero di metodi di prescrizione del prisma, i prismi periferici posi-

zionati sopra e sotto la linea visiva, originariamente descritti da Peli (2000), sono quelli che hanno avuto più successo nell'aumentare il campo visivo utilizzabile evitando diplopia in posizione primaria.

Quaranta diottrie prismatiche, posizionate unilateralmente sulla parte superiore e inferiore della lente da vista, forniscono fino a 20° di espansione del campo visivo (Bowers et al., 2008, 2014). La base è posizionata verso il campo visivo perso che corrisponde al lato della emianopsia. Questo viene spesso praticato con prismi temporanei press-on. In alternativa, 57 diottrie prismatiche possono essere inserite permanentemente nella porzione superiore e inferiore degli occhiali, fornendo una espansione del campo visivo di 30° (Fig. 3).

Un recente trial clinico controllato randomizzato ha dimostrato che il trattamento tramite prismi migliora la mobilità e la capacità di evitare gli ostacoli (Bowers et al., 2014).

Altri studi hanno trovato che il 29-47% dei pazienti continua ad indossare occhiali con correzione prismatica per lungo tempo (Bowers et al., 2008; Giorgi et al., 2009).

Un prisma orientato obliquamente può avere un vantaggio rispetto ad un prisma orizzontale in quanto quello obliquo permette l'espansione del campo visivo centrale. L'immagine continua a cadere nella retina periferica così si evita diplopia in posizione primaria (Fig. 4).

Similmente alla disposizione del prisma orizzontale, vengono posizionati due segmenti prismatici 9 mm sopra e sotto la linea visiva. Il prisma superiore è posto sulla lente che corrisponde al lato dell'emianopsia con la base esterna e verso il basso con un angolo di 30°. Il prisma inferiore viene invece posizionato con la base esterna e verso l'alto con un angolo di 30° (Fig. 5).

Utilizzando prismi obliqui di Fresnel di 40 diottrie, i guidatori con EO hanno migliorato la risposta ad eventi inaspettati, rispetto a quei guidatori che utilizzavano un prisma finto. L'incremento del campo visivo ottenuto con prismi di 50 diottrie posizionati obliquamente potrebbe permettere ai pazienti con una EO completa di guidare legalmente in molti stati.

Moss et al. (2014) hanno trovato un aumento nel campo binoculare da 95° a 115° in un paziente e da 82° a 112° in un altro. Questo sarebbe sufficiente per guidare in oltre la metà degli Stati negli USA. Non ho conoscenza di esami simili eseguiti in Europa.

I prismi sono utilizzati per la visione da lontano. Tuttavia, se il paziente indossa lenti bifocali o progressive, una piccola area può essere eliminata dalla parte bassa del prisma di Fresnel per permettere la lettura. Altrimenti, è necessario un ulteriore paio di occhiali da lettura.

I pazienti che utilizzano i prismi dovrebbero essere istruiti a guardare attraverso la parte centrale degli occhiali e a far scorrere gli occhi come farebbero normalmente. Essi non dovrebbero guardare attraverso il prisma, poiché questo genererebbe diplopia. Dopo aver rilevato un oggetto nella periferia, essi dovrebbero girare la testa per fissare l'oggetto.

Le difficoltà con i prismi includono scendere le scale, abbagliamento, incapacità di leggere ed essere spaventati quando degli oggetti cadono nel campo visivo (Giorgi et al., 2009). In aggiunta, la qualità ottica dei prismi press-on si deteriora con il tempo. I prismi press-on dovrebbero essere sostituiti ogni 3-4 mesi. Dovrebbero essere utilizzate le lenti prismatiche con buona qualità ottica se si desiderasse indossarli a lungo termine.

La *terapia oculomotoria* può migliorare i movimenti degli occhi e della testa e aiutare i pazienti ad utilizzare il residuo visivo più efficientemente per eseguire le attività desiderate.

I pazienti affetti da emianopsia omonima eseguono spontaneamente delle manovre atte a compensare la loro perdita visiva.

Infatti, per osservare delle immagini, il paziente dirige lo sguardo verso l'emicampo visivo cieco piuttosto che verso l'oggetto, in questo modo una parte maggiore della scena visiva è portata all'interno dell'emicampo normale.

La terapia oculomotoria si basa sull'ipotesi che allenando i pazienti alla ricerca visiva essi riusciranno ad esplorare con maggiore efficienza l'emicampo visivo cieco, riducendo così la loro disabilità.

È chiaro che sarà necessario riconoscere i casi in cui sia presente anche un'alterazione motoria (corticale o sottocorticale) che riguardi la generazione e il controllo dei movimenti saccadici (Han et al., 2004).

La terapia oculomotoria include attività che migliorano le capacità generali di attenzione visiva, che aumentano il numero e l'ampiezza del-

le saccadi nell'emicampo danneggiato e che sviluppano un percorso di movimenti oculari più organizzato. Inoltre, sono impiegate strategie per correggere specifici deficit di movimento, come il miglioramento della lettura e delle abilità di ricerca visiva.

Un metodo di terapia oculomotoria inizia con l'utilizzo

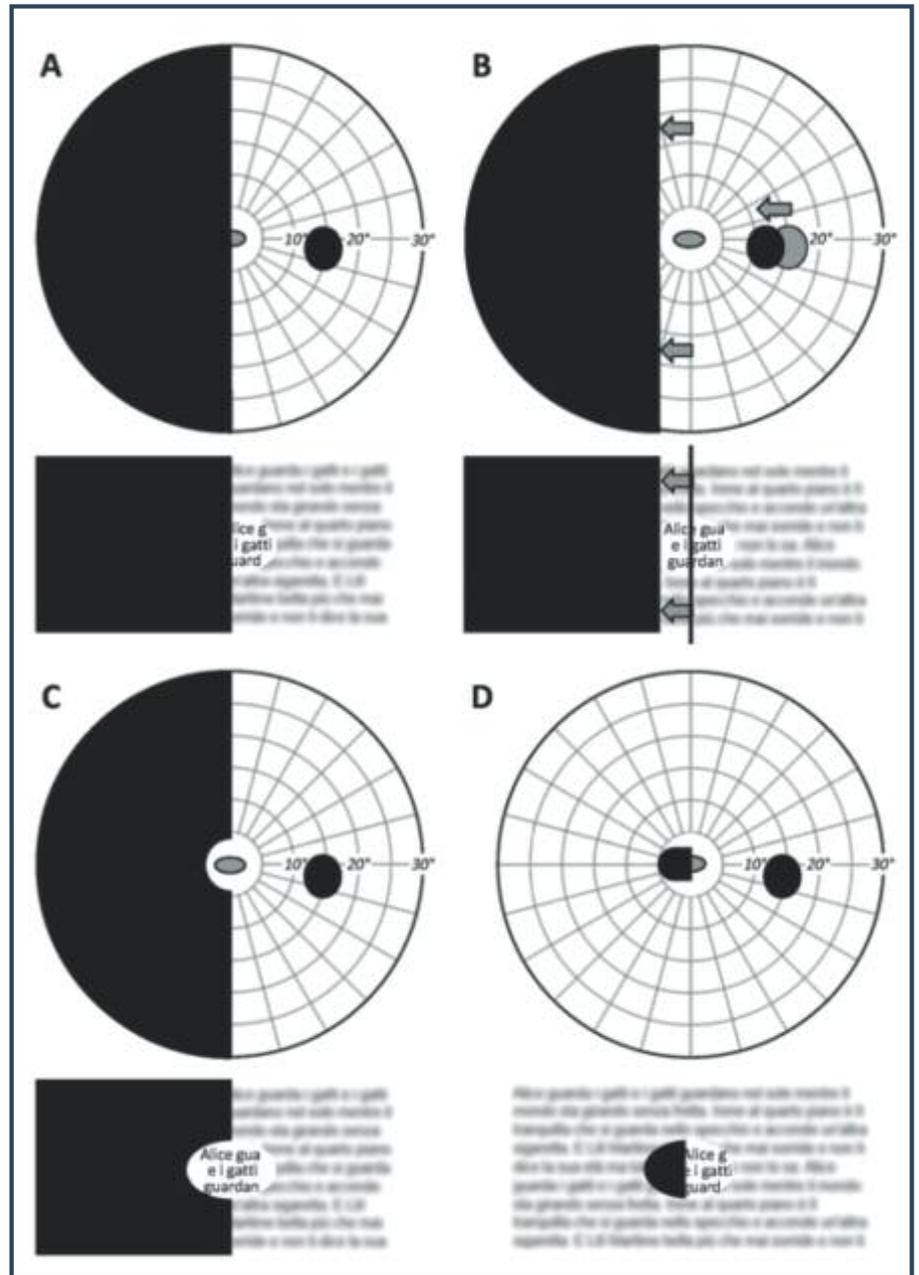


Fig. 2 - Emianopsia omonima sinistra, rappresentata sull'occhio. A: lesione senza inclusione totale della macula. Il campo visivo di lettura è coperto per metà dalla lesione, questo disturba la lettura. B: in caso di fissazione eccentrica la lesione del campo visivo viene spostata dalla macchia cieca, ed in questo modo viene ingrandito il campo visivo di lettura. Allo stesso tempo la macchia cieca viene spostata. C: nel caso in cui la lesione non interessi la macula la lettura ed il campo visivo di lettura rimangono intatte. D: in caso di lesioni occipitali si ha una lesione paracentrale omonima, che provoca una difficoltà di lettura elevata (modificato da Trauzettel-Klosinski, 2002)

di luci colorate standardizzate lungo un piano orizzontale. Questo sistema richiede ai partecipanti di utilizzare i movimenti sia della testa sia degli occhi. L'esercizio diventa più complesso, dovendo i pazienti essere in grado di eseguire percorsi di ricerca sistematici e accurati. Sono poi utilizzate strategie di mobilità dei movimenti. Queste iniziano in un ambiente strutturato, per poi spostarsi in un ambiente più complesso e dinamico.

Diversi programmi utilizzano la ricerca di oggetti posizionati in modo casuale tra dei distrattori. Ai pazienti viene chiesto di fissare un obiettivo il più velocemente possibile, muovendo solo gli occhi.

L'insegnamento di sistematiche tattiche di ricerca dà origine a tempi di ricerca più organizzati ed efficienti. L'area in cui i pazienti possono localizzare gli oggetti può essere incrementata fino a 30° (Kerkhoff et al.,

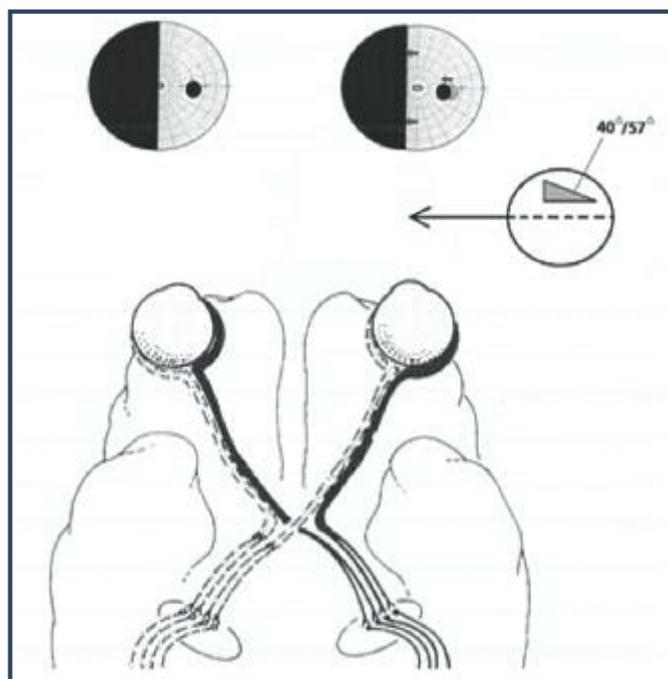


Fig. 3 - La figura evidenzia il posizionamento del prisma di 40 o 57 diottrie prismatiche nel settore superiore della lente con la base nella direzione del campo visivo danneggiato

1994; Bouwmeester et al., 2007).

Ancor più importante, la terapia oculomotrice può migliorare la mobilità e l'abilità di camminare evitando gli ostacoli (Hayes et al., 2012).

In uno studio, il 91% dei partecipanti è stato in grado di ritornare ad un lavoro part-time solo seguendo un training compensatorio (Kerkhoff et al., 1994). Quelli che hanno un numero e un'ampiezza maggiore di movimenti di testa e occhi si sono dimostrati essere i guidatori più sicuri (Wood et al., 2011; Papageorgiou et

al., 2012). Per poter rilevare i pedoni i movimenti dovrebbero essere approssimativamente di 85° verso il campo visivo ristretto.

E' quindi necessario un movimento degli occhi di 30°, in aggiunta al movimento della testa di 55°. La ridotta ampiezza dei movimenti, spesso osservata in quei soggetti con EO, potrebbe essere il risultato di mancati feedback dalla visione periferica nello sguardo da lontano. Perciò, potrebbe essere utile dare ai pazienti specifici punti di riferimento fisici che li aiuterebbero a capire quanto girare la loro testa (Bowers et al., 2014).

La terapia oculomotrice è considerata la più efficace terapia riabilitativa dell'emianopsia omonima, permette l'utilizzazione di un campo visivo di 20° a destra e sinistra, tale da permettere un normale movimento nell'ambiente.

La terapia oculomotrice viene utilizzata anche per la riabilitazione della lettura.

I pazienti con emianopsia omonima presentano una strategia di lettura caratterizzata da un aumentato numero e durata delle fissazioni e dei movimenti saccadici regressivi, da una maggior propensione a rifissare le parole, da una minor ampiezza, e perciò un aumentato numero di saccadi progressive.

La riabilitazione oculomotrice può essere effettuata tramite un testo dinamico (optokinetic reading training) o tramite un testo statico (saccadic reading training).

Il testo dinamico, costituito da singole parole presentate su un'unica riga dello schermo di un computer, si muove in direzione opposta a quella di lettura e determina l'insorgenza di un nistagmo optocinetico.

Possono essere modificati, a seconda dell'abilità del paziente, la dimensione delle lettere, lo spazio tra le lettere e le parole, il colore dello sfondo e la velocità di spostamento del testo. Man mano che si prosegue nell'allenamento viene richiesta una velocità di lettura sempre maggiore, nonostante l'incremento delle difficoltà del test (da brevi parole a parole lunghe, da brevi frasi a frasi lunghe, caratteri sempre più piccoli e velocità di spostamento del testo sempre maggiore). Alla fine il paziente eseguirà meno e più brevi fissazioni, meno rifissazioni e regressioni, minori e più ampie saccadi di lettura (progressive).

Sullo stesso principio si basa il saccadic reading training, con testo statico presentato al centro del monitor per un tempo prefissato denominato tempo di presentazione. Il paziente viene istruito a percepire interamente ogni parola prima di leggerla, spostando più rapidamente possibile lo sguardo all'inizio o alla fine della stessa (a seconda dell'emicampo mancante) senza muovere la testa.

Il training diventa sempre più difficile ed il paziente

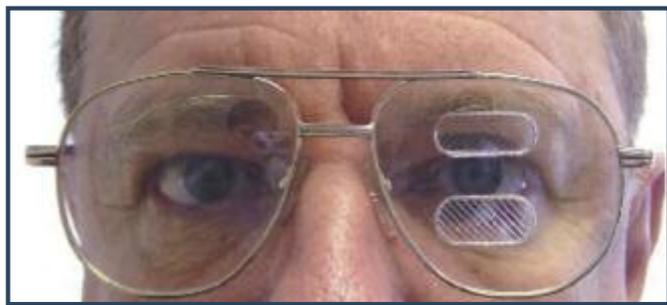


Fig. 4 - Prismi periferici obliqui per l'espansione più centrale del campo visivo. Il prisma superiore è posto con base in giù e base in fuori dal lato dell'emianopsia, mentre il prisma inferiore è posto con base in su e base in fuori

impara a leggere il testo, solo dopo averlo visto, in fretta prima che scompaia, modificando l'ampiezza delle saccadi che vengono adattate alla lunghezza delle parole. Entrambi i metodi sono efficaci, ma la riabilitazione con il testo dinamico necessita di più tempo, circa il doppio.

Si effettua la terapia per 30-45 minuti tutti i giorni o a giorni alterni per un periodo di 2-4 settimane. La durata globale del test dipenderà dalla situazione del singolo paziente.

L'allenamento alla lettura può essere effettuato dal paziente autonomamente, ma si è visto che la presenza di un ortottista migliora nettamente le performance. Egli spiega inizialmente le strategie da adottare, controlla che non vengano effettuati movimenti del capo, che non vengano immaginate parole dalla metà vista e venga eseguito l'intero training.

Sulla base del concetto della neuroplasticità, la *Vision Restoration Therapy (VRT)* (NovaVision AG, Magdeburg, Germania) ha l'obiettivo di ripristinare la funzione visiva nell'emicampo deficitario utilizzando stimoli che vengono presentati o al margine del campo visivo danneggiato o all'interno dello stesso. Ciò comporta un training domiciliare eseguito almeno 1 ora al giorno, tutti i giorni, per 6 mesi.

Non è chiaro se la VRT in realtà espanda il campo visivo utilizzabile o se la fissazione instabile generi un apparente allargamento del campo visivo. Quando è stato controllato per la fissazione c'era una riduzione di 2° dell'espansione del campo visivo.

Una spiegazione alternativa è che il campo visivo si allarga appena il paziente impara a migliorare l'attenzione e la consapevolezza della perdita di visione. Questa teoria è supportata da una ricerca che ha riscontrato un miglioramento del campo visivo con il solo training compensatorio del campo visivo (Kerkhoff et al., 1994; Lane et al., 2010). Indipendentemente dalla ragione del-

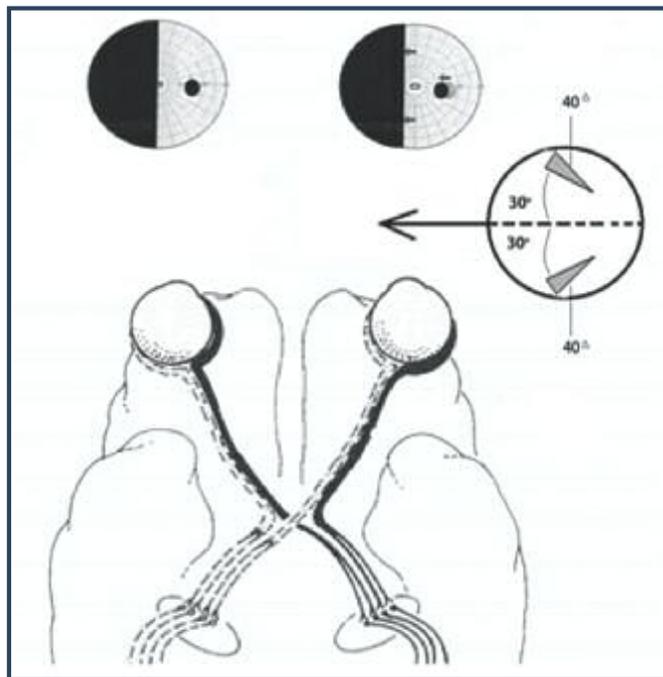


Fig. 5 - La figura evidenzia una variante di posizione dei prismi nel settore superiore e inferiore della lente con angolatura di 30° nei rispettivi settori

l'espansione del campo, alcuni pazienti hanno migliorato la velocità di lettura con la VRT (Gall e Sabel, 2012). Sfortunatamente, il piccolo allargamento del campo visivo ottenuto sembra non essere sufficiente a migliorare i movimenti nell'ambiente (Bouwmeester et al., 2007). E' una procedura ancora molto discussa.

La riabilitazione ideale dovrebbe essere efficace, semplice da utilizzare, praticata con strumentario portatile ed economica. Sulla base di questi criteri, la compensazione ottica e il training compensatorio sono opzioni fattibili. Sfortunatamente, il costo e il relativamente piccolo beneficio della VRT rendono questa opzione meno praticabile.

Molti training compensatori possono essere eseguiti a casa utilizzando un software per computer. Questo ha il vantaggio di essere più efficace rispetto al costo e fornire accesso a più pazienti. Tipicamente, la terapia coinvolge dei controlli in ambulatorio e a casa. E' stato osservato che il training non supervisionato a casa è efficace nel migliorare la lettura, ma non nel migliorare la capacità di evitare ostacoli o di percepire pericoli (Aimola et al., 2014).

Prognosi

Avere familiarità con il percorso riabilitativo è importante nell'educare il paziente, così come nella valutazione dei risultati della riabilitazione.

Approssimativamente il 17-19% dei pazienti post-ictus con un'esperienza di EO totale, ha ottenuto la guarigione.

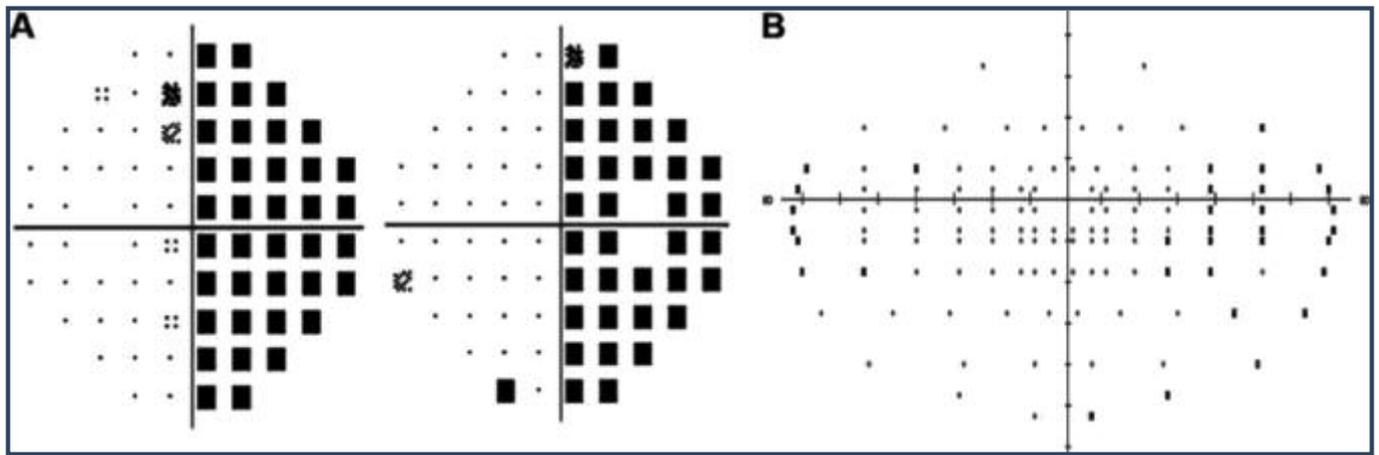


Fig. 6 - Esempio di come una exotropia omolaterale può estendere il campo visivo. Maschio di 67 anni che presenta una emianopsia omonima destra completa in seguito a un ictus che interessa il lobo occipitale. Utilizzava un prisma di 40 diottrie a destra. Acuità visiva di 20/20 in ciascun occhio. Il test monoculare ha dimostrato una completa emianopsia omonima destra (A). Con il test binoculare del campo visivo (B), il paziente era in grado di vedere ulteriori 30° sul lato dell'emianopsia (Goodwin, 2014)

gione in un mese (Gray et al., 1989; Ali et al., 2013). In uno studio differente, Zhang et al. (2006) hanno riportato che il 55% dei pazienti con EO hanno avuto alcuni miglioramenti del campo visivo nel primo mese. La prognosi non è significativamente diversa per le varie cause del danno.

La guarigione decresce con il passare del tempo dal momento della lesione e la maggior parte dei miglioramenti si verificano nei primi due mesi. E' improbabile un recupero dopo sei mesi a meno che la causa sottostante non si risolva.

Dopo sei mesi, la fissazione negli adulti con EO era diversa da quella che hanno gli adulti senza EO, ciò indica che con il passare del tempo dall'insorgenza della EO, i pazienti potrebbero naturalmente compensare la presenza di una EO (Pambakian et al., 2000). I pazienti con EO tendono a concentrarsi su un'area rivolta verso il lato del deficit del campo visivo piuttosto che verso il centro dell'immagine (Ishiai et al., 1987). Essi compiono anche più saccadi nel lato cieco rispetto a quei soggetti con un normale campo visivo (Pambakian et al., 2000).

Una guarigione spontanea nei bambini è stata osservata essere simile a quella trovata negli adulti (Kedar et al., 2006). In aggiunta, i giovani ragazzi potrebbero compensare la EO sviluppando una esotropia ipsilaterale (Donahue e Haun, 2007) o compensare con la testa verso il campo visivo danneggiato (Paysse e Coats, 1997). L'esotropia dell'occhio che devia verso il lato dell'emianopsia può espandere il campo visivo qualora sia presente una corrispondenza retinica anomala.

Sfortunatamente, gli adulti non sviluppano questo adattamento, ma un paziente con esotropia congenita che

sviluppa una EO ipsilaterale come un adulto potrebbe beneficiare di un campo visivo binoculare allargato (Fig. 6). In questi casi, la chirurgia dei muscoli extraoculari dovrebbe essere evitata.

In molti casi, la percezione del movimento rimane intatta nonostante il danno al lobo occipitale (fenomeno di Riddoch). Questi pazienti possono localizzare e rispondere agli stimoli nonostante l'incapacità di vedere consapevolmente l'oggetto.

Il meccanismo alla base non è conosciuto, ma ne potrebbero essere responsabili le proiezioni direttamente tra la corteccia occipitale extrastriata e il NGL e il nucleo pulvinar (Jobke et al., 2009).

Conclusioni

L'EO può essere disabilitante. A causa dei miglioramenti nell'assistenza sanitaria e dell'incremento nella durata della vita del paziente, la prevalenza della EO probabilmente aumenterà.

Dal momento che una guarigione spontanea non sempre si verifica, i metodi di riduzione della disabilità visiva giocano un ruolo importante nella riabilitazione dei pazienti con EO.

Sia la terapia ottica sia quella visiva possono aiutare a migliorare l'abilità di deambulare in sicurezza nell'ambiente e potrebbero rafforzare la capacità di godersi attività come lettura e guida. ■

BIBLIOGRAFIA

- Aimola L., Lane A. R., Smith D. T. et al.: Efficacy and feasibility of home-based training for individuals with homonymous visual field defects. *Neurorehabil. Neural. Repair.*, 2014;28:207-218
- Ali M., Hazelton C., Lyden P. et al.: Recovery from poststroke visual impairment: evidence from a clinical trials resource. *Neurorehabil. Neural. Repair.*, 2013;27:133-141
- Bouwmeester L., Heutink J., Lucas C.: The effect of visual training for patients with visual field defects due to brain damage: A systematic review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2007;78:555-564
- Bowers A. R., Keeney K., Peli E.: Community-based trial of a peripheral prism visual field expansion device for hemianopia. *Arch. Ophthalmol.*, 2008;126:657-664
- Bowers A. R., Ananyev E., Mandel A. J. et al.: Driving with hemianopia: IV. Head scanning and detection at intersections in a simulator. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2014;55:1540-1548
- Bowers A. R., Keeney K., Peli E.: Randomized crossover clinical trial of real and sham peripheral prism glasses for hemianopia. *JAMA Ophthalmol.*, 2014;132:214-222
- Donahue S. P., Haun A. K.: Exotropia and face turn in children with homonymous hemianopia. *J. Neuroophthalmol.*, 2007;27:304-307
- Gall C., Sabel B. A.: Reading performance after vision rehabilitation of subjects with homonymous visual field defects. *PM. R.*, 2012;4:928-935
- Giorgi R. G., Woods R. L., Peli E.: Clinical and laboratory evaluation of peripheral prism glasses for hemianopia. *Optom. Vis. Sci.*, 2009;86:492-502
- Gray C. S., French J. M., Bates D. et al.: Recovery of visual fields in acute stroke: Homonymous hemianopia associated with adverse prognosis. *Age Ageing*, 1989;18:419-421
- Han Y., Ciuffreda K. J., Kapoor N.: Reading-related oculomotor testing and training protocols for acquired brain injury in humans. *Brain Res. Protoc.*, 2004;14:1-12
- Hayes A., Chen C. S., Clarke G. et al.: Functional improvements following the use of the NVT vision rehabilitation program for patients with hemianopia following stroke. *Neuro Rehabilitation*, 2012;31:19-30
- Ishiai S., Furukawa T., Tsukagoshi H.: Eye-fixation patterns in homonymous hemianopia and unilateral spatial neglect. *Neuropsychologia*, 1987;25:675-679
- Jobke S., Kasten E., Sabel B. A.: Vision restoration through extrastriate stimulation in patients with visual field defects: a double-blind and randomized experimental study. *Neurorehabil. Neural. Repair.*, 2009;23:246-255
- Kedar S., Zhang X., Lynn M. J. et al.: Pediatric homonymous hemianopia. *J. AAPOS.*, 2006;10:249-252
- Kerkhoff G., Munssinger U., Meier E. K.: Neurovisual rehabilitation in cerebral blindness. *Arch. Neurol.*, 1994;51:474-481
- Lane A. R., Smith D. T., Ellison A. et al.: Visual exploration training is no better than attention training for treating hemianopia. *Brain*, 2010;133:1717-1728
- Moss A. M., Harrison A. R., Lee M. S.: Patients with homonymous hemianopia become visually qualified to drive using novel monocular sector prisms. *J. Neuroophthalmol.*, 2014;34:53-56
- O'Neill E. C., Connell P. P., O'Connor J. C. et al.: Prism therapy and visual rehabilitation in homonymous visual field loss. *Optom. Vis. Sci.*, 2011;88:263-268
- Pambakian A. L., Wooding D. S., Patel N. et al.: Scanning the visual world: a study of patients with homonymous hemianopia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2000;69:751-759
- Papageorgiou E., Hardiess G., Mallot H. A. et al.: Gaze patterns predicting successful collision avoidance in patients with homonymous visual field defects. *Vision Res.*, 2012;24:6525-6537
- Paysse E. A., Coats D. K.: Anomalous head posture with early-onset homonymous hemianopia. *J. AAPOS.*, 1997;1:209-213
- Peli E.: Field expansion for homonymous hemianopia by optically induced peripheral exotropia. *Optom. Vis. Sci.*, 2000;77:453-464
- Trauzettel-Klosinski S.: Reading disorders due to visual field defects - a neuroophthalmological view. *Neuro-Ophthalmology*, 2002;27:79
- Wood J. M., McGwin G., Elgin J. et al.: Hemianopic and quadrantanopic field loss, eye and head movements, and driving. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2011;52:1220-1225
- Zhang X., Kedar S., Lynn M. J. et al.: Natural history of homonymous hemianopia. *Neurology*, 2006;66:901-905
- Zhang X., Kedar S., Lynn M. J., Newman N. J., Biousse V.: Homonymous hemianopia: clinical-anatomic correlations in 904 cases. *Neurology*, 2006;66:906-910
- Goodwin D.: Homonymous hemianopia: challenges and solutions. *Clinical Ophthalmology*, 2014;8:1919-1927



IRCCS - FONDAZIONE "G.B. BIETTI"

PER LO STUDIO E LA RICERCA IN OFTALMOLOGIA ONLUS



UNIVERSITA' degli STUDI di ROMA
TOR VERGATA

GLAUCOMA A BRAIN DISEASE: 2016

From Experimental Models to Clinical Recommendation

ROMA, 7-8 APRILE 2016

VILLA MIANI - VIA TRIONFALE, 151

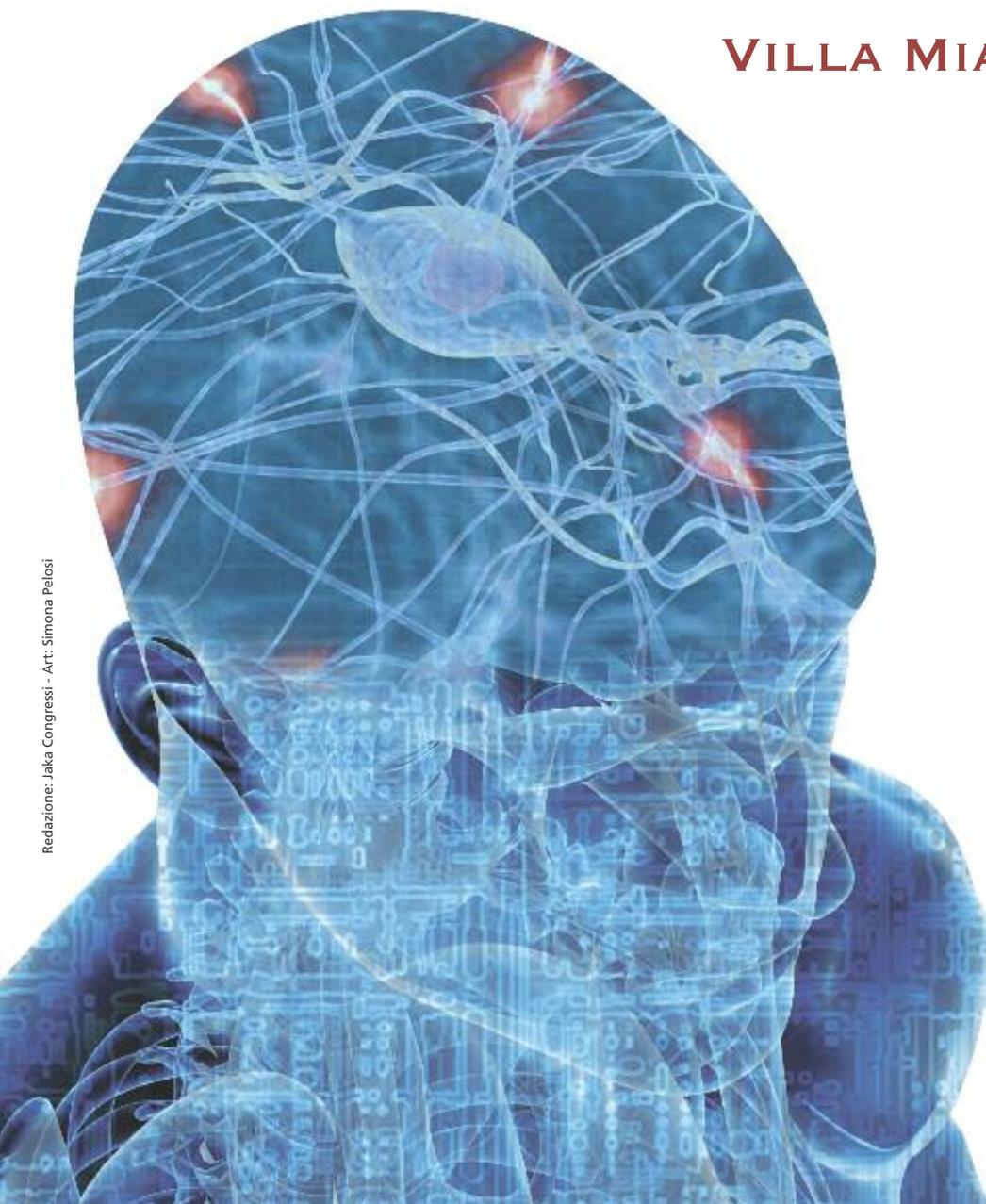
PRESIDENTI:

G. Novelli, M. Stirpe

**COORDINATORE
SCIENTIFICO:**

G.L. Manni

Redazione: Jaka Congressi - Art: Simona Pelosi



omikron

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA E PROVIDER ECM

Jaka
CONGRESSI

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

Problematiche percettive visive create dai campi recettivi

di Massimo C.G. Ferrari

Lo so, questo titolo lascia molti lettori senza parole ma soprattutto con grandi punti interrogativi sul contenuto che andremo a sviluppare.

In realtà si tratta di un'anticipazione su una tematica che riguarda i problemi creati dall'organizzazione del CERVELLO VISIVO.

Una delle strutture fondamentali di tale organizzazione è il cosiddetto "Campo Recettivo", in quanto le cellule di ogni singola area hanno campi recettivi finiti di dimensioni medie differenti da un'area all'altra.

Ma qualunque sia questa dimensione la presenza di campi finiti sta ad indicare che l'informazione nel mondo della visione viene elaborata in modo essenzialmente discreto.

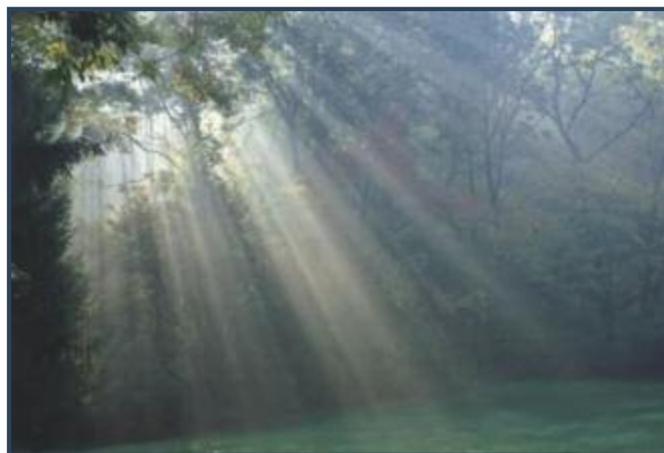
Questo fatto crea un problema per quel che concerne la comprensione di ciò che percepiamo visivamente e quindi anche per la comprensione del modo in cui percepiamo ad esempio un'opera d'arte: come sa il cervello quali elementi deve riunire e quali no?

Iniziamo a considerare i campi recettivi di singole cellule specializzate per linee aventi una direzione precisa, probabilmente il tipo di cellule che si incontrano più comunemente nel cervello visivo: esse sono in grado di reagire efficacemente a linee che divergono fino a 30 gradi da entrambi i lati rispetto all'orientamento ottimale, ma non reagiscono ad una linea ortogonale alla loro direzione preferita.

Questo spiega alcune aberrazioni o alterazioni del senso prospettico e di profondità che molti possono avvertire osservando ad esempio alcune opere d'arte o certe riproduzioni a profondità di campo variabile.

Infatti osservando alcune opere d'arte da una posizione eccentrica e concentrando la visione in un punto particolare del dipinto avremo la sensazione che tutto il quadro apparirà spostato a favore di un emicampo

Se si guarda l'opera pittorica da abbastanza lontano ognuna delle singole linee rappresentate cadrà per intero



nel campo recettivo di una singola cellula o di un gruppo di cellule specializzate per quell'orientamento prospettico di quella porzione di campo visivo.

Per la natura delle connessioni fra occhio e cervello una metà del quadro verrà vista dall'emisfero destro e l'altra metà dall'emisfero sinistro; le linee della parte destra del quadro ecciteranno le cellule selettive alla direzione situate nell'emisfero sinistro e viceversa.

Resta sempre per lo più molto affascinante e per certi versi ancora incompreso il modo in cui il cervello riesca a ricombinare in un tutto i risultati di un'elaborazione fatta frammento per frammento quando osserviamo un'opera d'arte o una qualsiasi prospettiva sia statica che cinetica.

Parlando dell'arte in campo recettivo riusciamo ad avvicinarci alla comprensione dei rapporti fra arte, fisica della visione e neurofisiologia: siamo tuttavia ancora lontani nel poter analizzare dal punto di vista fisico ed interpretativo come il cervello riesca a partire da un'analisi cellulare così selettiva e frammentaria e farci percepire l'opera nel suo insieme facendoci peraltro apprezzare la qualità estetica di una determinata opera.

Molte spiegazioni scientifiche si basano sull'analisi delle reazioni elettriche delle cellule che non sembrano di-

strubuite in modo uniforme durante il periodo di attività ma sono raggruppate insieme ed oscillano con frequenze precise di solito nell'ambito della banda di 40 Hz (Eckhorn et altri 1988, Gray e altri 1989).

Il fatto che due cellule stiano reagendo alla stessa linea ed allo stesso oggetto è segnalato dalla sincronizzazione delle loro oscillazioni, questa ipotesi è molto interessante ed ha suscitato molta attenzione da parte di numerosi ricercatori fisici e neurofisiologi.

Per concludere siamo ancora avvolti da una parte di mistero sul come il nostro cervello metta insieme le cose a tal punto che esistono fondamenti neurofisiologici che ipotizzano la presenza in alcuni casi di una "terza" area deputata alla costruzione delle immagini: per esempio quando linee orientate o elementi in movimento

generano configurazioni identificabili si attiva una precisa parte del cervello posta nel giro fusiforme.

Questo evidenzia che neurologicamente esiste una differenza fra una composizione astratta che consiste di punti o linee in movimento e l'arte figurativa dove tutte queste linee o punti sono disposti in modo da creare forme riconoscibili.

Quando osserviamo questi due diversissimi stili di creazione artistica siamo in grado di distinguerli così prontamente uno dall'altro proprio perché vengono usate differenti zone del cervello, ma questa indicazione introduce anche il problema della terza area quella che deve controllare se la configurazione è generata da linee o da punti in movimento.

La questione rimane dunque aperta... ■

ITALIA NEWS

Il Ministero della Salute, con Decreto del 23 luglio 2015, ha stabilito il numero degli specializzandi per l'Anno Accademico 2013/2014 (?!? nel luglio 2015!!!). Il fabbisogno annuo di medici specialisti da formare è pari a 8189 unità, ripartiti secondo la tabella allegata. Per contro, il numero dei contratti di formazione specialistica a carico dello Stato è fissato in 5000 unità per il primo anno di corso. Per ciascuna specializzazione il numero è indicato nella tabella allegata. Può essere interessante ricordare che per l'Anno Accademico 2011-2012 il fabbisogno globale era stato fissato in 8.438 unità, di cui sempre 5000 a carico dello Stato.

A parte che sarebbe istruttivo sapere chi pagherà i 3189 contratti non a carico dello Stato (e parallelamente conoscere a quali e quante operazioni di sottogoverno darà spazio questa discrepanza), la cosa più grave da notare è che, nonostante il numero degli abitanti non sia diminuito, l'età media della popolazione aumentata e nel frattempo un cospicuo numero di specialisti abbia smesso la sua attività, il numero degli specialisti, invece che essere aumentato, viene ulteriormente ridotto.

Fabbisogno specialisti Anno Acc 2011-2012

Area funzionale di Chirurgia - Specializzazioni	Fabbisogno
Cardiochirurgia	77
Chirurgia dell'apparato digerente	50
Chirurgia generale	460
Chirurgia maxillo-facciale	48
Chirurgia pediatrica	67
Chirurgia plastica, ricostruttiva ed estetica	91
Chirurgia toracica	60
Chirurgia vascolare	82
Ginecologia e ostetricia	317
Neurochirurgia	103
Oftalmologia	137
Ortopedia e traumatologia	322
Otorinolaringoiatria	141
Urologia	146
Totale	2.101

Fabbisogno specialisti Anno Acc 2013-2014

Area funzionale di Chirurgia - Specializzazioni	Fabbisogno
Cardiochirurgia	73
Chirurgia dell'apparato digerente	29
Chirurgia generale	519
Chirurgia maxillo-facciale	39
Chirurgia pediatrica	52
Chirurgia plastica, ricostruttiva ed estetica	77
Chirurgia toracica	58
Chirurgia vascolare	80
Ginecologia e ostetricia	335
Neurochirurgia	101
Oftalmologia	136
Ortopedia e traumatologia	325
Otorinolaringoiatria	127
Urologia	141
Totale	2.092

Anche con
lenti a contatto
indossate

Oftaial

sodio ialuronato 0,4%

a lunga catena e basso peso molecolare formulato per garantire:

RAPIDA

IDRATAZIONE

PROLUNGATA

PERMANENZA

ASSOLUTA

NITIDEZZA



praticità d'uso, sterilità e biocompatibilità

ALFA INTES

www.alfaintes.it

Alcon[®]
a Novartis company

SYSTANE IDRA

Con HP-Givar e Acido ialuronico*

LA FORMULAZIONE

che dona
una protezione
ed idratazione
avanzata e
aiuta a rigenerare
la superficie oculare



* presente sotto forma di sodio ialuronato

Dispositivo medico CE0323 - Per maggiori informazioni fare riferimento alle istruzioni per l'uso



Protezione della superficie oculare