



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Fisica e Astronomia

Corso di Laurea Triennale in

Ottica e Optometria

Tesi di Laurea

Stabilità del film lacrimale

Influenza dell'uso di diversi tipi di lenti a contatto sul

Non-Invasive Break-Up Time (NIBUT)

Relatore:

Prof. Anto Rossetti

Correlatori:

Prof. Luca Stanco

Prof. Renzo Colombo

Laureanda:

Francesca Marangon

n° matricola 1095748

Anno Accademico 2016 / 2017

INDICE

La stabilità del film lacrimale

Abstract	1
Sigle	2
Introduzione	3
Capitolo 1: CONCETTI INTRODUTTIVI	
Il film lacrimale	5
La stabilità del film lacrimale	8
L'interazione tra il film lacrimale e la lente a contatto	10
Il <i>Non-Invasive Break-Up Time</i> mediante videocheratoscopia	14
Le lenti a contatto utilizzate	17
Capitolo 2: METODO	
Lo strumento	21
Il campione	23
Lo studio.....	24
Capitolo 3: RISULTATI.....	27
Capitolo 4: DISCUSSIONE	32
APPENDICI	36
BIBLIOGRAFIA	42
SITOGRAFIA	47

Stabilità del film lacrimale

Influenza dell'uso di diversi tipi di lenti a contatto sul

Non-Invasive Break-Up Time (NIBUT)

Abstract

Obiettivo: confrontare i tempi di rottura del film lacrimale naturale con quelli misurati in seguito all'applicazione di tre tipologie di lenti a contatto morbide, caratterizzate da differenti materiali, tramite il NIBUT. Tale test è stato eseguito con il Sirius di CSO in condizioni costanti di temperatura e umidità dell'ambiente.

Metodo: sono stati esaminati 20 soggetti di età compresa tra i 21 e i 25 anni non portatori di lenti a contatto e non sintomatici in base al punteggio OSDI[®]. Sono state effettuate 10 misurazioni in condizioni naturali e 10 con ognuna delle tre lenti, per un totale di 40 misurazioni a soggetto. Dopo l'applicazione e dopo la rimozione della lente è stato atteso un tempo di 10 minuti per garantire un minimo di *wash-out* e di adattamento per il soggetto.

Risultati: i dati medi raccolti evidenziano una diminuzione del NIBUT con la lente *in situ*. Da un tempo di rottura di $12,8 \pm 0,8$ s nella condizione naturale è stato misurato un tempo medio di $6,6 \pm 0,8$ con la MyDay[®] in *Stenfilcon A*, di $6,6 \pm 0,8$ con l'Acuvue[®] Moist[®] in *Etafilcon A* e $8,7 \pm 1,0$ con la Proclear[®] in *Omafilcon A*. Se si considerano i singoli soggetti, in alcuni casi il NIBUT sembra migliorare o rimanere stabile.

Conclusioni: la tendenza principale evidenzia che maggiore è il tempo di rottura del film lacrimale in condizioni naturali, più sarà destabilizzato dall'applicazione della lac. Tuttavia vi sono casi in cui il film mostra di resistere alla perturbazione e mantiene un buon NIBUT. Risulta evidente che ogni soggetto può dare risposte diverse e che la lente a contatto destabilizza il film lacrimale in modo individuale, anche nel porto a breve termine. È importante ribadire, perciò, il concetto di controllo individuale del portatore da parte dei professionisti.

Keywords: NIBUT, videocheratoscopia, *Non-Invasive Break-Up Time*

SIGLE

BUT *Break-Up Time*

Dk indice di permeabilità all'ossigeno

Dk/t Indice di trasmissibilità all'ossigeno

FDA *United States Food and Drug Administration*

GM-CSF *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*

HEMA 2-idrossietilmetacrilato

IgA Immunoglobuline A

IL-1 β Interleuchina-1 beta

IL-6 Interleuchina 6

IL-8 Interleuchina 8

LAC lente a contatto

LTB4 Leucotrieni 4B

MMA Acido metil-metacrilato

NIAvg-BUT *Non-Invasive Average Break-Up Time*

NIBUT *Non-Invasive Break-Up Time*

NIF-BUT *Non-Invasive First Break-Up Time*

OSDI[®] *Ocular Surface Disease Index*[®]

PC Fosforilcolina, 2-metacriloilossietil

SiHy *Silicone hydrogel*

TTT Tear Thinning Time

INTRODUZIONE

In un occhio sano il film lacrimale e i suoi componenti lavorano assieme per lubrificare, ossigenare, nutrire, idratare e proteggere la superficie oculare. La presenza di un corpo estraneo, come può essere considerata una lente a contatto, in un sistema così delicato e complesso può indurre delle alterazioni al film o alla lente che possono portare a una situazione di discomfort per il soggetto. La tollerabilità di una lente a contatto, infatti, è determinata proprio dal film lacrimale del portatore e dall'interazione di quest'ultimo con la lente a contatto; non è detto, quindi, che se il film risulta stabile, del giusto spessore e con un'adeguata concentrazione osmotica di elettroliti e proteine, esso sia un ambiente confortevole per una lac. Una ridotta tollerabilità o un rifiuto per la lente possono essere dovuti, infatti, non solo a variazioni del film lacrimale indotte, ad esempio, dall'età, da alcune patologie o dall'assunzione di farmaci, ma anche da una lente a contatto non adatta a quello specifico film lacrimale.

Lo scopo alla base di questo studio è evidenziare che l'idea diffusa, secondo cui la lente a contatto peggiora il film lacrimale, è riduttiva. Ogni singolo portatore può mostrare risposte diverse e l'applicazione, per questo, deve essere valutata caso per caso, perché la lente a contatto influenza il film lacrimale in modo individuale.

In questo elaborato saranno confrontati i tempi di rottura del film lacrimale naturale con quelli misurati in seguito all'applicazione di tre differenti lenti a contatto morbide, caratterizzate da differenti materiali: l'*Omafilcon A*, l'*Etafilcon A* e lo *Stenfilcon A*. L'applicazione è di breve durata, quindi durante l'analisi dei dati e l'elaborazione dei risultati non sono stati presi in considerazione i processi di deposizione sulla lente a contatto.

La valutazione della stabilità del film lacrimale richiede idealmente una metodologia non invasiva, che analizzi in modo oggettivo i cambiamenti del film lacrimale in un intervallo di tempo, anziché essere la semplice misurazione di una condizione statica, al fine di avere una migliore comprensione delle dinamiche naturali del film lacrimale e per ottenere, infine, dei risultati più attendibili. Per

questo motivo per la raccolta dei tempi di rottura del film lacrimale, ai fini della ricerca, è stato utilizzato il test del *Non-Invasive Break-Up Time* valutato con il Sirius di CSO.

La tesi è articolata in quattro capitoli: nel primo capitolo sono trattati i concetti introduttivi all'argomento della tesi, come il film lacrimale, l'interazione tra il film lacrimale e la lente e il test del *Non-Invasive Break-Up Time*; il secondo capitolo include il metodo secondo cui è stata svolta la ricerca; nel terzo capitolo compaiono i dati raccolti e l'analisi di questi ultimi. Infine, l'ultimo capitolo riguarda la discussione dei risultati che sono stati raggiunti grazie a questo studio.

Capitolo 1: CONCETTI INTRODUTTIVI

1.1 Il film lacrimale

Il nostro occhio è un sistema in equilibrio dinamico, protetto da una barriera molto importante: il film lacrimale, uno strato fluido e sottile che ricopre la superficie esterna del bulbo oculare. In base alla sede, può essere diviso in quattro parti: a) film dei menischi lacrimali, b) film della congiuntiva palpebrale, c) film della congiuntiva bulbare, d) film precorneale, che ricopre la congiuntiva e la cornea esposte. Il film che ricopre la congiuntiva palpebrale, quella limbare ed i menischi viene chiamato film lacrimale precorneale^[1].

Secondo recenti studi, il film lacrimale presenta uno spessore estremamente sottile, che varia da 2 a $5,5\mu\text{m}$ sulla regione corneale, un volume normale di circa $8 \pm 3\mu\text{l}$ ed un pH che varia da 6,8 a 8,2, con valori individuali compresi tra 5,2 e 8,6^[2].

Il film lacrimale ricopre un ruolo di vitale importanza per l'occhio e la sua funzionalità. Esso, infatti, ha funzione:

- ottica, poiché fornisce una superficie rifrattiva liscia e regolare (come già evidenziato negli anni 1950 da Vasco Ronchi);
- trofica, in quanto è una fonte di nutrizione e di equilibrio metabolico trasportando ossigeno atmosferico e ioni^[3];
- di difesa-batteriostatica grazie alle proteine antibatteriche;
- lubrificante tra palpebre e superficie oculare;
- di rimozione-pulizia, poiché defluendo allontana i corpi estranei.
- sostiene la parziale disidratazione corneale^[1] e provvede a fornire un ambiente umido necessario per la salute dei sistemi cellulari oculari. Senza un continuo rinnovamento di tutte le componenti, la superficie corneale diventerebbe una struttura cheratinizzata e perderebbe la sua funzione visiva^[3].

Tradizionalmente, il film lacrimale viene descritto tramite il modello a tre strati proposto da Wolff^[4]:

- Strato mucoso: è lo strato più interno ma si estende fino a 500nm all'interno del film lacrimale^[2]. È ricco di glicoproteine, una sostanza ad alto peso molecolare formata da proteine e carboidrati che si distendono sui microvilli e le micropliche dell'epitelio corneale; questa adesione è permessa dal glicocalice, un mucopolisaccaride complesso a struttura filamentosa^[5]. La secrezione mucosa viene prodotta dalle cellule caliciformi della congiuntiva (anche dette cellule goblet), da altre cellule presenti sulla congiuntiva e nelle ghiandole lacrimali e dalle cripte di Henle presenti nei fornic. Le mucine hanno funzione di lubrificazione durante l'ammiccamento e i movimenti oculari, funzione di protezione, grazie alla struttura reticolare che cattura e rimuove i corpi estranei e patogeni. Inoltre, partecipano alla funzione di idratazione, in quanto permettono l'adesione dello strato acquoso^[1], abbassando la presunta idrofobicità delle cellule epiteliali^[2], consentendo una diffusione uniforme del film e quindi la sua stabilizzazione^[1].
- Strato acquoso: è la porzione più spessa e costituisce il 98% dello spessore lacrimale (circa 8 μ m, ma con i dati più recenti sarà probabilmente inferiore). Viene prodotto principalmente dalla ghiandola lacrimale principale^[2], e in parte anche da quelle accessorie di Krause e Wolfring^[1]. Questa porzione risulta indispensabile per la respirazione corneale in quanto nutre le strutture veicolando l'ossigeno disciolto al suo interno e idrata la cornea; favorisce il lavaggio dalle cellule morte e dalle scorie metaboliche; separa fisicamente la congiuntiva palpebrale dalla superficie bulbare, lubrificando e riducendo l'attrito^[5].
- Strato lipidico: è lo strato più esterno, ha uno spessore riportato da 15 a 157nm, con una media di 42nm^[6], variabile a seconda della fase dell'ammiccamento e del punto preso in esame. I dati evidenziano una struttura viscoelastica chiamata "duplex", caratterizzata da uno strato monomolecolare di lipidi polari idrofili nell'interfaccia muco-acquosa e da una sospensione lipofila generalmente non strutturata all'interfaccia

lipidica^[1,2]. Il secreto è derivato prevalentemente dalle ghiandole di Meibomio, ma anche dalle ghiandole di Zeiss e Moll, ed è composto da circa il 95% di lipidi non polari e dal restante 5% di lipidi anfipatici^[7]; in particolare include esteri del colesterolo, colesterolo libero, acidi grassi^[2], fosfolipidi e olii neutri^[1]. Lo strato lipidico forma una barriera idrofoba per impedire la fuoriuscita del film lacrimale, mantiene l'idratazione della superficie oculare anche durante il sonno e riduce la tensione superficiale del film ($43,6 \pm 2,7 \text{ mN/m}$ ^[8]). Esso svolge un ruolo importante nella stabilizzazione del film lacrimale e si pensa svolga un ruolo chiave nel ritardare l'evaporazione della lacrima^[2].

Disciolte nella fase acquosa sono presenti, oltre all'O₂, numerosi componenti e sostanze nutritive, quali metaboliti (aminoacidi, urea, glucosio, lattato), elettroliti (sodio, potassio, calcio, magnesio, cloro, fosfato, bicarbonato) ma anche peptidi antimicrobici, proteine e immunoglobuline solubili che proteggono la superficie oculare. La concentrazione degli elettroliti presenti nella fase acquosa determina l'osmolarità del film, i cui valori medi vanno da 270 a 315 mOsm/L, con una media complessiva di 300 mOsm/L^[2]. D'altra parte, durante la rottura del film, l'osmolarità, può raggiungere localmente picchi di 1900 mOsm/L (stima).

Per quanto riguarda le proteine presenti nel film lacrimale, invece, queste sono per la maggior parte costituite, cioè prodotte dalle ghiandole, mentre alcune sono derivate dal plasma, la cui presenza dipende dall'integrità della barriera ematica^[3]. Le quattro principali proteine nelle lacrime sono il lisozima (36%), la lipocalina (17%), le IgA (7%) e la lattoferrina (21%)^[9], ma ne sono state identificate più di 1500^[10] e più di 200 peptidi originati da molte di quelle proteine^[11]. Esse svolgono funzione stabilizzante, antibatterica, enzimatica e di inibizione enzimatica^[1].

Nonostante il modello a tre strati rimanga il più citato e approfondito, numerosi studi hanno evidenziato la complessità alla base della struttura del film lacrimale, il quale si comporta come un'unica unità funzionale dinamica^[12]. Il modello a tre strati è quindi un modello eccessivamente semplificato^[13]. Tuttavia negli ultimi studi si è preferito considerare il film come una struttura a due strati,

caratterizzata da uno strato di gel muco-acquoso sottostante, che costituisce la quasi totalità del film (approssimativamente 2-6 μ m), in parte integrato con uno strato lipidico^[14]. Ci sono prove che nel film lacrimale le mucine hanno un gradiente di concentrazione decrescente dall'epitelio verso lo strato acquoso^[15].

1.2 La stabilità del film lacrimale

Un film lacrimale stabile è un segno distintivo della salute oculare ed è proprio per questo che l'argomento è stato approfondito da diversi autori, al fine di comprendere i fattori che vi concorrono e ciò che invece può alterare il suo equilibrio^[16].

Per molto tempo si è creduto che la stabilità del film dipendesse prevalentemente dallo strato lipidico. Molti autori, infatti, hanno correlato il tasso di evaporazione del film lacrimale alla qualità dello stesso, attraverso il presupposto che ad un aumento del suo spessore corrisponda l'aumento della sua stabilità e la riduzione della sua evaporazione^[17]. Uno studio approfondito, riporta che in presenza di uno strato lipidico incompleto, il tasso di evaporazione è notevolmente superiore (aumenta di quattro volte^[16]) e che, in media, un maggiore spessore è generalmente correlato ad un film più stabile. Dalla ricerca emerge, però, che strati lipidici con uno spessore di 80-90nm hanno dato una media di NIBUT di circa 55 secondi, ma che uno strato lipidico più spesso o più sottile di questo sono caratterizzati, in media, da tempi di rottura più brevi^[18]. Sono stati successivamente confrontati direttamente lo spessore dello strato lipidico con i valori di BUT fluoresceinico, riscontrando che i punti di rottura non erano sempre aree sottili dello strato lipidico e che quest'ultimo è, perciò, una scarsa barriera all'evaporazione^[19]. Tuttavia, in presenza di uno strato lipidico stabile e intatto, indipendentemente dallo spessore del lipidico, l'evaporazione della lacrima è ritardata^[16].

La stabilità del film lacrimale non è, quindi, legata solamente allo strato lipidico ma anche a tutti i componenti presenti al suo interno. Studi recenti suggeriscono che le proteine hanno un ruolo fondamentale nell'abbassare la tensione superficiale delle lacrime e quindi nel mantenimento della stabilità del film

lacrimale. Inoltre, anche le mucine svolgono l'importante ruolo di agenti umettanti^[17]. In più, i polimeri di mucina e i composti in sospensione nel film formano una densa "rete transiente" attraverso interazioni chimiche deboli non covalenti, che aumentano la viscosità e le proprietà di idratazione, rallentando l'evaporazione soprattutto nel momento in cui la rottura è già avvenuta^[2].

Il fattore più importante, quindi, per la rapida diffusione del film lacrimale e per la sua stabilità è l'interazione tra mucina congiuntivale, fase acquosa e lipidi polari^[20].

Gli studi matematici hanno preso in considerazione una serie di forze e fattori che giocano un ruolo importante nel mantenimento della stabilità del film lacrimale: tensione superficiale, effetto Marangoni, evaporazione, bagnabilità della superficie corneale attraverso le forze di Van Der Waals, movimento delle palpebre, trasferimento di calore dall'occhio al film, forma dell'apertura dell'occhio^[21]; questi effetti possono contribuire in tutte le regioni dell'occhio e in momenti diversi. Secondo Holly, per avere stabilità lacrimale è necessaria una bassa tensione superficiale sia al livello dell'interfaccia con l'aria sia nell'interfaccia epitelio corneale-film, ottenuta grazie alla presenza di proteine e lipidi all'interno di esso^[22,23]. A questo proposito è stato dimostrato che soggetti affetti da occhio secco presentano una tensione superficiale media superiore ($49,6 \pm 2,2 \text{ mN/m}$ contro $43,6 \pm 2,7 \text{ mN/m}$) e questo si riflette in un NIBUT inferiore ($< 20 \text{ s}$, contro il 53% dei normali $> 30 \text{ s}$)^[24].

Osservazioni cliniche mostrano tuttavia che anche i film lacimali più stabili sono soggetti a rotture in tempi inferiori al minuto, formando progressivamente i cosiddetti *dry spot*^[20]. Holly ha elaborato un modello generalmente noto per descrivere il fenomeno della rottura del film lacrimale e la formazione delle macchie secche in relazione alla tensione superficiale. Questi, non sarebbero causati dall'evaporazione dello strato acquoso, poiché in condizioni normali l'intero processo richiederebbe circa 10 minuti; il modello prevede, invece, che le rotture si verifichino in seguito alla migrazione dei lipidi polari dallo strato lipidico alla superficie epiteliale dovuta a differenze locali di pressione superficiale nello stesso strato. Questo gioco di forze crea una regione idrofobica

in cui ha luogo il *dewetting*^[22,23]. Contrariamente a quanto appena enunciato, numerosi studi sperimentali più recenti hanno dimostrato che la rottura del film lacrimale si verifica principalmente come risultato dell'evaporazione o in misura minore a causa delle forze di dispersione^[2].

Vi sono, comunque, molti altri fattori che influenzano la stabilità del film lacrimale, ad esempio:

- L'età - sembra, infatti, che invecchiando la stabilità del film lacrimale diminuisca e si pensa che le cause siano correlate alla perdita dell'efficacia delle palpebre durante gli ammiccamenti^[17] e all'indebolimento delle interazioni lipidiche che riducono la capacità di opporsi all'evaporazione^[25];
- Etnia e "razza" - studi su soggetti di diverse provenienze mostrano differenti NIBUT;
- Gli interventi di chirurgia oculare - influenzano la superficie oculare e le dinamiche del film a causa delle irregolarità dell'epitelio corneale provocate dall'intervento;
- Gli stimoli e le condizioni ambientali - come la temperatura, l'umidità, l'aria condizionata, l'inquinamento atmosferico, il fumo e persino le correnti d'aria;
- L'utilizzo di lenti a contatto - può influire, in misura maggiore o minore, in particolare sullo strato lipidico^[17].

1.3 L'interazione tra il film lacrimale e la lente a contatto

La lente a contatto, una volta applicata, non si trova "sul", ma "nel" film lacrimale^[26], più precisamente si posiziona nella fase acquosa e lo divide in due parti: uno strato esterno pre-lente e uno strato interno post-lente, tra la lente e la cornea^[2]. Il primo, misurato tramite

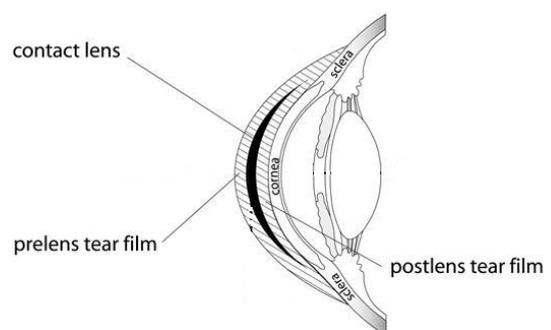


Figura 1. Tratta dal sito web: <http://iovs.arvojournals.org/> **Figura 1.** Lente a contatto nel film lacrimale

interferometria, risulta di circa $2\mu\text{m}$ ^[27], mentre lo spessore del film post-lente va da 1 a $3\mu\text{m}$ circa^[28]. Quest'ultimo può variare a seconda del design e del materiale della lac^[29], ha un ruolo importante nelle interazioni con la superficie oculare e può influenzare il movimento delle lenti e il comfort oculare^[28]. Pertanto, il film lacrimale pre-lente, a contatto con l'aria, è di circa metà spessore del film in assenza di Lac.

L'interazione tra il film lacrimale e la lente a contatto non è un processo statico, ma dinamico in cui si mettono in gioco differenti forze e si verificano cambiamenti nel del film stesso. È prevedibile, quindi, che la presenza fisica della lente possa provocare una certa risposta, in quanto viene accompagnata da effetti meccanici e da attriti sulla palpebra e sulle strutture corneali e congiuntivali; si verificano, infatti, interazioni tra la superficie anteriore della lente a contatto e la palpebra superiore. Non ne consegue una semplice compressione ma si vengono a formare forze di scorrimento, e ciò permette il movimento della lente sulla superficie corneale^[30]. Questi processi sono influenzati da numerosi fattori, quali le caratteristiche individuali della lacrima o la composizione e le proprietà del materiale, come la carica elettrica superficiale (ionicità), il contenuto di acqua, il modulo, le proprietà di superficie^[3], ma anche dal diametro, dal movimento della lente^[31] e dai fenomeni legati alle forze di capillarità.

Gli effetti che risultano dall'utilizzo delle lenti sono sia di tipo biofisico che di tipo biochimico e possono influenzare la funzionalità del film e di conseguenza anche la tolleranza alle lac stesse^[2]. I cambiamenti biofisici sono direttamente osservabili usando metodi clinici, mentre gli altri richiedono generalmente tecniche di laboratorio dirette più o meno complesse^[3].

I risultati dell'interazione lac-film lacrimale, possono essere analizzati anche da un altro punto di vista: in primo luogo la lente può deteriorare la lacrima, assorbendone alcune sostanze o riducendo i livelli di alcune componenti specifiche; in secondo luogo, la lente è in grado di aumentare il volume del film, andando a stimolare la generazione biochimica di nuovi componenti o aumentando il livello di quelli esistenti^[3]. I due processi sembrano essere

prodotti distintamente dall'interazione dell'ambiente oculare con la superficie anteriore o con quella posteriore della lente a contatto. In effetti, il movimento della palpebra superiore sulla superficie anteriore provoca una stimolazione fricto-meccanica, che potrebbe stimolare risposte biochimiche capaci di generare l'*upregulation* di particolari componenti o l'attivazione di ulteriori risposte al trauma fisico, anche se modesto^[30]. Per quanto riguarda la superficie posteriore, questa ha un'interazione meno dinamica con i tessuti e ne risulta una differente risposta, caratterizzata da un potenziale assorbimento dei componenti biochimici specifici, ipotesi supportata da studi riguardanti i livelli di proteine diversi sulle due superfici^[32].

È comunque importante ricordare che la lente va ad alterare il delicato equilibrio su cui si basa l'intero sistema oculare, quindi, oltre al film stesso può andare ad intaccare anche le ghiandole e i tessuti, o più in generale il sistema di secrezione^[3]. Ad esempio, la lac può influire anche sulla completezza e la frequenza dell'ammiccamento, che, secondo alcuni studi, aumenta da 15,5 a più di 20,3 ammiccamenti/minuto al fine di compensare l'instabilità del film^[33].

Nel momento in cui la lente a contatto viene inserita nell'ambiente oculare si verificano, quindi, diversi cambiamenti nelle differenti componenti del film lacrimale.

Per quanto riguarda la componente lipidica, lo spessore dello strato in questione in presenza di una lente a contatto morbida è stato stimato pari a circa 15nm^[34] ed esso viene sempre, in misura maggiore o minore, destabilizzato dalla presenza della lente a contatto, probabilmente a causa dell'affinità delle componenti polari dello strato lipidico con la superficie della lac^[35]. Questo porta ad avere fenomeni di deposizione lipidica derivanti da degrado ossidativo o enzimatico che sono influenzati da numerosi aspetti della lente, come ad esempio dal materiale, dallo spessore e dal tempo di permanenza della lente, oppure dalla composizione e dal tipo di lipidi presenti nel film lacrimale individuale^[3]. È stato verificato, infatti, che i profili lipidici differiscono da soggetto a soggetto e che i livelli di alcuni lipidi sono differenti tra portatori e non portatori di lenti a contatto, come tra portatori tolleranti e intolleranti alle lac^[36].

Inoltre, sono stati evidenziati anche cambiamenti nella composizione lipidica del film, ad esempio, molti studi fanno riferimento alla diminuzione dei livelli di fosfolipasi nei portatori di lenti a contatto^[28].

In merito alle proteine, esistono numerosi studi molto diversi tra di loro riguardanti il materiale della lente o le proteine estratte e analizzate e ciò inibisce la riproducibilità e la correlazione dei risultati ottenuti. C'è da dire, comunque, che generalmente, come per i lipidi, l'interazione tra lac e proteine ha come esito la denaturazione delle ultime; questo processo si verifica in caso di un'alterazione o di un dispiegamento della conformazione nativa di una proteina che ne causa la perdita della funzione biologica o delle proprietà originali. Questo succede, in particolare, quando le proteine derivate dal plasma, come l'albumina, non si trovano nel loro ambiente naturale^[3]. L'utilizzo delle lenti, inoltre, sembra influenzare i livelli delle citochine e dei chemioattrattori (IL-1 β , IL-6, IL-8, GM-CSF e LTB4), ma a causa dei livelli estremamente bassi gli effetti sono difficili da valutare^[37]. Anche i livelli di albumina diminuiscono rapidamente, ma solo dopo la rimozione della lente^[38].

Per quanto riguarda i cambiamenti indotti dall'utilizzo delle lenti a contatto sulle mucine del film lacrimale, esistono molte incertezze al riguardo e gli studi clinici, a questo proposito, risultano spesso contrastanti e non conclusivi. Alcuni, infatti, hanno riscontrato un aumento della secrezione di muco dalle cellule epiteliali della congiuntiva tarsale ma, al contrario, altri studi segnalano una diminuzione della mucina nei campioni di lacrima dei portatori di lenti a contatto^[3,39]. Anche in questo caso, comunque, i livelli di mucina erano diversi tra i soggetti portatori di lenti a contatto asintomatici e sintomatici^[40].

L'idea più diffusa rimane che la mucina copra molto rapidamente la superficie anteriore di una lente a contatto nel momento in cui viene applicata^[41] e che l'utilizzo delle lac provochi danni al livello del glicocalice della superficie oculare^[28]. Questo avviene probabilmente a causa di un turnover lacrimale più lento (30 minuti con lenti morbide) e, di conseguenza, di una diminuzione della qualità della mucina superficiale, oppure per mezzo dell'attrito indotto dalla lente a contatto e dell'infiammazione che ne risulta^[42,43]. In più, grazie

all'interazione meccanica con la superficie epiteliale durante l'ammiccamento, viene favorita la formazione delle cosiddette palline di mucina^[44] che, in realtà, potrebbero avere funzione adattiva e formare uno strato mucinico più viscoso e protettivo^[3].

In senso più generale, la presenza della lente a contatto nel film lacrimale provoca, in seguito ad un iniziale ispessimento dello strato acquoso, l'aumento dell'evaporazione del film lacrimale^[3,28] che porta ad una maggiore osmolarità, all'assottigliamento del film e ad una diminuzione del volume. Inoltre, durante il porto, si creano differenze nella concentrazione di elettroliti tra il film pre e post lente. La perdita di lacrima può, infatti, influenzare i livelli di calcio e di magnesio nel film post-lente, mentre i fattori connessi al materiale delle lenti, come la permeabilità agli ioni, possono portare a variazioni ioni-specifiche nelle concentrazioni di elettroliti, soprattutto sulla superficie corneale^[3]. Il film, inoltre, è risultato essere più acido nei portatori di lac, diminuendo tra 0.27 e 0.53 unità di pH in quanto quest'ultima impedisce l'eliminazione di CO₂ dall'occhio^[28].

È possibile che anche le soluzioni multipurpose utilizzate per la pulizia delle lenti a contatto, in particolare i tensioattivi aggiunti per migliorare l'efficienza e la bagnabilità delle lenti e per massimizzare il comfort, possono influenzare le proteine del film e contribuire alla rottura dell'integrità del glicocalice, destabilizzando ulteriormente il film lacrimale^[45].

1.4 Il *Non-Invasive Break-Up Time* mediante videocheratoscopia

Nell'ambito dell'ottica e dell'oftalmologia, la stabilità del film lacrimale può essere valutata con una serie di tecniche che possono essere invasive o non invasive. Ad oggi, uno dei metodi più utilizzati è il *Break-up Time* (BUT), eseguito con il biomicroscopio della lampada a fessura e con l'ausilio della fluoresceina^[46,47,48]. Tuttavia, la valutazione soggettiva e l'inevitabile influenza di molti fattori, quali la dose e il tipo di fluorescenza instillata^[49,50], l'intervallo tra l'instillazione del colorante e l'inizio del test, le tecniche di illuminazione^[51] e l'esperienza dell'esaminatore, possono influenzare l'esito, limitando l'oggettività

della valutazione della stabilità del film lacrimale^[46,47]. Inoltre, nonostante il suo uso diffuso, è riconosciuto che le misurazioni del BUT hanno scarsa riproducibilità^[52]. Pertanto, in questi anni si è cercato di sviluppare un nuovo sistema di analisi più oggettivo, accurato e riproducibile, ma soprattutto non invasivo, cioè un *Non-Invasive Break-Up Time* (NIBUT)^[46].

Risulta importante definire precisamente ciò che significa non invasivo. Queste tecniche dovrebbero essere, appunto, non invasive, ossia non dovrebbero comportare l'instillazione di sostanze, come la fluoresceina, l'ammiccamento dovrebbe essere naturale, non forzato o soppresso e non dovrebbe esserci alcun contatto tra lo strumento di misura e l'occhio o le palpebre. Inoltre, è importante che la metodologia non alteri l'ambiente oculare, ad esempio aumentandone la temperatura tramite i sistemi di illuminazione^[53]. Generalmente, le tecniche non invasive coinvolgono l'osservazione di un'immagine luminosa riflessa dalla superficie del film lacrimale: la regolarità di quest'ultima indica un film integro e stabile^[17].

Gli esami non invasivi hanno il grande vantaggio di non influire significativamente sul film e sulla lacrimazione riflessa, che possono influenzare i risultati ed è per questo che certe tecniche sono in grado di rappresentare in modo più "vero" lo stato della superficie oculare^[47]. Un altro vantaggio è che possono essere esaminati anche gli eventi che precedono la rottura, ossia il *Tear Thinning Time* (TTT), che indica il tempo in cui si presentano le prime distorsioni dell'immagine riflessa; generalmente i valori del TTT sono più brevi di quelli del BUT (18s contro 22.7s)^[54].

Una delle nuove tecniche non invasive per la valutazione della stabilità del film lacrimale e del NIBUT prevede l'utilizzo del videocheratoscopio o tomografo digitale. Durante la misurazione, il film precorneale viene utilizzato come

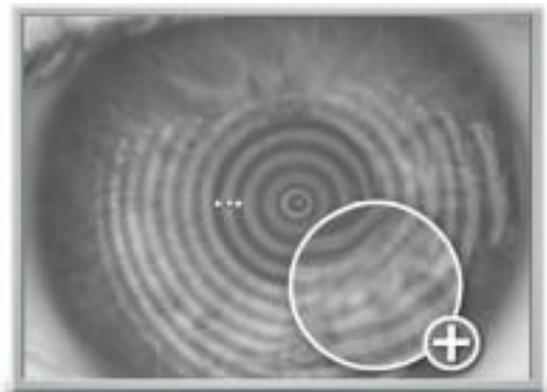


Figura 2. Distorsione del disco di Placido riflesso

Figura 2. Tratta dal sito web: <http://www.ommalite.gr/en/products/p-149/corneal-topography/corneal-topography/corneal-topography-oculus-keratograph-5m>

specchio convesso per visualizzare l'immagine riflessa degli anelli del disco di Placido^[48]. La tecnica prevede l'analisi di una serie di immagini o di una registrazione video grazie alle quali viene misurato il tempo in secondi che intercorre tra l'ultimo ammiccamento completo e la prima perturbazione del riflesso del disco di Placido, che il dispositivo rileva automaticamente^[47,48]. La videocheratoscopia ha il vantaggio di analizzare un'ampia area corneale e, a differenza del BUT che individua solo le alterazioni più evidenti, questa tecnica rileva anche i micro cambiamenti del film lacrimale^[55]. Tuttavia, come nella topografia, è necessario prestare attenzione alle condizioni non ottimali che possono essere presenti durante la registrazione, come, ad esempio, le interferenze dovute alle ombre delle ciglia o del naso^[56].

Tra i diversi studi sulla valutazione del NIBUT con un videocheratoscopio i risultati non sono sempre coerenti tra di loro, ma queste differenze possono essere spiegate, in parte, dai differenti strumenti utilizzati e a causa dei diversi *software*^[47,48]. Diversi studi hanno misurato NIBUT (o NIKBUT) molto diversi che oscillano da 0,36s a 29,00s, con il 63% di valutazioni inferiori a 5s e l'85% inferiori a 10s^[65].

Comunque, anche se l'intervallo di valori riportati è ampio i risultati delle ricerche mostrano una buona ripetibilità e riproducibilità delle misurazioni^[47]. La ripetibilità si riferisce alla variabilità delle misurazioni ripetute da uno stesso esaminatore, nel momento in cui tutti gli altri fattori sono assunti costanti; la riproducibilità, invece, si riferisce alla variabilità delle misurazioni ripetute quando uno o più fattori, come l'osservatore, lo strumento, la calibrazione, l'ambiente o l'ora sono variati^[57]. La sensibilità e la specificità nelle misurazioni, invece, sono risultate rispettivamente del 97.5% e del 62.5%^[17].

Con questa maggior precisione sarebbe possibile discriminare anche un occhio in condizioni naturali da un occhio con la lente a contatto applicata^[57], ma non è ancora chiaro se sia possibile differenziare in modo affidabile tra differenti lac *in situ*^[63,64]. È noto, infatti, che l'utilizzo delle lenti a contatto destabilizza in parte il film lacrimale e gli studi dimostrano una diminuzione dei valori di NIBUT^[48]: il tempo di rottura del film pre-lente può diminuire anche di 7-8s^[64] e tempi di

rottura più lunghi sono generalmente associati a lenti con un contenuto di acqua elevato^[2].

1.5 Le lenti utilizzate

Per effettuare le misurazioni del NIBUT ai fini di questo studio, sono state prese in considerazione tre tipi di lenti a contatto che differiscono per il materiale di cui sono composte e per la tecnologia con cui sono prodotte³, ossia:

- MyDay[®] di CooperVision[®] (*Stenfilcon A* con tecnologia Smart Silicone[™]);
- Proclear[®] di CooperVision[®] (*Omafilcon A* con tecnologia PC);
- Acuvue[®] Moist[®] di J&J Vision Care[®] (*Etafilcon A* con tecnologia Lacreon[®]).

Le MyDay[®] di CooperVision[®] sono state messe in commercio nel 2014 e sono costituite da *Stenfilcon A*, un materiale che appartiene al gruppo dei Silicone *Hydrogel* (V gruppo) tra le categorie della FDA; ha un contenuto d'acqua pari al 54% (53,4% misurato) se immerso in soluzione salina tampone e un Dk di 79,2⁴. Questo tipo di materiale è stabile, ha una buona resistenza meccanica ed è elastico nel suo stato idratato. Ha un indice di rifrazione di 1.4011, una trasmissione luminosa visibile del 96% e presenta caratteristiche per il blocco dei raggi UV; viene presentato con una colorazione visibile che corrisponde al *Reactive Blue #246*.

In questo tipo di lente e in generale nei materiali in *SiHy*, la permeabilità all'ossigeno risulta da una combinazione di solubilità e, in maggiore quantità, di diffusione; in particolare, la componente di idrogel della formulazione fornisce la solubilità, regola l'idratazione, l'elasticità e facilita il trasporto dei fluidi, mentre la componente di silicone acrilato fornisce la diffusione, quindi il trasporto di ossigeno alla cornea^[59]. La lente ha, infatti, buone caratteristiche di bagnabilità pur non avendo rivestimenti o trattamenti superficiali e ciò è aiutato in parte dalla quantità relativamente bassa di silicone presente al suo interno, riportata dall'azienda come il 4,4% allo stato bagnato; questo risultato viene ottenuto grazie all'impiego di una particolare struttura chimica chiamata Smart Silicone[™]

³ le note che seguono sono dedotte dai materiali informativi dei produttori

⁴ Dk: $x 10^{-11} (\text{cm}^2/\text{sec}) \times (\text{mlO}_2)/(\text{ml} \times \text{mmHg})$

che crea dei canali che permettono alla lente di fornire ossigeno alla cornea in modo molto più efficiente. Di conseguenza la lac risulta maggiormente idrofila, con un contenuto di acqua più alto, con un basso modulo idrogelico e in grado di fornire una maggiore quantità di ossigeno alla cornea; essa possiede, infatti, un Dk/t di 100^5 nel caso di una lente di potere -3.00D.

La lente a contatto MyDay[®] utilizzata per lo studio ha un diametro complessivo di 14,2 mm, una curva base di 8,33 mm e un potere di -3,00 D.

La Proclear[®] di CooperVision[®] è uno dei risultati della ricerca biomimetica, finalizzata alla produzione di materiali che da un lato abbiano una grande biocompatibilità con il film lacrimale, con i tessuti e le strutture oculari ma dall'altro anche un'elevata polarità che consenta un buon legame con l'acqua; tali sostanze sono solitamente di origine naturale e normalmente presenti nei tessuti animali.

La lente a contatto in questione è realizzata con un materiale idrogel denominato *Omafilcon A*, polimero non-ionico che presenta un contenuto di acqua superiore al 50% appartenente al gruppo II FDA. L'*Omafilcon A* è caratterizzato dalla presenza all'interno della sua matrice idrogel (2-idrossietilmetacrilato, HEMA) di una sostanza chiamata fosforilcolina (2-metacriloilossietil fosforilcolina, PC) reticolata con etilenglicol dimetacrilato^[60]. PC è una componente fondamentale della membrana cellulare del corpo umano in cui ha la principale funzione di legare l'acqua utile alla cellula per la sua replicazione; si tratta, quindi, di un materiale biocompatibile utilizzato anche in chirurgia e che può essere trovato nelle lacrime artificiali e nelle soluzioni per lenti a contatto.

Nelle lac, le molecole di fosforilcolina attraggono e legano l'acqua alla superficie, creando una sorta di scudo che garantisce un'elevata biocompatibilità con i tessuti oculari e una grande affinità con l'acqua; in aggiunta, le molecole d'acqua legate alla PC presente sulla superficie inibiscono il legame di altre molecole, riducendo così l'attrito, che minimizza la possibile irritazione all'occhio^[59].

⁵ Dk/t: $\times 10^{-9}$ (cm/sec) (mlO₂/ml x mmHg)

La PC, inoltre, aiuta la lente a resistere alla deposizione di proteine e a mantenere l'idratazione, il materiale, infatti, ha un contenuto d'acqua pari al 60% ed è in grado di mantenere il 96% di idratazione anche dopo 12 ore o più di porto. Il Dk/t è di 28^4 per un potere di -3.00D e presenta una tinta visibile fissata usando il colore additivo *Reactive Blue 4*^[59].

La lente a contatto Proclear[®] utilizzata per la ricerca ha un diametro totale di 14.2 mm, una curva base di 8.7 mm e un potere di -3,00 D, inoltre presenta un design asferico finalizzato a correggere le aberrazioni corneali teoriche (così nelle indicazioni del produttore).

Le lenti Acuvue[®] Moist[®] utilizzate in questo studio sono stampate a fusione con il materiale *Etafilcon A*, che è un copolimero di 2-idrossietil metacrilato (HEMA) e acido metacrilico (MMA)^[60], materiale sviluppato durante gli anni '70 dalla Johnson&Johnson che appartiene al IV gruppo FDA in quanto presenta un contenuto idrico maggiore del 50% ed è ionico. Alla fine degli anni '80 questo materiale viene impiegato per la prima volta per produrre lenti di basso spessore da utilizzare in un programma di sostituzione rapida innovativo. Gli spessori ridotti comportano un aumento del Dk/t che, nel caso di una lente del potere di -3,00 D, arriva a 33,3 (lo spessore centrale per una -3,00 D è di 0.084 mm).

Le Acuvue[®] Moist[®] sono realizzate con una tecnologia chiamata Lacreon[®] che utilizza un processo attraverso il quale viene incorporato e fissato in modo permanente nel materiale un componente umettante, il polivinilpirrolidone (PVP), sostanza simile alle lacrime naturali che aiuta a migliorare la bagnabilità e il comfort^[61]. L'agente umettante continua ad essere presente a livelli massimi anche a fine giornata. Secondo alcuni studi che prevedevano la stimolazione della lente per 15 ore consecutive, l'agente umettante risulta rimanere all'interno della matrice del materiale e non viene rilasciato dalla lente all'ammiccamento, almeno non in quantità rilevabili dalla strumentazione; inoltre, è stato provato che il PVP crea una superficie più stabile durante il periodo di porto e più confortevole a fine giornata rispetto ad una stessa lente in *Etafilcon A* senza l'agente umettante^[62].

Queste lenti presentano contenuto idrico del 58% e un Dk elevato, pari a 28.0^3 . Sono in grado di proteggere la cornea dalle radiazioni UV in quanto bloccano il 98,8% dei raggi UVB e l'85,1% dei raggi UVA (Classe 2 *UV Blocking*). Vengono, inoltre, prodotte con una tinta di visibilità e conservate in soluzione salina tamponata con povidone.

La lente utilizzata per lo studio presenta un diametro di 14,2mm, una curva base di 8,5mm ed un potere di -3,00 D.

Capitolo 2: METODO

2.1 Lo strumento

Lo strumento utilizzato ai fini della ricerca è il Sirius di CSO, un sofisticato topografo che dispone di un sistema di precisione per l'analisi tridimensionale della cornea e la tomografia del segmento anteriore. Il Sirius è la combinazione di una Camera Scheimpflug rotante, la quale permette di misurare le strutture oculari interne e di un cheratoscopio a disco di Placido, il quale viene utilizzato per la determinazione di elevazioni e curvature della superficie anteriore dell'occhio. In particolare, il dispositivo è stato impiegato per l'esame di rottura del film lacrimale o *Non-Invasive Break-Up Time (NIBUT)*: si tratta di un test eseguito in videocheratoscopia, una registrazione video della proiezione dei 22 anelli del disco di Placido sulla cornea del paziente; la porzione di cornea presa in considerazione dallo strumento ha un diametro che va da 0,4 a 12mm.

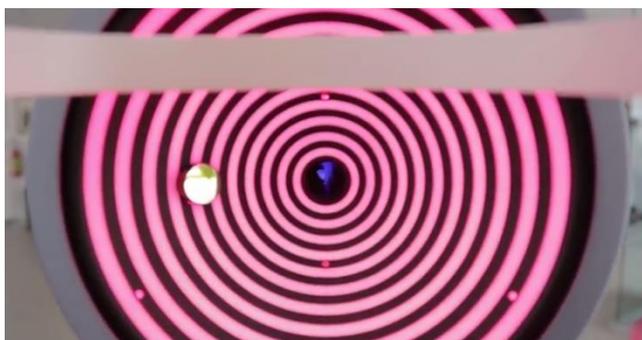


Figura 3. Disco di Placido del Sirius

Il sistema sfrutta il presupposto di base secondo cui la perfetta riflessione degli anelli del disco è garantita da una distribuzione regolare del film lacrimale sulla superficie anteriore dell'occhio; una distorsione o un'interruzione di quest'ultima, quindi, si riflette in una deformazione o in una rottura di uno o più anelli riflessi del disco.

La misurazione ha inizio in seguito ad un doppio ammiccamento del soggetto esaminato e si interrompe nel momento in cui si conclude il test oppure nel caso in cui il soggetto chiude nuovamente l'occhio involontariamente. Il tempo

massimo valutato del *software* è di 17 secondi, valore scelto in quanto, secondo l'azienda, NIBUT superiori non apporterebbero alcuna rilevanza clinica supplementare all'esame (più avanti ci saranno considerazioni al riguardo).

Dopo l'acquisizione del filmato, il programma *Phoenix* di CSO processa autonomamente ed in tempo reale le immagini restituendo due diverse misurazioni: il NIF-BUT e il NIAvg-BUT. Il primo, ossia il *Non-Invasive First Break-Up Time* indica il tempo (espresso in secondi e in decimi di secondo) che intercorre tra l'apertura dell'occhio in seguito all'ammiccamento del soggetto e l'istante in cui si verifica la prima rottura in assoluto del film lacrimale, oppure l'istante in cui il soggetto ammicca nuovamente interrompendo la misurazione. Il NIAvg-BUT (*Non-Invasive Average Break-Up Time*), invece, determina una misurazione ausiliaria e complementare, ovvero il tempo medio di rottura del film lacrimale, calcolato dal sistema tramite una media di tutti i tempi di rottura di ogni settore del disco riflesso che si sono effettivamente rotti durante tutto l'arco temporale della misurazione. Per lo svolgimento di questo studio è stato preso in considerazione il valore del NIF-BUT.

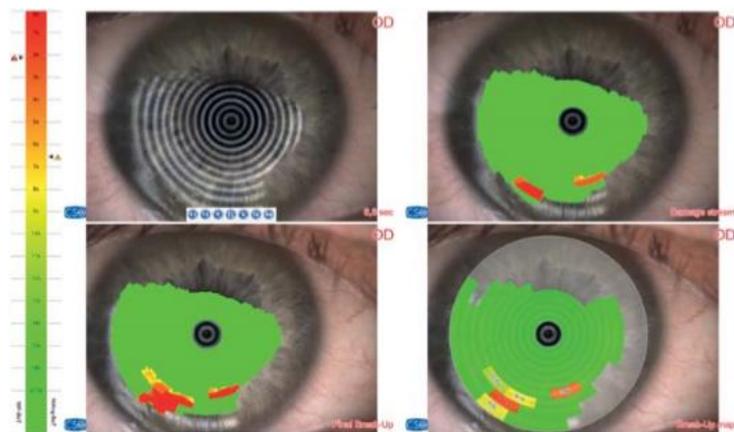


Figura 4. Mappe elaborate dal Sirius

Dall'elaborazione dei dati acquisiti tramite il Sirius risultano quattro tipi di mappa:

- *Media Player*: è possibile visualizzare il filmato della videocheratoscopia inalterato, oppure *frame per frame*, a partire

dall'ammiccamento del soggetto fino all'azione che conclude la misurazione;

- Mappa del flusso di rottura: è dinamica e cambia in tempo reale in relazione al filmato riprodotto (*Media Player*); aiuta ad evidenziare, *frame* dopo *frame*, in quali zone si sono verificate le rotture e la loro criticità. Il colore rosso indica una rottura forte che coinvolge anche più anelli, il giallo, invece, indica una rottura lieve e difficilmente osservabile.
- Mappa dello stato di *break-up* finale: da interpretarsi in modo analogo alla mappa di flusso di rottura, ma in questo caso è statica e rappresenta la peggiore situazione in cui si è trovato il film lacrimale, ossia nel momento in cui la misurazione si è conclusa.
- Mappa di *break-up*: riassume l'esito dell'esame, è suddivisa in settori radiali e mostra l'evoluzione nel tempo di ciascun settore in termini di integrità del film lacrimale; sono presenti i valori numerici che indicano il tempo di rottura in un determinato punto a cui sono associati dei colori che specificano la "gravità" della rottura.

Per la valutazione del tempo di rottura, il sistema fa riferimento ad una propria scala specifica, secondo cui:

- un tempo di rottura che va da 0 a 4 secondi, è da considerarsi indice clinico di rilevanti problematiche riguardanti il film lacrimale per il soggetto; nelle mappe viene indicato con il colore rosso.
- Un tempo compreso tra 4 e 10 secondi, è da considerarsi al di sotto della normalità e deve essere valutato caso per caso secondo gli altri parametri del paziente; nelle mappe viene segnalato con il colore giallo.
- Un tempo superiore a 10 secondi, infine, è generalmente

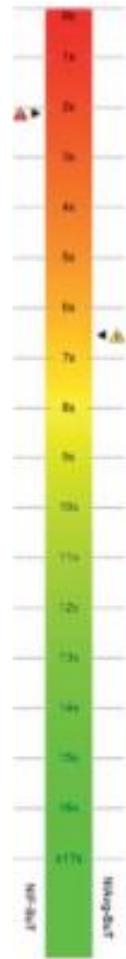


Figura 5. Scala di valutazione

indice di una buona qualità del film lacrimale, può essere riferibile ad un soggetto che non presenta problematiche; nelle mappe viene specificato con il colore verde.

Oltre alle mappe, il *software* elabora alcuni dati secondari relativi alla videocheratoscopia, quali durata totale in secondi, *frame* rate e numero totale di *frame*.

2.2 Il campione

Il campione che ha partecipato allo studio è composto da 20 soggetti totali, nello specifico 14 soggetti di sesso femminile e 7 soggetti di sesso maschile, tutti studenti universitari di età compresa tra i 21 e i 25 anni, con un'età media di 22,20 anni. I soggetti che hanno preso parte alla ricerca dovevano:

- Non essere portatori di lenti a contatto oppure non averle portate nei 30 giorni precedenti al test del NIBUT;
- risultare asintomatici in base al punteggio definito dalla somministrazione del questionario Ocular Surface Disease Index[®] (OSDI[®]). (Appendice I)

2.3 Lo studio

L'intera raccolta dei dati si è svolta nei laboratori del Corso di Laurea di Ottica e Optometria dell'Università degli Studi di Padova.

Inizialmente, è stato eseguito un pre-test, finalizzato a verificare la fattibilità della procedura, l'adeguatezza dei dati e delle modalità scelte, ma anche per avere un'idea delle tempistiche e della risposta da parte dei soggetti. Nel pre-test sono state utilizzate le tre lenti a contatto già citate in precedenza e sono state eseguite solo cinque misurazioni per ogni condizione, in modo da ottenere in totale 20 misurazioni a soggetto. È stato concordato, però, che con questa modalità i dati erano troppo pochi e si riscontrava un'eccessiva dispersione la quale non permetteva un'analisi statistica adeguata.

Dall'analisi del pre-test, quindi, si è deciso di aumentare il numero delle misurazioni, così da ottenere un maggior numero di dati. Per questo motivo sono state effettuate 10 misurazioni per soggetto in 4 condizioni diverse, mantenendo invariate le lenti utilizzate durante il pre-test, per un totale di 40 misurazioni che prendevano in considerazione il solo occhio destro: 10 misurazioni senza lente a contatto e successivamente altre 10 misurazioni per ogni tipo di lente applicata.

La lente è stata applicata avendo cura di manipolarla il minimo indispensabile all'inserimento, senza l'ausilio di ulteriori soluzioni ma semplicemente estraendola dalla confezione ed eliminando l'eccesso di liquido di conservazione.

È stato deciso di attendere un tempo di 10 minuti sia dal momento in cui veniva applicata la lente, sia dal momento in cui veniva rimossa, cioè tra una lac e l'altra, al fine di garantire un minimo di *wash-out* e di adattamento alla lente per il soggetto non portatore. Inoltre, questo lasso di tempo è stato pensato per dare modo al film lacrimale di ristabilizzarsi in parte, pur essendo a conoscenza del fatto che la lente può destabilizzare o apportare dei cambiamenti al film che possono protrarsi ed essere rintracciati anche dopo le 24 ore.

Inoltre, la raccolta dati è avvenuta in un ambiente in cui c'erano condizioni costanti di temperatura e umidità, valutati tramite un termoigrometro.

Più precisamente lo studio prevedeva, quindi, le seguenti fasi:

1. Posizionamento del soggetto sullo strumento, con mento e fronte adagiati sugli appositi supporti;
2. Messa a fuoco degli anelli e centratura dello strumento, essenziali per ottenere delle misurazioni affidabili; è importante che il sistema resti ben centrato con l'occhio e a fuoco per tutta la durata della registrazione.
3. 10 misurazioni del NIBUT naturale, cioè senza lenti;
4. Applicazione della prima lente a contatto;
5. Attesa di 10 minuti;
6. 10 misurazioni con la lente *in situ*;
7. Rimozione della lente;
8. Attesa di altri 10 minuti;

9. Applicazione della lente successiva.

La stessa procedura, escluso il punto 3, è stata ripetuta per le altre due lenti a contatto.



Figura 6. Corretto posizionamento del soggetto sullo strumento



Figura 7. Misurazione in corso ai laboratori di Ottica e Optometria di Padova

Inoltre, per ridurre o eliminare la possibile influenza di una lente sull'altra, che si sarebbe potuta verificare applicando le tre lenti sempre nello stesso ordine, si è scelto di utilizzare una sequenza applicativa casuale per ogni soggetto.

Capitolo 3: RISULTATI

L'analisi dei dati è stata fatta tramite il programma Microsoft® Excel 2010.

Dopo aver creato una matrice con i dati di tutti i 20 partecipanti, sono state calcolate le medie delle 10 misurazioni per ogni soggetto (Appendice II)

Successivamente sono state determinate le medie complessive per le quattro condizioni che prevede lo studio e per ognuna è stata calcolata la deviazione standard e l'errore sulla deviazione standard (tabella I).

	Età	Senza lente	MyDay®	Proclear®	Acuvue® Moist®
soggetto 1	21,00	9,92	6,11	8,54	10,01
soggetto 2	22,00	8,66	7,76	10,10	9,96
soggetto 3	25,00	7,08	10,00	13,08	5,55
soggetto 4	24,00	17,00	4,43	16,31	7,29
soggetto 5	21,00	15,51	11,56	2,49	3,07
soggetto 6	21,00	13,68	3,23	5,82	2,79
soggetto 7	22,00	8,79	7,31	16,43	6,83
soggetto 8	21,00	7,89	7,41	7,50	5,42
soggetto 9	21,00	15,29	4,24	5,20	4,99
soggetto 10	23,00	17,00	8,99	4,75	4,75
soggetto 11	24,00	16,29	4,50	8,78	4,49
soggetto 12	22,00	15,19	3,45	5,03	9,85
soggetto 13	23,00	8,93	6,20	4,74	4,78
soggetto 14	22,00	16,76	8,75	6,23	11,17
soggetto 15	22,00	11,68	2,79	4,54	3,26
soggetto 16	22,00	11,45	4,35	5,82	5,68
soggetto 17	21,00	12,27	15,51	17,00	17,00
soggetto 18	21,00	15,96	7,74	8,09	5,96
soggetto 19	21,00	9,54	4,27	7,24	4,28
soggetto 20	25,00	16,82	3,60	16,36	5,41
media complessiva		12,79	6,61	8,70	6,63
deviazione standard		3,53	3,24	4,62	3,45
errore sulla media		0,79	0,73	1,03	0,77
		12,8±0,8	6,6±0,8	8,7±1,0	6,6±0,8

Tabella I. Medie dei dati soggettivi e medie complessive approssimative complete di deviazione standard ed errore sulla media

Nella tabella I sono riportati, per ogni soggetto e nella successione di colonne, l'età, le medie dei tempi di rottura del film lacrimale naturale, cioè senza lenti, nella quarta colonna le medie del NIBUT con la MyDay[®] in *Stenfilcon A*, nella quinta colonna le medie del NIBUT con la Proclear[®] in *Omafilcon A* e nella sesta colonna le medie del NIBUT con la Acuvue[®] Moist[®] in *Etafilcon A*.

Per quanto riguarda i dati, nonostante la variabilità, tutti e quattro i casi rappresentano delle distribuzioni normali, poiché tutti i valori cadono entro il valore medio e più o meno tre deviazioni standard, mentre gli istogrammi di frequenza riproducono approssimativamente una funzione gaussiana (Appendice II). Questo valore è a favore di una buona procedura di test.

Dall'analisi di questi valori emerge che, in media, i NIBUT nella condizione naturale sono superiori a quelli misurati con le lenti in situ, ciò evidenzia che la lente destabilizza in parte il film lacrimale. Questa diminuzione dei tempi di rottura non sembra, comunque, superare i livelli critici (NIBUT<4s) che potrebbero far pensare a specifiche problematiche, almeno secondo la scala di valutazione utilizzata dallo strumento. Rimangono, tuttavia, da valutare in quanto al di sotto della normalità (NIBUT<10 s). Se si prendono in considerazione i singoli soggetti, in alcuni casi il NIBUT sembra migliorare in presenza di una o di due delle tre lenti. In un caso soltanto (vedi soggetto 17) si verifica un aumento dei valori ad ogni lente applicata che è un effetto inaspettato.

Se si analizza la prestazione di ogni singola lente, risulta evidente che, in media, le prestazioni migliori sono dell'*Omafilcon A*, in quanto, complessivamente, è la lente che meno riduce i tempi di rottura del film lacrimale rispetto a quelli in condizioni naturali. I valori di NIBUT passano, infatti, da $12,8 \pm 0,8$ a $8,70 \pm 1,0$, a dispetto dei valori raggiunti dall'*Etafilcon A* ($6,6 \pm 0,8$) e dallo *Stenfilcon A* ($6,6 \pm 0,8$).

Procedendo nell'analisi, è stata valutata la differenza tra la condizione naturale e con la lente e per ogni coppia di lenti, ossia la distanza tra i dati delle medie, in numero di sigma equivalenti (σ). Prendendo in considerazione la condizione senza lente e con la lente in *Omafilcon A*, troviamo una differenza di $3,95 \sigma$; se si

confrontano le medie in condizioni naturali e con la lente in *Stenfilcon A*, la differenza tra le due risulta maggiore, ossia di 5,76 σ e nel caso del confronto tra la condizione senza lente e con la lente in *Etafilcon A* la σ risulta di 5,58. I dati evidenziano, quindi, che, in media, la risposta dell'occhio in presenza e in assenza della lente risulta differente, essendo la distanza in sigma uguale o maggiore a 4. Ricordiamo che 4 σ corrispondono ad una probabilità pari a $1-6.5 \times 10^{-5}$.

Inoltre, confrontando la media della lente in *Omafilcon A* con quella in *Etafilcon A*, si evidenzia una differenza di 1,61 σ ; un valore simile si ottiene dal confronto tra l'*Omafilcon A* e lo *Stenfilcon A*, che mostrano una differenza di 1,66 σ . Questo indica che l'occhio, in questi due casi, tende a rispondere in modo diverso alla presenza delle due lenti. Se, infine, si prendono in considerazione le medie riguardanti l'*Etafilcon A* e lo *Stenfilcon A*, si ottiene una differenza di 0,02 σ , segno che mediamente in presenza di queste due lenti l'occhio da una risposta praticamente uguale.

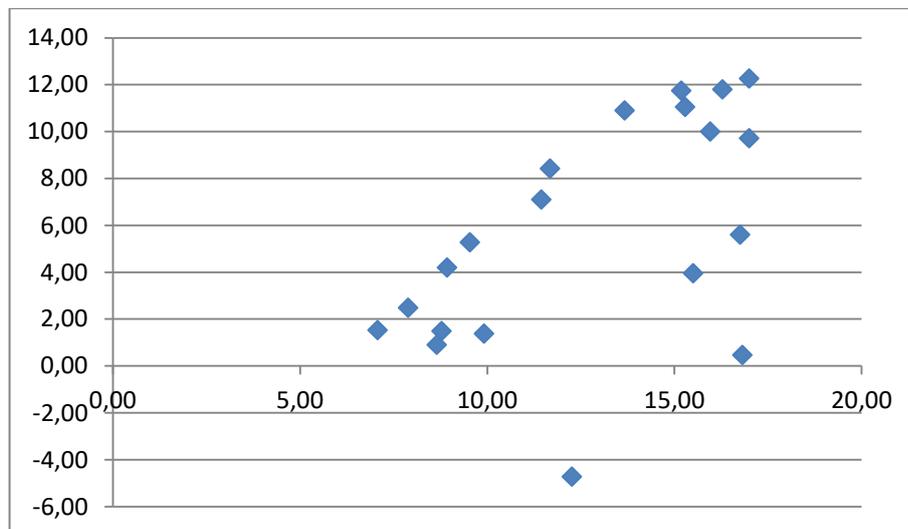


Grafico I. Scatter plot delle medie senza lenti (asse x) e degli scarti tra le medie senza lenti e le medie con la Proclear® (asse y)

Il grafico I rappresenta la correlazione tra le medie nella condizione naturale e lo scarto, vale a dire la differenza tra la media senza lente e la lente in *Omafilcon A*. L'indice di correlazione calcolato risulta essere di $0,56 \pm 0,20$; questo indice non rispecchia una correlazione lineare perfetta probabilmente a causa dell'esiguità

numerica del campione e della presenza di alcuni dati anomali rispetto all'andamento generale (ad esempio il soggetto 17).

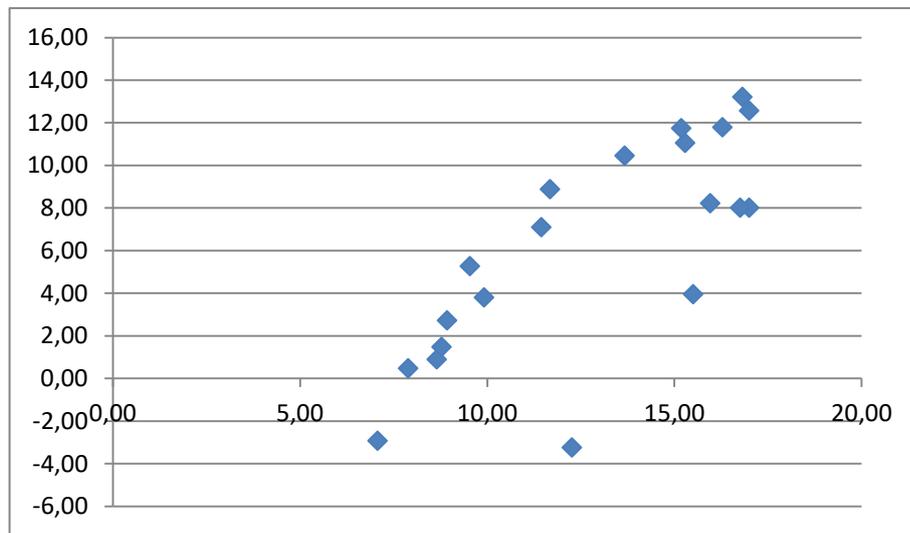


Grafico II. Scatter plot delle medie senza lenti (asse x) e degli scarti tra le medie senza lenti e le medie con la MyDay® (asse y)

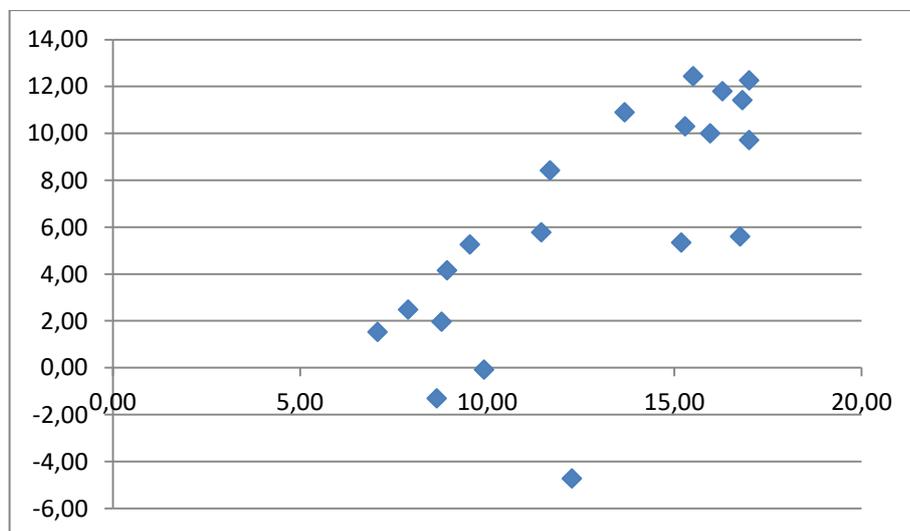


Grafico III. Scatter plot delle medie senza lenti (asse x) e degli scarti tra le medie senza lenti e le medie con la lente Acuvue® Moist® (asse y)

Un discorso simile si può applicare ai grafici II e III, in cui a variare è l'indice di correlazione. Per quanto riguarda la lente in *Stenfilcon A* risulta essere $0,77 \pm 0,15$ mentre per quella in *Etafilcon A* è di $0,73 \pm 0,16$.

Osservando i tre grafici a dispersione (grafico I, II, III), è comunque evidente una correlazione lineare che corrisponde al seguente andamento: maggiore è il tempo di rottura del film lacrimale del soggetto in condizioni naturali, più quest'ultimo sarà destabilizzato dall'applicazione della lente a contatto. Oltre ad un certo valore, però, ciò non si verifica e questo è messo in evidenza nel grafico da un plateau, percepibile soprattutto nei grafici I e III.

Esaminando più attentamente i tre grafici, questi mostrano l'esistenza di un secondo andamento, tale per cui alcuni soggetti che presentano un NIBUT molto buono non subiscono una grossa diminuzione come nei casi prima descritti. Questi soggetti non sono sempre gli stessi nei tre grafici a parte il soggetto 14 che fa parte di questa "popolazione" in tutti e tre i casi.

È comunque chiaro che non è possibile parlare di popolazioni e di andamenti in termini statistici a causa dell'esiguo numero di soggetti che formano il campione.

Capitolo 4: DISCUSSIONE

Innanzitutto, è opportuno premettere che il campione di questo studio non è rappresentativo della popolazione, in quanto è stato scelto in maniera casuale senza tenere conto delle percentuali di uomini e di donne caratteristiche dell'universo statistico. Tuttavia nell'analisi dei dati non sono stati presi in considerazione né il genere né l'età dei soggetti. Inoltre, la simulazione di applicazione delle lac è a breve termine e non valuta il porto durante l'intera giornata o durante il periodo d'uso, che può differire in relazione alla variazione delle caratteristiche della lente.

Lo scopo di questo elaborato è quello di confrontare i tempi di rottura del film lacrimale misurati tramite videocheratoscopia, dopo aver applicato tre tipi di lenti a contatto morbide differenti.

Per quanto riguarda i risultati medi ottenuti dalle misurazioni con le lenti, è quella in *Omafilcon A* a mostrare la prestazione migliore in termini di stabilità del film lacrimale nel porto a breve termine. Oltre a ad essere la lente che diminuisce in misura minore il tempo di rottura del film, essa mostra una migliore distribuzione al livello di dati statistici. Questo risultato è supportato dalla letteratura, in cui gli studi evidenziano che le lenti a contatto in *Omafilcon A* vengono considerate clinicamente molto confortevoli dai portatori (anche a fine giornata), probabilmente a causa della natura biomimetica del materiale che incorpora la PC. Inoltre, nel lungo termine, hanno mostrato una significativa diminuzione della disidratazione degli occhi rispetto a lenti di altri materiali, come l'*Etafilcon A*.

La prestazione delle lenti a contatto in *Stenfilcon A* risulta molto simile a quella della lac in *Etafilcon A*, la quale presenta additivi aggiunti. Tale risultato è inaspettato, in quanto, nonostante le buone prestazioni, in generale le lenti in silicone hydrogel sono considerate nella comune pratica meno confortevoli rispetto ad altri materiali.

Da un punto di vista più globale, i dati confermano ciò che la letteratura evidenzia valutando analoghe condizioni di porto, ossia che la lente a contatto comporta, in media, un generale peggioramento della stabilità del film lacrimale.

Questo sottolinea il fatto che il film lacrimale, anche se in condizioni ottimali, con un buon spessore lipidico o una concentrazione di componenti adeguata, in questo caso con un NIBUT più che buono, ha un equilibrio critico; la presenza della lac, quindi, turba questo equilibrio e peggiora le caratteristiche del film, indipendentemente dalla sua struttura.

Se si va ad approfondire soggetto per soggetto, è molto importante sottolineare che questo andamento non si verifica in tutti i casi ma si presentano diverse situazioni. In alcuni soggetti, la lente porta ad una notevole variazione e peggiora il film in modo radicale, arrivando a ridurre il NIBUT anche di più di 10 secondi; in altri soggetti con un buon NIBUT, invece, il film mostra di resistere alla perturbazione indotta dalla lac e mantiene un buon tempo di rottura o, al limite, subisce solo una minima influenza. In un solo caso l'applicazione delle lenti ha migliorato la condizione valutata.

Tutto questo permette di dissentire dalla comune idea secondo cui "il film peggiora in tutti i soggetti che portano lac". È più corretto affermare, invece, che il film lacrimale è sempre influenzato dalle lenti a contatto, ma in modo individuale e ne è la prova l'esistenza di queste due diverse "popolazioni" che descrivono andamenti così differenti.

Tale concetto è probabilmente noto nella comune pratica, ma spesso è tenuto in considerazione solo nel caso di applicazioni finalizzate al porto a lungo termine e non nel breve tempo (utilizzi saltuari, per lo sport, etc.). La letteratura indica, invece, che a causa della sua struttura, la forma, le caratteristiche di superficie e l'idratazione o per l'interazione con i tessuti oculari, quindi il sollevamento centrale e periferico, la relazione con la congiuntiva e le palpebre e la dinamica della lac, la lente comporta effetti immediati e osservabili sul film lacrimale, anche se indossata per breve tempo.

Questa tesi sostiene, quindi, che il controllo individuale del portatore è indispensabile, un concetto ampiamente sostenuto in letteratura ma che rimane necessario ribadire e precisare ulteriormente. Risulta evidente che ogni singolo portatore può dare risposte diverse, anche nel porto a breve termine e, perciò, anche un porto saltuario dovrebbe essere monitorato da un esperto e non in "autogestione".

Similmente appare inadeguato anche un eventuale e generico "nulla-osta" all'applicazione di qualsiasi lac a priori, senza aver effettuato nessun test per conoscere il film lacrimale e senza nessuna applicazione di prova per individuare la lente a contatto più adeguata. Tale *modus operandi* non può effettivamente considerare le influenze della lente a contatto sul film lacrimale e dovrebbe essere considerato solo a scopo indicativo all'applicazione, una condizione da verificare in seguito.

Purtroppo, non è stato possibile confrontare in modo adeguato i dati che sono stati raccolti in questo studio con quelli delle altre ricerche, poiché differiscono nella procedura e in altre peculiarità, come le lenti a contatto impiegate, lo strumento e il *software* utilizzato. In particolare, la maggior parte delle ricerche esistenti valuta il tempo di rottura del film lacrimale a distanza di ore dall'applicazione. Questo comporta un maggiore tempo per l'adattamento alla lac, rispetto ai dieci minuti di *wash-out* attesi nella procedura dello studio in questione. Si è deciso di aspettare un intervallo tempo minimo per fare in modo che la ricerca fosse più fattibile in termini di risorse disponibili e di limiti di tempo per la ricerca.

È da tenere presente la molteplicità di fattori che possono aver influito sulle misurazioni. Innanzitutto, i soggetti che hanno partecipato allo studio erano non portatori, ossia non avevano mai indossato una lente a contatto; nonostante le dovute attenzioni durante l'applicazione, questo può aver provocato un'ulteriore destabilizzazione, in cui ha influito anche una componente psicologica dovuta alla consapevolezza di avere un corpo estraneo nell'occhio. Inoltre, è da prendere in considerazione il fatto che ad ogni misurazione il soggetto ha dovuto mantenere l'occhio aperto per 17 secondi, situazione di per sé innaturale, per un totale di 10 misurazioni; in più va considerata la luce emessa dallo strumento che, anche se appositamente studiata, può creare fastidio e fotofobia, andando ad incidere anche sulla lacrimazione riflessa. Infine le misurazioni sono state effettuate in giorni differenti, anche se in un breve arco di tempo, quindi, sapendo che le condizioni ambientali influiscono sul film lacrimale, questo può aver contribuito ad aumentare la diversità già esistente delle misurazioni tra i diversi soggetti.

È infine fondamentale ribadire che queste affermazioni si basano sul porto a breve termine e su quanto si è visto con i parametri considerati, non in senso globale totale, il quale richiederebbe la valutazione di altri aspetti. A questo proposito, si specifica che la valutazione del *Non-Invasive Break-Up Time* ha una durata massima di 17 secondi nel programma del Sirius (Phoenix), intervallo breve considerato che il tempo di rottura naturale può arrivare anche a 55 secondi^[18] e quello misurato in presenza di lenti a contatto anche a 29 secondi^[65].

Per rendere la ricerca più completa e i dati più confrontabili e reali, sarebbe consigliabile, in futuro, prendere in considerazione un campione più ampio in senso numerico, in modo da poter avere un'idea più generale e rappresentativa della popolazione. Inoltre, per esprimere un giudizio più completo, sarebbe necessario ampliare la ricerca in senso longitudinale, ossia ripetere le stesse misurazioni nel tempo, dopo giorni e mesi di utilizzo delle lenti a contatto applicate e su una popolazione di differenti età e genere.

APPENDICE I: OCULAR SURFACE INDEX (OSDI) Copyright © 1995 Allergan

Per favore, per ciascuna domanda apponga una crocetta sulla casella della risposta che meglio rappresenta la Sua condizione.

Durante la scorsa settimana ha mai avvertito:

	Sempre	Quasi sempre	Metà del tempo	Alcune volte	Mai
1. occhi sensibili alla luce					
2. sensazione di sabbia negli occhi					
3. dolore o irritazione negli occhi					
4. visione annebbiata					
5. visione insufficiente					

Durante la scorsa settimana ha avuto problemi nello svolgimento di qualcuna di queste azioni:

	Sempre	Quasi sempre	Metà del tempo	Alcune volte	Mai	Non risponde
6. lettura						
7. guida notturna						
8. lavorando al computer						
9. guardando la TV						

Durante la scorsa settimana ha avvertito fastidio agli occhi in qualcuna di queste situazioni:

	Sempre	Quasi sempre	Metà del tempo	Alcune volte	Mai	Non risponde
10. condizioni di vento						
11. frequentando luoghi molto secchi						
12. frequentando luoghi con aria condizionata						

Sistema di punteggio: per ogni risposta si assegna il seguente punteggio

- 0 = mai,
- 1 = alcune volte,
- 2 = metà del tempo,
- 3 = quasi sempre,
- 4 = sempre.

il punteggio totale viene calcolato sulla base della seguente formula

$$\text{OSDI} = \frac{(\text{somma della severità di tutte le risposte date}) \times (100)}{(\text{numero delle risposte date}) \times (4)}$$

Valori di OSDI : 0-12 = superficie oculare normale

13-22 = condizione lieve di occhio secco

23-32 = condizione moderata di occhio secco

33-100 = condizione severa di occhio secco

APPENDICE II: Dati Raccolti

Tabella II. Misurazioni relative alla condizione senza lente

	età	m1 (s)	m2 (s)	m3 (s)	m4 (s)	m5 (s)	m6 (s)	m7 (s)	m8 (s)	m9 (s)	m10 (s)	MEDIA
soggetto 1	21,00	4,50	8,20	17,00	16,00	5,00	8,20	10,00	17,00	6,50	6,80	9,92
soggetto 2	22,00	2,60	13,00	1,90	12,50	3,80	17,00	5,50	2,4	10,10	11,50	8,66
soggetto 3	25,00	4,20	2,80	3,50	1,60	4,70	4,20	17,00	8,40	17,00	7,40	7,08
soggetto 4	24,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00
soggetto 5	21,00	4,30	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	14,80	17,00	17,00	15,51
soggetto 6	21,00	7,00	3,10	7,70	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	13,68
soggetto 7	22,00	4,20	6,20	17,00	9,70	13,00	10,60	17,00	3,70	1,50	5,00	8,79
soggetto 8	21,00	6,50	1,40	4,10	4,30	17,00	12,30	7,40	10,30	10,30	5,30	7,89
soggetto 9	21,00	9,60	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	9,60	14,70	17,00	17,00	15,29
soggetto 10	23,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00
soggetto 11	24,00	17,00	12,20	17,00	17,00	17,00	14,70	17,00	17,00	17,00	17,00	16,29
soggetto 12	22,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	6,50	9,40	15,19
soggetto 13	23,00	17,00	4,80	3,10	2,00	17,00	11,80	10,70	14,20	5,30	3,40	8,93
soggetto 14	22,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	14,60	17,00	16,76
soggetto 15	22,00	7,90	9,10	17,00	13,20	17,00	8,90	10,10	11,10	5,50	17,00	11,68
soggetto 16	22,00	5,70	7,00	9,10	8,40	17,00	17,00	12,70	3,60	17,00	17,00	11,45
soggetto 17	21,00	17,00	8,60	13,10	8,80	9,60	7,20	17,00	13,10	11,30	17,00	12,27
soggetto 18	21,00	17,00	13,00	17,00	17,00	17,00	10,60	17,00	17,00	17,00	17,00	15,96
soggetto 19	21,00	6,70	8,60	11,70	17,00	7,70	7,70	6,20	10,10	7,20	12,50	9,54
soggetto 20	25,00	17,00	15,20	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	16,82

Tabella III. Lenti utilizzate nella ricerca

MyDay®	Proclear®	Acuvue® Moist®
1 Day 54%	1 Day 60%	1 Day 58%
Stenfilcon A	Omafilcon A	Etafilcon A
Asphere	sphere	
$\phi = -3,00D$	$\phi = -3,00D$	$\phi = -3,00D$
rb= 8,4mm	rb= 8,7mm	rb= 8,5mm
$\phi = 14,2mm$	$\phi = 14,2mm$	$\phi = 14,2mm$

Tabella IV. Misurazioni effettuate con la prima lente applicata

m1 (s)	m2 (s)	m3 (s)	m4 (s)	m5 (s)	m6 (s)	m7 (s)	m8 (s)	m9 (s)	m10 (s)	MEDIA
1,90	4,50	2,60	17,00	8,90	16,00	4,80	9,60	17,00	3,10	8,54
7,70	8,60	9,80	8,40	5,20	4,5	10,10	7,00	8,20	4,80	7,76
6,50	3,80	2,50	4,20	9,00	7,00	6,70	2,60	4,80	8,40	5,55
9,10	9,40	3,80	5,70	11,30	3,60	11,40	5,00	2,80	10,80	7,29
3,10	17,00	17,00	3,80	13,20	3,60	17,00	6,90	17,00	17,00	11,56
1,90	1,90	1,20	2,40	3,60	1,20	4,30	2,80	5,50	3,10	2,79
17,00	17,00	7,70	5,10	4,20	3,70	6,20	2,60	8,30	1,30	7,31
2,00	7,70	4,10	7,20	7,20	6,50	6,90	4,60	2,80	5,20	5,42
3,10	3,10	4,30	1,60	2,10	4,60	2,00	4,00	8,70	8,90	4,24
2,80	2,20	4,40	2,50	7,30	8,00	5,50	2,00	5,00	7,80	4,75
1,60	1,20	3,30	1,40	2,10	3,80	10,40	7,90	6,90	6,40	4,50
3,80	2,60	4,30	2,80	2,80	1,90	1,80	6,00	3,00	5,50	3,45
10,50	3,50	5,00	1,70	3,50	4,00	4,20	8,60	2,30	4,10	4,74
14,60	17,00	17,00	6,90	11,30	7,90	12,70	7,30	4,20	12,80	11,17
2,80	3,60	3,60	2,80	1,90	2,60	3,10	6,00	1,20	5,00	3,26
4,50	4,10	3,30	4,50	6,70	4,10	5,00	5,30	4,80	1,20	4,35
17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00
7,20	4,30	5,30	8,90	4,80	5,70	7,90	5,90	6,00	3,60	5,96
7,50	3,00	4,10	2,20	7,30	3,10	9,70	1,50	2,70	1,60	4,27
17,00	10,60	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	16,36

Tabella V. Misurazioni effettuate con la seconda lente applicata

m1 (s)	m2 (s)	m3 (s)	m4 (s)	m5 (s)	m6 (s)	m7 (s)	m8 (s)	m9 (s)	m10 (s)	MEDIA
2,00	6,70	6,00	9,60	4,10	6,00	9,80	10,30	2,80	3,80	6,11
3,10	17,00	6,70	17,00	4,30	7,40	3,80	17,00	11,50	11,80	9,96
9,60	17,00	7,90	17,00	9,40	17,00	17,00	6,5	10,3	9,70	13,08
5,10	4,40	6,00	2,30	7,10	5,30	1,90	5,5	3,00	4,80	4,43
2,80	1,60	2,10	1,40	1,20	2,80	4,50	5,20	1,90	1,40	2,49
5,70	9,40	7,20	9,10	6,70	5,10	6,00	3,30	2,60	3,10	5,82
5,30	6,60	5,50	4,30	7,10	7,50	6,00	5,30	17,00	3,70	6,83
7,70	4,50	2,20	5,50	5,70	17,00	5,20	9,40	13,80	3,10	7,41
3,30	11,50	6,50	3,30	2,10	3,20	2,50	3,10	6,80	9,70	5,20
6,20	3,20	4,60	2,70	5,00	5,20	7,30	3,20	7,10	3,00	4,75
6,90	5,20	6,00	5,00	6,90	2,80	2,60	5,20	2,40	1,90	4,49
5,50	11,10	5,50	1,90	7,00	2,60	1,60	4,30	5,30	5,50	5,03
5,70	6,90	8,10	10,30	4,80	3,60	9,30	6,20	4,30	2,80	6,20
6,40	3,70	7,00	5,00	4,80	9,20	6,40	5,50	9,50	4,80	6,23
7,40	6,00	5,70	5,70	3,80	3,30	2,10	5,30	4,50	1,60	4,54
5,30	2,80	5,00	2,80	5,50	3,60	11,10	6,00	8,20	6,50	5,68
17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00
6,20	11,10	11,60	5,60	5,00	5,70	9,40	6,50	4,80	11,50	7,74
4,40	3,00	2,00	7,20	2,80	7,70	5,20	3,20	4,10	3,20	4,28
6,50	7,70	3,80	2,80	6,20	3,60	6,20	5,50	7,00	4,80	5,41

Tabella VI. Misurazioni effettuate con la terza lente applicata

m1 (s)	m2 (s)	m3 (s)	m4 (s)	m5 (s)	m6 (s)	m7 (s)	m8 (s)	m9 (s)	m10 (s)	MEDIA
10,60	10,20	10,30	7,40	11,00	17,00	8,40	4,50	8,90	11,80	10,01
9,60	17,00	14,70	6,70	17,00	7,90	7,90	7,70	5,50	7,00	10,10
4,40	8,20	9,10	13,20	7,20	17,00	17,00	17,00	3,10	3,80	10,00
17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	10,10	16,31
5,20	2,60	1,20	2,60	2,80	2,60	2,10	1,90	3,30	6,40	3,07
5,00	1,90	2,60	1,40	2,60	1,60	2,60	3,30	4,80	6,50	3,23
17,00	17,00	11,30	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	16,43
9,60	10,20	7,70	8,90	6,40	4,80	7,10	5,50	7,70	7,10	7,50
5,30	6,20	7,20	7,20	3,80	6,20	3,10	3,30	5,00	2,60	4,99
7,80	7,80	12,00	14,60	6,60	7,30	8,00	6,40	9,70	9,70	8,99
17,00	17,00	8,40	7,60	7,40	7,20	12,00	6,00	3,10	2,10	8,78
17,00	7,40	4,30	5,30	5,70	7,20	14,20	17,00	6,70	13,70	9,85
2,70	1,90	3,50	2,10	6,70	5,50	4,50	10,20	5,00	5,70	4,78
7,20	7,20	7,30	12,40	12,00	7,90	9,80	7,60	9,90	6,20	8,75
1,90	1,90	2,40	3,10	6,70	1,20	3,10	2,10	3,60	1,90	2,79
4,80	7,90	4,30	6,00	6,70	7,40	4,80	3,10	7,00	6,20	5,82
17,00	14,60	12,30	15,40	17,00	10,80	17,00	17,00	17,00	17,00	15,51
12,00	12,30	11,30	5,00	8,60	7,20	3,60	8,20	7,70	5,00	8,09
8,90	3,10	3,10	8,20	7,90	2,80	12,70	5,70	8,70	11,30	7,24
3,60	3,60	2,40	3,10	4,30	3,10	5,70	3,10	2,80	4,30	3,60

Grafico IV. Plot di frequenza della condizione senza lenti

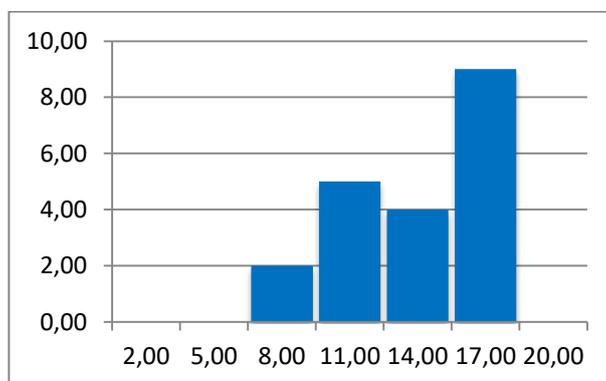


Grafico V. Plot di frequenza con la MyDay® in *Stenfilcon A*

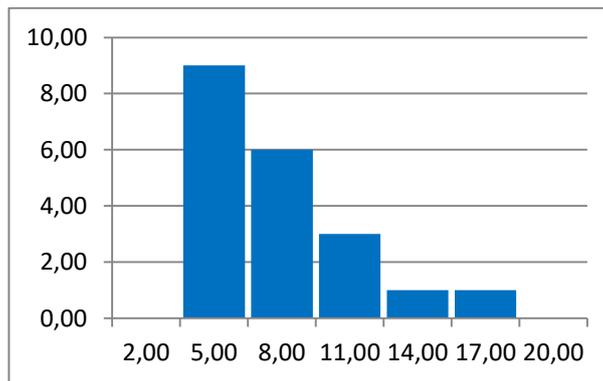


Grafico VI. Plot di frequenza con la Proclear® in *Omafilcon A*

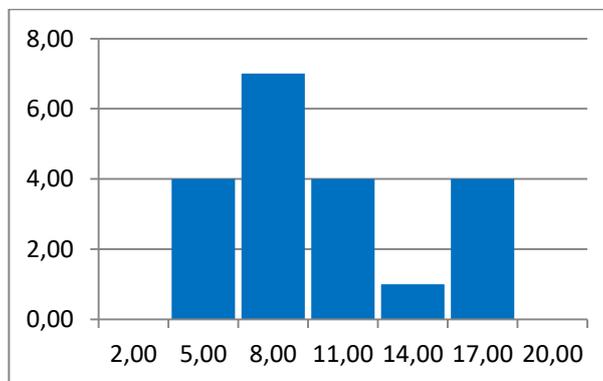
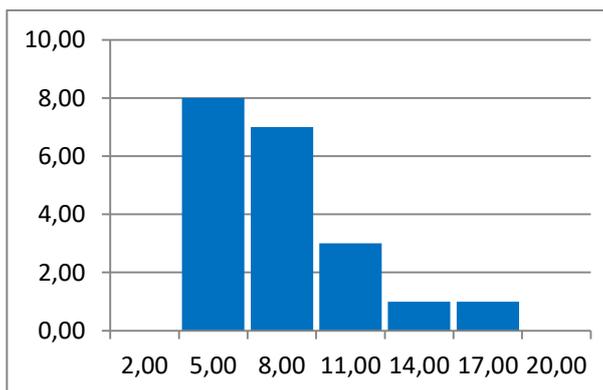


Grafico VII. Plot di frequenza con la Acuvue® Moist® in *Etafilcon A*



BIBLIOGRAFIA

- [1] Rossetti A., Gheller P.; *Manuale di optometria e contattologia*; Zanichelli 2003; 48-53
- [2] Willcox M.D.P., Argüeso P., Georgiev G., Holopainen J., Laurie G., Millar T. *et al.*; *TFOS DEWS II tear film report*; *The Ocular Surface*; 2017; 15; 366-403
- [3] Mann A., Tighe B.; *Contact lens interactions with the tear film*; *Experimental Eye Research*; 2013; 117; 88-98
- [4] Wolff E.; *The mucocutaneous junction of the lid margin and the distribution of the tear fluid*; *Trans Ophthalmol Soc UK*; 1946; 66; 291-308.
- [5] M. G. Bucci; *Oftalmologia*; Seu; 1993; 85-87
- [6] King-Smith P.E., Hinel E.A., Nichols J.J.; *Application of a novel interferometric method to investigate the relation between lipid layer thickness and tear film thinning*; *Investigative Ophthalmology and Visual Science*; 2010; 51; 2418-2423
- [7] Kunnen C.M., Brown S.H., Lazon de la Jara P., Holden B.A., Blanksby S.J., Mitchell T.W. *et al.*; *Influence of meibomian gland expression methods on human lipid analysis results*; *The Ocular Surface*; 2016; 14; 49-55
- [8] Tiffany J.M., Winter N., Bliss G.; *Tear film stability and tear surface tension*; *Current Eye Research*; 1989; 8; 507-515
- [9] Mann A.M., Tighe B.J.; *Tear analysis and lens-tear interactions: part I. Protein fingerprinting with microfluidic technology*; *Contact Lens and Anterior Eye*; 2007; 30; 163-173
- [10] Zhou L., Zhao S.Z., Koh S.K., Chen L., Vaz C., Tanavde V. *et al.*; *In-depth analysis of the human tear proteome*; *Journal of Proteomics*; 2012; 75; 877-3885
- [11] Azkargorta M., Soria J., Ojeda C., Guzman F., Acera A., Iloro I. *et al.*; *Human basal tear peptidome characterization by CID, HCD, and ETD followed by in silico and in vitro analyses for antimicrobial peptide identification*; *Journal of Proteome Research*; 2015; 14; 2649-2658
- [12] Yokoi N., Bron A.J., Georgiev G.A.; *The precorneal tear film as a fluid shell: the effect of blinking and saccades on tear film distribution and dynamics*; *The Ocular Surface*; 2014; 12; 252-266
- [13] Doane M.G.; *Abnormalities of the structure of the superficial lipid layer on the in vivo dry-eye*; *Advances in Experimental Medicine and Biology* ; 1994; 350; 489-493
- [14] Cher I.; *A new look at lubrication of the ocular surface: fluid mechanics behind the blinking eyelids*; *The Ocular Surface*; 2008; 6; 79-86

- [15] P.N. Dilly P. N.; *Structure and function of the tear film; Advances in Experimental Medicine and Biology*; 1994; 350; 239-247
- [16] Holly F.J., Lemp M.A.; *Tear physiology and dry eyes; Survey of Ophthalmology*; 1977; 22; 69-87
- [17] Sweeney D.F., Millar T.J., Raju S.R.; *Tear film stability: A review*; 2013; 117; 28-38
- [18] Craig J.P., Tomlinson, A.; *Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation; Optometry and Vision Science*; 1997; 74; 8,13
- [19] King-Smith P.E., Reuter K.S., Braun R.J., Nichols J.J., Nickhols K.K.; *Tear film break-up and structure studied by simultaneous video recording of fluorescence and tear film lipid layer; Investigative Ophtalmology and Visual Science*; 2013; 13; 11878.
- [20] Holly F.; *Formation and rupture of the tear film; Experimental Eye Research*; 1973; 15; 515-525
- [21] Siddique J.I., Braun R.J.; *Tear film dynamics with evaporation, osmolarity and surfactant transport; Applied Mathematical Modelling*; 39; 2015; 255-269
- [22] Holly F.J., *Physical chemistry of the normal and disordered tear film; Trans. Ophthalmol. Soc.* 1985; 104; 374,380.
- [23] Holly F.J.; *Formation and rupture of the tear film; Experimental Eye Research*; 1973; 15; 515,525
- [24] Tiffany J.M., Winter N., Bliss G.; *Tear film stability and tear surface tension; Current Eye Research*; 1989; 8; 507,515.
- [25] Borchman D., Foulks G.N., Yappert M.C., Milliner S.E.; *Changes in human meibum lipid composition with age using nuclear magnetic resonance spectroscopy; Investigative Ophtalmology and Visual Science*; 2012; 53, 475,482
- [26] Nichols J.J., King-Smith P.E.; *Thickness of the pre- and post-contact lens tear film measured in vivo by interferometry; Investigative Ophtalmology and Visual Science*; 2003; 44; 68-77
- [27] Nichols J.J., King-Smith P.E.; *The effect of eye closure on the post-lens tear film thickness during silicone hydrogel contact lens wear; Cornea*; 2003; 22; 539-544.
- [28] Craig J.P., Willcox M.D., Argueso P. et al.; *The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the contact lens interactions with the tear film subcommittee; Investigative Ophtalmology and Visual Science*; 2013; 54; TFOS123-TFOS156
- [29] Chen Q., Wang J., Shen M.; *Lower volumes of tear menisci in contact lens wearers with dry eye symptoms; Investigative Ophtalmology and Visual Science*; 2009; 50; 3159-3163.

- [30] Tighe B.J.; *A decade of silicone hydrogel development: surface properties, mechanical properties, and ocular compatibility*; Eye & Contact Lens; 2013; 39; 4-12
- [31] McNamara N.A., Polse K.A., Brand R.J., Graham A.D., Chan J.S., McKenney C.D.; *Tear mixing under a soft contact lens: effects of lens diameter*; American Journal of Ophthalmology; 1999; 127; 659-665.
- [32] Tighe B.J., Franklin V.J., Graham C., Mann A., Guillon M.; *Vitronectin adsorption on contact lens surfaces during wear: locus and significance*; Advances in Experimental Medicine and Biology; 1998; 438; 769-773
- [33] Hill R.M., Carney L.G.; *The effects of hard lens wear on blinking behaviour*; International Contact Lens Clinic.; 1984; 11; 242-246
- [34] Rohit A., Willcox M.D., Brown S.H., Mitchell T.W., Stapleton F.; *Clinical and biochemical tear lipid parameters in contact lens wearers*; Optometry and Vision Science; 2014; 91; 1384-1390
- [35] Nichols J.J., Nichols K.K., Puent B., Saracino M., Mitchell G.L.; *Evaluation of tear film interference patterns and measures of Tear Break-Up Time*; Optometry and Vision Science; 2002; 79; 363-369.
- [36] Panaser A., Tighe B.J.; *Function of lipids - their fate in contact lens wear: an interpretive review*; Contact Lens and Anterior Eye; 2012; 35; 100-111
- [37] Thakur A., Willcox M.D.P.; *Cytokine and lipid inflammatory mediator profile of human tears during contact lens associated inflammatory diseases*; Experimental Eye Research; 1998; 67; 9-19
- [38] Mann A.M., Tighe B.J.; *The tear envelope: a novel point-of-care diagnostic technique*; Contact Lens and Anterior Eye, 32 (2009), p. 219
- [39] Yasueda S., Yamakawa K., Nakanishi Y., Kinoshita M., Kakehi K.; *Decreased mucin concentrations in tear fluids of contact lens wearers*; Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis; 2005; 39; 187-195.
- [40] Berry M., Purslow C., Murphy P.J., Pult H.; *Contact lens materials, mucin fragmentation and relation to symptoms*; Cornea; 2012 31; 770-776
- [41] Sharma A., Ruckenstein E.; *Mechanism of tear film rupture and formation of dry spots on cornea*; Journal of Colloid Interface Science; 1985; 106; 17-27
- [42] Fukui M., Yamada M., Akune Y., Shugeyasu C., Tsubota K.; *Fluorophotometric Analysis of the Ocular Surface Glycocalyx in Soft Contact Lens Wearers*; Current Eye Research; 2016; 41; 9-14

- [43] Latkovic S., Nilsson S.E.; *The effect of high and low Dk/L soft contact lenses on the glycocalyx layer of the corneal epithelium and on the membrane associated receptors for lectins*; *The CLAO Journal*; 1997; 23; 185-191.
- [44] Tan J., Keay L., Jalbert I., Naduvilath T.J., Sweeney D.F., Holden B.A.; *Mucin balls with wear of conventional and silicone hydrogel contact lenses*; *Optometry and Vision Science*; 2003; 80; 291-297.
- [45] Gordon G.M., Moradshahi N., Jeong S., Lane C., Fini M.E.; *A novel mechanism of increased infections in contact lens wearers*; *Investigative Ophthalmology and Visual Science*; 2011; 52; 9188-9194
- [46] Goto T., Zheng X., Klyce S. D. et al.; *A new method for tear film stability analysis using videokeratography*; *American Journal of Ophthalmology*; 2003; 135; 607-612
- [47] Tian L., Qu J.H., Zhang X.Y., Sun X.G.; *Repeatability and reproducibility of noninvasive keratograph 5M measurements in patients with dry eye disease*; *Journal of Ophthalmology*; 2016; 8013621
- [48] Kopf M., Yi F., Iskander D. R., Collins M. J., Shaw A. J., Straker B; *Tear Film Surface Quality with Soft Contact Lenses Using Dynamic Videokeratoscopy*; *Journal of Optometry*; 2008; 1; 14-21
- [49] Mengher L.S., Pandher K. S., Bron A.J.; *Non-invasive tear film Break-Up Time: sensitivity and specificity*; *Acta Ophthalmologica*; 1986; 64; 441-444
- [50] Mengher L.S., Bron A.J., Tonge S.R., Gilbert D.J.; *A non-invasive instrument for clinical assessment of the pre-corneal tear film stability*; *Current Eye Research*; 1985; 4; 1-7
- [51] Cho P., Brown B., Chan I., Conway R., Yap M.; *Reliability of the Tear Break-Up Time technique of assessing tear stability and the locations of the tear break-up in Hong Kong Chinese*; *Optometry and Vision Science*; 1992; 69; 879-885
- [52] Vanley G.T., Leopold I.H., Gregg T.H.; *Interpretation of tear film break-up*; *Archives of Ophthalmology*.; 1977; 95; 445-448
- [53] Szczesna D.H., Iskander D.R.; *Lateral shearing interferometry for analysis of tear film surface kinetics*; *Optometry and Vision Science*; 2010; 87; 513-517
- [54] Patel S., Murray D., McKenzie A., Shearer D.S., McGrath B. D.; *Effects of fluorescein on tear Break-Up Time and on Tear Thinning Time*; *American Journal of Optometry and Physiological Optics*; 1985 62; 188-190
- [55] Kopf M., Fan Y., Iskander D.R., Collins M.J., Shaw A. J., Straker B.; *Tear film surface quality with soft contact lenses using dynamic videokeratoscopy*; *Journal of Optometry*; 2008; 1; 14-21

- [56] Alonso-Caneiro D., Iskander D.R., Collins M.J.; *Assessment of tear film surface quality using dynamic-area high-speed videokeratoscopy*; IEEE Transactions on Biomedical Engineering; 2009; 56; 1473-1481
- [57] Downie L.E.; *Automated tear film surface quality Break-Up Time as a novel clinical marker for tear hyperosmolarity in dry eye disease*; Investigative Ophthalmology and Visual Science; 2015; 56; 7260-7268
- [58] McAlinden C., Khadka J., Pesudovs K.; *Statistical methods for conducting agreement (comparison of clinical tests) and precision (repeatability or reproducibility) studies in optometry and ophthalmology*; Ophthalmic Physiological Optics; 2011; 31; 330-338
- [59] Stapleton F., Stretton S., Papas E., Skotnitsky C., Sweeney D.F.; *Silicone hydrogel contact lenses and the ocular surface*; The Ocular Surface; 2006; 4; 24-43
- [60] Bruce A.S., Mainstone J.C., Golding T. R.; *Analysis of tear film break-up on Etafilcon A hydrogel lenses*; Biomaterials; 2001; 22; 3249-3256
- [61] Veys J., French K.; *Health benefits of daily disposable contact lenses*; Optician; 2006; 231; 16-20
- [62] Sheardown H., Liu L., Jones L.; *Chemical characterization of 1-Day Acuvue® Moist® and 1-Day Acuvue® contact lenses*; Investigative Ophthalmology and Visual Science; 2006; 47; E-abstract 2388
- [63] Mousavia M., Jesusa D.A., Garaszczuka I.K., Szczesna-Iskander D.H., Iskandera D.R.; *The utility of measuring tear film Break-Up Time for prescribing contact lenses*; Contact Lens and Anterior Eye; Agosto 2017
- [64] Llorens-Quintana C., Mousavi M., Szczesna-Iskander D., Iskander D.R.; *Non-invasive pre-lens tear film assessment with high-speed videokeratoscopy*; Contact Lens and Anterior Eye; Agosto 2017
- [65] Best N., Drury L., Wolffsohn J.S.; *Clinical evaluation of the Oculus Keratograph*; Contact Lens and Anterior Eye; 35; 2012; 171-174

SITOGRAFIA

<https://www.acuvue.it/>

<https://www.injvisioncare.it/>

<http://www.clspectrum.com/>

<https://coopervision.it/>

<http://www.csoitalia.it/>

<https://www.fda.gov/>