



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Fisica "Galileo Galilei"

Corso di Laurea Triennale in
Ottica e Optometria

TESI DI LAUREA

*Ortocheratologia notturna e proprietà
viscoelastiche della cornea*

(Overnight orthokeratology and viscoelastic
properties of the cornea)

Relatore: Prof.ssa ORTOLAN Dominga

Correlatori: Prof. LEONARDI Andrea

Laureanda:
SCAPIN Chiara

Anno accademico 2014/2015

INDICE

PREMESSA.....	1
INTRODUZIONE.....	3
1. Anatomia, fisiologia e istologia della cornea.....	5
1.1 Il film lacrimale.....	8
1.2 L'epitelio.....	9
1.3 Lo stroma.....	14
1.4 L'endotelio.....	17
2. Dalla miopia all'ortocheratologia.....	19
2.1 La miopia.....	19
2.1.1 Il profilo clinico dell'occhio miope.....	21
2.1.2 Il defocus retinico e la progressione miopica.....	22
2.1.3 Procedure di controllo miopico.....	23
2.2 La contattologia.....	23
2.2.1 Le geometrie.....	25
2.2.2 Criteri di applicazione.....	25
2.2.3 La topografia corneale.....	27
3. L'ortocheratologia.....	33
3.1 La storia.....	34
3.2 Le nuove geometrie e l'uso notturno.....	36
3.2.1 I materiali: PMMA e BXO a confronto.....	41
3.3 L'efficacia clinica dell'ortocheratologia notturna.....	44
3.3.1 La correzione dell'ipermetropia.....	46
3.3.2 Il defocus retinico nell'ortocheratologia.....	47
3.3.3 Le aberrazioni indotte dal trattamento ortocheratologico.....	49
3.4 Le modificazioni indotte dall'uso di lenti a geometria inversa.....	51

4. Il rimodellamento e la biomeccanica corneale	55
4.1 Il rimodellamento corneale: la questione stromale	55
4.1.1 Il rimodellamento come risposta epiteliale.....	56
4.1.2 Il rimodellamento come risposta stromale	57
4.1.3 Analisi dei cambiamenti della curvatura corneale posteriore e dell'edema stromale.....	59
4.1.4 Le linee fibrillari nell'ortocheratologia notturna	64
4.2 La biomeccanica corneale	69
4.2.1 I fattori biomeccanici ed il loro significato fisico	69
4.2.2 Rappresentazione matematica della cornea umana.....	71
4.2.3 Analisi matematica delle proprietà corneali	73
4.2.4 Il comportamento biomeccanico della cornea e l'ortocheratologia	73
CONCLUSIONE	75
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	77
RIFERIMENTI ON LINE	83
RINGRAZIAMENTI.....	85

PREMESSA

La volontà di comprendere che cosa succede mentre dormo mi ha portata alla curiosità di approfondire l'ortocheratologia e le sue implicazioni. All'ennesimo controllo oftalmologico mi è stato riferito che la condizione di anisometropia a questo punto mi avrebbe precluso l'utilizzo dell'occhiale. Era giunto il momento di scegliere una nuova strada. Sono circa due anni che pratico questo tipo di trattamento e da subito ne sono rimasta totalmente affascinata. L'entusiasmo di avere la possibilità di trascorrere le giornate senza occhiali e senza lenti a contatto superava qualsiasi risultato poco soddisfacente. Capitava spesso di sentirmi insicura di sera nella guida, le luci dei lampioni e dei fari delle altre auto mi distoglievano lo sguardo dalla strada: gli aloni erano talmente grandi che quasi mi infastidivano. D'altronde, mi era stato preventivato subito che con una miopia di -7.50 D nell'occhio destro i risultati non potevano essere eccellenti sebbene la miopia dell'occhio sinistro fosse solo di -3.50 D. La possibilità di andare in piscina e allenarmi tranquillamente senza pensare che un qualche strano microorganismo si sarebbe potuto attaccare alle lenti morbide, la possibilità di svegliarmi la mattina senza dipendere da un paio di occhiali superava gli aloni attorno alle luci alla sera. Non è stato semplice. Tanti controlli, tante lenti di prova. Da un anno a questa parte, però, posso ritenermi pienamente soddisfatta perché è stata trovata quella lente che meglio si avvicina al mio profilo corneale. La visione durante il giorno è eccellente e i fenomeni di aberrazione sono stati ridotti al minimo. Capire e comprendere quali sono le risposte corneali alla base del trattamento ortocheratologico sono fondamentali per ottenere sempre migliori performances visive.

INTRODUZIONE

La cornea fornisce circa i due terzi del potere del sistema diottrico dell'occhio ed una correlazione non adeguata con la lunghezza dell'asse antero-posteriore dell'occhio determina la condizione di ametropia. Nello specifico, una cornea otticamente più potente fa sì che i raggi vengano messi a fuoco davanti alla retina causando una visione sfuocata da lontano. Per compensare questo difetto ottico si possono usare delle lenti oftalmiche a menisco negativo o delle lenti a contatto. È in questa necessità che nasce l'ortocheratologia. Si tratta di una scienza che origina da studi optometrici ma che rappresenta oggi un ambito specifico e tuttora in evoluzione della pratica contattologica. Anche se questa tecnica applicativa viene utilizzata da più di 40 anni, è solo a partire dall'ultimo decennio che l'interesse si è notevolmente intensificato grazie a numerosi nuovi sviluppi tecnologici, come l'avvento della topografia corneale, di materiali ad elevata gas-permeabilità e della geometria inversa. Una geometria diversa da quella convenzionale che imprime nella cornea delle modificazioni determinate da pressioni esercitate dalla palpebra e dal film lacrimale che si interpone tra la lente e l'epitelio corneale. Questo gioco di forze e pressioni è tale da produrre uno spostamento delle cellule epiteliali centrali verso la periferia determinando una riduzione dell'altezza sagittale della cornea, quindi un appiattimento della sua curvatura centrale ed un aumento della curvatura dell'area paracentrale. Questa condizione compensa, e in alcuni casi, elimina la miopia centrale e produce una refrazione periferica miopica che sembra essere in grado di rallentarne la progressione. Oggetto di numerose discussioni, è la questione relativa al coinvolgimento o meno dello strato stromale nella risposta corneale al trattamento ortocheratologico e per il momento non emerge una posizione chiara. Per capire appieno questo fenomeno è necessario approfondire dal punto di vista fisico e matematico le caratteristiche peculiari della cornea, come le proprietà viscoelastiche, e il suo comportamento biomeccanico. È fondamentale cogliere e comprendere la sinergia che si viene a creare tra lente e cornea, tra forze esterne ed interne per raggiungere delle performances visive sempre migliori e prive di aberrazioni indotte, con effetti raggiungibili più velocemente e più duraturi nel tempo a prescindere dalla refrazione soggettiva di colui che ha intenzione di approcciarsi all'ortocheratologia notturna.

1. Anatomia, fisiologia e istologia della cornea

Per comprendere appieno l'ortocheratologia è indispensabile la conoscenza approfondita delle strutture della superficie oculare che includono la cornea, la congiuntiva e la zona intermedia del limbus. La cornea è un tessuto funzionale rilevante dell'occhio perché riflette e trasmette la luce al cristallino e alla retina. Una sua lesione o l'insorgenza di una patologia hanno serie conseguenze visive e per questo motivo la struttura e la funzione devono ricevere numerose attenzioni (Albert *et al.*, 2008).

La cornea di un uomo adulto misura da 11 a 12 mm orizzontalmente e da 9 a 11 mm verticalmente. Lo spessore misura circa 0.5 mm nella parte centrale e tende ad aumentare gradualmente verso la periferia (dove misura circa 0.7 mm) mentre la curvatura della superficie non è omogenea poiché è maggiore al centro e minore alla periferia. Il raggio di curvatura è compreso tra 7.5 e 8.0 mm nella zona ottica corneale centrale di 3 mm, dove la superficie è quasi sferica. La superficie anteriore pertanto è convessa e asferica. L'indice di rifrazione (n) totale della cornea è determinato sia dalla somma della rifrazione in corrispondenza dell'interfaccia anteriore e di quella posteriore, sia dalle proprietà di trasmissione del tessuto. Gli indici di rifrazione dell'aria, del film lacrimale, del tessuto corneale e dell'umore acqueo sono rispettivamente pari a 1.000, 1.336, 1.376 e 1.366. Il potere rifrattivo di una superficie curva, se il primo mezzo è l'aria, è determinato dall'indice di rifrazione e dal raggio di curvatura (R), (Krachmer *et al.*, 2010) secondo la relazione:

$$\text{Potere della superficie (D)} = \frac{n - 1}{R (m)} \quad (\text{Lupelli et al., 1998}).$$

Se il primo mezzo non è l'aria, il potere della superficie segue la relazione:

$$\text{Potere della superficie (D)} = \frac{n_2 - n_1}{R (m)}$$

Il potere rifrattivo al centro della cornea è di circa +43 D, derivando dalla somma di quelli alle interfacce aria-fluido lacrimale (+44 D), fluido lacrimale-cornea (+5 D) e cornea-umore acqueo (-6 D). La maggior parte degli strumenti di misurazione corneale indicano un indice di rifrazione standard di 1.3375. Il potere refrattivo della cornea è quindi compreso tra 40 e 44 D, costituendo circa i due terzi del potere totale dell'occhio (Krachmer *et al.*, 2010).

Il tessuto corneale appare semplice nella sua organizzazione perché si compone solamente di uno strato esterno non cheratinizzato (epitelio), un tessuto denso e connettivo più interno (stroma) e un monostrato di cellule cuboidali che confina con la camera anteriore (endotelio) (Albert *et al.*, 2008). La varietà di cellule che la compongono includono perciò cellule epiteliali, cheratociti¹ e cellule endoteliali. Sia le cellule epiteliali che endoteliali della cornea sono metabolicamente attive, quindi le attività cellulari richiedono energia (sotto forma di ATP, generata in condizioni aerobiche). Il glucosio impiegato per la produzione di ATP viene diffuso dall'umore acqueo. L'ossigeno raggiunge la cornea principalmente per diffusione dal fluido lacrimale, che assorbe l'ossigeno dall'aria. Bisogna notare che la chiusura delle palpebre durante il sonno riduce la quantità di ossigeno che raggiunge la cornea. Pertanto, il metabolismo corneale, da aerobico diventa anaerobico, con conseguente accumulo di lattato (composto tossico per le cellule) (Krachmer *et al.*, 2010).

La cornea manca della sofisticazione neurobiologica della retina e del movimento dinamico del cristallino, tuttavia, senza la sua trasparenza l'occhio non sarebbe in grado di soddisfare le sue funzioni necessarie. La complessità della struttura e della funzione è necessaria per mantenere questa elegante semplicità: avascolarità e architettura altamente innervata e organizzata rendono la cornea unica tra tutti i tessuti del corpo (Albert *et al.*, 2008). Anche se la cornea in condizioni fisiologiche non contiene vasi sanguigni, fattori di origine ematica hanno un ruolo importante nel metabolismo corneale e nella guarigione delle ferite. L'arteria ciliare anteriore, che deriva dall'arteria oftalmica, forma nella regione limbare un'arcata vascolare che si anastomizza con i vasi derivanti dalla branca facciale dell'arteria carotide esterna. In condizioni patologiche, nuovi vasi entrano nello stroma trasparente dal limbus causando una perdita di trasparenza (Krachmer *et al.*, 2010). A differenza della vascolarizzazione del sangue, i vasi linfatici non sono visibili facilmente. La rete linfatica penetra in molti tessuti del corpo e una sua disfunzione può essere ritrovata in un ampio spettro di disordini, come rigetto del trapianto, ritardata guarigione delle lesioni e malattie infiammatorie e immunitarie. La cornea è uno di quei pochi tessuti del corpo umano che normalmente è priva di qualsiasi tipo di vaso, sanguigno o linfatico. Per approfondire queste

¹ I cheratociti sono la componente cellulare predominante dello stroma. Essi sono simili ai fibroblasti e hanno un vasto citoscheletro intracellulare. Sono quiescenti nella cornea normale, ma si attivano e si trasformano in miofibroblasti, i quali sintetizzano componenti della matrice extracellulare. La loro capacità contrattile contribuisce alla chiusura della ferita. (Krachmer *et al.*, 2010)

conoscenze, Zhang *et al.* (2011) osservando la cornea del topo, attraverso degli studi al microscopio, hanno dimostrato che la cornea era dotata di un numero significativo di vasi linfatici che sono soggetti ad una formazione spontanea e regressione durante un periodo critico dopo la nascita, che non è stato osservato per i vasi sanguigni. Questi dati indicano un fenomeno dissociativo tra i due tipi di vasi: mentre il sistema linfatico subisce un cambiamento di notevole portata dalla formazione alla regressione, i vasi sanguigni rimangono costanti nelle aree periferiche e del limbus. Il fatto che i vasi linfatici non siano visibili ad occhio nudo come i vasi sanguigni può spiegare l'inconsapevolezza della loro esistenza. Dato che il sistema linfatico può occupare nuovamente la cornea centrale (in parallelo con il sistema di vasi sanguigni), essa diventa il primo tessuto ad essere identificato ad avere un comportamento plastico nei confronti dei vasi linfatici. Si sospetta anche che lo stato linfatico della cornea sia orchestrato e mantenuto da un gruppo di fattori pro- e anti-linfatici già conosciuto o ancora da scoprire. In studi precedenti a quello di Zhang *et al.* era stato riportato che i vasi linfatici non erano stati trovati nello sviluppo della cornea umana, le cui palpebre si aprono alla nascita. Gli autori

concludono affermando che, sebbene l'assenza del sistema linfatico nella cornea umana richieda maggiori ricerche, è possibile ipotizzare che il processo corneale linfatico sia associato all'apertura delle palpebre. Questo studio apre la strada a svariate implicazioni.

La prima è che la cornea, considerata tradizionalmente priva di un sistema linfatico, come il cervello e la cartilagine, possa

esserne dotata, invece, durante lo sviluppo. La seconda è l'evidenza che il sistema linfatico ha un comportamento indipendente e differente dai vasi sanguigni in alcune circostanze (Zhang *et al.*, 2011).

La morfologia della cornea è determinata dai tre foglietti cellulari durante lo sviluppo embrionale. Le cellule epiteliali derivano dall'ectoderma epidermico, mentre i

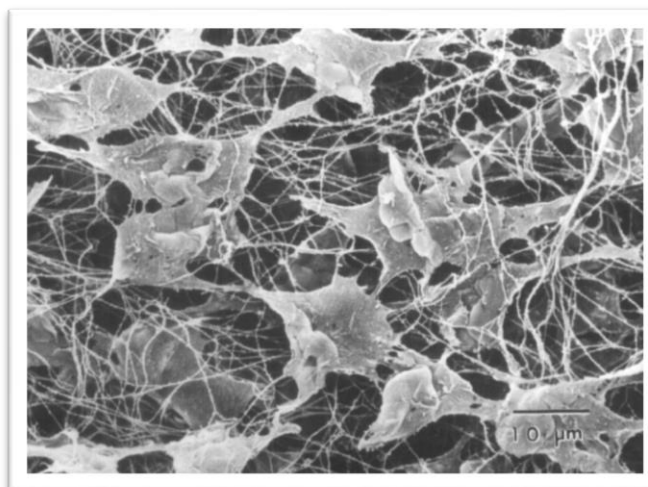


Figura 1.1. Immagine prodotta da un microscopio elettronico a scansione delle reti dei fibroblasti corneali. Le cellule sono appiattite, poligonali e collegate l'una con l'altra. La barra indica 10 μm (Nishida *et al.*, 1988).

cheratociti e i fibroblasti² (Fig. 1.1) endoteliali originano dalla cresta neurale (foglietto neuroectodermico). L'epitelio corneale inizia a svilupparsi a partire dalla 6^a settimana di gestazione mentre durante l'8^a settimana i cheratociti formano da 5 a 8 strati di lamelle collagene. Al 6° mese di gestazione la cornea non è ancora completamente matura: l'epitelio presenta solo 3-4 strati di cellule. Durante il 7° mese la cornea è ben sviluppata, con un epitelio comprendente 4 o 5 strati di cellule basali, alari e superficiali ben riconoscibili. Anche lo stroma è quasi ben sviluppato (Krachmer *et al.*, 2010).

1.1 Il film lacrimale

La superficie corneale è ricoperta dal film lacrimale proteggendo la cornea dalla disidratazione e mantenendo liscia la superficie epiteliale. Il film ha uno spessore di 7 µm, un volume di circa 6.5 µl e consiste di tre strati (Albert *et al.*, 2008):

- *uno strato superficiale lipidico* ($\approx 0.1 \mu\text{m}$), le cui componenti sono fornite dalle ghiandole di Meibomio e dalle ghiandole secretorie della palpebra;
- *uno strato acquoso* ($\approx 7 \mu\text{m}$), che deriva dalla ghiandola lacrimale e dalle ghiandole lacrimali accessorie;
- *uno strato mucinico* (0.02-0.05 µm), prodotto in gran parte dalle cellule caliciformi dell'epitelio congiuntivale.

Più del 98% del volume totale è formato da acqua, mentre la percentuale restante si riferisce a ioni e molecole importanti, tra cui elettroliti, glucosio, immunoglobuline, lattoferrina, lisozima, albumina e ossigeno. Contiene anche una vasta gamma di molecole biologicamente attive come istamina, prostaglandine, fattori di crescita (che influenzano la crescita e lo sviluppo delle cellule epiteliali) e citochine³. Il film lacrimale quindi serve come lubrificante, fonte di nutrienti e di fattori di regolazione richiesti per la conservazione e la riparazione dell'epitelio (Albert *et al.*, 2008).

² I fibroblasti sono cellule molto diffuse nei tessuti connettivi che secernono la matrice extracellulare ricca di collagene e altre macromolecole. È capace di migrare e proliferare rapidamente nella riparazione delle ferite (Alberts *et al.*, 2005).

³ Le citochine sono sostanze proteiche elaborate da alcune cellule del sistema immunitario. Esse fungono da messaggeri intracellulari e in particolare sono coinvolte nelle risposte cellulari immunologiche, nel controllo dei processi infiammatori, di crescita e di differenziazione cellulare (Enciclopedia Treccani: www.treccani.it).

Le cellule corneali esprimono 3 mucine chiamate MUC1, MUC4 e MUC16 che sono presenti a livello delle membrane delle cellule apicali. L'ultima è il componente principale del glicocalice ed è particolarmente prevalente sulla sommità delle micropliche (Krachmer *et al.*, 2010).

Il film lacrimale è un fluido isotonico che, in risposta a stimoli esterni e alle richieste interne della cornea e congiuntiva, altera la sua composizione, volume e struttura. La regolazione del flusso osmotico del fluido tra le cellule epiteliali corneali e congiuntivali e il film lacrimale viene raggiunto principalmente dagli elettroliti disciolti nella fase acquosa, come Na⁺, K⁺, e Cl⁻ che tamponano il pH e controllano la permeabilità cellulare. L'osmolarità⁴, che di un occhio sano è 302 ± 6 mOsm/L, è più bassa alla mattina dopo una prolungata chiusura delle palpebre e aumenta nel corso della giornata. Un'iperosmolarità del film indica uno sbilanciamento tra la quantità di secrezione del film e il tasso di evaporazione che può condurre a processi infiammatori. Il film lacrimale ipotonico determina una diminuzione dell'osmolarità, quindi un aumento della densità delle cellule caliciformi migliorando i sintomi di secchezza oculare (Albert *et al.*, 2008).

La chiusura degli occhi durante il sonno induce un cambiamento nella natura e nella composizione del film lacrimale, da uno stato dinamico a uno stato statico, ricco di immunoglobuline. Questa condizione viene indotta da uno stato infiammatorio subclinico, come evidenziato dall'incremento dei livelli di albumina e altri processi interdipendenti (Tan *et al.*, 1993).

1.2 L'epitelio

La superficie esterna della cornea è ricoperta da un epitelio stratificato non cheratinizzato⁵, che negli umani ha dai 5 ai 7 strati di cellule. L'epitelio si caratterizza per uno spessore compreso tra i 50 e i 52 µm (Albert *et al.*, 2008) (il 10% di tutto lo spessore corneale) (Krachmer *et al.*, 2010) e molte delle sue funzioni includono la rifrazione e trasmissione della luce e la sopravvivenza sopra un letto avascolare. La rifrazione è determinata dalla superficie apicale, decisamente liscia e bagnata, e dallo straordinario

⁴ L'osmolarità indica la concentrazione di una soluzione espressa dal numero di osmoli (grammolecole osmoticamente attive) di soluto presenti in un litro di soluzione (Enciclopedia Treccani: www.treccani.it).

⁵ La cheratina è la proteina strutturale prodotta dai cheratinociti e forma filamenti di 10 nm nel citoplasma delle cellule (Gartner *et al.*, 1998).

spessore regolare, mentre la trasparenza è stabilita dalla scarsità degli organelli cellulari. L'epitelio presenta caratteristiche metaboliche specializzate che permettono la sua esistenza su un tessuto connettivo avascolare. La protezione di tutte queste funzioni vitali è garantita dall'elevata densità di fibre nervose, circa 300-400 volte superiore a quella dell'epidermide. L'epitelio stratificato (Fig. 1.2) include tre o quattro strati di cellule piatte esterne (chiamate superficiali), da uno a tre strati di cellule nell'epitelio centrale chiamate cellule alari a causa del loro corpo cellulare arrotondato e per i processi cellulari laterali a forma di ala, e uno strato di cellule colonnari basali (Albert *et al.*, 2008). Quest'ultimo possiede attività mitotica e le cellule si differenziano successivamente in cellule

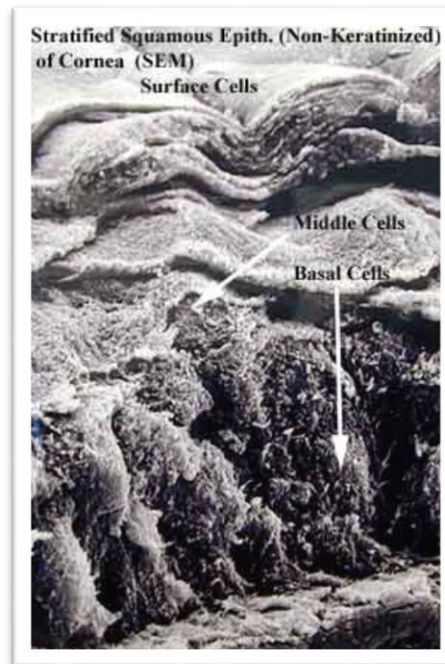


Figura 1.2. Immagine prodotta da un microscopio elettronico a scansione degli strati dell'epitelio corneale (University of New England: <http://faculty.une.edu/com/abell/histo/Histolab4ab.htm>).

alari e superficiali (Krachmer *et al.*, 2010). Esso secerne e mantiene la membrana basale dell'epitelio che, a differenza di altri epitelii stratificati, è liscio e non presenta increspature.

L'epitelio presenta anche la capacità di rispondere rapidamente alle ferite e viene mantenuto dal movimento centripeto delle cellule provenienti da una popolazione di cellule staminali adulte localizzate nello strato basale dell'epitelio limbare (Albert *et al.*, 2008). La risposta di guarigione della ferita corneale è una complessa cascata di eventi molecolari che implica le interazioni mediate dalle citochine, ma è relativamente semplice se paragonata a quella che avviene negli organi che contengono vasi sanguigni. Essa coinvolge le cellule epiteliali, i cheratociti dello stroma, i nervi corneali (che partecipano all'omeostasi⁶ della superficie oculare e della cornea anteriore), le ghiandole ed il film lacrimale (che contribuiscono al mantenimento dell'uniformità e dell'integrità della superficie) e le cellule del sistema immunitario. In seguito alla ferita, questi componenti partecipano al ripristino della struttura e funzione corneale attraverso la modulazione delle citochine e dei recettori. L'attivazione della risposta a

⁶ L'omeostasi è l'attitudine propria delle cellule a mantenere in stato di equilibrio le proprie caratteristiche al variare delle condizioni esterne (Enciclopedia Treccani: www.treccani.it).

cascata dipende dal tipo di ferita e risulta chiaro che alcuni eventi ne precedano altri. Per esempio l'apoptosi (morte cellulare programmata) dei cheratociti è tra le prime risposte stromali che possono essere identificate dopo una lesione epiteliale (Wilson *et al.*, 2001).

Come altri epitelii stratificati, l'epitelio della cornea si auto-rigenera, con un turn over di circa 5 – 7 giorni. Le cellule basali sono lo strato mitoticamente attivo: alla loro divisione, le cellule figlie iniziano il loro movimento fuori dalla membrana basale per differenziarsi e desquamarsi poi sulla superficie apicale. Si pensa che una cellula figlia risultante da una divisione esca dalla lamina basale, lasciando lì una cellula figlia affinché si sottoponga nuovamente alla mitosi. Le due cellule progenitrici di una singola divisione, invece, si spostano insieme verso la superficie apicale (Albert *et al.*, 2008). Il processo di differenziazione richiede da 7 a 14 giorni, dopodiché le cellule più superficiali si desquamano nel film lacrimale. Le radiazioni ultraviolette, l'ipossia o lo stress meccanico inducono apoptosi e desquamazione delle cellule epiteliali corneali (Krachmer *et al.*, 2010).

L'epitelio corneale viene innervato principalmente da fibre sensitive (Fig. 1.3) che derivano dai nervi ciliari della branca oftalmica del nervo trigemino. I nervi ciliari lunghi costituiscono l'anello nervoso perilimbare. Le fibre nervose penetrano radialmente la cornea nello stroma profondo periferico e quindi curvano anteriormente,

formando un plesso terminale subepiteliale. Le fibre nervose perdono la loro guaina mielinica a breve distanza dal punto di entrata nella cornea e terminano a livello delle cellule alari dell'epitelio. Le fibre sono più cospicue nella periferia corneale, dove il loro

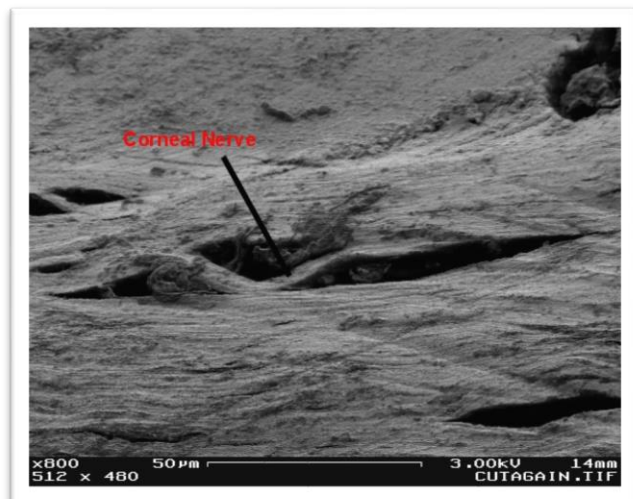


Figura 1.3. Immagine prodotta dalla microscopia a scansione elettronica di una terminazione nervosa corneale (The Institute of Optics. School of Engineering & Applied Science. University of Rochester: <http://www.optics.rochester.edu/workgroups/cml/opt307/spr05/anant/>).

diametro è relativamente ampio. La microscopia confocale a scansione laser⁷ ha evidenziato reti di sottili fibre nervose (plessi nervosi sottoepiteliali) all'interno o al di sotto dello strato di cellule basali dell'epitelio (Krachmer *et al.*, 2010).

Lo strato epiteliale presenta la stessa funzione di tutti gli epiteli che confinano con il mondo esterno, fornendo una barriera alla perdita dei fluidi e all'entrata dei microrganismi patogeni e resistendo alla pressione abrasiva grazie alla forte aderenza tra cellule adiacenti e con il tessuto stromale sottostante. La superficie apicale è specializzata nel mantenere uniforme il film lacrimale e lo strato mucoso, fornendo una straordinaria superficie rifrattiva. La superficie basale contribuisce ad uno stretto ancoraggio dell'epitelio sullo stroma mediante una serie di strutture connesse che si estendono dal citoplasma⁸ delle cellule basali fino alla regione più anteriore dello stroma (Albert *et al.*, 2008).

Tutti gli strati cellulari dell'epitelio presentano uno scarso accumulo di organelli citoplasmatici. Il reticolo endoplasmatico⁹ e i mitocondri¹⁰ sono poco distribuiti attorno al citoplasma, mentre l'apparato di Golgi¹¹ è particolarmente presente nelle cellule dello strato basale. Negli strati delle cellule apicali le cisterne di Golgi e piccole vescicole collegate alle membrane risultano particolarmente preminenti. Dei tre tipi di filamenti citoplasmatici all'interno delle cellule, i filamenti di actina, filamenti di cheratina e i microtubuli, cheratina o filamenti intermedi sono i principali tipi nel citoplasma cellulare dell'epitelio corneale. Il citoplasma delle cellule di questi strati sembra pieno di questi

⁷ Con la microscopia confocale si riprendono delle immagini della cornea *in vivo* già dal 1995. Il sistema ottico permette di ingrandire l'immagine di tutti gli strati corneali in 3 dimensioni (Albert *et al.*, 2008).

⁸ Il citoplasma è il materiale cellulare contenuto nella membrana plasmatica, ad esclusione del nucleo (Alberts *et al.*, 2005).

⁹ Il reticolo endoplasmatico (RE) è il più esteso sistema di membrane della cellula, rappresentando il 50% circa del volume totale delle membrane. I processi che si svolgono nel RE sono: sintesi e rimaneggiamento delle proteine, sintesi di lipidi e steroidi, detossificazione di alcuni composti e rimaneggiamento di tutte le membrane della cellula. Il RE va distinto in una componente rugosa ed in una liscia, a seconda se, rispettivamente, vi siano o meno attaccati su di esso i ribosomi. Le cellule deputate principalmente alla sintesi e secrezione delle proteine sono riccamente provviste di RER (Gartner *et al.*, 1998).

¹⁰ I mitocondri producono energia sotto forma di ATP per alimentare le attività cellulari (Alberts *et al.*, 2005).

¹¹ L'apparato di Golgi è adibito alla sintesi e al confezionamento di molecole destinate ad essere secrete fuori dalla cellula e anche ad instradare le proteine prodotte verso il compartimento cellulare appropriato (Alberts *et al.*, 2005).

filamenti e di cheratine (che polimerizzano per formare i filamenti e sono tra le proteine più abbondanti del tessuto) (Albert *et al.*, 2008).

- *I filamenti intermedi del citoscheletro*¹² (che ancora saldamente le cellule tra loro) sono formati da specifici tipi di molecole acide (tipo I) e basiche (tipo II) di cheratina. Le cellule basali dell'epitelio corneale esprimono le citocheratine 5/14, come le cellule epiteliali dello strato basale dell'epidermide. Le citocheratine 3/12 sono espresse esclusivamente nell'epitelio corneale (Krachmer *et al.*, 2010). I filamenti di citocheratina aumentano la forza di tensione delle cellule epiteliali e, tenendo il nucleo e gli altri organelli nelle loro esatte posizioni, gestiscono l'intera organizzazione cellulare. Questo sistema di filamenti è fondamentale per un epitelio stratificato che confina con il mondo esterno ed è soggetto a pressioni abrasive dal movimento della palpebra e dallo strofinamento degli occhi (Albert *et al.*, 2008).
- *I filamenti di actina* sono particolarmente diffusi come un reticolo lungo le membrane delle cellule apicali dell'epitelio, dove si estendono all'interno delle micropliche, e a livello delle giunzioni delle membrane laterali.
- *I microtubuli*, composti dalle subunità α e β delle proteine conosciute come tubuline, sono all'interno del fuso mitotico delle cellule basali. Sembra non giocare un ruolo particolarmente significativo nella guarigione delle ferite nell'epitelio corneale, indicando che non sono richiesti per la migrazione epiteliale e che la mitosi non è coinvolta nella copertura delle ferite epiteliali.

L'epitelio corneale si caratterizza, come per gli altri epiteli, anche per le giunzioni intercellulari, che esplicano la loro funzione come adesione cellulare, comunicazione cellulare e formazione di barriera. Sono presenti quattro tipi di giunzioni (Albert *et al.*, 2008).

- *I desmosomi*, che sono presenti lungo le membrane laterali di tutte le cellule epiteliali corneali, sviluppano un'attività di adesione cellula-cellula.
- *Le giunzioni aderenti o adherense junctions*, che sono presenti lungo la membrana laterale delle cellule apicali, mantengono l'adesione tra cellule adiacenti nella regione delle giunzioni serrate.

¹² Il citoscheletro è un sistema di filamenti proteici citoplasmatici che conferisce alla cellula una polarità di struttura e la capacità di muoversi direzionalmente (Alberts *et al.*, 2005).

- *Le giunzioni serrate o tight junctions*, presenti lungo le giunzioni aderenti nelle membrane laterali delle cellule apicali. Costituiscono una barriera efficiente nel prevenire la penetrazione del fluido lacrimale e delle sue componenti biochimiche (Krachmer *et al.*, 2010).
- *Le giunzioni comunicanti o gap junctions*, che permettono il passaggio intercellulare di piccole molecole tra cellule, sono localizzate lungo le membrane laterali di tutte le cellule dell'epitelio. Le cellule basali però si contraddistinguono per le giunzioni comunicanti con diversa composizione molecolare (Albert *et al.*, 2008).

1.3 Lo stroma

Lo stroma costituisce più del 90% dello spessore della cornea, include sia la membrana di Bowman sia lo stroma lamellare, fornisce la resistenza meccanica alla pressione intraoculare e trasmette la luce all'occhio senza assorbirne una quantità significativa (Albert *et al.*, 2008). Varie caratteristiche corneali, come la resistenza, la trasparenza (Krachmer *et al.*, 2010) e il mantenimento della corretta curvatura della cornea (Albert *et al.*, 2008) sono attribuibili alle proprietà anatomiche e biochimiche dello stroma. La disposizione uniforme, il continuo e lento ricambio (produzione e degradazione) delle fibre collagene¹³ dello stroma sono essenziali ai fini della trasparenza corneale (Krachmer *et al.*, 2010) insieme al mantenimento di un basso livello di idratazione (Albert *et al.*, 2008).

I cheratociti rappresentano la componente cellulare predominante dello stroma e si pensa vengano sostituiti all'incirca ogni 2 o 3 anni. Si presentano con una forma fusata e possiedono lunghi processi attraverso i quali si connettono alle cellule vicine creando una complessa rete di comunicazione cellulare. I cheratociti hanno un vasto citoscheletro intracellulare che comprende evidenti filamenti di actina (Krachmer *et al.*, 2010), mentre il loro corpo cellulare contiene un elaborato reticolo endoplasmatico e l'apparato di Golgi, che riflette la sua funzione di sintesi attiva (Albert *et al.*, 2008). Essi sono quiescenti nella cornea normale, ma si attivano rapidamente e si trasformano in miofibroblasti, che sintetizzano i componenti della:

¹³ Il collagene è una proteina fibrosa, componente base della ECM. Esiste in molte forme, come tipo I, tipo II, tipo IV, e altri (Alberts *et al.*, 2005).

- *matrice extracellulare (extracellular matrix, ECM)*. Si tratta di una rete complessa di polisaccaridi, come i glicosamminoglicani, e proteine, come il collagene. È una componente strutturale dei tessuti che ne influenza lo sviluppo e la fisiologia (Alberts *et al.*, 2005).
- *Collagenasi*, enzima extracellulare (Alberts *et al.*, 2005).
- *Metalloproteasi della matrice (matrix metalloproteinases, MMP)*. Sono una famiglia di enzimi, i più potenti enzimi degradativi della ECM e si distinguono in base al componente strutturale della matrice sul quale agiscono (le collagenasi sono attive sul collagene) (Enciclopedia Treccani: www.treccani.it).
- *Citochine*, per la riparazione dello stroma tissutale e per la capacità contrattile che contribuisce alla chiusura delle ferite (Krachmer *et al.*, 2010).

I cheratociti occupano solo il 2-3% del volume complessivo dello stroma, mentre la restante parte comprende principalmente componenti della ECM e proteoglicani¹⁴, distribuiti tra le fibre collagene di maggiore diametro. Il collagene costituisce più del 70% del peso secco della cornea

(Krachmer *et al.*, 2010) e presenta una struttura con tre catene polipeptidiche avvolte una sull'altra a spirale ritorta. Queste molecole a loro volta si aggregano in polimeri ordinati chiamati fibrille collagene, sottili filamenti di 10-300 nm di diametro lunghi parecchi micrometri, capaci di organizzarsi

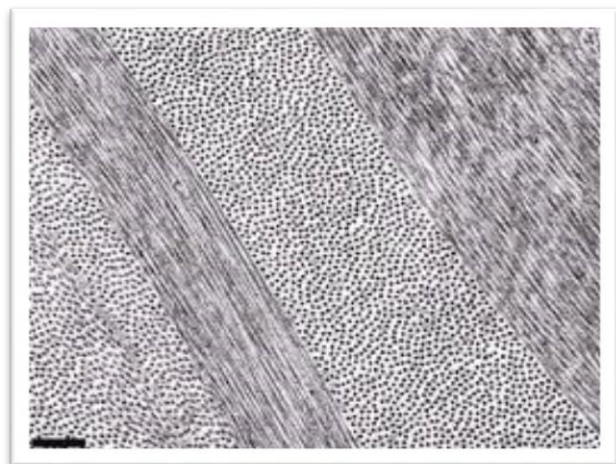


Figura 1.4. Immagine prodotta da un microscopio a trasmissione elettronica della disposizione regolare delle fibre collagene adiacenti alle lamelle dello stroma corneale (Cardiff University: <http://www.cardiff.ac.uk/optom/contactsandpeople/research/young-rob.html>).

ulteriormente in fibre di collagene, ancora più spesse (Alberts *et al.*, 2005) (diametro compreso tra 22.5-35 nm). Sia il diametro delle fibre collagene che la distanza media tra

¹⁴ I proteoglicani sono macromolecole formate da un corpo centrale proteico su cui sono legati uno o più glicosamminoglicani (GAG) precursori delle molecole di collagene (Alberts *et al.*, 2005).

anatomica (Fig. 1.4) sia responsabile del fatto che la diffusione di un raggio di luce incidente da parte di ogni fibra collagene è annullata dall'interferenza provocata da altri raggi diffusi: si crea un reticolo di diffrazione a 3 dimensioni che permette alla luce di passare attraverso la cornea. Se il diametro o la distanza delle fibre diventano eterogenei, i raggi incidenti sono diffusi casualmente e la cornea perde la sua trasparenza (Krachmer *et al.*, 2010).

Nello stroma corneale il collagene è principalmente di tipo I (la cui funzione è quella di resistere alla trazione), con la presenza di piccole quantità di tipo III (che forma le connessioni strutturali), tipo V (associato al collagene di tipo I) di tipo VI (che forma reti di fibrille), e di tipo XII, che crea delle reti di legami incrociati di fibrille collagene (Albert *et al.*, 2008). Le fibre collagene, (Fig. 1.5) che mostrano una caratteristica striatura trasversale con una periodicità di 67 nm, nello stroma formano circa 300 lamelle. Ogni lamella decorre parallelamente alla superficie della cornea, da limbus a limbus (Krachmer *et al.*, 2010). Le lamelle nella regione centrale e posteriore dello stroma sono disposte ortogonalmente, mentre quelli nello stroma anteriore sono disposti a meno di angoli retti (Albert *et al.*, 2008). Il ricambio delle molecole collagene, come nei cheratociti, è lento e richiede dai 2 ai 3 anni (Krachmer *et al.*, 2010).

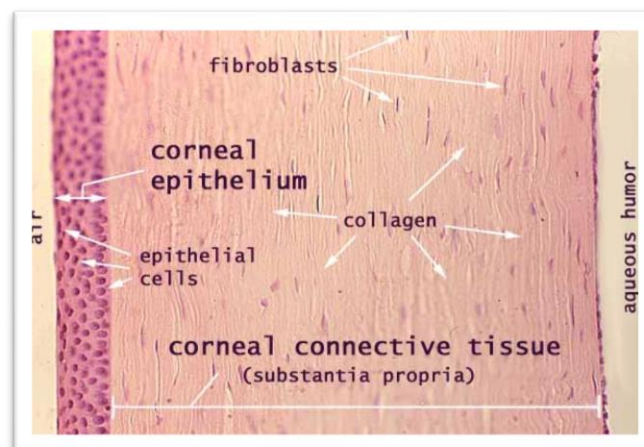


Figura 1.5. Rappresentazione del tessuto stromale e dell'epitelio (SIU School of Medicine: <http://www.siumed.edu/~dking2/intro/IN022b.htm>).

1.4 L'endotelio

Si tratta di un singolo strato di cellule endoteliali corneali (Fig. 1.6) che riveste la superficie posteriore della membrana di Descemet con una disposizione a mosaico ben strutturata. Queste cellule misurano uniformemente 5

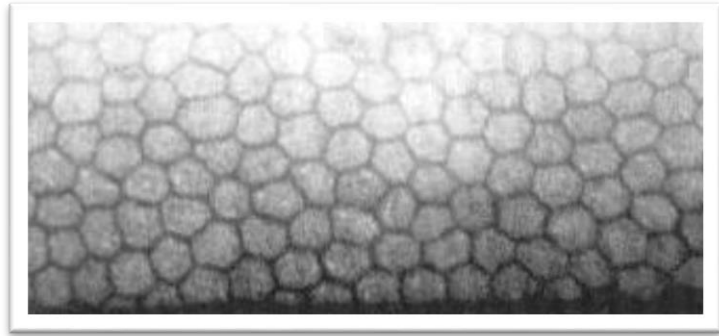


Figura 1.6. Immagine prodotta in microscopia speculare di un endotelio corneale sano. Si vede una matrice quasi regolare di cellule esagonali che hanno quasi tutte la stessa ampiezza (ELMC Certified Eye Hospital: <http://boseemlc.net/facilities.php>).

μm di spessore e $20 \mu\text{m}$ di larghezza e sono di forma esagonale (circa il 70 – 80% nella cornea sana normale). Nei giovani adulti, la densità cellulare è di circa $3500 \text{ cellule}/\text{mm}^2$ e in una cornea sana diminuisce con l'età. La perdita di cellule endoteliali determina un ingrandimento delle cellule adiacenti residue e la loro espansione per coprire l'area del difetto, senza un evidente aumento del numero di cellule (Krachmer *et al.*, 2010).

Le cellule endoteliali contengono un nucleo largo e abbondanti organuli citoplasmatici, tra cui mitocondri (suggerendo che siano metabolicamente attive), reticolo endoplasmatico, ribosomi¹⁵ liberi e apparato di Golgi (riflettendo l'elevato livello di sintesi proteica). I microfilamenti actinici si trovano sotto la membrana plasmatica apicale, alla periferia delle cellule. I microfilamenti aiutano a mantenere la forma e mediano il movimento cellulare. I filamenti intermedi creano una rete che, circondando il nucleo e ancorando le giunzioni apicali, sembra essere responsabile della contrazione del nucleo e del mantenimento delle giunzione cellula-cellula (Albert *et al.*, 2008). Le cellule endoteliali si interdigitano e permettono il trasferimento di piccole molecole ed elettroliti tra cellule endoteliali ma le sostanze nutrienti (come il glucosio, gli aminoacidi e le vitamine) vengono fornite dall'umore acqueo e sono necessarie anche alle cellule epiteliali e ai cheratociti stromali (Krachmer *et al.*, 2010).

L'endotelio è responsabile del mantenimento della bassa idratazione stromale richiesta per la trasparenza corneale. La tendenza dello stroma corneale a gonfiarsi è bilanciata dalla rimozione del fluido stromale in eccesso attraverso l'attività delle

¹⁵ I ribosomi sono delle piccole particelle ovoidali composte da proteine ed RNA ribosomiale (rRNA). Funzionano da base strutturale per la sintesi proteica (Gartner *et al.*, 1998).

“pompe ioniche” localizzate a livello della membrana plasmatica. L’elevata concentrazione di ioni extracellulari prodotti da queste pompe attinge acqua dallo stroma mantenendo perciò l’elevata organizzazione della struttura lamellare richiesta per la trasparenza corneale. Esso produce anche i costituenti della membrana di Descemet (Albert *et al.*, 2008).

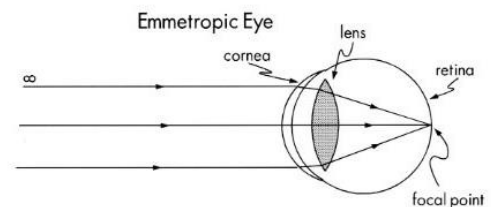
2. Dalla miopia all'ortocheratologia

L'ortocheratologia è una particolare tecnica applicativa di specifiche lenti a contatto che trova le sue origini nella compensazione della miopia. L'incidenza della miopia è aumentata negli ultimi decenni in almeno il 25% di individui nelle moderne società industrializzate e, in alcune aree geografiche, come l'Asia, l'incidenza si aggira intorno al 75% della popolazione in base all'età e alla categoria occupazionale (Rosenfield *et al.*, 1998). Si sono riscontrate, inoltre, delle differenze significative nella biometria oculare tra gli occhi miopi dei bianchi e degli asiatici (Kang *et al.*, 2010).

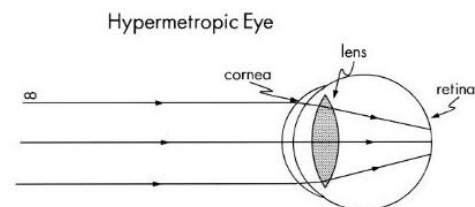
2.1 La miopia

L'errore refrattivo è una mancata correlazione tra il potere del sistema ottico dell'occhio (composto dal film lacrimale, dalla cornea, dall'umore acqueo, dal cristallino e dall'umore vitreo) e la sua lunghezza. L'immagine di un oggetto è a fuoco sulla retina quando il potere ottico e la lunghezza assiale dell'occhio (distanza tra la superficie anteriore della cornea e la retina misurata lungo l'asse visuale) sono compatibili. (Fig. 2.1) (Loughborough University, UK: <http://homepages.lboro.ac.uk/~huph/referror.htm>).

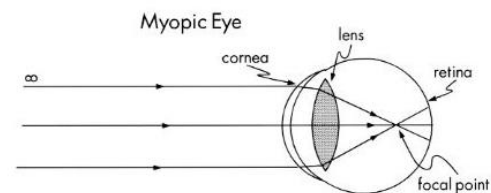
L'ametropia (Fig. 2.1), o l'assenza di emmetropia, può essere prodotta da variazioni nella lunghezza assiale o nel potere refrattivo del sistema rispetto alla retina. Per esempio, se il potere refrattivo totale di un occhio rimane



Emmetropia: the power of the eye's optical system matches its length.



Hypermetropia: the power of the eye's optical system is insufficient to bring the light to a focus on the retina.



Myopia: the power of the eye's optical system is greater than is required to focus the light on the retina, and consequently the focal point is in front of the retina.

Figura 2.1. Rappresentazione schematica di un occhio emmetrope, ipermetrope e miope (Loughborough University, UK: <http://homepages.lboro.ac.uk/~huph/referror.htm>).

invariata ma aumenta la lunghezza assiale, risulterà uno shift miopico dell'errore refrattivo (miopia assiale). Allo stesso modo, se la lunghezza assiale rimane costante ma il potere refrattivo di uno o più elementi ottici aumenta, si verifica uno shift miopico dello stato refrattivo (miopia refrattiva) (Benjamin, 2006).

Il termine miopia deriva da Galeno (131 – 201 a.C.) dalle parole greche *myein* (avvicinare) e *ops* (occhio), il quale osservò che le persone miopi chiudevano parzialmente gli occhi per vedere meglio. La miopia è la condizione in cui i raggi paralleli vengono messi a fuoco davanti alla retina quando i meccanismi accomodativi sono rilassati: il potere delle lenti del sistema è troppo grande per la lunghezza assiale dell'occhio. Le immagini di oggetti lontani cadono davanti alla retina, il punto remoto è più vicino dell'infinito e tutti i punti oltre a questo risultano annebbiati (Benjamin, 2006). Considerando che il potere diottrico (D) è il reciproco della lunghezza focale (distanza tra la lente e il fuoco), si ricava la relazione

$$1 D = 1 m^{-1} \quad (\text{Hect, 2002}).$$

Un occhio miope è un occhio che vede gli oggetti vicini in modo chiaro, ma sfuocati gli oggetti lontani (Fig. 2.2). Per correggere questa condizione, o almeno i sintomi, aggiungiamo una lente davanti all'occhio così che il sistema combinato di lenti occhiale-occhio ha il suo punto focale sulla retina. Introducendo una lente negativa si riduce la potenza complessiva del sistema (Hect, 2002). La maggior potenza refrattiva fa sì che il fuoco coniugato della retina sia reale a distanza finita. Ciò mette il soggetto miope nella condizione di essere maggiormente predisposto ad avere un risultato visivo buono alle distanze ravvicinate, mentre lo penalizza nelle medie e grandi distanze (Rossetti, 2008).

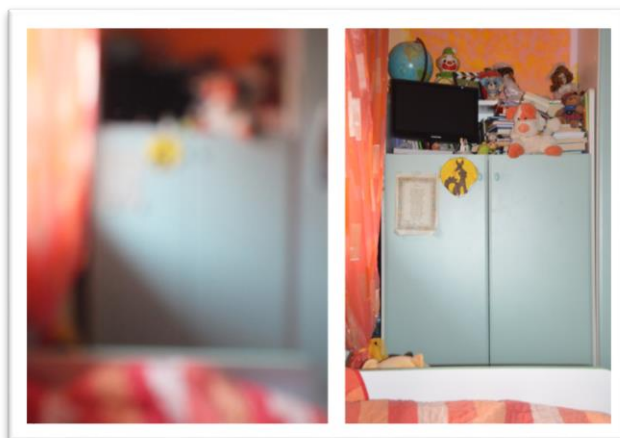


Figura 2.2. Rappresentazione della visione di un miope. A sinistra immagine sfuocata eseguita con digital camera Fujifilm FinePix HS25EXR. A destra immagine a fuoco eseguita con Nikon d3200 (Collezione privata dell'autore).

2.1.1 Profilo clinico dell'occhio miope

L'occhio miope può essere caratterizzato da alcuni segni, se ne citano solo i principali (Ong et Ciuffreda, 1997).

- *Aumento della lunghezza assiale*, che può accompagnare l'inizio e la progressione della miopia. La maggioranza degli studi ha dimostrato che l'allungamento assiale è il primo meccanismo coinvolto nello sviluppo della miopia. Si ritiene che questo allungamento sia dovuto ad un aumento della profondità della camera vitrea.
- *Aumento del potere cheratometrico*.¹⁶ Anche se molti dati supportano l'idea che sia l'allungamento assiale a determinare la miopia, alcuni studi hanno riportato un aumento del potere corneale nei miopi. Questo è stato notato principalmente per le miopie elevate (> -5 D), mentre per la bassa miopia (< -4 D) si manifesta un appiattimento corneale.
- *Aumento del rapporto tra lunghezza assiale e raggio corneale (AL/CR)*. Questo rapporto è pari a 3 negli emmetropi e significativamente maggiore di 3 nei miopi. Ciò supporta il fatto che il risultato dello stato refrattivo dipende dalla correlazione tra i componenti oculari: un aumento della lunghezza assiale che non viene compensato da un corrispettivo appiattimento della curvatura corneale determina una condizione di miopia.
- *Cambiamenti strutturali e biochimici nella sclera*. Tra i cambiamenti strutturali si riportano una dissociazione dei legami delle fibre collagene, un aumento dell'estensibilità, un numero consistente di fibrille dal diametro estremamente ridotto, un maggior range di diametri delle fibrille, ridotto contenuto di collagene. Queste differenze strutturali causano un indebolimento delle proprietà funzionali, infatti la forza di trazione in un occhio miope è minore rispetto ad un occhio emmetrope.

All'allungarsi dell'occhio, la sclera deve espandere la sua area di superficie. Ciò implica che o viene aggiunto nuovo tessuto, o viene rimodellato il tessuto esistente. Risulta chiaro che la crescita miopica dell'occhio è differente dalla crescita di un occhio normale (Rosenfield et Gilmartin, 1998).

¹⁶ Il cheratometro (o oftalmometro) è uno strumento che permette di ricavare il valore del raggio di curvatura della superficie anteriore della cornea. La misura è limitata alla zona centrale, in relazione alla posizione e dimensione delle mire (Lupelli et al., 1998).

2.1.2 Il defocus retinico e la progressione miopica

L'eziologia della miopia ha riscosso numerose speculazioni e controversie. La teoria che il lavoro prossimale sia un fattore determinante nell'insorgenza della miopia dipende principalmente da evidenze statistiche. Ricercatori da ogni parte del mondo hanno dimostrato che la miopia è fortemente limitata in età prescolare, aumenta gradualmente durante la vita scolastica e raggiunge la sua più alta prevalenza negli anni di studio più intenso all'università. Tuttavia, lo sviluppo della miopia, purché rimanga non corretta, riduce lo stimolo accomodativo innescato dalla visione annebbiata. L'esordio della miopia può rappresentare a questo punto un processo adattativo alla riduzione della richiesta accomodativa¹⁷ (Rosenfield *et* Gilmartin, 1998). Alcuni studi hanno proposto che lo stimolo per l'allungamento assiale sia una conseguenza della presenza di un defocus dell'immagine retinica. Si presume che l'occhio aggiusti la localizzazione della retina per ridurre il diametro del cerchio di confusione retinico, ma questo processo altera l'immagine retinica. L'occhio miope, che presenta una miopia assiale al centro della retina, in questo modo induce una condizione ipermetropica in periferia perché l'immagine retinica sfuocata viene messa a fuoco dietro la retina (defocus ipermetropico) (Smith *et al.*, 2009). La visione periferica può quindi influenzare lo sviluppo refrattivo centrale e, nello specifico, una condizione refrattiva ipermetropica in periferia risulta essere un fattore di rischio per lo sviluppo della miopia (Rosenfield *et* Gilmartin, 1998). L'idea che la refrazione periferica possa influenzare lo sviluppo della miopia deriva dagli studi nei quali si notava che piloti emmetropi o ipermetropi, nei quali successivamente si sviluppava la miopia, presentavano una refrazione periferica ipermetropica (Hoogerheide, Rempt *et* Hoogenboom, 1971, cit. in Kang *et* Swarbrick, 2011). Volendo fare un paragone, esiste una differenza statisticamente significativa nei profili di refrazione periferica tra gli emmetropi e i miopi sia di lieve che di moderata entità.

- *Gli emmetropi*, che hanno un equivalente sferico compreso tra +1.00 e -0.49 D, presentano un relativo defocus miopico lungo il meridiano orizzontale, indicando una forma più oblata dell'occhio (appiattito centralmente e più curvo in periferia).

¹⁷ L'accomodazione è il processo attraverso il quale si ottiene il minimo diametro del cerchio di confusione retinico grazie ad una alterazione appropriata del potere diottrico del cristallino e quindi massimizzando il contrasto dell'immagine retinica. Il sistema accomodativo è quindi guidato e controllato dall'annebbiamento retinico di uno stimolo visivo (Ong *et* Ciuffreda, 1997).

- *I miopi di lieve entità* , che hanno un equivalente sferico compreso tra -0.50 e -2.49 D, presentano una refrazione periferica emmetrope, suggerendo, quindi, una forma più sferica dell'occhio.
- *I miopi di moderata entità*, che hanno un equivalente sferico compreso tra -2.50 e -5.50 D, presentano un defocus ipermetropico che segnala una forma più prolata dell'occhio (più curva centralmente e più piatta in periferia). La letteratura mostra in questo caso che l'ipermetropia in periferia diventa più evidente con una miopia maggiore di -2.50D.

L'aumento dell'ipermetropia periferica è causato dall'incremento della forma prolata dell'occhio prima dell'inizio della miopia e questo defocus può portare alla progressione miopica: se l'occhio diventa più prolato con l'aumentare della miopia centrale, ci si aspetta una più alta quantità di ipermetropia periferica. Questo processo a sua volta scatena un più forte stimolo di crescita della lunghezza assiale per portare a fuoco il defocus ipermetropico, quindi dello sviluppo di ulteriore miopia centrale (Kang *et al.*, 2010). Questo processo però, oltre a determinare l'insorgenza di miopia, ne causa anche la progressione. Questa evidenza è dimostrata dal fatto che la risposta accomodativa in un occhio miope è lievemente ridotta da vicino (numerosi studi hanno infatti confermato che lo stimolo accomodativo varia con lo stato refrattivo) e questo potrebbe risultare in una maggiore quantità di defocus retinico. L'accomodazione induce un aumento transitorio del defocus retinico, che è un potenziale fattore scatenante della miopia, specialmente se questo processo è prolungato nel tempo (Ong *et Ciuffreda*, 1997).

2.1.3 Tecniche di controllo miopico

I metodi per il controllo della miopia vengono progettati per monitorare lo sviluppo refrattivo in funzione della domanda di accomodazione (o convergenza). Numerose tecniche e approcci sono stati portati avanti negli anni dagli optometristi per prevenire, inibire e ridurre la quantità di miopia (Ong *et Ciuffreda*, 1997). Il trattamento più comune e semplice è la compensazione con mezzi ottici (Lupelli *et al.*, 1998). Per esempio, la sottocorrezione da lontano è considerata una procedura di controllo della progressione miopica perché riduce lo stimolo accomodativo. Il punto forte di questo procedimento è indubbiamente la sua semplicità, specialmente se paragonata ad altri metodi come il vision training o la prescrizione di lenti bifocali. Tuttavia i risultati

raggiunti negli anni non sono stati così soddisfacenti se paragonati all'utilizzo delle lenti bifocali (Rosenfield *et Gilmartin*, 1998). L'uso di queste nel controllo miopico è finalizzato alla riduzione della richiesta accomodativa. Considerando che la miopia è il risultato di un aumento del lag accomodativo durante il lavoro prossimale, sotto la condizione di un annebbiamento retinico che produce un allungamento dell'occhio, le lenti bifocali possono ridurre l'errore accomodativo diminuendo il diametro del cerchio di confusione (Rosenfield *et Gilmartin*, 1998).

2.2 La contattologia

Sebbene il trattamento più comune della miopia sia la semplice compensazione con mezzi ottici, un numero sempre più elevato di ametropi ha un forte desiderio di essere indipendente da questo mezzo correttivo (Lupelli *et al.*, 1998). Le prime idee di lenti a contatto sono state attribuite a Leonardo da Vinci per dei disegni risalenti al 1508, a Rene Descartes (Cartesio) che ne "La Dioptrique" (1637) descrive un sistema ottico e a Phillippe de la Hire (1730), che pubblica dei disegni in cui le lenti correttive per occhiali vengono rappresentate a contatto con la cornea. In realtà nella contattologia è problematica l'individuazione del primo pioniere che ha costruito e/o applicato lenti a contatto, ma alla fine dell'ultimo secolo, quasi contemporaneamente, Fick a Berlino, Kalt a Parigi, Müller a Kiel e i fratelli Müller a Wiesbaden, iniziarono a cimentarsi con le prime lenti a contatto. La culla della contattologia fu la Germania, ma le condizioni ideali per il suo sviluppo si verificarono nel Regno Unito poiché agli optometristi era permesso utilizzare gli anestetici locali necessari per l'esecuzione dell'impronta dell'occhio esterno per rilevare i parametri utili per la costruzione della lente a contatto. Fondamentale è stata l'intuizione di capire come fosse importante, per aumentare il comfort ed il tempo d'uso, la presenza del ricambio lacrimale sotto la lente. Per favorire questa condizione è stato proposto di (Lupelli *et al.*, 1998):

- *Usare una geometria della superficie posteriore* tale da permettere la presenza di un sottile strato lacrimale fra la lente e la cornea;
- *Effettuare uno o più microfori* alla periferia della zona ottica posteriore.

2.2.1 Le geometrie

Il parametro più critico per una lente corneale, sia dal punto di vista geometrico che dal punto di vista clinico, è la superficie posteriore perché la progettazione di tale curva è condizionata dall'andamento della curvatura corneale. Le lenti bicurve (Fig. 2.3) si caratterizzano per due differenti raggi di curvatura. La porzione centrale è denominata zona ottica posteriore (BOZ), la cui dimensione è definita come il diametro della zona ottica posteriore (BOZD). Il raggio di curvatura di tale porzione di lente è denominato raggio della zona ottica posteriore (BOZR). Il raggio della curva ulteriore che si trova attorno al BOZD viene denominato raggio periferico posteriore (BPR). Nelle lenti a geometria tradizionale tale raggio è più lungo del BOZR.

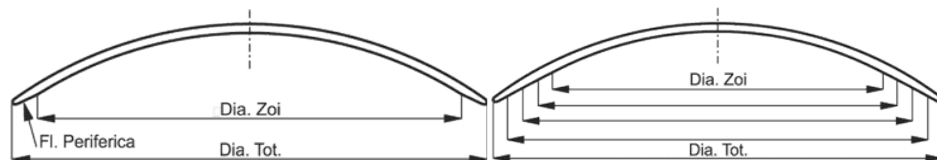


Figura 2.3. Lente a contatto bicurva a confronto con una lente multicurva. “Dia. Zoi” corrisponde al diametro della zona ottica, “Dia. Tot.” è il diametro totale e “FI. Periferica” indica la flangia periferica o raggio periferico posteriore (TS LAC Lenti a contatto: http://www.tslac.it/images/guida/RGP/RGP_bicurva.gif, http://www.tslac.it/images/guida/RGP/RGP_multi.gif).

Una terza ulteriore curva viene aggiunta sulla superficie posteriore nelle lenti tricurve. In questo modo la lente è caratterizzata da una zona ottica e due porzioni periferiche, ognuna con differente raggio di curvatura. Il secondo raggio periferico posteriore è sempre maggiore del primo. Con le lenti multicurve (Fig. 2.3) invece la superficie posteriore è caratterizzata da una zona ottica e più di due porzioni periferiche, tutte con raggio diverso. La lente può essere classificata come tetracurva, pentacurva ecc. a seconda del numero di curve presenti sulla superficie posteriore. Maggiore è il numero di curve periferiche e più fedele dovrebbe risultare l'allineamento tra la superficie posteriore della lente e della cornea (Lupelli *et al.*, 1998), infatti frequentemente si ricorre a lenti a geometria asferica.

2.2.2 Criteri di applicazione

Sono numerose le procedure di applicazione proposte, ma devono sottostare tutte a delle regole ben precise.

- *Ottenere una soddisfacente performance visiva*, per cui la lente deve essere esattamente centrata in modo che la zona ottica copra completamente la pupilla, nella sua dinamicità.
- *Mantenere un metabolismo corneale idoneo*, per cui il sistema occhio-lente deve permettere lo scambio delle lacrime e dei detriti che si trovano sotto la lente e la trasmissione dell'ossigeno, che deve essere appropriata in ogni punto della cornea.
- *Ottenere un comfort adeguato*, tale per cui la lente non produca la sensazione di corpo estraneo.

La maggior parte delle lenti convenzionali è caratterizzata da una geometria standard ed un diametro totale (TD) tra 9.00 e 10.50 mm. Il BOZR veniva generalmente scelto in modo che sia simile al meridiano più piatto (K) della cornea che viene misurato con il cheratometro. Solitamente viene privilegiata la procedura che ricerca l'allineamento tra la superficie posteriore della lente e la superficie corneale. Facendo riferimento alla relazione tra la superficie posteriore della lente e la porzione centrale della superficie anteriore della cornea, lo spazio che si crea si riempie con le lacrime, formando un menisco lacrimale. Mentre tra le lenti degli occhiali e la cornea vi è aria, tra le lenti a contatto e la cornea vi è il film lacrimale, per cui esso diviene una vera e propria lente, chiamata menisco lacrimale. Il potere del menisco lacrimale dipende dalla relazione che si instaura tra il BOZR e la curvatura corneale. Le procedure di applicazione possono quindi essere suddivise in (Lupelli *et al.*, 1998):

- *spazio (o TLT) apicale*: si forma un menisco positivo, perché il BOZR è minore del raggio corneale centrale. La lente a contatto ha bisogno di un potere più negativo.
- *allineamento apicale*: si crea un menisco afocale, il BOZR è uguale al raggio corneale
- *appoggio apicale*: si crea un menisco negativo. In questo caso la lente dovrebbe essere applicata più piatta del K, il BOZR è maggiore del raggio corneale. La lente a contatto ha bisogno di un potere più positivo.

La fluoresceina sodica è un colorante chimico che diventa fluorescente ed emette radiazioni di colore giallo-verde quando viene diluita e irraggiata da radiazioni visibili a minore lunghezza d'onda. Impiegata nella pratica contattologica, viene usata nella valutazione delle lenti rigide. Diluendosi nelle lacrime, la fluoresceina permette la

visualizzazione del film sotto la lente permettendo di comprendere la relazione tra la curvatura della superficie posteriore della lente e la superficie anteriore della cornea. Infatti, con l'aumentare dello spessore delle lacrime (TLT) sotto la lente aumenta la fluorescenza del colore.

- *Una colorazione giallo-verde fluorescente* indica la presenza di spazio tra cornea e lente.
- *L'assenza di colorazione e fluorescenza* indica la mancanza di spazio (o la presenza di spazio estremamente limitato) tra la cornea e la lente.
- *Diverse tonalità di colore fluorescente* indicano delle differenze nello spazio tra lente e cornea.

L'immagine fluoroscopica ideale dipende dalla tecnica di applicazione, dall'andamento della curvatura corneale e dalla geometria della superficie posteriore della lente. La sua interpretazione ha un notevole rilievo clinico (Lupelli *et al.*, 1998). Considerando le procedure di applicazione descritte precedentemente,

- *nell'applicazione con spazio apicale* è presente un'area centrale fluorescente, indice di un ristagno lacrimale centrale, circondata da un anello scuro che corrisponde all'appoggio della lente sulla media periferia. Minore è l'estensione dell'area centrale, più la lente è applicata stretta;
- *nell'applicazione con allineamento apicale* l'obbiettivo è di ottenere un'immagine dall'aspetto blu scuro uniforme (assenza di fluorescenza) nella porzione centrale, circondata nell'estrema periferia da un anello giallo-verde fluorescente. Se viene applicata una lente sferica un completo allineamento non è possibile a causa della natura asferica della cornea;
- *nell'applicazione con appoggio apicale* si riscontra un'ampia estensione di fluorescenza periferica associata ad un'assenza di fluorescenza nella zona apicale, indice di accostamento della lente sull'apice corneale. Maggiore è la fluorescenza periferica, più la lente è applicata piatta.

2.2.3 La topografia corneale

Il successo applicativo dipende da più fattori, tra cui la relazione che si instaura tra la superficie posteriore della lente e la superficie anteriore della cornea. Maggiore è la

conoscenza della topografia corneale, meno empirica risulta essere l'applicazione. La procedura per la determinazione dei parametri della lente è quindi più rapida.

La cornea è la superficie rifrattiva più potente dell'occhio e la misura della sua forma ha un ruolo importante in varie tecniche optometriche e oftalmologiche, come l'applicazione delle lenti a contatto e la chirurgia refrattiva. Inoltre, la valutazione sequenziale dei cambiamenti corneali topografici nel tempo ha un importante ruolo nel monitoraggio delle patologie corneali, nella chirurgia refrattiva e nei cambiamenti indotti dalle lenti a contatto. Il successo di questo metodo dipende dal fatto che calcola il potere della periferia corneale e che assume che la cornea è asferica (Polymer Technology, 2007)

Nel 1880 viene sviluppato il primo strumento per la valutazione dei cambiamenti grossolani della topografia corneale, ovvero il disco cheratoscopico di Placido (Fig. 2.4). Si tratta di un semplice strumento da tenere in mano con il quale si iniziano a quantificare informazioni di diversa natura, come la toricità corneale¹⁸, la localizzazione approssimativa dei meridiani principali, le modifiche sostanziali nella forma, le irregolarità superficiali e la posizione approssimativa dell'apice corneale rispetto all'asse visivo. La videocheratografia(1988) sfrutta, come l'oftalmometro, la proprietà riflettente della cornea (o meglio del film lacrimale che si modella sulla superficie anteriore della cornea) (Lupelli *et al.*, 1998) e combina i principi della cheratoscopia con l'analisi dell'immagine e l'elaborazione computerizzata dei dati. Con lo sviluppo del computer la quantità dei punti analizzati della superficie corneale aumenta notevolmente, fornendo un'elevata risoluzione della superficie corneale. Le immagini ottenute sono digitalizzate e i dati sono rappresentati sotto forma di mappe in cui ad uno specifico range di poteri viene associato un colore (Mountford, Ruston *et Dave*, 2004). Del videocheratografo corneale possiamo considerare quattro elementi principali (Lupelli *et al.*, 1998).



Figura 2.4. Disco di Placido. Il disco era in ottone mentre il manico in legno (Eye Antiques & Collectibles: <http://eyeantiques.com/products-page/eye-exam-equipment/placido-disk/>).

¹⁸ La toricità corneale è la condizione in cui la forma torica della cornea è il motivo per cui i raggi che entrano nell'occhio non si focalizzano in un punto, bensì in una serie di punti (Polymer Technology, 2007).

- *L'oggetto che fornisce l'informazione.* L'informazione riguardante l'andamento della curvatura esterna della cornea viene ottenuta tramite un disco di placido dove gli anelli bianchi alternati ad anelli neri, intesi come serie di mire che si possono assimilare, dal punto di vista funzionale, alla singola mira dell'oftalmometro. Diversamente dal Disco di Placido originale, rappresentato su di un piano, l'oggetto è rappresentato su superfici curve che possono essere coniche o cilindriche. Il numero degli anelli dell'oggetto, insieme ad altri fattori, condiziona la risoluzione del sistema.
- *Il sistema ottico.* Pone il fuoco dell'immagine prodotta sulla cornea in corrispondenza del piano del sistema di acquisizione e permette all'esaminatore di mettere a fuoco lo strumento sull'immagine corneale.
- *Il sistema di acquisizione dell'informazione.* La videocamera ad alta risoluzione trasmette il segnale che viene gestito da schede di digitalizzazione video poste nel computer.
- *Il sistema di elaborazione dell'informazione.* Il segnale viene gestito da software grazie ai quali il computer misura la spaziatura e la simmetria degli anelli.

La topografia è perciò uno strumento di misurazione della superficie corneale che produce una mappa di colori codificati. Essa viene ricavata per sommazione dei punti della superficie corneale anteriore, ricoperta dal film lacrimale, su cui viene calcolato il raggio di curvatura e di conseguenza il potere refrattivo. La scala colorimetrica è la modalità con cui i dati numerici rilevati vengono elaborati, assegnando ad ogni colore utilizzato un range diottrico. Per le convenzioni introdotte da Klyce, i colori più freddi (blu, nero) sono stati attribuiti alle aree corneali più piatte (quindi con raggi maggiori), mentre i colori più caldi (rosa, rosso) alle aree più curve quindi con raggi minori. La moderna topografia usa sofisticati algoritmi, ovvero dei sistemi di calcolo utilizzati per determinare il raggio di curvatura dei singoli punti della superficie corneale, permettendo così di ricostruire il potere diottrico anteriore. Il valore di ogni punto è riferito all'asse che dalla mira di fissazione del topografo passa dal vertice corneale, cioè il centro del primo anello di Placido. L'algoritmo assiale è poco attendibile oltre i 3-4 mm perché questa modalità di calcolo presenta in periferia un notevole grado di approssimazione. La cornea viene approssimata ad una superficie sfero-cilindrica, cosa vera solo in zona ottica, mentre in periferia la cornea è asferica, e questo comporta un errore di stima usando questo calcolo. L'algoritmo tangenziale calcola in ogni punto la tangente alla superficie, ricostruendo una situazione diottrico-anatomica più veritiera

soprattutto nelle aree paracentrali e periferiche della cornea. La mappa tangenziale è svincolata dall'asse topografico ed approssima la cornea ad una superficie asferica (de Cadilhac *et* Lorè, 2010). La mappa differenziale fornisce una mappatura della cornea i cui colori non rappresentano i poteri diottrici effettivi ma il valore, espresso in diottrie, della differenza tra le due cornee esaminate (Piacentini, 2009). Gli algoritmi forniscono un'analisi ad elevata risoluzione della cornea, calcolando nuovi valori, chiamati indici. Il più importante è il Sim K (*Simulated Keratometry*): esso fornisce il potere e la posizione del meridiano più curvo e di quello perpendicolare rilevandoli sui 3-4 mm centrali. Valori alti si rilevano in patologie come il cheratocono¹⁹ (Fig. 2.5),

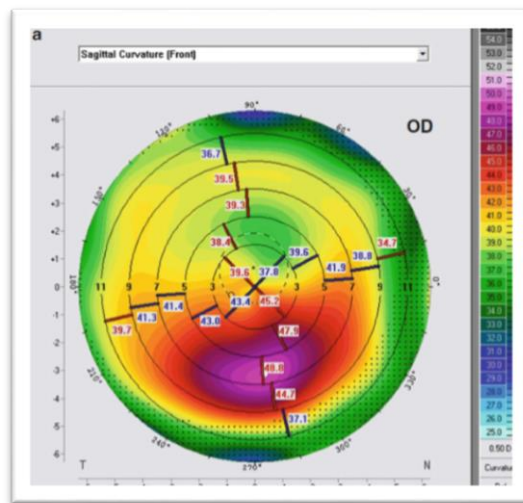


Figura 2.5. Topografia di una cornea cheratoconica (Quick Guide to the Management of Keratoconus: <http://www.springer.com/978-3-642-21839-2>).

mentre valori bassi in cornee piatte ed esiti di correzioni chirurgiche per miopia (de Cadilhac *et* Lorè, 2010). La mappa topografica viene interpretata se si usa un approccio sistematico e se si applicano regole base, tra cui comparare mappe con la stessa scala. È fondamentale sapere che la cornea normale è prolata, ciò significa che il raggio di curvatura al centro è più stretto e si appiattisce mano a mano ci si sposta verso la periferia. Uno dei parametri che riguardano l'ammontare dell'appiattimento di una curva asferica è il valore eccentricità "e" (Polymer Technology, 2007) che si basa su una descrizione matematica di un'ellisse, dove 0.0 rappresenta un cerchio senza appiattimento e 1.0 rappresenta il massimo appiattimento periferico (Hansen, 2003). Generalmente, l'eccentricità di una cornea normale è circa 0.45 (Mountford *et al.*, 2004). Il profilo iperprolato viene indotto dalla chirurgia per ipermetropia (de Cadilhac *et* Lorè, 2010). Il topografo mette in condizione l'optometrista di meglio conoscere l'andamento topografico della cornea prima di applicare le lenti a contatto. Le principali applicazioni nell'area contattologia sono molte, tra cui l'ausilio per la scelta del tipo di

¹⁹ Il cheratocono è una patologia degenerativa della cornea caratterizzata dall'assottigliamento della zona centrale della cornea e da una protuberanza a forma di cono (Polymer Technology, 2007).

geometria della lente e il monitoraggio delle eventuali variazioni topografiche indotte dall'uso di lenti (Lupelli *et al.*, 1998).

A questo punto possiamo concludere dicendo che la potenzialità delle lenti a contatto può essere analizzata sotto due diversi aspetti (Lupelli *et al.*, 1998):

- *quello convenzionale*, dove l'applicazione viene effettuata secondo criteri tradizionali, per cui la lente correttiva ha un potere che rende emmetrope il portatore e non si ricrea alcun cambiamento volontario della curvatura corneale. In questo caso l'applicazione della lente è mirata a ridurre l'eventuale progressione del difetto, piuttosto che la riduzione dello stesso.
- *quello ortokeratologico*, dove una programmata applicazione di lenti a contatto ha lo scopo di ridurre la miopia attraverso il rimodellamento della curvatura corneale.

3. L'ortocheratologia

L'ortocheratologia è un approccio correttivo che origina da studi optometrici ma che rappresenta oggi un ambito specifico e tuttora in evoluzione della pratica contattologica. Anche se questa tecnica applicativa viene utilizzata da più di 40 anni, è solo a partire dall'ultimo decennio che l'interesse si è notevolmente intensificato grazie a numerosi nuovi sviluppi, come:

- *una migliore conoscenza* di come l'ortocheratologia agisce sulla riduzione della miopia e la conoscenza di una maggiore prevedibilità dei risultati;
- *un sofisticato design delle lenti*, a geometria inversa, che accelera il processo di riduzione della miopia;
- *il trattamento notturno* che permette al paziente di non indossare alcun tipo di mezzi correttivi durante il giorno;
- *l'introduzione della topografia corneale* e specifici software per l'ortocheratologia che aiutano nella scelta del design delle lenti e nel monitoraggio dei cambiamenti corneali.

Questi risultati sono stati raggiunti principalmente grazie a John Mountford, il quale, assieme ad Helen Swarbrick, contribuì ad aumentare le conoscenze riguardo la relazione tra il design delle lenti per ortocheratologia e i simultanei cambiamenti nel film lacrimale e nel tessuto corneale, producendo una riduzione della miopia (Mountford *et al.*, 2004).

L'ortocheratologia, denominata anche *Ortho-K* ha lo scopo di ridurre, o eliminare, un difetto refrattivo attraverso una programmata applicazione di lenti a contatto rigide per cambiare la forma della cornea in modo da determinare un temporaneo miglioramento dell'acuità visiva naturale, alterando il potere dell'occhio. Praticamente con l'ortocheratologia si raggiunge un obiettivo simile a quello che si prefigge la chirurgia refrattiva: modellare la cornea per la correzione dell'ametropia. Ciò viene però ottenuto in maniera non invasiva. Lo scopo del trattamento ortocheratologico della miopia non è soltanto l'appiattimento della porzione apicale della cornea, ma anche la riduzione del valore di eccentricità del profilo corneale (Lupelli *et al.*, 1998).

3.1 La storia

Nell'*International Society of Contact Lens Specialists* (Chicago, 1972), George Jessen formalizzò l'idea di eliminare o ridurre la miopia modellando la cornea con le lenti a contatto attraverso la tecnica dell'*orthofocus*, considerando che ci sono molti casi in cui l'errore refrattivo corneale può essere cambiato raggiungendo l'emmetropia (Mountford *et al.*, 2004). Jessen, con la tecnica dell'*orthofocus*, applicava delle lenti di potere neutro in PMMA che avevano la capacità di appiattire la curvatura corneale (rispetto alla lettura dell'oftalmometro) a seconda della quantità di miopia da ridurre. La correzione dell'errore refrattivo complessivo è data dal film lacrimale al di sotto della superficie posteriore della lente. Questa tecnica venne poi abbandonata a causa dei problemi di edema corneale, presumibilmente dovuti al tipo di applicazione piatta con un materiale gas-impermeabile (Swarbrick *et al.*, 2004). Successivamente si sono occupati del problema May, Grant, Fontana, Tabb e Kerns con l'obiettivo di migliorare la tecnica (Polymer Technology, 2007).

L'ortocheratologia tradizionale non aveva i vantaggi che sono disponibili ora e il successo era totalmente dovuto all'abilità e alle esperienze dell'optometrista. Per più di venti anni, l'ortho-K non ricevette alcun riconoscimento ufficiale anche a causa della resistenza della comunità scientifica che riteneva che far variare i parametri della zona centrale della cornea potesse causare delle complicazioni. Infatti c'era il timore che, in assenza di prove cliniche, tale procedura potesse interferire con la struttura ed il metabolismo corneale (Polymer Technology, 2007). A questo proposito sono state effettuate delle ricerche che testimoniano che la procedura, tranne che per una più elevata possibilità di indurre distorsione corneale, è sicura almeno quanto l'applicazione convenzionale delle lenti a contatto rigide (Lupelli *et al.*, 1998).

La filosofia applicativa dominante in questa prima fase era quella per cui il profilo corneale dovesse essere variato il meno possibile dall'utilizzo di lenti a contatto. Le lenti per ortho-K della prima generazione erano progettate con la zona periferica più piatta rispetto alla curva base: erano comuni lenti a contatto rigide applicate il più piatte possibile, cercando di mantenere una posizione per la lente accettabile sulla cornea. Tuttavia queste lenti si decentravano spesso verso l'alto, determinando una distorsione corneale e un aumento del valore dell'astigmatismo (oltre 0.80 D) probabilmente causato da una pressione nella zona superiore della cornea e da un conseguente rimodellamento della zona inferiore. Questo fenomeno supportò una teoria formulata

successivamente, cioè che “il potere della cornea non si può eliminare o creare ma semplicemente ridistribuire” (Polymer Technology, 2007). A livello pratico, si procedeva applicando lenti cui si apportavano piccole variazioni alla geometria: la procedura era lunga e costosa per l’ametropo. Con le prime tecniche ortocheratologiche si evidenzia una riduzione della miopia durante il trattamento prima di raggiungere un “effetto plateau” che impediva un’ulteriore diminuzione dell’ametropia stessa. Queste riduzioni variavano da 0.30 a 1.52 D in ametropi con un valore da -2.50 a -4.00 D di miopia. Il tempo necessario per apprezzare questi cambiamenti variava da 3 a 10 mesi, con un tasso di riduzione dell’ametropia variabile tra i soggetti presi in esame. La riduzione dei valori della miopia non persisteva quando le lenti venivano usate su base sporadica o nell’uso giornaliero, ma l’impossibilità di disporre di materiali RGP con alto valore di Dk^{20} impediva un uso notturno sicuro della lente.

L’Ortho-K tradizionale dunque era caratterizzata da limiti funzionali, come (Polymer Technology, 2007):

- *la difficile previsione del valore di miopia da ridurre, a causa di un sistema di misura inaccurato (la cheratometria);*
- *l’enorme fluttuazione dell’acuità visiva durante il trattamento. Si ipotizzava che le cornee più allungate e con eccentricità più alta subissero un’influenza maggiore dell’Ortho-K. Durante questo processo la cornea aumentava la sua sfericità (quindi diminuiva l’eccentricità) come differenza tra il meridiano più piatto e più stretto. Alcuni studi (Brand, Polse et Schwalbe, 1983, cit. in Polymer Technology, 2007) hanno confermato che in cornee più piatte in periferia che al centro, la riduzione della miopia risulta migliore;*
- *l’impiego del PMMA come materiale delle lenti. Il poli-metil-metacrilato provocava edema corneale²¹ esacerbando la distorsione. Nonostante i riconosciuti effetti negativi fisiologici indotti dal materiale, nessun effetto collaterale significativo si poteva attribuire alla tecnica Ortho-K.*

²⁰ Il Dk è la quantificazione dell’ossigeno che può essere trasmesso attraverso il materiale. D indica la velocità con cui le molecole di ossigeno passano attraverso il materiale mentre il coefficiente di solubilità k indica la facilità con cui l’ossigeno si dissolve nel materiale (Lupelli *et al.*, 1998).

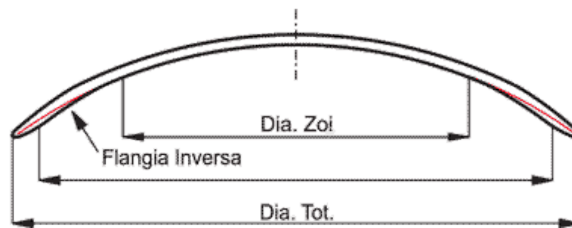
²¹ L’edema corneale è la condizione in cui cresce il valore dell’idratazione corneale causando visione annebbiata (Polymer Technology, 2007).

3.2 Nuove geometrie e l'uso notturno

Le nuove geometrie nascono dall'esigenza di risolvere con esito positivo le problematiche che si erano riscontrate con la pratica clinica, ovvero il facile decentramento e la ridotta stabilità. La prima lente a geometria inversa nasce come bifocale e viene progettata da A. Fontana negli anni '70. Il raggio base (BOZR) è più piatto del k di 1.00 D (che equivale ad aggiungere 0.20 mm al valore del meridiano più piatto) con un diametro della zona ottica (BOZD) ampio 6.00 mm ed il raggio della curva periferica (BPR_1) pari al valore del k . La lente in questo modo presentava un miglior centraggio rispetto alle altre lenti (Mountford *et al.*, 2004). La seconda generazione di lenti Ortho-K è riuscita a gestire il problema del controllo e della riduzione della miopia.

N. Stoyan mise a punto un design che considerava una curva inversa (curva base più piatta della cornea con una curva secondaria più stretta) specifica per l'ortocheratologia (Polymer Technology, 2007). La lente Contex® OK-3, approvata dall' FDA²² nel 1998, utilizzava tre zone ben distinte per controllare l'appiattimento della zona centrale (Fig.

3.1). L'uso di questa geometria abbreviava il tempo in cui si otteneva una riduzione della miopia rispetto alle lenti convenzionali sempre più piatte. Questa geometria si applicava da 1.50 a 4.00 D più piatta del valore di curvatura più piatto (più piatto del k), il diametro della zona ottica che è poco ampio si collegava, però, ad una



porzione intermedia di grande estensione. La flangia periferica "aperta" favorisce il passaggio del film lacrimale, ma allo stesso tempo il sollevamento al bordo causava un movimento fluttuante della lente rendendo problematico il posizionamento della lente stessa (Polymer Technology, 2007). Per quanto queste lenti rivoluzionino positivamente l'ambito dell'ortocheratologia, presentano comunque delle limitazioni. Infatti non è

Figura 3.1. Lente tricurva a geometria inversa (TS LAC Lenti a contatto: http://www.tslac.it/images/guida/RGP/RGP_rever se_tri.gif).

²² La *Food and Drug Administration (FDA)* è un organismo di vigilanza sui prodotti di carattere medico e sanitario che vengono commercializzati negli Stati Uniti. Prima di essere immessi sul mercato americano, i nuovi prodotti devono essere provate dall'*FDA* che ne dichiara l'uso specifico. Anche se ha effetti solo negli Stati Uniti, il rigore di controllo dell'*FDA* è riconosciuto in tutto il mondo (Calossi, 2004).

possibile correggere miopie superiori di 3.00 D, raggiungendo il massimo risultato in un periodo di tempo compreso tra uno e tre mesi



(Calossi, 2004).

Figura 3.2. Lente a geometria inversa sferica-asferica (TS LAC Lenti a contatto: http://www.tslac.it/images/guida/RGP/RGP_lgi.gif).

La necessità di un miglior centraggio della lente porta Reim a sviluppare un prototipo di lenti

per Ortho-K con quattro curve asferiche e sferiche (Fig. 3.2) (Polymer Technology, 2007). T. Reim progetta una lente tetracurva a geometria inversa a quattro zone aggiungendo un'ampia curva tra la zona di inversione e la flangia periferica. Questa terza curva, detta curva di allineamento, garantisce un miglior centraggio e permette di utilizzare inversioni maggiori e BOZR più piatti. Le quattro zone quindi, dal centro alla periferia sono (Calossi, 2004):

- *Zona ottica*, che ha un diametro di 6.00 mm ma può essere più grande o più piccola a seconda del diametro pupillare e dell'appiattimento desiderato per ottenere la correzione. La curva base, che viene dimensionata in modo da ottenere l'effetto correttivo voluto con una sola lente, più piatta della curvatura corneale e viene calcolata nel seguente modo: $BOZR(D) = k(D) + target\ power + compression\ factor$. Dove k è il raggio di curvatura corneale più piatto, il *target power* è l'effetto correttivo che si vuole ottenere e il *compression factor* è un fattore correttivo mediamente compreso tra 0.50 D e 1.00 D di ulteriore appiattimento rispetto al metodo di Jessen, che viene introdotto per sovracorreggere la miopia, in modo tale da compensare l'effetto refrattivo residuo.
- *Curva di inversione (fitting zone)* ha un raggio di curvatura minore della curva base e della curvatura corneale. Questa curva ha una funzione di raccordo e serve a portare la superficie posteriore della lente in contatto con la media periferia della cornea. Si crea quindi un collegamento tra la zona ottica e la curva di allineamento mantenendo un lieve sollevamento centrale. Al di sotto di questa zona di inversione, la cui ampiezza è di circa 0.60 mm, si crea un serbatoio di lacrime ed uno spazio che serve per raccogliere il tessuto epiteliale spostato dalla compressione nella zona di allineamento.

- *Curva di allineamento* ha un raggio di curvatura tale da rendere la sagittale della lente molto simile a quella della cornea²³ in quel punto ed un'ampiezza compresa tra 1.00 e 1.30 mm. La zona di allineamento crea una zona di appoggio anulare nella media periferia che migliora la capacità della lente di mantenersi centrata. Essa inoltre crea una forza di compressione periferica che aumenta l'effetto ortocheratologico della lente.
- *Flangia periferica* è la zona di disimpegno periferico, progettata per facilitare il flusso di lacrime e pertanto di impedire alla lente di aderire troppo saldamente all'epitelio corneale.

L'appropriato allineamento tra lente e cornea è l'elemento maggiormente critico al fine di ottenere un buon centraggio, una buona dinamica, ed una buona azione di compressione della lente (Calossi, 2004). L'appoggio su tre punti della lente determina, per effetto della pressione negativa indotta dalla riserva lacrimale, un appiattimento epiteliale, contribuendo a modellare la superficie corneale con un effetto di "sfericizzazione" (Lupelli *et al.*, 1998). Le lenti attuali si ispirano al disegno originario di Reim differenziandosi soprattutto nella zona di allineamento presentando cinque o sei curve. Da questo momento in poi l'ortocheratologia viene definita "accelerata" per la rapidità nella compensazione dell'errore refrattivo e per i cambiamenti topografici indotti dall'utilizzo delle lenti (Sridharan *et Swarbrick*, 2003). In una lente a cinque zone (Fig. 3.3) si individuano, dal centro verso la periferia:

- *BOZR (Back Optic Zone Radius)*, ovvero il raggio di curvatura del diametro della zona ottica posteriore della lente. Viene misurato in millimetri o con il suo equivalente potere diottrico.
- *BOZD (Back Optic Zone Diameter)*, è il diametro in cui agisce la curva base o BOZR.
- *BPR₁ (First Back Peripheral Radius)* è la curva immediatamente adiacente alla curva base e prende il nome di curva inversa. È misurata dal suo grado di restringimento paragonato al BOZR ed espresso in diottrie. Termini specifici per altre lenti sono *return curve (RC)* e *sigmoid curve (CRT)*.
- *BPD₁ (First Back Peripheral Diameter)*. Denota l'ampiezza della BPR₁ che, nella maggior parte dei casi, in base al design, varia tra 0.50 e 1.00 mm.

²³ L'altezza sagittale della cornea è la distanza verticale da una linea che unisce punti comuni che interessano la superficie corneale (corda) all'apice corneale (Mountford *et al.*, 2004).

- BPR_2 e BPR_3 (Second and Third Back Peripheral Radii). Nelle geometrie standard queste curve rappresentano quella parte di lente a cui ci riferiamo come “sollevamento al bordo”, ma nelle lenti per ortocheratologia queste curve sono progettate per seguire l’andamento della superficie corneale e per esercitare un effettivo controllo sul centraggio della lente. L’area sottostante prende il nome di zona di allineamento e in una curva a cinque zone si caratterizza per due distinte curve di allineamento, di cui la prima presenta un raggio di curvatura più stretto rispetto al secondo. L’ampiezza totale è approssimativamente di 1.00 mm, considerando che ogni curva occupa la metà dell’ampiezza totale.
- BPR_4 (Fourth Back Peripheral Radius), è la curva finale della superficie posteriore di una lente a geometria inversa e viene chiamata curva periferica o sollevamento al bordo. In genere la sua ampiezza varia tra i 0.30 e i 0.50 mm.

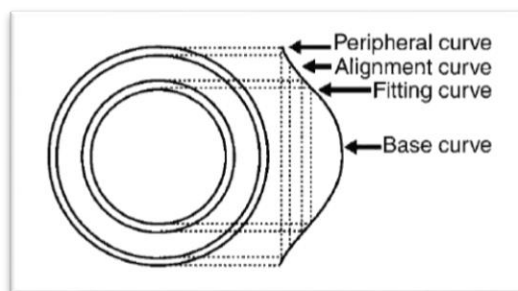


Figura 3.3. Geometria di una lente a cinque zone (Design and types of contact lenses: <http://cheap-contact-lenses.com/design-types-contact-lenses/>).

La riserva del film è usata per descrivere l’aspetto dell’anello lacrimale alla giunzione tra il BOZD e la curva di inversione (RC). Le lenti a tre zone mostravano una profonda ed ampia riserva lacrimale, mentre nelle lenti a quattro e cinque zone la riserva lacrimale è stretta e profonda. La clearance invece descrive la differenze nello spessore del film lacrimale che si trova tra l’apice corneale e la massima profondità dello strato lacrimale al bordo del BOZD. Questa lente, se applicata correttamente, si caratterizza per il pattern fluoresceinico a *bull’s eye* (Fig. 3.4) in cui emerge una zona

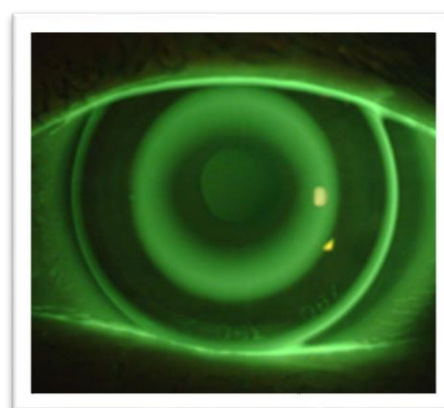


Figura 3.4. Immagine fluoroscopica ideale di una lente a geometria inversa per Ortho-K (Esavision Technology: <http://www.esavision.it/it/ortocheratologia-specialista>).

centrale scura sopra l'area della pupilla che non necessariamente è indice di un appoggio apicale. Generalmente è comunque presente uno spazio lacrimale talmente ridotto (minore o uguale di 20 μm) che l'instillazione della fluoresceina non produce alcuna fluorescenza. (Mountford *et al.*, 2004) Anche se il termine *bull's eye* è usato per descrivere il pattern fluoresceinico di un'applicazione ideale di lenti a geometria inversa, esso viene comunemente usato anche per descrivere l'aspetto di una mappa topografica dopo l'uso delle lenti di una risposta ideale al trattamento. La mappa (Fig. 3.5) mostra un'area ben centrata di un appiattimento corneale, circondata da un anello che indica un aumento della curvatura corneale e in periferia nessun cambiamento nella forma corneale. L'area di effettivo appiattimento corneale è chiamata zona di trattamento, ed è definita come la corda lungo la quale ci sono cambiamenti dall'originale superficie corneale quando viene usata la mappa differenziale (Mountford *et al.*, 2004).

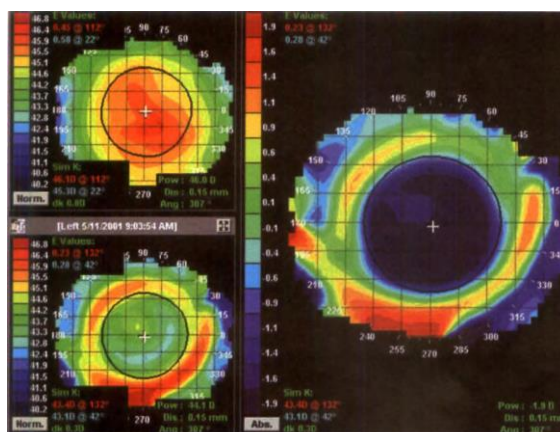


Figura 3.5. Mappa topografica a *bull's eye*. In alto a sinistra mappa topografica pre-trattamento, in basso a sinistra mappa topografica post-trattamento. A destra mappa differenziale (Mountford *et al.*, 2004).

Nuove e innovative lenti con geometria inversa a quattro e cinque curve a largo diametro hanno fornito un miglior controllo del posizionamento della lente e hanno messo a disposizione degli optometristi dei mezzi scientifici e più precisi per predire e controllare la riduzione della miopia: quello che si poteva raggiungere negli anni '60 in 9-12 mesi, oggi lo si può ottenere in 30 giorni. Inoltre l'obiettivo refrattivo viene ora raggiunto solo con un paio di lenti, rispetto alle 8 o più paia di lenti rigide convenzionali necessarie con le vecchie procedure (Polymer Technology, 2007).

I limiti imposti però dalle scarse performance fisiologiche delle lenti in PMMA hanno costretto al solo uso giornaliero le prime lenti a contatto per l'ortocheratologia. Essendo limitate ad un uso diurno le prime lenti erano difficilmente sopportate dai portatori rispetto alle lenti rigide convenzionali. L'uso notturno delle lenti si deve ad un'intuizione di Grant ma è stato grazie all'introduzione di nuovi polimeri ad elevata permeabilità (ISO/Fatt Dk 85 o più) che ha consentito l'uso notturno anziché diurno (Polymer Technology, 2007). Questa tecnica, approvata dalla FDA nel 2002, ha il vantaggio di limitare il discomfort di una lente rigida causato dall'ammiccamento palpebrale e di eliminare le componenti ambientali (polvere, vento, aria condizionata, attività sportive) che possono causare intolleranza alle lenti durante il giorno. Il mancato rispetto del programma di mantenimento può avere ripercussioni sulle attività quotidiane (come la guida notturna), causare fluttuazioni visive e variazione della correzione desiderata. La velocità del rimodellamento corneale è incrementata dalla pressione esercitata dalle palpebre chiuse. Dagli anni '70 abbiamo assistito a grandi progressi nella ricerca e nella produzione di nuovi polimeri per lenti a contatto. L'iperpermeabilità all'ossigeno che caratterizza questi nuovi materiali permette di portare le lenti anche durante il sonno senza fenomeni ipossici significativi. Durante il sonno l'ossigeno arriva alla cornea attraverso il materiale della lente (Calossi, 2004) e dai vasi della congiuntiva tarsale (Rossetti *et Gheller*, 2003), mentre al risveglio la pompa lacrimale attivata dall'ammiccamento palpebrale con le lenti RGP è considerevolmente più efficiente rispetto alle lenti morbide, e quindi l'ossigeno viene fornito in maggiore quantità, facilitando un rapido recupero dello stress ipossico notturno (Calossi, 2004).

3.2.1 I materiali: PMMA e BXO a confronto

Negli anni Settanta il design delle lenti era veramente difficile da realizzare e le lenti erano relativamente sottili e non confortevoli all'uso. L'unico materiale per le lenti rigide disponibile era il PMMA (polimetilmetacrilato) che, a causa della sua impermeabilità all'ossigeno e all'incapacità di ricambiare il film lacrimale sotto la curva di inversione, induceva ipossia in molti pazienti durante il porto delle lenti ad occhi aperti: il porto notturno era chiaramente precluso (Gifford *et Swarbrick*, 2008).

I primi risultati trovati in letteratura riguardo il PMMA presentano dei resoconti contrastanti sui cambiamenti della curvatura corneale a causa della difficoltà di separare gli effetti dell'edema (dovuti all'ipossia corneale) e del rimodellamento corneale. È stato

dimostrato un aumento transitorio della curvatura durante il periodo di adattamento iniziale a causa dell'edema centrale corneale, seguito da un appiattimento graduale come presunto risultato del rimodellamento corneale. Bisogna notare che comunque la risposta di edema corneale è strettamente connessa con il valore di Dk/t^{24} dei materiali usati. Il PMMA induce circa l'8% di edema corneale durante le 4 ore di utilizzo delle lenti, mentre il Boston XO non induce un edema significativo durante le stesse ore di utilizzo (Swarbrick *et al.*, 2004).

Il Boston XO (hexafocon A) è un materiale utilizzato per la fabbricazione delle lenti a contatto rigide gas permeabili. Queste lenti risultano essere bagnabili, non idrofiliche e non trattate superficialmente. Il polimero utilizzato, che assorbe anche la radiazione ultravioletta, è il fluoro silicone acrilato (Package insert Boston® XO: http://www.gpspecialists.com/pdf/bostonxo_insert.pdf): il componente fluorato viene aggiunto al silossano metacrilato con lo scopo di aumentare la gas permeabilità e la resistenza alla formazione di depositi. Questo polimero dimostra un'eccellente stabilità dimensionale anche a spessori ridotti (Lupelli *et al.*, 1998). Le caratteristiche fisiche del materiale BXO (Fig. 3.6) sono state progettate per facilitare la produzione di lenti a contatto rigide gas-permeabili di elevata qualità in un ampio range di design. Tra i parametri fisici e ottici si riscontrano:

- Indice di rifrazione di 1.415
- Peso specifico di 1.27
- Trasmissibilità della luce del 92%
- Caratteristica di superficie è l'idrofobicità
- Angolo di bagnabilità di 49°

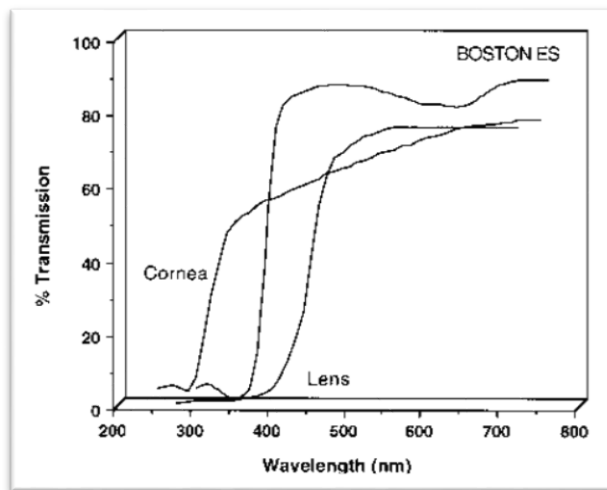


Figura 3.6. Trasmissibilità della luce (%) su lunghezza d'onda (nm) (Package insert Boston® XO: http://www.gpspecialists.com/pdf/bostonxo_insert.pdf).

²⁴ Trasmissibilità di ossigeno (Dk/t): rappresenta la quantificazione dell'ossigeno che può essere trasmesso attraverso una lente a contatto. È quindi una caratteristica della lente e non solo del materiale e per questo ha un maggiore rilievo clinico. Viene usato il termine Dk/t poiché il valore di trasmissibilità dell'ossigeno viene ottenuto facendo il rapporto tra il Dk e lo spessore al centro della lente (t). L'unità della trasmissibilità dell'ossigeno è: un numero $\times 10^{-9}$ (cm/sec)(ml O_2 /ml x mm Hg) (Lupelli *et al.*, 1998).

- Contenuto di acqua <1%
- Permeabilità dell'ossigeno 140×10^{-11} (cm/sec)(mLO₂/ml x mmHg), Dk 100 ISO/Fatt

In uno studio condotto da Gifford *et Swarbrick* (2008), sono state applicate in 10 giovani adulti delle lenti in PMMA in un occhio e in BXO nell'altro per 4 ore negli occhi aperti. Le lenti inizialmente sono state indossate senza fenestrature, poi in una seconda prova le lenti sono state applicate con una singola fenestratura in media periferia. Il risultato indica un significativo aumento di curvatura corneale con entrambi i materiali, con la presenza o meno della fenestratura, ma l'edema risulta essere un fattore significativo che contribuisce all'aumento della curvatura nelle lenti in PMMA (Gifford *et Swarbrick*, 2008).

Lum *et Swarbrick* (2011) spiegano che un eccessivo edema corneale può compromettere il risultato clinico del trattamento ortocheratologico notturno e che la cornea necessita di una certa quantità di ossigeno per produrre un rimodellamento corneale. Da qui, i ricercatori hanno valutato se la manipolazione del valore di Dk/t delle lenti può influenzare e modulare l'effetto refrattivo indotto dal trattamento notturno. Nello specifico, sono state applicate a 11 giovani miopi (dell'età compresa tra i 20 e i 39 anni e un equivalente sferico pari a -2.82 ± 0.99 D) delle lenti in Boston EO (Dk/t: 26 ISO Fatt) in un occhio e delle lenti in Boston XO (Dk/t: 46 ISO Fatt) nell'altro, per un periodo di due settimane. L'analisi ha confermato che ad un valore di Dk/t maggiore della lente corrisponde un miglior effetto refrattivo del trattamento. Dopo due settimane di trattamento notturno, è stato riscontrato un cambiamento dell'acuità visiva pari a -0.72 ± 0.37 LogMAR con le lenti in Boston EO e -0.83 ± 0.41 LogMAR con le lenti in Boston XO. Si suppone che una maggiore quantità di ossigeno disponibile alle cellule, attraverso un più alto valore di Dk della lente, migliori il metabolismo cellulare promuovendo in tal modo un cambiamento più veloce della forma corneale. Questo studio aggiunge un ulteriore sostegno alla raccomandazione che materiali ad alto Dk dovrebbero essere usati non solo per fornire dei vantaggi fisiologici, ma che per ottimizzare i vantaggi clinici (Lum *et Swarbrick*, 2011).

3.3 L'efficacia clinica dell'ortocheratologia notturna

Da numerosi studi clinici emerge una notevole evidenza che l'uso delle lenti a geometria inversa è efficace per la correzione della miopia fino a 4.00 D sia con il trattamento diurno che notturno (Swarbrick, 2006).

Lui *et* Edwards (2000) hanno effettuato uno studio clinico controllato e randomizzato della durata di 100 giorni in cui a 14 soggetti vengono applicate lenti per il trattamento ortocheratologico (design delle lenti Contex) mentre ad altri 14 soggetti vengono applicate lenti rigide convenzionali applicate allineate. La riduzione principale di miopia è pari a 1.50 ± 0.45 D nel gruppo con il trattamento ortocheratologico, mentre nel gruppo controllo la riduzione dell'errore refrattivo è di 0.01 ± 0.20 D. Anche l'acuità visiva non corretta è migliorata nei soggetti in cui sono state applicate le lenti a geometria inversa rispetto a quelli con le lenti convenzionali (l'aumento di acuità è rispettivamente di -0.64 ± 0.22 LogMAR e -0.09 ± 0.11 LogMAR). Gli autori concludono affermando che ci sono molte variabili correlate con il cambiamento dell'errore refrattivo, come lo spessore corneale e la differenza tra il potere corneale centrale e periferico, che sono in grado di spiegare il 72% della variazione refrattiva (Lui *et* Edwards, 2000).

Fan *et al.* (1999), con lo scopo di verificare l'efficacia e la sicurezza del trattamento ortocheratologico in una popolazione adolescenziale di miopi, esaminano un campione di 54 adolescenti (tra gli 11 e 15 anni) per un periodo di 6 mesi. La procedura dello studio si snoda in 5 punti.

- Refrazione, valutazione della qualità e quantità del film lacrimale e esami della cornea, tra cui topografia corneale ed una scansione ad ultrasuoni dello spessore corneale.
- Applicazione della lente diagnostica e valutazione.
- Consegna della lente ed educazione del paziente o dei genitori.
- Follow-up e analisi dei dati.
- Mantenimento della lente consegnata e analisi delle ore di porto delle lenti.

Fan e colleghi riportano che, con un uso sia notturno che diurno delle lenti, da una situazione di pre-trattamento, con un errore refrattivo fino a 10.75 D, la media della riduzione della miopia in un periodo di 6 mesi è pari a 3.00 D. Una riduzione completa della miopia viene raggiunta in 6 mesi di cui il 75% si verifica durante le prime due

settimane. Dallo studio emerge inoltre che la qualità e quantità del film lacrimale influenza la velocità e la quantità della riduzione. Lo spessore corneale e l'endotelio rimangono invariati durante il periodo di studio. Lo staining corneale si è verificato nel 45% dei soggetti, principalmente in coloro in cui si erano riscontrati deficit del film lacrimale. Il 18% dei soggetti ha riportato un astigmatismo indotto, che è stato risolto applicando una nuova lente o modificando il programma delle ore di porto (Fan *et al.*, 1999). È evidente che l'elevato errore refrattivo è considerevole in queste regioni rispetto ad altre e riflette l'elevata incidenza e quantità della miopia nel continente est asiatico (Swarbrick, 2006).

I tempi relativi all'inizio e alla regressione degli effetti clinici delle lenti a geometria inversa sono stati studiati da numerosi ricercatori. Tra questi, Sridharan *et Swarbrick* (2003) applicarono a 9 giovani adulti delle lenti rigide gas permeabili a geometria inversa. Queste lenti venivano indossate per 10, 30 e 60 minuti ad occhi aperti e per 8 ore ad occhi chiusi in un occhio. Sono stati monitorati i cambiamenti topografici corneali e l'acuità visiva senza correzione (in LogMAR). Lo studio dimostra come le lenti sono in grado di indurre rapidi e significativi cambiamenti nella curvatura corneale già dopo 10 minuti di trattamento. Queste lenti inducono, in media, -0.61 ± 0.35 D di riduzione del potere corneale apicale in 10 minuti, -0.86 ± 0.054 D in 30 minuti, -1.21 ± 0.52 D in 60 minuti e -1.63 ± 0.46 in 8 ore. Considerando il target di cambiamento refrattivo posto, dai ricercatori pari a 2.00 D di riduzione per ogni soggetto, le lenti hanno raggiunto il 30% di questo target in 10 minuti, 60% dopo un'ora e l'80% dopo 8 ore di uso notturno. Il potere dell'apice corneale cambia, con l'uso notturno, tra 0.90 e 2.30 D (cioè tra il 45% e il 115% del target) indicando una differenza significativa nella quantità della risposta. Questo studio ha inoltre dimostrato una corrispondenza tra il miglioramento dell'acuità visiva e l'appiattimento corneale (Sridharan *et Swarbrick*, 2003).

Considerando che il trattamento notturno non prevede l'utilizzo delle lenti durante il giorno, c'è la possibilità che i cambiamenti corneali indotti e l'effetto refrattivo di regrediscono nell'arco della giornata. La maggior parte degli studi clinici che tratta l'Ortho-K notturna riscontra un andamento simile per quanto riguarda il fattore di regressione: ci può essere una regressione clinicamente significativa della refrazione durante il giorno, ma una volta che viene raggiunto il target refrattivo desiderato e si stabilizza il cambiamento dell'errore refrattivo, la quantità di regressione che si raggiunge durante il giorno è tra 0.25 D e 0.75 D (questo valore tende poi ad aumentare per le miopie più elevate). Per compensare il difetto refrattivo residuo e, quindi, per non

compromettere l'acuità visiva, l'optometrista calcola il potere delle lenti in modo tale da sovracorre la miopia (Swarbrick, 2006).

3.3.1 Correzione dell'ipermetropia

Considerati i notevoli risultati raggiunti con la correzione della miopia, si è cercato di estendere il trattamento ortokeratologico alla correzione dell'ipermetropia. Numerosi studi hanno dimostrato che come le lenti Ortho-K per la correzione della miopia appiattiscono la curvatura

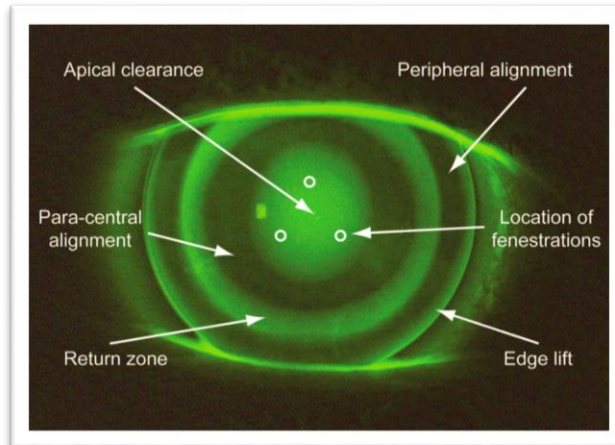


Figura 3.7. Tipico pattern fluoresceinico (NaFI) di una lente per ortokeratologia per la correzione dell'ipermetropia, indicante l'applicazione ideale e la localizzazione delle fenestrature (Gifford *et al.*, 2009).

corneale durante il trattamento e forniscono una soddisfacente correzione refrattiva (anche fino a 6.00 D per le lenti di ultima generazione), così è stato dimostrato che le lenti Ortho-K per la correzione dell'ipermetropia aumentino la curvatura corneale (Fig. 3.7). Le lenti per la correzione dell'ipermetropia sono progettate in base a principi simili a quelli utilizzati per la correzione della miopia. Tuttavia, l'effetto refrattivo finale che si raggiunge non supera 1.50 D (Gifford *et al.*, 2011).

Dall'analisi del pattern fluoresceinico emerge che l'accumulo centrale di fluoresceina (ottenuto da un aumento di curvatura centrale) indica una clearance apicale della lente, circondata da un anello para-centrale (corrispondente ad un appiattimento corneale), che a sua volta è circondato da un anello di clearance, dalla curva di allineamento periferica e dal sollevamento al bordo (Gifford *et al.*, 2009). L'effetto clinico si raggiunge in questo modo entro un'ora di utilizzo della lente con gli occhi aperti e aumenta estendendo l'uso della lente al porto notturno. L'utilizzo di questa tecnica prevede comunque un esito refrattivo migliore nella correzione della miopia. Infatti, sono stati identificati degli outcomes che ne limitano l'effetto:

- *la mancanza del cambiamento nello spessore corneale centrale*: un aumento della curvatura centrale dovuto all'assottigliamento del solo epitelio paracentrale. Nel caso della correzione della miopia infatti il cambiamento dello spessore nell'epitelio è relativo sia alle zone centrali che paracentrali;
- *l'aumento di curvatura nella zona centrale*, che determina una diminuzione di diametro con l'uso prolungato delle lenti, contrariamente a quanto succede nella miopia, provocando una diminuzione dell'acuità visiva (AV) da lontano.

Le fenestrature centrali (Fig. 3.7) hanno lo scopo di drenare l'accumulo di film lacrimale sotto la lente, tuttavia, si ipotizza che questo implichi una riduzione dell'effetto refrattivo (Gifford *et al.*, 2009). Attualmente non sono stati riscontrati differenti effetti clinici significativi rispetto al drenaggio, ciò implica che la pressione esercitata a livello centrale dall'accumulo del film lacrimale non influenza fortemente il meccanismo di ortocheratologia per l'ipermetropia (Gifford *et Swarbrick*, 2013).

3.3.2 Il defocus retinico nell'ortocheratologia

La miopia, che colpisce circa il 25% della popolazione mondiale, è diventata un argomento di benessere pubblico a causa dell'impatto socio-economico (Queirós *et al.*, 2010). Sono stati proposti differenti fattori eziologici per l'insorgenza e la progressione miopica, come un aumento della pressione intraoculare (IOP), un'attività accomodativa anomala e un defocus dell'immagine retinica. In base ai meccanismi implicati, sono stati proposti numerosi approcci clinici (Queirós *et al.*, 2010):

- *uso di farmaci* per abbassare la IOP o per rilassare l'accomodazione;
- *uso di occhiali*, monofocali, bifocali o multifocali;
- *uso di lenti RGP*, a geometria convenzionale o a geometria inversa.

L'idea che la refrazione periferica possa influenzare lo sviluppo della miopia deriva da studi degli anni '70, e si propone che l'occhio risponda ad un defocus ipermetropico aumentando la lunghezza assiale per portare la retina periferica in corrispondenza del fuoco dell'immagine periferica, nonostante un conseguente aumento del defocus miopico in fovea. Si potrebbe presumere, a causa dell'elevata densità di cellule nella retina centrale, che l'informazione proveniente dalle cellule retiniche periferiche sia di minor importanza (Kang *et Swarbrick*, 2011). Con l'aumentare dell'eccentricità della retina, la densità spaziale di molti tipi di cellule retiniche diminuisce ad eccezione dei

bastoncelli. La diminuzione di densità spaziale viene comunque compensata da un aumento della grandezza dei campi delle cellule retiniche. Ciò significa che l'area dalla quale le cellule ricevono informazioni aumenta. In aggiunta, il numero di cellule distribuite nella retina periferica è maggiore rispetto al numero di cellule trovate in fovea. Ne consegue che la somma delle informazioni dalla retina periferica può facilmente dominare quella proveniente dalla fovea (Kang *et Swarbrick*, 2011).

A questo punto, la conoscenza dello stato refrattivo periferico può essere usata per trattare preventivamente un miope, attuando una compensazione e, al tempo stesso, limitarne la progressione, mediante un trattamento che permette di:

- *mantenere invariata l'estrema periferia corneale;*
- *aumentare il potere nella media periferia corneale, attraverso la curva di inversione, che determina un defocus miopico in periferia.*

Nello studio di Kang *et Swarbrick* (2011), sono state applicate a 16 bambini miopi delle lenti per Ortho-K in un occhio (trattamento notturno) e delle lenti convenzionali nell'altro occhio (trattamento diurno) e si è visto che l'Ortho-K induce un cambiamento refrattivo nei $\pm 10^\circ$ centrali del campo visivo, con uno shift ipermetropico tra i 30° temporali e i 20° nasali. Il defocus miopico viene indotto, invece, tra i 30° e 35° nasali del campo visivo. È interessante notare che le misure refrattive a 30° temporali e nasali dei campi visivi corrispondono a misure di refrazione che vengono prese sulla cornea rispettivamente a 1.12 mm e 2.38 mm dal vertice: area che tipicamente giace all'interno del trattamento della zona ottica. Ne consegue che un aumento dell'astigmatismo, con l'uso delle lenti per ortocheratologia, può essere dovuto ai cambiamenti delle proprietà ottiche, quali curvatura corneale e indice di refrazione (Kang *et Swarbrick*, 2011). Queirós e colleghi (2010) sostengono, invece, che l'astigmatismo viene indotto dai raggi obliqui che passano attraverso i margini della zona del trattamento (coincidente con la curva di inversione della LaC): in questo modo la zona ottica agisce come un lente del valore di un cilindro positivo.

Kang *et Swarbrick* (2013), per descrivere i cambiamenti sia nella refrazione periferica che nella topografia corneale, hanno applicato a 19 miopi adulti delle lenti per ortocheratologia ad uso notturno. La refrazione periferica e centrale è stata misurata nella condizione di pre-trattamento e dopo 1, 4, 7 e 14 notti di uso delle lenti. I risultati hanno dimostrato che, dopo aver utilizzato per 2 settimane le lenti, c'è una tendenza generale ad uno shift ipermetropico della condizione refrattiva, ad eccezione dei 35° del

campo visivo nasale dove si trova, invece, uno shift miopico. Il cambiamento più importante si riscontra dopo una notte di porto delle lenti, mentre l'effetto diventa meno consistente con il proseguire dell'utilizzo. Il risultato finale è comunque un significativo cambiamento nel potere refrattivo lungo tutto il profilo corneale e una riduzione di potere (o appiattimento corneale) in tutte le posizioni eccetto a 2.40 mm e 2.80 mm nella cornea nasale, zone corrispondenti all'aumento del potere refrattivo corneale. Si assiste quindi sia a dei cambiamenti refrattivi nella periferia corneale, sia a cambiamenti topografici (Kang *et Swarbrick*, 2013).

Il trattamento ortocheratologico risulta essere, quindi, una tecnica appropriata per diminuire la progressione miopica. Tale riduzione è frutto di una redistribuzione del potere refrattivo tra le regioni centrali e paracentrali della cornea che, a sua volta, fornisce lo stimolo miopico desiderato nella regione parafoveale, ovvero dove la regione centrale rimane a fuoco (Queirós *et al.*, 2010). L'evidenza di un minor cambiamento dell'aberrazione sferica oculare rispetto a quella corneale indica la possibilità di una risposta accomodativa, che fornisce l'ipotesi di un meccanismo complementare al rallentamento della progressione miopica: l'aumento dell'accomodazione, indotta dal trattamento ortocheratologico, può effettivamente ridurre il lag accomodativo creando uno shift miopico nel profilo refrattivo corneale centrale e periferico (Gifford *et al.*, 2013). Secondo lo studio di Kang *et Swarbrick* (2011), invece, le aberrazioni di alto ordine inducono uno stimolo che rallenta la crescita dell'occhio. Ad ogni modo, i meccanismi che stanno alla base del rallentamento della progressione miopica necessitano di ulteriori studi (Kang *et Swarbrick*, 2011).

3.3.3 Le aberrazioni indotte dal trattamento ortocheratologico

L'ortocheratologia, proprio per la natura stessa di quest'applicazione, causa una modifica della superficie oculare e, quindi, un aumento delle aberrazioni di alto ordine, attribuibili alla coma²⁵ e ad uno shift positivo nell'aberrazione sferica²⁶ (Gifford *et al.*, 2013). Il trattamento ortocheratologico determina quindi delle aberrazioni che possono

²⁵ La coma è un fenomeno di aberrazione che interviene quando una sorgente è posta al di fuori dell'asse ottico. Nel piano dell'immagine si forma una figura a forma di cometa (Istituto nazionale di fisica di Bari: <http://www.ba.infn.it/~fisi2005/evangelista/lperAb.html>).

²⁶ L'aberrazione sferica è il fenomeno per cui l'immagine di una sorgente puntiforme, invece di essere un punto, è un disco avente centro dove si forma l'immagine parassiale (Istituto nazionale di fisica di Bari: <http://www.ba.infn.it/~fisi2005/evangelista/lperAb.html>).

essere spiegate da un decentramento della lente dalla zona centrale del trattamento nel caso della coma e da una riduzione dell'AV a basso contrasto in condizioni di bassa illuminazione e dilatazione pupillare (a causa dall'aumento di curvatura corneale, indotto dalla curva di inversione della lente) nel caso dell'aberrazione sferica (Swarbrick, 2006). È interessante notare che in un occhio normale le aberrazioni interne tipicamente compensano le aberrazioni della superficie corneale, determinando una riduzione complessiva dell'aberrazione oculare (Gifford *et al.*, 2013).

Gifford ed altri ricercatori (2013) si propongono di investigare le relazioni tra i cambiamenti delle aberrazioni del fronte d'onda corneale e oculare indotte dal trattamento ortocheratologico e la loro influenza sulle performance visive. Con questo proposito, Gifford e colleghi, applicano delle lenti a geometria inversa in Boston XO per 7 notti a 18 soggetti la cui età è compresa tra i 20 e i 23 anni. Sono state poi monitorate le aberrazioni (corneali e oculari) il primo e l'ultimo giorno, entro 2 ore e dopo 8 dalla rimozione delle lenti. Dallo studio emerge che il pattern prodotto dall'aberrazione sferica indotto dall'Ortho-K differisce dalle misure nella superficie corneale e oculare, indicando la possibilità di un meccanismo di adattamento oculare all'aberrazione sferica indotta dall'ortocheratologia. Lo studio evidenzia, inoltre, che il trattamento determina una riduzione delle basse frequenze spaziali dopo la prima notte di utilizzo delle lenti. L'ortocheratologia notturna induce un aumento del fronte d'onda delle aberrazioni di alto ordine corneale pari a $0.07 \pm 0.12 \mu\text{m}$ delle aberrazioni di alto ordine a livello corneale dopo l'uso della lente per una notte, aumentando a $0.20 \pm 0.15 \mu\text{m}$ dopo una settimana. Cambiamenti nelle aberrazioni di alto ordine a livello oculare seguono un pattern simile: $0.08 \pm 0.11 \mu\text{m}$ dopo una notte e $0.18 \pm 0.12 \mu\text{m}$ dopo una settimana. Risulta quindi chiaro che l'aumento nelle aberrazioni sferica e di coma sono i maggiori responsabili dell'incremento delle aberrazione di ordine superiore a livello sia corneale sia oculare, infatti:

- Sia per la coma corneale che oculare non c'è un cambiamento significativo dalla situazione di partenza alla prima notte di uso delle lenti, ma si trova un'alterazione rilevante della coma dopo una settimana di uso delle lenti sia per la superficie corneale ($0.09 \pm 0.14 \mu\text{m}$) che oculare ($0.14 \pm 0.19 \mu\text{m}$).
- Sia per l'aberrazione sferica corneale che oculare si manifestano con uno shift in direzione positiva, tuttavia, dopo una settimana di porto delle lenti, l'aumento dell'aberrazione sferica corneale è pari a $0.15 \pm 0.10 \mu\text{m}$, mentre l'aberrazione oculare risulta inferiore ($0.10 \pm 0.09 \mu\text{m}$). Una possibile

spiegazione di questo differente effetto potrebbero essere le variazioni della superficie posteriore corneale indotte dal trattamento ortokeratologico. Ad ogni modo questo argomento è ancora molto discusso.

Un possibile meccanismo preventivo dell'aumento dell'aberrazione sferica potrebbe essere un cambiamento nella risposta accomodativa oculare. In uno studio precedente a quello di Gifford *et al.*, (2013) è stato dimostrato che l'aberrazione sferica cambia con l'accomodazione, in direzione negativa e proporzionalmente alla risposta accomodativa (Cheng *et al.*, 2004). Di conseguenza, un aumento accomodativo al settimo giorno indurrebbe uno shift negativo nell'aberrazione sferica, che a sua volta neutralizzerebbe parte dello shift positivo indotto dal trattamento ortokeratologico. Una minima risposta accomodativa potrebbe essere spiegata, per alcuni soggetti, dalla sovracorrezione della miopia: infatti, un'analisi della refrazione soggettiva mostra che 9 soggetti erano ipermetropi (con un range tra 0.25 e 1.25 D) dopo una settimana. Gli autori concludono affermando che un fattore di confondimento dell'analisi del fronte d'onda dell'aberrazione a livello della superficie corneale è l'incapacità di valutare l'effetto del trattamento ortokeratologico sulla posizione del centro pupillare relativo al centro corneale, che potrebbe influenzare la derivazione del fronte d'onda corneale (Gifford *et al.*, 2013).

I disturbi visivi possono quindi nascere anche da zone di trattamento centrali piccole o semplicemente decentrate. I sintomi riportati sono aloni, bagliori, e una ridotta sensibilità al contrasto, in modo particolare in condizioni di bassa illuminazione con la pupilla dilatata. Il centramento della zona di trattamento dipende dalla posizione della lente ad occhi chiusi, anche se è stato notato in numerosi studi uno spostamento temporale della lente. Questo trend può essere collegato alle differenze topografiche tra la cornea nasale e temporale, oltre alla possibile variazione di tensione palpebrale mentre l'occhio risulta essere chiuso (Swarbrick, 2006).

3.4 Le modificazioni corneali indotte dall'uso di lenti a geometria inversa

Nonostante la buona conoscenza della forma corneale in risposta al trattamento ortokeratologico, il meccanismo che guida questi cambiamenti rimane ancora poco compreso. Le variazioni nella curvatura corneale possono derivare dalla forza, dalla pressione prodotta dalle palpebre e dallo strofinamento dell'occhio (Sridharan *et*

Swarbrick, 2003). Nonostante la procedura applicativa di Jessen prevedesse un effetto di molding diretto sulla cornea come risultato della pressione esercitata dalle palpebre, è stato riportato in seguito che un'applicazione più stretta della lente applicata potrebbe essere usata per appiattire piuttosto che stringere la cornea, ottenendo l'effetto opposto ad un rimodellamento diretto. Questo paradosso apparente può essere spiegato dalle forze idrauliche esercitate dal film lacrimale sotto la superficie posteriore della lente. A questo proposito, sono state analizzate e sviluppate delle formule matematiche per descrivere l'influenza delle forze esercitate dal film per compensare la tensione sviluppata dalla palpebra (Gifford *et al.*, 2009). Il film intrappolato sotto la lente gioca un ruolo importante distribuendosi e modellando la pressione idraulica. Questa forza è generata principalmente nelle regioni in cui la lente a contatto è più vicina alla superficie corneale ed il film è più sottile. La distribuzione poi di queste pressioni si uniforma lungo la superficie della cornea (Gifford *et al.*, 2009). La filosofia applicativa del "Tear Layer Thickness" (TLT) è basata sul concetto di personalizzare il profilo del film lacrimale, e quindi sulle pressioni sviluppate dal film, basate sulla forza della cornea del paziente e sulla correzione refrattiva desiderata, per raggiungere il cambiamento corneale richiesto (Swarbrick, 2006). Teoricamente questa pressione del film lacrimale provoca una compressione che causa probabilmente una "migrazione" delle cellule epiteliali apicali verso la periferia. Questo processo di modifica della forma della cornea crea una diminuzione dell'altezza sagittale e rende la cornea più sferica e piatta, riducendo o eliminando la necessità di una correzione della miopia. Dato lo spostamento della massa epiteliale dal centro verso la periferia, la curva inversa della lente, più chiusa, forma un serbatoio di lacrima, dove il film in eccesso e le cellule epiteliali spostate possono prendere posto (Polymer Technology, 2007).

Nello studio condotto da Swarbrick *et al.* (2004) si è cercato di indagare i cambiamenti della clearance apicale nella topografia, nello spessore corneale e nella refrazione dopo un breve tempo di utilizzo. Gli autori dimostrano che l'uso di lenti rigide applicate più strette del K induce un modesto, ma significativo aumento della curvatura corneale che è confinato nella zona di media periferia, tra i 1.5 e i 4 mm dall'apice corneale. Il cambiamento nella forma corneale è primariamente collegato alla relazione che si instaura tra la cornea e la lente, con la sua particolare geometria e filosofia applicativa. Questo implica un rimodellamento corneale verso la superficie posteriore della LaC come fattore primario che determina la forma della risposta corneale. Gli autori affermano che l'aumento di curvatura corneale prodotto dalle lenti in PMMA era

associato all'edema centrale corneale, con le lenti in BXO, invece, il rimodellamento corneale si ottiene in assenza di edema. In questa situazione, la natura dei cambiamenti nello spessore corneale, che stanno alla base ai cambiamenti di curvatura, è ancora incerta (Swarbrick *et al.*, 2004).

In un'analisi più recente, Gifford *et Swarbrick* (2008) confermano quanto detto precedentemente e aggiungono che le fenestrature sulle lenti diminuiscono l'effetto di molding, avvalorando l'idea che il film intrappolato sotto la lente eserciti una forza positiva nel determinare il rimodellamento. Sono stati studiati, inoltre, la clearance e il tocco apicale delle lenti in relazione al rapporto tra inizio e recupero del cambiamento della forma corneale, con l'uso delle lenti e nei periodi di 10 e 60 minuti. Il tocco apicale della lente, progettato per correggere la miopia, induce un cambiamento significativo in 10 minuti, mentre la clearance apicale, per ottenere questo tipo di effetto, deve essere indossata per un'ora. La velocità con cui si raggiunge una significativa curvatura corneale e acuità visiva determina una riduzione del potere apicale pari a circa 0.61 D in 10 minuti, 0.86 D in 30 minuti, 1.21 D in 60 minuti e 1.63 D in 8 ore (trattamento notturno) (Sridharan *et Swarbrick*, 2003). Ad ogni modo, l'alta variabilità negli effetti del trattamento è un effetto clinico indesiderato che suggerisce che un più lungo periodo d'uso è necessario per stabilire i cambiamenti corneali e refrattivi (Gifford *et Swarbrick*, 2008). Gli studi sulla regressione peraltro, non trovano una relazione statisticamente significativa tra il cambiamento del potere all'apice corneale dopo 10, 30 o 60 minuti di uso delle lenti e il cambiamento trovato dopo l'utilizzo notturno (Sridharan *et Swarbrick*, 2003). Il cambiamento diottrico di potere dell'apice corneale, che risulta dall'appiattimento centrale, è stato indicato per collegare l'errore di cambiamento refrattivo misurato nella refrazione soggettiva. In studi più recenti è stata trovata una debole correlazione tra i cambiamenti di potere apicale e l'errore refrattivo, suggerendo che cambiamenti più complessi possono interessare la superficie corneale e contribuire all'effetto refrattivo finale. Il contributo della media periferia corneale nell'effetto visivo non è ancora chiaro e sembra sia pupillo-dipendente. Si pensa generalmente che la risposta del tessuto corneale sia coinvolta in una curvatura complessiva conseguente ad un appiattimento della cornea (Swarbrick, 2006).

Nella correzione dell'ipermetropia si ricorre ad una applicazione stretta della lente in cui si crea un'area di film intrappolato sotto la regione centrale che diventa schiacciato quando la lente si muove più vicino all'occhio da forze di tensione periferiche. Tutto ciò determinerebbe una forza compressiva a livello centrale della lente (Gifford *et al.*,

2009). I risultati dimostrano che la regione centrale aumenta di curvatura dopo l'uso della lente mentre la regione paracentrale risulta più appiattita. Il concetto è quello di indurre un effetto compressivo paracentrale, analogo all'assottigliamento centrale indotto dalla compressione (Gifford *et Swarbrick*, 2008).

Nello studio di Swarbrick *et al.* (1998) si trova una riduzione dello spessore epiteliale almeno del 10% in 28 giorni di utilizzo della lente: ciò può rappresentare una compressione delle cellule epiteliali o una perdita di uno o più strati cellulari. Tuttavia, era già stato dimostrato precedentemente che le lenti in PMMA non causavano delle risposte tali da compromettere l'integrità epiteliale. Si ipotizza che cambiamenti nella curvatura corneale rappresentino un fenomeno della cornea anteriore e sono causati principalmente dalla redistribuzione del tessuto della cornea (Swarbrick *et al.*, 1998). Secondo Lum *et Swarbrick* (2011) il cambiamento della forma corneale rispecchia il cambiamento della morfologia delle cellule epiteliali. Una compressione centrale delle cellule potrebbe essere il risultato del pompaggio di fluido fuori dal corpo cellulare, mentre un allungamento delle cellule paracentrali si potrebbe tradurre in un pompaggio del fluido all'interno del corpo cellulare (Lum *et Swarbrick*, 2011).

Si apre così un dibattito che coinvolge il mondo accademico: lo strato dello stroma corneale è coinvolto nel processo di rimodellamento della cornea?

4. Il rimodellamento e la biomeccanica corneale

La natura dell'assottigliamento epiteliale centrale nel trattamento ortocheratologico è ancora poco chiara. Inizialmente si supponeva che l'appiattimento centrale era rappresentato da un allontanamento delle cellule dalla regione delle lenti che esercita una pressione centrale (Swarbrick, 2006). Una volta compresi i meccanismi che stanno alla base dell'ortocheratologia notturna e, nello specifico, la geometria inversa, ora cerchiamo di capire qual è la risposta corneale alle forze esterne esercitate dalla lente e dal film lacrimale.

4.1 Il rimodellamento corneale: la questione stromale

Nonostante il continuo interesse clinico, poco si sa circa l'impatto delle lenti per ortocheratologia sul tessuto corneale sottostante. Si tratta di una questione che fa emergere alcune preoccupazioni data la portata degli effetti di queste lenti. In aggiunta, la natura dei cambiamenti della curvatura corneale a livello tissutale non sono ancora chiari. In particolare non è ancora chiaro se i cambiamenti della curvatura corneale, misurati con la topografia, sono riflessi da corrispondenti variazioni di curvatura posteriore della cornea (Swarbrick *et al.*, 1998). Ci sono due ipotesi principali riguardo gli effetti del trattamento ortocheratologico sulla forma della superficie posteriore della cornea. Secondo la prima ipotesi l'effetto refrattivo del trattamento Ortho-K viene raggiunto attraverso un rimodellamento degli strati anteriori della cornea. Alharabi *et Swarbrick* (2003) raggiungono una buona correlazione tra il cambiamento refrattivo misurato e previsto basandosi sui cambiamenti dello spessore corneale usando la formula di Munnerlyn dopo tre mesi di trattamento notturno. Poiché questa formula si basa sui parametri della superficie anteriore della cornea e non prevede un cambiamento nella superficie posteriore, i ricercatori concludono che l'effetto refrattivo del trattamento ortocheratologico può essere spiegato semplicemente da cambiamenti nella superficie anteriore della cornea e, nello specifico, da cambiamenti topografici nello spessore nell'epitelio corneale. Altri ricercatori hanno riportato, invece, dei cambiamenti della superficie corneale posteriore (Yoon *et Swarbrick*, 2013).

4.1.1 Il rimodellamento come risposta epiteliale

La teoria comunemente accettata che l'appiattimento della curvatura centrale corneale risulta dal rimodellamento del tessuto corneale è stata proposta da Swarbrick *et al.* nel 1998 (Jayakumar *et Swarbrick*, 2005) mostrando che la formula di Munnerlyn può essere usata per calcolare con precisione il cambiamento refrattivo indotto dal trattamento ortocheratologico dovuto all'assottigliamento dell'epitelio centrale. La formula di Munnerlyn viene usata in origine per la chirurgia refrattiva ed esprime la

$$\text{Profondità di ablazione} = \frac{Rx D^2}{8(n-1)}$$

Dove Rx è il cambiamento refrattivo richiesto in diottrie, D è il diametro della zona di ablazione e n è l'indice di rifrazione della cornea (1.377). Dal punto di vista ortocheratologico, la profondità di ablazione può essere interpretata come il cambiamento della sagittale dalla forma iniziale della cornea fino alla forma finale della cornea, mentre D è l'area di appiattimento corneale indotto dalla lente. La quantità massima di appiattimento centrale dell'epitelio sembra essere approssimativamente 20 μm (Mountford *et al.*, 2004).

Il rimodellamento dell'epitelio nell'ortocheratologia può verificarsi attraverso un meccanismo simile a quello della migrazione delle cellule epiteliali. La maggior parte delle ricerche precedenti che riguardano il meccanismo di migrazione cellulare proviene da studi sulla riparazione delle ferite, la cui prima fase è la riparazione cellulare nell'area coinvolta (Jayakumar *et Swarbrick*, 2005). Nello studio condotto da Jayakumar *et Swarbrick* (2005) si è cercato di investigare l'effetto dell'età sulla risposta a breve termine (un'ora) del trattamento ortocheratologico. Con questo proposito 60 soggetti volontari sono stati divisi in 3 gruppi in base all'età.

- Gruppo I, bambini (9.5 ± 1.7 anni)
- Gruppo II, giovani adulti (24.6 ± 3.7 anni)
- Gruppo III, adulti più anziani (43.9 ± 6.1 anni)

Prima e dopo l'uso della lente sono stati misurati l'acuità visiva senza correzione (in LogMAR), l'astigmatismo corneale calcolato con Sim K, l'asfericità corneale e il raggio di curvatura apicale (topografia) e lo spessore totale, epiteliale e stromale (pachimetria)

ottica²⁷). I cambiamenti nello spessore corneale indotti da un'ora di trattamento, in questo studio, includono l'assottigliamento della cornea centrale e dell'epitelio centrale. In questo modo viene supportata la conclusione che l'assottigliamento della cornea centrale è il risultato del cambiamento dello spessore dell'epitelio centrale perché non è stato riscontrato alcun cambiamento nello spessore stromale. Il risultato di questo studio indica una riduzione della risposta al trattamento Ortho-K con l'aumentare dell'età in termini di appiattimento corneale, risultati refrattivi e assottigliamento dell'epitelio centrale corneale. Questa evidenza supporta l'idea che la cornea più vecchia risponda meno o più lentamente rispetto ad una cornea più giovane e ciò può essere collegato ad una ridotta risposta epiteliale alla riparazione delle ferite (Jayakumar *et Swarbrick*, 2005).

Anche nello studio condotto da Gifford *et Swarbrick* (2013), in cui i ricercatori hanno studiato i cambiamenti corneali e refrattivi causati da una lente a geometria inversa per la correzione dell'ipermetropia per i presbiteri emmetropi, si evidenzia l'influenza dell'età nei risultati dopo un'ora di trattamento ortocheratologico notturno, portando gli autori a confermare una ridotta risposta dell'epitelio corneale all'ortocheratologia con l'aumentare dell'età (Gifford *et Swarbrick*, 2013).

4.1.2 Il rimodellamento della risposta stromale

Appurato che la tecnica ortocheratologica produce una risposta corneale alla pressione meccanica esercitata dalle lenti rigide, Swarbrick *et al.* (1998) hanno analizzato i cambiamenti topografici e pachimetrici (pachimetria ottica) della cornea indotti dall'ortocheratologia. A 6 giovani adulti miopi (di età compresa tra i 21 e 27 anni), sono state applicate delle lenti con materiale ad elevato Dk per 28 giorni. Lo spessore corneale ed epiteliale è stato misurato con un pachimetro e la topografia corneale è stata monitorata. Dallo studio emerge un appiattimento centrale che sembra essere conseguente all'appiattimento delle cellule epiteliali, mentre l'ispessimento in media periferia è in origine principalmente stromale. I cambiamenti stromali sembrano

²⁷ Il pachimetro ottico è uno strumento di indagine che utilizza la Scheimpflug camera. Esso fornisce una mappa pachimetrica della cornea che evidenzia lo spessore corneale in ogni suo punto e permette di individuare la localizzazione e il valore del punto più sottile (Pachimetria oculare, Humanitas Centro Oculistico: <http://www.humanitas.it/centro-oculistico/diagnosi/esami-dell-occhio/3581-pachimetria-corneale>).

essere localizzati al bordo della zona di appiattimento, dove viene esercitata una maggiore pressione della lente contro la cornea, e adiacente alla curva di inversione, dove il film lacrimale, tra la lente e la cornea, esercita una pressione aumentando la curvatura nell'area di media periferia. Il grado di inspessimento trovato dai ricercatori è piuttosto ridotto (11 μm nell'ultimo giorno, pari al 2.0% dello spessore corneale totale) ed è improbabile rifletta tali cambiamenti nella struttura stromale. Chiaramente la natura dei cambiamenti stromali merita ulteriori attenzioni, come il contributo delle cellule epiteliali nell'inspessimento della media periferia (Swarbrick *et al.*, 1998).

Il periodo di studio si allunga a tre mesi con Alharabi *et Swarbrick* (2003), i quali applicarono lenti a geometria inversa in Boston XO (trattamento notturno) a 18 giovani adulti (di età compresa tra i 22 e i 29 anni) con una miopia inferiore alle -4.00 D. Ad altri 10 soggetti (gruppo controllo, di età compresa tra i 22 e 28 anni, e con una miopia fino a -3.25 D) sono state applicate lenti RGP convenzionali (applicate più piatte di 0.50 D rispetto al K) che sono state indossate per un mese nell'occhio destro con un simile programma di utilizzo (l'occhio sinistro gioca come "occhio-controllo"). L'errore refrattivo e lo spessore totale, epiteliale e stromale (misurato in pachimetria ottica) sono stati registrati sia alla mattina che alla sera. I ricercatori dimostrano quindi dei cambiamenti significativi nello spessore corneale sia al centro che nella media periferia. Anche in questo caso, l'assottigliamento centrale è a carico dell'epitelio mentre l'inspessimento dell'area paracentrale è a carico dello stroma. Il gruppo controllo non mostra cambiamenti significativi nello spessore centrale, paracentrale e periferico dopo un mese di trattamento notturno di lenti rigide convenzionali. I cambiamenti nello spessore sono raggiunti nei primi 10 giorni di trattamento e per il 70% dopo la prima notte di porto delle lenti. A differenza dello studio di Swarbrick *et al.* (1998), gli autori notano che l'inspessimento della cornea paracentrale è più marcato nasalmente rispetto alla media periferia temporale in tutto il periodo del trattamento. Questa differenza probabilmente è dovuta alla tendenza delle lenti a decentrarsi temporalmente. La stessa zona appiattita temporalmente viene riscontrata nella topografia corneale, perciò, le misure pachimetriche nasali (a 3.50 mm dal centro della cornea) coincidono con una parte più periferica rispetto alle misure temporali (a 3.25 mm dal centro della cornea) (Alharabi *et Swarbrick*, 2003).

4.1.3 Analisi dei cambiamenti della curvatura corneale posteriore e dell'edema stromale

Dai primi lavori di studio emerge quindi uno scontro tra due punti di vista. La prima teoria comporta una modificazione della superficie corneale anteriore, in cui una modificazione della curvatura centrale e paracentrale contribuisce al cambiamento refrattivo complessivo. La seconda teoria prevede una modulazione della curvatura corneale anteriore e posteriore causando una curvatura complessiva della cornea (Owens *et al.*, 2004). In realtà questi studi qui riportati possono essere considerati complementari perché analizzano la risposta corneale in tempistiche differenti, facendone emergere caratteristiche peculiari. Verificato che il rimodellamento è anche dovuto alla partecipazione della superficie posteriore della cornea, implicando un coinvolgimento dello stroma corneale, è necessario quantificare la variazione del raggio di curvatura della cornea posteriore.

Owens *et al.* (2004) hanno cercato di studiare i cambiamenti nello spessore corneale e del raggio di curvatura della superficie corneale posteriore dopo l'applicazione di lenti per ortocheratologia. Con questo scopo 20 giovani miopi (di età compresa tra i 17 e 37 anni, con una miopia fino a -4.00 D) indossano le lenti a geometria inversa ogni notte per un mese. Sono stati poi misurati lo spessore centrale e paracentrale e il raggio di curvatura posteriore, sfruttando le immagini di Purkinje²⁸, prima dell'applicazione, entro 2 ore dalla rimozione delle lenti e in altre 4 occasioni dopo l'applicazione della lente durante il mese di studio. Il raggio di curvatura posteriore è stato calcolato con il metodo delle immagini di Purkinje (Fig. 4.1). Una struttura a LED, che è stata costruita e posizionata a 90 mm dalla superficie corneale del soggetto, consiste di due anelli di diodi che emettono luce (il diametro dell'anello

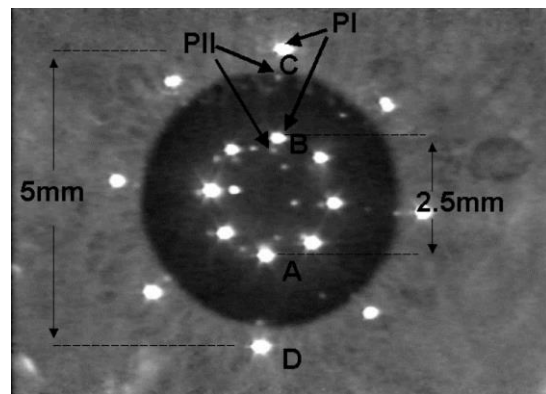


Figura 4.1. Rappresentazione della localizzazione delle immagini di Purkinje formate dalla superficie anteriore della cornea (PI) e dalla superficie posteriore (PII) di LED centrali e paracentrali. Le misure sono state prese nel meridiano verticale tra A e B per l'area corneale centrale e tra C e D per la cornea paracentrale (Owens *et al.*, 2004).

²⁸ Le immagini di Purkinje sono riflessi delle superfici dei mezzi oculari (cornea e cristallino). Il riflesso della cornea posteriore è generalmente occultata dal riflesso della cornea anteriore (Rossetti *et Gheller*, 2003).

esterno misura 140 mm mentre quello interno 35mm). Essa veniva spostata dal ricercatore in modo che la riflessione venisse registrata centralmente sulla cornea coprendo un raggio di 2.5 mm nella zona centrale e 5.0 mm nella zona paracentrale. Una volta che le immagini riflesse dalla cornea sono state elaborate da un software per misurare le distanze in pixels, i raggi (anteriore e posteriore) della zona paracentrale sono stati calcolati misurando la distanza tra l'immagine di Purkinje I paracentrale e la corrispondente immagine di Purkinje II della cornea posteriore paracentrale. Il raggio di curvatura posteriore calcolato nell'area centrale dimostra un significativo cambiamento anche se il periodo di studio è durato solo una settimana. Nell'area paracentrale si riscontra un appiattimento significativo nel tempo sia del raggio di curvatura anteriore che posteriore durante le fasi iniziali del trattamento ortocheratologico, ma l'eziologia di questi cambiamenti non è ancora chiara in questa fase. Sebbene l'appiattimento della superficie posteriore della cornea sia stata proposta come una conseguenza dell'anossia²⁹, il contributo dell'edema alle misure eseguite in questo studio sono incerte. Ad ogni modo, considerando una moderata permeabilità all'ossigeno alle lenti [$Dk/t = 66 \times 10^{-9} \text{ (cm}^2 \cdot \text{mlO}_2\text{) / (s} \cdot \text{ml} \cdot \text{mmHg)}$] e prendendo le misure entro 2 ore dalla rimozione delle lenti, la quantità di edema corneale potrebbe essere previsto centralmente e nella media periferia. È interessante notare che secondo Alharabi *et Swarbrick* (2003) la risposta di edema corneale dopo il trattamento Ortho-K può essere variata, soprattutto nelle aree centrali della cornea. In aggiunta, i cambiamenti nello spessore corneale indotti dall'anossia notturna con le lenti per ortocheratologia è minima (inferiore a 10 μm) e può dimostrare un effetto di adattamento nel tempo. Chiaramente, per capire i meccanismi coinvolti in questi processi sono indispensabili nuove e ulteriore ricerche. Per quanto riguarda le misure dello spessore corneale, Owens *et al.* hanno trovato una riduzione che non contrasta con gli studi precedenti. Per di più emerge una differenza significativa tra una bassa ed elevata miopia nelle misure dello spessore corneale periferico, dati che non erano stati rilevati precedentemente. Gli autori sostengono che le lenti a geometria inversa offrono una zona di trattamento dal diametro più piccolo per corregge la miopia più elevata rispetto alla miopia più bassa. In questo modo si spiega la differenza nello spessore corneale adiacenti a queste aree di trattamento. Per concludere, da questo studio emerge un appiattimento della curvatura corneale posteriore che contribuisce in minima parte al potere refrattivo corneale, tuttavia, cambiamento di curvatura della superficie corneale anteriore è la ragione

²⁹ L'anossia è una mancata o diminuita possibilità di utilizzazione dell'ossigeno da parte dei tessuti (Enciclopedia Treccani: www.treccani.it).

principale della riduzione della miopia con l'ortocheratologia notturna (Owens *et al.*, 2004).

Nello studio più recente di Yoon *et Swarbrick* (2013), si è cercato di valutare i cambiamenti della forma della superficie posteriore della cornea alla fine della giornata dopo aver applicato le lenti a geometria inversa per il trattamento notturno. Le lenti sono state applicate per 14 notti a 19 soggetti (tra i 19 e 32 anni) con una bassa miopia e astigmatismo (il cui equivalente valore sferico è -2.64 ± 0.99 D), mentre a 10 soggetti della stessa fascia di età e simile condizione refrattiva (il cui equivalente sferico è pari a -2.38 ± 2.13 D), sono state applicate delle lenti rigide convenzionali per una notte. Sono state poi valutate la topografia e lo spessore corneale nella condizione pre-applicativa e dopo 8-10 ore dalla rimozione delle lenti al primo, quarto, settimo e ultimo giorno di trattamento notturno (per il gruppo controllo le misure vengono prese solo il giorno dopo il trattamento). Il raggio di curvatura della superficie posteriore e l'asfericità (Q) sono state calcolate usando un programma basato sulla curva dell'ellisse corneale anteriore, mentre lo spessore corneale è stato calcolato con un pachimetro ottico. Dall'analisi dei risultati emerge un appiattimento statisticamente significativo del raggio di curvatura della superficie anteriore della cornea e un aumento dell'asfericità, determinandone una forma più oblata, nel gruppo che ha utilizzato le lenti per Ortho-K. Tuttavia, non si trovano cambiamenti significativi nel gruppo controllo. Per quanto riguarda lo spessore corneale centrale, si riscontra una riduzione statisticamente significativa nei soggetti in cui sono state applicate le lenti a geometria inversa, con un appiattimento pari a -12.8 ± 6.2 μ m (ultimo giorno di trattamento). Allo stesso tempo sono emersi cambiamenti nello spessore nella cornea paracentrale con le lenti per Ortho-K ma non raggiungono un valore statisticamente significativo, anche se Alharabi *et Swarbrick* (2003) trovano un inspessimento paracentrale dopo il quarto giorno di trattamento, dimostrandone una correlazione con il tessuto stromale corneale. La periferia corneale durante il trattamento ortocheratologico non subisce modificazioni. Anche per quanto riguarda lo spessore corneale, non emergono cambiamenti significativi nel gruppo controllo. Modificazioni del raggio apicale della superficie posteriore della cornea non sono statisticamente significativi in entrambi i gruppi, ma si verifica un aumento dell'asfericità della superficie posteriore a partire dal quarto giorno di trattamento notturno. Concludendo, lo studio dimostra che:

- *i cambiamenti della curvatura posteriore non sono statisticamente significativi*, confermando che la fase iniziale del rimodellamento si basa sulla formula di Munnerlyn;
- *un aumento dell'asfericità della superficie posteriore della cornea statisticamente significativo*, che, secondo gli autori, potrebbe risultare da piccoli errori cumulativi associati ai calcoli della curva dell'ellisse corneale anteriore e misurazioni topografiche dello spessore corneale. La possibilità alternativa potrebbe essere un leggero cambiamento dello spessore della periferia corneale che non è stato rilevato con il pachimetro ottico.

Il modesto e transitorio cambiamento nell'asfericità corneale posteriore implica cambiamenti nella cornea periferica che contribuiscono alla risposta corneale all'ortocheratologia ma, Yoon *et Swarbrick* (2013), confermando quanto detto da Owens *et al.* (2004), sostengono che l'effetto refrattivo viene raggiunto principalmente attraverso il rimodellamento degli strati corneali anteriori, senza un complessivo cambiamento di curvatura corneale (Yoon *et Swarbrick*, 2013). Lo studio di Owens *et al.* (2004) risulta quindi essere superato da quello di Yoon *et Swarbrick* (2013) per l'impiego di un metodo più sofisticato e preciso (la Scheimpflug camera) per l'analisi del raggio di curvatura corneale posteriore. Tuttavia, Alharabi *et Swarbrick* (2003) trovano un inspessimento dello stroma paracentrale sufficiente per spiegare l'effetto refrattivo dell'ortocheratologia notturna.

Alharabi *et al.* (2005) utilizzano un approccio differente per valutare la risposta corneale alle lenti a geometria inversa sfruttando la quantità di edema corneale che si sviluppa in seguito al trattamento notturno. È necessario pertanto ricordare che la cornea in condizioni fisiologiche si gonfia leggermente durante il sonno per la riduzione della quantità di ossigeno disponibile a causa della chiusura delle palpebre e, in modo analogo, anche una lente applicata di notte limita la quantità di ossigeno. In aggiunta, la mancanza dell'ammiccamento non attiva il movimento della lente che, a sua volta, produce la circolazione del film lacrimale. Risulta chiaro che la salute della cornea può essere compromessa se viene privata dei normali livelli di ossigenazione e che la quantità di edema corneale notturno indica la quantità di ipossia che si verifica durante l'utilizzo delle lenti a contatto (Alharabi *et al.*, 2005). In questo studio, i ricercatori cercano di paragonare la risposta di edema corneale notturno indotto dalle lenti a geometria inversa in Boston XO in 18 giovani adulti (di età compresa tra i 22 e i 29 anni) rispetto a quella di un gruppo controllo (di 10 soggetti) cui vengono applicate delle lenti

rigide convenzionali solo in un occhio. I due tipi di lenti presentano un Dk/t simile e vengono indossate con uno stesso protocollo di ore di utilizzo per un mese. Lo spessore corneale stromale è stato misurato al centro, nella media periferia e in periferia attraverso un pachimetro ottico, alla mattina subito dopo la rimozione delle lenti. I risultati dello studio mostrano una quantità di edema stromale significativamente ridotta a livello centrale con l'utilizzo delle lenti per ortocheratologia e risulta essere inferiore rispetto al gruppo controllo. Assumendo che l'edema notturno sia stromale e non epiteliale in origine e utilizzando i dati pre applicativi dello spessore corneale di entrambi i gruppi, emerge:

- *una quantità di edema stromale pari a 7.5% nei soggetti con le lenti a geometria inversa e 6.7% nei soggetti con le lenti convenzionali;*
- *una quantità di edema stromale a livello centrale pari al 1.2% nei soggetti con le lenti a geometria inversa. Il valore è estremamente ridotto rispetto alla previsione del 7.5% in base al valore di Dk/t delle lenti.*

In aggiunta, nel gruppo in cui sono state applicate delle lenti per Ortho-K si sono riscontrati dei valori di edema stromale inferiori rispetto agli occhi cui non sono state applicate nessuna delle due lenti nel gruppo controllo. Si ipotizza perciò che la pressione positiva esercitata dalla lente inibisca la normale risposta notturna all'edema stromale. A questo proposito, si presume che lo strato epiteliale eserciti un ruolo importante nella risposta dell'edema stromale a causa di aumento della produzione di lattato da parte dell'epitelio ipossico (Klyce, 1981). Con la riduzione dello spessore centrale dell'epitelio si riduce anche la produzione di lattato, e quindi si riduce la risposta di edema stromale. La lente a geometria inversa risulta, pertanto, sopprimere le conseguenze dell'ipossia epiteliale (e quindi dell'edema stromale), sebbene di per sé non prevenga l'ipossia corneale. La graduale riduzione di edema corneale durante il trattamento notturno è stata notata in tutte le aree della cornea, raggiungendo un valore statisticamente significativo a partire dal decimo giorno dello studio. Una tale riduzione non è stata notata nel gruppo controllo. Questo apparente adattamento può essere spiegato dal fatto che la pachimetria ottica è stata eseguita fino a un'ora dopo dalla rimozione delle lenti. Alternativamente, è possibile che ci sia un aumento della disidratazione all'aumentare dell'utilizzo della lente. Non ci sono comunque evidenze che supportano questa tesi. Gli autori concludono asserendo che il trattamento notturno indotto dalle lenti a geometria inversa può modulare la risposta all'edema corneale (Alharabi *et al.*, 2005).

4.1.4 Le linee fibrillari nell'ortocheratologia notturna

La cornea è il tessuto umano più innervato. Questo ricco apporto di fibre nervose controlla le funzioni sensoriali e trofiche ed è localizzato principalmente negli strati anteriori della cornea. La struttura e la disposizione di questi nervi è altamente complessa e non ancora compresa appieno (Lum *et al.*, 2012). Poiché la cornea è un tessuto trasparente, è possibile osservare sia i nervi stromali che epiteliali. Nella cornea di un giovane adulto, i nervi trigeminali dello stroma sono invisibili finché non escono dalla cornea e diventano mielinizzati. In una cornea meno giovane, e in alcune condizioni come il cheratocono, la distribuzione centrale dei nervi stromali può essere facilmente osservata in quanto essi si espandono ampiamente per poi avvicinarsi all'epitelio. Il plesso nervoso sub basale (adiacente allo strato basale dell'epitelio) corrisponde alle strutture chiamate clinicamente come linee fibrillari (Cheung *et al.*, 2006).

Le linee fibrillari appaiono tipicamente in verticale, leggermente oblique o delicatamente curve, di colore bianco-grigiastro a livello dell'epitelio corneale e nello strato subepiteliale. Esse si trovano comunemente in occhi normali e cheratoconici, ma si distinguono facilmente dalle fibre nervose stromali perché sono più superficiali, meno riflettenti e non mostrano biforcazioni. Si differenziano, inoltre, dalle stie di Vogt nel cheratocono perché quest'ultime vengono tipicamente trovate nello stroma posteriore e con orientamento verticali. Le linee fibrillari sono state riportate nel trattamento ortocheratologico notturno per la prima volta da Cheung *et colleghi* in una ragazza tredicenne di origine asiatica, con miopia elevata, dopo 12 mesi di trattamento (Lum *et Swarbrick*, 2007).

Il case report di Lum *et Swarbrick* (2007) descrive una condizione simile trovata in una signora asiatica di 39 anni di moderata miopia (-3.25 D in entrambi gli occhi) dopo 5 settimane di trattamento ortocheratologico notturno.



Figura 4.2. Elevato ingrandimento delle linee fibrillari paracentrali nel trattamento Ortho-K notturno (Lum *et Swarbrick*, 2007).

All'esame biomicroscopico³⁰ emergono delle linee curve simili a fratture nello strato subepiteliale e nello stroma anteriore (Fig. 4.2). Le linee sono raggruppate in un modello anulare a banda nella regione paracentrale e diminuiscono gradualmente nella cornea superiore (Fig. 4.3). Le linee appaiono concentriche a livello centrale della cornea, approssimativamente a 3 mm dell'apice corneale, e uguali in entrambi gli occhi. All'instillazione della fluoresceina non emerge dello staining epiteliale ma si osserva il mosaico poligonale di Fischer-Schweitzer³¹ (Fig. 4.4). Alla paziente viene consigliato di interrompere temporaneamente il porto delle lenti per determinare se le linee fibrillari potessero sparire nel tempo. Sebbene la topografia corneale, la refrazione e l'acuità visiva non corretta siano tornare alla situazione pre-applicativa, dopo 10 giorni di interruzione del porto delle lenti le linee fibrillari rimangono invariate. La paziente ha ripreso il porto

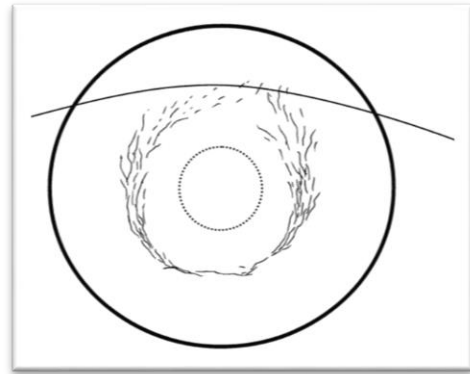


Figura 4.3. Diagramma che mostra la distribuzione delle linee fibrillari nel trattamento Ortho-K notturno (Lum et Swarbrick, 2007).

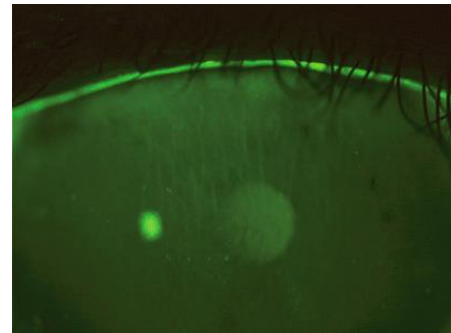


Figura 4.4. Mosaico poligonale di Fischer-Schweitzer visto in fluoresceina immediatamente dopo un ammiccamento nella cornea superiore (Lum et Swarbrick, 2007)

notturmo delle lenti e in un follow up non emergono variazioni nelle linee fibrillari. Si suppone che l'origine delle linee fibrillari sia neurale e che rappresenti una riorganizzazione del plesso nervoso sub-basale ed epiteliale, prodotto dai cambiamenti nella normale migrazione epiteliale. Secondo Cheung *et al.* (2006) la formazione delle linee fibrillari nei portatori di lenti per ortocheratologia indica una riorganizzazione

³⁰ Il biomicroscopio è uno strumento che permette l'osservazione del segmento anteriore (cornea, congiuntiva, cristallino e palpebre) e della parte anteriore del vitreo a vari ingrandimenti e in condizioni di visione stereoscopica (Rossetti *et Gheller*, 2003).

³¹ Il mosaico poligonale di Fischer-Schweitzer è un fenomeno clinico che appare molto simile ad un corrugamento epiteliale. È possibile osservarlo in alcune occasioni in seguito all'utilizzo di lenti a contatto (rigide o morbide) o per un eccessivo sfregamento dell'occhio sulla palpebra chiusa. Il mosaico poligonale, che si rileva dopo l'instillazione della fluoresceina, appare come delle linee ramificate o dei solchi nella superficie epiteliale e può essere localizzato o diffuso su tutta la superficie corneale. Si pensa sia dovuto ad una deformazione fisica della cornea (Phillips *et Speedwell*, 2007).

dell'epitelio indotta dal trattamento. La ragione per cui i nervi del plesso sub-basale diventino più visibili come risultato di questa riorganizzazione non è ancora chiara. L'osservazione del mosaico poligonale di Fischer-Schweitzer supporta l'idea che lo stress biomeccanico può giocare un ruolo importante nella formazione delle linee fibrillari. Anche le aree di un brusco cambiamento di curvatura corneale possono rappresentare un altro fattore che contribuisce alla formazione delle linee fibrillari, infatti, la localizzazione paracentrale delle linee è molto vicina alla zona di aumento della curvatura. Questo contrasta con quanto detto da Cheung *et al.* (2006): essi infatti trovarono le linee nell'area centrale della cornea, coincidente alla zona di trattamento della lente.

Da queste osservazioni, Lum *et al.* (2012), hanno deciso di mappare il plesso nervoso sub-basale per verificare i cambiamenti nel profilo corneale indotti dal trattamento ortocheratologico. Lo studio coinvolge 3 soggetti (un non portatore di lenti a contatto, un portatore di lenti per ortocheratologia notturna da 1 anno e un portatore di lenti a contatto per ortocheratologia notturna da 9 anni) che vengono sottoposti alla mappatura attraverso la microscopia confocale a scansione laser. La mappatura del plesso

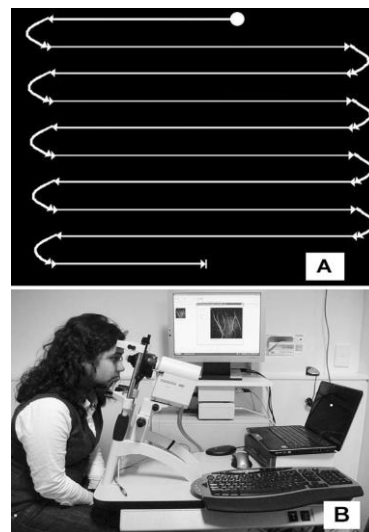


Figura 4.5. Target di fissazione (A) e posizione del soggetto rispetto allo schermo (B) (Lum *et al.*, 2012).

nervoso sub-basale si basa su una tecnica sviluppata dal Professor Nathan Efron. Durante l'esame, ai soggetti viene chiesto di guardare uno schermo LCD (Fig. 4.5A) che mostra un sinuoso punto bianco su uno sfondo nero. Il punto bianco segue il percorso indicato dalla linea. Lo schermo viene posizionato perpendicolarmente a 70 cm dall'occhio esaminato e corrisponde ad un'area scansionata di circa 2.5 mm x 3.0 mm della superficie corneale (Fig. 4.5B). Tutti i soggetti erano emmetropi al momento dell'esame e quindi potevano vedere chiaramente il punto di fissazione. Dall'analisi delle immagini registrate (Fig. 4.6):

- *Nel non portatore di lenti a contatto*, i nervi convergono radialmente dai bordi esterni della mappa in una spirale approssimativamente ad 1 mm sotto il centro della cornea (Fig. 4.6A).
- *Nei portatori di lenti a contatto per ortocheratologia notturna* è assente questo complesso a spirale, ed è rimpiazzato da una rete tortuosa di fibre

nervose di densità minore ed interconnessioni a livello centrale, delle fibre curvilinee nella zona paracentrale, in modo particolare nelle regioni nasali, temporali e inferiori (Fig. 4.6B-C).

Questi nervi curvilinei nella media periferia, sono localizzati approssimativamente a 2.5 mm e 3.0 mm dal centro della cornea ed erano più sottili rispetto a quelli trovati nel trattamento ortocheratologico a lungo termine. Sembra quindi ci sia una riduzione della densità delle fibre nervose nella regione centrale della mappa che corrisponde ad un aumento della densità nella zona paracentrale in entrambi i soggetti trattati con lenti a geometria inversa. La zona di riduzione della densità delle fibre nervose nella cornea centrale corrisponde all'area del relativo appiattimento sulla mappa topografica. I nervi curvilinei nell'area paracentrale sembrano coincidere con i bordi esterni dell'area del relativo appiattimento corneale, così come la cornea paracentrale aumenta il suo raggio di curvatura. Il pattern di queste linee fibrillari è sovrapponibile alla mappa topografica (Fig. 4.7).

Le evidenti differenze nella mappatura del plesso nervoso tra un non portatore e un portatore di lenti a contatto fornisce prove convincenti che l'ortocheratologia notturna altera la normale disposizione dei nervi osservata in una cornea normale. Questo studio supporta l'idea che la formazione delle linee fibrillari durante il trattamento ortocheratologico sono fibre nervose alterate del plesso bus-basale, tuttavia, il meccanismo sottostante a queste alterazioni della mappatura nervosa indotte dal trattamento ortocheratologico sono ancora sconosciute. Gli autori ipotizzano semplicemente che le forze esercitate dalla lenti durante la chiusura delle palpebre, produca dei cambiamenti del profilo corneale, riorganizzando di conseguenza la struttura del plesso nervoso sub-basale. Questa considerazione è supportata dalla sovrapposizione della topografia corneale e con la mappatura nervosa,

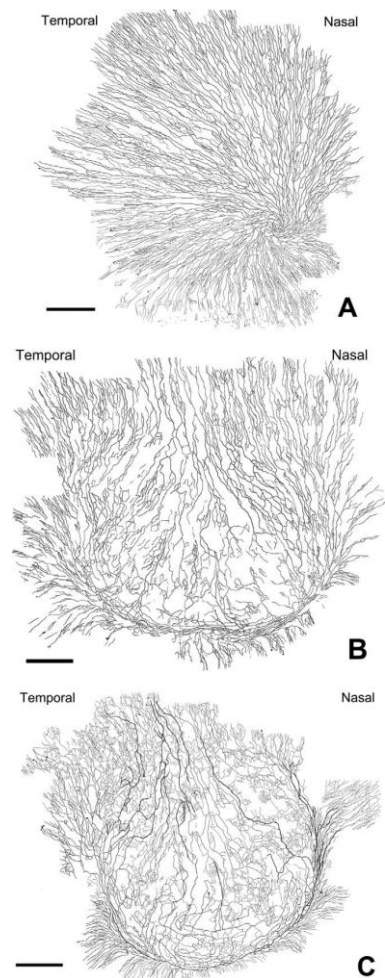


Figura 4.6. Mappatura del plesso nervoso sub-basale di un non portatore di lenti a contatto (A), di un portatore di lenti a contatto per Ortho-K da 1 anno (B) e da 9 anni (C). La barra corrisponde a 1 mm (Lum *et al.*, 2012).

che illustra come un'apparente riduzione di densità di fibre in zona centrale coincidi con l'area del relativo appiattimento, quindi la forza positiva esercitata dalla lente sulla superficie corneale è responsabile della riduzione della densità di fibre nervose. In aggiunta, l'apparente aumento della densità e dello spessore delle fibre nella zona paracentrale si verifica in un'area di aumento di curvatura corneale, suggerendo che la forza negativa generata sotto la lente può essere responsabile di questa nuova condizione delle fibre nervose. È da considerare anche che i nervi curvilinei della media periferia sembrano seguire la stessa curvatura dell'area di inversione, suggerendo che la pressione esercitata dalla lente ha manipolato l'orientamento di questi nervi. Le cause dell'apparente aumento nello spessore delle

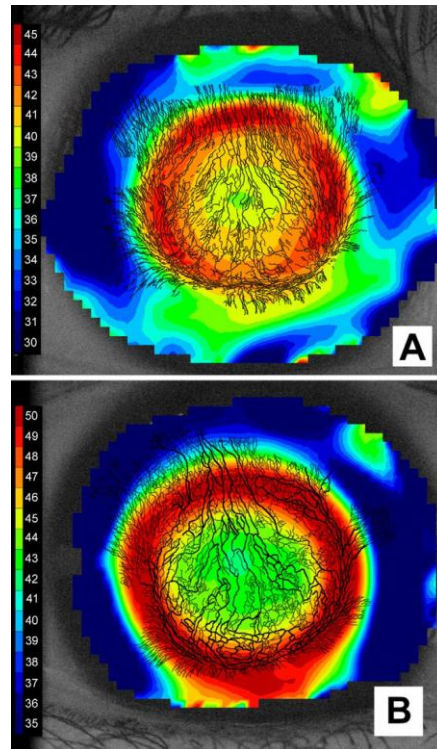


Figura 4.7. Mappatura del plesso nervoso sub-basale sovrapposta alla mappa topografica corneale del portatore a breve termine (A) e lungo termine (B) (Lum *et al.*, 2012).

fibre paracentrali nel portatore a lungo termine non sono ancora chiare, ma molti studi hanno riportato un allargamento delle fibre nervose in occhi affetti da patologia a causa di un aumento della mielinizzazione dei nervi. In alternativa, lo spessore maggiore delle fibre curvilinee può rappresentare dei fasci compressi di fibre nervose separate che decorrono a stretto contatto piuttosto che un inspessimento di una singola fibra. In ogni caso, l'aumento dello spessore delle fibre potrebbe essere un artefatto creato dalla microscopia confocale a scansione laser. Si possono riscontrare invece tre meccanismi diversi che possono influenzare l'apparente riduzione della densità (Lum *et al.*, 2012):

- *deviazione dei nervi* dalla loro sede originaria verso la zona paracentrale;
- *perdita di fibre nervose*, che implicherebbe una riduzione della sensibilità corneale e nella capacità di rispondere alle infezioni corneali e nella riparazione delle ferite;
- *aumento della distanza delle fibre nervose* come conseguenza al rimodellamento del profilo corneale, e quindi della compressione delle cellule epiteliali centrali. Poiché le fibre del plesso nervoso sub-epiteliale decorrono principalmente tra cellule epiteliali vicine, l'appiattimento delle

cellule potrebbe aumentare la separazione dei nervi e quindi dando l'impressione di una ridotta densità nervosa.

4.2 La biomeccanica corneale

La biomeccanica corneale è una branca della scienza che studia la deformazione e l'equilibrio del tessuto corneale sotto l'applicazione di alcune forze (Garcia-Porta *et al.*, 2014). Questo concetto nasce con gli studi connessi alla tonometria, ma ha acquistato popolarità con lo studio del trattamento del cheratocono e con la chirurgia refrattiva (Torres *et al.*, 2005). La struttura, e quindi le proprietà, dei tessuti molli, come la cornea, dipendono dalla natura biochimica e fisica degli elementi che la compongono e della loro relativa quantità. Le proprietà meccaniche di un tessuto dipendono da come le fibre, le cellule e la EMC sono organizzati nella struttura. Il collagene e lo stroma, che si stima forniscono l'80% del peso secco della cornea, sono responsabili della forza e dell'elasticità del tessuto, mentre la matrice extracellulare, formata principalmente dai proteoglicani e dai cheratociti, e l'epitelio corneale, che è un tessuto facilmente deformabile, determinano le proprietà viscosoelastiche. La cornea è considerata, infatti, un materiale viscoelastico che presenta un comportamento biomeccanico. La biomeccanica corneale viene studiata *in vitro* attraverso lo studio del modulo di Young e *in vivo* attraverso l'*Ocular Response Analyzer* (Garcia-Porta *et al.*, 2014).

4.2.1 I fattori biomeccanici ed il loro significato fisico

Per capire appieno il comportamento biomeccanico della cornea, è necessario ricordare il significato di alcune proprietà della cornea.

- *La risposta elastica* di un materiale si attribuisce ad una deformazione istantanea e reversibile sotto ad un carico esterno. In un materiale elastico, la deformazione è proporzionale alla forza applicata e viene recuperata immediatamente al momento dello scarico. Il modulo di Young è definito come il rapporto tra lo *stress* (σ , detto anche sforzo, tensione. È il carico per unità di area) e lo *strain* (ϵ , detta anche deformazione relativa, è la deformazione per unità di lunghezza). Maggiore è il modulo di Young, maggiore è la rigidità del materiale. Da qui è possibile definire la resistenza come la capacità di un materiale di resistere allo *stress* senza subire una deformazione (Garcia-Porta *et al.*, 2014). Il modulo di elasticità (o modulo di Young) varia con il materiale e si esprime in Pascal (Pa) come

$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon} \quad (\text{Garcia-Porta et al., 2014}).$$

La misura diretta del rapporto tra sforzo e deformazione permette di determinare il modulo di Young. Nel limite di sollecitazioni esterne modeste, la deformazione è piccola e ha carattere elastico: eliminando il carico esterno essa si annulla. Se la sollecitazione esterna aumenta, la deformazione permane anche se cessa il carico (deformazione anelastica) (Università degli Studi di Messina:

http://ww2.unime.it/cdlfisica/triennale/triennale_sito_completo/laureesci/pls%20paginaweb/Laboratori%20partecipati/modulo%20young.pdf).

Il modulo di Young della cornea, misurato in vitro, è pari a 0.29 ± 0.06 MPa (Garcia-Porta et al., 2014).

- *Un comportamento viscoso* di un materiale si manifesta quando la velocità di deformazione è più veloce della velocità di rilassamento. Un rilassamento lento è dovuto al riarrangiamento configurazionale del materiale durante la deformazione.

Un materiale viscoelastico mostra un comportamento elastico e viscoso allo stesso tempo. Da questa particolare caratteristica è possibile definire l'isteresi. L'isteresi di un materiale viscoelastico, sotto una condizione di carico ciclico, viene rappresentata da un diagramma sforzo-deformazione (*stress-strain*). Le curve qui rappresentate non sono coincidenti e la distanza tra loro prende il nome di isteresi (Fig. 4.8) (Garcia-Porta et al., 2014).

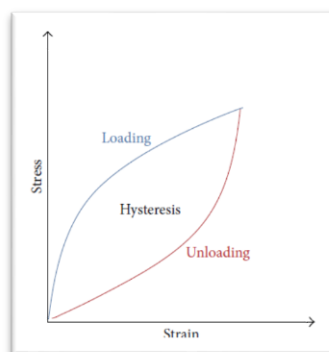


Figura 4.8. Il ciclo di isteresi (Garcia-Porta et al., 2014).

L'isteresi corneale si definisce come la differenza tra la pressione alla quale la cornea si piega verso l'interno durante l'aplanazione del getto d'aria e la pressione cui si piega di nuovo verso l'esterno. Si pensa che questa differenza, misurata in mmHg, determini una proprietà biomeccanica della cornea relativa alla sua elasticità, nello specifico, relativa alla capacità della cornea di assorbire la pressione piegandosi. Questa caratteristica può essere misurata soltanto attraverso uno strumento, denominato ORA (*Ocular Response Analyzer*) (Radcliffe, 2014).

L'ORA misura le proprietà biomeccaniche della cornea *in vivo* usando un impulso di aria per appiattire la cornea ed un sistema elettro ottico ad infrarossi per monitorare la deformazione corneale (Radcliffe, 2014). Le informazioni ottenute vengono presentate in un grafico (Fig. 4.9), in cui i due picchi ben definiti corrispondono agli eventi

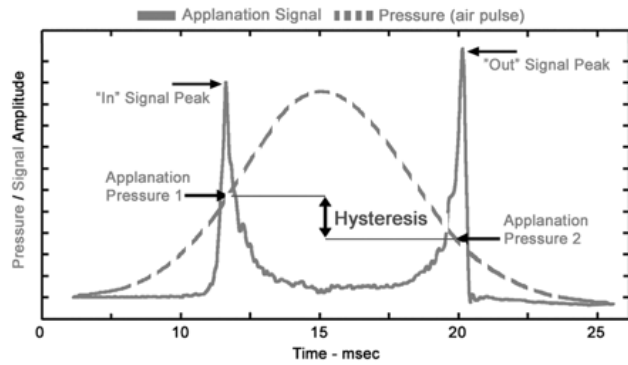


Figura 4.9. Rappresentazione dell'isteresi corneale, determinata da un laser ad infrarosso durante la misurazione della pressione oculare (tonometria). Questo sembra quantificare le proprietà biomeccaniche della cornea collegate alla sua elasticità (Radcliffe, 2014).

di appiattimento in entrata e in uscita della cornea e rappresentano la forza richiesta per appiattire la cornea. La differenza tra questi due picchi viene chiamata isteresi corneale (CH) ed è una misura diretta della biomeccanica corneale (Franco *et Lira*, 2009) e quindi è un indicatore della viscosità corneale, che si ottiene dalla differenza tra le due pressioni P_1 e P_2 (Garcia-Porta *et al.*, 2014). Oltre a questo valore, l'ORA fornisce anche il valore del fattore di resistenza corneale (CRF). Esso deriva dalla formula $(P_1 - kP_2)$, dove k è una costante ricavata empiricamente, ed è più associato allo spessore centrale corneale (CCT) che al CH (Franco *et Lira*, 2009). Il CRF è considerato un indicatore della resistenza complessiva della cornea: un basso valore di CRF indica che la rigidità complessiva della cornea è più bassa del normale. Anche questo viene misurato in mmHg (Garcia-Porta *et al.*, 2014). Secondo lo studio di González-Méijome *et al.* (2008), in un occhio normale, il valore medio di isteresi corneale è tra 9.6 mmHg e 12.5 mmHg, mentre il fattore di resistenza corneale ha un range compreso tra 9.4 mmHg e 11.9 mmHg (González-Méijome *et al.*, 2008).

4.2.2 Fattori che influenzano le proprietà biomeccaniche della cornea

Le cornee con un basso valore di CH sono meno capaci di assorbire energia rispetto agli occhi normali e potrebbero essere le candidate per numerose malattie oculari, come il cheratocono. Tra i fattori che possono influenzare la biomeccanica corneale si citano l'età, lo spessore corneale centrale e l'errore refrattivo.

- *Età.* A causa dei cambiamenti nella struttura corneale correlati all'età come l'aumento del diametro delle fibrille collagene, ci si aspetterebbe che anche le proprietà biomeccaniche della cornea si modifichino con l'età. Infatti, degli studi *ex vivo* hanno mostrato un aumento della rigidità corneale con l'età e che il modulo di Young della cornea umana raddoppia tra i 25 e i 100 anni. Considerando che, se il CRF è un vero indicatore della rigidità corneale, dovrebbe cambiare con l'età. Ciononostante, le misurazioni ricavate con l'ORA non rilevano delle differenze significative al variare dell'età.
- *Spessore corneale centrale.* È stata riportata una correlazione positiva tra lo spessore centrale corneale (CCT) tra l'isteresi corneale (CH) e il fattore di resistenza corneale (CRF). Una cornea più sottile è più facile da deformare, mentre una cornea più spessa contiene una maggiore quantità di fibre collagene e matrice extracellulare, che rappresenta una resistenza maggiore nei confronti della deformazione. Di conseguenza, maggiore è la tensione corneale, più veloce è il recupero della sua forma originale dopo la deformazione. Nonostante un significativo cambiamento del valore dello spessore corneale tra il giorno e la notte, non è stato osservato una tale variazione nel CH e nel CRF. Ciò significa che un aumento del CCT notturno è collegato all'aumentare dell'idratazione corneale piuttosto che a dei cambiamenti delle fibre collagene o della matrice extracellulare.
- *Errore refrattivo.* La quantità di miopia è correlata alla lunghezza assiale. Una maggiore la lunghezza dell'asse antero-posteriore dell'occhio è associata ad una curvatura corneale più piatta e ad uno spessore corneale ridotto. Allo stesso modo, più lungo è l'occhio, più sottile è la sclera. Se gli occhi con una elevata miopia sono caratterizzati da una cornea più sottile e se la risposta biomeccanica della cornea potesse essere correlata con la risposta biomeccanica dell'intero occhio, ci si aspetterebbe che un occhio più miope è caratterizzato da un valore di CH più basso. Tuttavia, Shen *et al*, 2008, cit. in Garcia-Porta, 2014, trovano un basso valore di CH negli occhi con miopia elevata (> -9 D) e nessuna differenza significativa nel CH tra l'emmetropia e la miopia lieve (tra +0.25 e -2.75 D) o nella miopia moderata (tra -3.00 e -6.00 D). È possibile che questi cambiamenti siano associati a differenti caratteristiche della cornea piuttosto che alla debole struttura della sclera, che è peculiare solo nella miopia elevata.

4.2.3 Analisi matematica delle proprietà corneali

La curvatura e lo spessore della cornea giocano un ruolo importante nella messa a fuoco della luce sulla retina, pertanto, un cambiamento nella geometria influisce notevolmente sul potere ottico. L'uso dei modelli computazionali, basati sul modello degli elementi finiti, prevede dei calcoli in cui materiale corneale viene approssimato a quello stromale perché è lo strato che contribuisce maggiormente alla forza meccanica e può subire una notevole deformazione (Nejad *et al.*, 2014). Lo studio dei parametri biomeccanici della cornea contribuisce alle conoscenze di base della struttura, della forma e dell'integrità corneale (Kling *et al.*, 2014). Un'alterata distribuzione dello *stress* sulla cornea induce delle deformazioni viscoelastiche finché non si raggiunge uno stato stazionario. La deformazione corneale viene studiata attraverso il *metodo degli elementi finiti (FEM)* (Kling *et al.*, 2014). Si tratta del metodo di analisi strutturale più diffuso che trova molte applicazioni in diverse branche dell'ingegneria (Policlinico di Milano: <https://www.stru.polimi.it/people/taliercio/bacheca/scienza%20delle%20costruzioni%20civ/introduzione%20al%20metodo%20degli%20elementi%20finiti.pdf>). La curvatura corneale iniziale, la dimensione dello spessore e la risposta dinamica alla deformazione vengono rilevati attraverso l'analisi delle immagini del segmento anteriore dell'occhio ricavate dalla Scheimpflug camera. Attraverso il FEM viene rappresentata una risposta macroscopica dei tessuti biologici. La cornea risulta quindi divisa in due strati uguali (anteriore e posteriore) ciascuno dei quali presenta uno specifico modulo di elasticità che, basato sulle differenze morfologiche, gioca un ruolo importante nella previsione della deformazione corneale. Infatti, si riscontrano dei cambiamenti gradualmente nell'elasticità lungo la profondità della cornea. Ad ogni modo, l'analisi della risposta dinamica cornea suggerisce che le proprietà del tessuto corneale sono dominate dalla matrice extracellulare (Kling *et al.*, 2014). Nello studio pilota di Roy *et Dupps* (2011) si è cercato di studiare la cornea *in vivo* di un paziente sottoposto a chirurgia refrattiva attraverso l'analisi del FEM. Dopo l'intervento è stato riscontrato un indebolimento delle proprietà viscoelastiche della cornea (Roy *et Dupps*, 2011).

4.2.4 Il comportamento biomeccanico della cornea e l'ortocheratologia

Nel trattamento ortocheratologico si assiste ad un cambiamento nel profilo dello spessore centrale corneale che può essere influenzato dalle proprietà biomeccaniche della cornea (Garcia-Porta *et al.*, 2014). Questo comportamento che assume la cornea

può aiutare a capire le differenti risposte al trattamento ortokeratologico nei diversi soggetti. Nello studio pubblicato nel 2008 da González-Méjome *et al.*, hanno analizzato i valori di CRF e CH prima dell'applicazione delle lenti con l'ORA. Questi dati sono stati poi confrontati con la quantità di cambiamento nella curvatura corneale e con il CCT dopo 3 ore di uso delle lenti e dopo 3 ore dalla rimozione delle lenti. Lo scopo è quello di verificare l'effetto della risposta (appiattimento della curvatura corneale) e sul recupero (aumento della curvatura corneale) delle proprietà biomeccaniche durante e dopo il trattamento ortokeratologico. Gli autori hanno riscontrato che le cornee con un elevato valore di CH hanno mostrato una risposta ed un recupero più lenti al trattamento ortokeratologico a breve termine (3 ore di trattamento). In altre parole si assiste a una risposta e un recupero più veloce in cornee meno resistenti. Ne consegue che il meccanismo del trattamento ortokeratologico notturno coinvolge la flessione corneale oltre al cambiamento dell'epitelio corneale (González-Méjome *et al.*, 2008).

Nello studio pilota di Chen *et al.* (2009), l'obiettivo è quello di analizzare i cambiamenti dell'isteresi e del fattore di resistenza corneale nel trattamento ortokeratologico notturno a breve termine. Quindi, sono state applicate delle lenti per Ortho-K in Boston XO a 20 giovani miopi (tra i 19 e i 30 anni, con refrazione sferica compresa tra -0.75 e -4.25 D) per 15, 30, 60 minuti e per l'intera notte. L'isteresi corneale e il fattore di resistenza corneale sono state misurate con l'ORA (*Ocular Response Analyzer*). I dati sono stati comparati dopo ogni sessione di prova per analizzare i cambiamenti biomeccanici e dimostrano una significativa diminuzione del valore di CH e CRF nella prima settimana del trattamento ortokeratologico. Ciò può essere dovuto ad una temporale risposta di rimodellamento della superficie corneale piuttosto che a cambiamenti nella microstruttura corneale (Chen *et al.*, 2009).

Ad ogni modo, i cambiamenti biomeccanici della cornea che avvengono durante il trattamento ortokeratologico sono ancora ignoti. La conoscenza delle associazioni tra dei parametri corneali di CH e CRF può aiutare ad ottenere una migliore predicibilità dell'effetto ortokeratologico, a scegliere il paziente idoneo a questo tipo di trattamento e per prevedere la velocità di insorgenza e di recupero dell'effetto (Garcia-Porta *et al.*, 2014).

CONCLUSIONE

L'ortocheratologia è una pratica clinica in continua evoluzione che nasce da necessità concrete. Il suo sviluppo è stato permesso dall'intuizione di usare una geometria della lente diversa da quella convenzionale, dalla disponibilità di materiali altamente permeabili all'ossigeno e da una miglior comprensione della relazione tra lente e cornea grazie all'uso del topografo corneale. È proprio questo gioco di forze tra la cornea e la lente che affascina molti ricercatori, portandoli ad analizzare numerose variabili pur di comprendere i meccanismi che sottostanno a questa tecnica contattologica. Oggetto di forte dibattito è il coinvolgimento o meno dello strato stromale nel meccanismo di rimodellamento corneale. In base allo stato dell'arte si può concludere che nonostante siano stati riscontrati dei cambiamenti a livello della curvatura posteriore, i valori sono relativamente marginali e non sono tali da poter spiegare quelle modificazioni così consistenti che si verificano nel trattamento ortocheratologico notturno. Chiaramente, la cornea, a sua volta, presenta particolari caratteristiche viscoso ed elastiche che le consente di assumere una capacità tale da poter essere modificata e deformata. Un approccio fisico e matematico in questo senso è indispensabile per capire come è possibile approcciarsi alla sua struttura per ottenere performances visive sempre migliori attraverso l'ortocheratologia notturna.

L'ortocheratologia in un prossimo futuro non sarà solo sinonimo di correzione delle ametropie. Gifford *et Swarbrick* (2013) sostengono che l'utilizzo di una lente per ortocheratologia con un design studiato per la correzione dell'ipermetropia può essere usato per correggere la visione da vicino in un presbite emmetrope. Applicando la lente solo in un occhio viene permesso al presbite, che non richiede una correzione ottica abituale da lontano, un effetto simile alla monovisione (Gifford *et Swarbrick*, 2013), che può essere considerata una correzione "bifocale" nell'atto della binocularità, dove l'immagine nitida di un occhio viene percepita simultaneamente all'immagine sfuocata dell'altro (Lupelli *et al.*, 1998). La correzione ottica della presbiopia con l'ortocheratologia è sufficiente per fornire una visione da vicino funzionale ed un'accettabile visione da lontano a causa dello shift miopico indotto dalle lenti. Nonostante venga così concesso ai presbinti emmetropi la possibilità di essere liberi da compensazioni ottiche durante il giorno, un fattore limitante potrebbe essere la ridotta risposta corneale al trattamento ortocheratologico con l'aumentare dell'età (Gifford *et Swarbrick*, 2013).

A questo punto sorge spontanea una domanda: qual è l'impatto del trattamento ortocheratologico sulla visione binoculare? Nello studio di Gifford *et al.* (2013) gli autori suggeriscono un aumento della risposta accomodativa come parte di un processo attivo ed una riduzione della sensibilità al contrasto nelle frequenze spaziali dopo la prima notte di trattamento ortocheratologico notturno (Gifford *et al.*, 2013). Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per analizzare e comprendere appieno quei meccanismi che vanno poi a coinvolgere la condizione binoculare di colui si avvicina al trattamento ortocheratologico.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Albert, Miller, Azar, Blodi. Albert Jakobiec's principles and practice of ophthalmology. 3^a Ed. Philadelphia (USA), Saunders Elsevier, 2008. Pagine 423-429, 441, 488.

Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. L'essenziale di biologia molecolare della cellula. 2 Ed, Bologna, Zanichelli, 2005. Pagine 17, 21F, G5, G6, G9.

Alharabi A, Swarbrick HA. The effects of overnight orthokeratology lens wear on corneal thickness. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44(6):2518-2523.

Alharabi A, La Hood D, Swarbrick HA. Overnight orthokeratology lens wear can inhibit the central stromal edema response. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46(7):2334-2340.

Benjamin WJ. Borish's clinical refraction. 2 Ed, St. Louis (Missouri), Butterworth-Heinemann Elsevier, 2006. Pagina 1

Calossi A. L'evoluzione dell'ortocheratologia. LAC. 2004 Apr;6(1):11-20.

Chen D, Lam AKC, Cho P. A pilot study on the corneal biomechanical changes in short-term orthokeratology. Ophthalmic and Physiological Optics. 2009;29(4):464-471.

Cheng H, Barnett JK, Vilupuru AS, Marsack JD, Kasthurirangan S, Applegate RA, Roorda A. A population study on changes in wave aberrations with accommodation. J Vis 2004;4:272-280.

Cheung SW, Cho P, Bron AJ, Chui V, Chan B. Case report: the occurrence of Fibrillary lines in overnight orthokeratology. Ophthal Physiol Opt. 2006;26:525-531.

Fan L, Jun J, Jia Q, Wangging J, Xinjie M, Yi S. Clinical study of orthokeratology in young myopic adolescents. Int Contact Lens Clin 1999; 26: 113-116.

Franco S, Lira M. Biomechanical properties of the cornea measured by the ocular response analyzer and their association with intraocular pressure and the central corneal curvature. Clin Exp Optom. 2009; 92(6):469-475.

Garcia-Porta N, Fernandes P, Queirós A, Salgado-Borges J, Parafita-Mato M, González-Méijome JM. Corneal biomechanical properties in different ocular conditions

and new measurement techniques. *ISRN Ophthalmology*. 2014; Articolo ID 724546, 19 pagine.

Gartner LP, Hiatt JL. *Istologia*. Napoli, EdiSES Editore, 1998. Pagine 22, 297.

Gifford P, Swarbrick HA. Time course of corneal topographic changes in the first week of overnight hyperopic orthokeratology. *Optom Vis Sci*. 2008 Dec;85(12):1165-1171

Gifford P, Au V, Hon B, Siu A, Xu P, Swarbrick HA. Mechanism for corneal reshaping in hyperopic orthokeratology. *Optom Vis Sci*. 2009 Apr;86(4):E306-311.

Gifford P, Alharabi A, Swarbrick HA. Corneal thickness changes in hyperopic orthokeratology measured by optical pachometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(6):3648-3653

Gifford P, Swarbrick HA. Refractive changes from hyperopic orthokeratology monovision in presbyopes. *Optom Vis Sci*. 2013 Apr;90(4):306-313.

Gifford P, Li M, Lu H, Miu J, Panjaya M, Swarbrick HA. Corneal versus ocular aberrations after overnight orthokeratology. *Optom Vis Sci*. 2013May;90(5):439-447.

González-Méijome JM, Villa-Collar C, Queirós A, Jorge J, Parafita MA. Pilot study on the influence of corneal biomechanical properties over the short term in response to corneal refractive therapy for myopia. *Cornea*. 2008;27(4):421-426.

Hecht E. *Optics*. International Edition. 4 Ed, San Francisco, Addison Wesley, 2002. Pagine 205-206.

Jayakumar J, Swarbrick HA. The effect of age on short-term orthokeratology. *Optom Vis Sci*. 2005;82(6):505-511.

Kang P, Gifford P, McNamara P, Wu J, Yeo S, Vong B, Swarbrick HA. Peripheral refraction in different ethnicities. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Nov;51(11):6059-6065.

Kang P, Swarbrick HA. Peripheral refraction in myopic children wearing orthokeratology and gas-permeable lenses. *Optom Vis Sci*. 2011 Apr;88(4):476-482.

Kang P, Swarbrick HA. Time course of the effects of orthokeratology on peripheral refraction and corneal topography. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2013;33(3):277-282.

Kling S, Bekesi N, Dorronsoro C, Pascual D, Marcos S. Corneal viscoelastic properties from finite-element analysis of in vivo air-puff deformation. *www.plosone.org*, 2014; volume 9, issue 8, e104904.

Klyce SD. Stromal lactate accumulation can account for corneal oedema osmotically following epithelial hypoxia in the rabbit. *J Physiol*. 1981;321:49-64.

Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. *Cornea Vol. 1 Sclera congiuntiva e annessi*. 3 Ed, Minneapolis, Butterworth-Heinemann Elsevier, 2010. Pagine 3-13, 16, 21.

Lui WO, Edwards MH. Orthokeratology in low myopia. Part 1: efficacy and predictability. *Cont Lens Anterior Eye* 2000; 23(3):77-89.

Lum E, Swarbrick HA. Fibrillary lines in overnight orthokeratology. *Clin Exp Optom*. 2007;90(4):299-302.

Lum E, Swarbrick HA. Lens Dk/t influences the clinical response in overnight orthokeratology. *Optom Vis Sci*. 2011 Apr;88(4):469-475.

Lum E, Golebiowski B, Swarbrick HA. Mapping the corneal sub-basal nerve plexus in orthokeratology lens wear using in vivo laser scanning confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(4):1803-1809.

Lupelli L, Fletcher R, Rossi AL. *Contattologia. una guida clinica*. Palermo, Medical Books, 1998. Pagine 4-5, 30-34, 57, 59-60, 73-75, 93-94, 101, 105-106, 121-122, 124-125, 394, 449, 477.

Mountford J, Ruston D, Dave T. *Orthokeratology. Principles and practice*. Butterworth Heinemann Elsevier, 2004. Pagine Foreword, 1-2, 8-9, 14, 17-19, 33, 101, 121.

Nejad TM, Foster C, Gongal D. Finite element modelling of cornea mechanics: a review. *Arq Bras Oftalmol*. 2014; 77(1):60-65.

Nishida T, Yasumoto k, Otori T, Desaki J. The network structure of corneal fibroblasts in the rat as revealed by scanning electron microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988 Dec;29(12):1887-1890.

Ong E, Ciuffreda KJ. *Accomodation, nearwork and myopia*. Santa Ana (USA), Optometric Extension Program, 1997. Pagine 1, 178-179, 182-183, 185, 189.

Owens H, Garner LF, Craig JP, Gamble G. Posterior corneal changes with orthokeratology. *Optom Vis Sci* 2004;81(6):421-426.

Phillips AJ, Speedwell L. Contact lenses. 5^a Ed, Philadelphia, Butterworth-Heinemann Elsevier, 2007. Pagina 299.

Polymer Technology a Bausch & Lomb company. Guida ragionata all'ortocheratologia notturna. 4^a Ed, Verona, 2007. pagine I.6-I.9, III.20.

Queirós A, González-Méijome JM, Jorge J, Villa-Collar C, Gutierrez AR. Peripheral refraction in myopic patients after orthokeratology. *Optom Vis Sci*. 2010 May;87(5):323-329.

Radcliffe NM. Hysteresis: a powerful tool for glaucoma care. Review of *Ophthalmology*. 2014;21(1):50-57.

Rosenfield M, Gilmartin B. Myopia & nearwork. Oxford, Butterworth Heinemann, 1998. Pagine xi, 46, 106, 177, 179.

Rossetti A, Gheller P. Manuale di optometria e contattologica. 2 Ed, Bologna, Zanichelli, 2003. Pagine 60, 83, 231.

Rossetti A, Battistin R, Cappa S, Cavalli V, Comuzzi D, Gheller P, Madesani A, Migliori G, Parenti L, Peterle A, Pintus S, Possenti M, Reverdy G, Sàfilo, Sala F, Sarrettiello F, Tabacchi M, Zeri F. (A cura di Anto Rossetti). Lenti&Occhiali. Manuale di ottica oftalmica. Palermo, Medical Books, 2008. Pagina 509.

Roy AS, Dupps WJ. Patient-specific modeling of corneal refractive surgery outcomes and inverse estimation of elastic property changes. *J Biomech Eng*. 2011; 133(1):011002.

Smith EL, Hung LF, Huang J. Relative peripheral hyperopic defocus alters central refractive development in infant monkeys. *Vision Res*. 2009 Sep;49(19):2386-2392.

Sridharan R, Swarbrick HA. Corneal response to short-term orthokeratology lens wear. *Optom Vis Sci*. 2003 Mar;80(3):200-206.

Swarbrick HA, Wong G, O'Leary DJ. Corneal response to orthokeratology. *Optom Vis Sci*. 1998 Nov; 75(11):791-799.

Swarbrick HA, Hiew R, Kee AV, Peterson S, Tahhan N. Apical clearance rigid contact lenses induce corneal steepening. *Optom Vis Sci*. 2004;81(6):427-435.

Swarbrick HA. Orthokeratology review and update. *Clin Exp Optom.* 2006; 89(3):124-143.

Tan KO, Sack RA, Holden BA, Swarbrick HA. Temporal sequence of changes in tear film composition during sleep. *Curr Eye Res.* 1993 Nov; 12(11):1001-1007.

Torres RM, Merayo-Llodes J, Jaramillo MA, Galvis V. Corneal biomechanics. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2005;80(4):215-223.

Wilson SE, Mohan RR, Ambrosio R Jr, Hong J, Lee J. The corneal wound healing response: cytokine-mediated interaction of the epithelium, stroma, and inflammatory cells. *Prog Retinal Eye Res.* 2001;20(5):625-637.

Yoon JH, Swarbrick HA. Posterior corneal shape changes in myopic overnight orthokeratology. *Optom Vis Sci* 2013;90(3):196-204.

Zhang H, Hu X, Tse J, Tilabun F, Qiu M, Chen L. Spontaneous lymphatic vessel formation and regression in the murine cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jan; 52(1):334-338.

RIFERIMENTI ON LINE

Cardiff University:

<http://www.cardiff.ac.uk/optom/contactsandpeople/research/young-rob.html>

de Cadilhac C et Lorè S. La topografia corneale. Associazione Malati di Cheratocono, 2010. <http://www.associazionecheratocono.it/portale/diagnosi/37-diagnosi/118-guida-top>

Design and types of contact lenses:

<http://cheap-contact-lenses.com/design-types-contact-lenses/>

ELMC Certified Eye Hospital:

<http://boseemlc.net/facilities.php>

Enciclopedia Treccani:

www.treccani.it

Esavision Technology:

<http://www.esavision.it/it/ortocheratologia-specialista>

Eye Antiques & Collectibles:

<http://eyeantiques.com/products-page/eye-exam-equipment/placido-disk/>

Hansen DW. Evaluating the Eye with the Corneal Topography. Contact Lens Spectrum. 2003 Aug. <http://www.clspectrum.com/articleviewer.aspx?articleid=12399>

Humanitas Centro Oculistico. Pachimetria corneale:

<http://www.humanitas.it/centro-oculistico/diagnosi/esami-dell-occhio/3581-pachimetria-corneale>

Istituto nazionale di fisica di Bari:

<http://www.ba.infn.it/~fisi2005/evangelista/lperAb.html>

Loughborough University, UK:

<http://homepages.lboro.ac.uk/~huph/referror.htm>

Package insert Boston® XO:

http://www.gpspecialists.com/pdf/bostonxo_insert.pdf

Piacentini I. La topografia corneale e l'aberrometria nella pratica clinica contattologica. Professional Optometry. 2009;
http://www.professionalsoptometry.it/wp-content/uploads/2010/01/Dossier_La-topografia-corneale-e-laberrometria-nella-pratica-clinica-contattologica_POgiugno20091.pdf

Policlinico di Milano:
<https://www.stru.polimi.it/people/taliercio/bacheca/scienza%20delle%20costruzioni%20civ/introduzione%20al%20metodo%20degli%20elementi%20finiti.pdf>

Quick Guide to the Management of Keratoconus:
<http://www.springer.com/978-3-642-21839-2>

SIU School of Medicine:
<http://www.siumed.edu/~dking2/intro/IN022b.htm>

The Institute of Optics. School of Engineering & Applied Science. University of Rochester. <http://www.optics.rochester.edu/workgroups/cml/opt307/spr05/anant/>

TS LAC Lenti a contatto:
http://www.tslac.it/images/guida/RGP/RGP_bicurva.gif
http://www.tslac.it/images/guida/RGP/RGP_multi.gif
http://www.tslac.it/images/guida/RGP/RGP_reverse_tri.gif
http://www.tslac.it/images/guida/RGP/RGP_lgi.gif

University of New England:
<http://faculty.une.edu/com/abell/histo/Histolab4ab.htm>

Università degli Studi di Messina:
http://ww2.unime.it/cdlfisica/triennale/triennale_sito_completo/laureesci/pls%20paginaweb/Laboratori%20partecipati/modulo%20young.pdf

RINGRAZIAMENTI

Alla mia famiglia,

a Federico,

a Paolo,

a Marta,

a Derrick.

Perché non ci sono problemi, ci sono solo soluzioni.