

Università degli studi di Padova

Dipartimento di Fisica e Astronomia “Galileo Galilei”

Corso di Laurea in Ottica e Optometria

TESI DI LAUREA

*Compensazione ottica della miopia e controllo della
progressione: l'ipotesi della non-correzione*

Relatore: Prof. Anto Rossetti

Correlatore: Prof. Luigi Beghi

Laureanda: Marra Annachiara

Matricola: 1117684

A.A. 2017-2018

*A mio fratello,
la mia anima gemella.*

Indice

Abstract	1
CAPITOLO 1: La definizione di miopia	3
1.1 Definizione	3
1.2 Il processo di emmetropizzazione	5
CAPITOLO 2: Epidemiologia: prevalenza ed incidenza	8
2.1 La prevalenza	8
2.1.1 Distribuzione geografica	8
2.1.2 Distribuzione in base all'età	10
2.2 Incidenza e progressione	11
CAPITOLO 3: Eziologia	13
3.1 Genetica	13
3.2 Fattori ambientali	14
3.2.1 Attività all'aperto e illuminazione	14
3.2.2 Lavoro prossimale	17
3.2.3 Livello di istruzione	18
CAPITOLO 4: Strategie ottiche di controllo della progressione	20
4.1 Modello del defocus periferico	20
4.2 Strategie di controllo della progressione: pro e contro	23
4.2.1 Lenti morbide multifocali	24
4.2.2 Ortocheratologia	27
4.2.3 Lenti oftalmiche	30
CAPITOLO 5: Una nuova strategia di controllo: la non correzione	33
5.1 Un modello per l'emmetropizzazione	33
5.2 Emmetropizzazione come modello di feedback	36
CAPITOLO 6: La realtà del miope iniziale	42
Conclusioni	48
Appendice 1	50
Appendice 2	51
Appendice 3	55
Bibliografia	60

Abstract

La miopia è una delle principali cause di disabilità visive in tutto il mondo e la sua progressione è in rapido aumento. Sono stati segnalati vari fattori ambientali, legati allo stato socioeconomico e allo stile di vita, e considerati responsabili dell'aumento della prevalenza nell'ultimo mezzo secolo. Negli ultimi decenni sono anche emerse prove crescenti riguardo ai possibili meccanismi biologici che determinano l'errore refrattivo, dando ulteriore evidenza alla teoria che la miopia sia il risultato di una complicata interazione tra predisposizione genetica ed esposizioni ambientali (Foster P.J.,2014). Anche se l'esatta eziologia del difetto miopico rimane elusiva, le tecniche di controllo della progressione risultano sempre più urgenti. La teoria invocata per molte strategie di controllo è quella del defocus periferico. Le teorie di E.L. Smith hanno evidenziato che l'ipermetropia periferica rappresenta un fattore di rischio importante per l'insorgenza e la progressione del difetto miopico. Tuttavia, questo modello è stato contestato da M. Campbell, E. Irving, le quali hanno riferito che la miopia e la sua progressione non possono essere interamente spiegate dalle condizioni di defocalizzazione periferica (Smith E.L., 2013) essendoci evidenze per molti altri fattori (Lag accomodativo, influenza di lenti, stato della foria prossimale ecc.).

In seguito alla descrizione dei pro e dei contro delle strategie di controllo della progressione maggiormente utilizzate, questo elaborato propone una nuova ipotesi di lavoro, basata sugli studi di Antonio Medina. Egli, dopo aver dimostrato matematicamente che il processo che regola la rifrazione oculare è un processo di feedback a loop chiuso, ha evidenziato che l'andamento esponenziale dell'errore refrattivo non corretto diventa lineare quando vengono utilizzate lenti correttive. Secondo tale teoria, le lenti pongono il sistema di feedback in una condizione di loop aperto ed esacerbano la miopia non corretta. Detto ciò, un'ipotetica strategia di lavoro potrebbe essere quella di ritardare la compensazione della miopia (Sun Y.Y., 2017) fino a quando l'acuità visiva non risulti significativamente compromessa. In questo modo potremmo ritardare la progressione lineare del difetto e ottenere, alla stabilizzazione, un valore di miopia finale inferiore, oppure potremmo affrontare preventivamente una compensazione parziale dell'ipermetropia, presente inizialmente in molti bambini (Medina A., 2018), per tutelare il feedback di

emmetropizzazione. Data la rete di fattori e lo stato delle conoscenze, è evidente che ogni scelta riguardo la compensazione della miopia non può essere generalizzata ma deve essere individualizzata.

CAPITOLO 1

La definizione di miopia

1.1 Definizione

Con il termine miopia si fa riferimento a una condizione in cui il piano focale dell'immagine costruita dal sistema ottico oculare si trova prima del piano anatomico della retina. Può essere anche descritta come la condizione refrattiva in cui i raggi di luce paralleli provenienti da un oggetto posto all'infinito ottico, quando l'accomodazione è rilassata, vengono focalizzati in un punto anteriore alla retina (Rossetti A., 2003). Il termine miopia, coniato da Galeno nel 131-201 d.C., deriva dal greco *mýops*, composto da *mýo* 'chiudersi' e *ops* 'occhio', e fa riferimento all'espedito comunemente utilizzato per simulare l'utilizzo del foro stenopeico, così da migliorare la nitidezza dell'immagine, la profondità di campo e aumentare il range visivo (Goss D.A., 1997). A differenza dell'occhio emmetrope (Fig.1), nell'occhio miope, i raggi provenienti da un oggetto posto a grande distanza, generano sul piano retinico un'immagine sfuocata. (Fig.2)

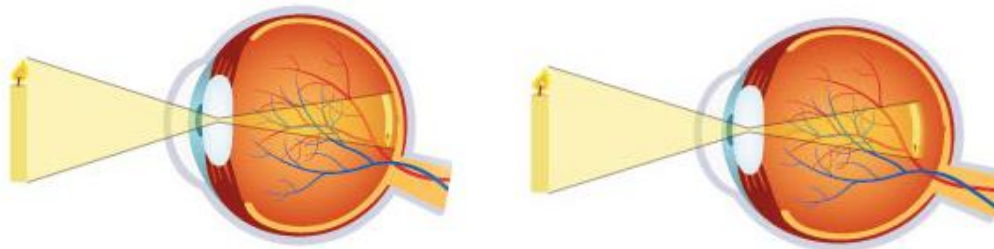


Fig.1 (a sinistra) L'immagine mostra un occhio "a fuoco" nella una condizione di emmetropia.

Fig.2 (a destra) L'immagine mostra un occhio 'fuori fuoco' perché la luce viene messa a fuoco in un piano anteriore alla retina.

Sono stati evidenziati diversi criteri di classificazione per la miopia tra cui: la causa refrattiva, l'entità, l'età di insorgenza e l'entità clinica. Tenendo conto della causa refrattiva, la miopia può essere suddivisa in:

- Assiale: la più comune, dovuta ad un'eccessiva lunghezza assiale del bulbo oculare;

- Refrattiva: causata da un aumento del potere dell'occhio in presenza di una lunghezza assiale normale. A seconda di ciò che causa l'aumento del potere è suddivisa in:
 - Da curvatura: eccessiva curvatura della cornea e del cristallino;
 - Da indice: aumento dell'indice di rifrazione del nucleo del cristallino;
 - Posizionale: cristallino spostato verso la cornea;
 - Accomodativa;
 - Lenticolare: indotta dal cristallino, non accomodativa.

In relazione all'entità, secondo Donders, si distinguono tre forme: Lieve: da -0.50D a -2.50D; Moderata: da -3.00D a -6.00D; Elevata: $\geq 6.00D$; mentre sulla base dell'insorgenza, Grosvenor ha suddiviso la miopia in: precoce se ha inizio durante l'infanzia o prima dei 16 anni e in tardiva se si presenta nell'età adulta o dopo i 16 anni. Si parla di miopia congenita quando è presente alla nascita o nella prima infanzia ed è una forma molto rara. Per quanto riguarda invece l'entità clinica, si distinguono:

- Miopia semplice: dovuta a un mancato equilibrio tra potere refrattivo della cornea e lunghezza assiale. È la forma più comune;
- Miopia notturna: si manifesta solitamente in condizioni di bassa illuminazione; può essere frutto di diverse condizioni ad esempio lo spostamento anteriore del cristallino durante la midriasi con conseguente riduzione della camera anteriore, oppure può essere indotta dalla midriasi da oscurità, per cui i raggi più periferici subiscono una maggiore deviazione e cadono davanti al piano retinico;
- Pseudomiopia: è il risultato di un incremento del tono accomodativo causato da una ipertonicità del muscolo ciliare, in seguito a una prolungata attività a distanza prossimale, che permane anche nella visione a distanza. Il sintomo iniziale è la difficoltà del soggetto di mantenere la focalizzazione quando si modifica la distanza di osservazione;
- Miopia degenerativa: data la presenza di alterazioni corio-retino-sclerali, vitreali e del nervo ottico, causate dalle forze biomeccaniche legate

all'allungamento assiale dell'occhio, a differenza delle altre ametropie, è da considerarsi una vera malattia;

- Miopia indotta: detta anche acquisita perché secondaria all'utilizzo di alcuni farmaci, a sclerosi nucleare del cristallino o ad altre condizioni anomale. È spesso temporanea e reversibile.

Vediamo un riassunto di quelli già citati e di altri criteri di classificazione nella tabella 1.

<u>CRITERIO</u>	<u>TIPO DI MIOPIA</u>
Causa refrattiva	<ul style="list-style-type: none"> • Assiale • Refrattiva
Entità	<ul style="list-style-type: none"> • Lieve • Moderata • Elevata
Età di insorgenza	<ul style="list-style-type: none"> • Congenita • Precoce • Tardiva
Decorso	<ul style="list-style-type: none"> • Stabilizzata • Progressiva
Entità clinica	<ul style="list-style-type: none"> • Semplice • Notturna • Pseudomiopia • Degenerativa • Indotta
Effetti secondari sulla salute	<ul style="list-style-type: none"> • Fisiologica • Patologica

Tabella 1. Classificazione della miopia in base a differenti criteri

1.2 Il processo di Emmetropizzazione

È molto importante riconoscere che la rifrazione oculare non è un tratto semplice come il colore dell'iride, ma la conseguenza della vasta gamma di processi che influenzano la crescita degli occhi dalla gestazione, passando per l'infanzia e l'adolescenza, fino all'età adulta. Il bulbo oculare cresce naturalmente come qualsiasi altra parte del corpo, soprattutto nella fase postnatale, in cui sembra che il tasso di accrescimento sia il più rapido di tutta la vita (Siegwart J.T.,2011). Nel 1913 Steiger suggerì che le ametropie fossero deviazioni casuali e che gli errori di rifrazione mostrassero una distribuzione normale attorno a un valore medio

(Medina A,1987). Tuttavia, la proporzione di emmetropi nella popolazione adulta è molto maggiore di quanto ci si aspetterebbe da una distribuzione normale (diventa leptokurtica) e questo può essere spiegato tramite un meccanismo in grado di regolare le componenti ottiche (dimensione della cornea, del cristallino e lunghezza assiale ecc.) per ottenere la migliore acuità visiva (Fig.3).

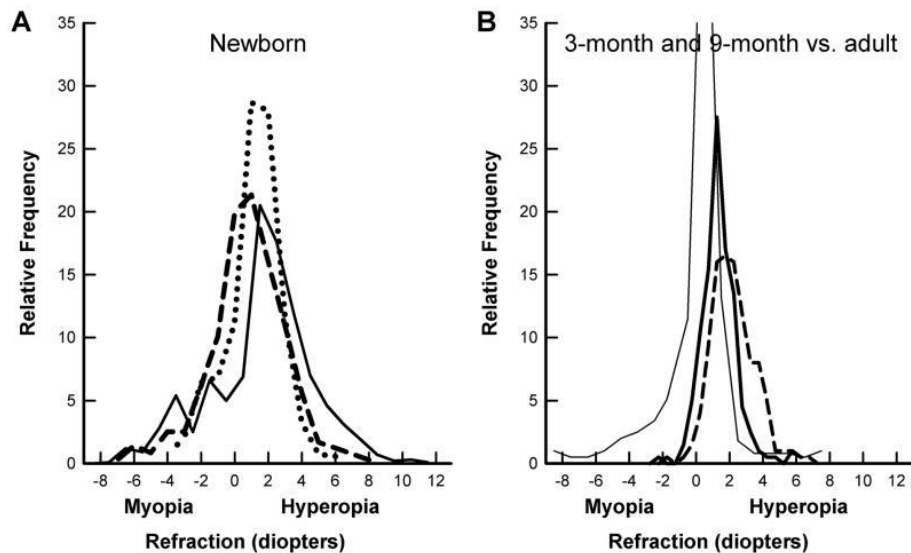


Fig.3A Differenze nella distribuzione delle ametropie alla nascita (A), a 3 mesi e a 9 mesi rispetto ad distribuzione in adulti (B). Fig.A diversi studi condotti da Cook e Glasscock (linea tratteggiata), Goldschmidt (linea continua) e Zonis e Miller (linea tratteggiata scura). Fig. B Distribuzione degli errori rifrattivi a 3 mesi (linea tratteggiata), a 9 mesi (linea continua scura) e nell'adulto (linea continua sottile). Alla nascita la distribuzione è ampia, ma si restringe sempre di più con il passare dei mesi, fino a diventare leptokurtica nell'adulto, momento in cui la miopia risulta più diffusa.

Pare che tale processo, detto 'meccanismo di emmetropizzazione', sia in grado di regolare i mezzi oculari e la messa a fuoco in modo tale che il piano focale raggiunga i fotorecettori, garantendo la formazione di un'immagine nitida. Questo meccanismo, che guida la crescita oculare fin dalla prima infanzia, utilizza segnali visivi come input principale, come dimostrato da molti esperimenti condotti su animali. Antepoendo davanti agli occhi di pulcini e scimmie delle lenti di potere negativo, i ricercatori hanno spostato il piano focale dietro la retina, creando un defocus ipermetropico. Visto che lo scopo del processo di emmetropizzazione è quello di minimizzare lo sfuocamento, la retina risponde ad esso sia producendo un

aumento del tasso di allungamento assiale dell'occhio, grazie all'alterazione biochimica e alle proprietà biomeccaniche del guscio sclerale del polo posteriore, sia con il diradamento della coroide. Questo processo sposta la retina lontano dalla cornea e verso il piano focale, riducendo l'ipermetropia. Viceversa, utilizzando lenti positive il piano focale viene spostato in avanti rispetto alla retina e l'occhio compensa questa miopia espandendo la coroide e rallentando l'allungamento assiale. Questi risultati mettono in evidenza che il processo di emmetropizzazione viene regolato dallo stato rifrattivo dell'occhio.

Il lungimirante modello di Van Alphen (1961), che ha postulato condizioni successivamente dimostrate sperimentalmente, ipotizza l'esistenza di tre fattori che controllano lo stato refrattivo. Alphen sostiene che la tensione del muscolo ciliare, trasmettendosi alla coroide, spinga quest'ultima in avanti. Durante il rilassamento invece, la coroide esercita pressione sulla sclera causandone lo stiramento nei soggetti giovani. Il tono ciliare gioca un ruolo fondamentale in quanto l'occhio giovane si espande sino a che la sua dimensione corrisponde al potere refrattivo. Questo può dimostrare che lo sviluppo oculare non è determinato esclusivamente dalla genetica, ma è gestito dalla visione stessa. Poiché il controllo del tono ciliare, ossia l'accomodazione, è dovuto al sistema vegetativo, le influenze su di esso e quindi sull'ametropia sono le più varie (Rossetti A., 2003).

La possibilità che il controllo della refrazione oculare possa essere gestito dal meccanismo di emmetropizzazione ci suggerisce che è attivo un meccanismo di feedback, in grado di rilevare l'errore refrattivo e di conseguenza correggerlo. Tale ipotesi è stata avvalorata da diversi studi nei quali si evidenzia che la presenza di un'immagine retinica oscurata da diffusori o mediante sutura palpebrale, induce miopia secondaria ad allungamento della camera vitrea. Studi di questo tipo sono stati condotti sulle scimmie (Wiesel T.N. 1977), sui toporagni (Sherman S.M., 1977) e sui gatti (Sherman S.M., 1970) e la coerenza dei risultati ha dimostrato che la 'form-deprivation' ha interrotto il meccanismo di feedback dell'emmetropizzazione, generando miopia in tutte le specie.

CAPITOLO 2

Epidemiologia: prevalenza ed incidenza

2.1 La prevalenza

La miopia è una delle principali cause di perdita della vista in tutto il mondo e la sua diffusione è in aumento. Nel 2015, da alcune statistiche è emerso che la miopia interessa circa un terzo della popolazione mondiale, approssimativamente 2.5 miliardi di persone. Da uno studio condotto nel 2016 da Brien A. Holden et al., dopo aver elaborato i dati di 145 studi per un totale di 2.1 milioni di partecipanti, è emerso che nel 2000, circa il 22.9% della popolazione mondiale era miope (1406 milioni di persone), mentre il 2.7% (163 milioni di persone) aveva alta miopia. Gli studiosi hanno sottolineato un significativo incremento di prevalenza globale nei decenni e hanno stimato che le percentuali aumenteranno ancora, fino a comprendere il 49.8% della popolazione mondiale nel 2050 (4758 milioni di persone di cui 938 milioni con alta miopia) (Fig. 4). Ciò ha ovvie implicazioni riguardo la pianificazione dei servizi, la gestione e la prevenzione delle complicanze oculari e della perdita della vista associate ad alta miopia.

2.1.1 Distribuzione geografica

La distribuzione degli errori refrattivi non è omogenea, difatti sono state evidenziate differenze nella prevalenza della miopia in funzione dell'etnia, della localizzazione geografica e dell'età. Un'alta prevalenza di miopia nei paesi asiatici è un risultato comune di diversi studi; basti pensare che in Asia orientale, negli anni Sessanta il 10-20% della popolazione era miope mentre oggi lo sono circa il 90% degli adolescenti e dei giovani adulti.

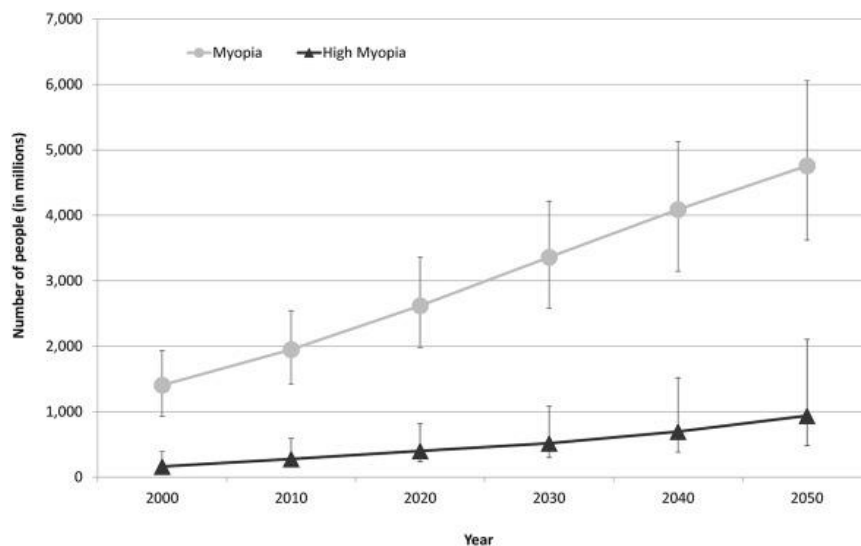


Fig.4 Hoden et al., Global Myopia Trends 2000-2050. Le due rette, con le relative barre d'errore, mostrano l'incremento decennale di miopia ed alta miopia nella popolazione mondiale dal 2000 al 2050. Tratto da "Global prevalence of Myopia and High Myopia and temporal trends from 2000 through 2050".

Molti studi hanno suggerito che il tasso di miopia nelle comunità urbane è differente da quello riscontrato nelle comunità rurali. In bambini cinesi che vivono in zone urbane, la prevalenza dell'errore refrattivo miopico varia da 5.7% a 78.4% dai 5 ai 15 anni di età (He M, 2004); mentre nelle zone rurali del Sud della Cina, il tasso miopico è prossimo allo zero a 5 anni e al 53.9 % a 15 anni (He M., 2007). La prevalenza della miopia in alcune aree urbane dell'Asia ha raggiunto proporzioni epidemiche (Park D.J.,2004), con una prevalenza che raggiunge il 40% in Giappone, il 70% a Singapore e il preoccupante 96.5% di prevalenza nei diciannovenni di Seoul, in Corea del Sud.

Per quanto riguarda invece le popolazioni non asiatiche, in Australia, la Sydney Myopia Study, ha riportato una prevalenza di miopia del 1.4% nei bambini di sei anni, dei quali lo 0.8% di razza caucasica e il 2.7% di altri gruppi etnici (French I., 2013). Una meta-analisi condotta invece da 'Eye Disease Prevalence Research Group' ha stimato un tasso di miopia ($\leq 1D$) pari al 25.4%, 26.6% e 16.4%, rispettivamente in Stati Uniti, Europa Occidentale e Australia. Lo studio 'The Child Heart and Health' in Inghilterra, utilizzando un campione scelto in base alle condizioni socio-economiche, ha evidenziato una frequenza del 3.4% in bambini bianchi di età compresa tra 10-11 anni (Rudnicka A.R., 2010) mentre, in bambini greci e bulgari, tra 10 e 15 anni, la prevalenza si aggirava intorno al 37.2% nei primi, e al 13.5% nei secondi (Plainis S., 2009).

In conclusione, gli studi multietnici hanno fornito prove a sostegno del fatto che la prevalenza della miopia varia tra i diversi gruppi etnici che vivono nelle stesse aree (Morgan I., 2005), mettendo in risalto le percentuali maggiori delle popolazioni asiatiche e le differenti prevalenze in ambienti rurali e urbani (Pan CW, 2011).

2.1.2 Distribuzione in base all'età

Da diversi studi è emerso un decremento del tasso miopico con l'età. Nello studio 'Beaver Dam Eye' la prevalenza passa dal 42.9% in adulti di età compresa tra i 43-54 anni, al 25.1% in adulti di 55-64 anni, diminuendo ulteriormente fino al 14.8% negli americani di 65-74 anni ed oltre (Wang Q., 1994). Un report su larga scala, basato sulla popolazione urbana americana di età pari o superiore a 40 anni, ha mostrato un declino evidente della prevalenza miopica con l'aumentare dell'età in entrambi i sessi (Katz J,1997). Da questo studio è emerso anche un modello bimodale tra gli individui afro-americani, con picchi di prevalenza trovati nei soggetti di 40-49 anni e nei soggetti di 80 anni o più. Un modello simile descrive bene anche la prevalenza della miopia negli adulti di Singapore, che sembra essere, infatti, più alta nei quarantenni e nei settantenni (Wong T.,2000). È ancora un argomento molto dibattuto se le variazioni di prevalenza miopica correlate all'età siano dovute al tipo di studio longitudinale o al gruppo preso in considerazione. Comunque, la distribuzione bimodale della prevalenza miopica sembra attribuibile a due fattori: la lunghezza assiale più lunga nei giovani e la sclerosi nucleare del cristallino negli anziani, che portano, di fatto, ad un aumento della prevalenza della miopia nelle due classi d'età (Foster PJ,2014).

La crescente prevalenza della miopia pone anche un enorme fardello socio-economico (Javitt J.C., 1994), infatti, negli Stati Uniti il peso economico delle malattie oculari è di circa \$ 139 miliardi, con quasi \$ 16 miliardi spesi per la sola correzione della miopia (Vitale S., 2008). Inoltre, la miopia apporta ulteriori sfide visive poiché se elevata, aumenta il rischio di alterazioni oculari patologiche come la cataratta, il glaucoma, il distacco di retina e la degenerazione maculare miopica, che possono causare una perdita irreversibile della vista. L'incidenza annuale dei distacchi retinici è dello 0,015% nei pazienti con miopia inferiore a 4,75 diottrie (D), aumenta allo 0,07% in miopie superiori a 5 D e raggiunge il 3,2% con miopia superiore a 6 D. In Giappone la degenerazione maculare miopica è stata identificata come la maggiore causa (12.2%, circa 200 mila persone) di cecità irreversibile

(Holden B.A. 2016). I soggetti miopi hanno anche una maggiore probabilità (9x nei casi di alta miopia) di sviluppare neovascolarizzazione coroideale maculare (Steidl SM,1997). Detto ciò e considerando che con l'aumentare della prevalenza della miopia semplice può aumentare anche l'incidenza della miopia patologica, diventa chiara l'importanza della prevenzione della miopia ad esordio precoce, visto che riducendo il tasso di progressione miopica del 50% possiamo ridurre la prevalenza di alta miopia del 90%.

2.2 Incidenza e progressione

Nei mesi precedenti, L. Li, H. Zhong, J.Li et al., hanno condotto uno studio su 2432 bambini al primo anno di scuola elementare e su 2346 studenti frequentanti il primo anno di scuola secondaria, tutti non miopi e selezionati in una regione sub-occidentale della Cina. Dopo un anno, all'esame di follow-up, gli studiosi hanno riportato un'incidenza del 33.6% per i bambini di 6-7 anni e del 54% per quelli di 12-13. Coerentemente con esso, uno studio di coorte effettuato ad Hong Kong dimostra che le più alte incidenze sono state riscontrate in ragazzi di 10 anni e ragazze di 11. L'analisi dei dati ha anche dimostrato che l'avanzare dell'età era correlata positivamente con l'aumento dell'incidenza del difetto visivo. Secondo una rassegna effettuata a Taiwan tra il 1983 e il 2000, la miopia è aumentata significativamente e costantemente tra i bambini di età compresa tra i 7 e i 18 anni (Lin L.L., 2004). La prevalenza ha subito un incremento del 14% nei diciassetenni e del 262% nei bambini di 7 anni. Un risultato simile è stato ottenuto in un report riguardante la variazione del tasso miopico negli Stati Uniti tra il 1971 e il 2004. Nelle tre decadi è stato riscontrato un aumento della prevalenza in tutti i gruppi di differenti età. In particolare, negli studenti di età compresa tra i 12 e 17 anni il valore di prevalenza miopica è aumentato del 12.0% nel 1971-1972 e del 31.2% tra il 2000 e il 2004 (Vitale S., 2004).

Dai vari studi è evidente il significativo incremento di incidenza miopica negli scorsi decenni, soprattutto nei bambini e in soggetti in età scolastica, e che l'incremento risulta ancora maggiore negli individui di sesso femminile. Inoltre, i tassi di incidenza annuali nei bambini dell'Asia orientale sono maggiori rispetto agli europei caucasici.

Le differenze riguardo le stime dell'incidenza della miopia possono essere spiegate considerando i cambiamenti a cui sono andate incontro le nuove generazioni. Tra

questi non possono essere sottovalutati: la maggiore rigidità del sistema scolastico, il minor tempo trascorso all'aria aperta, l'uso eccessivo della tecnologia, la differente alimentazione ecc. Lo studio di D.O. Mutti del 2002, per esempio, ha rilevato che negli Stati Uniti i bambini miopi trascorrevano più tempo a studiare, rispetto a quelli che non lo erano. Le differenze tra presente e passato non sono poche. Prima della rivoluzione industriale, i processi visivi erano utilizzati fondamentalmente per trarre informazioni sulla dimensione, la posizione e il movimento dell'oggetto posto a distanza; inoltre, la postura e i sistemi di accomodazione e vergenza erano dinamici, dato il loro utilizzo in lavori non intellettuali e in spazi tridimensionali. In aggiunta a ciò, l'alimentazione era basata fondamentalmente sul consumo di proteine e di una modesta quantità di grassi e carboidrati (indice glicemico molto basso). Diversamente, oggi i processi visivi vengono utilizzati in un'area ristretta, con elevata concentrazione, per lungo tempo e a distanza ravvicinata. L'uomo moderno, mentre si nutre di zuccheri e cereali raffinati, aromi e conservanti artificiali, lavora su un piano bidimensionale, tenendo fissate postura, vergenza e accomodazione.

Considerando queste differenze e tenendo in mente che nella società pre-rivoluzione industriale la miopia era quasi inesistente (circa 2%), possiamo comprendere meglio come mai nella società moderna la sua prevalenza sia in continuo aumento.

CAPITOLO 3

Eziologia

Le complicanze associate all'allungamento assiale della miopia sono la sesta causa di cecità al mondo, quindi comprendere l'eziologia dell'ametropia può essere utile per modificare le strategie di trattamento e ridurre la morbilità della miopia progressiva. Il rapido aumento a cui abbiamo assistito nel corso degli anni non può essere spiegato solo dalla genetica. Negli ultimi decenni, ciò è stato confermato dai numerosi studi condotti sia sugli animali che sull'uomo, che suggeriscono che lo sviluppo della miopia sia controllato sia da fattori genetici che ambientali.

3.1 Genetica

Come già detto, lo sviluppo della miopia, secondo il modello ampiamente accettato, è dovuto alla crescita dell'occhio innescata da una cascata di segnali visivi, che origina dalla retina sensoriale, attraversa l'epitelio pigmentato della retina e la coroide e termina nella sclera, dove la matrice extracellulare (ECM) attiva il rimodellamento e determina un relativo allungamento assiale (Rymer J., 2005). La neurotrasmissione retinica è un processo fondamentale per la regolazione del processo di emmetropizzazione. Molti geni possono essere collegati alla cascata di segnali che viene attivata dallo stimolo luminoso, e in particolare il gene GJD2, che garantisce lo scambio intracellulare di molecole e ioni grazie alla formazione di gap-junction. Altri geni coinvolti sono RASGRF1, coinvolto nella trasmissione sinaptica dei fotorecettori, e GRIA4 che ha un ruolo fondamentale nel processo di emmetropizzazione e ha funzione di canale ionico. Il rimodellamento della matrice extracellulare della sclera, in cui l'acido retinoico contribuisce alla differenziazione cellulare, è un segno distintivo nello sviluppo della miopia.

PAX6 e SOX2 pare che giochino un ruolo importante nella patogenesi della miopia, tanto da essere indicati come 'geni di controllo generale' nello sviluppo e nella crescita oculare. L'elenco dei geni ipotizzati come possibili responsabili della miopia si basa in gran parte sull'attuale comprensione della fisiopatologia della miopia sindromica. Tra essi distinguiamo quelli correlati al collagene (COL2A1, COL1A1), il gene del fattore di crescita betaindotto trasformante (TGIF) e i geni

codificanti per la metalloproteinasi della matrice (MMP1, MMP2 ecc.) (Hall N.F., 2009) (Hornbeak D.M. 2009).

Lo stato di rifrazione è fisiologicamente determinato da parametri biometrici come la lunghezza assiale (LA), la potenza corneale (CP), la profondità della camera anteriore (ACD) e lo spessore del cristallino. Essendo nota la relazione tra LA, ACD ed entità della rifrazione (più è lungo l'occhio, più il soggetto sarà miope), si pensa che AL sia un fattore fondamentale per la determinazione dell'errore refrattivo. La lunghezza assiale viene analizzata come fattore poligenico e la previsione di questo parametro, per poter anticipare un possibile sviluppo di miopia, è possibile solamente nei 2-4 anni che precedono l'inizio dell'errore refrattivo. (Mutti, 2007).

D.M. Hornbeak e T.L. Young hanno stimato l'ereditabilità della LA in un intervallo compreso tra il 40 e il 94%, mentre in Australia, uno studio di gemellaggio sull'intero genoma ha segnalato una possibilità di trasmissione pari all'81%. Questo studio è stato il primo a identificare un locus riguardante la lunghezza assiale oculare, sul cromosoma 5q e ha identificato ulteriori regioni sui cromosomi 6,10 e 14 (Verhoeven V.J., 2013).

L'ereditabilità quindi sembra essere un importante fattore di rischio. Un bambino con due genitori miopi avrà maggiore probabilità di diventare miope. La prevalenza di miopia nei figli di due genitori miopi va dal 30% al 40%, si abbassa fino al 20-25% nel caso in cui solo uno dei due presenti il difetto visivo e diminuisce ancora, fino al 10%, quando nessuno dei due lo è. (Mutti D.O., 2002).

L'importanza della componente genetica nella miopia è confermata da molti studi condotti su gemelli monozigoti e dizigoti, i quali hanno rilevato una maggiore concordanza tra errori e componenti refrattive nei primi rispetto ai secondi. Queste ricerche vengono identificate come il 'perfetto esperimento naturale', essendo in grado di studiare l'importanza relativa dei fattori genetici ed ambientali (Hammond C.J., 2001).

3.2 Fattori ambientali

3.2.1 Attività all'aperto e illuminazione

Nonostante la componente genetica giochi un ruolo fondamentale, questa non è sufficiente per spiegare i recenti incrementi di prevalenza miopica, la quale sembra essere legata a un precoce esordio e ad una maggiore progressione durante

l'infanzia. Esperimenti su animali, compresi i primati, hanno dimostrato che l'ambiente visivo può influenzare lo stato refrattivo finale dell'occhio.

Recentemente, molti studi hanno messo in evidenza che il tempo trascorso all'aria aperta è un importante fattore ambientale associato alla miopia, poiché proteggerebbe parzialmente il bambino dallo sviluppo della stessa. Ad esempio, l'analisi approfondita dei dati dello studio 'Collaborative Longitudinal Evaluation of Ethnicity and Refractive Error' (CLEERE), ha riportato che bambini di diverse etnie, diventati miopi dai 6 ai 14 anni, impiegavano meno tempo in attività fisica/all'aperto negli anni precedenti all'insorgenza dell'ametropia, rispetto ai bambini rimasti emmetropi. Dallo studio prospettico di coorte di J.A. Guggenheim del 2012, è emerso che i bambini che trascorrevano minor tempo all'aperto all'età di 8-9 anni, presentavano circa il 40% di probabilità in più di diventare miopi a 11-15 anni, rispetto a quelli che ne trascorrevano di più. Il fattore protettivo principale sembra essere l'ambiente esterno piuttosto che l'attività fisica di per sé, la quale mostra lo stesso effetto sulla miopia, se svolta all'interno o all'esterno. Bisogna comunque tener presente che la relazione tra attività fisica e insorgenza di miopia potrebbe essere causale non solo nella direzione 'meno attività fisica = miopia', ma anche in quella inversa, rappresentando, se fosse vera, una conseguenza negativa da non sottovalutare.

Molte ricerche concordano inoltre sul fatto che trascorrere maggior tempo all'aperto influisca positivamente sull'incidenza del difetto visivo (che si riduce con una maggiore esposizione in età infantile) e non sulla progressione post-insorgenza. Per spiegare l'effetto protettivo che pare garantire l'attività all'aperto nei confronti della miopia, sono state proposte diverse teorie su base fisiologica, tra cui l'ipotesi della vitamina D e quella della Dopamina. Entrambe si basano sul maggiore livello di luce presente all'esterno che in primis garantisce, grazie alla miosi indotta, maggiore profondità di campo e riduzione del lavoro e degli errori accomodativi (Mutti D.O., 2011).

Per quanto riguarda la prima ipotesi, le concentrazioni di vitamina D sono state inversamente associate alla miopia da molti studi, mentre altri non condividono la teoria. La vitamina di nostro interesse è quella D₃, che è prodotta dal nostro organismo attraverso l'esposizione ai raggi solari e in particolare agli UVB (280-315 nm) (Holick M, 2007; Katie M.W., 2016). Yazar S., Hewit A.W. e Black L.J. et al., in uno studio condotto nel 2014 su 946 soggetti, hanno evidenziato che la

concentrazione di siero 25(OH)D₃ era significativamente inferiore nei soggetti miopi rispetto ai non miopi (Fig. 5 A) e che i livelli di vitamina D₃ aumentavano proporzionalmente al CUVAF (Conjunctival UV autofluorescence) (Fig.5 B).

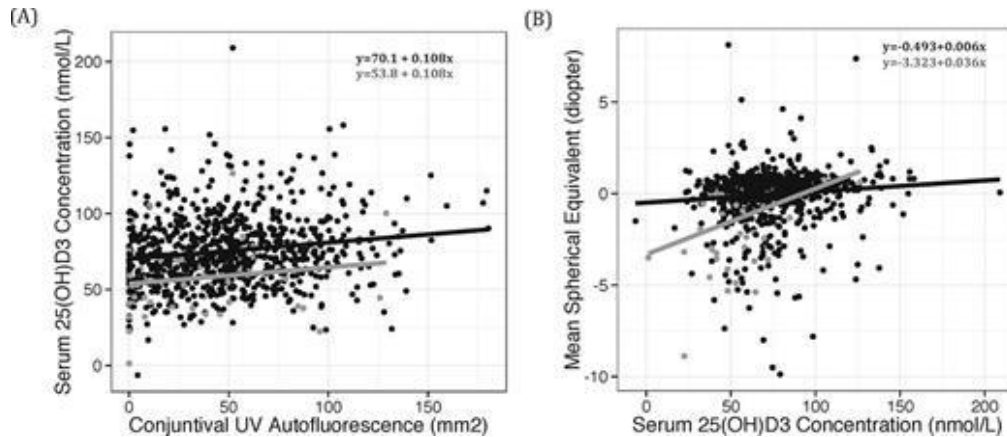


Fig.5 Regressione lineare della concentrazione di vitamina D₃ in base all'esposizione solare (A) e al difetto refrattivo (B) in Nord Europa (linea nera) ed est Asiatico (linea grigia). Tratto da: 'Myopia Is Associated With Lower Vitamin D Status in Young Adults'.

Tuttavia, in altri studi non sono stati rilevati maggiori livelli ematici di vitamina D in associazione a maggior tempo trascorso all'aria aperta. Ciò potrebbe essere dovuto ai diversi metodi con cui è stata rilevata l'esposizione al sole o alla piccola dimensione del campione (Mutti D.O., 2011).

L'ipotesi della dopamina (DA) è supportata dall'analisi di molti dati, che mostrano come la DA sia uno dei neurotrasmettitori della retina coinvolti nella cascata di segnali che controlla la crescita oculare. Il contenuto dopaminico della retina mostra un ritmo endogeno diurno, parzialmente circadiano e pare essere regolato anche dall'illuminamento retinico e dalle caratteristiche dello stimolo visivo (frequenza spaziale, contrasto ecc.). L'effetto protettivo dell'attività all'aperto sullo sviluppo della miopia nei bambini sembra essere in parte regolato dall'effetto stimolatorio della luce sulla produzione e rilascio della dopamina retinica, ipotesi in linea con l'ampia distribuzione spaziale delle cellule amacrine dopaminergiche sulla retina.

Considerando che gli elevati livelli di luce ambientale pare possano ritardare lo sviluppo della miopia 'form-deprivation' negli animali, possiamo concludere che l'illuminazione ambientale potrebbe essere una variabile importante che influenza la crescita oculare nei primati.

3.2.2 Lavoro prossimale

Uno studio prospettico sulle caratteristiche del lavoro prossimale negli studenti delle scuole primarie a Shangai, e le loro associazioni con i parametri oculari correlati alla miopia, compresi quelli biometrici, è stato condotto da You X. et al., e pubblicato nel 2016. Dalla valutazione dei dati raccolti in tre anni, dei 4814 bambini che costituivano il campione, è emerso che mantenere una distanza inappropriata durante la lettura, la scrittura e altre attività di durata superiore a 30-40 min in un ambiente con illuminazione inadeguata è un fattore di rischio per lo scivolamento miopico. Questi risultati sono coerenti con altre ricerche, come quella condotta su bambini australiani che ha dimostrato che i soggetti con distanza di lavoro inferiore a 30 cm avevano maggiore probabilità di diventare miope, rispetto a quelli con distanza maggiore (IP. J.M., 2008).

A favore di ciò, Charman ha suggerito che la distanza di lavoro ravvicinata aumenti la gamma di stimoli diottrici, già presenti in un ambiente chiuso, in funzione della posizione e dell'orientamento della testa. Infatti, durante un prolungato sforzo da vicino, il bambino tenderà ad assumere una posizione rilassata, avvicinando la testa al piano di lavoro e inclinandola in una direzione (Fig.6a). Questo significa che gli stimoli diottrici disponibili per ciascun occhio saranno molto diversi e quindi che, anche se l'accomodazione è mantenuta al punto di fissazione, gran parte del campo periferico apparirà sfuocato (ipermetropia periferica) a causa del Lag che aumenta quando la distanza diminuisce (Fig. 6b). Secondo alcune teorie, ciò porterebbe il processo di emmetropizzazione a correggere l'ipermetropia periferica, rendendo l'occhio miope.

È stato evidenziato, inoltre, che la distanza di lavoro diminuisce all'aumentare della difficoltà del compito e dei livelli di concentrazione, ponendo il bambino in una condizione di stress visivo che interferisce con l'abilità umana di integrare il sistema di accomodazione e convergenza per ottenere una visione singola, nitida e confortevole.

Sebbene molti studi abbiano messo in risalto la relazione tra miopia e lavoro prossimale, molti altri non sostengono questa associazione. La differenza tra questi potrebbe stare nel metodo di misurazione del compito e nei vari ambienti inclusi.

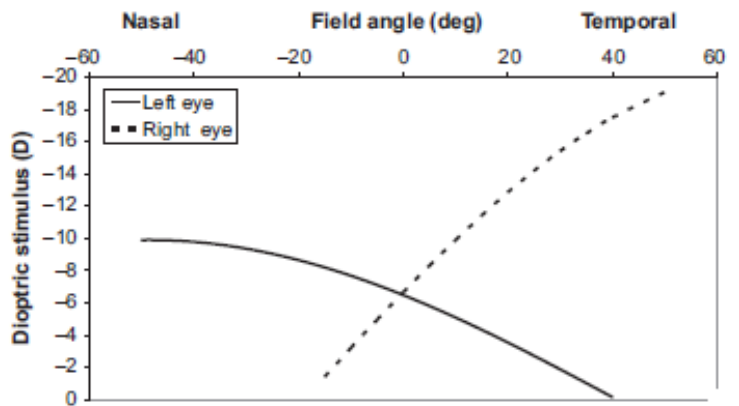


Fig. 6a (a sinistra) Bambino in consueta posizione di scrittura. Fig. 6 b (a destra) rappresenta la distribuzione degli stimoli diottrici nel campo visivo del bambino in fig. 6b, lungo il meridiano nasale e temporale, per entrambi gli occhi.

3.2.3 Livello di istruzione

Un altro fattore causale o un indicatore di fattore causale dell'aumento della prevalenza di miopia, rilevato in molti studi che ne esaminano l'associazione con l'ametropia, potrebbe essere il livello di istruzione.

Nel luglio 2015 sono stati pubblicati i risultati di una meta-analisi di 15 studi trasversali basati sui dati di 61 946 soggetti (facenti parte del consorzio 'European Eye Epidemiology' (E3)), di età compresa tra i 44 e i 78 anni (Williams K.M., 2015). Le analisi stratificate per età hanno rilevato che il livello di istruzione era significativamente associato alla prevalenza della miopia ad ogni età. In particolare, tra i 35 e gli 84 anni, la prevalenza miopica tra gli adulti con istruzione secondaria e superiore (29.1% e 36.6% rispettivamente) era superiore a quella dei soggetti con istruzione primaria (25.4%) (Fig.7). Questa relazione potrebbe essere legata ad altri fattori che abbiamo visto essere associati alla miopia. Ad esempio, il maggior tempo impiegato in attività prossimali e di conseguenza quello minore trascorso all'aria aperta, sono stati individuati come fattori di rischio per l'aumento dell'incidenza e della progressione miopica, ma sono anche strettamente connessi con il maggior livello d'istruzione (Mountjoy E., 2018).

Potrebbero essere coinvolte anche delle componenti genetiche condivise da miopia e intelligenza (giovani miopi con QI superiore rispetto a ipermetropi ed emmetropi nelle scuole di USA, Danimarca, Israele ecc.) (Czepita D.,2008). Il livello di

istruzione potrebbe essere considerato come surrogato del lavoro prossimale e degli altri ipotetici fattori miopizzanti.

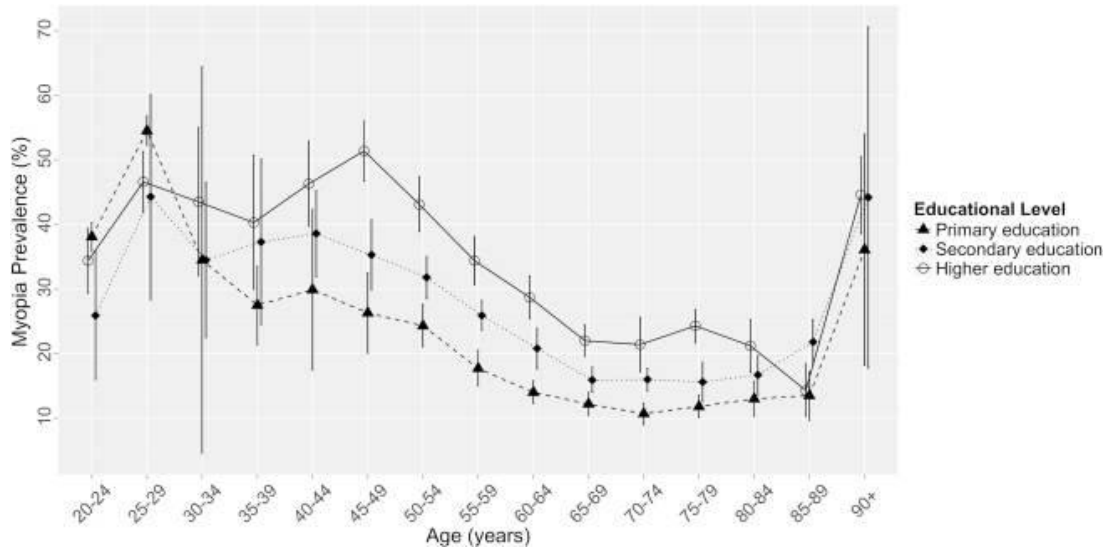


Fig.7 Prevalenza miopica in funzione dell'età e del livello scolastico dei soggetti. Al primo livello, il bambino ha terminato gli studi prima di 16 anni, al secondo a 19 anni e per l'istruzione superiore gli studi proseguono oltre i 20 anni.

Per concludere, negli ultimi decenni sono stati studiati numerosi fattori ipoteticamente connessi allo sviluppo e alla progressione della miopia, mentre sono recenti le prove riguardo i meccanismi biologici che determinano l'errore refrattivo. Tenendo conto di tutti questi risultati, possiamo dire che la miopia è multifattoriale. (Fig.8).

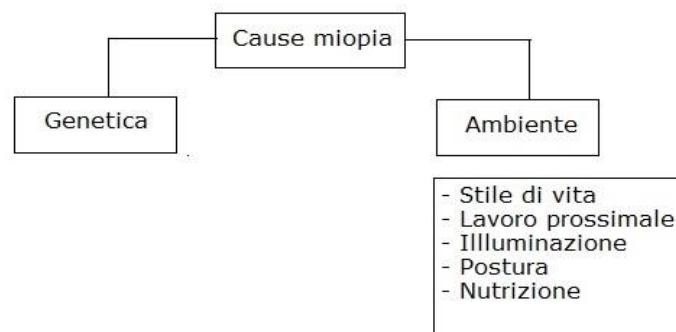


Fig.8 Rappresentazione della multifattorialità della miopia.

CAPITOLO 4

Strategie ottiche di controllo della progressione miopica

4.1 Modello del defocus periferico

Il feedback visivo associato allo stato refrattivo effettivo dell'occhio regola l'emmetropizzazione. In molte specie, compresi i primati, gli effetti della visione sullo sviluppo refrattivo sembrano essere mediati principalmente dai meccanismi retinici locali che integrano i segnali visivi in modo spazialmente ristretto e che esercitano la loro influenza selettivamente sulla sclera sottostante (Wallman J., 1987)

Visto che la percezione umana si basa fundamentalmente sulla visione foveale, la maggior parte delle ricerche sulla miopia vertono principalmente sulla refrazione centrale. Tuttavia, già 70 anni fa, Ferree e Rand hanno dimostrato che, andando dal centro verso la periferica, alcuni soggetti mostravano un incremento di miopia, altri invece di ipermetropia (Wallman J., 2004).

E.L. Smith si è chiesto invece se la risposta oculare fosse generata da una sfocatura foveale o periferica oppure da entrambe. Egli chiarì i suoi dubbi sperimentalmente, creando due serie di lenti: una con centro negativo e periferia positiva e una di lenti costruite in maniera opposta (centro positivo e periferia negativa). In questo modo, e con sperimentazioni successive (ablazione foveale di 13 scimmie, tramite fotoablazione laser), Smith si accorse che la lunghezza assiale si modificava in funzione delle condizioni della retina periferica. Ad esempio, applicando lenti di potenza periferica negativa (inducendo quindi ipermetropia periferica), l'occhio si allungava (Smith E.L., 2005). (Fig. 9 A-B).

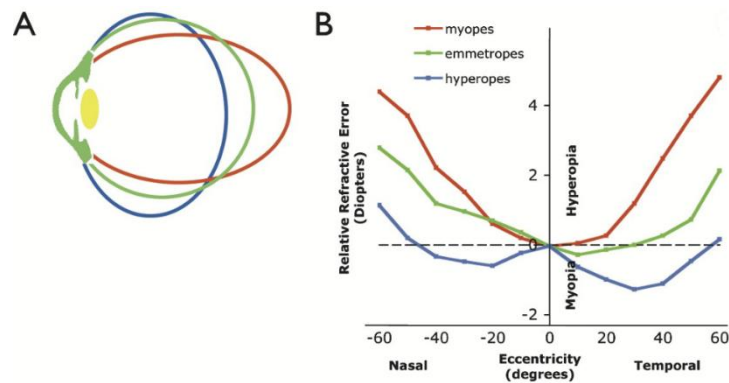


Fig.9 A: Rappresentazione delle differenti forme oculari in funzione dell'errore refrattivo. Occhio miope (rosso) con forma (di ellisse) prolata, ipermetrope (blu) di forma (di ellisse) oblata.

B: Errore refrattivo relativo in funzione dell'eccentricità (retina nasale e temporale). In seguito alla correzione dell'errore refrattivo, i soggetti miopi mostrano ipermetropia relativa in periferia, al contrario quelli ipermetropi presentano miopia relativa. (Millodot M., 'Effect of ametropia on peripheral refracton', 1981).

Ma in che modo la qualità dell'immagine periferica influenza lo sviluppo refrattivo? Otteniamo una possibile spiegazione considerando i segnali di crescita retinici "visione-dipendente". Se l'occhio centralmente miope fosse, come ipotizzato, ipermetrope in periferia, i segnali omeostatici della retina centrale, che indicano all'occhio di rallentare l'allungamento (unica variazione possibile), sarebbero oscurati dai segnali contraddittori provenienti dalla retina periferica. Infatti, nonostante la densità dei neuroni retinici sia maggiore nella regione centrale, il segnale periferico domina su quello foveale, grazie al fenomeno di sommazione spaziale e alla maggiore estensione della zona periferica rispetto a quella foveale (Wallman J., 2004).

Indipendentemente da ciò, il fatto che la visione periferica possa influenzare la crescita oculare ha importanti implicazioni per il ruolo della visione nella genesi degli errori di rifrazione nei bambini. In particolare, quest'assunzione sottolinea, che lo stato ottico della fovea potrebbe non rispecchiare con precisione l'equilibrio generale dei segnali visivi che influenzano la crescita degli occhi. Ad esempio, l'ipermetropia periferica sembra essere un fattore di rischio per l'insorgenza e/o la progressione della miopia nei bambini e negli adulti, presumibilmente a causa della geometria delle superfici ottiche dell'occhio e/o della forma del globo posteriore. A tal proposito, è interessante notare che gli occhi miopi tendono ad avere una forma ellissoidale più prolata rispetto agli emmetropi, mentre gli ipermetropi più oblata.

Dato che, come abbiamo visto nelle valutazioni di Smith, la defocalizzazione ipermetropica, imposta sperimentalmente, promuove la miopia assiale in molti animali (comprese le scimmie), è ragionevole ipotizzare che il defocus ipermetropico nella periferia, possa promuovere la miopia assiale anche nell'uomo. Inoltre, il fatto che gli errori periferici possano essere elevati e che non vengano solitamente compensati dalle correzioni ottiche foveali (o anche accentuati), potrebbe spiegare la progressione della miopia nel tempo. Hoogerheide et al., grazie ad uno studio longitudinale condotto su giovani piloti di linea aerea, hanno scoperto che coloro che inizialmente tendevano ad essere relativamente ipermetropi in periferia, presentavano poi un progressivo scivolamento miopico nella refrazione assiale. Al contrario, la refrazione rimaneva stabile in quei soggetti con defocus miopico periferico. Considerato ciò, il modello che ha preso forma propone che la defocalizzazione dell'immagine periferica (essendoci ipermetropia, l'immagine giace dietro la retina) generi un segnale retinico locale che stimola la crescita locale per portare l'immagine a fuoco. Ovviamente, tenendo conto della forma del bulbo oculare, questo causa anche un aumento della lunghezza assiale e conseguentemente della miopia assiale. Sebbene lo studio sui piloti riguardasse giovani adulti, l'ipotesi è che questo meccanismo possa verificarsi similmente nei bambini e nei miopi corretti (Hoogerheide J. 1971). (Fig.10)

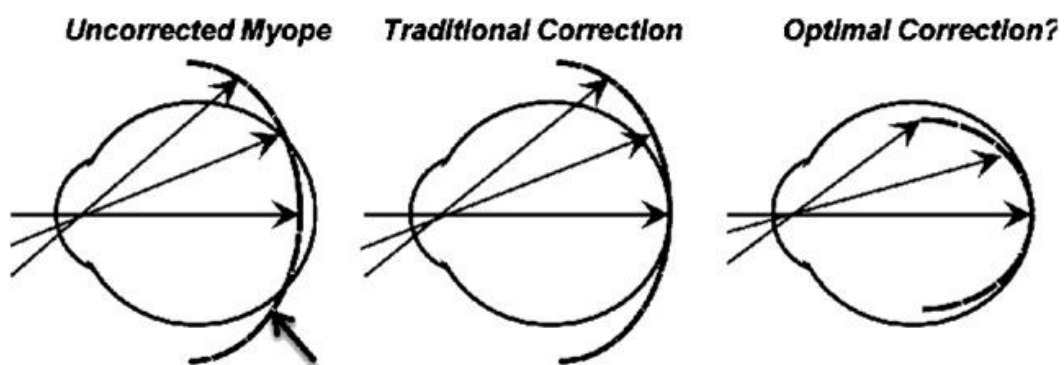


Fig. 10: Stato di defocus in diverse condizioni. Nell'immagine centrale il defocus è miopico sia nella zona centrale che periferica. In seguito a correzione tradizionale, come mostrato nella figura centrale, l'immagine è perfettamente a fuoco sulla retina centrale, ma in periferia cade dietro il piano retinico. L'immagine di destra invece, raffigura la condizione ottimale: immagine a fuoco in fovea e defocus miopico periferico. Immagine tratta da: 'A Review of Current Concepts of the Etiology and Treatment of Myopia' a cura di Cooper J. e Tkatchenk A.V. (Eye Contact Lens. 2018 Jul; 44(4): 231-247).

Quindi, nonostante la crescita dell'occhio adulto sia solitamente completa, è stato ipotizzato che il campo periferico ipermetropico stimoli un ulteriore allungamento assiale. Se ciò fosse vero, ragionando in termini di defocus miopico periferico come trigger della progressione miopica, (corrispondente ad un bulbo oculare oblato) questo dovrebbe rallentare la crescita assiale che è già avvenuta? (Charman W.N., 2011). Probabilmente no, poiché la modifica del bulbo è solo in allungamento.

4.2 Strategie di controllo della progressione miopica: pro e contro

La miopia è la principale causa globale di disabilità visiva a distanza ed è emersa come uno dei maggiori problemi visivi e conseguentemente di salute in diversi Paesi del mondo (Pan C.W., 2011). Questo difetto refrattivo, soprattutto se è elevato, è spesso associato ad importanti fattori di rischio per patologie oculari secondarie all'allungamento del bulbo, motivo per cui trovare uno o più metodi efficaci per rallentarne la progressione è importante per ridurre la morbilità associata a questa condizione. Oltre alle strategie ottiche di controllo sono stati proposti anche trattamenti di tipo farmacologico, inclusa l'applicazione topica di tropicamide, atropina e pirenzepina. Studi precedenti hanno suggerito che questo tipo di trattamenti, e in particolare l'atropina, mostrano una buona efficacia anche se non è chiaro il meccanismo con cui l'atropina rallenti la progressione miopica. Alcune ricerche sostengono che ciò potrebbe essere dovuto agli effetti del farmaco antimuscarinico sull'accomodazione mentre altre si soffermano su meccanismi non accomodativi riguardanti la retina e la sclera (Mc Brien N.A., 1993). L'efficacia del trattamento varia soprattutto in base alla quantità di farmaco utilizzato. Con dosi elevate (1%, 0.5% 0.1%) i risultati sono maggiori ma lo sono anche gli inevitabili effetti collaterali (fotofobia, difficoltà nella visione prossimale ecc.) e il fenomeno di rimbalzo dopo l'interruzione del trattamento (rapida ripresa della progressione), che non sembrano invece verificarsi con dosaggi minori (0.01%) (Jensen H., 1991). Nonostante l'atropina 0.01% sia stata individuata come uno dei trattamenti più efficaci e con scarsi, ma non nulli, sintomi clinici, non sono state ancora identificate delle modalità terapeutiche ideali per rallentare la progressione miopica alla luce dell'efficacia, della sicurezza e della fattibilità economica (Huang J., 2016).

Negli ultimi anni, la rifrazione periferica ha avuto un peso sempre maggiore negli studi riguardanti il controllo della progressione, che pare possa essere promossa

dalla defocalizzazione periferica (Smith E.L., 2005). Sembra quindi che il defocus miopico periferico sia uno dei segnali per il rallentamento della crescita oculare. L'allungamento della lunghezza assiale (LA) è il fattore più importante nella progressione miopica perciò, controllando l'errore refrattivo durante il suo sviluppo, il tasso di crescita e progressione miopica può essere in parte rallentato.

4.2.1. Lenti morbide multifocali

Sulla base delle teorie appena descritte, le lenti a contatto bifocali e multifocali appaiono come uno strumento ideale per creare defocalizzazione miopica a 360° sul piano retinico, soprattutto perché la lente rimane centrata anche durante i movimenti oculari. Grazie ai diversi design presenti sul mercato, la lente a contatto multifocale (LACMF) è caratterizzata da diversi poteri che vengono distribuiti su tutta la superficie della lente. In questo modo, essa permette la formazione di più immagini retiniche (nitide e sfuocate, da “interpretare”) per oggetti posti a distanze differenti. Sebbene questo tipo di lac vengano prescritte solitamente per compensare la presbiopia, un difetto visivo centrale, sembra che queste siano in grado di influenzare anche il campo periferico e quindi che possano modificare la crescita oculare a livello globale.

Sono stati condotti molti studi sul controllo della miopia mediante lenti a contatto morbide multifocali. Uno studio pubblicato da Wagner S. nel 2015, si prefissava di valutare i profili di potenza di lenti a contatto multifocali con i design più utilizzati, per studiare il loro impatto sull'errore refrattivo periferico e sulla progressione miopica. Uno dei risultati più significativi emersi fu l'aberrazione sferica negativa che caratterizzava la maggior parte delle zone ottiche delle SCL (soft contact lens) con potere negativo (sia sferiche che multifocali) e il conseguente aumento dell'ipermetropia periferica relativa. Molti design di queste lenti si basano infatti sul modello per cui il contrasto tra l'aberrazione sferica negativa della lente e quella naturale (positiva) dell'occhio, porta ad un miglioramento visivo. Indipendentemente dalla validità di questa ipotesi nel senso correttivo, è stato dimostrato che la distribuzione del potere all'interno della zona ottica delle lenti morbide influenza l'errore refrattivo periferico e che, considerata l'influenza dell'aberrazione negativa, è consigliabile prescrivere lenti multifocali con design 'centro-lontano' e potere positivo in periferia. La validità di questo tipo di lenti è

stata oggetto di molte ricerche. Ad esempio, a partire dal 2011 è stata eseguita una ricerca da Walline J.J. et al. su 40 bambini, dagli 8 agli 11 anni, con refrazione sferica da -1 D a -6 D e astigmatismo minore di 1 D. I soggetti hanno utilizzato per due anni lenti a contatto morbide multifocali Proclear Multifocal “D” (bifocali ‘centro-lontano’) con add +2.00 D. Analizzando i dati alla fine del periodo di trattamento, gli studiosi si sono resi conto che i soggetti presentavano una riduzione della progressione miopica del 50% e dell’allungamento assiale del 29% rispetto al gruppo di controllo (formato da bambini di simile età e sesso) che indossavano lenti a contatto monofocali o a visione singola. (Fig.11)

	M (D)	Anterior chamber depth (mm)	Lens thickness (mm)	Vitreous chamber depth (mm)	Axial length (mm)
Multifocal					
Baseline (n = 32)	-2.24 ± 0.06	3.90 ± 0.01	3.42 ± 0.01	16.99 ± 0.14	24.29 ± 0.13
Year 1 (n = 32)	-2.57 ± 0.06	3.93 ± 0.01	3.40 ± 0.01	17.12 ± 0.14	24.44 ± 0.13
Year 2 (n = 27)	-2.75 ± 0.06	3.93 ± 0.01	3.41 ± 0.01	17.24 ± 0.14	24.58 ± 0.13
2-year change	-0.51 ± 0.06	0.04 ± 0.02	-0.007 ± 0.01	0.25 ± 0.03	0.29 ± 0.03
Single vision					
Baseline (n = 32)	-2.26 ± 0.06	3.94 ± 0.01	3.39 ± 0.01	16.94 ± 0.14	24.28 ± 0.13
Year 1 (n = 32)	-2.86 ± 0.06	3.93 ± 0.01	3.39 ± 0.01	17.17 ± 0.14	24.50 ± 0.13
Year 2 (n = 27)	-3.28 ± 0.06	3.92 ± 0.01	3.39 ± 0.01	17.36 ± 0.14	24.69 ± 0.13
2-year change	-1.03 ± 0.06	-0.01 ± 0.02	0.008 ± 0.01	0.41 ± 0.03	0.41 ± 0.03
p for the 2-year change between groups	<0.0001	0.0204	0.4202	<0.0001	0.0012

Fig. 11: Tabella con dati di aumento di miopia, profondità della camera anteriore, della camera vitrea e lunghezza assiale dopo un periodo di trattamento di 2 anni. Tratto da: “Multifocal Contact Lens Myopia Control” di Walline J.J. et al. (Optom Vis Sci. 2013 Nov;90(11):1207-14).

Molti altri studi sulla progressione miopica si sono concentrati sulla teoria del defocus periferico utilizzando design multifocale ‘centro-lontano’, il più usato per questo tipo di trattamento. Una valutazione effettuata su portatori (emmetropi e miopi lievi) di lenti multifocali con add +2.00 D, utilizzando un sistema di scansione del fronte d’onda, ha evidenziato defocus periferico miopico, ma solo sulla retina temporale (Rosen R., 2012). A tal proposito, è stato dimostrato che addizioni di basso potere (+2.00 D) non generano sempre abbastanza defocus miopico periferico in tutti i quadranti retinici, mentre il defocus periferico è presente con addizioni maggiori (+2.50 D/+3.00 D). Il professionista dovrebbe quindi bilanciare la necessità di un potere elevato per creare un adeguato defocus miopico periferico con l’impatto sulla visione a distanza della geometria multifocale, di cui il portatore risente soprattutto in condizioni di illuminazione e

contrasto ridotti (Michaud L., 2016). Esaminando il profilo di defocalizzazione durante la visione prossimale, sia con lenti multifocali centro-lontano che con lenti morbide sferiche, i ricercatori si sono accorti che solo la lente multifocale era in grado di ridurre il defocus ipermetropico in diverse regioni della retina periferica, nonostante la defocalizzazione centrale fosse simile in entrambe le condizioni (Berntsen D.A.,2013). Negli ultimi anni sono stati sviluppati nuovi design apposti per la progressione miopica (MiSight® ditta CooperVision), e confrontando le performance visive dei soggetti con queste lenti e con lenti multifocali Proclear® (CooperVision) non sono emerse differenze significative di AV o di soddisfazione, nonostante le differenze di design (Fig.12). Tuttavia, entrambe le tipologie hanno ottenuto una valutazione inferiore in termini di performance visive e di soddisfazione rispetto alla miglior correzione. In generale infatti, l'efficacia delle lenti multifocali è associata a numerose variabili, tra cui: variazioni del diametro pupillare, centraggio della lente, precisione nella prescrizione della lente, determinazione della dominanza oculare e aberrazioni.

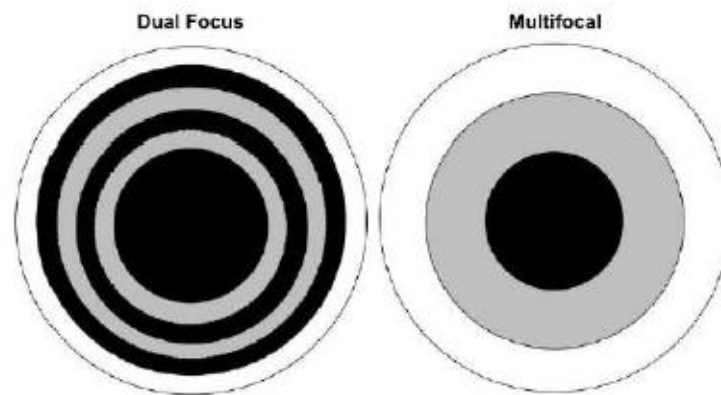


Fig. 12 Rappresentazione delle lenti Dual Focus (a sinistra) progettata appositamente per il controllo della progressione miopica, e Proclear Multifocal (a destra). Gli anelli grigi rappresentano la zona per vicino, quelli neri la zona per la visione da lontano. Tratto da: "Vision Performance With a Contact Lens Designed to Slow Myopia Progression." di Pete S. Kollbaum, (Optom Vis Sci 2013; 90: 205-214.)

È stato riscontrato infatti, che le lenti a contatto multifocali riducono la qualità visiva, a causa delle diverse gradazioni diottriche presenti nella zona ottica, la stereoacuità, sia per lontano che per vicino, e la sensibilità al contrasto. Il maggior limite delle lenti a contatto multifocali resta la percezione di immagini "fantasma" e aloni, più evidenti in condizioni critiche di illuminazione (Alongi S., 2001).

In conclusione, nonostante ci siano molti studi che ipotizzano che le lenti multifocali rallentino la progressione della miopia e l'allungamento assiale, anche in questo caso poco si sa sul meccanismo di controllo della miopia. In più, nella maggior parte degli studi fin' ora svolti, i soggetti portavano LACMF per due anni o meno, tempo insufficiente per comprendere l'efficacia del controllo della miopia.

4.2.2. Ortocheratologia

L'ortocheratologia (detta anche orto-k o OK), descritta per la prima volta da George Jessen nel 1962, è una tecnica con cui è possibile rimodellare la superficie corneale e ottenere una temporanea eliminazione dell'errore refrattivo, tramite l'applicazione programmata di lenti RGP a geometria inversa. Si tratta di una procedura non chirurgica e soprattutto reversibile. Infatti, i cambiamenti epiteliali corneali sono reversibili con variabilità delle risposte di regressione dei soggetti dovute al differente turn over naturale. Solitamente, per compensare la miopia, le lenti ortocheratologiche vengono applicate durante la notte di modo che, dopo la rimozione, l'appiattimento corneale indotto dalla lente riduca il grado di miopia manifesta e consenta una buona visione diurna senza lenti correttive. Per la qualità del risultato, in termini di cambiamento della forma corneale, è necessario che le mappe topografiche differenziali pre e post-trattamento abbiano (Fig.13) :

- una zona centrale d'appiattimento data dalla curva base. La lente dovrebbe avere un appiattimento corrispondente alla miopia da compensare più un ulteriore appiattimento dato dal fattore di Jessen o fattore di compressione;
- una zona concentrica regolare in cui risulti un aumento della curvatura corneale, garantito dalla curva di inversione. Questa porta la superficie posteriore a relazione con la cornea, rispettando la clearance richiesta;
- una zona d'appoggio della lente sulla cornea rappresentata dalla curva di allineamento. Questa provvede al movimento della lente e assicura il centraggio.

Il recente sviluppo di nuovi materiali permeabili all'ossigeno ha incrementato l'interesse per l'OK come strategia di controllo della progressione miopica, anche se è ancora poco chiaro il meccanismo che lo rende possibile. Una possibile teoria in grado di spiegare il rallentamento indotto dal trattamento orto-k, si basa sulla correzione del defocus ipermetropico periferico.

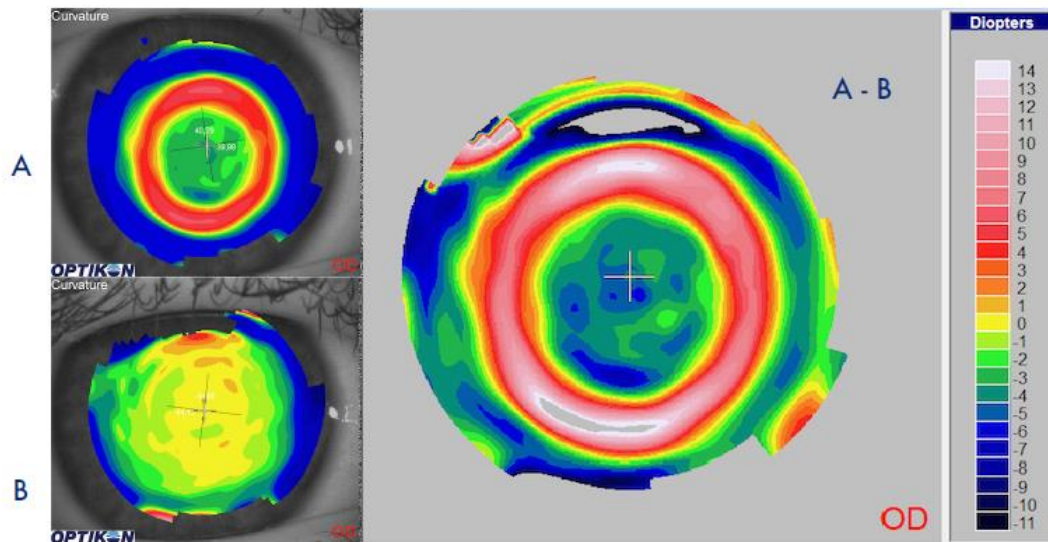


Fig.13: Esempio di mappa differenziale (A-B) pre (B) e post-trattamento (A) ortok miopico. Tratto da: Dispense di approfondimento: 'Topografia corneale' di Mirko Chinellato a.a 2017/2018.

Secondo questa ipotesi, l'appiattimento centrale della lente a geometria inversa correggerebbe la miopia assiale, mentre la curvatura corneale medio-periferica (indotta dalla curva di inversione) creerebbe miopia periferica relativa. Quest'ultima spiegherebbe la riduzione del feedback visivo per l'allungamento e quindi il rallentamento della progressione (Queiròs A., 2010). Non tutti i ricercatori appoggiano questa ipotesi. Ad esempio, uno studio condotto dal gruppo 'CLEERE' ha rilevato che l'errore ipermetropico periferico non è un fattore di rischio per l'insorgenza della miopia (Mutti D.O., 2011) in contrasto con i modelli basati sulla refrazione periferica. Al di là dei potenziali meccanismi biologici coinvolti, sono tanti gli studi che dimostrano l'efficacia dell'ortocheratologia nel rallentare il decorso miopico (Jun K.S., 2015). Le statistiche evidenziano un rallentamento medio della progressione del 48.8% e del 41.7% della lunghezza assiale (Fig.14).

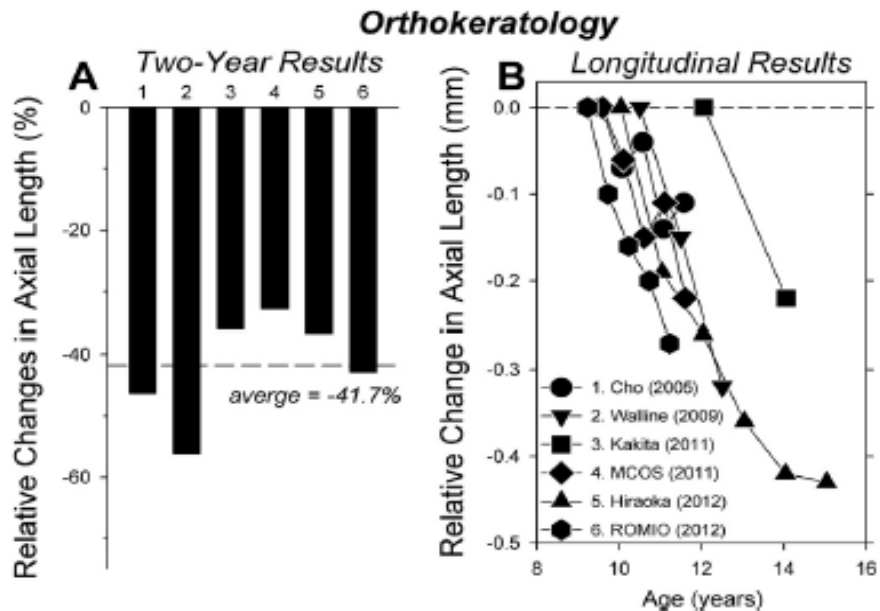


Fig.14 A: Variazioni medie percentuali della lunghezza assiale dopo due anni di trattamento in soggetti controllo (con occhiali a visione singola o lenti a contatto) e soggetti sottoposti a ortocheratologia notturna. B: Differenze medie della lunghezza assiale (in mm) in funzione del tempo, a partire dall'inizio del trattamento. I dati derivano dagli studi di: Cho e Cheung (2012), Cho et al. (2005), Hiraoka et al. (2012), Kakita et al. (2011), Santodomingo-Rubido et al. (2012), e Walline et al. (2009). Tratto da: 'Optical treatment strategies to slow myopia progression: Effects of the visual extent of the optical treatment zone' di Smith E.L.

Inoltre, questo trattamento mostra efficienza maggiore nel controllo della progressione sia rispetto a lenti a contatto convenzionali (Davis R,2011), a lenti RGP a uso diurno (Swarbrick H, 2010), sia a lenti oftalmiche a visione singola (Kakita T, 2011).

L'efficacia del trattamento ortok è legata ad un gran numero di variabili tra cui:

- il diametro pupillare che deve essere valutato in relazione alla zona di trattamento e al grado di miopia);
- l'entità del difetto miopico: il trattamento risulta più efficace con miopie medio-elevate mentre miopie particolarmente elevate potrebbero essere trattate con orto-k customizzata;
- eccentricità ed astigmatismo corneale.

La scelta adeguata di questi parametri però non basta per assicurare un buon risultato. Talvolta si possono presentare progressioni apparentemente insensibili al trattamento e ciò potrebbe essere dovuto a un defocus miopico insufficiente che non impedisce al meccanismo di emmetropizzazione di attivarsi. Nonostante il gran numero di studi che confermano l'efficacia del trattamento ortocheratologico nel

controllo della progressione, altri hanno dimostrato i suoi effetti avversi. Gli svantaggi associati all'utilizzo di lenti a geometria inversa non sono pochi, tra cui la variabilità di AV (che cala nelle ore serali), l'aumento delle aberrazioni di ordine superiore, la riduzione di sensibilità al contrasto a bassa luminanza, l'abbagliamento durante la notte e possibili danni alla cornea come riduzione del numero di cellule endoteliali, cheratiti e congiuntiviti. A tal proposito, è stato dimostrato che il tasso di contaminazione della lente OK è elevato e che molti organismi presentano una potenziale patogenicità (Jung L., 2016). Basti ricordare i 123 casi di cheratite microbica segnalati dal 2001 al 2007, probabilmente associati al porto notturno.

In conclusione, pur tenendo a mente i vantaggi della tecnica OK, devono essere considerati anche i rischi associati ad essa. Risultano necessari ulteriori studi su larga scala per convalidare le teorie attuali e verificare l'esistenza di meccanismi biologici che spieghino il rallentamento della progressione miopica con lenti ortokeratologiche. Bisognerebbe, inoltre, condurre ricerche per verificare che l'interruzione del trattamento non comporti un aumento improvviso del tasso di progressione e quindi un effetto rimbalzo.

4.2.3. Lenti oftalmiche

Gli occhiali rappresentano il trattamento maggiormente utilizzato dal soggetto che diventa miope poiché garantiscono facilmente la focalizzazione dell'immagine sul piano retinico. Nonostante ciò, negli ultimi anni sono state enfatizzate le controindicazioni all'utilizzo di lenti oftalmiche a tempo pieno, le quali generano:

- restrizione e rimpicciolimento dell'immagine;
- incremento del tono muscolare di collo e spalle;
- aumento dello stress visivo;
- riduzione della distanza di lettura.

In termini di progressione del difetto refrattivo, si è tanto discusso sull'efficacia delle lenti multifocali e bifocali. L'interesse per il loro utilizzo è legato all'evidenza di Lag accomodativi maggiori nei miopi rispetto agli emmetropi. È stato infatti dimostrato che i bambini che accomodano meno durante il lavoro prossimale, sperimentano defocus periferico ipermetropico e sono a rischio di sviluppare miopia o di incrementarla. Ciò potrebbe essere evitato utilizzando del potere

positivo nella visione da vicino per ridurre il Lag. Tuttavia, neppure il meccanismo alla base del funzionamento delle lenti progressive è abbastanza chiaro, visti i dubbi riguardanti il legame tra l'accomodazione e miopia. Indipendentemente da ciò, alcuni risultati di recenti studi clinici confermano che l'utilizzo di occhiali multifocali può ridurre la progressione, mentre altri rilevano effetti modesti sia per lenti progressive che bifocali (Huang J., 2016). Confrontando la progressione miopica tra bambini con lenti oftalmiche a visione singola e multifocali, più ricerche confermano che le ultime hanno un effetto maggiore e la media ponderata di tutti gli studi evidenziava una riduzione del tasso di progressione del 22.6% per un periodo di trattamento compreso tra 18 e 24 mesi (Fig.15).

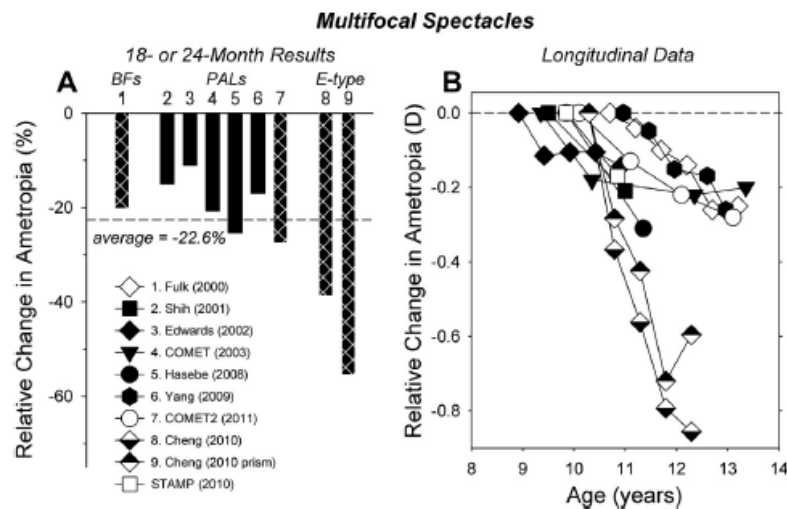


Fig. 15 A: Riduzione percentuale della progressione dopo 18 o 24 mesi di trattamento, rispetto ai soggetti controllo. I risultati sono raggruppati in base al tipo di lente utilizzata: bifocali, progressive ed executive. L'entità dell'addizione era +1.50 D negli studi 1,3,5,6,8, di +2.00 D negli studi 4 e 7, mentre non era specificata nel secondo. Le barre tratteggiate indicano rispettivamente soggetti con esoforia, con elevato lag prossimale e elevata progressione l'anno precedente allo studio. B: differenza dell'errore refrattivo in diottrie, tra il gruppo controllo e quello trattato, in funzione del tempo e dell'insorgenza della miopia.

L'efficacia di queste lenti resta comunque considerevole solo se confrontata con quella delle lenti monofocali. È ampiamente accettato che la presenza di potere positivo nelle lenti oftalmiche crea un defocus miopico nella retina periferica superiore, che inibisce la progressione anche se non in maniera dose-dipendente. Le lenti monofocali a geometria standard non sono in grado di generare tutto ciò. Sul mercato sono comparse lenti (MyoVision, ditta Zeiss) con periferia modificata e l'uso pare riduca la progressione miopica.

Per quanto concerne le lenti monofocali e la strategia di sottocorrezione, in due studi separati (Adler e Millodot, 2006 e Chung et al., 2002) è stato dimostrato che, alla fine dei due anni di trattamento, soggetti con sottocorrezioni di 0.50 D e 0.75 D rispettivamente, manifestavano tassi di progressione e di allungamento assiale significativamente maggiori rispetto a quelli con correzione completa. In opposizione ad essi, Sun Y.Y. et al., hanno riscontrato che la progressione miopica diminuiva significativamente con l'aumentare della sottocorrezione. Questo può indurci a pensare a come sarebbe la progressione senza alcun tipo di correzione.

In conclusione, nonostante le strategie di controllo della progressione siano numerose, resta poco chiaro il meccanismo che le regola. Inoltre, l'incoerenza dei risultati ottenuti da studi in merito alla medesima strategia di controllo, rende difficoltosa la definizione di una tecnica ottimale.

CAPITOLO 5

Una nuova strategia di controllo: la non correzione

5.1 Un modello per l'emmetropizzazione

Nel 1913 Steiger A., valutando gli occhi di 5000 soggetti (di età compresa tra i 9 e i 16 anni), trovò che il loro potere corneale era distribuito all'interno di un vasto intervallo, che si estendeva da 38D a 50D, e postulò che la sua distribuzione di frequenza seguisse una curva normale: egli ipotizzò altresì che ciò valesse anche per gli altri parametri refrattivi e concluse affermando che la refrazione oculare era determinata dalla combinazione di queste componenti.

Al contrario Sorsby A., nel 1960, in seguito allo studio di 1033 soggetti, concluse che la distribuzione di frequenza degli errori refrattivi non poteva essere rappresentata da una curva gaussiana, a causa della non corrispondenza tra l'istogramma di frequenza sperimentale, nel senso che la frequenza di emmetropia riscontrata era più elevata di quella di una curva normale di uguali parametri statistici (valor medio e deviazione standard), da cui egli dedusse che le singole componenti refrattive non variavano liberamente (Fig. 16).

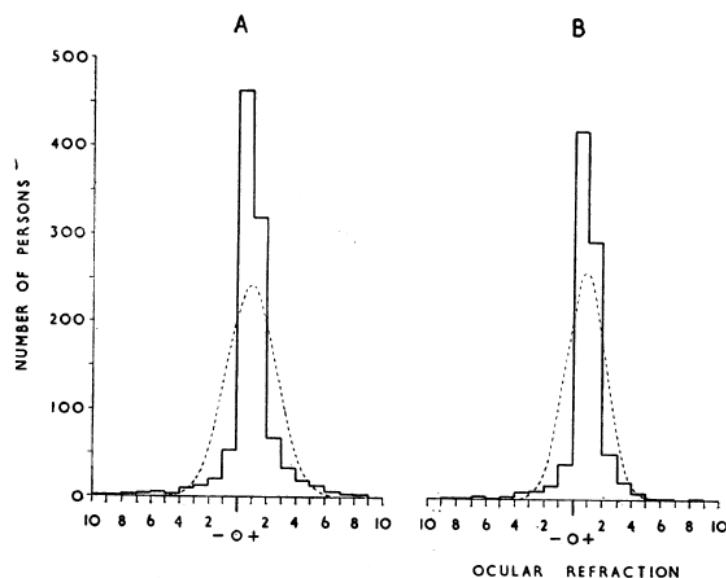


Fig. 16 Distribuzione dell'errore refrattivo nei soggetti valutati da Sorsby; (A) Refrazione completa (B) Equivalente sferico. Le linee tratteggiate cercano di adattare le curve normali alle distribuzioni, le quali però presentano però dei picchi molto più elevati.

È noto che neonati e bambini piccoli nascono ipermetropi e che il loro sviluppo oculare tende all'emmetropia, grazie ad un meccanismo di regolazione oculare in grado di rilevare l'errore refrattivo in condizioni di riposo. Tale processo, essendo guidato da segnali visivi, può dare inizio a delle modificazioni del bulbo oculare allo scopo di ridurre l'errore stesso. Il processo di emmetropizzazione, può essere pensato come un meccanismo di feedback, del tipo noto in Teoria dei Controlli come servosistema (Medina A.,1980), ossia come un sistema che opera sotto l'effetto di un controllo in retroazione, attraverso il quale si cerca di stabilire una relazione funzionale "correttiva" tra una o più grandezze in entrata al sistema (input) ed una o più grandezze in uscita (output) (v. Appendice 1). Lo schema del meccanismo di emmetropizzazione proposto da Medina è del tipo indicato in Fig. 17.

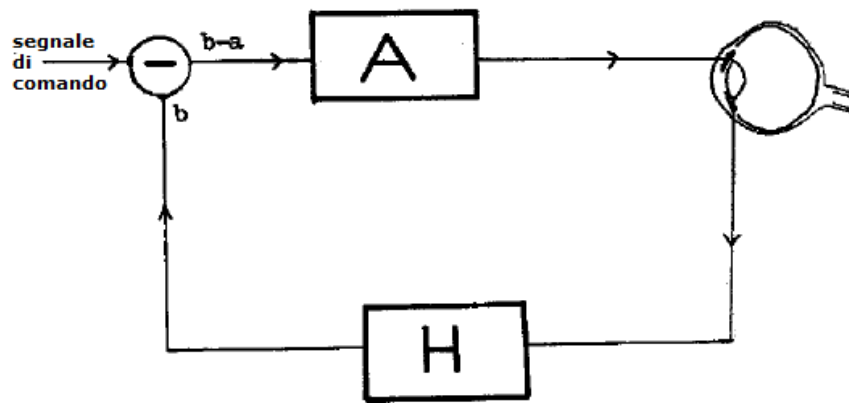


Fig.17 Rappresentazione del servosistema di emmetropizzazione secondo Medina A., in 'El origen de la ametropias: qué es la ametropias?'

L'informazione istantanea relativa allo stato di refrazione oculare di un soggetto viene stimata attraverso la rilevazione dello stato accomodativo. Gli ipermetropi utilizzano costantemente l'accomodazione, mentre emmetropi e soprattutto i miopi la utilizzano meno. Questa rilevazione avviene attraverso il blocco [H], mentre quello contrassegnato dal simbolo [-], il rilevatore di errori, calcola la differenza tra il segnale proveniente dal blocco [H] e quello iniziale, o di controllo, che viene fornito dal codice genetico. Il segnale di comando non corrisponde, solitamente, a zero diottrie, a causa dell'insufficiente informazione a priori relativa al particolare soggetto. Se la differenza è zero, l'occhio è emmetrope oppure possiede la refrazione geneticamente richiesta, e il servomeccanismo non agisce. Se la differenza non è zero, il rilevatore di errori fornisce un segnale di controllo che, dopo essere stato amplificato nel blocco [A], dà indicazioni sulla direzione (in base

al segno dell'errore) e sull'entità della modifica che il sistema oculare deve apportare. Quando la differenza tra i due segnali si approssima allo zero, gli interventi di modifica si arrestano.

È facile comprendere come un'alterazione di questo meccanismo (come le lenti correttive) possa condurre a stati di rifrazione non adeguati. Ad esempio, nel caso di un miope corretto, il sistema, a causa dell'eccesso di accomodazione genera un segnale che tende a correggerla. Questo porta però da un peggioramento della condizione refrattiva del soggetto, aumentandone il grado di miopia.

Medina, nel 1987, ha osservato che un processo di feedback lineare di secondo ordine può sempre stimare l'errore refrattivo basandosi sull'immagine retinica. Il suo modello teorico non coinvolge l'accomodazione, ma sottolinea comunque la relazione tra essa e lo stato refrattivo a riposo.

Alcuni ricercatori non sono d'accordo con l'ipotesi dell'esistenza di un meccanismo di feedback come sistema di regolazione oculare. Sorsby A., Sheridan M., Leary G.A e Benjamin B., ad esempio, hanno suggerito che tale sistema potrebbe essere del tipo 'loop aperto'.

Il controllo 'ad anello aperto' (detto anche 'loop aperto') è un tipo di controllo distinto da quello a retroazione. In quest'ultimo, il valore della variabile in uscita viene letto dal controllore che agisce modificando l'ingresso del sistema. Nel caso di controllo 'ad anello aperto', invece, è assente una misura diretta della grandezza da controllare, poiché l'ingresso è calcolato sulla base delle caratteristiche di tale sistema note a priori, tenendo conto della misura dei disturbi agenti su esso, senza ricorso all'utilizzo di una funzione di retroazione.

Se il meccanismo che regola i mezzi refrattivi fosse 'a loop aperto' (Fig. 18), l'emmetropia sarebbe ottenuta grazie al bilanciamento di molte variabili ottiche (lunghezza assiale, curvatura corneale e del cristallino), secondo un percorso definito a priori, in modo da ottenere un'immagine perfettamente a fuoco. Fattori esterni, come le lenti correttive, non altererebbero il processo di emmetropizzazione né influenzerebbero l'immagine retinica. Questa alternativa però è poco probabile perché il meccanismo non è in grado di valutare con esattezza tutte le variabili ottiche e combinarle per ottenere un errore refrattivo pari a zero.



Fig.18 Sistema non retroazionato (ad anello aperto).

L'ipotesi che il processo di emmetropizzazione si effettui attraverso un sistema di feedback (Fig.19) è stata confermata da Antonio Medina e Enrique Fariza nel 1992, utilizzando un modello matematico che utilizza la Trasformata di Laplace e il concetto di funzione di trasferimento per sistemi lineari e stazionari (v. Appendice 2).

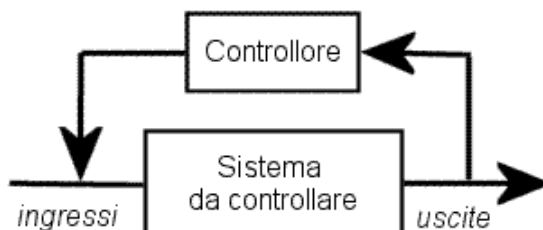


Fig. 19 Sistema di controllo retroazionato (ad anello chiuso)

5.2 Emmetropizzazione come modello di feedback

Nel 1988 Medina, Fariza e Korb hanno ipotizzato che un sistema di feedback di primo ordine fosse sufficiente per spiegare l'emmetropizzazione, in alternativa a quello di secondo ordine proposto da Medina l'anno precedente.

Per validare la loro ipotesi, secondo cui il meccanismo di regolazione oculare è un sistema di feedback (modello 1) e non uno a loop aperto (modello 2), i primi due ricercatori hanno confrontato l'adattamento dei dati dei due modelli. I risultati sono stati poi comparati anche con quelli ottenuti attraverso un modello di secondo ordine (modello 3).

In questo studio gli scienziati hanno utilizzato come dati gli equivalenti sferici alla cornea di 12 soggetti che rispettavano i criteri di inclusione (nessuna patologia oculare, lenti con correzione esatta e astigmatismo <3D).

I dati di ogni soggetto sono stati inseriti, come input, all'interno di un software in grado di adattare la risposta di un sistema di feedback ai vari step di correzione associati al progredire dell'ametropia.

I parametri dell'equazione di feedback sono stati determinati per ogni occhio e in particolare l'input, corrispondente alla refrazione iniziale o controllata, e l'output ossia la refrazione misurata. Grazie a questi parametri, e tenendo conto dell'andamento esponenziale che descrive la progressione miopica, (Brown O.S. 1981), Medina e Fariza hanno individuato la funzione di trasferimento $F(s)$ associata al sistema di primo ordine.

$$F(s) = \frac{\mathcal{L}\{o(t)\}}{\mathcal{L}\{i(t)\}} = \frac{O(s)}{I(s)} = \frac{1}{1 + ks}$$

con k ed s corrispondenti rispettivamente alla costante di tempo e alla variabile del dominio complesso. Il procedimento con cui gli studiosi hanno ricavato i segnali di ingresso, di uscita e la funzione di trasferimento è descritto in Appendice 3.

Il segnale di output $R_0(t)$ per ogni soggetto, corrispondente all'errore refrattivo all'età t , secondo il sistema di feedback di primo ordine è il seguente:

$$R_0(t) = R + A e^{-\frac{t}{k}} \quad (1)$$

dove R è la refrazione di offset dell'occhio (in D); A è l'errore refrattivo alla nascita e k è una costante di tempo, detta costante di smorzamento (caratteristica del processo di emmetropizzazione), legata alla capacità oculare di modificare la sua refrazione in un certo tempo.

La risposta del sistema di secondo ordine (che si adattava perfettamente ai dati raccolti da Medina nel 1987) si differenzia da questo tipo di risposta per l'esistenza di un fattore di oscillazione che viene introdotto per adattare meglio la curva di refrazione media in funzione dell'età. Quindi l'equazione (1) sarebbe:

$$R_0(t) = R + A e^{-\frac{t}{k}} \cos(mt) \quad (2)$$

Se assumiamo che il sistema agisca solo durante la crescita oculare e che l'insorgenza di ipermetropia dopo i 30 anni non sia connessa al processo di

emmetropizzazione, possiamo considerare $m=0$. In questo modo un sistema di feedback del primo ordine è sufficiente per spiegare come l'utilizzo di lenti correttive interferisca con il processo di emmetropizzazione. (Fig.20)

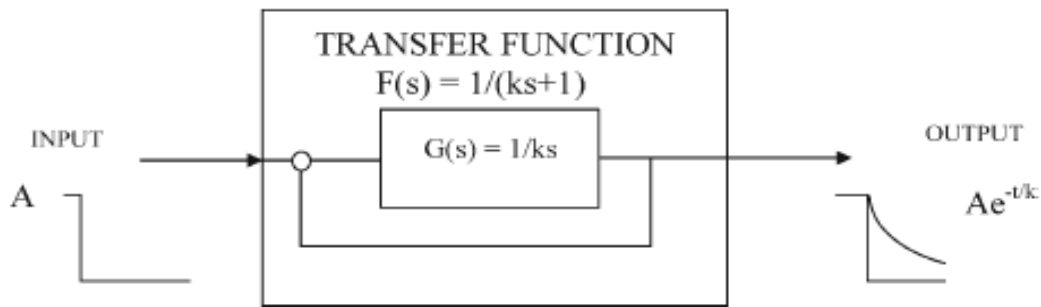


Fig. 20 Sistema costruito tenendo presente che la risposta ad un segnale di ingresso è un errore refrattivo con andamento esponenziale. Si tratta di un sistema di feedback di primo ordine e la sua funzione di trasferimento è $F(s)=1/(ks+1)$, mentre il piccolo cerchio è il rilevatore di errori, che sottrae l'output dall'input.

L'equazione (1) è valida solo fino a quando il soggetto non utilizza lenti correttive: pertanto essa non costituisce un modello di feedback dell'ametropia legato all'età del soggetto.

Poiché il sistema di feedback rileva l'errore refrattivo basandosi sulla qualità dell'immagine retinica, l'utilizzo di lenti correttive porrà il sistema in una condizione illusoria di immagine a fuoco. Perciò, non appena vengono applicate lenti correttive, risulta necessario aggiungere all'equazione (1) un fattore che tenga conto delle modifiche fatte. Applicando la correzione r_0 al tempo t_0 , l'equazione che meglio si adatta alla curva di refrazione in funzione dell'età è la seguente:

$$R_0(t) = R + A e^{-\frac{t}{k}} + r_0 \left(1 - e^{-\frac{t-t_0}{k}}\right) \quad (3)$$

dove $R_0(t)$ rappresenta l'errore successivo all'istante t_0 .

L'equazione relativa ad un meccanismo di secondo ordine è la seguente:

$$R_0 = R + A e^{-\frac{t}{k}} \cos(mt) + r_0 \left\{1 - e^{-\frac{t-t_0}{k}} \cos[m(t-t_0)]\right\} \quad (4)$$

Se una seconda correzione r_1 venisse applicata al tempo t_1 , otterremmo:

$$R_0(t) = R + A e^{-\frac{t}{k}} + r_0 \left(1 - e^{-\frac{t-t_0}{k}}\right) + (r_1 - r_0) \left(-e^{-\frac{t-t_1}{k}}\right) \quad (5)$$

dove $R_0(t)$ è l'errore refrattivo dopo t_1 (età in cui il soggetto ha iniziato ad usare la seconda correzione), r_0 e r_1 sono rispettivamente la prima e la seconda correzione (valori espressi in D). Per ogni nuova correzione, applicata in tempi successivi, è necessario aggiungere un nuovo termine (eq.6).

equazione 1 per $t \leq t_0$

equazione 3 per $t_0 \leq t \leq t_1$

equazione 5 per $t_1 \leq t \leq t_2$

equazione n per $t_{n-2} \leq t \leq t_{n-1}$ (6)

Le curve definite da queste equazioni (scelte in base al numero di correzione usate dal soggetto) vengono utilizzate per adattare gli equivalenti sferici delle rifrazioni e prevedere gli errori refrattivi futuri.

I dati teorici sono stati confrontati statisticamente con quelli sperimentali mediante il metodo dei minimi quadrati. Attraverso l'analisi dei dati rilevati è così possibile effettuare previsioni sull'andamento futuro dell'errore refrattivo miopico in funzione dell'età. Con questo metodo sono stati calcolati i residui, ossia le differenze tra i valori osservati ed i valori predetti.

Medina e Fariza, confrontando i residui risultanti dall'adattamento delle curve (6) (riferite al modello di feedback di primo ordine) con quelli associati al modello 2, hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa. La media dei residui del modello di feedback era minore rispetto a quella del modello non retroazionato, nonostante entrambi i modelli si adattassero adeguatamente ad una distribuzione normale. In questo modo essi hanno dimostrato che un meccanismo a loop chiuso controlla lo stato refrattivo umano e che l'utilizzo di lenti correttive influenza in maniera prevedibile la refrazione finale.

Lo stesso Medina, nel 2014, ha condotto un ulteriore studio per confermare l'esistenza di un meccanismo di feedback connesso al fenomeno della progressione miopica: esso è consistito in un'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche di 13 soggetti che possedevano le prescrizioni complete di tutte le correzioni e che non

possedevano alcuna patologia oculare o sistemica. La raccolta dati riguardava un periodo compreso tra i 2 e i 30 anni circa, durante il quale correzioni erano state inserite a partire da variazioni minime di -0.25 D. Anche in questo studio, come in quelli precedenti (Medina A.,1992) lo sviluppo temporale della refrazione può essere descritto dalla somma di curve esponenziali che tiene conto dell'entità della correzione e del tempo in cui questa viene applicata. L'utilizzo continuo di lenti rende inefficace il sistema di feedback di emmetropizzazione, ponendolo in una condizione di loop aperto. Esso infatti, inserisce un nuovo circuito retroazionato tra input e output (in alto in fig.21), che risulta indispensabile perché un segnale in uscita diverso da zero implica l'utilizzo di una lente con lo stesso valore diottrico del segnale di input. Il risultato è l'eliminazione dei due cicli, uguali ma di segno contrario.

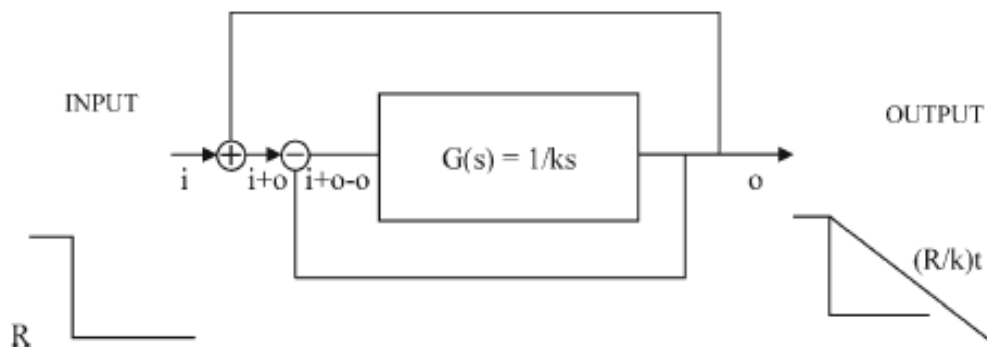


Fig.21 Sistema di feedback di emmetropizzazione quando vengono usate lenti correttive. È presente un loop di feedback (in basso) e uno creato dalla correzione continua (in alto). Questi due, essendo uguali ma di segno contrario, si eliminano a vicenda: $i+o-o=i$

In appendice è dimostrato che, con una funzione di trasferimento $G(s) = \frac{1}{ks}$, a partire da un segnale di ingresso $i(t)=R$, (R è l'errore refrattivo miopico) possiamo ricavare il segnale di output grazie alla definizione di $G(s)$:

$$i(t) = R$$

$$\mathcal{L}\{i(t)\} = I(s) = \frac{R}{s}$$

$$G(s) = \frac{O(s)}{I(s)} \rightarrow O(s) = G(s)I(s) = \left(\frac{1}{ks}\right)\left(\frac{R}{s}\right) =$$

$$=O(s) = \frac{R}{ks^2}$$

A questo punto, il segnale di output in funzione del tempo diventa:

$$o(t) = \mathcal{L}^{-1}\{O(s)\} = \mathcal{L}^{-1}\left\{\frac{R}{ks^2}\right\} = \left(\frac{R}{k}\right)t$$

Questo dimostra che il segnale in uscita del sistema a loop aperto è una retta con pendenza $\frac{R}{k}$ e quindi che la progressione miopica dei soggetti ha un decorso lineare.

Questi risultati concordano con quelli degli studi precedenti.

In conclusione, la correzione continua dell'errore miopico si traduce nell'apertura del circuito di feedback di emmetropizzazione e di conseguenza in un'ulteriore miopizzazione. Quando i soggetti vengono corretti, il decorso esponenziale della miopia rispetto al tempo (output di Fig. 21), diventa lineare. Questo si traduce in una progressione miopica più veloce.

Una proposta clinica-operativa del modello (emmetropization feedback theory) proposto da Medina si trova in "Prevention of myopia by partial correction of hyperopia: a twins study" del 2018 e prevede la correzione parziale dell'ipermetropia (solitamente presente nel bambino, prima che si presenti miopia) con lenti positive, in un apparente recupero di strategie optometriche storiche (ma per via diversa), al fine di modulare il feedback dell'emmetropizzazione.

CAPITOLO 6

La realtà del miope iniziale

È ormai ben noto il ruolo svolto dalle componenti ottiche in seguito all'insorgenza di miopia; la lunghezza del bulbo oculare diventa eccessiva rispetto alla lunghezza focale. Il coefficiente di correlazione tra errore refrattivo e lunghezza assiale è abbastanza elevato (compreso tra 0.77 e 0.89) ed è per questo che, generalmente, la lunghezza assiale (LA) viene considerata come il principale *determinante* dell'errore refrattivo.

Nonostante l'importanza dei cambiamenti di lunghezza assiale sia più che evidente, non sono tanti gli studi che considerano la LA come un *fattore predittivo* di insorgenza di miopia. A tal proposito, il gruppo Collaborative Longitudinal of Ethnicity and Refractive Error (CLEERE) ha portato a termine uno studio di coorte osservazionale sullo sviluppo oculare e sull'esordio della miopia, condotto presso cinque siti clinici e protrattosi dal 1 settembre 1989 al 22 maggio 2010. Sono stati raccolti i dati di 4512 bambini, non miopi, di etnia e sesso differenti e di età compresa tra i 6 e i 13 anni. In questa ricerca sono stati valutati 13 fattori predittivi di insorgenza miopica in bambini esaminati per la prima volta all'età di 6 anni (quando ancora non erano miopi) e seguiti nel tempo fino all'insorgenza del difetto e poi durante la sua progressione. Le variabili di cui si è tenuto conto sono:

- equivalente sferico dell'errore refrattivo di base del bambino;
- storia familiare di miopia (1 o 2 genitori);
- tempo trascorso all'aperto e in attività prossimali;
- lunghezza assiale;
- spessore e potere del cristallino;
- potere corneale;
- rapporto tra convergenza accomodativa e accomodazione (rapporto AC/A)
- errore refrattivo periferico;
- Lag accomodativo;
- entità dell'astigmatismo per ogni orientamento.

L'analisi dei dati ha dimostrato che 10 di questi fattori erano associati, tramite modelli univariati, al rischio di sviluppare miopia mentre 8 hanno mantenuto l'associazione anche in modelli multivariati (Fig. 22).

Variable	Odds Ratio (95% CI) ^b		
	Grade 1	Grade 3	Grade 6
Age, y	6	8	11
AC/A ratio, PD/D		1.12 (1.06–1.18) ^c	1.18 (1.07–1.31) ^d
Axial length, mm	2.91 (2.17–3.90) ^c		
Crystalline lens power, D		0.85 (0.77–0.94) ^c	
No. of myopic parents			
1			2.94 (1.51–5.76) ^d
2			7.73 (3.43–17.41) ^c
Corneal power, D	1.52 (1.34–1.71) ^c		
Visual activity, diopter-hour			0.99 (0.97–1.00) ^d
Astigmatism magnitude, horizontal/vertical, D	0.45 (0.33–0.61) ^c	0.26 (0.19–0.36) ^c	0.15 (0.09–0.28) ^c
Spherical equivalent, D	0.13 (0.10–0.16) ^c	0.04 (0.03–0.06) ^c	0.02 (0.01–0.03) ^c

Fig.22 Analisi multivariata dei fattori di rischio per la miopia per le diverse età. Le caselle vuote indicano dati che, essendo poco significativi, sono stati omessi. b: gli odd ratio (in epidemiologia è la misura dell'associazione tra due fattori) tra rischio di miopia futura nelle diverse età e gli ipotetici fattori predittivi; P indica la probabilità di ottenere un risultato uguale o "più estremo" di quello osservato, supposta vera l'ipotesi nulla; c: $P < 0.001$; d: $P < 0.01$.

Da ciò si evince che l'equivalente sferico predice l'insorgenza di miopia nelle varie fasce d'età con la migliore combinazione di sensibilità e specificità. Una riduzione dell'ipermetropia è stata rilevata infatti l'anno prima che insorgesse il difetto refrattivo (esordio di miopia era stato fissato a -0.75 D). Un bambino con minor tasso di ipermetropia ($< +0.75$ D) ha, per le ragioni appena esposte, maggior rischio di diventare precocemente miope, mentre un tasso superiore è un fattore protettivo (Zadnik K., 2015). Lo stesso dato è stato rilevato nello studio longitudinale "Annual changes in refractive errors and ocular components before and after the onset of myopia in chinese children". L'obiettivo dei ricercatori era quello di rilevare i cambiamenti refrattivi e delle componenti oculari di gemelli di età compresa tra i 7 e i 15 anni, (facenti parte del "Guangzhou Twin Registry") in seguito all'insorgenza del difetto miopico. Per essere inclusi nello studio, i soggetti non dovevano essere miopi al primo esame, ma esserlo almeno in una delle valutazioni successive. I 165 partecipanti sono stati sottoposti a valutazioni annuali

(dal 2006 al 2010) dell'errore refrattivo e della biometria oculare. I risultati hanno mostrato che l'equivalente sferico diminuiva maggiormente l'anno precedente all'esordio della miopia e che la LA aumentava più velocemente nello stesso periodo di tempo. Dopo l'esordio, i cambiamenti annuali di ES e di LA, sono risultati minori. I ricercatori hanno ipotizzato che queste modificazioni fossero dovute a cambiamenti nello stile di vita del bambino, ossia più attività prossimale e meno tempo trascorso all'aperto (Xiang F., 2012). Questi risultati sono coerenti con quelli dello studio descritto prima e con quelli riportati da un altro studio longitudinale CLEERE (Mutti D.O.,2007). Ciò ha delle ovvie implicazioni cliniche riguardanti la prevenzione del difetto refrattivo. Infatti, monitorando annualmente la lunghezza assiale e la refrazione dei soggetti a rischio, sarebbe possibile prevedere lo sviluppo della miopia e quindi pianificare degli interventi preventivi. In aggiunta a ciò, si avvalora l'ipotesi secondo cui l'imposizione di un defocus miopico sia uno strumento valido per la prevenzione della miopia.

Per quanto riguarda la condizione accomodativa ed eteroforica pre e post-insorgenza è rilevante lo studio di Goss D. del 1991. In esso sono stati esaminati due gruppi di soggetti provenienti da sette località differenti. Il primo gruppo era formato da soggetti emmetropi all'inizio dello studio (rx compresa tra 0 e +1D) e che non sono diventati miopi tra i 6 e i 15 anni; il secondo invece, da quelli che, pur essendo emmetropi all'inizio dello studio, hanno sviluppato miopia ($rx \geq -0.50$ D) nello stesso intervallo d'età. Ogni partecipante al primo gruppo è stato associato per località, genere ed età (con una differenza massima di 1 anno) ad uno del secondo, e di ognuno sono stati valutati: foria da vicino con il metodo di Von Graefe, i cilindri crociati binoculari (CC bino) e le accomodazioni relative positive e negative (ARP e ARN). Confrontando i dati tra i due gruppi sono state evidenziate delle differenze più o meno significative. Per quanto riguarda la foria da vicino, il valore medio negli emmetropi era di 2^{Δ} di exoforia, mentre per il gruppo di soggetti diventati miopi era di 1^{Δ} di esoforia.

Tra i valori dei CC bino è stata rilevata una forte variabilità dipendente dalla località di provenienza. Tuttavia, eliminando la località n° 4 (i valori erano maggiori), la differenza tra i due gruppi ha acquisito significatività statistica (+0.75 D per i miopi, +0.53 D per gli emmetropi). Il Lag accomodativo è maggiore nei soggetti miopi rispetto agli emmetropi.

Nella valutazione delle ARN non è stata rilevata alcuna differenza significativa, al contrario delle ARP, il cui confronto ha mostrato delle variazioni statisticamente significative (valori medi: -2.53 D per i miopi e -3.16 D per gli emmetropi) (Fig.23).

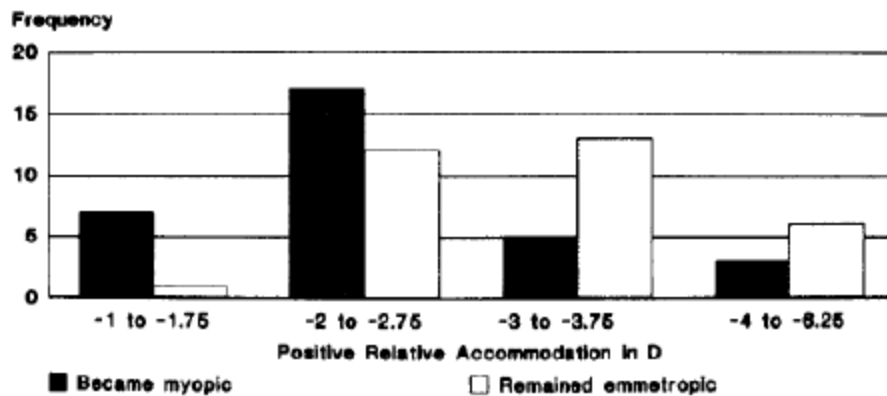


Fig. 23 Grafico che rappresenta la distribuzione della frequenza dei valori delle ARP nei due gruppi.

Questi risultati supportano l'ipotesi secondo cui variazioni di accomodazione e di convergenza possano essere precursori dell'esordio di miopia. Tuttavia, è possibile che l'esoforia da vicino sia la causa della ridotta ARP. Il soggetto infatti, nonostante vengano aggiunte lenti binocularmente e in sequenza, deve mantenere la fissazione nitida e per riuscirci deve accomodare. A causa del rapporto esistente tra accomodazione e convergenza, questa attività si associa ad una convergenza eccessiva che deve essere annullata dalla VFN. Questa viene richiamata anche dal soggetto miope con esoforia prossimale, motivo per cui il suo valore sarà basso e di conseguenza anche quello della ARP.

L'esoforia da vicino del soggetto miope potrebbe essere ridotta con l'utilizzo di potere positivo durante il lavoro a distanza ridotta. La lente positiva infatti, rilassa l'accomodazione e induce, grazie al rapporto AC/A, della divergenza che si oppone all'esoforia. Uno squilibrio nel legame tra accomodazione e convergenza, due elementi chiave nella visione binoculare singola e nitida, può essere la causa di forie o anche tropie. La quantità di accomodazione che viene chiamata in gioco per una determinata quantità di convergenza accomodativa definisce il rapporto AC/A. Nonostante questo si sviluppi nei primi anni di vita e rimanga tale per la maggior parte tempo, ci sono dei fattori in grado di influenzare l'AC/A (di risposta): vision training, presbiopia, cicloplegia ed errore refrattivo. Rispetto ai bambini emmetropi,

un valore di AC/A più alto è solitamente associato a bambini miopi e l'incremento risulta rilevabile anche anni prima dell'insorgenza del difetto.

Per confermare ciò, lo studio "Orinda Longitudinal Study of Myopia (OLMS)" (con la collaborazione del CLEERE), ha coinvolto 698 bambini miopi dai 6 ai 14 anni e 430 emmetropi in una ricerca svoltasi dal 1989 al 2010. I risultati hanno dimostrato che il rapporto AC/A nei bambini emmetropi rimaneva più o meno costante nell'arco dei 10 anni (circa 4 Δ). Al contrario, nei 4 anni che precedevano l'insorgenza di miopia, il valore di AC/A aumentava in modo uniforme e significativo nei bambini diventati miopi rispetto a quelli emmetropi (Fig.24). Il picco massimo di AC/A veniva raggiunto nell'anno di insorgenza del difetto miopico, mentre nella fase post-insorgenza il valore rimaneva elevato e pressoché costante. Un elevato legame AC/A potrebbe spiegare l'aumento del valore di foria per vicino nei bambini che diventano miopi.

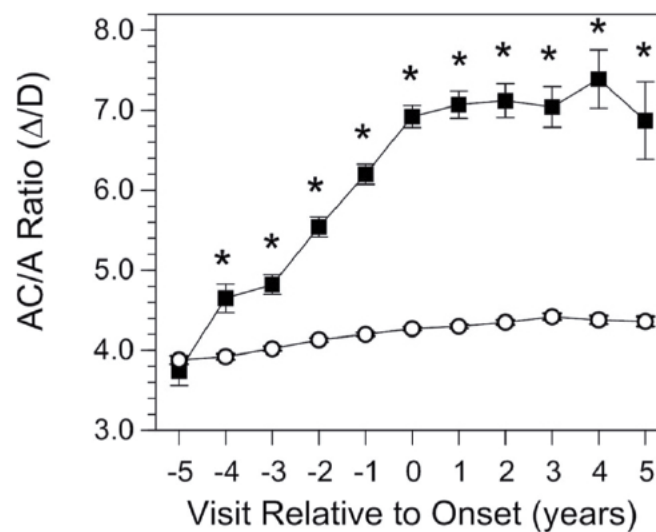


Fig.24 Sull'asse x i valori negativi indicano gli anni precedenti all'insorgenza, 0 l'anno di esordio e i valori positivi gli anni successivi. Incremento del rapporto accomodazione/convergenza nei bambini che diventano miopi (quadrati pieni) con picco corrispondente all'anno di insorgenza (0 su asse x), rispetto ai bambini emmetropi nei quali rimane relativamente costante (cerchi bianchi).

Riassumendo, i soggetti che diventano miopi, rispetto agli emmetropi presentano:

- maggiore esoforia;
- rapporto AC/A più alto;
- Lag maggiore;

- minore valore di ARP (e di conseguenza VFN).

Queste variazioni, rilevabili anche anni precedenti all'insorgenza, potrebbero essere utilizzate dagli optometristi per valutare il rischio di miopia nei bambini in età scolastica e, se necessario, per pianificare un programma di controllo.

Su un campione selezionato di miopi esoforici e con progressione ≥ 0.50 D, Aller et al. (2016), hanno evidenziato una drastica riduzione (70%) della progressione miopica con l'uso di Lac multifocali (a geometria centro-lontano).

Conclusioni

La miopia coinvolge un terzo della popolazione mondiale. L'affascinante questione sull'eziologia dello sviluppo della miopia ha eluso molti ricercatori. Lo sviluppo refrattivo dell'occhio è sotto l'influenza di un meccanismo di feedback conosciuto come "Processo di Emmetropizzazione", in cui i segnali visivi guidano la crescita oculare.

Nel 1987 Medina A. e Fariza E. hanno teorizzato che tale processo può essere descritto come un sistema di feedback di secondo ordine o, più semplicemente con uno di primo ordine. Su questa base e mediante i concetti di Trasformata di Laplace e di funzione di trasferimento, sono state ricavate le equazioni matematiche che descrivono la risposta di un sistema di feedback di primo ordine a un certo segnale di ingresso, corrispondente alla refrazione associata a quel dato istante. I due ricercatori suggeriscono che tale meccanismo sia modificabile dall'esterno, per esempio tramite lenti correttive, e che gli effetti di questi cambiamenti sulla refrazione finale siano prevedibili. In particolare, hanno mostrato che la risposta di un sistema di feedback a un input determinato dal potere di lenti correttive, si adatta perfettamente ai dati di refrazione dei soggetti che indossano queste lenti. Visto che la crescita oculare è mediata dai segnali visivi, è facile comprendere come le lenti correttive, fornendo un'immagine a fuoco sulla retina, alterino l'errore stimato e ingannino il sistema oculare. L'utilizzo continuo di lenti infatti, disturba e rende inefficace il meccanismo di feedback, ponendolo in una condizione di loop aperto, nel quale il segnale di output è rappresentato da una retta, la cui pendenza dipende dal tempo in maniera direttamente proporzionale. In altre parole, il decorso temporale esponenziale (più lento) dell'errore refrattivo non corretto, diventa lineare (quindi più veloce) quando i soggetti utilizzano lenti correttive.

A sostegno di ciò, in uno studio recente (2017), sono stati valutati, per due anni, 121 bambini di circa 12 anni di età (65 non sono stati corretti mentre 56 erano dotati di compensazione completa), per investigare gli effetti della correzione completa e della non correzione sulla progressione miopica. Di ogni soggetto è stata valutata l'AV monoculare a distanza (con e senza correzione), la presenza di eventuali strabismi tramite il cover test e la lunghezza assiale. Dall'analisi dei dati raccolti è emerso che i bambini senza correzione avevano una progressione più

lenta rispetto a quelli con correzione completa. Una possibile spiegazione di questi risultati potrebbe essere data dalla diversa defocalizzazione che i bambini hanno sperimentato: miopica sia da lontano che da vicino per quelli senza correzione, ipermetropica nella periferia durante la visione prossimale per quelli con compensazione completa.

Questi dati possono essere inquadrati nella teoria di Medina e indicano che la correzione continua della miopia ha dato inizio ad una progressione lineare dell'ametropia, mentre la non correzione ha rallentato il decorso del difetto e ne ha, di conseguenza, ridotto l'entità alla stabilizzazione.

In conclusione, l'uso continuo delle lenti correttive può essere considerato uno stimolo costante per il meccanismo di emmetropizzazione che, nel tentativo di alterarlo, indurrà ulteriore miopizzazione. Il modello proposto da Medina suggerisce che i soggetti, una volta corretti, cadano in una sorta di depressione miopica che termina con la stabilizzazione del meccanismo fisiologico (che non può essere predetta da questo modello). Uno studio successivo (Medina A., 2018) dà un'indicazione operativa in una correzione precoce e parziale dell'ipermetropia.

Questo elaborato vuole enfatizzare questi risultati e proporre di includere anche la non correzione come “nuova ipotesi di lavoro” per il controllo della progressione miopica, dove possibile. Questa ipotesi di lavoro, con evidenze in Sun et al., 2017, attribuisce all'uso di occhiali e quantifica un'influenza sulla progressione miopica. Ovviamente non è possibile non correggere un soggetto con elevata miopia e con AV già significativamente compromessa, poiché le implicazioni nella vita quotidiana sarebbero gravi. Tuttavia, soprattutto nei bambini, i quali agiscono prevalentemente nello spazio prossimale e hanno ridotta interazione distale, sarebbe indicato ritardare il più possibile la compensazione del difetto miopico (nei limiti della fattibilità e della sicurezza del bambino) con lo scopo di rallentare la progressione dell'errore refrattivo e ridurre l'entità finale.

Ulteriori studi a riguardo sarebbero interessanti, così come confrontare i risultati delle varie tecniche di controllo, non correzione compresa.

Appendice 1

“Sistema Lineare” S è un dispositivo nel quale si distinguono un “Ingresso” (Input), un’“Uscita” (Output”) ed un “Operatore di Trasferimento” H il quale, agendo sull’Input, genera l’Output, secondo la relazione:

$$\text{Output} = H[\text{Input}]$$

In molte applicazioni sia l’Input che l’Output sono costituiti da una o più funzioni della variabile reale t (tempo), soddisfacenti alla condizione di essere “funzioni di ordine esponenziale k”, ove k sia una costante reale e positiva arbitraria. Consideriamo per semplicità il caso in cui l’Input e l’Output siano due funzioni reali di variabile reale, i(t), o(t), definite sulla semiretta $t \geq 0$ ed i(t) soddisfi alla “condizione iniziale” $i(0) = i_0$.

DEFINIZIONI:

- I) Un sistema S si dice “Sistema Lineare” se soddisfa la seguente proprietà:

$$\text{se } i(t) = c_1 u_1(t) + c_2 u_2(t),$$

dove c_1, c_2 sono due costanti arbitrarie e $u_1(t), u_2(t)$, due funzioni della variabile t.

allora

$$o(t) = H[i(t)] = c_1 H[u_1(t)] + c_2 H[u_2(t)];$$

- II) Un sistema S si dice “Sistema Stazionario” se soddisfa la seguente proprietà:

$$\text{se } o(t) = H[i(t)], \text{ e } T \text{ è una costante temporale assegnata,}$$

allora

$$H[i(t - T)] = o(t - T);$$

- III) Un sistema S si dice “Sistema Lineare e Stazionario” se esso è sia lineare che stazionario, ossia se soddisfa entrambe le proprietà I) e II).

Appendice 2

Sistemi Lineari stazionari e Trasformata di Laplace

La trasformata di Laplace è un “operatore funzionale”, ossia una trasformazione che associa una funzione $f(t)$ della variabile reale t (tempo), ove $t \geq 0$, una funzione di variabile complessa $F(s)$, ove s è un numero “complesso”. Se $i(t)$ è l’input ad un sistema “lineare e stazionario”, di cui $I(s)$ è la sua ‘trasformata di Laplace, e se $o(t)$ è la “risposta” del Sistema (l’output), di cui $O(s)$ è la trasformata di Laplace, la relazione funzionale tra $O(s)$ ed $I(s)$ si può esprimere nel seguente modo:

$$O(s) = F(s) I(s)$$

o, equivalentemente, $O(s) / I(s) = F(s)$.

La funzione di variabile complessa $F(s)$ che “lega” l’input all’output costituisce la “funzione di trasferimento” del Sistema. La determinazione dell’output $o(t)$ si otterrà effettuando l’“Antitrasformata di Laplace” di $O(s)$ (v. Appendice 3, ove vengono illustrate le Trasformate e le Anti-trasformate di Laplace delle funzioni di interesse in questo Lavoro).

Il “calcolo operativo” utilizzato nello studio di un sistema “lineare e stazionario” permette di semplificare le procedure di calcolo in molti problemi di controllo, ad esempio quando nel modello matematico l’output $o(t)$ sia legato all’input $i(t)$ attraverso un’equazione differenziale ordinaria a coefficienti costanti. La trasformata di Laplace permette anche di condurre attraverso l’Analisi Armonica lo studio dei “sistemi dinamici” (Biagiotti, 2016).

Definizione di Trasformata di Laplace

Sia $f(t)$ una funzione complessa della variabile reale t , localmente integrabile per $t \geq 0$. Se, preso $s \in \mathbb{C}$, lo moltiplichiamo per e^{-st} e integriamo il risultato rispetto a t nell’intervallo $[0, +\infty[$, otteniamo una nuova funzione nella variabile s , laddove l’integrale esiste, infatti possiamo definire:

$$F(s) = \int_0^{+\infty} e^{-st} f(t) dt = \mathcal{L}\{f\}(s)$$

La funzione $F(s)$ è detta Trasformata di Laplace di f .

Se $f(t)$ è trasformabile secondo Laplace esiste la Trasformata di Laplace di f e tale limite si denota in maniera equivalente con il simbolo $\mathcal{L}\{f\}(s)$ oppure con il simbolo $f(s)$.

Una condizione sufficiente perché una funzione $f(t)$ sia trasformabile secondo Laplace è che essa soddisfi le seguenti proprietà:

- sia una funzione “continua a tratti”, ossia essa sia continua “quasi dovunque” nel proprio dominio di definizione $D: t \geq 0$, salvo un numero finito di discontinuità di 1, a specie in ogni intervallo di ampiezza finita appartenente al dominio D ;
- sia “di ordine esponenziale” k (ove k sia un numero reale ≥ 0), ossia soddisfi la disuguaglianza $||f(t)|| \leq A^{-kt}$, con A costante reale positiva opportuna.

In tal caso, posto $s = x + iy$, la trasformata di Laplace $F(s)$ della funzione $f(t)$ è definita sul semipiano complesso $\text{Re } [s]: x > k$.

- Teorema della moltiplicazione per una costante:

$$\mathcal{L}\{kf\}(s) = k \mathcal{L}\{f\}(s)$$

la trasformata di un prodotto di una costante per una funzione è uguale al prodotto della costante per la trasformata della funzione.

- Teorema della somma:

$$\mathcal{L}\{f_1(t) \pm f_2(t)\} = \mathcal{L}\{f_1(t)\} \pm \mathcal{L}\{f_2(t)\}$$

la somma di due funzioni nel dominio del tempo corrisponde alla somma delle trasformate nel dominio complesso.

- Teorema della derivata:

$$\mathcal{L}\left\{\frac{df(t)}{dt}\right\} = s F(s)$$

la Trasformata di Laplace della derivata di una funzione $f(t)$ è uguale al prodotto della T.d.L. della funzione moltiplicata per la variabile complessa.

Se le condizioni iniziali non sono nulle, cioè se la $f(t=0) \neq 0$, allora:

$$\mathcal{L}\left\{\frac{df(t)}{dt}\right\} = s F(s) - f(0)$$

- Teorema dell'integrale:

$$\mathcal{L}\left\{\int f(t) dt\right\} = \frac{F(s)}{s}$$

- Un'altra importantissima proprietà della Trasformata di Laplace è la linearità:

$$\mathcal{L}\{a f_1(t) + b f_2(t)\} = a F_1(s) + b F_2(s)$$

Il risultato è facilmente estendibile a più di due funzioni.

L'antitrasformata di Laplace

Nell'applicazione della Trasformata di Laplace si incontra spesso il problema di dover determinare quale funzione abbia una data trasformata. Per fare ciò viene utilizzata la trasformata inversa di Laplace della funzione di variabile complessa $F(s)$ e viene indicata con la notazione $\mathcal{L}^{-1}\{F(s)\}$ come viene mostrato in fig.25.

$$f(t) = \mathcal{L}^{-1}\{F(s)\} \leftrightarrow F(s) = \mathcal{L}\{f(t)\}$$

La funzione $f(t)$ viene chiamata antitrasformata della funzione F . Per calcolarla è necessario determinare una funzione f che soddisfi l'equazione integrale:

$$\int_0^{+\infty} e^{-st} f(t) dt = F(s)$$

Il calcolo diretto dell'antitrasformata di Laplace non è semplice, visto che bisogna risolvere questo integrale in campo complesso, pertanto spesso si fa uso delle tabelle contenenti le funzioni più utilizzate.

Nella teoria dei sistemi questo operatore inverso viene utilizzato per determinare l'uscita $o(t)$ di un sistema quando è nota la $O(s)$.

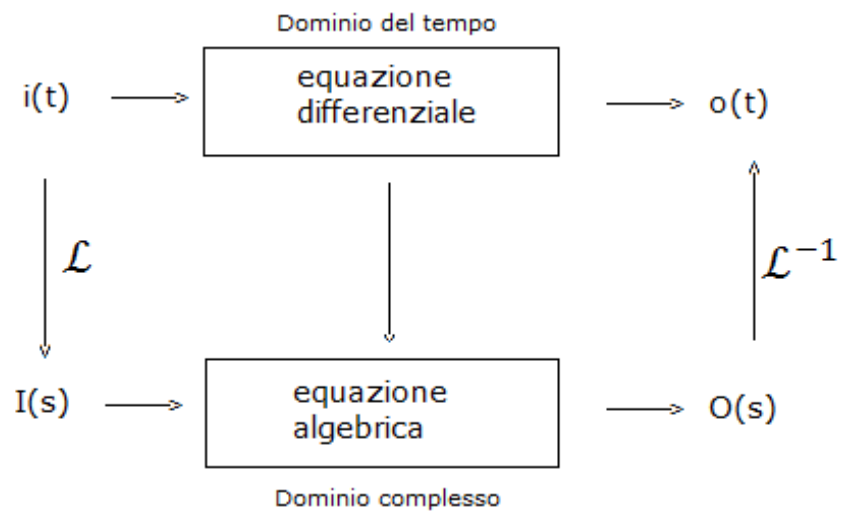


Fig.25 Illustrazione del procedimento di studio dei sistemi utilizzando la Trasformata di Laplace.

Appendice 3

La funzione di trasferimento, come già detto, si ottiene dal rapporto tra la trasformata di Laplace del segnale di output in funzione del tempo e la trasformata dell'input, espresso sempre nel dominio del tempo.

$$F(s) = \frac{\mathcal{L}\{o(t)\}}{\mathcal{L}\{i(t)\}} = \frac{O(s)}{I(s)}$$

Considerando la miopia con una progressione di tipo esponenziale rispetto al tempo si ricavano i segnali in ingresso e in uscita. Questa progressione tenderebbe a stabilizzarsi in prossimità di un valore diottrico determinato dalla costante di tempo k e che indichiamo con $-A D$. Il segnale di ingresso infatti è:

$$i(t) = -A u(t)$$

dove $u(t)$ rappresenta la funzione gradino unitario. Il gradino unitario (Fig. 26) è definito nel seguente modo:

$$u(t) = \begin{cases} 0 & \text{per } t < 0 \\ 1 & \text{per } t > 0 \end{cases}$$

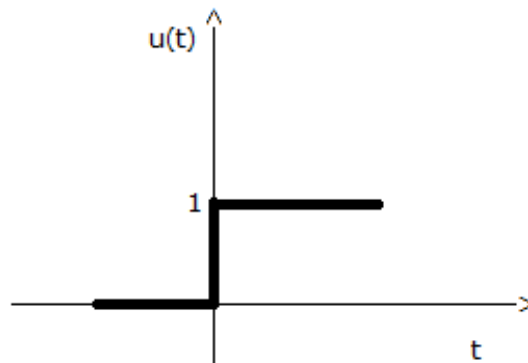


Fig.26 Segnale di gradino unitario.

E la sua trasformata di Laplace è:

$$\begin{aligned} \mathcal{L}\{u(t)\} &= \int_0^{\infty} 1 e^{-st} dt = \int_0^{\infty} e^{-st} dt = \\ &= \left[-\frac{1}{s} e^{-st} \right]_0^{\infty} = \left[-\frac{1}{s} e^{s\infty} - \left(-\frac{1}{s} e^{-s0} \right) \right] = \left[0 - \left(-\frac{1}{s} \right) \right] = \frac{1}{s} \end{aligned}$$

Il segnale di output in funzione del tempo invece:

$$o(t) = A \left[e^{-\frac{t}{k}} - 1 \right]$$

Le trasformate di Laplace del segnale di input e di output sono:

INPUT:

$$I(s) = \mathcal{L}\{i(t)\} = \mathcal{L}\{-Au(t)\} =$$

per la proprietà di linearità e considerando le caratteristiche del gradino unitario:

$$= -A\mathcal{L}\{u(t)\} = -A\frac{1}{s} = -\frac{A}{s}$$

OUTPUT:

$$\begin{aligned} O(s) &= \mathcal{L}\{O(t)\} = \mathcal{L}\left\{A \left(e^{-\frac{t}{k}} - 1 \right)\right\} = \\ &= A \int_0^{\infty} e^{-st} \left(e^{-\frac{t}{k}} - 1 \right) dt = \\ &= A \int_0^{\infty} e^{-(s+\frac{1}{k})t} dt - A \int_0^{\infty} e^{-st} dt = \\ &= A \left. \frac{e^{-(s+\frac{1}{k})t}}{-(s+\frac{1}{k})} \right|_0^{\infty} - A \left. \left(-\frac{1}{s} e^{-st} \right) \right|_0^{\infty} = \\ &= A \left(\frac{1}{s+\frac{1}{k}} \right) - \frac{A}{s} = A \left(\frac{1}{\frac{ks+1}{k}} \right) - \frac{A}{s} = \frac{Ak}{1+ks} - \frac{A}{s} \end{aligned}$$

Perciò la funzione di trasferimento diventa:

$$F(s) = \frac{\mathcal{L}\{o(t)\}}{\mathcal{L}\{i(t)\}} = \frac{O(s)}{I(s)} = \frac{\frac{Ak}{1+ks} - \frac{A}{s}}{-\frac{A}{s}}$$

$$\frac{\frac{Ak}{1+ks} - \frac{A}{s}}{-\frac{A}{s}} = \frac{Aks - A + Aks}{s(1+ks)} \left(-\frac{s}{A}\right) =$$

$$= -\frac{A}{1+ks} \left(-\frac{1}{A}\right) = \frac{1}{ks+1}$$

La F(s) è legata alla funzione di trasferimento 'in avanti' G(s) dalla relazione:

$$F(s) = \frac{G(s)}{(1+G(s))}$$

E da essa ricaviamo:

$$G(s) = \frac{F(s)}{(1-F(s))} = \left(\frac{1}{ks+1}\right) \left(\frac{1}{1-\frac{1}{ks+1}}\right) =$$

$$= \left(\frac{1}{ks+1}\right) \left(\frac{ks+1}{ks}\right) = \frac{1}{ks}$$

Il grado del denominatore della funzione di trasferimento F(s) conferma che si tratta di un sistema di feedback di primo ordine.

L'equazione (1) invece, tenendo conto che il segnale di ingresso [i(t)= -Au(t)] corrisponde a un errore refrattivo di AD, deriva dalla trasformata inversa di Laplace del segnale di output.

$$O(s) = I(s)F(s)$$

$$o(t) = \mathcal{L}^{-1}\{O(s)\} = \mathcal{L}^{-1}\{I(s)F(s)\} =$$

$$= \mathcal{L}^{-1}\{\mathcal{L}\{i(t)\}F(s)\} = \mathcal{L}^{-1}\left\{\left[-\frac{A}{s(1+ks)}\right]\right\} =$$

$$= -A \mathcal{L}^{-1} \left\{ \frac{1}{s(1+ks)} \right\}$$

Scomponiamo la frazione con il metodo dei fratti semplici:

$$\frac{1}{s(1+ks)} = \frac{B}{s} + \frac{C}{1+ks} = \frac{B+Bks+Cs}{s(1+ks)}$$

e visto che:

$$B + Bks + Cs = 1$$

$$B + s(Bk + C) = 1$$

$$\begin{cases} B = 1 \\ Bk + C = 0 \end{cases} \rightarrow C = -Bk = -k$$

allora:

$$\frac{1}{s(1+ks)} = \frac{1}{s} - \frac{k}{1+ks}$$

Quindi l'antitrasformata diventa:

$$\begin{aligned} -A \mathcal{L}^{-1} \left\{ \frac{1}{s(1+ks)} \right\} &= -A \mathcal{L}^{-1} \left\{ \frac{1}{s} \right\} - A \mathcal{L}^{-1} \left\{ -\frac{k}{1+ks} \right\} = \\ &= -Au(t) - A \mathcal{L}^{-1} \left\{ -\frac{k}{k \left(\frac{1}{k} + s \right)} \right\} = -A + A \mathcal{L}^{-1} \left\{ \frac{1}{\frac{1}{k} + s} \right\} \end{aligned}$$

e considerando $\frac{1}{k} = a$:

$$-A + A \mathcal{L}^{-1} \left\{ \frac{1}{a+s} \right\} = -A + A e^{-at}$$

in conclusione:

$$o(t) = -A + A e^{-\frac{t}{k}}$$

Abbiamo già detto che i bambini alla nascita sono ipermetropi (refrazione $\neq 0$) e che il sistema oculare cerca l'emmetropia (refrazione $=0$). Per questo motivo è necessario modificare il segnale di uscita di un valore pari a AD:

$$o(t) = A - A + A e^{-t/k}$$

Possiamo modificare ulteriormente l'output in modo che il sistema di emmetropizzazione possa essere considerato reale, inserendo un valore addizionale che corrisponde al valore refrattivo miopico di offset e che indichiamo con R:

$$o(t) = R + A e^{-\frac{t}{k}}$$

Questa equazione corrisponde all'equazione 1

Le equazioni con fattore addizionale dovuto all'utilizzo di lenti correttive sono ottenute allo stesso modo, derivando il segnale in uscita tramite le adeguate funzioni di trasferimento e segnali di ingresso.

Bibliografia

- Adler, D., Millodot, M.; The possible effect of undercorrection on myopic progression in children; Clin. Exp. Optom. 89,2006; 315-21.
- Aller TA1, Liu M, Wildsoet CF. Myopia Control with Bifocal Contact Lenses: A Randomized Clinical Trial; Optom Vis Sci. 2016 Apr;93(4):344-52.
- Alongi S, RolandoM, Corallo G, C, Monaco M, Sacca S, Verrasiro G, Menoni S, Ravera GB, Calabria G.; Quality of vision with presbyopic contact lens correction: subjective and light sensitivity rating; Ophthalmol; 2001 Sep;239 (9), pag. 656- 63.
- Alphen G.W.; On emmetropia and ametropia; Ophthalmologica Basel; 1961 ; 142 suppl.; pp 1-92;
- Anderson R.L., Richard L. Anderson; Myopia Prevention and Control - Definitions - Nuritions - axial elongation in childhood myopia. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52: 2170-4.
- Berntsen D.A.,Kramer C.E.;Peripheral Defocus with Spherical and Multifocal Soft Contact Lenses; Optom Vis Sci.;2013 Nov; 90(11): 1215–1224.
- Berntsen D.A.,Christopher D. Barr, Donald O. Mutti,Karla Zadnik,; Peripheral Defocus and Myopia Progression in Myopic Children Randomly Assigned to Wear Single Vision and Progressive Addition Lenses; Invest Ophthalmol Vis Sci.; 2013 Aug; 54(8): 5761–5770.
- Biagiotti L.; Trasformate di Laplace; controlli automatici a.a 2016/2017; Ingegneria della gestione industriale. Università di Bologna
- Brown O.S., Young F.A.,; The response of servocontrolled eye to a confined visual environment; Proceedings of the 18th Rocky Mountain Bioengineering Symposium 41-44.
- Bucci, Oftalmologia.
- Charman W.N.; Myopia, posture and the visual environment; Ophtalmic Physiol Opt 2011; 31: 494-501.
- Chen YP, Prashar A, Erichsen JT, To CH, Hocking PM, Guggenheim JA.; Heritability of ocular component dimensions in chickens: genetic variants controlling susceptibility to experimentally induced myopia and pretreatment eye size are distinct; Invest Ophthalmol Vis sci; 2011 Jun 8; 52:4012-20.

- Chung, K., Mohidin, N., O'Leary, D.J.; Undercorrection of myopia enhances rather than inhibits myopia progression; *Vision Res*; 2002; 42, 2555-2559.
- Cooper J., M.S., Andrei V. Tkatchenko; A Review of Current Concepts of the Etiology and Treatment of Myopia Eye Contact Lens; 2018 Jul; 44(4): 231–247.
- Cooper J., Schulman E., Jamal N.; «Current Status on the Development and Treatment of Myopia; 5 Maggio 2015; pp 1-33.
- Czepita D.; Are children with myopia more intelligent? A literature review; *Annales Academiae medicae stetinensis*; 2008; vol 54, n 1, pp 13-16.
- David A. Gross; Care of the Patient with Myopia; St.Louis, 2006.
- Davis R. Eiden SB.; Stabilisation of myopia by accelerating reshaping technique (SMART) study. Third year interim report.; Specialty Contact Lens Symposium Meeting, 2011. Las Vegas.
- Dorothy S. P., Lam S. C.; Lam R.F., Lau T.F.J., Chong K.S, Cheung E.Y.Y., Lai R. Y. K., Chew S-J.; Prevalence, Incidence, and Progression of Myopia of School Children in Hong Kong; *Clinical and Epidemiologic Research*; 2004.
- Formenti M.; Tecniche avanzate di optometria e contattologia; Dispense di lezione; a.a. 2017/2018.
- Foster P.J. and Jiang Y.; Epidemiology of myopia; *Eye (Lond)*; 2014 Feb; 28(2): 202–208.
- French, I. Morgan, G. Burlutsky, P. Mitchell e K. Rose; Prevalence and 5- to 6-year incidence and progression of myopia and hyperopia in Australian schoolchildren; *Ophthalmology*, 2013; vol. 120 pp. 1482-1491.
- Guggenheim J.A., Northstone K., McMahon G., Ness A.R., Deere K., Mattocks C., Pourcain B.S., Williams C.; Time outdoor and physical activity as predictors of incident myopia in childhood: a prospective cohort study; *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012 May; 14:53(6): 2856-65.
- Goss D.; Clinical accommodation and heterophoria findings preceding juvenile onset of myopia; *Optometry and Vision Science*, 1991, vol. 68, No. 2, pp. 110-116.
- Hall NF, Gale CR, Ye S, Martyn CN; Myopia and polymorphisms in genes for matrix metalloproteinases; *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 11 marzo 2009.

- Hammond CJ, Snieder H, Gilbert CE, et al.; Genes and environment in refractive error: The twin eye study; *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1232–1236.
- Hashemi H.; Global and regional estimates of prevalence of refractive errors: Systematic review and meta-analysis; *Journal of Current Ophthalmology* Volume 30, pp 3-22; March 2018.
- He M., Zeng J., Liu Y., Xu J., Pokharel G.P., Ellewein L.B.; Refractive error and visual impairment in urban children in southern China; *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 793-799.
- He M., Huang W., Zheng Y., Huang L., Ellwein L.B.; Refractive error and visual impairment in school children in Southhern China; *Ophthalmol* 2007; 114 (2): 374-82.
- Holden B.A., T.r. Fricke, David A. Jong W.M.,Naidoo K.S., Sankaridurg P, Wong T.Y., Naduvilath T.J., Resnikoff S., «Global prevalence of Myopia and high Myopia and temporal Trends from 2000 through 2050» *Ophthalmology* 2016 May;123(5):1036-42.
- Holick M., Chen TC, Lu Z,Sauter E.; Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story; *Miner Res*; 2007;22 Suppl 2:V28-33.
- Hoogerheide J., Rempt F., Hoogenboom W.P.; Acquired myopia in young pilots; *Ophthalmologica* 1971; 163: 209-215.
- Hornbeack D.M., Young T.L.; Myopia genetics a review of current research and emerging trends; *Curr Opin Ophthal* 2009 Sep; 20 (55): 356-62.
- <http://endmyopia.org/end-myopia-home>
- <http://www.myopiaprevention.org/definitions.html#myopia>.
- Huang J., Wen D., Wang O. et al.; Efficacy Comparison of 16 Interventions for Myopia Control in Children; *Ophthalmology*; 2016; vol. 123, n. 4, pp. 697-708.
- Ip JM, Segal SM, Rose KA, Morgan IG, Kifley A, Wang JJ, et al.; Role of near work in myopia: findings in a sample of Australian school children; *Investi Ophthalmol Vis Sci*.2008;49: 2903-2910.
- Javitt JC, Chiang YP.; The socioeconomic aspects of laser refractive surgery; *Arch Ophthalmol*. 1994; 112: 526-530.
- Jensen, H.; Myopia progression in young school children. A prospective study of myopia progression and the effect of a trial with bifocal lenses and beta blocker

- eye drops; *Acta Ophthalmol*; Suppl 1991; 1–79.
- Jung L., Ming-Tse K., Chun-Chih C.; Microbial Bioburden of Orthokeratology Contact Lens Care System; *Occhi e lenti a contatto: Scienza e pratica clinica*: vol 42 (1) 62-67, Gennaio 2016;
 - Jun-Kang Si; Kai Tang; Hong-Sheng Bi; Da-Dong Guo; Jun-Guo Guo; Xing-Rong Wang; Orthokeratology for Myopia Control: A Meta-analysis; *Optometry and Vision Science*; March 2015; 92(3):252–257.
 - Kakita T, Hiraoka T, Oshika T.; Influence of overnight orthokeratology on axial elongation in childhood myopia; *Invest Ophthalmol Vis Sci.*; 2011 Apr 6; 52 (5): 2170-4.
 - Katie M. Williams, Graham C. G. Bentham, MA et al.; Association Between Myopia, Ultraviolet B Radiation Exposure, Serum Vitamin D Concentrations, and Genetic Polymorphisms in Vitamin D Metabolic Pathways in a Multicountry European Study; *JAMA Ophthalmol*; 2016.
 - Katz J, Tielsch JM; Sommer A Prevalence and risk factors for refractive errors in an adult inner city population; *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997 Feb; 38(2):334-40.
 - Lin L., Zhong Z., Li J., Li C.R., and Pan C.W.; Incidence of myopia and biometric characteristics of premyopic eyes among Chinese children and adolescents; *Ophthalmol* 2018; 18:178.
 - Lin LL, Shih YF, Hsiao CK, Chen C.J.; Prevalence of myopia in Taiwanese schoolchildren: 1983 to 2000; *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33: 27-33.
 - McBrien, N.A., Moghaddam, H.O., and Reeder, A.P.; Atropine reduces experimental myopia and eye enlargement via a nonaccommodative mechanism; *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993; 34: 205–215.
 - Medina A.; A model for Emmetropization: predicting the progression of Ametropia.; *Ophthalmologica* ; 1987; 194: 133-139.
 - Medina A.; El origen de las ametropias; que es emetropia?; *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.*;1980; 40: 156-161.
 - Medina A.; A model for Emmetropization: the effect of corrective lenses;1987; *Acta Ophthalmol* 4:93-102.
 - Medina A.; The progression of corrected Ametropia; *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*; 2015; 253:1273-1277.

- Medina A.; Prevention of myopia by partial correction of hyperopia: a twins study; *Int Ophthalmol*; 2018 Apr; 38 (2): 577-583.
- Medina A., Fariza E.; Emmetropization as a first order feedback system; *Vis Res* 1993; 33 (1): 21-26.
- Michaud L, Simard P., Marcotte R.; MYOPIA CONTROL: Defining a Strategy for Myopia Control; Research gate 3/01/2016.
- Mirandola S.; Metodo della trasformata di Laplace; 2012 Zanichelli Editore Spa, Bologna.
- Morgan I, Rose K. Che genetica è la miopia scolastica? *Prog Retin Eye Res.* 2005; 24 (1): 1-38.
- Mountjoy E. N.m. Davies, Plotnikov D., et al.; Education and myopia: assessing the direction of causality by mendelian randomisation; *BMJ.* 2018; 361.
- Mutti D.O., Mitchell G L., Jones J.L., Cotter S.A., Kleinstein R.N., Manny R.E., Twelkers D.J., Zadnick K.; for the CLEERE Study Group; Orinda Longitudinal Study of Myopia (OLMS); *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017; 58: 1594-1602;
- Mutti DO, Hayes JR, Mitchell GL, Jones L.A., Moeschberger M.L., Cotter S.A., Kleinstein R.N., Manny R.E., Twelker J.D., Zadnik K.; CLEERE Study Group; Refractive error, axial length, and relative peripheral refractive error before and after the onset of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2510 –9.
- Mutti D.E., Zadnik K.; Age-related decreases in the prevalence of myopia: longitudinal change or cohort effect?; *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 2000; vol. 41, pp. 2103-2107.
- Mutti D.O., Marks A.R.; Blood Levels of Vitamin D in Teens and Young Adults with Myopia; *Optom Vis Sci.* 2011 Mar; 88(3): 377–382.
- Mutti D.O., Mitchell GL, Moeschberger M.L., Jones L.A., Zadnick K.; Parental myopia, near work, school achievement and children's refractive error; *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002 Dec; 43(12):3633-40.
- Mutti D.O., Sinnott LT, Mitchell GL, Jones-Jordan LA, Moeschberger ML, Cotter SA, Kleinstein RN, Manny RE, Twelker JD, Zadnik K.; Relative peripheral refractive error and the risk of onset and progression of myopia in children; CLEERE Study Group. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 199–205.
- Norton T.T.; Effectiveness of Hyperopic Defocus, Minimal Defocus, or Myopic Defocus in Competition with a Myopiagenic Stimulus in Tree Shrew Eyes; *Investigative Ophthalmology Vision Science*, 2006; vol. 47, n. 1, pp. 4687-4699.

- Pan C.W., Wong T.Y., Lavanya R. et al. Prevalence and risk factors for refractive error in Indian Eye Study; *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 3166-3173.
- Park DJ, Congdon NG.; Evidence for an " epidemic" of myopia; *Ann Acad Med Singapore* 2004;33: 21-6.
- Pete S. Kollbaum, Meredith E. Jansen, Jacqueline Tan, Dawn M. Meyer, and Martin E. Rickert.; Vision Performance With a Contact Lens Designed to Slow Myopia Progression; *Optom Vis Sci* 2013; 90: 205-214.
- Plainis S., Moschanreas J., Nikolitsa P.; Myopia and visual acuity impairment: a comparative study of Greek and Bulgarian school children; *Ophthalmic Physiol Opt* 2009;29: 312-320.
- Queirós A, González-Méijome JM, Jorge J, Villa-Collar C, Gutiérrez AR; Peripheral refraction in myopic patients after orthokeratology; *Optom Vis Sci* 2010; 87: 323–9.
- Rosén R, Jaeken B, Lindskoog Petterson A, Artal P, Unsbo P, Lundström L.; Evaluating the peripheral optical effect of multifocal contact lenses; *Ophthalmic Physiol Opt.* 2012 Nov; 32(6):527-34.
- Rossetti, A. & Gheller, P. 2003; *Manuale di optometria e contattologia*; Seconda edizione. Zanichelli.
- Rudnicka AR, Owen CG, Nightingale CM, Cook DG & Whincup PH.; Ethnic differences in the prevalence of myopia and ocular biometry in 10- and 11-year-old children: the Child Heart and Health Study in England (CHASE) *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 6270–6276.
- Rymer J., Wildosoet C.F., The role of retinal pigment epithelium in eye growth regulation and myopia: a review; *Vis Neurosci* 2005; 22(3): 251-61.
- Sherman S.M., Norton T.T. and V.A.; Myopia in the lid-sutured tree shrew; Casagrande, *Brain Res* 1977 .124, 154.
- Siegwart J.T.;Perspective: How Might Emmetropization and Genetic Factors Produce Myopia in Normal Eyes?; *Optometry and Vision Science* 1 March 2011, pp. E365-E372.
- Slataper, F.J.; Age norms of refraction and vision; *Archs Ophthal*; 1950; 43: 466-481.
- Smith E.L., Kee C.S., Ramamirthan R., Qiao-Grider Y., Hung L.F.; Peripheral vision can influence eye growth and refractive development in infant monkeys; *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 3965-3972.

- Smith E.L., Kee C.S., Ramamirthan R., Qiao-Grider Y. et al; Effect of foveal ablation on emmetropization and form deprivation myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 3914-3922.
- Smith E., M. Campbell, E. Irving; Does peripheral retinal input explain the promising myopia control effects of corneal reshaping therapy (CRT or ortho-K) & multifocal soft contact lenses?; *Ophthalmic & Physiological Optics*, 2013, vol. 33, pp. 379-384.
- Smith E.L., III, Hung L.F., Huang J.; Relative peripheral hyperopic defocus alters central refractive development in infant monkeys; *Vision Res.* 2009 Sep; 49(19): 2386–2392.
- Steidl SM, Pruett R.C.; Macular complications associated with posterior staphyloma; *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 181-187.
- Steiger A.; *Die Entstehung der sparischen Refraktionen des menschlichen Auges* (Karger, Berlin 1913).
- Stone R.A., DI Flitcroft; Ocular Shape and Myopia; *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* · February 2004.
- Sun Y.Y., Li S-M., Li S-Y., Kang M-T., Liu L-R., Meng B., Zhang F-J., Millodot M., Wang N.; Effect of uncorrection versus full correction on myopia progression in 12-years-old children; *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255: 189-195.
- Swarbrick H, Alharbi A, Watt K, Lum E.; Overnight orthokeratology lens wear slows axial eye growth in myopic children; Presented at Association for Research in Vision and Ophthalmology Conference. 2010; 1721/A178 Florida.
- Tomidokoro A, Araie M, Iwase A, Yamamoto T.; Refractive errors in an elderly Japanese population: the Tajimi study; *Oftalmologia* 2008;115: 363-70.
- Verhoeven V.J.; Genome-wide meta-analyses of multi-ethnic cohorts identify multiple new susceptibility loci for refractive error and myopia; *Nat Genet*, vol.45, n. 3, pp. 314-315, 2013.
- Vitale S. Ellwein L., Cotch M.F., Feriss F.L., Sperduto R.; Prevalence of refractive error in United States 1999-2004; *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 1111-1119.
- Wagner S., Conrad F., Bakaraju R.C., Fedtke C., Ehrmann K., Holden B.A.; Power profiles of single-vision and multifocal soft contact lenses; *Cont Lens Anterior Eye* 2015 Feb; 38 (1) 2-14.

- Walline JJ, Greiner KL, McVey ME, Jones-Jordan LA.; Multifocal contact lens myopia control; *Optom Vis Sci.* 2013 Nov;90(11):1207-14.
- Wallman J, Gottlieb MD, Rajaram V, Fugate-Wentzek L.; Local retinal regions control local eye growth and myopia; *Science.* 1987; 237:73–77.
- Wallman J, Winawer J.; Homeostasis of eye growth and the question of myopia; *Neuron.* 2004; 43: 447–468.
- Wang Q, Klein BE, Klein R, Moss SE.; Refractive status in the Beaver Dam Eye Study; *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35 13:4344–4347.
- WangY-Z, ThibosLN, BradleyA; Effects of refractive error on detection acuity and resolution acuity in peripheral vision; *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:2134–2143.
- Wiesel T.N., Raviola E. Myopia and eye enlargement after neonatal lid fusion in monkeys. *Nature* 1977; 266: 66-8.
- William K.M., Verthoeven V.J. Cumberland P., et al.; Prevalence of refractive error in Europe: The European Eye Epidemiology (E3) Consortium; *Eur Epidemiol* 2015 April: 30(4): 305-15.
- Wong T., Foster P., HeE J., Ng T., Tielsch J. e Chew S.; Prevalence and risk factors for refractive errors in adult Chinese in Singapore; *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000, vol. 41, pp. 2486-2494.
- Xiang F., He M., Morgan I.G.; Annual changes in refractive errors and ocular components before and after the onset of myopia in Chinese Children; *Ophthalmol* 2012; 119; 1478-1484.
- Yazar S., Hewitt AW, Black LJ, McKnight C.M., Mountain J.A., Sherwin J.C., Oddy W.H., Coroneo M.T., Lucas R.M., Mackey D.A.; Myopia is associated with lower Vitamin D status in young adults,; *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Jun 26;55(7):4552-9.
- Yazar S., McKnight CM, Sherwin JC, Forward H., Tan A.X., Hewitt A.W., Pennell C.E., McAllister I.L., Young T.L., Coroneo M.T., Mackey D.A.; Myopia in young adults is inversely related to an objective marker of ocular sun exposure: the Western Australian Raine cohort study; *Am J Ophthalmol.* 2014 Nov;158(5):1079-85.
- You X.F., Wangi L., Tan H., He X., Qu X., Shi H., Zhu J., Zou H.; Near work related behaviors associated with myopic shifts among primary school students

on the Jiading district of Shanghai: A school based one year cohort study; *Eur Epidemiol* 2015 April; 30(4): 305-15.

- Zadnick K., Sinnott L.t., Cotter S.A., Jones-Jordan L.A., Kleinstein R.N., Manny R.E., Twelker J.D., Mutti D.O.; Prediction of juvenile-onset of myopia; *Jama Ophthal* 2015 Jun; 133 (6); 683-689.

Ringraziamenti

Ringrazio la mia mamma che con pazienza e tanto amore mi ha incoraggiata ad affrontare ogni cosa, non soltanto durante il percorso universitario.

Ringrazio il mio papà per essere stato un punto di riferimento costante e per i sorrisi con cui mi ha sostenuta ed aiutata.

Ringrazio le mie sorelle, Enza e Monia, per avermi fatto da guida e di essere state modelli da seguire. Grazie a mio fratello Michele di essere la più grande certezza della mia vita e per il legame che da sempre ci unisce.

Ringrazio Giulia e Michele, il mio sinonimo di felicità.

Grazie a Tatiana, Francesca, Elena e Benedetta di essere state amiche, sorelle e confidenti. Grazie perché, nonostante la lontananza, siete state sempre accanto a me.

Ringrazio Lorenzo per esserci stato in ogni momento, come solo lui sa fare.

Grazie a Sara, Martina, Rachele, Maria e a tutti i miei amici, perché senza sarebbe stato diverso.

Ringrazio Morena, per le risate, le gioie e le lacrime che abbiamo condiviso. Grazie di essere stata la mia famiglia in questi tre anni.

Grazie ad Alice, per avermi supportata e sopportata con dolcezza ed affetto.

Ringrazio Pierpaolo per essere arrivato nella mia vita all'improvviso. Grazie per la serenità che solo tu sai darmi.

Grazie a Sabrina per i mille consigli, per la disponibilità e per avermi trasmesso la passione per questo lavoro.

Ringrazio mia zia Lucia, per la tenerezza e l'affetto con cui c'è sempre stata.

Grazie a Mina e Sergio per l'aiuto che mi hanno dato e per avermi fatto sentire sempre a casa.

E infine, grazie a tutta la mia famiglia e a tutti coloro che hanno sempre creduto in me.