



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

“Cause e trattamenti del glaucoma: aspetti di interesse biomedicale”

Relatore: Prof. Susin Francesca Maria

Laureanda: Sara Cuccolo

ANNO ACCADEMICO 2023 – 2024

Data di laurea 15/07/2024

INDICE

INTRODUZIONE.....	5
1 ANATOMIA DELL'OCCHIO	
1.1 Il bulbo oculare.....	7
1.2 Le camere oculari.....	7
1.3 L'umor vitreo.....	8
1.4 L'umor acqueo.....	10
2 IL GLAUCOMA	
2.1 Il glaucoma.....	12
2.2 Il glaucoma ad angolo aperto.....	12
2.3 Il glaucoma ad angolo chiuso.....	13
2.4 Esami diagnostici per il glaucoma.....	14
3 LA FLUIDODINAMICA DELL'UMOR ACQUEO	
3.1 Modello fluidodinamico.....	17
3.2 Risultati della simulazione.....	18
4 PRESSIONE INTRAOCULARE	
4.1 La pressione intraoculare e il glaucoma.....	20
4.2 Pressione intraoculare elevata.....	20
4.3 Misurazione transpalpebrale.....	21
5 TONOMETRIA	
5.1 Tonometria.....	23
5.2 Tonometria ad appianazione.....	23
5.3 Tonometria senza contatto.....	24
5.4 Tonometria a rimbalzo.....	25
5.5 Tonometria dinamica del contorno.....	26
5.6 Triggerfish.....	26
5.7 Confronto tra misurazione con tonometro transpalpebrale e tonometro ad appianazione.....	27
6 TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEL GLAUCOMA	
6.1 Colliri.....	30

	6.2 Colliri beta-bloccanti.....	31
	6.3 Colliri analoghi delle prostaglandine.....	31
	6.4 Colliri inibitori della anidraasi carbonica.....	32
	6.5 Colliri agonisti adrenergici.....	32
	6.6 Colliri agonisti colinergici.....	33
7	TRATTAMENTO LASER DEL GLAUCOMA	
	7.1 Il trattamento laser.....	35
	7.2 Iridotomia periferica laser (LPI).....	35
	7.3 Trabeculoplastica laser selettiva (SLT).....	37
	7.4 Iridoplastica laser.....	37
	7.5 Ciclofotocoagulazione laser.....	38
8	TRATTAMENTO CHIRURGICO DEL GLAUCOMA	
	8.1 Chirurgia e glaucoma.....	40
	8.2 Trabeculectomia.....	40
	8.3 MIGS del canale di Schlemm.....	41
	8.4 MIGS dello spazio sovracoroideale.....	42
	8.5 MIGS dello spazio sottocongiuntivale.....	43
	8.6 Ricavo delle misure dello STENT XEN-GEL.....	44
	CONCLUSIONI.....	47
	BIBLIOGRAFIA.....	48

INTRODUZIONE

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità nel mondo ben 253 milioni di persone sono non vedenti o ipovedenti. La causa principale è la cataratta, ma al secondo posto, con ben 7 milioni di persone cieche, si posiziona il glaucoma. Il glaucoma è una neuropatia ottica progressiva, ovvero una malattia del bulbo oculare che provoca un danneggiamento del nervo ottico, e di conseguenza una diminuzione della vista. È causato da un innalzamento anomalo di pressione che si verifica in seguito ad un'alterazione del deflusso dell'umor acqueo.

Quest'ultimo è uno dei fluidi oculari principali ed è il responsabile del trasporto di ossigeno e sostanze nutritive alle strutture non vascolarizzate dell'occhio, come il cristallino e la cornea.

Il glaucoma è una malattia che se curata per tempo permette al paziente di condurre una vita pressoché normale. Per questo motivo, la sottoposizione a controlli periodici della vista risulta cruciale per l'individuazione dei principali sintomi della malattia. Ad oggi abbiamo a disposizione innumerevoli esami non invasivi per la sua diagnosi, che consistono in una rapida misurazione della pressione oculare, uno dei principali campanelli d'allarme di questa patologia. Per quanto riguarda il trattamento medico, negli ultimi anni si sta verificando un esponenziale incremento di tecniche sempre meno invasive. Per moltissimi casi è sufficiente la somministrazione giornaliera di uno specifico collirio, volto a ridurre la pressione intraoculare. Mentre per stadi più avanzati della malattia e nel caso di una mancanza di efficacia della terapia farmacologica, è possibile sottoporsi ad un intervento laser o ad un intervento chirurgico.

Nel corso dell'elaborato viene data una classificazione e una definizione delle principali tipologie di glaucoma. Sarà discusso il ruolo della pressione intraoculare in questa patologia e le tecniche per misurarla in maniera precisa e affidabile. Successivamente verrà presentata una panoramica esaustiva delle principali opzioni terapeutiche, esaminando il trattamento farmacologico, laser e chirurgico. L'obiettivo è quello di fornire un quadro completo sulle caratteristiche e sulla gestione del glaucoma, in modo da sensibilizzare il lettore sull'importanza della prevenzione.

CAPITOLO 1

Anatomia dell'occhio

1.1 Il bulbo oculare

L'occhio, l'organo fotosensibile dell'organismo umano, è in grado di elaborare immagini del mondo esterno tramite la captazione di segnali luminosi e la successiva rielaborazione di essi in impulsi nervosi. L'occhio, o bulbo oculare, presenta la forma di una sfera leggermente asimmetrica con un diametro di circa 24-25 mm. Osservandolo tramite una sezione trasversale, si nota che è rivestito da tre strati sovrapposti [1] (Figura 1.1).

Il più esterno è detto tonaca fibrosa ed è costituito anteriormente dalla cornea e posteriormente dalla sclera, la quale costituisce un importante ruolo di sostegno del bulbo oculare. Procedendo verso l'interno si incontra il secondo strato, ovvero la tonaca vascolare. Quest'ultima è composta anteriormente dal corpo ciliare e dall'iride. Il corpo ciliare è responsabile della produzione di umor acqueo, mentre l'iride è una struttura essenziale per la captazione della luce. La parte posteriore della tonaca vascolare è costituita invece dalla coroide, nella cui regione più interna, detta membrana di Brach, avvengono gli scambi di sostanze nutritive tra la coroide e la retina.

La retina è lo strato più interno delle tre membrane che rivestono il bulbo oculare. Essa è una struttura altamente complessa e fa parte del sistema nervoso centrale. È costituita da recettori, detti coni e bastoncelli, che sono in grado di convertire la luce in segnali nervosi. Questi segnali nervosi arrivano poi al cervello tramite il nervo ottico che è strettamente collegato alla retina.

Il processo di elaborazione di segnali nervosi è molto complicato e ha inizio dall'iride, la quale regola la quantità di luce che passa attraverso la pupilla, un'apertura che permette alla luce di attraversare il bulbo oculare fino alla retina.

1.2 Le camere oculari

L'occhio è diviso in tre compartimenti distinti: la camera anteriore, la camera posteriore e la camera vitrea [2].

Le prime due camere contengono l'umor acqueo, il liquido prodotto dai corpi ciliari che aiuta a conferire volume all'occhio. La struttura che divide anatomicamente la camera anteriore e posteriore dalla camera vitrea è il cristallino. Il cristallino ha la forma di una lente biconvessa ed è la struttura deputata alla cosiddetta "messa a fuoco" o "accomodamento". Questo processo avviene tramite la contrazione e il rilassamento di particolari legamenti detti fibre zonule.

La camera vitrea dell'occhio, a differenza delle altre due, è costituita dall'umor vitreo, un liquido che riveste un ruolo essenziale nella pressione oculare [3]. La camera anteriore e la camera posteriore non sono separate totalmente dalla camera vitrea. Esse sono separate dalla cosiddetta membrana ialoidea. La membrana ialoidea è molto sottile e porosa e questo consente il continuo passaggio di fluidi tra una camera all'altra. Questo meccanismo è essenziale per la regolazione della pressione oculare e vedremo in seguito come un suo malfunzionamento può portare a gravi danni della vista.

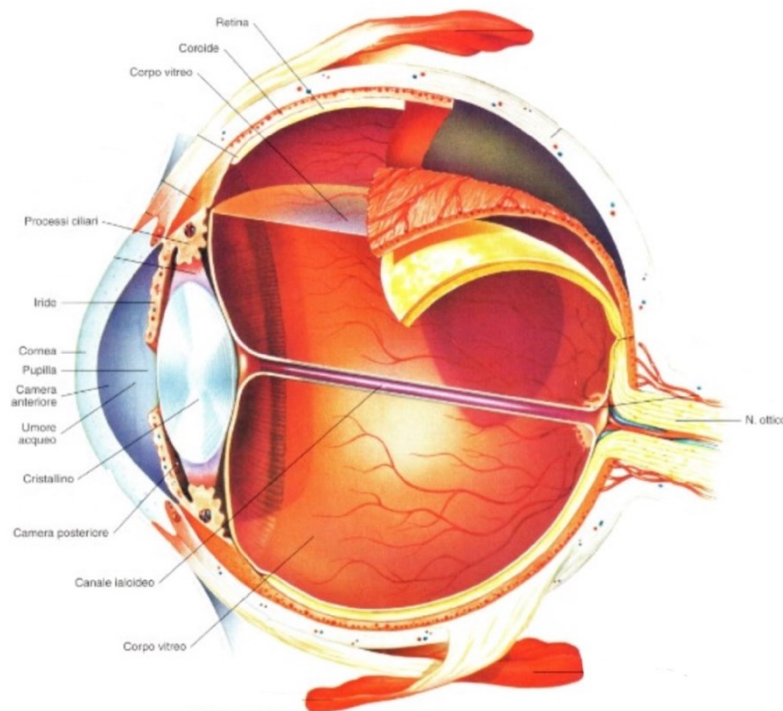


Figura 1.1: Strutture principali dell'occhio. Figura presa da [1]

1.3 L'umor vitreo

L'umor vitreo è un idrogel viscoelastico e omogeneo contenuto all'interno della camera vitrea, perciò nel compartimento presente posteriormente al cristallino e anteriormente alla retina. Le funzioni principali ricoperte da questa sostanza sono essenzialmente tre:

- conferire volume all'occhio e sostegno strutturale; l'umor vitreo è sempre a stretto contatto con la retina
- proteggere il bulbo oculare da eventuali impatti meccanici
- contribuire alla visione; grazie alla sua trasparenza permette alla luce di essere trasmessa fino alla retina dove verrà rielaborata in impulsi nervosi

Per quanto riguarda la composizione dell'umor vitreo, esso è composto principalmente da due fasi: una fase liquida e una fase gel [4]. La componente principale è l'acqua che infatti costituisce più del 90% di questo idrogel. Sono presenti poi delle componenti fibrillari costituite in maggioranza da glicosamminoglicani e da collagene (Figura 1.2).

La presenza del collagene è essenziale per mantenere la forma dell'occhio e per conferirgli la giusta flessibilità. La forma di collagene presente in prevalenza è quella di tipo II, costituita da tre catene polipeptidiche avvolte tra loro a formare una struttura a tripla elica. All'interno dell'umor vitreo si trovano poi, anche se in concentrazioni minori, il collagene di tipo V e il collagene di tipo XI. Per quanto riguarda la distribuzione del collagene all'interno della camera vitrea, diversi studi hanno evidenziato che vi è una maggiore densità verso l'esterno (Figura 1.3).

Tra i glicosamminoglicani, il più predominante è l'acido ialuronico presente in una concentrazione di 140-340 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Esso conferisce all'umor vitreo viscoelasticità, proprietà essenziale per il funzionamento dell'occhio. Riguardo alla distribuzione all'interno della camera vitrea, come per il collagene, anche l'acido ialuronico non è presente a densità costante. Esso infatti è maggiormente concentrato nella parte posteriore della camera.

Ad oggi, gli studi sulle proprietà reologiche e biomeccaniche sono molto limitati, soprattutto perché l'occhio è sottoposto a continui movimenti saccadici, piccoli movimenti involontari e non costanti. Ciononostante, si è potuto notare che con il passare dell'età l'umor vitreo va incontro a un fenomeno detto di liquefazione o

sinchisi. Negli individui giovani e sani, la viscosità cinematica dell'umor vitreo assume dei valori che variano da individuo a individuo ma comunque sempre abbastanza elevati. Con l'invecchiamento si nota una continua diminuzione della viscosità in maniera irreversibile. Secondo alcuni studi questo processo è dovuto a stress meccanici agenti all'interno della camera vitrea, in conseguenza ai movimenti saccadici dell'occhio. Nello specifico si verifica una degradazione enzimatica dei proteoglicani che porta a un'aggregazione del collagene. In conseguenza a ciò si ha la formazione di lacune che vanno a riempirsi di liquido. Questo può portare a un parziale o a un completo distacco dell'umor vitreo dalla retina.

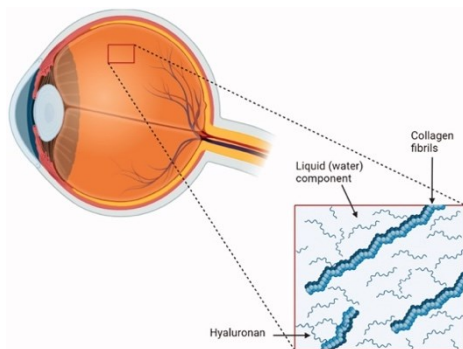


Figura 1.2: Composizione umor vitreo. Figura presa da [4]

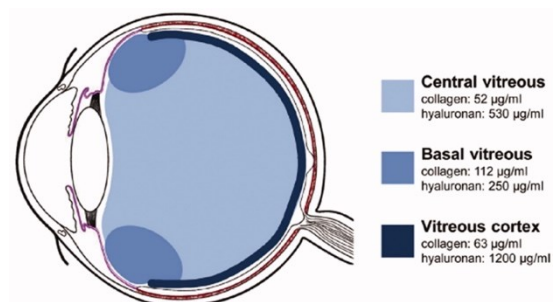


Figura 1.3: Distribuzione umor vitreo. Figura presa da [4]

1.4 L'umor acqueo

L'umor acqueo è una soluzione acquosa trasparente contenente una mescolanza di elettroliti, soluti organici, fattori di crescita e proteine. Tale sostanza fornisce sostanze nutritive e ossigeno alla cornea e al cristallino, due strutture oculari non vascolarizzate e perciò non raggiunte dal sangue. Un'altra importante funzione ricoperta dall'umor acqueo è quella di supporto strutturale del bulbo oculare e di rimozione di prodotti di scarto metabolico.

Esso si trova nella camera anteriore nella quale fluisce dalla camera posteriore grazie alla pupilla. Grazie poi alla via convenzionale e uveosclerale viene condotto verso l'esterno.

L'umor acqueo viene prodotto nella parte interna del corpo ciliare, la struttura muscolare ad anello che circonda l'iride. All'interno di questa componente anatomica è presente un epitelio monostrato secretivo detto epitelio ciliato. Le cellule che lo costituiscono producono e secernono attivamente l'umor acqueo alla velocità di circa $1-3 \mu L/min$ [5]. Successivamente fluisce attraverso i processi ciliari del corpo ciliare per essere drenato verso la camera anteriore dell'occhio. Per il corretto funzionamento dell'occhio, svolge un ruolo chiave l'equilibrio tra la produzione e il drenaggio dell'umor acqueo. Questo meccanismo regola la pressione intraoculare, un cui valore elevato è spesso correlato alla comparsa del glaucoma.

CAPITOLO 2

IL GLAUCOMA

2.1 Il glaucoma

Il glaucoma è una malattia del bulbo oculare che se non curata può provocare la perdita irreversibile della vista e gravi danni al nervo ottico. La sua individuazione risulta spesso difficile soprattutto perché non sono presenti dei sintomi premonitori nella fase iniziale della malattia [6]. Tuttavia, ci sono delle indagini molto utili alla sua prevenzione, in particolare la misura della pressione intraoculare. Una elevata pressione intraoculare non è un indicatore certo della presenza di glaucoma ma è un importante fattore di rischio. Il glaucoma colpisce più di 60 milioni di persone in tutto il mondo e, dopo la cataratta, è la seconda causa più comune di cecità [1].

Il glaucoma si manifesta principalmente in due forme: il glaucoma ad angolo aperto e il glaucoma ad angolo chiuso.

2.2 Il glaucoma ad angolo aperto

Il glaucoma ad angolo aperto è una neuropatia ottica asintomatica progressiva [7]. È una neuropatia perché si ha il danneggiamento del nervo ottico; è asintomatica perché non presenta degli apparenti sintomi premonitori; ed è progressiva perché progredisce con l'avanzare del tempo aumentandone la gravità.

Nella maggior parte dei casi è bilaterale ed asimmetrica, ovvero colpisce entrambi gli occhi ma con intensità differenti. Gli individui maggiormente a rischio per questa patologia sono: le persone nere al di sopra dei 40 anni, le persone bianche con più di 65 anni e le persone con un'anamnesi familiare positiva per quanto riguarda il glaucoma e altre patologie come il diabete o una grave miopia.

Gli individui aventi il glaucoma ad angolo aperto presentano un inconsueto scavo strutturale del tessuto connettivo del disco ottico. Ovvero si ha un'alterazione anatomica della parte del nervo ottico deputata alla ricezione della luce e alla sua elaborazione in segnali nervosi. In particolare, si ha una perdita di cellule gangliari retiniche in conseguenza ad un aumento della pressione intraoculare. Questa condizione è causata da un problema del sistema di drenaggio e da

un'alterazione del deflusso dell'umor acqueo attraverso il trabecolato (Figura 2.1). Il trabecolato si trova nella regione in cui iride e cornea si incontrano, e attraverso di esso l'umor acqueo fluisce dalla camera anteriore verso l'esterno dell'occhio. Perciò un'irregolarità in questo processo provoca l'aumento della pressione intraoculare e il conseguente schiacciamento e morte delle fibre nervose del nervo ottico. Dopo la perdita di circa il 40% di queste fibre nervose, gli individui iniziano a manifestare la cosiddetta "visione a tunnel", ovvero la perdita del campo visivo medio-periferico.

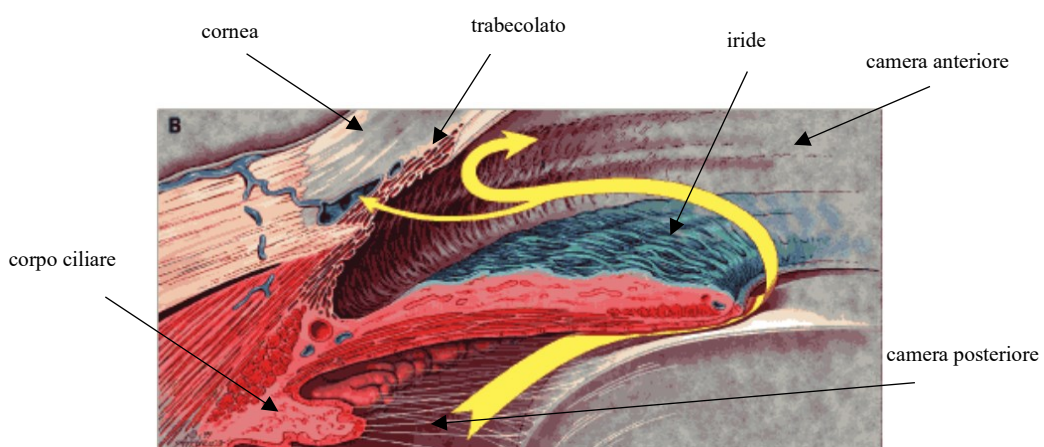


Figura 2.1 : flusso anormale dell'umor acqueo nel glaucoma ad angolo aperto.
Adattata dalla figura di [7].

2.3 Il glaucoma ad angolo chiuso

Ciò che distingue principalmente il glaucoma ad angolo chiuso dal glaucoma ad angolo aperto è la configurazione dell'angolo tra iride e cornea. Nel glaucoma ad angolo aperto questo spazio è aperto e "normale", mentre nel glaucoma ad angolo chiuso si presenta chiuso e alterato [8].

Questo è dovuto ad una marcata resistenza al fluire dell'umor acqueo nel canale tra l'iride e il cristallino. Questa resistenza provoca un piegamento anormale dell'iride che, andando ad apporsi alla rete trabecolare causa una vera e propria ostruzione meccanica dello spazio tra iride, cornea e trabecolato (Figura 2.2). Questa situazione, come per il glaucoma ad angolo aperto, induce un aumento

della pressione intraoculare. Il glaucoma ad angolo chiuso si può classificare in due forme differenti: acuto e cronico.

Nel glaucoma ad angolo chiuso acuto, il ripiegamento dell'iride è molto rapido e copre completamente il trabecolato occludendolo. L'aumento della pressione intraoculare è perciò molto veloce, provocando nell'individuo colpito un forte dolore. In questi casi l'intervento medico deve essere tempestivo altrimenti si entra nella fase cronica.

Nel glaucoma ad angolo chiuso cronico, a differenza del caso precedente, l'iride si modifica lentamente. Ciò provoca un graduale innalzamento della pressione intraoculare. A causa di questa crescita lenta e non repentina la malattia può progredire in maniera asintomatica e senza che il soggetto ne sia consapevole. Ci sono diversi fattori che possono portare all'insorgere del glaucoma ad angolo chiuso. Tra questi vi è una grande dimensione del cristallino oppure una ridotta dimensione degli occhi, come studiato da Alsbick in Groenlandia.

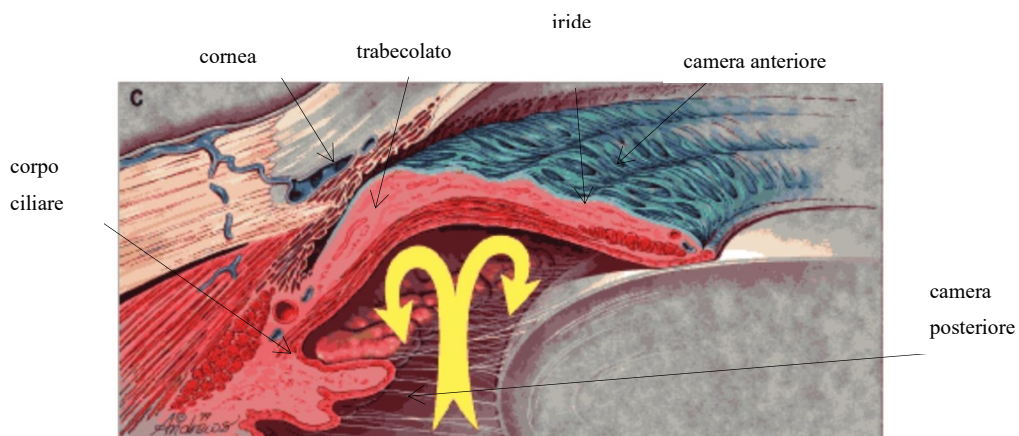


Figura 2.2: flusso anormale dell'umor acqueo nel glaucoma ad angolo chiuso
Adattata dalla figura di [7]

2.4 Esami diagnostici per il glaucoma

Il glaucoma, se non trattato adeguatamente per tempo, può portare alla perdita irreversibile della vista. Per questo motivo è importante sottoporsi a esami utili per la sua prevenzione ed eventualmente alla sua diagnosi. Tra i più comuni vi

sono: la tomografia a coerenza ottica (OCT), la pachimetria e la valutazione dei campi visivi [9].

- Tomografia a coerenza ottica: è una tecnica di imaging non invasiva, introdotta per la prima volta nel 1991 da Huang [10]. Essa consiste nella produzione di immagini ad alta risoluzione del nervo ottico e delle fibre gangliari, che come detto in precedenza possono subire delle alterazioni anatomiche in presenza di glaucoma. Questa tecnologia, tramite l'utilizzo di una luce laser, permette di ottenere la segmentazione degli strati retinici. Confrontando le immagini ottenute con misurazioni consolidate, il medico può determinare se le strutture oculari presentano alterazioni preoccupanti nella loro misura, indici della possibile presenza di glaucoma (Figura 2.3; Figura 2.4).

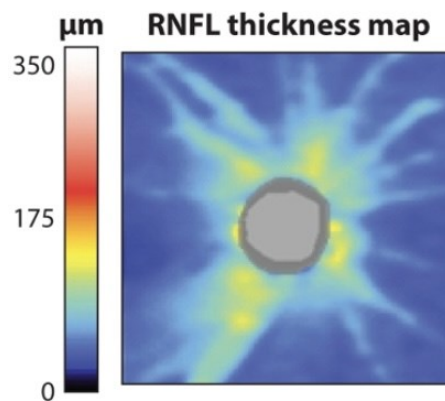


Figura 2.3: mappa dello spessore delle fibre ottiche retiniche per occhio sano. Figura adattata da [10].

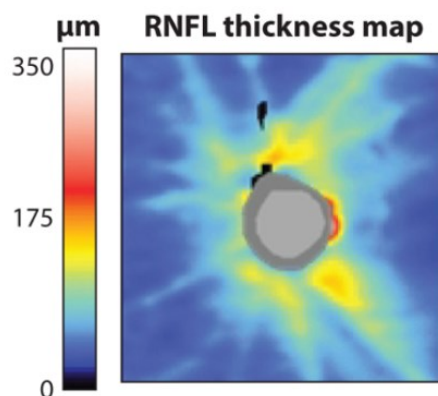


Figura 2.4: mappa dello spessore delle fibre ottiche retiniche per occhio glaucumatoso. Figura adattata da [10]

- Pachimetria: è un esame che va a misurare lo spessore della cornea, la struttura dell'occhio presente più anteriormente [9]. Lo spessore normale al centro della cornea è di circa 520-540 μm e gli individui che presentano uno spessore inferiore sono maggiormente predisposti a glaucoma. Attualmente sono disponibili metodi ottici o che sfruttano gli ultrasuoni.
- Valutazione dei campi visivi: questo esame va a indagare qual è la porzione di spazio che il paziente riesce ad osservare. Un restringimento del campo visivo può essere indice della presenza di glaucoma. Come detto in precedenza, uno dei sintomi più frequenti di questa patologia è la cosiddetta “visione a tunnel”. Ciò è dovuto a un danneggiamento del nervo ottico.

CAPITOLO 3

LA FLUIDODINAMICA DELL' UMOR ACQUEO

3.1 Modello fluidodinamico

Attraverso il seguente modello fluidodinamico [11], messo a punto utilizzando un precedente modello di Repetto et al. è possibile osservare la relazione tra la dinamica dell'umor acqueo, la pressione intraoculare e anatomia oculare, variabili rilevanti nella patologia del glaucoma. Come esplicitato al paragrafo 2.3, il glaucoma primario ad angolo chiuso si origina a causa di una deformazione anatomica dell'iride che, impedendo il deflusso standard dell'umor acqueo dalla camera posteriore alla camera anteriore, provoca un atipico innalzamento della pressione intraoculare.

Il seguente modello geometrico è stato creato da un software, il quale ha originato un modello 2D dell'occhio umano considerando la superficie posteriore della cornea e la superficie anteriore del cristallino come porzioni di due sfere con raggio rispettivamente di 6,8 e 10 mm.

Inoltre, viene supposto l'umor acqueo come un fluido viscoso newtoniano, stabile e incomprimibile. Un fluido è considerato newtoniano quando vi è una relazione di proporzionalità diretta tra lo sforzo tangenziale e la velocità di deformazione, ovvero quando il fluido segue la cosiddetta legge di Newton:

$$\tau = \mu \frac{\partial v}{\partial t}$$

dove τ è lo sforzo tangenziale, μ è la viscosità dinamica e $\frac{\partial v}{\partial t}$ è la velocità di deformazione.

L'umor acqueo è considerato stabile, ovvero non altera significativamente le sue proprietà fisiche e chimiche; in aggiunta è incomprimibile, cioè non altera il proprio volume in seguito ad una variazione di pressione.

Grazie a queste proprietà, nel modello è possibile applicare l'equazione di Navier-Stokes e l'equazione di continuità.

La legge di Navier-Stokes esprime la condizione di equilibrio di tutte le forze che agiscono su un volume elementare del fluido e si esplica in questo modo:

$$\nabla p + \gamma \nabla h = -\rho \frac{dv}{dt} + \mu \nabla^2 v$$

dove ∇p rappresenta il contributo delle forze di pressione, $\gamma \nabla h$ il contributo della forza peso, $-\rho \frac{dv}{dt}$ il contributo della forza d'inerzia e $\mu \nabla^2 v$ il contributo delle forze di attrito viscoso.

La legge di continuità afferma che la massa di un fluido che entra in un condotto deve essere uguale alla massa che esce dal condotto, se non vi sono accumuli o perdite di massa all'interno del condotto. Essa si formula nel seguente modo:

$$\frac{\partial \rho Q}{\partial s} + \frac{\partial \rho A}{\partial t} = 0$$

dove Q è la portata, s è la lunghezza del condotto, A è la sezione del condotto e t è il tempo che il fluido impiega per attraversarlo.

Il modello geometrico utilizza come condizioni al contorno la portata di uscita dell'umor acqueo dal corpo ciliare con una portata di $3 \mu\text{l}/\text{min}$ e una pressione intraoculare di 27 mmHg , ovvero un valore elevato caratteristico di un occhio glaucomatoso.

3.2 Risultati della simulazione

Viene perciò eseguita la simulazione utilizzando dei valori tipici di un occhio che presenta glaucoma e considerando il paziente in posizione supina. Dalla Figura 3.1 si può osservare la distribuzione delle linee di flusso (Figura 3.1a) e la distribuzione di pressione (Figura 3.1b). Si nota che l'umor acqueo raggiunge la velocità di $9,856e - 4 \text{ m/s}$ nello spazio tra cristallino e iride, ovvero nel punto in cui la sezione da attraversare è più stretta. Dopo aver attraversato tale restringimento l'umor acqueo fluisce nella camera anteriore andando a creare due strutture vorticoso.

Per quanto riguarda la pressione è interessante notare che nella camera posteriore si ha una pressione di circa 3611 Pa . Tale valore è superiore di circa 11 Pa della pressione intraoculare misurata nella camera anteriore.

Per comprendere appieno il significato di queste pressioni è consigliabile convertirle in millimetri di mercurio in modo da stabilire una correlazione con il valore di pressione precedentemente dato. Perciò utilizzando il rapporto di conversione:

$$1 \text{ Pa} = 0.00750062 \text{ mmHg}$$

si ottiene che nella camera anteriore si ha un valore di circa $3600 * 0.00750062 = 27.0022 \text{ mmHg}$, mentre nella camera posteriore la pressione assume il valore di $3611 * 0.00750062 = 27.0847 \text{ mmHg}$.

Si nota dunque che la differenza di pressione tra le camere oculari è minima, ma in entrambe la pressione si aggira intorno ai 27 mmHg come da ipotesi.

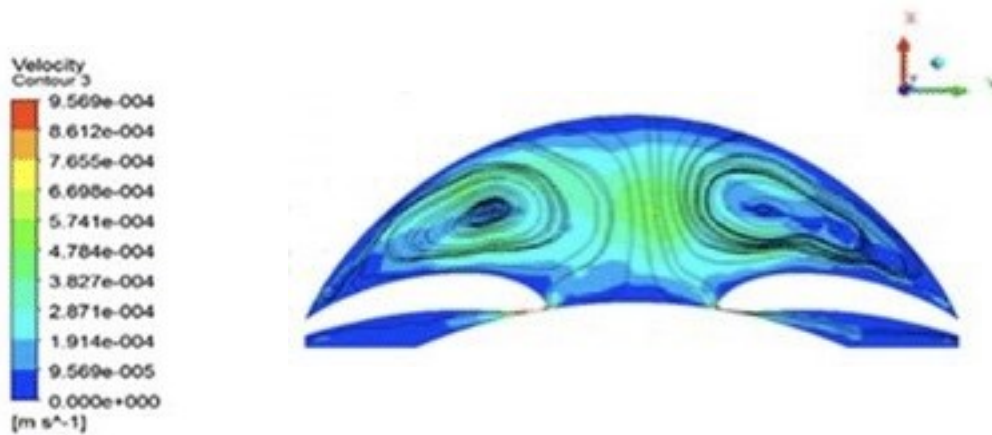


Figura 3.1a: distribuzione delle linee di flusso dell'umor acqueo. Figura adattata da [11]



Figura3.1b: distribuzione di pressione. Figura adattata da [11]

CAPITOLO 4

PRESSIONE INTRAOCULARE

4.1 La pressione intraoculare e il glaucoma

La pressione intraoculare [9] è la misura della forza che l'umor acqueo, ovvero il liquido contenuto all'interno della camera anteriore e della camera posteriore, esercita sulle pareti del bulbo oculare. Perciò il suo valore è direttamente proporzionale al flusso dell'umor acqueo. Il valore della pressione intraoculare varia a seconda dell'età, del sesso, dell'etnia, dello stato di salute e di molti altri fattori. In generale comunque, viene ritenuta normale una pressione che si aggira attorno ai 10-20 mmHg, con una media di circa 16 mmHg [12]. Come detto in precedenza, la misura della pressione intraoculare è uno dei principali esami diagnostici per il glaucoma. Bisogna tenere a mente però, che in alcuni individui la pressione intraoculare può essere elevata, ma non correlata con la patologia del glaucoma; viceversa in altri, in cui la pressione assume valori inferiori ai 21 mmHg, il glaucoma può essere presente. In questo caso prende il nome di "Glaucoma a bassa tensione" o "Glaucoma a normale tensione" [13]. Perciò nei casi in cui un'elevata pressione oculare è collegata alla presenza del glaucoma, occorre intervenire tempestivamente per evitare un danneggiamento del nervo ottico. Per ridurre la pressione intraoculare ci sono diversi metodi tra cui colliri e interventi chirurgici.

4.2 Pressione intraoculare elevata

Si stima che circa il 4-10% degli individui con più di 40 anni presenti una pressione intraoculare superiore ai 21 mmHg (Figura 4.1).

Per un individuo non risulta evidente l'accorgersi di esibire una pressione intraoculare elevata. Infatti, nella maggior parte dei casi non si manifesta attraverso dei sintomi evidenti e preoccupanti. In alcuni casi però, alcuni pazienti presentano mal di testa, dolore oculare, nausea, difficoltà di adattamento alla luce, visione offuscata o un aumento anomalo della lacrimazione.

L'innalzamento della pressione non è sempre dovuto ad un'alterazione del deflusso dell'umor acqueo. [9] In alcuni casi, tra le cause si trova lo stress. In una

condizione di stress, il corpo umano produce degli ormoni, tra cui l'adrenalina e il cortisolo, che determinano un aumento della pressione sanguigna e della pressione oculare. Inoltre, lo stress può provocare una tensione dei muscoli che circondano l'occhio e in conseguenza un aumento di pressione.

Per prevenire l'elevata pressione oculare occorre seguire una dieta equilibrata, evitare alcol e fumo e svolgere regolarmente attività fisica.

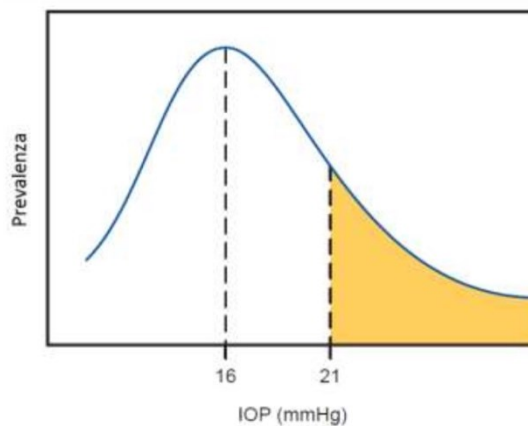


Figura 4.1: curva di distribuzione della IOP nell'intera popolazione. Figura presa da [12]

4.3 Misurazione transpalpebrale

Come detto in precedenza la misurazione della pressione intraoculare è un importante esame diagnostico per l'individuazione del glaucoma. Le tecniche principali per la misurazione sono due: la misurazione transpalpebrale e la tonometria [14].

Per quanto riguarda la misurazione transpalpebrale il metodo più antico è la palpazione. Johann Zacharias Platner, un medico tedesco vissuto nella prima metà del 1700, affermava che un occhio glaucomatoso era "duro". Nella tecnica della palpazione il paziente guarda in basso e chiude gli occhi. In questo modo il medico può premere, attraverso la palpebra, la parte superiore dell'occhio. Questa è sicuramente una tecnica poco accurata, ma si stima che un esaminatore esperto compia un errore massimo di circa 5 mmHg. Questa tecnica viene ancora oggi

utilizzata nelle sale operatorie, in seguito ad un intervento di cataratta, per evitare complicazioni dovute ad un'elevata pressione intraoculare.

Per la misurazione transpalpebrale, sono presenti tuttavia degli strumenti che ci permettono di ottenere una misura più esatta.

Il tonometro transpalpebrale è uno strumento che prevede una sonda in “caduta libera” sulla palpebra. Quando la sonda raggiunge la palpebra rimbalza a causa della pressione del bulbo oculare. Il tonometro transpalpebrale sfrutta i dati dell'accelerazione del rimbalzo per ricavare la pressione intraoculare. Questa tecnica è utilizzata nei pazienti in cui risulta difficile o impossibile un contatto diretto con l'occhio.

Un altro strumento utilizzato è il tonometro ad appianazione Diaton (Figura 4.2). Esso viene applicato sopra la palpebra e attraverso una sonda che viene premuta leggermente si è in grado di rilevare la pressione intraoculare. Anche in questo caso non vi è un contatto diretto fra lo strumento e la cornea, perciò viene consigliato nel caso in cui ci sia un rischio di trasmissione di infezioni.

Un'altra tecnologia molto diffusa è il tonometro a pressione foscine. Esso consiste in una sonda a forma di matita, che viene premuta con pressione sempre maggiore sulla palpebra fino alla comparsa di un foscine. Un foscine è un fenomeno caratterizzato dalla comparsa di segnali luminosi improvvisi all'interno dell'occhio indipendenti da una fonte luminosa esterna all'occhio.



Figura 4.2: tonometro ad appianazione Diaton. Figura presa da [15]

CAPITOLO 5

TONOMETRIA

5.1 Tonometria

La tonometria è una tecnica utilizzata per misurare la pressione intraoculare [16]. È un esame estremamente importante per la diagnosi e la prevenzione di numerose malattie oculari. Prevede l'utilizzo di un tonometro, uno strumento che a seconda del suo utilizzo si può presentare in diverse tipologie. Vi è: il tonometro ad appianazione (di Goldmann), tonometro senza contatto, tonometro a rimbalzo, tonometria dinamica del contorno, Triggerfish.

5.2 Tonometro ad appianazione

Il tonometro ad appianazione, o tonometro di Goldmann (Figura 5.1), è quello più utilizzato in ambito clinico. Esso fu introdotto a metà degli anni '50 in seguito agli studi di Goldmann e Schmidt. Questo tonometro sfrutta il principio di Imbert-Fich [12], il quale afferma che la pressione presente all'interno di una sfera è strettamente connessa alla forza necessaria per appiattire una determinata area (Figura 5.2). Tale principio si può riassumere utilizzando la seguente formula:

$$P = \frac{F}{A}$$

Nella misurazione della pressione oculare, l'area (A) da appiattire è una porzione dell'apice corneale. L'esame consiste prima di tutto nell'anestetizzazione della cornea; in seguito una punta trasparente in plastica viene premuta contro la cornea e a seconda della forza applicata (F) è possibile ricavare la misura della pressione (P) del bulbo oculare. Questa tecnica, anche se la più utilizzata, presenta dei limiti. Per esempio, la misura della pressione varia a seconda dello spessore della cornea, ma gli inventori al momento della progettazione non tennero conto di questa variabile e diedero per scontato che lo spessore corneale fosse costante per tutti gli individui e pari a 0,5 mm.

Vi sono inoltre dei fattori che possono portare ad un'alterazione della misura. Ad esempio l'astigmatismo e la curvatura corneale.

I tonometri a contatto possono essere suddivisi in due categorie: i tonometri ad area fissa e i tonometri a forza fissa. Nei primi viene misurata la forza necessaria per appiattire una determinata area fissa, mentre nei secondi viene misurata l'area che viene appiattita da una certa forza fissa.



Figura 5.1: tonometro ad appianazione.
Figura adottata da [17].

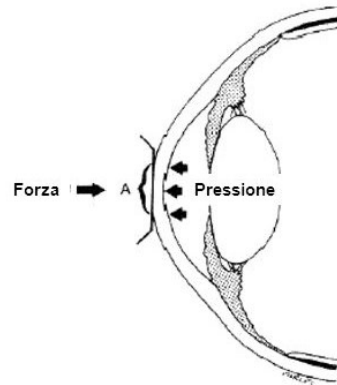


Figura 5.2: principio di Imbert-Fich.
Figura adottata da [18].

5.3 Tonometro senza contatto

I primi tonometri senza contatto vennero introdotti negli anni '70 [16]. Essi sono anche chiamati tonometri a "soffio d'aria" (Figura 5.3), in quanto il loro funzionamento è basato proprio sull'aria compressa. Si basano sullo stesso principio dei tonometri ad appianazione, con la differenza che al posto di una punta di plastica viene "sparato" sulla cornea un soffio di aria compressa.

Quest'aria va ad appiattire l'apice corneale e nel momento preciso in cui questo avviene dei sensori elettro-ottici inducono lo spegnimento degli impulsi d'aria e un microcomputer rileva la forza utilizzata per l'appiattimento. Grazie a questi dati è possibile quindi ricavare la misura della pressione intraoculare.

Grazie al fatto che questi tonometri non vengono a contatto diretto con la cornea non è richiesto l'utilizzo di un'anestesia e la possibilità di trasmettere infezioni è estremamente ridotta.

Anche questa tecnologia, come la precedente, presenta delle limitazioni. Infatti anche in questo caso la misurazione è influenzata dallo spessore corneale e dalla rigidità oculare.

Questi tonometri, grazie al fatto che non richiedono un'aderenza con il bulbo oculare, sono molto utilizzati in caso di pazienti poco collaborativi, come per esempio i bambini.



Figura 5.3: tonometro a soffio d'aria. Figura adattata da [19].

5.4 Tonometro a rimbalzo

I tonometri a rimbalzo (Figura 5.4) sono dei particolari tonometri senza contatto [16]. Sono strumenti portatili che prevedono il posizionamento di una sonda alla distanza di circa 4-8 mm dalla cornea. Durante la misurazione una sonda magnetizzata, grazie a un solenoide, viene accelerata in direzione della cornea. Lo stesso solenoide poi, è in grado di rilevare la velocità di impatto e di rimbalzo della sonda ed elaborare i dati ottenuti grazie ad un microprocessore. Tramite questa misurazione è possibile ottenere il valore della pressione intraoculare. Come per il tonometro a soffio d'aria, anche il tonometro a rimbalzo non richiede anestesia e grazie alla sua non invasività viene spesso usato con i bambini.



Figura 5.4: tonometro a rimbalzo. Figura adottata da [20]

5.5 Tonometria dinamica del contorno

La tonometria dinamica del contorno (Figura 5.5) è tra le tecniche più precise per la misurazione della pressione intraoculare [16]. Questo perché i suoi risultati non sono influenzati da fattori corneali, come per esempio lo spessore. Lo strumento presenta all'estremità una punta che termina con una base concava dal diametro di circa 7 mm che è lo stesso valore del diametro della cornea media.

Su questa superficie curva è presente un sensore piezoelettrico che riesce a misurare direttamente la pressione intraoculare. Quando il tonometro aderisce alla superficie corneale significa che vi è un equilibrio tra la forza applicata dal tonometro e la forza esercitata dalla pressione intraoculare. Infatti l'occhio non è una struttura rigida, ma riesce a deformarsi in seguito ad una pressione applicata.



Figura 5.5: tonometria dinamica del contorno. Figura adattata da [21]

5.6 Triggerfish

Il Triggerfish (Figura 5.6) è un dispositivo temporaneo di monitoraggio continuo. È costituito da una lente a contatto morbida dal diametro di 14,1 mm [14]. Viene indossata dal paziente per 24 ore ed è in grado di rilevare, grazie a un

microsensore, i cambiamenti della curvatura della cornea, che sono strettamente correlati alle oscillazioni di pressione intraoculare. Esegue una registrazione di 60 secondi ogni 10 minuti, anche durante la fase di sonno del paziente [16].



Figura 5.6: Triggerfish. Figura adottata da [22]

5.7 Confronto tra misurazione con tonometro transpalpebrale e tonometro ad appianazione

Durante la misurazione della pressione intraoculare, tramite l'utilizzo di tonometri transpalpebrale, si potrebbe giungere a risultati meno accurati rispetto a una misurazione effettuata con un tonometro a contatto diretto con l'occhio. Per avere dei dati oggettivi circa la differenza tra le due misurazioni, nel 2004 è stato compiuto uno studio che prevedeva la misurazione della pressione oculare di 199 occhi appartenenti a soggetti senza alterazioni corneali [23].

Le misurazioni sono state eseguite con due metodi differenti: con il tonometro ad appianazione Goldmann e il tonometro TGDc-01 (Figura 5.7), un nuovo strumento per la misurazione transpalpebrale della pressione costituito da una punta a forma di U che una volta premuta sulla palpebra è in grado di rilevare i valori di pressione intraoculare.

Le misurazioni avvenivano a 5 minuti di distanza le une dalle altre e si è utilizzato il valore medio di un set di tre dati consecutivi contenuti in un intervallo di 4 mmHg. Questa condizione è stata imposta per evitare di prendere in esame misure errate dovute a fattori esterni come l'interazione con le ciglia o il posizionamento sbagliato dello strumento.



Figura 5.7: tonometro transpalpebrale TGDc-01. Figura adattata da [23].

In seguito a questo studio è emerso che nel caso delle misurazioni prese con il tonometro ad appianazione, la mediana è di 17 mmHg, mentre la pressione intraoculare mediana per il TGDc-01 è di 18 mmHg.

Grazie alla figura successiva (Figura 5.8) inoltre si vede la differenza tra i valori misurati con il TGDc-01, rispetto ai valori di pressione corretti (ovvero quelli misurati con il tonometro di Goldmann).

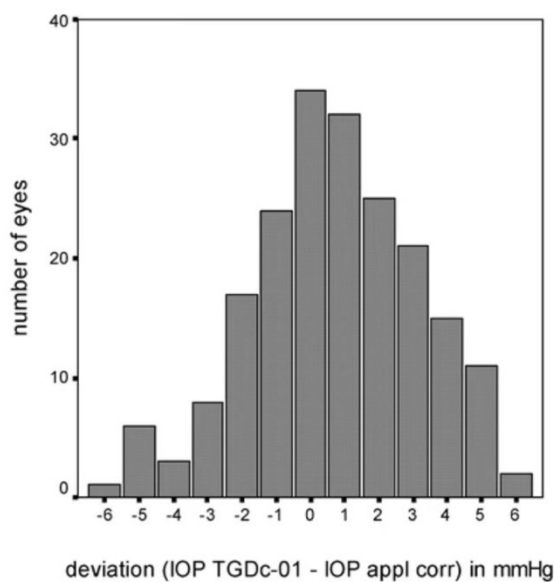


Figura 5.8: istogramma della differenza tra i valori misurati con il TGDc-01 e i valori misurati con il tonometro ad appianazione di Goldmann. Figura adattata da

[23]

Si nota che per 90 occhi l'errore nella misura è entro $\pm 1 \text{ mmHg}$, per 132 occhi è entro $\pm 2 \text{ mmHg}$, per 161 occhi è entro $\pm 3 \text{ mmHg}$ e per soli 20 occhi è superiore a 4 mmHg , fino a un massimo di $\pm 6 \text{ mmHg}$.

Osservando perciò i dati precedenti si è giunti alla conclusione che il tonometro transpalpebrale può essere utile qualora l'utilizzo del tonometro ad appianazione non sia possibile.

Per fornire agli utilizzatori una comprensione chiara dell'incertezza dello strumento, il produttore di TGDc-01 riporta una possibilità di errore di $\pm 2 \text{ mmHg}$ per occhi con una pressione inferiore a 20 mmHg ; per gli occhi con valori della pressione più elevati di stima che l'errore possa essere di circa il 10% della misura.

CAPITOLO 6

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEL GLAUCOMA

6.1 Colliri

Il glaucoma è una malattia del bulbo oculare che, se non gestita adeguatamente e per tempo, può portare alla perdita della vista [12]. Come già affermato in precedenza, il glaucoma consiste in un danneggiamento del nervo ottico come conseguenza di un anomalo innalzamento della pressione intraoculare. Il trattamento farmacologico consiste nell'applicazione di colliri, che applicati direttamente nel bulbo oculare, vanno ad abbassare il valore della pressione. Alcuni colliri vanno a ridurre la produzione di umor acqueo mentre altri aumentano il drenaggio dell'umor acqueo all'esterno dell'occhio.

Per ottenere il massimo risultato da questi trattamenti è necessario che il paziente sia costante nella somministrazione e che l'applicazione avvenga nel modo corretto. È importante ridurre il più possibile l'assorbimento sistematico, ovvero l'assorbimento del farmaco nel flusso sanguigno e la sua distribuzione in tutto il corpo e non più solo nell'area da trattare; nel caso di un collirio ciò avviene quando il farmaco passa nel dotto lacrimale. Per evitare ciò, il paziente in seguito alla somministrazione, dovrebbe tenere gli occhi chiusi per circa 3 minuti e applicare una leggera pressione sul sacco lacrimale (Figura 6.1)

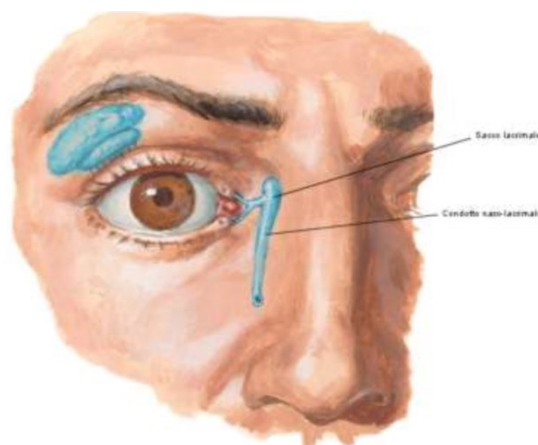


Figura 6.1: dotto lacrimale e sacco lacrimale. Figura adattata da [12]

Tra i colliri più diffusi per il trattamento del glaucoma vi sono: i beta-bloccanti, gli analoghi delle prostaglandine, gli inibitori della anidraasi carbonica, gli agonisti adrenergici e gli agonisti colinergici [9].

6.2 I colliri beta-bloccanti

[9]I colliri beta-bloccanti vengono usati nel trattamento del glaucoma grazie alla loro capacità di diminuire la produzione dell'umor acqueo all'interno del bulbo oculare. In questa classe di colliri i più conosciuti sono il Levobunololo e il Betaxololo.

[12] In alcuni studi si è osservato che in circa il 10% dei casi, l'organismo reagisce a questo trattamento con una specie di "adattamento", provocando una diminuzione nel tempo della risposta fisiologica.

I colliri beta-bloccanti, come qualsiasi farmaco, presentano degli effetti collaterali tra cui la bradicardia, ovvero un rallentamento del battito cardiaco, e broncospasmi, cioè un restringimento improvvisi dei bronchi e dei bronchioli nei polmoni.

A causa del fatto che i beta-bloccanti causano una caduta di pressione sanguigna, non vanno somministrati durante le ore notturne perché una ridotta perfusione del disco ottico potrebbe provocare un danneggiamento del campo visivo

6.3 Colliri analoghi delle prostaglandine

[9] I colliri analoghi delle prostaglandine riescono a diminuire la pressione intraoculare, aumentano la fuoriuscita di umor acqueo dall'occhio tramite il canale uveo-sclerale. Gli effetti collaterali più frequenti in questa classe di farmaci sono: allungamento delle ciglia, irritazione agli occhi, maggior pigmentazione dell'iride e iperemia congiuntivale, ovvero un arrossamento della congiuntiva che è la membrana che riveste la sclera e la parte interna della palpebra. Questo è la conseguenza di un aumento del flusso sanguigno alla congiuntiva.

Uno dei più noti colliri analoghi delle prostaglandine è il Latonaprost, che è ad oggi il farmaco più prescritto per il glaucoma ad angolo aperto [7]. Va somministrato nell'occhio del paziente una volta al giorno e va ad agire principalmente sulla matrice extracellulare della sclera e del muscolo ciliare

(Figura 6.2). [24] Latonaprost va a riorganizzare i fasci di collagene e a diminuire la matrice extracellulare. In questo modo la porosità del muscolo ciliare aumenta e di conseguenza aumenta la fuoriuscita di umor acqueo.

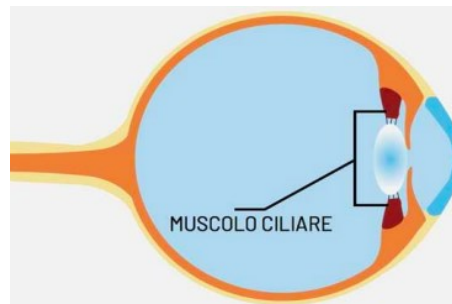


Figura 6.2: Muscolo ciliare. Figura adattata da [25]

6.4 Colliri inibitori della anidraasi carbonica

Questi colliri vanno ad agire nell'occhio riducendo la produzione di fluido oculare tramite la riduzione della produzione di anidraasi carbonica [9]. L'anidraasi carbonica è un enzima essenziale per la formazione di ioni carbonato.

Quest'ultimi, insieme agli ioni sodio, contribuiscono alla formazione dell'umor acqueo. Perciò andando a ridurre l'anidraasi carbonica, si riduce conseguentemente anche l'umor acqueo. [26] Si stima che i colliri inibitori della anidraasi carbonica siano in grado di ridurre la pressione intraoculare anche del 30-40%. Questi colliri compiono perciò un'azione simile a quello dei colliri beta-bloccanti. Tra gli effetti collaterali dei colliri inibitori dell'anidraasi carbonica c'è: secchezza oculare, vista offuscata e dolore agli occhi.

A questa classe di farmaci appartengono la Dorzolamide e la Brinzolamide. [27] La Dorzolamide, in commercio dal 1995, può essere utilizzata più volte al giorno. Secondo alcuni studi clinici dopo 2 ore dal suo utilizzo si verifica una riduzione della pressione intraoculare di circa 4 – 6 *mmHg*; e di circa 3 – 4.5 *mmHg* dopo 8 ore.

6.5 Colliri agonisti adrenergici

[9] Questa classe di colliri viene utilizzata nel trattamento del glaucoma perché sono in grado di ridurre la produzione di umor acqueo e contemporaneamente di aumentarne il rilascio all'esterno del bulbo oculare. Tra gli effetti collaterali più

frequenti dei colliri agonisti adrenergici c'è: l'aumento della pressione sanguigna, mal di testa e secchezza delle fauci. [24] Molto utilizzata è la Brimonidina, un collirio che provoca una stimolazione a livello sinaptico con la conseguenza di una riduzione del calcio cellulare. L'umor acqueo infatti, viene prodotto quando il corpo ciliare riceve dei segnali chimici appropriati e innesca una serie di meccanismi a cascata che porteranno poi alla secrezione dell'umor acqueo. Il ruolo del calcio in questa catena è di fare da "mediatore" per alcuni di questi meccanismi. Perciò una diminuzione della produzione di calcio si riflette in una diminuzione della produzione di umor acqueo.

La Brimonidina è associata ad allergia locale e per questo motivo la sua assunzione non è indicata per donne in allattamento, nei neonati, nei bambini piccoli e nelle persone anziane.

6.6 Colliri agonisti colinergici

[8] I colliri agonisti colinergici agiscono stimolando i recettori colinergici, ovvero recettori che svolgono un ruolo chiave nella trasmissione di impulsi nervosi. Tra i più utilizzati nella cura del glaucoma ad angolo chiuso vi è la Pilocarpina. La patologia del glaucoma ad angolo chiuso è caratterizzata da un innalzamento anomalo della pressione intraoculare dovuto ad un ripiegamento anormale dell'iride che va a occludere l'angolo tra iride e cornea. La Pilocarpina agisce contraendo lo sfintere pupillare e allontanando l'iride periferica dal trabecolato (Figura 6.3). In questo modo l'angolo di drenaggio viene riaperto e si riduce la pressione intraoculare.

Anche questo farmaco presenta degli effetti collaterali come: miosi sinechiale, ovvero un restringimento anormale della pupilla; spasmo del muscolo ciliare, ovvero una contrazione anomala del muscolo; lacerazione della retina periferica.

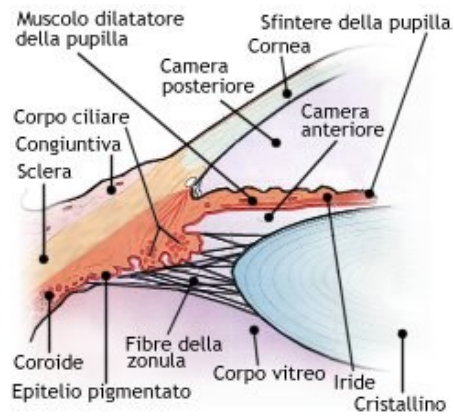


Figura 6.3: sezione di un occhio. Figura adattata da [28]

CAPITOLO 7

TRATTAMENTO LASER DEL GLAUCOMA

7.1 Il trattamento laser

[9] [29] L'utilizzo del laser (Figura 7.1) nel trattamento del glaucoma è sempre più diffuso. Esso viene impiegato soprattutto nei pazienti in cui il trattamento farmacologico tramite colliri risulta inapplicabile o non sufficiente. Lo scopo della terapia laser è quello di ridurre la pressione intraoculare, fattore importante per la salute oculare. In particolare questa tecnica agisce andando a "modificare" le principali vie di deflusso dell'umor acqueo. Ad oggi esistono innumerevoli tecniche a seconda del tipo di glaucoma da trattare e dalle caratteristiche specifiche del paziente. Sarà compito dell'oftalmologo scegliere la più adatta. Questo trattamento è sicuro e spesso ripetibile e permette al paziente di non sottoporsi ad un intervento chirurgico vero e proprio, o almeno di rimandarlo. Tra le tecniche laser ad oggi più note vi sono: l'iridotomia periferica laser, la trabeculoplastica laser selettiva, l'iridoplastica laser e la ciclofotocoagulazione laser.

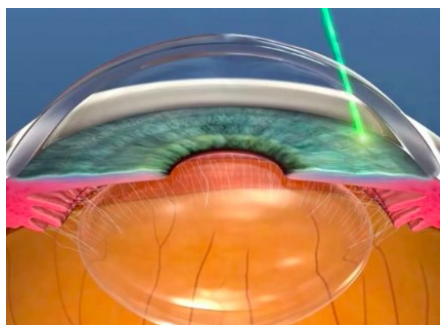


Figura 7.1: Trattamento laser. Immagine adottata da [30]

7.2 Iridotomia periferica laser (LPI)

Questa tecnica viene utilizzata per il trattamento in caso di un attacco acuto di glaucoma ad angolo chiuso [8], ovvero nella condizione in cui si ha un'improvvisa occlusione del trabecolato e un repentino aumento della pressione intraoculare. Oltre che per questa problematica, l'iridotomia periferica laser viene usata anche per prevenzione del glaucoma ad angolo chiuso. Questa procedura va

a correggere il blocco pupillare del processo di chiusura dell'angolo corneale che impedisce il deflusso dell'umor acqueo verso l'esterno. [29] L'intervento avviene in anestesia locale, infatti circa 15 minuti prima viene applicata una goccia di pilocarpina al 2%. Il sito ideale in cui operare è localizzato nella parte superiore dell'iride, ovvero nella zona in cui l'iride è più sottile. Nel caso in cui questa condizione sia presente solamente nella parte inferiore, allora è preferibile intervenire in quest'area. Lo scopo del LPI è quello di andare a creare un canale di drenaggio nuovo per far defluire l'umor acqueo (Figura 7.2); per tale motivo si utilizzano le zone in cui l'iride è meno spessa. Per una buona riuscita dell'operazione, è rilevante il livello di energia del laser. Se si utilizza un livello di energia troppo elevato c'è il rischio di danneggiare il cristallino, al contrario se si utilizza un livello di energia troppo basso si ha solo uno "scheggiamento" dello strato superficiale dell'iride.

Nella LPI vengono utilizzati diversi tipi di laser come il laser YAG e il laser argon. Nel caso in cui venga utilizzato quest'ultimo laser la tecnica prende il nome di iridotomia periferica con laser ad argon (ALPI). [12] Lo scopo di questo trattamento è lo stesso del LPI ma utilizzando il laser argon si creano sull'iride degli spot di grandezza di circa $50 \mu m$. Il laser viene emesso tramite impulsi di durata di circa $0.1 s$ e potenza di $700 mW$.

Inoltre, questa terapia può essere ripetuta perché non si verifica un danneggiamento termico del trabecolato.

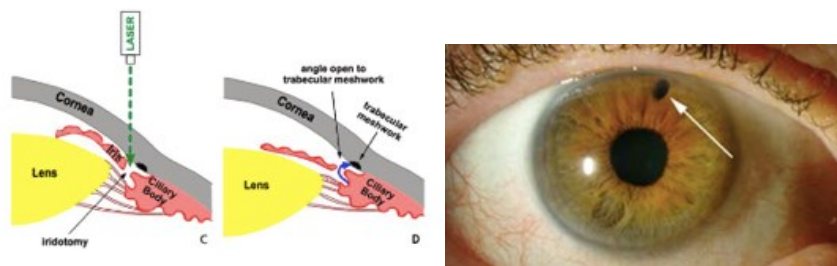


Figura 7.2: Iridotomia periferica laser. Figura adottata da [31]

7.3 Trabeculoplastica laser selettiva (SLT)

[29] La trabeculoplastica laser selettiva è una procedura efficace nel trattamento del glaucoma ad angolo aperto. Venne introdotta per la prima volta nel 1995 grazie a Mark Latina, un oftalmologo e ricercatore. Lo scopo del SLT è lo stesso dell'iridotomia periferica laser, perciò facilitare il flusso di umor acqueo per abbassare la pressione intraoculare. Nella trabeculoplastica laser selettiva viene utilizzato un laser a doppia frequenza a 532 nm e 1064 nm. [12] Solitamente viene preferito l'uso della frequenza di 532 nm. Uno dei vantaggi di questa procedura è che è possibile applicare la tecnica della fototermolisi selettiva. Questa tecnica sfrutta il fatto che alcuni bersagli biologici pigmentati assorbono selettivamente la luce ad una certa lunghezza d'onda. Tali bersagli si riscaldano e vanno incontro a distruzione lasciando integre le strutture circostanti. Nella trabeculoplastica laser selettiva il laser è selettivo per la melanina presente nelle cellule pigmentate del trabecolato, che andranno perciò disintegrate (Figura 7.3). Anche questo trattamento non produce un danneggiamento termico e può quindi essere ripetuto. Si stima che dopo 6 mesi dall'operazione si abbia una riduzione della pressione intraoculare dal 10% al 40%.

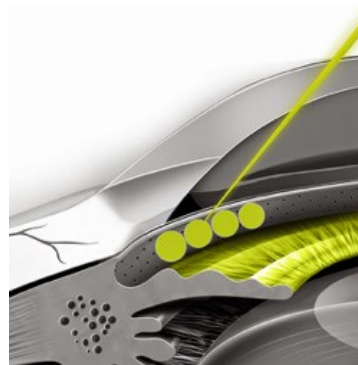


Figura 7.3: trabeculoplastica laser selettiva. Figura adattata da [32]

7.4 Iridoplastica laser

[12] Questa tecnica viene utilizzata per occhi che presentano glaucoma ad angolo chiuso o per prevenirne un attacco acuto. Spesso questa procedura viene adottata qualora un intervento di iridotomia laser non sia possibile o che non abbia

funzionato. Lo scopo dell'iridoplastica è quello di “contrarre” la zona periferica dell'iride per andare ad allargare l'angolo periferico di drenaggio dell'umor acqueo. [29] Durante questa tecnica viene utilizzato il laser argon che produrrà degli spot disposti ad anello nell'iride periferica (Figura 7.4), utilizzando degli impulsi dalla durata di circa 0.5 – 0.7s e a bassa energia (240 *mW*). Andando a cicatrizzare queste zone si verificherà la contrazione dell'iride e l'apertura dell'angolo irido-corneale.

Tra le complicazioni che potrebbero insorgere in seguito a questa operazione vi è l'atrofia dell'iride, ovvero un'improvvisa perdita di massa dell'iride.

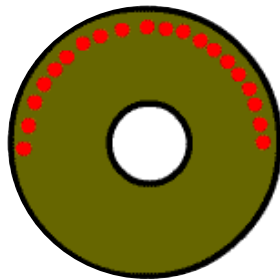


Figura 7.4: Spot ad anello sull'iride periferica. Figura adattata da [31]

7.5 Ciclofotocoagulazione laser

[29] Questa tecnica oftalmica viene utilizzata dagli anni '30 per il trattamento del glaucoma refrattario. Il glaucoma refrattario è una forma di glaucoma caratterizzata da elevata pressione intraoculare anche in seguito a un trattamento farmacologico o laser.

La ciclofotocoagulazione laser utilizza diverse tipologie di laser: ad argon, a rubino, kripton e a diodi (che sfrutta i diodi semiconduttori). Questo metodo di ciclodistruzione va a colpire il corpo ciliare, ovvero la struttura all'interno del bulbo oculare deputata alla produzione di umor acqueo (Figura 7.5). Il laser produce delle piccole cicatrici e coagula parte del tessuto del corpo ciliare. In questo modo la produzione di umor acqueo viene drasticamente diminuita e la pressione intraoculare si abbassa. Questa procedura viene effettuata, come le precedenti, in anestesia locale e può essere ripetuta.

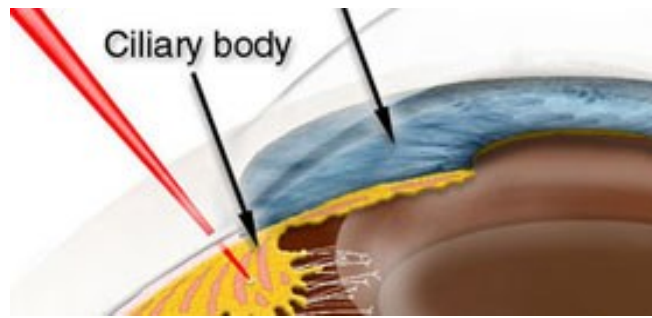


Figura 7.5: ciclofotocoagulazione laser. Figura adattata da [33]

CAPITOLO 8

TRATTAMENTO CHIRURGICO DEL GLAUCOMA

8.1 Chirurgia e glaucoma

[7] [34] Per alcuni pazienti colpiti da glaucoma, i trattamenti visti in precedenza, ovvero il trattamento farmacologico tramite colliri o la terapia laser, risultano inefficaci o con troppi effetti indesiderati. In questi casi occorre intervenire con un intervento chirurgico vero e proprio.

L'intervento chirurgico, a differenza dei colliri e del laser, non ha lo scopo di "modificare" le vie naturali di deflusso dell'umor acqueo; questa procedura si pone l'obiettivo di creare dei nuovi canali di drenaggio nello spazio sottocongiuntivale ovvero nello spazio sotto la congiuntiva che è lo strato più esterno del bulbo oculare.

L'operazione più diffusa ad oggi è la trabeculectomia, utilizzata sia per occhi che presentano glaucoma ad angolo aperto, sia per occhi che presentano glaucoma ad angolo chiuso.

Negli ultimi decenni si sono sviluppate altre tecniche che prendono il nome di MIGS (Minimally Invasive Glaucoma Surgery). Queste procedure consistono in microincisioni poco invasive che permettono al chirurgo di creare delle nuove vie di drenaggio senza incidere la congiuntiva. Oltre alla bassa invasività, tra i vantaggi nel ricorso dei MIGS si ha: un'elevata sicurezza per il paziente e un tempo di recupero molto più rapido rispetto a un intervento come la trabeculectomia.

Le MIGS più diffuse e note sono tre: MIGS del canale di Schlemm, MIGS dello spazio sovracoroideale, MIGS dello spazio sottocongiuntivale.

8.2 Trabeculectomia

[12] La trabeculectomia è un intervento chirurgico mirato alla riduzione della pressione intraoculare negli occhi afflitti da tutte le tipologie di glaucoma.

L'operazione consiste nell'asportare chirurgicamente una parte di trabecolato. A tal fine il chirurgo crea un piccolo sportello incidendo la sclera e la cornea (Figura 8.1). In questo modo crea un collegamento con la camera anteriore del bulbo

oculare. Dopo di che si esegue un'iridectomia basale, ovvero si rimuove una piccola porzione di iride, per evitare che in futuro l'iride possa ostacolare la nuova via di drenaggio creata con la trabeculectomia. A questo punto si crea una sorta di "bozza filtrante" detta Bleb (Figura 8.2), ovvero una piccola cavità sotto la congiuntiva in cui fluisce l'umor acqueo. Questa sacca ha il ruolo di "riserva" di umor acqueo in modo da poter tenere sempre sotto controllo la pressione intraoculare. Se l'intervento riesce è molto probabile che questa bozza filtrante rimanga permeabile per tutta la vita, evitando al paziente di doversi sottoporre nuovamente ad un intervento chirurgico.

Come per qualsiasi altro intervento chirurgico, anche la trabeculectomia può comportare degli effetti collaterali. Si può verificare per esempio un'ipertensione oculare temporanea, infezione e un'accelerazione dello sviluppo della cataratta. Per quanto riguarda il controllo della pressione intraoculare, la trabeculectomia ha un tasso di successo complessivo di circa il 68%.



Figura 8.1: sito di incisione.

Figura adattata da [35]

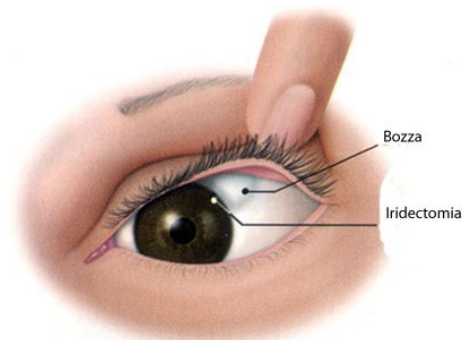


Figura 8.2: Bleb e zona dell'iridectomia.

Figura adattata da [33]

8.3 MIGS del canale di Schlemm

[34] L'obiettivo della MIGS del canale di Schlemm è quello di inserire un microstent, un tubicino sottile e flessibile, all'interno del canale di Schlemm. Il canale di Schlemm è una struttura anatomica situata nella sclera ed è una delle vie con cui l'umor acqueo fluisce dalla camera anteriore verso il sistema venoso extraoculare (Figura 8.3). Inserendo in questa zona un microstent viene facilitato il deflusso dell'umor acqueo e si abbassa la pressione intraoculare. Secondo alcuni

studi sarebbe più funzionale utilizzare stent multipli di dimensioni ridotte, piuttosto che un unico stent di dimensioni maggiori in quanto il flusso dell'umor acqueo non è influenzato dal diametro dei singoli stent.

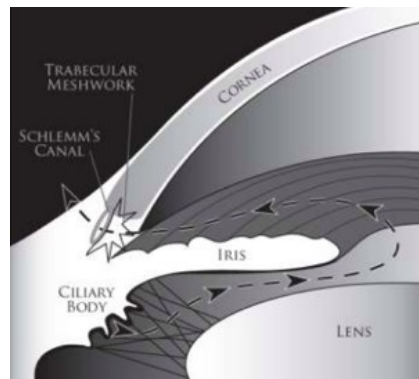


Figura 8.3: percorso dell'umor acqueo. Figura adattata da [36]

Per eseguire questa tecnica chirurgica ci sono principalmente due metodi:

- La trabeculectomia transluminale gonioscopica assistita che consiste nel rimuovere una parte di trabecolato per permettere la creazione di un canale diretto tra la camera anteriore e il canale di Schlemm
- La viscocanaloplastica che comporta la distensione e il rafforzamento del canale di Schlemm mediante un gel viscoelastico e l'inserimento di un sottile filamento (Figura 8.4).

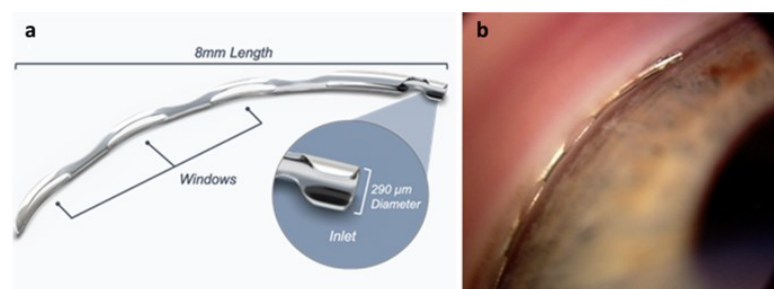


Figura 8.4 a-b: filamento della viscocanaloplastica. Figura adattata da [34]

8.4 MIGS dello spazio sovracoroidale

[34] La MIGS dello spazio sovracoroidale è una tecnica chirurgica ancora in fase di studio che prevede di sfruttare la via uveosclerale come canale di deflusso

dell'umor acqueo. La via uveosclerale comprende l'uvea (la parte dell'occhio che comprende il corpo ciliare, l'iride e la coroide) e la sclera (lo strato esterno dell'occhio). Uno dei dispositivi ideati per questa tecnica è stato il microstent CyPass (Figura 8.5), ma nel 2018 è stato ritirato in quanto si è scoperto che provocava la perdita di cellule endoteliali corneali a causa di un errore nel posizionamento. Tuttavia ad oggi sono in via di sviluppo altri device.

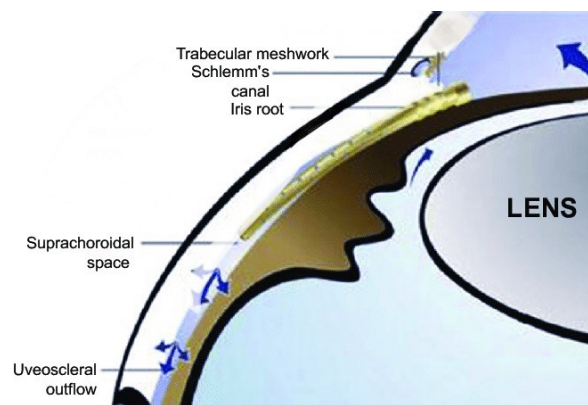


Figura 8.5: microstent CyPass. Figura adattata da [37]

8.5 MIGS dello spazio sottocongiuntivale

[34] Questa tecnica chirurgica prevede l'impianto di un microstent nello spazio sottocongiuntivale per favorire il drenaggio di umor acqueo. Fisiologicamente lo spazio sottocongiuntivale non costituisce una via di deflusso del fluido oculare, ma è stato preso in considerazione dalla chirurgia per la sua predittività e controllo, basandosi sulle proprietà della fluidodinamica descritte da Hagen e Poiseuille. Queste teorie stabiliscono che la resistenza incontrata dal fluido in un condotto è proporzionale alle dimensioni anatomiche del condotto.

Attualmente esistono due device che sfruttano lo spazio sottocongiuntivale:

- Lo STENT XEN-GEL (Figura 8.6): è un piccolo tubicino flessibile realizzato con un materiale gelatinoso biocompatibile. Il vantaggio di questo device è che utilizza un approccio ab-Interno, ovvero per impiantarli nel bulbo oculare è necessaria un'incisione corneale e non un'incisione congiuntivale

- Il dispositivo PRESERFLO: è un microstent in grado di deviare l'umor acqueo dalla camera anteriore allo spazio sottocongiuntivale. A differenza dello STENT XEN-GEL utilizza un approccio ab-Externo, che prevede un'incisione esterna della sclera

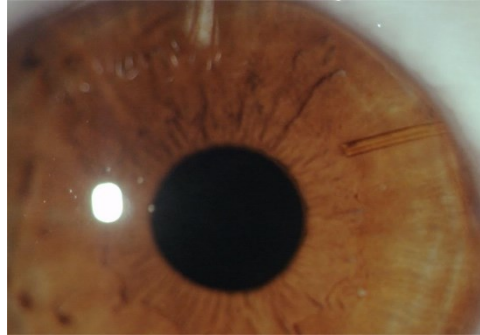


Figura 8.6: dispositivo STENT XEN-GEL impiantato. Figura adattata da [34]

8.6 Ricavo delle misure dello STENT XEN-GEL

[38] Lo STENT XEN-GEL, come scritto nel paragrafo precedente, è un dispositivo utilizzato nella MIGS dello spazio sottocongiuntivale.

Consiste in un piccolo tubicino idrofilo composto da gelatina suina reticolata con glutaraldeide. Grazie a questo materiale naturale non provoca nessuna reazione da corpo estraneo ed è molto biocompatibile con l'uomo.

Nel 2015 è stato condotto uno studio, per calcolare le dimensioni ottimali dello STENT XEN-GEL con il fine di prevenire l'ipotonia, cioè una riduzione del tono muscolare che è la capacità del muscolo di opporre resistenza al movimento passivo.

Questo studio ha tenuto conto come valore medio di portata in ingresso di umor acqueo il valore di $2 - 3 \text{ ul/min}$ e come viscosità dinamica 0.89 cP . Per evitare l'ipotonia, è stato stimato che il dispositivo dovrebbe creare una differenza di pressione tra le due estremità del condotto, di circa 5 mmHg .

La lunghezza del condotto è stata fissata a 6 mm tenendo conto delle dimensioni anatomiche del sito oculare e dei precedenti dispositivi già disponibili per questa tipologia di chirurgia.

Per calcolare il raggio di questo device occorre ricorrere alla legge di Hagen-Poiseulle che mette in relazione tutte le variabili che abbiamo a disposizione per un fluido newtoniano, non comprimibile e di moto laminare:

$$\Delta P = \frac{8\mu L Q}{\pi r^4}$$

dove ΔP è la variazione di pressione tra le estremità dello stent, μ è la viscosità dinamica dell'umor acqueo, L è la lunghezza dello stent, Q è la portata di umor acqueo ed r è il raggio dello stent.

Per essere certi di progettare un dispositivo in grado di contrastare l'ipotonia, si è scelto di considerare la portata dell'umor acqueo di un valore minore rispetto al valore medio. Il valore di Q da inserire nella formula di Hagen-Poiseulle è perciò $1,2 \text{ ul/min}$.

Prima di effettuare il calcolo occorre convertire le unità di misura dei componenti della formula:

$$\Delta P = 5 \text{ mmHg} = 666,611 \text{ Pa}$$

$$L = 6 \text{ mm} = 0,006 \text{ m}$$

$$Q = 1,2 \text{ ul/min} = 2 * 10^{-11} \text{ m}^3 / \text{s}$$

$$u = 0,89 \text{ cP} = 0,00089 \text{ Pa} \cdot \text{s}$$

Sostituendo i precedenti valori all'interno della formula di Hagen-Poiseulle si ricava che il valore del raggio dello stent è di circa 25 um .

A questo punto occorre verificare che il moto all'interno dello stent sia laminare, calcolando il numero di Reynolds secondo la formula:

$$Re = \frac{\rho v L}{\mu}$$

dove ρ è la densità dell'umor acqueo ed è circa 1000 Kg/m^3 .

v è la velocità del fluido all'interno dello stent e si può esplicitare tramite la definizione di velocità media all'interno di un condotto di sezione trasversale A :

$$v = \frac{Q}{A} = \frac{Q}{\pi r^2}$$

Per assicurarci che il moto sia laminare anche per velocità dell'umor acqueo alte utilizziamo la portata $Q = 2,5 \text{ uL/min} = 4,166 * 10^{-11} \text{ m}^3/\text{s}$.

Andando a sostituire i valori si ottiene un numero di Reynolds pari a $Re = 143$.
Essendo $143 \ll 2000$ il moto all'interno dello stent è indubbiamente laminare.
Perciò è corretto progettare uno stent di tali dimensioni.

CONCLUSIONI

Questo elaborato sulla malattia oculare del glaucoma ha confermato l'importanza della diagnosi e della prevenzione. È utile ricordare che spesso, il valore elevato della pressione intraoculare, non è una prova certa della presenza di glaucoma, e al contrario, un valore "normale" non permette di escluderlo a priori. Nonostante ciò, ad oggi il controllo della pressione oculare è il più affidabile e il più adottato in ambito clinico.

In questo documento sono stati presentati anche i principali approcci adottati per la cura, o meglio il rallentamento, di questa malattia. Nella maggioranza dei casi è sufficiente la somministrazione giornaliera di un collirio. Per i casi più gravi occorre ricorrere alla terapia laser o addirittura all'intervento chirurgico. L'intento di questo lavoro è non solo quello di descrivere queste tecniche e i casi in cui applicarle, ma anche far comprendere al lettore il fatto che questi interventi, oltre a essere nella maggior parte dei casi indolori e completamente sicuri, sono necessari per un riequilibrio delle funzioni oculari.

Purtroppo ad oggi è presente ancora della disinformazione su questo tema e alcuni pazienti scelgono di ritardare il più possibile l'operazione. Sfortunatamente i danni alla vista, una volta che si sono verificati, non si possono correggere o recuperare. Lo scopo di questi interventi non è "ridare" la vista, ma evitare che la situazione peggiori ancora di più fino alla sua perdita totale.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Moioli A., Sganzerla E. C. Studio della fluidodinamica e del trasporto di farmaco all'interno della camera posteriore dell'occhio sottoposta a movimenti saccadici, 2016
- [2] Kels B. D., Grzybowski A., Grant-Kels J. M., Human ocular anatomy, 2015
- [3] Kolb H.. Gross Anatomy of the Eye, 2011
- [4] Mishra D., Gade S., Glover K., Sheshala R., Vitreous Humor: Composition, Characteristics and Implication on Intravitreal Drug Delivery, 2022
- [5] Dvoriashyna M., Foss A. J. E., Gaffney E. A., Repetto R., A Mathematical Model of Aqueous Humor Production and Composition, 2022
- [6] Quigley H. A., Glaucoma, 2011
- [7] Distelhorst J. S., Hughes G. M., Open-Angle Glaucoma, 2003
- [8] Sun X., Dai Y., Chen Y., Yu D., Cringle S. J., Chen J., Kong X., Wang X., Jiang C., Primary angle closure glaucoma: What we know and what we don't know, 2016
- [9] Lanfernini A., Moscariello A., Pressione oculare e glaucoma, 2023
- [10] Geevarghese A., Wollstein G., Ishikawa H., Schuman J. S., Optical Coherence Tomography and Glaucoma, 2021
- [11] Wang W., Qian X., Song H., Zhang M., Liu Z., Fluid and structure coupling analysis of the interaction between aqueous humor and iris, 2016
- [12] Fariello G., Progettazione di un Dispositivo Impiantabile per il Trattamento del Glaucoma in Pazienti Refrattari al Trattamento Chirurgico, 2019
- [13] Sihota R., Angmo D., Ramaswamy D., Dada T., Simplifying "target" intraocular pressure for different stages of primary open-angle glaucoma and primary angle-closure glaucoma, 2018
- [14] Da Silva F., Lira M., Intraocular pressure measurement: A review, 2022
- [15] noviellointermed.com
- [16] Okafor K. C., Brandt J. D., Measuring intraocular pressure, 2015
- [17] polyoftalmica.it
- [18] Roszkowska A., De Grazia L., Cirone M., Ferreri G., Confronto tra tonometro di Pascal e il tonometro di Goldmann

- [19] medi-vision.it
- [20] optomedica.com
- [21] centrooculisticovittorioveneto.it
- [22] sensimed.ch
- [23] Sandner D., Bohm A., Kostov S., Pillunat L., Measurement of the intraocular pressure with the “transpalpebral tonometer” TGDc-01 in comparison with applanation tonometry, 2004
- [24] Hedengran A., Kolko M., The molecular aspect of anti-glaucomatous eye drops – are we harming our patients?, 2023
- [25] D’Angiò S., Presbiopia e metodologie correttive, 2022
- [26] Lanzl I. M., Poimenidou M., Speth G.L., Possibilità e limiti della terapia farmacologica per il glaucoma, 2016
- [27] Balfour J. A., Wilde M. I., Dorzolamide: A Review of its Pharmacology and Therapeutic Potential in the Management of Glaucoma and Ocular Hypertension, 2012
- [28] mednemo.it
- [29] Kumar H., Mansoori T., Warjri G. B., Somarajan B., Bandil S., Gupta V., Lasers in Glaucoma, 2018
- [30] microchirurgiaoculare.com
- [31] studiodazeglio.it
- [32] stefanoferrandi.it
- [33] centroitalianoglaucoma.it
- [34] Bordato A., Cavalleri M., Di Biase C., Grazioli Moretti A., La chirurgia mini-invasiva nel trattamento del glaucoma (MIGS), 2020
- [35] provisaomacapa.com.br
- [36] scirp.org
- [37] vision-and-eye-health.com
- [38] Sheybani A., Reitsamer H., Ahmed I., Fluid Dynamics of a Novel Micro-Fistula Implant for the Surgical Treatment of Glaucoma, 2015

