



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“ENDOPROTESI OCULARE: DALL'OCCHIO NATURALE A QUELLO
ARTIFICIALE”**

Relatore: Prof. Gianfranco Santovito

Laureando: Luca Peruzzi

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Data di laurea 25 novembre 2022

Sommario

PREFAZIONE.....	1
1 APPARATO VISIVO.....	2
1.1 BULBO OCULARE	2
1.2 TONACA FIBROSA	5
1.2.1 Sclera.....	5
1.2.2 Cornea	6
1.2.3 Iride	7
1.2.4 Pupilla	7
1.3 CRISTALLINO	8
1.4 CAMERA ANTERIORE E CAMERA VITREA.....	8
1.5 RETINA	9
1.6 APPARATO DIOTTRICO DELL'OCCHIO	10
1.7 ASSI OCULARI	11
1.8 PUNTI CARDINALI.....	13
1.9 FONDO OCULARE	13
2 CAUSE	15
2.1 TRAUMI GRAVI	17
2.2 TUMORI.....	17
2.2.1 Tumori intraoculari	17
2.2.2 Tumori orbitari e da annessi oculari	21
3 INTERVENTO ED ENDOPROTESI	22
3.1 ENUCLEAZIONE ED EVISCERAZIONE	22
3.2 ENDOPROTESI	23
3.2.1 Impianti orbitali.....	25
3.3 Protesi Oculari.....	29
3.4 OBBIETTIVI FUTURI.....	33
CONCLUSIONE	36
BIBLIOGRAFIA	37

PREFAZIONE

La presente tesi offre una breve panoramica di come il medico-ottico può, attraverso varie metodologie, verificare e valutare il grado d'errore di rifrazione dell'occhio, diagnosticando l'eventuale gravità di un possibile errore visivo. L'occhio umano, o la vista più in generale, è un meccanismo che può provocare ripercussioni negative in ambito sociale nel caso di un suo deficit; già a partire con gli Egiziani possiamo vedere come alla vista veniva data una rappresentazione tramite il loro Dio maggiore, Horus, come un occhio in grado di osservare tutto e tutti, per poi finire con gli studi prodotti da Galileo in ambito fisico che getta le basi dell'ottica e della fisiologia della visione. Da allora, la continua ricerca scientifica è stata in grado di arricchire le nostre conoscenze riguardo malattie e tumori dell'occhio, cercando le cause e trovando rimedi alternativi, come la sostituzione dell'organo, per migliorare la vita del paziente.

1 APPARATO VISIVO

L'apparato visivo è un sistema di elaborazione che sfrutta le informazioni raccolte dall'ambiente esterno tramite gli occhi. Questo apparato permette di far lavorare molteplici zone del cervello all'unisono. In disaccordo con quanto si pensava in passato, la produzione e la realizzazione delle immagini all'interno del nostro cervello avvengono attraverso un processo attivo.

Questo apparato è composto da una cavità ossea a forma di piramide scavata nel massiccio facciale, delimitata dall'unione di diverse ossa costituenti il cranio: una zona chiamata 'pavimento dell'orbita' formata dall'unione di tre ossa (quella mascellare, zigomatica e palatina); una seconda zona detta 'parete orbitale' o 'temporale' dell'orbita costituita dall'unione dell'osso zigomatico con l'osso frontale; ed, infine, una terza zona nominata 'parete mediale' formata dall'osso mascellare con lo sfenoide, nella quale è presente un solco dove alloggia il sacco lacrimale. Le varie pareti orbitali sono caratterizzate da ossa che presentano numerosi fori all'interno dei quali risiedono vene ed arterie; queste ultime hanno il compito di innervare ed irrorare il bulbo oculare e i suoi annessi.

1.1 BULBO OCULARE

L'occhio, chiamato anche bulbo o globo oculare, è l'organo fotosensibile dell'organismo, in grado di captare la luce dall'esterno, trasformandola in impulsi nervosi, producendo così la realizzazione dell'immagine osservata all'interno del cervello dell'individuo. Di forma sferica leggermente asimmetrica con un diametro sagittale approssimativo di 24,2mm, quello trasverso di circa 23,6mm e quello verticale di circa 23,2mm, l'occhio si trova all'interno della rispettiva cavità orbitaria, struttura ossea dalla forma di piramide a base quadrangolare ruotata in modo che l'apice risieda nella parte posteriore (o interna) e la base nella parte frontale (o verso l'esterno). Entrambe le cavità orbitali sono rivestite da una capsula connettivale che prende il nome di capsula di Tenone o fascia del bulbo. Il globo oculare è costituito da due parti di sfera, con raggio diverso, collegate tra loro: la parte anteriore chiamata cornea e un segmento posteriore chiamato sclera.

Il diametro che collega il centro della cornea con la 'fovea centralis' della retina viene detto asse visivo ed è il responsabile della visione distinta e cromatica; esso ripercorre quasi perfettamente la direzione dei raggi luminosi una volta entrati nell'occhio, differendo di circa sette gradi dall'asse ottico.

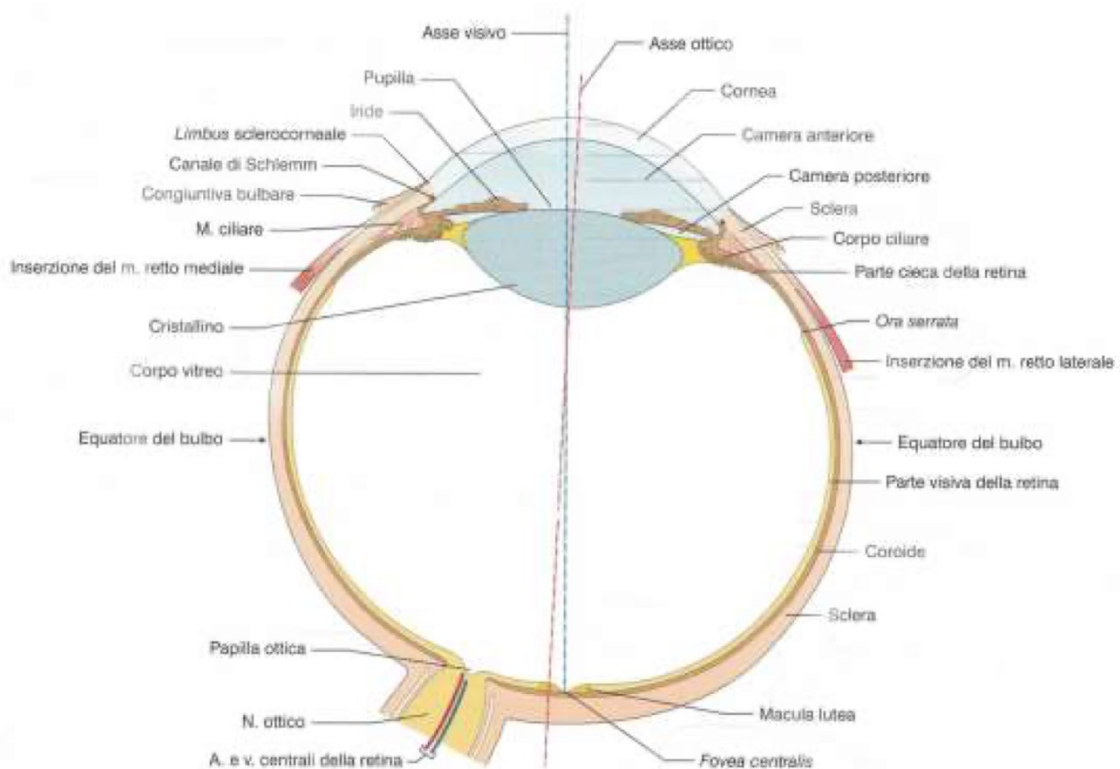


Figura 1 - rappresentazione del bulbo oculare sul piano trasverso

Come specificato in precedenza, la cavità orbitale è rivestita interamente dalla capsula di Tenone, la quale, non essendo adiacente al globo oculare, permettere un movimento rotatorio limitato dell'organo. La posizione e la giusta sporgenza dell'occhio all'interno della cavità sopra citata vengono mantenute grazie alla presenza di una massa di tessuto adiposo sulla quale l'occhio è appoggiato.

Nel bulbo oculare si possono identificare tre membrane sovrapposte. Quella superficiale viene detta tonaca fibrosa e comprende anteriormente la cornea e posteriormente la sclera. Proseguendo verso l'interno si trova la tonaca vascolare che, nella sua sezione posteriore, zona più estesa e regolare, prende il nome di coroide, mentre la sezione anteriore, più complessa in quanto si estrinseca con il corpo ciliare e con l'iride, si presenta come un diaframma con un foro centrale circolare detto pupilla (quest'ultima ha l'importante funzione di regolare la quantità di segnali luminosi che entrano nell'occhio grazie alla capacità di modificare le proprie dimensioni). La terza membrana, quella situata in maggiore profondità e di natura nervosa, viene detta retina. Il suo segmento posteriore risulta perfettamente adeso alla faccia profonda della coroide e, da esso, trova origine il nervo ottico. La porzione anteriore della retina concorre

alla formazione del corpo ciliare e dell'iride: si distingue in porzione ciliare e porzione iridea della retina.

La cornea, nella parte anteriore, e l'iride, in quella posteriore, delimitano una zona chiamata camera anteriore dell'occhio, all'interno della quale risiede un liquido trasparente detto umor acqueo. Dietro all'iride si trova una struttura a forma di lente biconvessa, il cristallino, collegato con il corpo ciliare mediante la zona ciliare, un apparato di sospensione formato da fibre sottili dette fibre zonulari.

Lo spazio che precede la camera anteriore viene chiamato camera posteriore dell'occhio (compreso tra iride, corpo ciliare e cristallino), anch'esso ripieno di umor acqueo e collegato con la camera anteriore tramite il forame pupillare. Nell'area rimanente dell'occhio, posizionata posteriormente al cristallino e delimitata dalla retina, è presente una zona detta camera vitrea contenente il corpo vitreo, sostanza gelatinosa e incolore.

Il corpo vitreo, il cristallino, l'umor acqueo e la cornea costituiscono, nell'insieme, l'apparato diottrico dell'occhio, paragonato ad una lente convergente dotata di ampio potere refrattivo.

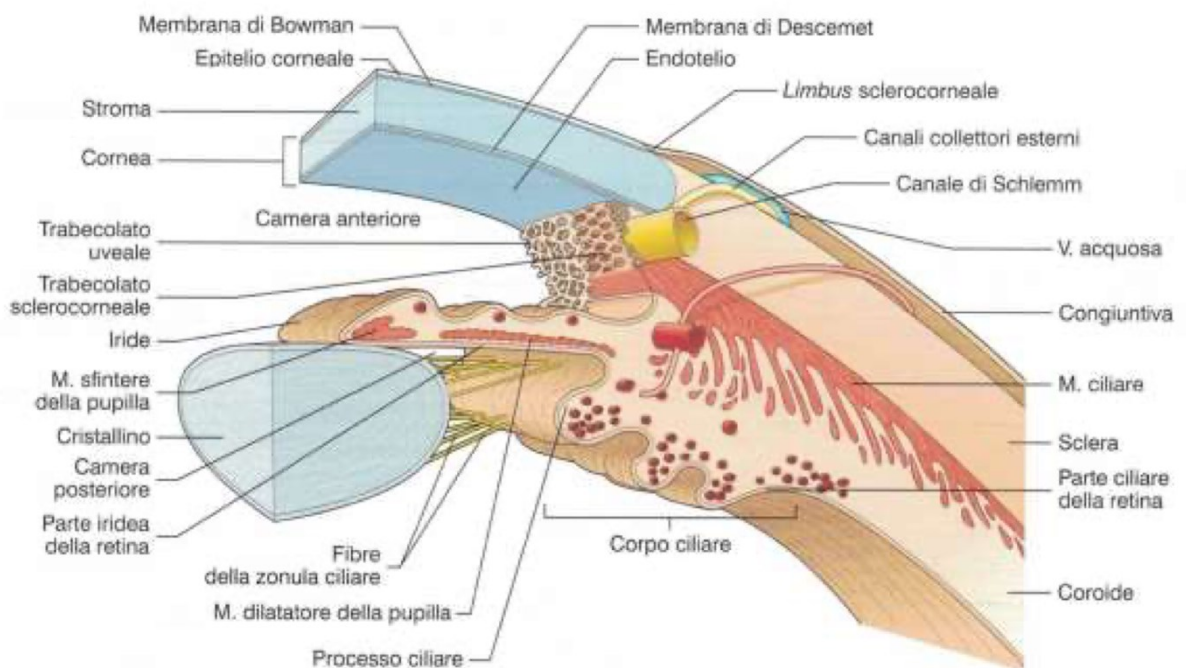


Figura 2 – raffigurazione della zona dell'occhio responsabile della qualità della visione

1.2 TONACA FIBROSA

La tonaca fibrosa è quella zona racchiusa posteriormente dalla sclera ed anteriormente dalla cornea.

1.2.1 Sclera

La sclera è una lamina biancastra costituita da fasci di fibre connettivali fortemente elastiche che si intrecciano tra loro e formano diversi strati tramite sovrapposizione con la funzione di protezione e sostegno per le altre membrane. Tali fibre contribuiscono alla formazione di strutture tendinee dei muscoli oculari. La superficie interna è adesa alla coroide, al contorno dell'iride e al corpo ciliare nella parte posteriore; mentre nella parte anteriore è presente la congiuntiva bulbare (quest'ultima porzione costituisce il bianco dell'occhio ed è visibile tra le palpebre). Essa è povera di vasi sanguigni propri. Le uniche arterie presenti sono ramificazioni di quelle ciliari anteriori e posteriori e, la loro presenza, porta alla formazione di un plesso sclerale, fitto maggiormente attorno alla zona dove è presente la cornea. I vasi linfatici, invece, sono inesistenti nella sclera. I nervi terminano con arborizzazioni libere nel connettivo sclerale e nella parete dei vasi.

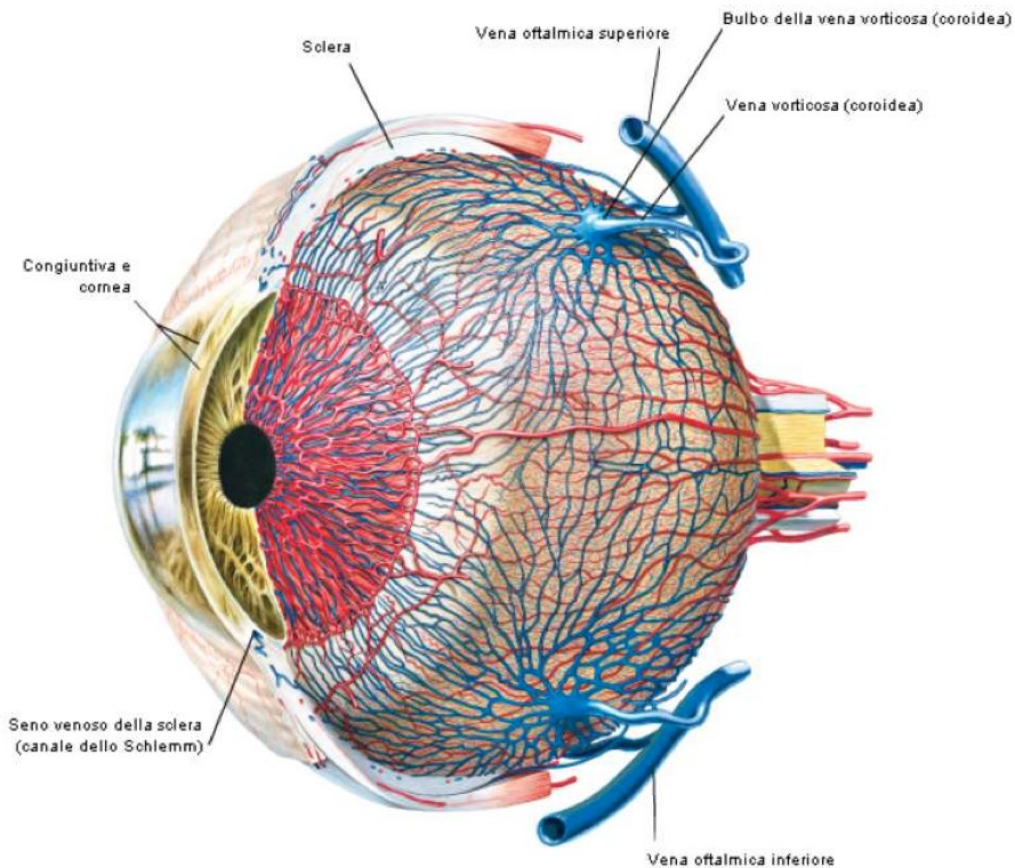


Figura 3 – rappresentazione della sclera

1.2.2 Cornea

La cornea rappresenta il segmento anteriore della tonaca fibrosa ed è una struttura trasparente avascolare formata da diversi strati che vengono considerati uniformi con spessore totale che varia tra 0,5mm nella parte centrale e 1mm nella parte periferica (superficie corneale è detta ‘regolarmente’ asferica). Essa è in continuità con la sclera mediante il limbus sclerocorneale che permette un movimento relativo di sovrapposizione tra le due parti senza portare ad una variazione della tonaca fibrosa nell’insieme. La superficie posteriore della cornea è bagnata dall’umor acqueo e delimita la camera anteriore dell’occhio.

Questa struttura possiede il maggior potere rifrattivo del sistema visivo. Contribuisce al 70% del potere refrattivo totale dell’occhio dovuto alla differenza di indice di rifrazione tra aria e cornea. Il contatto tra aria e cornea è mediato dal film lacrimale, senza il quale la funzionalità ottica non sarebbe la stessa^[1]. La differenza tra i due indici di rifrazione dell’aria e della cornea sono rispettivamente 1 e 1,377. La cornea, ulteriormente, viene identificata come un ‘menisco

negativo' in quanto la superficie anteriore ha un raggio di curvatura maggiore rispetto a quello della parte posteriore (7,70mm contro 6,80mm). In conclusione, la potenza della cornea è di circa 43D trascurando lo spessore, trovato grazie all'equazione per la potenza delle superfici^[2]:

$$\text{Potenza faccia anteriore} = \frac{1,377-1}{0,0077} = 48,96$$

$$\text{Potenza faccia posteriore} = \frac{1,337-1,377}{0,0068} = -5,88$$

1.2.3 Iride

L'iride è il segmento anteriore della tonaca fibrosa dell'occhio. Consiste in un disco circolare sito davanti al cristallino ed in contatto con esso tramite la sua parte centrale. La cornea, invece, è separata grazie alla presenza della camera anteriore dell'occhio e dell'umor acqueo. Nella sua parte centrale è presente un'apertura circolare chiamata pupilla che permette l'ingresso dei fasci luminosi.

La faccia anteriore dell'iride è responsabile della diversa colorazione dell'occhio a seconda del soggetto; è visibile dalla cornea e la colorazione è dovuta alla presenza di pigmenti negli strati superficiali: il primo strato determina una colorazione molto scura dell'occhio. Successivamente, quando i raggi luminosi investono l'iride, essi attraversano vari strati traslucidi che provocano loro una parziale riflessione, andando incontro a fenomeni di diffrazione, dando luogo a colorazioni che variano tra il grigio scuro e il celeste. Tale colorazione assume il nome di colorazione fondamentale dell'iride.

La parte posteriore, invece, si appoggia sul cristallino delimitando la regione e formando la parete anteriore della camera posteriore dell'occhio.

1.2.4 Pupilla

Orifizio situato al centro dell'iride, la pupilla serve a limitare i raggi luminosi in entrata della cornea grazie a movimenti di restringimento e dilatazione. Restringendosi, migliora anche la messa a fuoco quando l'illuminazione è sufficiente. Dunque, la pupilla controlla il flusso luminoso in entrata, modifica la profondità della messa a fuoco e varia l'entità delle aberrazioni ottiche presenti.

Il diametro pupillare è in grado di variare la sua dimensione da 2,6 a 6mm. Più ampio nel giovane, il diametro varia quindi a causa di livello di illuminazione, età, visione binoculare e

accomodazione, assunzione di sostanze stupefacenti e fattori psicologici (concentrazione, emozione).

L'ampiezza e la possibilità di tale movimento è regolata da muscoli costrittori e dilatatori (azioni antagoniste) situati nell'iride.

1.3 CRISTALLINO

Il cristallino si trova sospeso posteriormente all'iride, mantenuto in posizione da un anello sospensorio anulare ancorato al corpo ciliare ^[3]. Si tratta di una lente biconvessa, trasparente, situata a circa 3,5mm dal vertice della cornea e a 16mm dalla fovea ^[4]. Ha un diametro di circa 10mm e uno spessore centrale di 3,6mm in grado di raggiungere i 4mm se accomodato ^[3]. Data la sua non-omogeneità, il cristallino possiede un indice di rifrazione medio di $n=1,437$ ^[4].

Il cristallino e la cornea rappresentano i due elementi refrattivi principi: la cornea possiede un potere refrattivo maggiore, mentre il cristallino riesce a modificare il proprio potere (accomodazione) grazie alla proprietà intrinseca di modificare la propria curvatura. Tramite questa proprietà, esso riesce a deviare i raggi luminosi in modo da farli convergere funzionalmente sulla retina. Durante l'accomodazione dell'occhio, per ottenere una visione più nitida nelle distanze ravvicinate, il cristallino è in grado di aumentare il suo potere diottrico. Questo aumento di potere deriva da un aumento della curvatura (ovvero una diminuzione del raggio di curvatura) della faccia anteriore del cristallino stesso, un leggero aumento di curvatura della faccia posteriore e un suo conseguente spostamento in avanti dovuto all'aumento di spessore ^[2]. La presenza del muscolo ciliare può far aumentare ulteriormente la curvatura del cristallino fino ad ottenere immagini nitide ad una distanza minima di 15 cm dal punto prossimale dell'occhio.

Quando il cristallino è disaccomodato, invece, possiede un raggio di curvatura che è rispettivamente di 10 e 6 mm (facciata anteriore e posteriore) presentando una potenza complessiva di circa 20D (valore che può variare in base all'età del soggetto; questo valore indicativo cresce con l'aumentare dell'età) ^[5].

1.4 CAMERA ANTERIORE E CAMERA VITREA

La camera anteriore è rappresentata dalla cavità tra la cornea, l'iride e la superficie anteriore del cristallino con una profondità di circa 3,1mm. Tale profondità diminuisce con l'età e con l'accomodazione. Quest'area è riempita da umor acqueo (composto al 98% da acqua). Esso è

presente nell'80% all'interno della camera anteriore e, il restante 20%, risiede all'interno della camera posteriore. Quest'ultimo, che viene prodotto costantemente ad un ritmo di $2-2,5\text{mm}^3/\text{min}$ ^[6] dai capillari, è un liquido trasparente che: fornisce sostanze nutritive ed ossigeno al cristallino, all'iride e alla cornea eliminandone le sostanze di scarto; mantiene una pressione interna dell'occhio grazie al continuo rinnovamento; ha un indice di rifrazione (n) di 1,336 ^[7].

La camera vitrea ha una profondità di circa 16mm ed è compresa tra la superficie posteriore del cristallino e la retina. La misura, però, non è uguale tra soggetti femminili e maschili: infatti, la camera vitrea è solitamente 0,5mm più lunga nell'occhio dell'uomo rispetto a quello della donna. Questa differenza di lunghezza comporta ad una potenza maggiore dell'occhio femminile di 2D.

All'interno della camera vitrea risiede l'umor vitreo, liquido gelatinoso e trasparente, che, a differenza dell'umor acqueo, non viene rinnovato nell'organismo. Occupa il 67% dell'occhio umano, con un volume di circa 4cm^3 ed un peso di circa 4 grammi ^[8]. La sua composizione è 99% di acqua e 1% di fibre di collagene, acido ialuronico e ialociti ^[9]. La sua funzione principale è quella di protezione e sostenimento per le strutture oculari, permettendo il passaggio della luce all'interno dell'occhio, lasciandola arrivare fino a destinazione (la retina). L'indice di rifrazione dell'umor vitreo è simile a quello dell'umor acqueo ($n = 1,336$).

1.5 RETINA

La tunica più interna costituente la parete del bulbo oculare prende il nome di retina e rappresenta l'organo responsabile alla trasduzione della luce: dal segnale luminoso al segnale elettrico (neurale). A conferma della sua funzione di trasduzione, questo rivestimento interno viene anche chiamato tonaca nervosa ed è connesso direttamente con il nervo ottico. La retina è suddivisa in due parti: una prima parte chiamata 'retina cieca' ed una seconda parte detta 'retina ottica'. La retina cieca è un sottile strato pigmentato che riveste i corpi ciliari e la faccia posteriore dell'iride e rappresenta circa 1/3 della retina complessiva ^[10]. Dal momento che tale zona non viene raggiunta dalla luce, essa non ha sviluppato fotorecettori. La retina ottica, invece, chiamata anche neuroretina, è la parte che presenta fotorecettori in quando raggiunta dalla luce. Costituisce i restanti 2/3 della retina ed è formata da dieci strati ^[9] che, in complessivo, formano un unico strato dallo spessore di 0,25mm (tuttavia tale spessore non è uniforme, va da 0,4mm nella parte posteriore a 0,1mm nella parte anteriore). I fotorecettori, citati in precedenza, rappresentano gli elementi nervosi deputati alla trasformazione del segnale

luminoso in segnale elettrico, distinguendosi in due categorie: coni e bastoncelli. I coni sono circa 7 milioni e sono tutti concentrati nella zona centrale della macula, la fovea, responsabili della visione nitida, dettagliata e della visualizzazione dei colori. I bastoncelli, invece, sono circa 120 milioni e sono specializzati nella visione periferica e in quella a bassa luminanza. Questi ultimi, non sono situati nella fovea ^[11].

1.6 APPARATO DIOTTRICO DELL'OCCHIO

Gli elementi del bulbo oculare che trasmettono e rifrangono la luce sono la cornea, l'umor acqueo, il cristallino e il corpo vitreo. Questi elementi costituiscono l'apparato diottrico dell'occhio, responsabile della qualità della vista del soggetto.

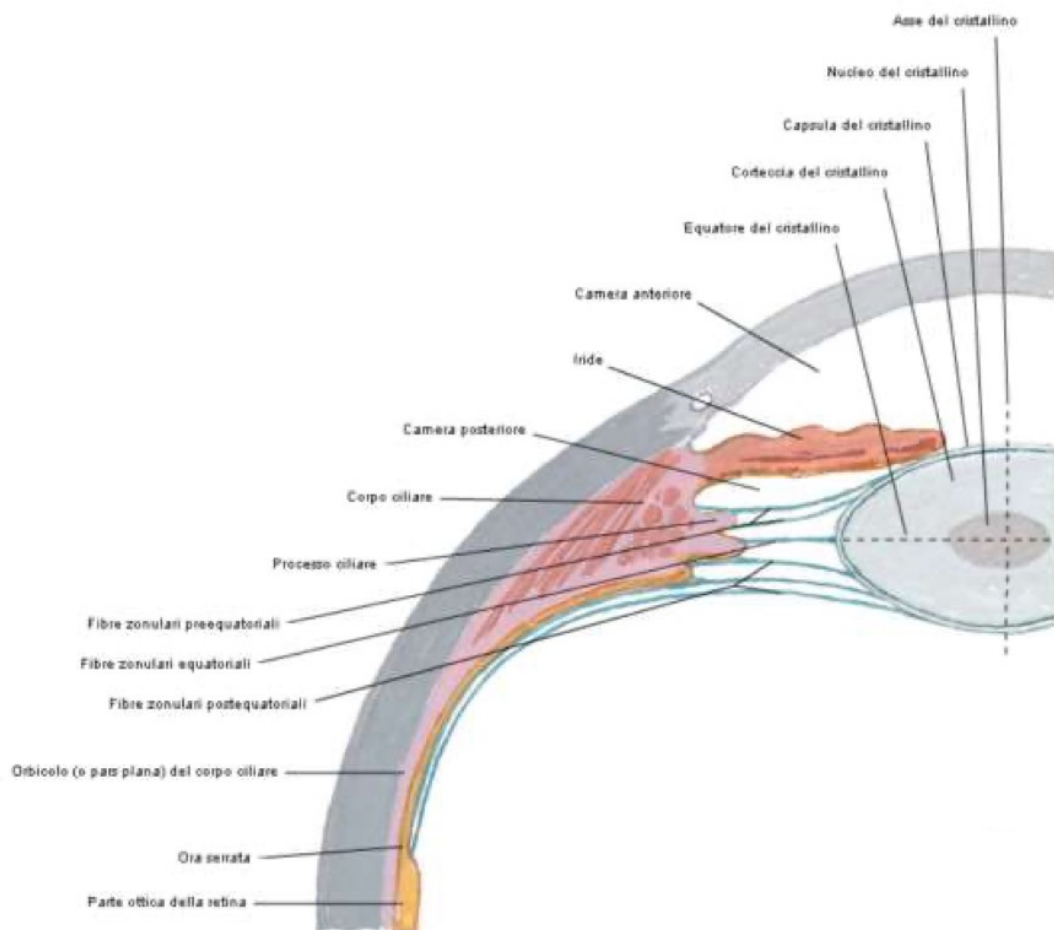


Figura 4 – rappresentazione della porzione laterale dell'occhio

L'occhio si comporta come un diottero sferico, quindi è possibile calcolare la potenza diottrica:

$$P = \frac{n' - n}{R}$$

dove P è la potenza calcolata in Diottrie, R è il raggio di curvatura e n' ed n sono i rispettivi indici di rifrazione del secondo e del primo mezzo. Tramite la formula sopra otteniamo i seguenti valori:

- Cornea (faccia anteriore): +48,20D
- Cornea (faccia posteriore): -5,90D
- Cristallino (faccia anteriore): +7,40D
- Cristallino (faccia posteriore): +12,33D

La potenza totale dell'occhio, ottenuta tramite sommatoria dei valori precedenti, è uguale a 62,03D. Tuttavia, considerando anche la distanza relativa tra vari diottri, vi è un'influenza del valore finale della potenza che viene ricondotta ad un valore di 60D (approssimazione utile in caso di valutazione) ^[12].

In conclusione, l'occhio è un sistema totale viene definito positivo, ovvero viene semplificata come una lente positiva (ovvero in grado di convergere tutti fasci luminosi verso un unico punto), dotata di fuoco, centro ottico e un campo visivo ampio.

1.7 ASSI OCULARI

Le diverse strutture interne al bulbo oculare non sono tutte coassiali tra loro, provocando la presenza di assi e angoli utili nell'analisi dell'occhio:

- Asse ottico: passa in una posizione media tra i centri di curvatura di cornea e cristallino e contiene i punti nodali e principali. La retina viene intersecata in un punto molto vicino alla macula, ovvero a circa 1.5mm nasalmente e 0.5mm superiormente ^[13].
- Asse visivo: retta che collega la fovea con l'oggetto di interesse, passando per il punto nodale e quello di fissazione. Cadendo sulla fovea, è considerato uno degli assi principali ^[1].
- Asse pupillare: linea passante per il centro della pupilla e per il punto nodale. Dal momento che la pupilla non è centrata con la cornea, questo asse si discosta di poco dall'asse ottico ^[13];
- Asse di sguardo: linea passante per il centro della pupilla e per l'oggetto osservato. Molto difficile da individuare ma, una volta determinato, permette la comprensione del

centro del disco di confusione, che identifica il centro del fascio di raggi luminosi che attraversa la pupilla [2][13];

- Asse di fissazione: retta che congiunge il punto di fissazione con il centro di rotazione dell'occhio (questo centro non è fisso, è in continuo movimento in base alla direzione dello sguardo) [14].

Inoltre, si possono individuare gli angoli generati dalle diverse pendenze degli assi citati in precedenza:

- Angolo alpha (α): angolo di circa 5° tra l'asse ottico e quello visivo [2];
- Angolo gamma (γ): angolo tra l'asse di fissazione e quello ottico. Dal momento che non differisce di molto dall'angolo alpha, solitamente si prende in considerazione quest'ultimo (per oggetti lontani i due assi tendono a fondersi, quindi l'angolo gamma tende a zero) [2];
- Angolo lambda (λ): Angolo tra l'asse pupillare e la linea di sguardo. Importante misurazione per determinare il grado di strabismo;
- Angolo kappa (k): angolo compreso tra l'asse pupillare e quello visivo. Può essere positivo (asse visivo passa internamente all'asse pupillare) oppure negativo (asse visivo passa esternamente all'asse pupillare). Questo angolo è direttamente collegato alle ametropie assiali: in caso di ipermetropia assiale il suo valore aumenta con la diminuzione della lunghezza assiale; in caso di miopia assiale il suo valore diminuisce con l'aumentare della lunghezza assiale.

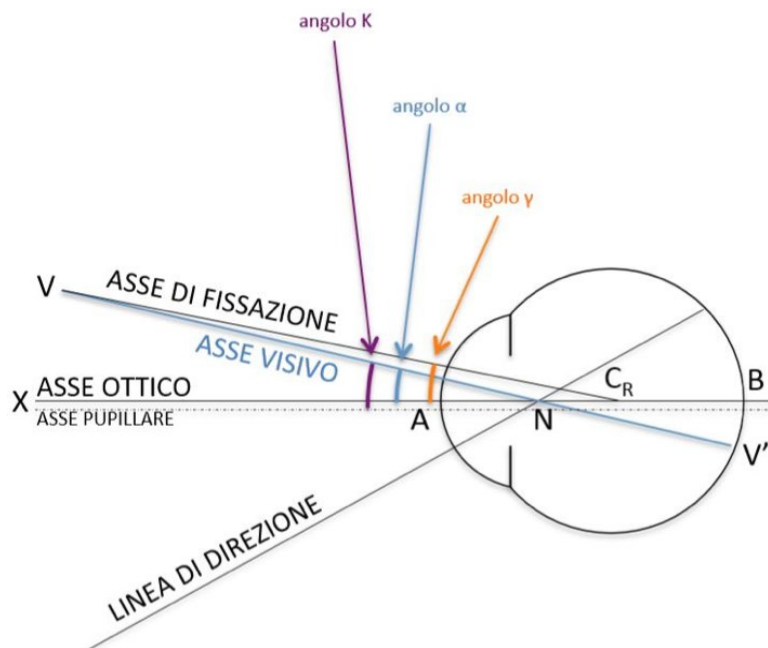


Figura 5 – assi dell'occhio e angoli tra gli assi. C_R indica il centro di rotazione, N il punto nodale, AB la retta dell'asse ottico in cui A rappresenta il polo anteriore e B il polo posteriore

1.8 PUNTI CARDINALI

Per l'occhio, dal momento che può essere considerato un sistema ottico centrato, si possono identificare sei punti cardinali che giacciono sull'asse ottico, ma ad una posizione non specifica che dipende dalla struttura dell'occhio e dal grado di accomodazione. Questi punti, che identificano tre coppie di punti, sono:

- Punti focali (F e F')
- Punti principali (P e P')
- Punti nodali (N e N')

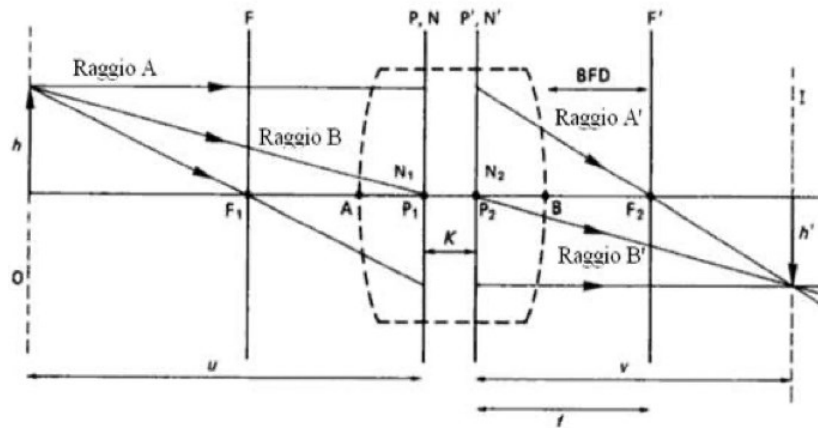


Figura 6 – Punti cardinali e i rispettivi piani. F corrisponde al piano focale anteriore; F₁ punto focale anteriore; P piano principale anteriore; P₁ punto principale anteriore; N piano nodale anteriore; N₁ punto nodale anteriore; N' piano nodale posteriore; N₂ punto nodale posteriore; P' piano principale posteriore; P₂ punto principale posteriore; F' piano focale posteriore; F₂ punto focale posteriore

1.9 FONDO OCULARE

Nella parte chiamata 'fondo oculare', ovvero la parte più profonda dell'occhio, si identificano delle regioni di fondamentale importanza per la percezione e per lo sviluppo delle immagini:

- Perifovea o paramacula: zona della retina in cui al centro si trova la fovea per un'estensione di circa 1,75mm. In questa zona c'è la presenza di un alto numero di bastoncelli, con conseguente diminuzione dei coni. Al centro della perifovea si trova la foveola.
- Fovea: zona tondeggiante della retina, presente nel polo posteriore dell'occhio verso il lato templare e situata a 0,8mm più in basso della papilla [2].

- Foveola o fovea centrale: depressione con maggiore profondità della retina con una forma rotondeggiante al centro della paramacula. C'è una prevalenza di coni e la zona si presenta totalmente avascolare.
- Macchia cieca o papilla ottica: zona ovale dalla quale entra il nervo ottico e quindi permette il collegamento dell'occhio con il sistema nervoso; regione sprovvista di fotorecettori e quindi cieca. In generale, la distanza tra il centro della papilla e della paramacula rappresenta circa tre volte il diametro papillare stesso.

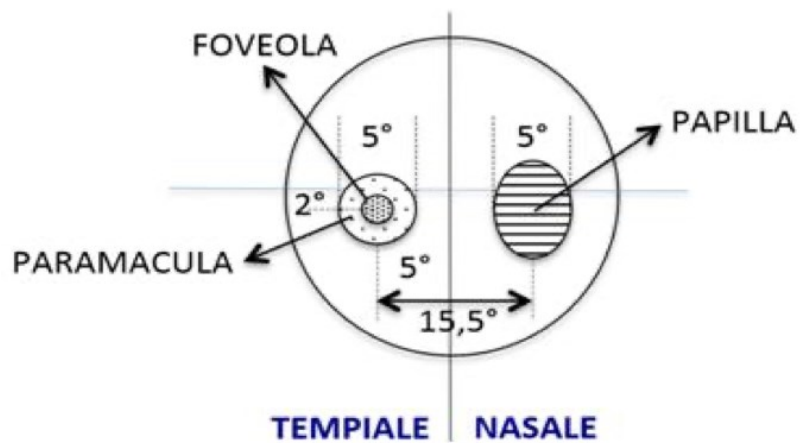


Figura 7 – punti di riferimento sul fondo oculare

2 CAUSE

La vista e tutti i benefici che essa comporta risultano di fondamentale importanza per il benessere dell'individuo. Essa, però, è spesso alterata a causa diversi difetti o varie deformazioni che possono provocare, nel soggetto, una serie di problematiche anatomiche/fisiche e sociali riducendo così, a primo impatto, la qualità di vita del singolo.

Nella maggior parte della popolazione e nella maggior parte dei casi questi deficit della vista sono dovuti ad errori di rifrazione dell'occhio. I principali e i più comuni sono:

- **Miopia:** condizione nella quale i segnali luminosi entrano nell'occhio parallelamente all'asse ottico e vengono messi a fuoco in anticipo rispetto alla retina (posizione posteriore). Questo tipo di errore, solitamente, è causato da un bulbo oculare esageratamente allungato nella direzione assiale. Vista la causa a livello geometrico dell'occhio, questa particolare condizione viene comunemente definita 'miopia assiale'. A differenza di questa, esiste una seconda miopia detta 'miopia corneale', dovuta ad un'eccessiva curvatura della cornea (più rara). Tuttavia, l'individuo che presenta questa problematica riesce a mettere a fuoco l'immagine in forma perfetta;
- **Ipermetropia:** si verifica nel caso in cui il globo oculare possiede una lunghezza assiale troppo corta rispetto alla sua potenza ottica. In altre parole, all'interno dell'occhio l'immagine viene messa a fuoco posteriormente rispetto alla retina. Come nella miopia, anche per l'ipermetropia la forma dell'immagine viene messa a fuoco correttamente. Le cause dell'insorgenza possono variare, anche se si identificano tre condizioni che provocano: la ridotta lunghezza assiale del bulbo, una cornea relativamente piatta, un cristallino con potenza 'positiva' insufficiente (ovvero il cristallino non possiede una curvatura tale da permettere un giusto punto di convergenza dei diversi fasci luminosi);
- **Astigmatismo:** in questo caso i fasci luminosi non vengono fatti convergere in unico punto nella regione assiale, i raggi vengono deviati in modo disuniforme con angoli di rifrazione diversi causando una forma dell'immagine distorta rispetto alla realtà e una posizione scorretta della stessa. Può suddividersi in due tipi: uno definito regolare in cui vi è una differenza di curvatura tra un meridiano e l'altro (in questo caso la curvatura è omogenea lungo l'intero meridiano); l'altro definito irregolare dove si riscontra una differenza di curvatura e una non-omogeneità lungo il medesimo meridiano. In entrambi i casi, il soggetto non trova una distanza ottimale per la corretta visione, convivendo con una vista sfuocata del mondo che lo circonda.

Tuttavia, se non in forma grave questi problemi possono essere bypassati mediante l'utilizzo di specifiche lenti.

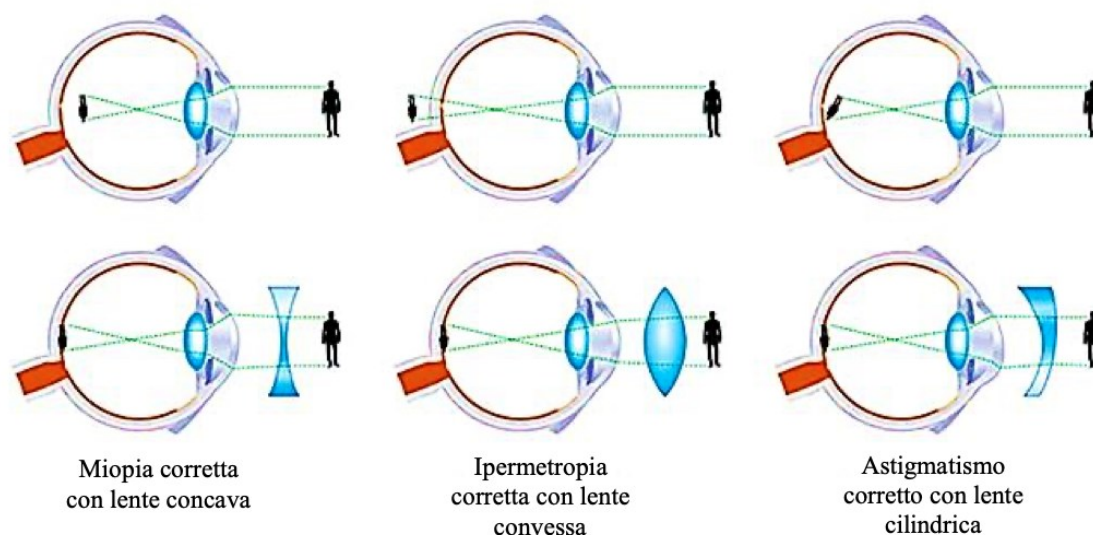


Figura 8 – rappresentazione delle più comuni condizioni patologiche di rifrazione dell'occhio (miopia, astigmatismo, ipermetropia) e la diversa correzione in base al problema con l'utilizzo di lenti

Quando l'utilizzo di lenti non è sufficiente per la risoluzione del problema, bisogna ricorrere all'intervento chirurgico. L'occhio, essendo un organo formato da tessuti biologici, oltre alle possibili malformazioni descritte in precedenza, può presentare delle patologie che, nel peggiore dei casi, rendono l'organo pericoloso per lo stesso individuo. Possiamo identificare tre cause che causano la necessaria rimozione della zona:

- Traumi gravi
- Tumori
- Condizioni croniche

2.1 TRAUMI GRAVI

In questa categoria rientrano tutti i vari incidenti della vita quotidiana, che creano un danno nell'individuo e ne rendono impossibile il recupero della piena funzione del bulbo oculare, costringendo il soggetto a dover affrontare necessariamente un intervento per la sostituzione dell'intera componente. Spesso il trauma non si limita alla sola zona del bulbo oculare, ma comprende anche zone del cranio più o meno ravvicinate nella zona del foro oculare, il che determina anche la necessità di una dovuta ricostruzione parziale del viso a livello osseo.

2.2 TUMORI

I tumori oculari si sviluppano a partire da cellule del bulbo oculare che, a causa di mancate caratteristiche intrinseche alle cellule stesse dei vari tessuti nel corpo umano, con l'avanzare del tempo, provocano gravi problematiche nella corretta funzione oculare. I tumori a livello dell'occhio sono classificati in:

- Intraoculari: hanno origine all'interno del bulbo oculare;
- Orbitari e da annessi oculari: hanno origine nell'orbita oppure in strutture considerate annessi oculari, collegati direttamente con l'occhio ma che non sono parte costituente di quest'ultimo;

A livello generale, inoltre, esistono due tipi di tumori oculari: quelli definiti 'primari', quando il tumore genera direttamente dalle cellule di tessuti dell'occhio; quelli definiti 'secondari', che rappresentano i tumori provenienti da altri parti/organi del corpo e che raggiungono l'occhio tramite metastasi (la metastasi consiste nella diffusione tramite vasi sanguigni o vasi linfatici di pezzi del tumore primario sino al raggiungimento di una nuova collocazione).

2.2.1 Tumori intraoculari

I tumori intraoculari più frequenti sono:

- Retinoblastoma (nel caso di soggetti di giovane età)
- Melanoma
- Glaucoma

Il retinoblastoma è classificato come il tumore più diffuso al mondo. Tale malformazione nasce da un'anomala crescita in numero e in dimensione dei retinoblasti (cellula che ha il compito di

formare la retina una volta matura) che, invece di fermarsi ad una certa età, continuano con il percorso di crescita creando masse che vanno ad influenzare la stabilità dell'occhio normale creando una situazione di instabilità interna. Solitamente questo tumore viene identificato in soggetti di età inferiore ai 5 anni (l'età media della diagnosi nel paziente è di circa 18 mesi). I sintomi principali nell'identificazione del tumore in età così precoce sono lo strabismo (leggero) e la leucocoria (condizione nella quale la pupilla appare ricoperta da una massa/riflesso di color bianco visibile ad occhio nudo). La nascita del tumore, molto spesso (nel 50% dei casi circa), si presenta per cause ereditarie dovute ad una mutazione del gene RB1.

Questo tumore può presentarsi in due modi:

- Monolaterale, ovvero interessa un singolo occhio. Questi rappresentano circa il 60% dei casi totali;
- Bilaterale, quando interessa entrambi gli occhi. Questo caso è sempre correlato ad una mutazione totale, ovvero presente in tutte le cellule del corpo. Solitamente, questo caso deriva da cause ereditarie;

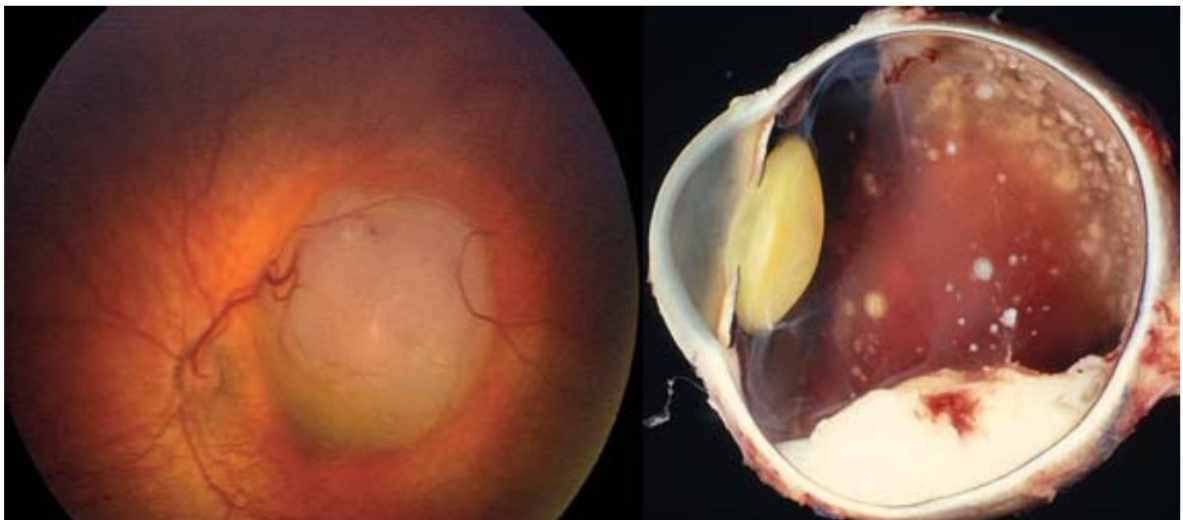


Figura 9 – rappresentazione del retinoblastoma

Il secondo tumore citato è il melanoma, che interessa un altro tipo di cellule nell'occhio umano: i melanociti. Gli studi rivelano che la popolazione adulta è quella maggiormente colpita da tale tumore. Nei casi riscontrati, per i soggetti con una colorazione chiara dell'iride (verde-azzurra) si ha un'incidenza di 0.6-0.7 su 100.000, circa 10 volte superiore di quella nei soggetti con l'iride di colorazione scura. Anche se la percentuale di incidenza è relativamente bassa, la

percentuale di morti a causa del melanoma maligno si aggira intorno a 65% dei casi (indice di mortalità molto elevato).

Pazienti con la rara sindrome del nevo displastico (DNS), conosciuta anche come sindrome di FAMM (melanoma familiare atipico a più moli) e portatori di una mutazione oncologica del gene BAP1 possiedono un rischio elevato per un melanoma maligno.

I sintomi iniziali dipendono principalmente dalla posizione del tumore.

Circa metà dei pazienti che possiedono il melanoma a livello della coroide o del corpo ciliare muore a causa delle metastasi derivanti dal tumore primitivo in quanto quest'ultimo è situato in una posizione difficile da diagnosticare con anticipo.

Lo stesso tumore può presentarsi in due modi:

- Perdita del cromosoma 3 (monosomia 3), che presenta un alto rischio di metastasi, il che influenza il successo della prognosi del tumore;
- Presenza del cromosoma 3 (non c'è monosomia 3), in questo caso si riesce ad ottenere una buona prognosi.

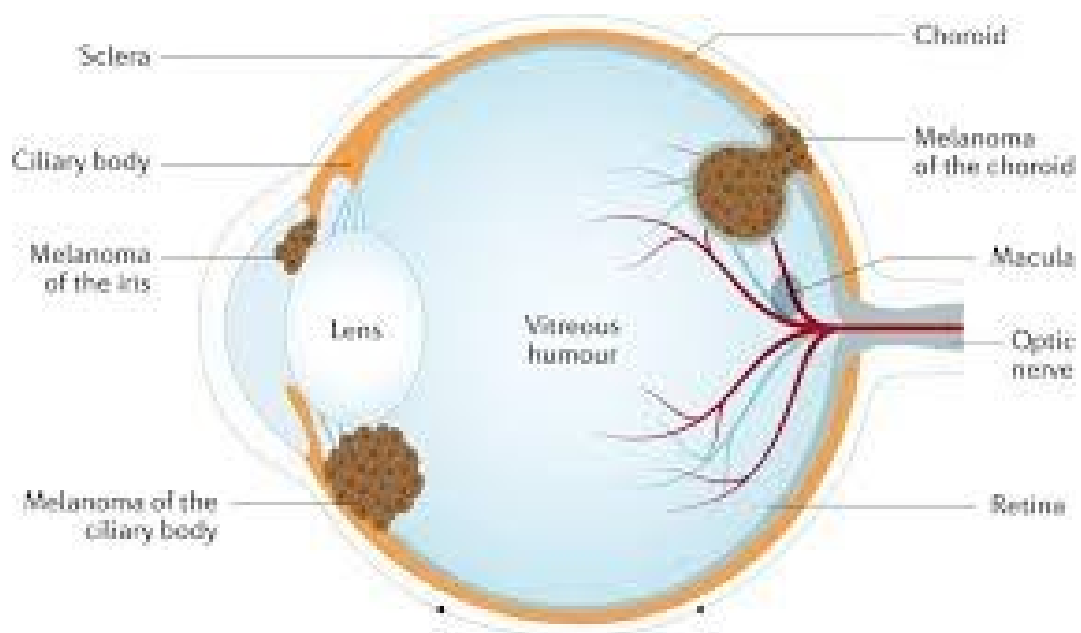


Figura 10 – rappresentazione del melanoma nelle diverse posizioni (nel corpo ciliare, nell'iride e nel corioide)

La seconda causa di disabilità visiva e cecità in Italia è il 'glaucoma'. Questa condizione, a differenza delle prime due, colpisce il nervo ottico, provocando una perdita progressiva della vista con l'avanzamento del tempo. Il progressivo diminuire del potere visivo è dovuto principalmente da due cause: da un aumento della pressione interna dell'occhio

(IOP-Intra Ocular Pressure) oppure da una diminuzione della quantità dell'apporto di sangue che raggiunge il nervo ottico. L'aumento della IOP è causato da un malfunzionamento del deflusso dell'umor acqueo presente all'interno dell'occhio (occhio normale mantiene una pressione di circa 16-21mmHg, un occhio anomalo che può presentare il glaucoma ha una IOP di valori superiori a 21-22mmHg, provocando un caso di ipertensione oculare). Questa variazione di pressione provoca un malfunzionamento del nervo, andando ad influire nella sua funzione principale, ovvero quella visiva. La manifestazione del glaucoma è una progressiva diminuzione della vista che parte dalle porzioni periferiche del campo visivo per poi progredire verso le zone centrali. Sono distinte quattro principali tipologie distinte:

- Glaucoma primario ad angolo aperto (POAG): è la forma di glaucoma cronico più presente, progredisce lentamente e colpisce maggiormente la popolazione anziana;
- Glaucoma ad angolo chiuso (PAC): rappresenta più del 50% dei casi andando ad interessare maggiormente la popolazione adulta. Si presenta in forma cronica (lentamente) oppure in forma acuta (rapidamente) con un aumento improvviso della IOP;
- Glaucoma secondario: si verifica principalmente in conseguenza a malattie come diabete o ipertensione arteriosa, oppure in conseguenza ad assunzione di farmaci, ferite o tumori che provocano una riduzione dell'angolo visivo;
- Glaucoma congenito: coinvolge la popolazione più giovane, provocando fotofobia (fastidio alla luce) e lacrimazione eccessiva;

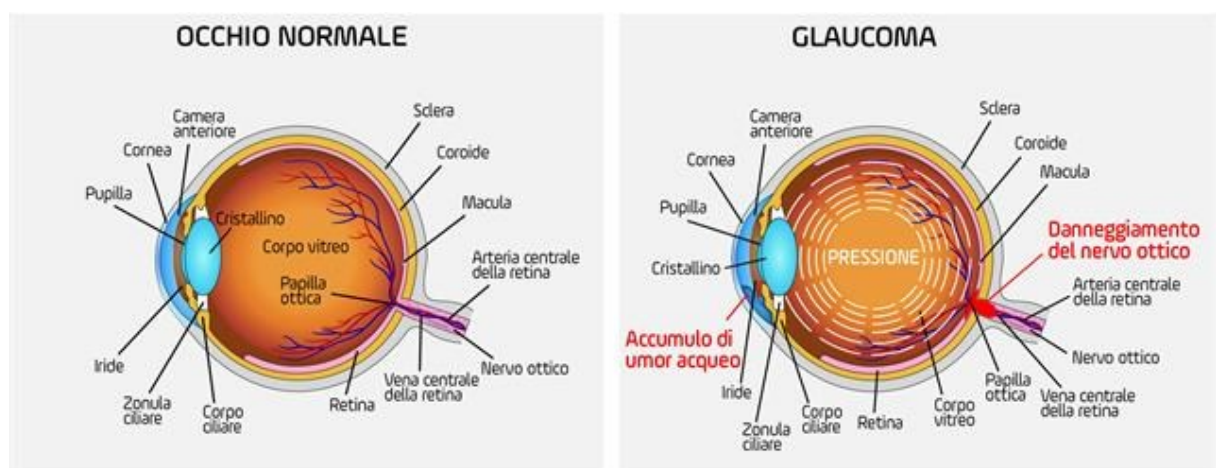


Figura 11 – rappresentazione delle conseguenze principali in caso di presenza di glaucoma

2.2.2 Tumori orbitari e da annessi oculari

I tumori orbitari possono presentarsi come benigni o maligni ed insorgono principalmente all'interno dell'orbita oppure secondariamente in quanto provenienti da una sede secondaria. I tumori che trovano origine all'interno dell'orbita costituiscono quelle definite 'lesioni primitive'. I tumori provenienti da zone annesse all'orbita, invece, creano quelle che sono definite lesioni 'secondarie'. A differenza delle due tipologie di tumori citati in precedenza, esistono una terza categoria di tumori, i quali raggiungono le diverse parti dell'occhio tramite metastatizzazione. In quest'ultimo caso, la nascita del tumore avviene in zone esterne al bulbo oculare e, in conseguenza alla metastatizzazione del tumore stesso, le cellule tumorali riescono a raggiungere l'occhio. Un caso comune è la formazione dei melanomi nella coroide, che provengono da parti diverse del corpo e raggiungono la coroide tramite il nervo ottico.

I tumori orbitari e ad annessi si suddividono in:

- Tumori neurogenici: originano da varie componenti cellulari, come l'assone, le cellule di Schwann, i fibroblasti e le guaine nervose, e coinvolgono i nervi periferici (il nervo ottico),
- Tumori mesenchimali: hanno origine nel tessuto mesenchimale, di rara incidenza e possono presentarsi in forma di lieve lesione oppure in gravi lesioni (vascolari o infiammatorie) che provocano neoplasie maligne distruttive;

3 INTERVENTO ED ENDOPROTESI

La perdita di un occhio a causa di trauma, tumore o altre patologie specifiche portano alla creazione di una situazione drammatica per la vita del soggetto, sia a livello psicologico che sociale. Per ridurre le possibili problematiche dovute a queste condizioni particolari, il chirurgo oculo-plastico deve cercare di fornire al paziente un supporto psico-fisico adeguato, che permetta al soggetto il proseguimento normale della vita senza il rischio di peggioramento.

3.1 ENUCLEAZIONE ED EVISCERAZIONE

L'obiettivo principe nel caso di intervento chirurgico a livello dell'occhio è la cosiddetta 'ricostruzione della cavità anoftalmica', ovvero la ricostruzione della cavità orbitale priva di bulbo oculare. Per fare questo, il medico chirurgo è solito scegliere, sulla base di test e diagnosi precedentemente svolti, tra due principali tecniche chirurgiche, le quali implicano la rimozione del bulbo oculare:

- Enucleazione
- Eviscerazione

L'enucleazione è uno dei due metodi principali per l'asportazione del bulbo oculare. Tale intervento consiste nella rimozione dell'occhio, asportando anche la parte prossimale di nervo ottico. In questo caso si ha una totale asportazione del bulbo, lasciando intatti i muscoli responsabili per il movimento dell'occhio. Questo tipo di procedura viene praticata quando l'infezione si è già diffusa, sino al raggiungimento della sclera. Oltre al caso precedente, l'enucleazione è indicata in caso di tumore confinato al solo bulbo oculare. Questa procedura è solitamente svolta con ausilio di un'anestesia totale, oppure tramite anestesia locale con precedente sedazione del paziente.

A differenza dell'enucleazione, l'eviscerazione consiste nella rimozione del bulbo oculare mantenendo intatti il nervo ottico e la sclera. In questo caso, quindi, si ha un vero e proprio svuotamento dell'interno del bulbo lasciando le pareti oculari inviolate ed attaccate ai muscoli presenti nella cavità. Questo tipo di intervento viene svolto in caso di malattie degenerative come il glaucoma congenito ed è evitata in caso di malattie tumorali della retina come il retinoblastoma o il melanoma. L'eviscerazione è indicata in tutti i casi dove è presente una possibile infezione interna che si propaga lungo una guaina tagliata dal nervo ottico. Inoltre, questa procedura è consigliata per pazienti che, a causa di allergie, non possono essere sottoposti all'anestesia totale oppure che riscontrano dei problemi di sanguinamento rapido (in

quanto è un tipo di intervento più rapido e, soprattutto, meno invasivo della precedente enucleazione). Tuttavia, l'eviscerazione è assolutamente controindicata nel caso di presenza di neoplasie intraoculari, in quanto non consente l'eradicazione delle cellule tumorali nel caso si siano già diffuse fino alla sclera ^[15].

In alcuni casi, è possibile adottare uno dei due approcci indifferentemente: da una prospettiva generale, l'eviscerazione è meno invasiva e meno difficile dell'enucleazione a livello chirurgico, in quanto viene svolta tramite anestesia locale. Tuttavia, in caso di complicanze, la difficoltà di estrusione dell'impianto una volta inserito ha un tasso di rischio più elevato rispetto alla procedura di enucleazione ^[16].

Per il paziente non è una scelta facile, spesso i soggetti sono restii quando si tratta di interventi chirurgici. Quando si tratta di casi con occhi che presentano condizioni di cecità o specifiche condizioni cliniche, il medico è consapevole del fatto che l'occhio interessato non potrà mai riprendere la sua funzione visiva originale. In questo caso, allora, l'occhio produce solo danni fisici al soggetto, che a lungo andare possono diventare gravi per la sua salute. In rari casi, la presenza dell'occhio malato può provocare un progressivo degenero dell'altro occhio, riducendone la potenza visiva.

3.2 ENDOPROTESI

Durante lo svolgimento di una tra le due modalità di estrazione dell'occhio proposte in precedenza (enucleazione ed eviscerazione), il chirurgo necessita di un pezzo che vada a sostituire interamente la posizione naturale precedentemente occupata dal bulbo oculare: questo 'pezzo' viene detto endoprotesi oculare. Il suo compito principale è quello di mantenere intatta la struttura dell'orbita oculare evitando le possibili conseguenze estetiche che verrebbero a provocarsi senza una sua mancanza (collasso della cavità). Al momento della rimozione oculare è richiesta una sostituzione quasi immediata con il dispositivo artificiale, così da mantenere attivi e funzionanti i muscoli extra-oculari, permettendo una sostituzione funzionale (oltre che puramente estetica). Inoltre, la presenza della protesi interna favorisce la motilità della protesi sovrastante ^[17]. Al giorno d'oggi si vanta di un'ampia gamma di prodotti, che differiscono per grandezze e per tipologia di materiale utilizzato.

La endoprotesi, solitamente, è formata da due parti principali:

- Impianto orbitale: rappresenta la parte endoprotesi, che viene inserita all'interno della cavità come 'rimpiazzo' dell'occhio;

- Protesi oculare: parte della protesi posta esternamente ed ha la funzione di copertura e protezione;

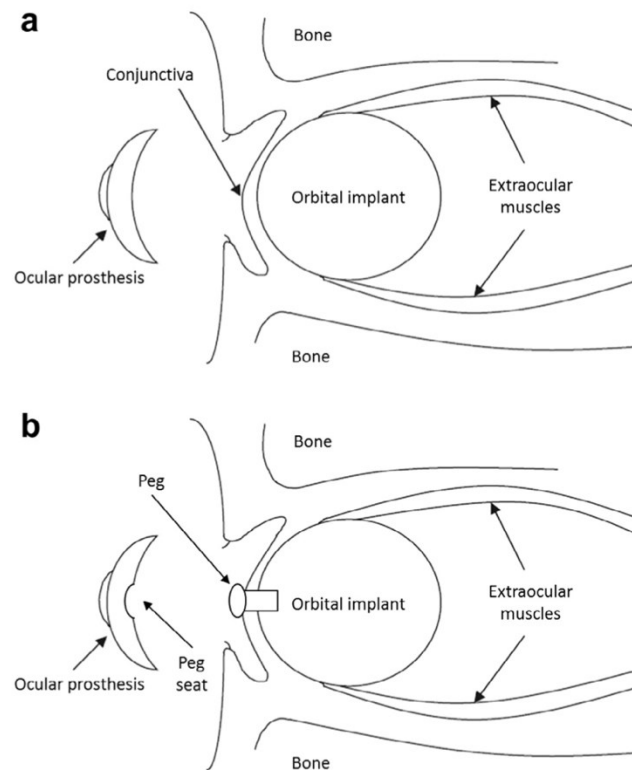


Figura 12 – sezione sagittale dell'occhio umano, la figura 'a' rappresenta il caso di impianto della protesi con la presenza di congiuntiva, nella figura 'b' l'impianto viene collegato alla protesi tramite un piolo

Le due parti, come mostrato nella figura soprastante, possono essere collegate in due modi: indirettamente (figura a), situazione nella quale viene mantenuta intatta la congiuntiva, facendo semplicemente aderire la parte di protesi oculare ad essa; direttamente (figura b) nella quale la congiuntiva viene interrotta e bucata da un 'peg' (o piolo) che serve a collegare direttamente la parte di protesi oculare con l'impianto orbitale posto all'interno della cavità. Nella maggior parte dei casi le procedure di 'pegging' (ovvero con la presenza del piolo) vengono eseguite quando si utilizzano impianti orbitali porosi. L'uso di impianti con ancoraggio porta ad una maggiore trasmissione del movimento dell'impianto all'occhio artificiale, conferendo all'individuo un aspetto più realistico [15].

3.2.1 Impianti orbitali

Nel corso dell'evoluzione, un'ampia varietà di materiali è stata applicata nella produzione di endoprotesi oculari al fine di rimpiazzare il volume dell'area anoftalmica cercando di ripristinare l'aspetto naturale al viso del paziente ^[15]. Dalla fine del XIX secolo le procedure chirurgiche e i materiali utilizzati per gli impianti si sono progressivamente spostati verso standard più definiti, al fine di evitare o limitare possibili errori e complicazioni post-operatorie ^[15]. Per fornire una panoramica delle complesse problematiche relative alla progettazione e alla selezione di impianti orbitali adatti, dobbiamo ricordare che un impianto definito 'ideale' dovrebbe rappresentare una serie di caratteristiche:

- Biocompatibilità;
- Adeguata sostituzione del volume occupato in precedenza dal bulbo;
- Adeguato supporto per la protesi oculare;
- Costi accessibili per i pazienti;
- Facilità di impianto;
- Buona motilità trasmessa alla protesi oculare;
- Basso tasso di complicanze in futuro (post-operatorio);

Inizialmente, i primi impianti orbitali erano delle semplici sfere sepolte all'interno della capsula di Tenone ^[18]; i muscoli extra-oculari erano disinseriti dal bulbo oculare e lasciati contrarsi liberamente all'interno dell'orbita. A causa di un limitato movimento della protesi sovrastante, i chirurghi iniziarono a collegare l'impianto oculare direttamente ai muscoli per ottenere un maggior ancoraggio, riducendo in questo modo i tassi di estrusione e consentendo un movimento coniugato con l'occhio normale controlaterale ^[15]. Nel corso degli anni sono state sviluppate varie strategie per suturare o collegare i muscoli extra-oculari all'impianto al fine di garantire una migliore mobilità; ad esempio, possiamo ritrovare muscoli saturati insieme all'impianto nella porzione frontale (embricazione, ovvero quella tecnica nella quale vi è una sovrapposizione di diversi lembi per rafforzare zone o punti deboli), oppure possiamo trovare muscoli attaccati direttamente all'impianto, restando separati l'un l'altro. Anche le procedure di pegging e l'uso di magneti per guidare il movimento della protesi secondo quello dell'impianto orbitale sono stati tentativi di approcci diversi per migliorarne la motilità della protesi stessa ^[15]. In caso di impianto diretto, la presenza del peg necessita una lesione della congiuntiva, il che può provocare danni post-operatori. Anche l'intervento indiretto con l'utilizzo di magneti può provocare danni al paziente se i magneti non sono scelti con accuratezza poiché la scorretta potenza del magnete può provocare un allontanamento tra le due parti protesiche (magnetismi troppo deboli) oppure può provocare danni per schiacciamento

della congiuntiva (magneti troppo forti). Nel corso degli anni, oltre alle ricerche per migliorare la mobilità protesica, sono state fatte recenti scoperte su materiali utilizzabili, in relazione alla questione economica del pezzo: spesso i pezzi vengono ricoperti internamente da un foglio di materiale liscio (questa procedura è particolarmente consigliata per gli impianti porosi caratterizzati da una superficie porosa leggermente irregolare) ^[15]. Considerando le possibili infezioni, invece, l'utilizzo di materiali porosi ne favorisce l'insorgenza in quanto la crescita vascolare interna aiuta ad ancorare l'impianto e consente una maggiore sorveglianza immunitaria. Pertanto, l'utilizzo di un impianto poroso è consigliabile in caso di paziente adulto, ma generalmente sconsigliato per pazienti di giovane età in quanto la sostituzione dell'impianto con un secondo di dimensioni maggiori per stimolare un'adeguata crescita orbitale può risultare di difficile svolgimento.

Negli anni, tra gli studiosi vennero a formarsi delle controversie nella definizione di 'integrazione dell'impianto' in quanto alcuni definivano l'integrazione come il semplice attaccamento dei muscoli extra-oculari all'impianto, altri la definivano come il contatto meccanico tra impianto e protesi oculare.

Sami et al.^[19], per risolvere la precedente disputa hanno suggerito una categorizzazione in tre tipi basata sul presupposto che l'integrazione si riferisca alla natura di adattamento tra protesi oculare e impianto orbitale.

Al giorno oggi, invece, la categorizzazione si divide in sette tipologie di impianti orbitali:

- *Impianto quasi integrato*: caratterizzati da uno specifico apparato che determina l'attaccatura dell'impianto orbitale con i muscoli extra-oculari e non ce un'interruzione della congiuntiva, quindi l'impianto non è direttamente collegato con la protesi oculare ma la sua superficie anteriore irregolare permette il movimento della protesi stessa grazie ad un meccanismo di 'chiave-serratura'. Percorrendo tutti i vari tipi di impianti presenti in commercio (presente e futuro), l'impianto 'quasi integrato' ne rappresenta l'evoluzione in senso di design e filosofia di costruzione;
- *Impianto non integrato*: non contengono specifiche riguardanti l'attaccamento tra impianto e muscoli extra-orbitali, non permettono la crescita intra-vascolare (ovvero non vengono costruiti con materiali porosi) e non hanno un attacco diretto con la protesi oculare in quanto è presente uno strato di congiuntiva che separa le due parti protesiche. Questi dispositivi vengono costruiti in vetro (abbandonato quasi del tutto in quanto sostituito da materiali con proprietà migliori), silicone (può essere sia poroso che non poroso: il primo è preferibile in caso di paziente di giovane età, sotto i 15 anni, il secondo è consigliabile per pazienti anziani, sopra i 75 anni di età) e PMMA (o

‘polimetilmetacrilato’, il più utilizzato per gli impianti orbitali e, oltretutto, anche per le protesi oculari). Alcuni impianti costituiti da PMMA sono rappresentati nella figura sottostante;

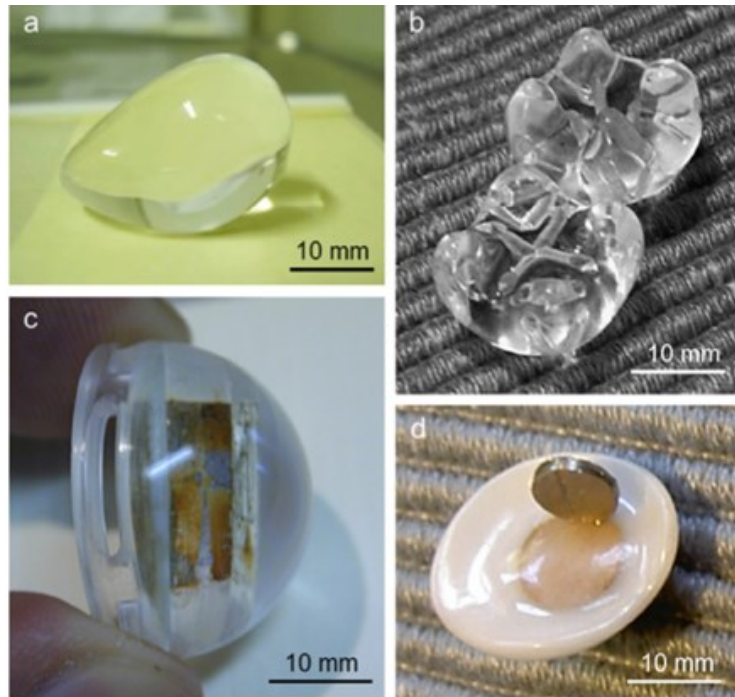


Figura 13 – utilizzo del PMMA per produzione di impianti orbitali: (a)impianto a forma di pera; (b)confronto tra l’impianto lowa(in alto) e l’impianto Universal(in basso), dove si nota che nel caso del secondo abbiamo tumuli più morbidi rispetto al primo; (c)impianto orbitale magnetico; (d)protesi oculare associata all’impianto nella figura c che mostra ruggine magnetica, che può indurre a necrosi tissutale dovuta alla tossicità del magnete

- *Impianto integrato magneticamente:* caratterizzato dalla presenza di due magneti: uno nella parte anteriore dell’impianto orbitale ed uno nella parte posteriore della protesi oculare, che determinano uno schiacciamento della congiuntiva interposta tra essi. Questi tipi di impianti non possiedono ampi range di movimento, inoltre la presenza di magneti troppo grandi o troppo forti possono provocare irritazioni nella zona della congiuntiva e malfunzionamenti del movimento stesso. Infine, il magnete crea una zona di tossicità dovuta al metallo che può provocare necrosi della pelle;
- *Impianto integrato meccanicamente:* in questo caso vi è uno specifico attaccamento dell’impianto con i muscoli extra-oculari ed è presente un sistema meccanico che collega la parte anteriore dell’impianto con la parte posteriore della protesi oculare (solitamente l’unione avviene tramite un piolo o ‘peg’) provocando un’interruzione della congiuntiva. L’impianto di questo tipo permette un’eccellente movimento, tuttavia i loro risultati a lungo termine sono scadenti: uno studio ha confermato che su 91 pazienti, dopo due anni dall’intervento, l’80% di essi ha dovuto subire un secondo

intervento di espianto dovuto all'infezione provocata da batteri creatasi nella zona di unione tra 'peg' e congiuntiva [20];

- *Impianto poroso*: permette la crescita fibrovascolare internamente all'impianto e può contenere un collegamento diretto con la protesi oculare (la presenza o meno di tale collegamento è definita dalla presenza di un eventuale possibilità di posizionamento del piolo o 'peg'). La natura porosa del materiale che costituisce l'impianto non permette una buona mobilità. Alcuni esempi di impianti con materiale porosi sono presenti nella figura sottostante;

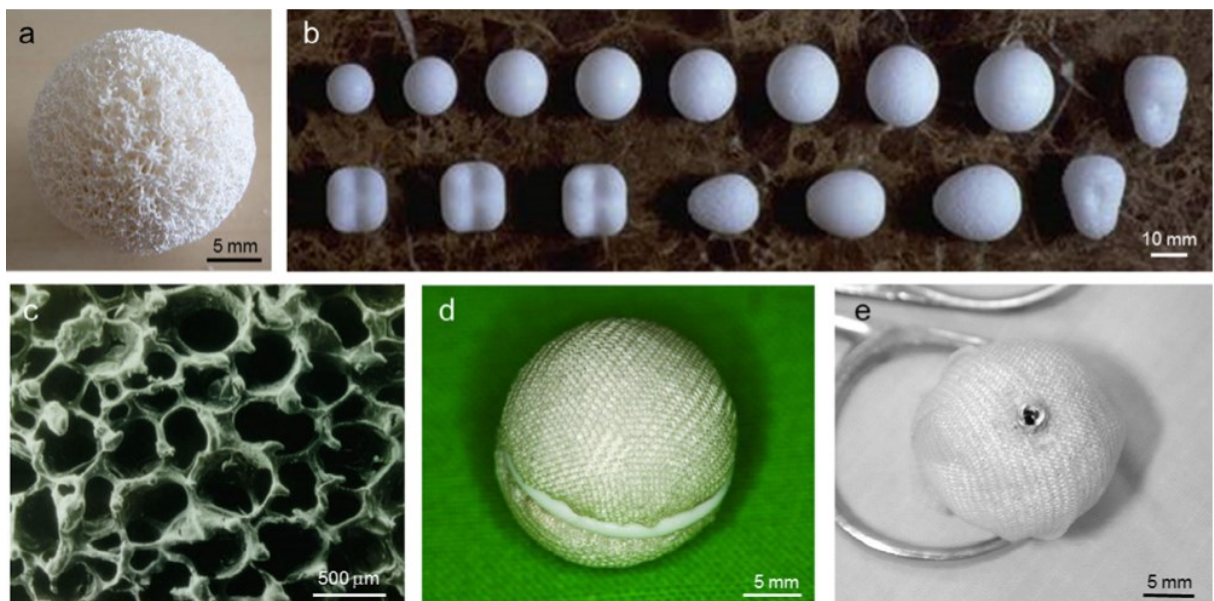


Figura 14 – impianti orbitali porosi: (a)sfera di HA corallina; (b)esempi di impianti porosi: sfere semplici, coniche, a forma d'uovo e a forma quadrilatera; (c)microscopia SEM della struttura interna di un impianto poroso di alluminio; (d)impianto sferico orbitale di HA coperto con poliglattina 910 in fase pre-operatoria; (e)impianto primario di HA con foro di titanio per innesto della protesi oculare

- *Impianto poroso quasi integrato*: dispositivi prodotti con materiali porosi che permettono la crescita fibrovascolare.;
- *Impianto biogenico*: in questo caso abbiamo un impianto prodotto interamente o parzialmente tramite innesco biologico, oppure da un tessuto stesso. All'interno di questa categoria poniamo anche i materiali che vengono rivestiti (interamente o parzialmente) da un sottile foglio di tessuto biologico;

Per la realizzazione di impianti orbitali sono stati utilizzati molti materiali diversi come il vetro, il sughero, l'avorio e l'alluminio [21]. Ad oggi, invece, è stata riconosciuta una fondamentale proprietà che il dispositivo deve possedere al fine di poterlo produrre ed impiantare nel paziente, ovvero che sia costruito con un materiale che consenta una miglior vascolarizzazione

ed un'invasione cellulare nella superficie dell'impianto così da permettere una possibile cura endovenosa di antibiotici in caso di infezione post-operatoria ^{[22][23]}. Per queste ragioni, gli impianti moderni vengono costruiti nella maggior parte dei casi in 'idrossiapatite (HA)' oppure in polietilene poroso ^{[23][24]}. L'idrossiapatite (materiale che viene utilizzato in ortodonzia per la riparazione dei denti grazie alla struttura chimica simile all'apatite dei tessuti duri), oltre alla proprietà del materiale stesso di favorire la crescita di vasi sanguigni, possiede una proprietà intrinseca che inibisce la crescita di popolazioni batteriche sulla superficie del dispositivo, che aumenta la biocompatibilità del materiale stesso con l'essere umano. In disaccordo con quanto scritto sopra, l'HA possiede due inconvenienti peculiari: il primo è un problema di tipo ecologico in quanto il materiale è formato da polveri di corallo e la sua raccolta ne rovina l'ecosistema nel quale esso è situato; il secondo problema è di tipo economico in quanto il costo di produzione degli impianti, sommato al costo dato dalle procedure chirurgiche per l'oftalmoplastica, può risultare inaffrontabile per le tasche di molti cittadini.

3.3 Protesi Oculari

Il 'bottone' collocato nella porzione più superficiale dell'occhio prende il nome di protesi oculare, che corrisponde alla parte del bulbo oculare artificiale esposta al mondo esterno. La protesi oculare, infatti, viene posizionata anteriormente all'impianto orbitale (con o senza la presenza di un peg come visto in precedenza) e siede posteriormente alle palpebre. Essa, oltre alla classica funzione estetica, assume una rilevante importanza poiché fa da protezione per la cavità oculare e per l'impianto orbitale. Solitamente, questo dispositivo viene prodotto ed inserito ad operazione eseguita e, nello specifico, quando l'infiammazione dovuta dall'intervento chirurgico si è calmata (solitamente il tempo di riassetto dell'infiammazione è di 6-12 settimane). Nel periodo che intercorre dall'intervento al posizionamento della protesi oculare definitiva viene applicato un dispositivo temporaneo costruito con materiale acrilico, solitamente prodotto in PMMA ('polimetilmetacrilato'), che viene indossato per mantenere intatta la struttura primaria dell'occhio e per prevenire infezioni della cavità provocate dall'ambiente esterno ^{[25][26]}. In questa protesi temporanea sono presenti due fori che permettono il drenaggio di liquidi di scarico (prodotti dal corpo umano in conseguenza ad interventi chirurgici come sangue e sieri) e per facilitare l'applicazione di farmaci (ad esempio delle gocce terapeutiche) ^[26]. In questo caso la protesi temporanea non permette una personalizzazione del dispositivo; infatti, le protesi sono di grandezze predefinite, le quali sono spesso di grandezze diverse da quella ottimale. Oltre ad una mancata dimensione

esatta del dispositivo, anche la parte estetica non è delle migliori: queste protesi vengono prodotte con materiali più economici (molto usata la resina acrilica di colorazione rosa molto simile al colore della pelle caucasica). Il paziente può, tuttavia, preferire una protesi oculare personalizzata la quale richiede tempistiche più lunghe. Uno studio pubblicato da Patil et al. [26] ha permesso di capire che la maggioranza dei pazienti preferisce indossare protesi personalizzate alle protesi 'commerciali', anche se il materiale ed il pezzo complessivo è più costoso; inoltre, l'autore afferma che la presenza di una protesi personalizzata installata con tempistiche precoci (prima delle 6 settimane post-intervento) sembra essere molto importante per una riabilitazione emotiva per i pazienti che hanno subito interventi di questo genere.

Quando al paziente viene posizionata una protesi oculare temporanea, passate le 6-12 settimane, quest'ultima viene rimossa e sostituita con quella considerata 'protesi oculare definitiva', che accompagnerà il soggetto per un lungo periodo della vita.

Il professionista (in quest'ambito è il progettista) è il diretto responsabile per la fabbricazione del dispositivo nel suo complesso, dal modellamento del dispositivo alla pittura e colorazione della protesi stessa. A questa responsabilità si affianca quella del medico, il quale deve garantire un intervento sicuro andando a ridurre le possibili complicanze. Oltre a prendersi carico dell'intervento, il medico avrà il compito fondamentale di istruire il paziente per quanto riguarda la cura del dispositivo e per l'applicazione dello stesso, garantendogli un supporto a lungo termine.

Prima della Seconda Guerra Mondiale, la maggior parte di queste protesi venivano prodotte in vetro (chiamati a livello popolare 'occhi di vetro' e in larga parte prodotte in Germania); tuttavia, per i dispositivi moderni, questo materiale non è più preso in considerazione per la produzione a causa della sua fragilità, sommato al fatto che il vetro può andare incontro ad implosioni con sbalzi di temperatura, provocando la rottura del dispositivo con annesse problematiche al paziente come lesioni e lacerazioni. Solo dopo alcuni anni, negli USA incominciò una nuova produzione di protesi oculari in resina acrilica. È interessante notare come la nascita di protesi oculari prodotte con resine acriliche come il PMMA rispecchia i progressi ottenuti nella scelta di materiali per gli impianti orbitali (a metà degli anni 40' furono proposti al pubblico i primi impianti orbitali quasi-integrati prodotti in PMMA). Al giorno d'oggi, infatti, il mercato è governato da una quasi totale presenza di protesi in PMMA. Il polimetilmetacrilato è un materiale più duraturo del vetro e possiede un'aspettativa di vita più lunga grazie alla miglior biocompatibilità (tuttavia il vetro viene ancora utilizzato, però limitato esclusivamente a specifici casi) [27]. Quando si parla di protesi definitive, il mercato offre due tipologie di prodotti: quelli pronti all'uso e quelli personalizzati. I primi sono quelli che

vengono prodotti dalle aziende nel settore e provvedono ad esaurire la richiesta di pazienti che possiedono limitate risorse economiche e tempistiche ridotte: sono protesi già realizzate e presenti nel mercato, prodotte con materiali acrilici (presenti quotidianamente in uffici dentistici), con limitata disponibilità di dimensioni e poche colorazioni disponibili dell'iride (non richiedono la presenza di artisti per la realizzazione della pittura dell'iride o della sclera). Il paziente che indossa questa tipologia di protesi, a causa della non perfetta dimensione, è spesso soggetto a infezioni, malattie o presenza di liquidi di scarto internamente alla protesi oculare: l'errata dimensione provoca molto spesso la creazione di bolle d'aria interne che favoriscono la crescita batterica; seconda problematica è legata al fatto che a causa del movimento innaturale della protesi, essa può provocare danni con conseguente rilascio di liquidi stagnanti all'interno dell'occhio che, a lungo andare, possono essere causa della chiusura delle palpebre. Anche il fattore estetico si è riscontrato essere una delle cause di mancato acquisto: infatti queste protesi, a causa della limitata colorazione, spesso non rispecchiano la vera natura dell'occhio sano del paziente, il che può provocare danni morali al soggetto, sia a livello personale che a livello sociale.

Il secondo prodotto offerto dal mercato è il dispositivo 'custom-made'. Questa protesi viene personalizzata in base a richieste e necessità del paziente, costruita e sagomata in modo da riempire perfettamente il tessuto e la cavità orbitale, con la cura al minimo dettaglio, così da evitare possibili spazi vuoti nell'occhio una volta posizionato ed 'bloccandolo' nella sua posizione naturale senza che possa muoversi troppo (ovvero senza la possibilità che possa ricadere internamente nell'orbita). Le preferite e le più comuni sono quelle costruite in PMMA. La creazione del dispositivo parte dalla creazione di uno stampo dell'occhio dell'individuo: questo stampo viene prodotto grazie all'utilizzo di un materiale 'a presa rapida' come l'alginato dentale; una volta solidificato lo stampo, viene rimosso e viene ricavato un secondo stampo in 'gessato di Parigi'. A partire da quest'ultimo, si prosegue con la realizzazione della protesi finale tramite la fusione del PMMA. Successivamente, viene realizzato un pulsante che contiene il disegno colorato dell'iride e le caratteristiche sclerali (ad esempio le vene), il quale verrà posizionato, a protesi finita, nella parte anteriore della stessa. Nella figura sottostante è raffigurata la preparazione della protesi; inoltre, nella figura d si nota come la protesi viene rivestita superficialmente da un sottile foglio di plastica trasparente ed inerte.

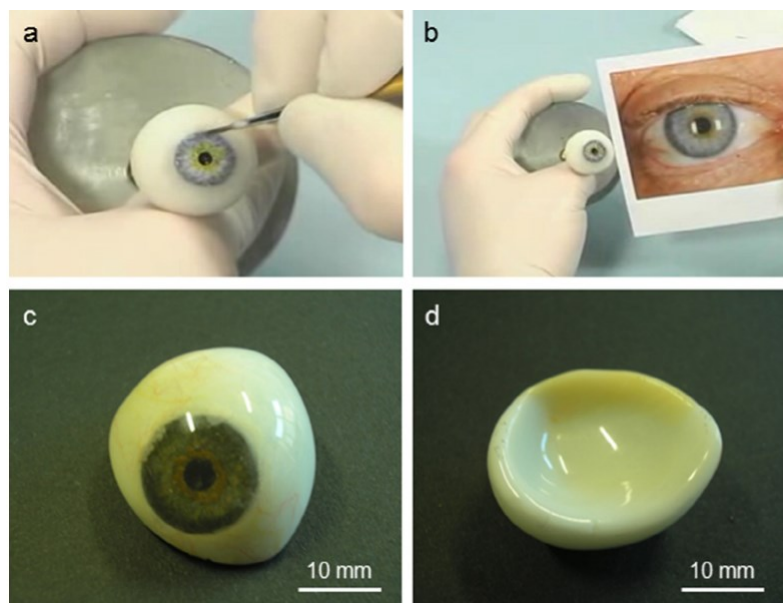


Figura 15 – tipiche protesi oculari in PMMA: (a)pittura del bottone dell'iride a mano; (b)confronto con una foto dell'occhio sano per verificare che sia il più sano possibile; (c)immagine frontale della protesi; (d)superficie posteriore convessa

Durante la creazione della protesi, il medico-progettista ha bisogno di una contro-prova per capire se il lavoro prodotto è funzionale ed ottimale: al paziente viene chiesto di testare la protesi durante la procedura di creazione così da poter regolare e personalizzare la posizione, l'angolatura e l'estetica della protesi. Questa procedura viene eseguita a livello del bottone raffigurante l'iride, rispettando la simmetria dello stesso nell'apertura delle palpebre e il suo allineamento (il piano) confrontandolo con l'occhio sano.

Nel corso degli anni, un secondo materiale è entrato a far parte di una gran parte di prodotti sul mercato: si tratta del silicone, materiale considerato migliore al PMMA in quanto quest'ultimo era considerato responsabile di diverse reazioni dannose in vari pazienti e, inoltre, il catalizzatore utilizzato per la produzione del polimetilmetacrilato è tossico. Tuttavia, la Società degli Oculisti USA ritiene ancora oggi che la qualità del silicone usato per la produzione di protesi nel mercato mondiale sia pessima rispetto alla qualità di quelle prodotte in PMMA, il che conferma il fatto che il polimetilmetacrilato resta il materiale più utilizzato per la produzione di questi dispositivi medici.

Oltre alla creazione della protesi, il chirurgo ha il compito di istruire il paziente riguardo il giusto utilizzo della protesi: è fortemente consigliato indossare la protesi durante la fase notturna in quanto è la fascia giornaliera quando si ha maggiore crescita orbitale, onde evitare un possibile ripiegamento interno delle ciglia con conseguente irritazione del film congiuntivale; d'altra parte, se vi è il progredire di un'infezione congiuntivale, è consigliabile non indossare la protesi oculare durante la notte. Oltre alle modalità di utilizzo, al paziente vengono

fornite anche le informazioni necessarie per la pulizia della protesi: essa può essere eseguita a mano con un semplice tensioattivo liquido, senza la presenza di uno specialista. Una volta eseguita la pulizia, la protesi va lasciata asciugare all'aria poiché l'azione di fogli di carta per rimuovere le gocce d'acqua potrebbero rovinarne la superficie o permettere una contaminazione batterica. Quest'ultima, se si sviluppa nella superficie posteriore della protesi (la zona che è collegata con l'interno della cavità, con la congiuntiva e con l'impianto orbitale) può provocare seri danni in quanto potrebbe risultare difficile da diagnosticare in anticipo, causando problemi alla congiuntiva, all'impianto orbitale e ai tessuti preesistenti nell'occhio.

3.4 OBIETTIVI FUTURI

La scienza e la tecnologia sono in continua evoluzione: l'obiettivo fondamentale nello sviluppo delle protesi oculari è quello di riuscire a colmare nel miglior modo possibile un deficit visivo del paziente, producendo prodotti che riescono ad assomigliare il più possibile alla realtà e alla particolare anatomia del soggetto. Oltre all'interesse estetico e funzionale, il progettista dell'eventuale protesi oculare deve prendersi in carico di creare una protesi che possa dare la maggior sicurezza possibile al paziente e al medico-chirurgo: il paziente deve riuscire a riprendere le attività quotidiane nel migliore dei modi e il prima possibile, cercando di ridurre al minimo le possibili complicanze post-operatorie; al medico, invece, deve essere permesso di poter operare al massimo della propria conoscenza e in sicurezza, ovvero riducendo il più possibile l'eventuale presenza di possibili errori.

Le ricerche stanno evolvendo in due direzioni principali: un'identificazione sempre più nitida e pulita dell'occhio a livello grafico e una biocompatibilità sempre migliore con i tessuti del soggetto. L'importanza grafica nelle tecniche di immagine è molto importante per il monitoraggio periodico post-operatorio: la scansione TC ('tomografia computerizzata') è una tecnica che è stata ampiamente utilizzata, però ha lo svantaggio di richiedere un'alta dose di radiazioni ad ogni esame ^{[28][29]}. Recenti studi hanno dimostrato che le tecniche di imaging più evolute associate ai sistemi CAD/CAM per la prototipazione implantare potrebbero rivelare un grande potenziale per la realizzazione di impianti sempre più precisi e personalizzati, in grado di soddisfare con successo le necessità del paziente, riproducendone il più fedelmente possibile le caratteristiche anatomiche.

Nel caso della biocompatibilità, invece, le ricerche si stanno muovendo nel cercare un materiale biocompatibile che riesca a 'mimetizzarsi' al meglio con i tessuti dell'uomo senza provocare eventuali reazioni allergiche, il tutto mantenendo un peso ed una forma che più si avvicina alla

vera natura della parte sostituita. Ci sono due recenti scoperte che potrebbero portare ad un miglioramento protesico: la prima scoperta riguarda l'utilizzo di impianti orbitali bioattivi a base di vetro. Dal momento che l'utilizzo di materiali che promuovono e facilitano la vascolarizzazione intra-tessutale riduce la possibilità di infezione e di colonizzazione batterica nella superficie protesica, studi hanno dimostrato che la presenza di impianti bioattivi di vetro, grazie al trattamento per rendere la superficie del materiale stesso un valido mezzo di crescita vascolare, esibiscono un potenziale pro-angiogenico a basse concentrazioni (che promuove la secrezione di fattori di crescita angiogenici nei fibroblasti e la crescita di cellule e tubuli endoteliali) e un significativo potenziale osteogenico ad alte concentrazioni [30]. Inoltre, la superficie reattiva di questo materiale non comporta effetti tossici a livello osseo [31] e riesce a creare legami anche con i tessuti molli che circondano la protesi stessa [32].

Un'ulteriore opportunità per migliorare le performance biologiche del vetro bioattivo riguarda la loro funzione superficiale: ad esempio, i vetri a base di silice espongono facilmente gruppi idrossilici reattivi sulla superficie grazie al trattamento dell'acqua, che permettono l'innesto di biomolecole/farmaci per suscitare risposte terapeutiche specifiche.

Oltre ai vantaggi biologici, i BG ('Bioactive glass') sono molto versatili e possono essere sintetizzati in polveri di varie dimensioni e forme, dai granuli agli scaffolds 3-D porosi (figura a).

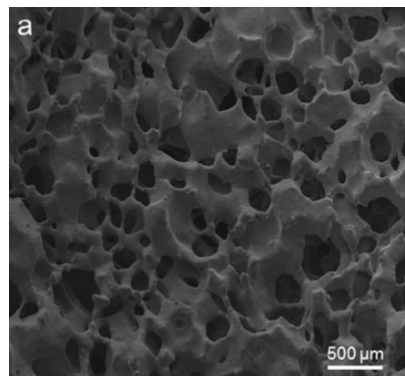


Figura 16 – microscopia SEM di una struttura porosa della protesi di vetro a base di SiO₂ bioattiva fabbricata con il metodo di replicazione chiamato 'sponge replication method', la struttura è simile a quella dell'impianto bioceramico

La seconda ricerca che merita di essere menzionata riguarda gli impianti orbitali assorbibili: tutti i dispositivi sviluppati nel corso degli anni sono stati progettati per essere permanenti, ovvero che accompagnano il paziente per tutto (o gran parte) il percorso della sua vita. Un interessante approccio, consigliato da Durette nel 1990 [33], prevede che l'impianto orbitale possieda un solco che si estende dalla superficie anteriore verso l'interno per ricevere un piolo

prima dell'impianto; il piolo dovrebbe essere fatto di materiale non poroso, in modo che il tessuto circostante lo incapsula senza uno stretto contatto. Davanti all'impianto deve essere posizionato un cappuccio di biomateriale riassorbibile in modo da creare un "cuscino" tra l'impianto orbitale e la protesi oculare sovrastante, che sarebbe poi stato agganciato all'impianto tramite il piolo senza bisogno di un secondo procedura di foratura per il posizionamento dei pioli. Durette, inoltre, ha specificato che l'impianto dovrebbe essere preferibilmente realizzato con un materiale biodegradabile avente una matrice con vuoti casuali per migliorare la crescita interna dei tessuti. Tuttavia, l'utilizzo di impianti composti da materiali completamente biodegradabili può creare problemi per quanto riguarda la cinetica della sostituzione del volume dell'alveolo da parte del tessuto durante il processo di degradazione e per la motilità della protesi oculare in assenza di un impianto che possa trasferirvi il movimento.

CONCLUSIONE

Negli ultimi anni, i recenti sviluppi in ambito tecnologico e in campo biomedico permettono di affrontare gravi problematiche visive alle quali la popolazione è soggetta. I cosiddetti vizi refrattivi sono all'ordine del giorno ed è ormai constatato che l'utilizzo di specifiche lenti è il modo migliore per sanare la situazione. Quando, invece, c'è la necessità affrontare problematiche legate a tumori o traumi che vanno a limitare o eliminare totalmente l'abilità visiva, la tecnologia moderna permette di trovare rimedi e soluzioni permanenti che, nella maggior parte dei casi, riescono ad annullare il progredire del deficit. Per il momento una soluzione spesso utilizzata è quella di sostituzione del bulbo oculare, andando a posizionare un supporto orbitale che permetta un proseguo nello sviluppo dei tessuti nella cavità senza perdita della funzione muscolare. Benché la funzione di supporto fisico e di ripristino estetico siano due tra le principali necessità da ristabilire in fase post-operatoria, queste tecniche di sostituzione non riescono a garantire al soggetto una ripresa progressiva della visione. L'oftalmologia è una scienza in sviluppo e la possibilità di riuscire a trasformare i segnali luminosi in segnali elettrici riconosciuti dai neuroni è da sempre al centro della ricerca. Riuscendo in questo complesso obiettivo, si può iniziare a 'lavorare' nella ripresa della vista in caso di mancanza.

In parallelo a quanto descritto sopra, le recenti scoperte focalizzano le proprie ricerche nei biomateriali in modo che possano essere accettati dall'organismo e che permettano il mantenimento di determinate funzioni basali dell'occhio.

La vista è un bene fondamentale, che deve essere conservato e garantito a tutti gli individui. Tuttavia, al giorno d'oggi, l'attenzione va rivolta alla cura della persona nella sua globalità e non più a quella del singolo organo, considerando i bisogni emotivi e psicosociali dei soggetti.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Bucci M.G., “Oftalmologia”, Roma,SEU,1993;9;137.
- [2] Sergio Villani; “Optometria e oftalmometrologia”, primo volume, University of Latvia school of optometry;1994;13;220-229.
- [3] Rossetti A., Gheller P., “Manuale di optometria e contattologia”, Bologna, Zanichelli, 2003, 2°; 3; 44-48,70,155-157.
- [4] <https://it.wikipedia.org/wiki/Cristallino>
- [5] Hugh Davson, Lens Development, “Growth and Regeneration: The Eye; Volume 1B: Vegetative Physiology and Biochemistry deals with the vegetative physiology and biochemistry of the eye”; 3rd Edition; 2012; 3;2.
- [6] Bucci M.G., “Oftalmologia”, Roma, SEU, 1993;16;380.
- [7] Lloyd WA, Faragher RGA, Denyer SP; “Ocular biomaterials and implants; Biomaterials”; Editor-in-Chief; Professor Kam Leong, PhD; 2001; Volume 22; 8; 769-785.
- [8] Bucci M.G., “Oftalmologia”, Roma, SEU, 1993; 14; 343, 298-300.
- [9] Slatter, D.H., Maggs, D.J.Miller, P.E. & Ofri; “Slatter’s fundamentals of veterinary ophthalmology”. St. Louis: Saunders; 2007.
- [10] Dyce, K.M., Sack,W.O., Wensing,C.J.G.,&Cozzi,B; “Anatomia veterinaria; prima parte di anatomia sistemica”; Editore Antonio Delfino, Roma; 4th Edition; 2013.
- [11] Anna Gentile, Maria Giovanna Scafati; “Basic English for opticians”; Editore Franco Lucisano; Milano, Prima Edizione 1999;5;14.
- [12] Rossetti A., Battistin R., Cappa S., Cavalli V., Comuzzi D., Gheller P., Madesani A., Migliori G., Parenti L., Peterle A., Pontus S., Possenti M., Reverdy G., Safilo, Sala F., Serrettiello D., Tabacchi M., Zeri F., “Lenti e occhiali-Un Manuale di Ottica Oftalmica”, Palermo, Medical Books, 2003; 5; 503-508.
- [13] Giampaolo Lucarini, “Oftalmologia, argomenti di diottrica oculare”; 2013; 3; 56-57.
- [14] L. Lupelli, “Optometria A-Z dizionario di scienze, tecnica e clinica della visione”, 2014, Medical Books.
- [15] F. Baino, S. Perero, S. Ferraris, M. Miola, C. Balagna, E. Verné, C. Vitale-brovarone, A. Coggiola, D. Dolcino, M. Ferraris, “Acta Biomaterialia”, Biomaterials for orbital implants and ocular protheses: Overview and future prospects, 2014, 1064-1087.
- [16] Deacon BS., “Orbital implants and ocular protheses: a comprehensive review,” J Ophthal Med Technol. <https://www.jomtonline.com/jomt/articles/volumes/4/2/orbital.pdf>.

- [17] Huda Abdullah Al-Farsi, Buthaina Issa Sabt and Abdullah Said Al-Mujaini, Omal J, “Orbital implant exposure following enucleation and evisceration”, *Ophthalmol*.2017 May-Aug;10(2):87-90, doi:10.4103/ojo.OJO 156 2016.
- [18] Mules PH. ,”Evisceration of the globe, with artificial vitreus”. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1885;5;200-6.
- [19] Sami D, Young S, Petersen R., “Perspective on orbital enucleation implant”. *Surv Ophthalmol* 2007;52:244-65.
- [20] Choyce DP. “Orbital implants: review of results obtained at the Moorfields branch of the Moorfields”, Westminster, and Central Eye Hospital. *Lond Br J Ophthalmol* 1952;36;123-30.
- [21] Perry AC., “Advances in enucleation”; *Ophthalmol Clin North Am* ;1991;4:173-82)
- [22] Rubin PAD. “Enucleation, evisceration and extenteration”. 1988;4:39-48.
- [23] Rubin PAD, Popham JK, Bilyk JR, Shore JW. “Comparison of brovascular ingrowth into hydroxyapatite and porous polyethy- lene orbital implants”. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 1994; 10:96-110.
- [24] Bilyk JR, Rubin PAD, Shore JW. “Correction of enophthalmos with porous polyethylene implants”. *Int Ophthalmol Clin* 1992;32:151-6.
- [25] Nunnery WR, Ng JD, Hetzler KJ. “Enucleation and evisceration”, Philadelphia, PA: Elsevier; 2003. p. 485–507.
- [26] Patel BC, Sapp NA, Collin JR. “Cosmetic conformers”. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997;28:171–3.
- [27] Patil SB, Meshramkar R, Naveen BH, Patil NP. “Ocular prosthesis: a brief review and fabrication of an ocular prosthesis for a geriatric patient”. *Gerodontology* 2008;25:57–62.
- [28] Rubin PA, Popham JK, Bilyk JR, Shore JW. “Comparison of fibrovascular ingrowth into hydroxyapatite and porous polyethylene orbital implants”. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1994;10:96–103.
- [29] Karesh JW, Dresner SC, Dutton JJ. “High-density porous polyethylene (Medpor) as a successful anophthalmic socket implant”. *Ophthalmology* 1994;101:1688–96
- [30] Leu A, Leach JK. “Proangiogenic potential of a collagen/bioactive glass substrate”. *Pharm Res* 2008;25:1222–9
- [31] Wilson J, Pigott GH, Schoen FJ, Hench LL. “Toxicology and biocompatibility of bioglasses”. *J Biomed Mater Res* 1981;15:805–17.
- [32] Rahaman MN, Day DE, Bal BS, Fu Q, Jung SB, Bonewald LF, et al. “Bioactive glass in tissue engineering”. *Acta Biomater* 2011;7:2355–73.
- [33] Durette JF. “Orbital implant”, US Patent No. 5713955; 1998.