

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Fisica e Astronomia “Galileo Galilei”

Corso di Laurea in Ottica e Optometria

Tesi di Laurea

Prevedere e ridurre il dropout nel portatore di lenti a contatto morbide: un modello valutativo per il contattologo organizzato sull'analisi di fattori fisiologici, biomeccanici e biochimici.

Relatore

Prof. Gheller Pietro

Laureando

De Candido Pietro

Correlatore

Prof. Stanco Luca

Anno Accademico 2024/2025

*Ai miei nonni,
che ci hanno sempre creduto.*

*La felicità la si può trovare anche negli attimi più tenebrosi,
se solo uno si ricorda di accendere la luce.*

Introduzione

Per quanto possa apparire un controsenso, garantire la buona visione di un portatore di lenti a contatto andrebbe considerato da un valido professionista alla stregua di una nota a margine del suo processo applicativo. Naturalmente un'iperbole volutamente provocatoria questa, ma efficace nel porre l'accento sull'importanza che dovrebbe invece rivestire la valutazione di tutti quei fattori fisiologici, biomeccanici e biofisici; valutazione che spesso, purtroppo, non trova la giusta considerazione.

L'indagine descritta di seguito si propone di esaminare, ordinare e confrontare proprio questi aspetti. Il fine è quello di trarne delle considerazioni iterabili in linea generale a tutte le applicazioni di lenti a contatto morbide ed utili a sviluppare un modello d'analisi concreto in grado di prevedere un possibile dropout o comunque contenerne il rischio.

Indice

Abstract	11
1. CENNI DI ANATOMOFISIOLOGIA DELL'OCCHIO ANTERIORE	13
1.1. ELEMENTI DI ANATOMOFISIOLOGIA DEL FILM LACRIMALE	13
<i>Lipidoma lacrimale</i>	13
<i>Strato mucinico e proteoma lacrimale</i>	14
<i>Dry Eye Disease (ADDE, EDE), Contact Lens Discomfort (CLIDE, CLADE)</i>	15
<i>Fattori di instabilità</i>	16
1.2. ARCHITETTURA DELLA CORNEA ANTERIORE	17
<i>Epitelio corneale e interazione lacrimale</i>	18
1.3. OMEOSTASI DEL SEGMENTO ANTERIORE: MODALITÀ VALUTATIVE	19
<i>Indagine sintomatologica</i>	19
<i>Valutazione del disturbo visivo</i>	19
<i>Stabilità del film lacrimale</i>	20
<i>Volume lacrimale</i>	21
<i>Composizione lacrimale</i>	22
<i>Integrità della superficie oculare</i>	22
<i>Palpebra posteriore e aspetti legati all'ammiccamento</i>	23
2. ELEMENTI DI CONTATTOLOGIA MORBIDA	25
2.1. PECULIARITÀ GEOMETRICHE	25
<i>Diametro, raggio, altezza sagittale</i>	25
<i>Spessore</i>	27
<i>Dinamica della lente a contatto</i>	27
2.2. POLIMERI E LORO CARATTERISTICHE BIOFISICHE	27
<i>Permeabilità all'ossigeno</i>	27
<i>Coefficiente di idratazione e bagnabilità</i>	28
<i>Coefficiente di elasticità</i>	29
<i>Caratteristiche tribologiche</i>	29
<i>La biocompatibilità</i>	30
2.3. IL SUCCESSO APPLICATIVO	30
<i>Il professionista, conoscenze e competenze</i>	30
<i>Il portatore e la compliance</i>	31

3.	INDAGINE SPERIMENTALE	33
3.1.	CAMPIONE STATISTICO	33
3.2.	CARATTERISTICHE DELLE LAC APPLICATE	34
3.3.	METODOLOGIA.....	34
	<i>Questionario CL-DEQ</i>	34
	<i>IDRA™</i>	35
	<i>Lampada a fessura</i>	37
3.4.	RISCONTRO STATISTICO	38
4.	APPROCCIO CLINICO-PREVISIONALE	43
4.1.	CRITERI DI FONDO	43
4.2.	ORGANIZZAZIONE LONGITUDINALE DEL PERCORSO APPLICATIVO.....	43
4.3.	SVILUPPO TRASVERSALE DELLE SEDUTE DI INDAGINE E FOLLOW-UP	45
4.4.	MODELLO VALUTATIVO DELLE VARIAZIONI OMEOSTATICHE	46
4.5.	SVILUPPI ULTERIORI	48

Abstract

Lo studio include un campione di 15 soggetti (30 occhi), di età compresa fra i 16 e i 64 anni, miopi o ipermetropi, senza astigmatismi e già portatori di lenti a contatto morbide giornaliere. Agli stessi sono state applicate in ordine del tutto randomico lenti di tre polimeri diversi e con l'accortezza di non specificarne le peculiarità.

Ciascun materiale è stato indossato per 10 giorni consecutivi e per almeno 6 ore al giorno; al termine di questo periodo i soggetti sono stati sottoposti ad una serie di misurazioni (con LAC applicate da almeno 3 ore). A queste sedute di controllo (una per ogni polimero applicato), se ne è aggiunta una quarta, anch'essa programmata randomicamente fra le tre, ed eseguita dopo almeno 5 giorni di dismissione delle lenti a contatto (wash-out) col fine di trarne dei dati utili al confronto.

È stata dunque compiuta una valutazione longitudinale del rapporto che sussiste fra lente a contatto, deterioramento funzionale della superficie polimerica, evidenza clinica e sintomatologia espressa dal paziente. I dati sono stati raccolti sia mediante test clinici tradizionali che con l'utilizzo di IDRA™, un innovativo strumento di indagine lacrimale finora validato solamente per occhi ove non sia applicata una lente a contatto.

Nel corso dello studio sono stati monitorati svariati aspetti della funzionalità oculare, alcuni utili all'effettiva analisi statistica, altri necessari ad assicurare un porto sicuro e funzionalmente adeguato alle esigenze del soggetto. In accordo con le indicazioni TFOS (*tear film and ocular surface society*) sono state selezionate e registrate un totale di 28 variabili rappresentative della condizione oculare: dieci di queste si sono rivelate significativamente alterate durante il porto di lenti a contatto e, a loro volta, 3 fra le medesime (meniscometria, numero e frequenza degli ammiccamenti) hanno dimostrato carattere predittivo del discomfort accusato e rilevato attraverso la somministrazione del questionario CI-Deq10.

Sulla base dei risultati ottenuti è stato infine ipotizzato quello che potrebbe essere per il contattologo un modello valutativo dell'applicazione che si trova in gestione. Affinché questo possa essere realisticamente introducibile nel workflow del professionista, l'architettura dello stesso tiene conto dell'effettiva sostenibilità pratica nella clinica quotidiana e pone particolare attenzione proprio a quegli aspetti clinico-funzionali che paiono essere predittivi di un disallineamento dal naturale equilibrio omeostatico oculare registrato e del malcontento soggettivo, il quale a sua volta, è stato considerato in questo contesto come naturale precursore di un eventuale drop-out.

PARTE PRIMA

1. CENNI DI ANATOMOFISIOLOGIA DELL'OCCHIO ANTERIORE

La completa comprensione di un quadro applicativo non può prescindere da una altrettanto profonda conoscenza dell'ecosistema nel quale si struttura. L'analisi del segmento oculare anteriore rappresenta pertanto un punto cruciale per gli scopi di questa indagine.

1.1. Elementi di anatomofisiologia del film lacrimale

Il film lacrimale costituisce non solo il primo diottra del sistema visivo, ma assolve anche alle importanti funzioni di protezione e idratazione corneale^[1,2]. Nonostante ne sia sempre più spesso documentata la complessità, esso generalmente è schematizzato secondo il modello a tre strati proposto da Wolff^[3]: dall'interno all'esterno quindi si possono distinguere uno strato mucoso, uno strato acquoso e quindi uno strato lipidico.

In generale la produzione e la composizione del film lacrimale, l'equilibrio fra i vari costituenti e la dinamica del fluido, rappresentano le macroaree su cui si concentrano le ricerche. Va tuttavia evidenziato, a tal proposito, come l'attività di indagine sia resa particolarmente complessa dall'estrema variabilità di questi aspetti (ad es. fra occhio aperto e chiuso^[2], lacrimazione basale e riflessa^[4], occhio sano, fisiopatologico, patologico^[5-8]) e come non sempre ricercatori e clinici nutrano il medesimo interesse per un particolare dettaglio, con questi ultimi generalmente concentrati soprattutto nell'individuare e definire pratiche concretamente attuabili nei processi di diagnostica svolti durante l'attività operativa quotidiana.

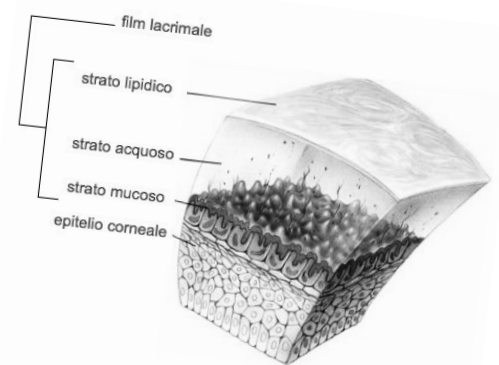


Figura 1 - Architettura lacrimale.
(www.studioozza.it)

Lipidoma lacrimale

Un primo fattore fondamentale per la stabilità del film lacrimale è rappresentato sicuramente dal sottile strato lipidico idrofobico prodotto dalle ghiandole di Meibomio. Esso lo riveste esternamente svolgendo un'importante funzione tensioattiva, garantendo cioè che il fluido possa distendersi su tutta la superficie oculare^[9]; ne previene inoltre l'evaporazione^[10], la contaminazione da parte di sostanze provenienti dalla cute perioculare e la fuoriuscita dal margine palpebrale (epifora)^[9].

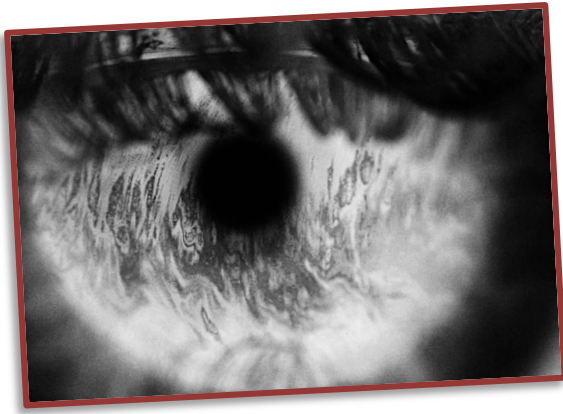


Figura 2 - Immagine interferometrica, fornisce informazioni sulla distribuzione e la quantità del lipidoma lacrimale.
[Passuello Gianfranco, opera propria]

Nonostante non sia ben chiaro il meccanismo alla base del ripristino della struttura lipidica che avviene ciclicamente ad ogni ammiccamento, è piuttosto diffuso invece, sebbene non unanimemente accettato, un modello che ne descrive le condizioni in stato di quiete. Esso prevede un doppio strato di molecole: il più interno, idrofilo, sarebbe costituito da catene polari orientate verso la componente acquosa sottostante

di modo che vi sia interazione fra esse ed il proteoma disciolto (ad es. con le molecole di lipocalina), il tutto con lo scopo di rendere stabile anche il complesso non polare soprastante. Studi recenti, tuttavia, evidenziano come questa sia solo una semplificazione della realtà, ponendo ad esempio l'accento sulla corretta concentrazione di lipidi polari e non polari o ancora sull'effettivo ruolo attivo di questi ultimi nel contrasto all'evaporazione, non relegandoli quindi ad una mera funzione di stabilizzazione del sistema^[11,12].

Secondo altri studi, inoltre, sembrerebbe che la contaminazione da parte di lipidi polari degli strati più profondi della lacrima, fino all'epitelio corneale, sia la causa della formazione di zone di secchezza; tuttavia, questo meccanismo non è ancora del tutto chiaro^[10].

Più evidente sarebbe il fatto che la redistribuzione dei lipidi avvenga nella fase ascendente dell'ammiccamento, dopo una prima compressione ed eliminazione di eventuali impurità^[10,13]. Pare inoltre che l'organizzazione dei medesimi sia regolata dall'effetto Marangoni^[1,9,10] e che lo spessore del complesso possa essere estremamente variabile (15-160_{nm}) con una media di 42_{nm} ed una moda di 30_{nm}^[14].

Strato mucinico e proteoma lacrimale

Altro importante fattore per la stabilità della lacrima è dato dalla presenza del proteoma e dello strato mucoso. Quest'ultimo è costituito da glicoproteine ad alto peso molecolare, le quali assolvono a diverse funzioni che includono la lubrificazione, la protezione^[15-17] e l'idratazione^[1]. Fra secretorie e transmembrana, sono almeno una ventina le diverse mucine individuate a livello oculare: queste sono prodotte dalla ghiandola lacrimale oppure vengono sintetizzate a livello degli epitelii corneale e congiuntivale. Un'analisi approfondita dello strato mucinico, seppur ancora acerba per molti aspetti, sembra possa portare all'individuazione di correlazioni con alcune patologie (si sa ad esempio che la DED, *dry eye disease*, oltre a dipendere in primis da deficit a livello della struttura lipidica, sia caratterizzata da variazioni su più gruppi proteici, fra le quali decrementi di mucina MUC5AC).



Figura 3 - Ferning test, fornisce indicazioni quantitative e qualitative del proteoma lacrimale.

[The tear ferning test: a simple clinical technique to evaluate the ocular tear film - DOI:10.1111/cxo.12160]

Un lavoro di classificazione metodica analogo a quello svolto per le mucine sta trovando ultimamente larga applicazione anche per quanto riguarda, più in generale, l'intero proteoma lacrimale. Secondo l'ultima review TFOS le proteine oculari sino ad ora note sono circa 1800, ma questo numero è in costante crescita grazie alla sempre più accurata ricerca degli ultimi anni^[1,18]. In questo senso, la classificazione è resa particolarmente complessa sia dalla variabilità dei risultati derivante dai metodi di indagine^[19], sia dalle numerose mutazioni, a più livelli, che possono interessare le proteine stesse^[20]. Ad ogni modo, l'attenzione per questo ambito deriva dal fatto che esso dovrebbe consentire l'individuazione di alcuni marker biologici specifici utili alla diagnosi, alla prognosi e più in generale allo screening di alcune importanti patologie (es. Sjögren, MGD, DED), nonché allo sviluppo di terapie più efficaci^[21-23]. Al netto di quanto detto sino ad ora, un non indifferente limite all'impiego di queste tecniche è riscontrabile a livello pratico: commercialmente esistono infatti pochi strumenti ad uso clinico utili per questo tipo di indagini, relegando quindi il tema per lo più entro l'ambito della pura ricerca.

Dry Eye Disease (ADDE, EDE), Contact Lens Discomfort (CLIDE, CLADE)

Quando l'omeostasi lacrimale viene meno, si può incorrere in una più o meno severa condizione, sintomatica o asintomatica, di "occhio secco" (*Dry Eye Disease, DED*). La più completa definizione proposta dal TFOS in merito recita:

"Dry eye is a multifactorial disease of the ocular surface characterized by a loss of homeostasis of the tear film, and accompanied by ocular symptoms, in which tear film instability and hyperosmolarity, ocular surface inflammation and damage, and neurosensory abnormalities play etiological roles^[1]."

Più nello specifico, le recenti evidenze scientifiche sostengono una distinzione basata sul fattore eziologico: seppur con una certa soluzione di continuità, si possono quindi delineare una secchezza di tipo ipo-secretivo (*aqueous deficient dry eye, ADDE*), in cui la condizione è indotta da un deficit a livello produttivo della componente acquosa lacrimale, ed una di tipo iper-evaporativo (*evaporative dry eye, EDE*), caratterizzata perlopiù da squilibri nel rapporto fra gli strati lacrimali o propri di una specifica componente^[1].

Un quadro di secchezza oculare spesso è associato ad un altrettanto importante condizione di generale discomfort riscontrabile durante il porto di lenti a contatto (*contact lens discomfort, CLD*): in questo contesto trovano spazio le definizioni di CLIDE (*contact lens-induced dry eye*) e CLADE (*contact lens-associated dry eye*) a discriminare rispettivamente le situazioni in cui è la lente stessa precursore del quadro clinico oppure essa sia più semplicemente fattore coadiuvante di una condizione già esistente.

Fattori di instabilità

A determinare l'insorgenza di *dry eye* quindi concorrono, come anticipato, diversi fattori. Essendo tuttavia questa analisi volta all'indagine di soggetti sani, verranno discussi di seguito solamente gli elementi di instabilità lacrimale di natura non-fisiopatologica.

- *Lenti a contatto.* Il porto di lenti a contatto (LAC) aumenta di circa 2-3 volte il rischio di sviluppare occhio secco^[24-25]. Esse, infatti, alterano la struttura del film lacrimale insinuandovisi e dividendolo in uno strato pre-lente, più esterno e di circa 15 μm di spessore^[26], ed uno più interno post-lente, nell'ordine di 1-2 μm ^[27], predisponendolo quindi a variazioni di natura biochimica e biofisica che possono portare il soggetto a una scarsa tollerabilità verso la stessa.

È noto, ad esempio, come il sottile strato di lacrima che si dispone fra lente e cornea tenda molto spesso a stagnare a causa di un lento ricambio, aumentando di conseguenza il rischio della formazione di mucin balls o di staining. Grande importanza in questo senso viene attribuita al tipo di lente a contatto (peggio con morbide che con rigide), alla geometria della superficie d'appoggio, al materiale di cui la stessa è costituita (meglio silicone che hydrogel^[28]) ed anche all'influenza dell'ammiccamento sulla dinamica del dispositivo^[1].

Analogamente è stata documentata la correlazione fra spessore lipidico e stabilità del film valutata nel tempo di rottura dello stesso (BUT, vedi capitoli seguenti). A loro volta BUT elevati si associano a un miglioramento del comfort nel porto della lente a contatto, così come si ritiene utile l'impiego di integratori che possano contribuire al miglioramento della qualità lacrimale^[26].

Più in generale la letteratura ha individuato molti altri elementi legati al possibile discomfort del portatore, fra i quali: un maggior contenuto idrico nel polimero di cui è costituito il dispositivo; il risultato del ferning-test; il volume, la dinamica e il rateo di evaporazione della lacrima; la degradazione delle mucine; la concentrazione di specifici marker a livello del proteoma.

Il TFOS pone tuttavia l'accento su un particolare aspetto: risulta infatti ancora poco approfondita la condizione dei soggetti prima che approccino al porto della lente a contatto; ci si domanda di fatto se un paziente che presenta discomfort sia in qualche modo predisposto a condizioni di secchezza oculare (e quindi la lente funga solamente da catalizzatore della condizione) o se sia il porto stesso causa primaria della secchezza (vedi CLIDE, CLADE)^[1].

- *Fattori ormonali.* Fra le alterazioni lacrimali di natura ormonale trovano spazio soprattutto quelle legate alla menopausa e alle disfunzioni di natura tiroidea. Se in entrambi i casi sembra solidamente documentata una certa iperosmolarità e un

generale aumento dei sintomi di secchezza^[29-30], nelle ultime si riscontrano anche una riduzione dei tempi di BUT, un aumento dei marker infiammatori e la presenza di staining^[31-32].

- *Fattori ambientali.* Cambiamenti a livello di temperatura e di umidità dell'aria^[33-34], o l'inquinamento della stessa^[35], possono influire sull'evaporazione, e quindi sull'osmolarità, lacrimale, nonché sulla temperatura a livello della superficie corneale, sul BUT e sullo spessore dello strato lipidico.

Non solo, anche l'impiego estensivo di videotermini (VDT), indipendentemente dall'età^[36], può influenzare negativamente la redistribuzione del film medesimo come effetto secondario di una riduzione della frequenza e della qualità degli ammiccamenti^[37-39]. Al fine di ridurre l'incidenza di discomfort in questo senso si rivelano particolarmente utili pause frequenti, esercizi di tonificazione dell'ammiccamento e l'impiego di umidificatori negli ambienti^[40-41].

1.2. Architettura della cornea anteriore

Altra struttura oculare particolarmente interessata dal porto della lente a contatto è sicuramente la cornea. Essa è costituita da tessuto connettivo avascolare che, per la sua peculiare conformazione e disposizione, appare trasparente. In stretta continuità con il film lacrimale, la cornea assolve sia alla funzione di barriera meccanica che, naturalmente, a quella refrattiva^[42].

Da un punto di vista geometrico essa assume forma per lo più asferica, con un diametro che varia normalmente dagli 11,5 ai 12,0_{mm} nel suo meridiano orizzontale, il quale risulta a sua volta essere di circa 1_{mm} più ampio di quello verticale^[43-44]. Lo spessore è mediamente di circa 550_{µm} nella porzione centrale ed aumenta verso la periferia, mentre la sua curvatura le conferisce un profilo prolato, caratterizzato quindi da un graduale appiattimento della porzione periferica^[44-46].

A livello anatomico la cornea consta di 5 strati: tre di questi sono cellulari, intervallati ciascuno da uno strato di interfaccia; essi, nell'ordine dall'interno verso l'esterno, sono l'endotelio, la membrana di Descemet, lo stroma, la membrana di Bowman e l'epitelio; secondo alcuni studi (non unanimemente accettati) sarebbe tuttavia possibile definirne un sesto, posto fra il secondo ed il terzo elencati, chiamato strato di Dua^[42,47-48].

Epitelio corneale e interazione lacrimale

Da un punto di vista istologico l'epitelio corneale è formato da cellule squamose non cheratinizzate che si dimostrano particolarmente omogenee nella loro disposizione^[42,49]. Assieme alla lacrima esso costituisce la prima interfaccia ottica con l'aria, tanto che da soli questi garantiscono circa i 2/3 dell'intera capacità refrattiva oculare^[50-51].

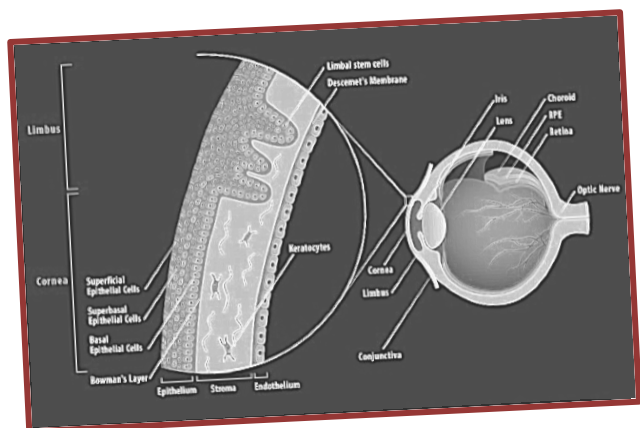


Figura 4 – Architettura corneale e limbare.
[www.discovery.lifemapsc.com]

L'epitelio rappresenta ai fini di questo elaborato un elemento di rilievo, soprattutto se considerata la sua particolare continuità fisiologica nei confronti del film che lo riveste. In particolare, la componente lacrimale mucosa, prodotta per lo più a livello della congiuntiva bulbare, sviluppa importanti legami con il glicocalice che l'epitelio corneale espone esternamente. Quest'ultimo, essendo costituito da cellule fittamente ricoperte da microvilli e micropliche, che appunto aumentano la superfi-

cie di adesione disponibile, assolve quindi ad un'importante funzione strutturale per la lacrima stessa, permettendone ad ogni ammiccamento la redistribuzione e l'adesione sull'intera area^[52-53]; si comprende facilmente, quindi, come carenze di natura patologica del glicocalice si correlino inevitabilmente alla perdita di stabilità a livello del film lacrimale.

La simbiosi fra epitelio corneale e film si realizza anche grazie al fatto che quest'ultimo garantisce una certa protezione da agenti chimico-fisici e patogeni. Non di meno esso sopprime al trasporto di fattori di crescita ed immunologici utili affinché la superficie corneale si mantenga sana, integra e proliferativa^[42,54].

Grazie alla presenza di tight-junctions, alla lacrima è comunque posto un impedimento affinché non permei negli strati intercellulari più profondi dell'epitelio; da un punto di vista clinico, la mancanza di integrità a livello della superficie corneale, e di conseguenza l'assenza di questo tipo di barriera idrorepellente, si manifesta chiaramente con l'impiego di fluoresceina che può fornire informazioni circa la profondità e l'estensione del danno^[55,56].

Volendo approfondire questi ultimi aspetti è opportuno citare l'alta capacità rigenerativa dell'epitelio corneale: regolata da un processo di apoptosi^[57], la vita media di una sua cellula è di circa 7-10 giorni, il che significa che ogni settimana si assiste ad un completo ricambio della superficie grazie a processi mitotici che si verificano a livello delle cellule basali, delle cellule staminali limbari e delle cellule transienti amplificative. Ad ogni trauma, tipicamente meccanico ma anche chimico o termico, si innesca nel giro di pochi minuti un processo di

allargamento e migrazione delle cellule adiacenti alla parte interessata che, al contempo, incorrono in alcune modifiche di natura anatomica, fisiologica e biochimica sottostando ad una mutazione che viene definita di polimorfismo e polimegatismo^[42,58-60].

1.3. Omeostasi del segmento anteriore: modalità valutative

Quanto descritto nei prossimi paragrafi costituisce di fatto la base sulla quale sono stati individuati i metodi di indagine dello studio esposto di seguito: pertanto si invita il lettore a porvi particolare attenzione.

L'analisi nello specifico della stabilità lacrimale, e di riflesso delle strutture ad esso correlate come la cornea, nonché della relativa condizione di comfort sperimentata dal soggetto, necessita di metodologie clinicamente ripetibili e attuabili nella pratica quotidiana. Esse ovviamente possono essere volte a valutazioni di diversa natura ed andrebbero eseguite con un ordine basato sul criterio di non invasività affinché un esame non influenzi l'esito del successivo. Quelli ora descritti sono (nell'ordine appunto) i test raccomandati dal TFOS, *tear film and ocular surface society*) per l'osservazione clinica della condizione lacrimale e del suo intorno^[61].

Indagine sintomatologica

I sintomi rappresentano un primo metodo di screening della condizione oculare, anche se essi non sempre risultano accompagnati da dei segni oggettivi. L'analisi dei medesimi non può clinicamente essere relegata al colloquio col paziente ma si struttura in maniera più oggettiva attraverso la somministrazione di questionari appositamente studiati e validati per poter garantire i criteri di ripetibilità e confrontabilità. Il comitato TFOS raccomanda in questo senso i test OSDI (sens. 0,90 – spec. 0,80^[62]) e CI-Deq10 (sens. 0,83 – spec. 0,67 Long Version, sens. 0,61 – spec. 0,83 Short Version^[63])^[61].

Valutazione del disturbo visivo

Essendo il film lacrimale il primo diottero, ne deriva che un'alterazione dello stesso induce un calo in termini di performance visive. I già citati OSDI e CI-Deq prevedono per questo motivo alcuni quesiti volti alla stima soggettiva della capacità visiva, così come esistono questionari pensati in maniera ancora più specifica per indagare questo tema al netto di particolari circostanze (ad es. il questionario CVSS17 analizza a fondo la qualità visiva in soggetti impegnati nell'uso intensivo di VDT)^[64]. In generale appare comunque che la qualità visiva tenda a degradare nel corso della giornata, avvalorando l'ipotesi che la condizione di occhio aperto tenda a concorrere al peggioramento della secchezza oculare^[65].

Un altro metodo per la valutazione della qualità visiva è naturalmente rappresentato dalla normale misurazione del visus, sia per lontano che a distanza prossimale. In questo senso è

possibile rilevare l'acuità sia secondo i metodi più convenzionali (la quale in situazioni di occhio secco migliora instillando dei sostituti lacrimali^[66]), che attraverso l'acuità visiva funzionale (AVF), definita come abilità effettivamente utile alla normale attività giornaliera visiva e misurata in un certo lasso di tempo durante il quale al paziente è negato l'ammiccamento. Anche in questo caso, si dimostra che l'AVF risulta minore nei soggetti affetti da secchezza oculare^[67].

Infine, altre valutazioni del disturbo visivo possono essere condotte con l'impiego di aberrometri che, in caso di secchezza oculare, rivelano un incremento di distorsioni di alto ordine del fronte d'onda (HOA)^[68-69], oppure ancora è possibile compiere un'indagine usufruendo di Scheimpflug camera per l'analisi della diffusione (scattering) indotta dalle superfici refrattive^[70].

Considerando tuttavia il fatto che la qualità visiva è valutata soggettivamente attraverso i questionari, e che al momento non sembra che i metodi oggettivi possano aggiungere elementi particolarmente caratterizzanti all'indagine, il TFOS in questo frangente non raccomanda alcun test in particolare oltre ai questionari stessi^[61].

Stabilità del film lacrimale

Da un punto di vista clinico la stabilità del film risulta di particolare rilevanza, seppur le relative misurazioni possano essere affette da una certa variabilità^[71].

Fra l'ampio assortimento di esami possibili, il BUT (*break up time*, sens. 0,75 – spec. 0,60^[72]), nelle sue varie declinazioni, rappresenta la scelta della grande maggioranza dei clinici, supportato, fra le altre cose, da una indubbia facilità esecutiva; esso si basa sull'analisi dell'intervallo di tempo che intercorre fra un ammiccamento completo e la comparsa della prima zona di rottura del film lacrimale rilevata, anche se la tecnologia di oggi consente di ottenere un valore medio calcolato sulla base delle rotture individuate su tutta l'area corneale^[73-75]. In particolare, il niBUT (*non-invasive break up time*; sens. 0,82 - spec.0,86^[76]) si riferisce all'osservazione, anche computerizzata, del riflesso generato a livello del film lacrimale di mire su di esso proiettate (siano esse specificatamente pensate per lo scopo o derivate da altri strumenti come dischi di placido o cheratometri)^[76,77]. Non necessitando inoltre dell'instillazione di fluoresceina, il niBUT è consigliato rispetto alla sua variante classica (detta anche FBUT), la quale da un lato altera la composizione lacrimale diminuendone proprio la stabilità, dall'altra ne rende più complessa la standardizzazione (dovendo protocollare ad esempio la quantità di colorante introdotta nell'occhio ed il tempo d'attesa prima dell'effettiva misurazione)^[61,78-80].

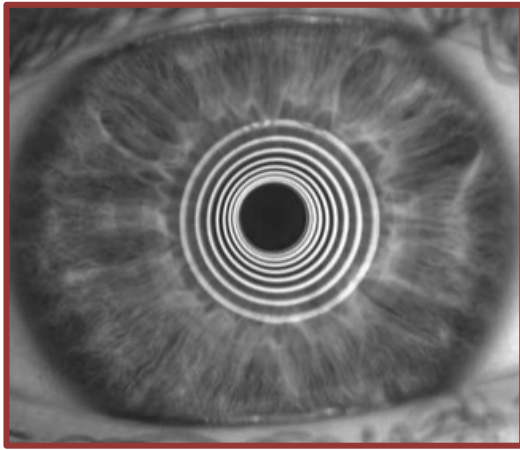


Figura 5 – Indagine del niBUT attraverso la proiezione di un disco di Placido sulla superficie corneale.
[Dry Eye Disease and Tear Film Assessment through a novel non-invasive ocular surface analyzer: the OSA protocol – DOI:10.3389/fmed.2022.938484]

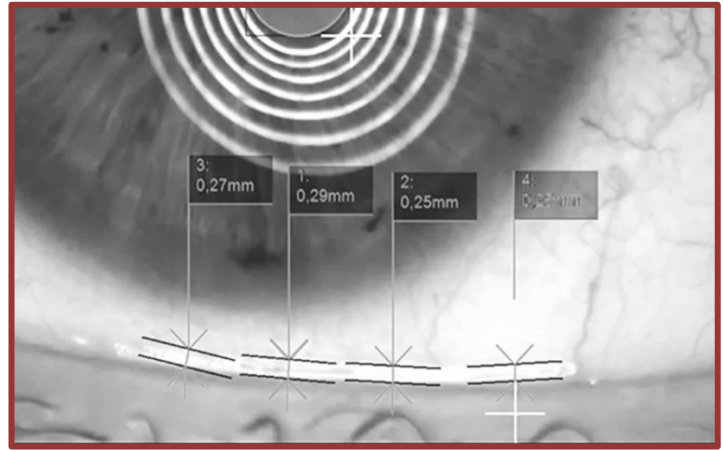


Figura 6 – Misurazione software del menisco lacrimale.
[www.usophthalmic.com]

Volendo citare una tecnica simile di indagine, è possibile ritenere anche l'interferometria (che troverà più ampia trattazione di seguito) una misurazione del tempo di rottura del film, riferita però ad una più specifica analisi dello strato lipidico più che dell'intero spessore lacrimale^[81-83].

Per completezza si possono citare infine la termografia, che indaga la temperatura a livello della superficie corneale (generalmente raffreddata dalla presenza di lacrima distribuita sulla sua area), così come il tempo di evaporazione del film lacrimale^[84-87]. Entrambe le metodologie, tuttavia, risultano ancora troppo poco sviluppate e scarsamente diffuse in ambito clinico, seppur per il futuro possano riservare un certo interesse (anche nel contesto contattologico)^[61].

Volume lacrimale

La meniscometria rappresenta l'esame quantitativo per l'antonomasia dell'omeostasi lacrimale, misurandone il mantenimento di volume. La dinamica del film è caratterizzata infatti da accumuli di fluido a livello della rima palpebrale superiore e inferiore, noti come menischi lacrimali; il loro spessore può essere misurato con tecniche più o meno complesse, basate quindi sul semplice impiego della lampada a fessura (sovrapponendo il fascio luminoso e variandone la larghezza), o piuttosto ricorrendo a software appositamente studiati per lo scopo^[88-90]. Seppur l'altezza del menisco lacrimale (TMH, *tear meniscus height*; sens. 0,92 – spec. 0,90^[91]) possa essere alterata da diversi fattori (porzione di rima palpebrale analizzata, temperatura, umidità, tempo dall'ammiccamento, ecc.), il test viene ritenuto clinicamente valido ed anzi ne è raccomandata l'esecuzione^[89,92-95].

Altri esami utili ad un'indagine di tipo quantitativo sono quello del filo al rosso di fenolo (sens. 0,25 – spec. 0,93^[96]) ed il test di Schirmer (sens. 0,88 – spec. 0,35^[97]); se pur attuabili e validati, entrambi tuttavia evidenziano dei limiti relativamente importanti: il primo da un punto di vista della scarsa correlazione con potenziali diagnosi di occhio secco e l'elevata interpretabilità del risultato, il secondo con l'inquinamento della misurazione derivato

dall'eventuale lacrimazione riflessa (seppur essa sia evitabile con l'impiego di anestetici topici, il che ne complica comunque la somministrazione)^[61,87,89,98-100].

Composizione lacrimale

Nella pratica quotidiana la valutazione della composizione lacrimale sostanzialmente consta in un'indagine della concentrazione di soluti disciolti.

In tal senso quindi l'osmolarità rappresenta il test di riferimento, con una media di $302,2 \pm 8,3_{\text{mOsm/L}}$ in condizioni di normalità ed un cut-off generalmente individuato fra $305-316_{\text{mOsm/L}}$ (sens. 0,59 – spec. 0,94^[101]). L'esame si basa sull'impiego di strumenti specifici, il cui costo non risulta sempre vantaggioso; pertanto, seppur supportato da alti livelli di sensibilità e specificità, esso non trova ampia diffusione nel normale ambito clinico^[61,101].

Di più facile attuazione è invece il test della felezizzazione (*Ferning test*; sens. 0,82 – spec. 0,92^[102]): esso si basa su un semplice prelievo di lacrima che verrà poi lasciata cristallizzare per qualche minuto su di un vetrino; l'osservazione al microscopio del campione permette di valutarne la qualità della componente mucinica. Il Ferning test, tuttavia, non trova una forte correlazione né con la stabilità lacrimale, né con i sintomi di discomfort indotti dal porto di lenti a contatto^[103-105].

Un'altra metodologia molto rilevante, già accennata in precedenza, è la possibilità di valutare la qualità, l'abbondanza e l'integrità dello strato lipidico (sens. 0,83 – spec. 0,82^[106]). Questo è realizzabile mediante tecniche interferometriche: viene proiettata sulla superficie oculare un fascio o un pattern luminoso che, riflettendosi, darà origine a delle frange che assumeranno colorazioni differenti a seguito dei processi appunto di interferenza costruttiva e distruttiva tipici delle onde. L'osservazione delle medesime consente quindi una stima dello spessore dello strato lipidico, restituendo informazioni anche circa la stabilità e l'evaporazione lacrimale^[61,64,88,107-108].

Integrità della superficie oculare

La valutazione di eventuali danni alla superficie oculare si basa anzitutto sull'impiego di coloranti topici. Tralasciando il rosa bengala, non utilizzabile se non associato ad un anestetico (e quindi in Italia ad esclusivo appannaggio medico), la fluoresceina (sens. 0,25, spec. 0,86^[109]) (o la sua variante macromolecolare nota come fluorexone) ed il verde di lissamina (sens. 0,11 – spec. 0,94^[109]) rappresentano i coloranti più largamente adoperati in ambito clinico. Ambedue possono essere impiegati *in vivo*: la prima apparirà come staining nel caso di cellule vitali la cui integrità sia stata compromessa (ad esempio a livello del glicocalice o delle tight-junctions), il secondo invece colorerà le cellule la cui membrana esterna sia stata danneggiata. Entrambe le tinture sono considerate valide per la valutazione delle

condizioni di secchezza (soprattutto quelle più severe) ed il loro facile impiego, che necessita solamente dell'ausilio del biomicroscopio e di alcuni filtri di sbarramento per il fascio luminoso, le rende largamente diffuse a qualsiasi livello^[110-113].

Sempre in lampada a fessura trova un certo spazio l'osservazione delle LIPCOF (sens. 0,49 – spec. 0,64^[114]), ovvero la formazione di tasche congiuntivali caratterizzate dal loro orientamento parallelo al margine palpebrale e localizzate a livello della porzione infero-laterale della congiuntiva bulbare. Esse sembrano avere un'eziologia di tipo tribologica, legate cioè alla presenza di attriti nelle dinamiche di ammiccamento e quindi, di riflesso, anche alla viscosità lacrimale. Una semplice valutazione delle LIPCOF può essere eseguita con una conta delle stesse^[114-116].

Altre tecniche di indagine dell'integrità di superficie possono essere individuate in pratiche che sul territorio italiano restano per loro natura relegate ad un ambito prettamente medico; fra queste possono essere citate la microscopia confocale, la citologia ad impressione, la misurazione della sensibilità corneale e l'analisi approfondita dei marker infiammatori rilevabili a livello della superficie oculare^[61].

Palpebra posteriore e aspetti legati all'ammiccamento

Una valutazione fisiopatologica legata alle palpebre può essere condotta piuttosto facilmente: poiché, oltre ad assolvere all'importante funzione di rimozione dei detriti hanno anche lo scopo di ridistribuire il film^[61,117], è possibile partire dalla semplice osservazione degli ammiccamenti, registrandone numero, frequenza e qualità (spesso descritta dalla completezza del movimento). Seppur, ad oggi, non esista ancora una modalità di indagine uniformemente accettata, l'analisi di questa dinamica può essere condotta sia in maniera analogica, basandosi cioè su una valutazione soggettiva del professionista (in questo senso l'instillazione di fluoresceina risulta particolarmente utile), sia strumentalmente, affidandosi all'impiego di software appositamente pensati^[118-119]. Non essendo necessaria per questo



Figura 7 – Valutazione della LWE attraverso l'impiego di verde di lissamina ed eversione palpebrale.
[www.eyeeoptics.com]

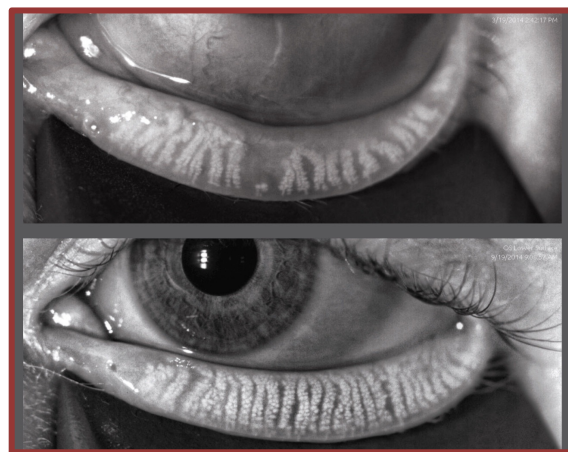


Figura 8 – Meibografia attraverso immagine ad infrarossi.
[www.lacchiosecco.it]

esame la partecipazione da parte del paziente, il report del TFOS suggerisce un'osservazione non palesata da parte del clinico, ponendo quindi implicitamente l'accento sull'importanza delle condizioni di naturalezza in cui sarebbe opportuno effettuare il processo di indagine^[61].

Risulta particolarmente utile anche l'osservazione della Lid Wiper Epitheliopathy (LWE; sens. 0,72 – spec. 0,66^[109]): ad ogni ammiccamento una piuttosto ridotta porzione della congiuntiva palpebrale, sia superiore che inferiore, sfrega sulla superficie oculare e, all'instillazione di coloranti come fluoresceina e verde di lissamina, crea una sottile linea di tintura che può essere ispezionata e misurata nella sua lunghezza^[120-122]. Nonostante il meccanismo alla base di questo processo si sia a lungo individuato in una frizione fra le porzioni di tessuto, ad oggi sembra trovar credito l'ipotesi, basata su modelli tribologici, secondo la quale essa sia causata da forze di natura idrodinamica che si verificano all'inizio di ogni ammiccamento a causa della viscosità lacrimale^[123].

Stretto legame sussiste inoltre tra interferometria e valutazione meibografica (sens. 0,84 – spec. 0,96^[124]), relativa cioè alla quantificazione della funzionalità e dell'espressione delle ghiandole di Meibomio, analisi che oggi costituisce sempre più il gold-standard per la condizione di Dry-Eye e argomento sul quale si strutturano tutti i trattamenti terapeutici. Questa indagine, che si basa per lo più sull'utilizzo di luce infrarossa, è generalmente volta a determinare l'area palpebrale in cui non sono più presenti le ghiandole stesse riferendosi poi a diverse possibili scale valutative^[125-127]. La meibografia di per sé risulta strettamente correlata allo spessore dello strato lipidico, così come si è riscontrato un incremento del volume di lacrima secreta proporzionale all'area di perdita ghiandolare individuata, meccanismo che, con tutta probabilità, è attuato a scopo compensativo^[64, 126-127]. L'esame meibografico, tuttavia, risulta per sua natura probabilmente più significativo se confronta risultati ottenuti su intervalli temporali più lunghi rispetto a quelli considerati nell'indagine descritta di seguito.

PARTE SECONDA

2. ELEMENTI DI CONTATTOLOGIA MORBIDA

In questo contesto, esplorare a fondo i vari aspetti della contattologia risulterebbe indubbiamente prolisso e scarsamente utile ai fini dello studio descritto di seguito; ragione per la quale se ne affronteranno solamente alcuni, quelli cioè ritenuti necessari alla comprensione di quanto esposto nel capitolo seguente.

2.1. Peculiarità geometriche

Diametro, raggio, altezza sagittale

È facile comprendere come diametro e curvatura di una lente a contatto siano fondamentalmente la base geometrica sulla quale essa si struttura. Da un punto di vista più schematico, infatti, la si potrebbe riassumere come una calotta perfettamente sferica descritta pienamente da questi due parametri; tuttavia, la realtà risulta naturalmente più complessa e il tema assume sfaccettature più ampie.

- *Diametro.* Per diametro della lente si intende la dimensione della stessa valutata da bordo a bordo (*total diameter, TD*). Questo non risulta costante nel tempo essendo ad esempio correlato direttamente all'idratazione del polimero ed indirettamente alla temperatura ambientale^[128]; per tale motivo il valore nominale è generalmente stabilito con misurazioni in vitro.

Lenti di grande estensione presentano generalmente una stabilità maggiore ma una dinamica di movimento più lenta^[129], così come più lento è il ricambio di lacrima al di sotto della stessa^[130]; al netto di questo, dimensioni maggiori non sembrano in generale interferire con la fisiologia oculare^[131].

Idealmente, nella fattispecie della contattologia morbida di nostro interesse, il diametro della lente viene scelto di 1,5-2,0_{mm} più grande rispetto a quello corneale e comunque in relazione all'apertura palpebrale^[132].

- *Raggio.* Le lenti a contatto sono caratterizzate da più curve i cui punti d'applicazione possono essere assiali o parassiali fra loro conferendole uno specifico design applicativo. Quando comunque si discute in generale del raggio di una LAC, tuttavia, ci si riferisce implicitamente alla concavità della superficie posteriore valutata nei suoi millimetri centrali, quelli appartenenti cioè alla zona ottica (*back optic zone radius, BOZR*).

- | | |
|-----------------------|---|
| 301: BASE CURVE | R1: RADIUS OF CURVATURE OF BASE CURVE |
| 302: FRONT CURVE | R2: RADIUS OF CURVATURE OF FRONT CURVE |
| 303: BEVEL | R3: RADIUS OF CURVATURE OF SECONDARY CURVE |
| 304: SECONDARY CURVE | R4: RADIUS OF CURVATURE OF PERIPHERAL CURVE |
| 305: PERIPHERAL CURVE | R5: RADIUS OF CURVATURE OF LENTIC CURVE |
| 306: LENTIC CURVE | |
| 307: EDGE THICKNESS | |
| 308: CENTER THICKNESS | |

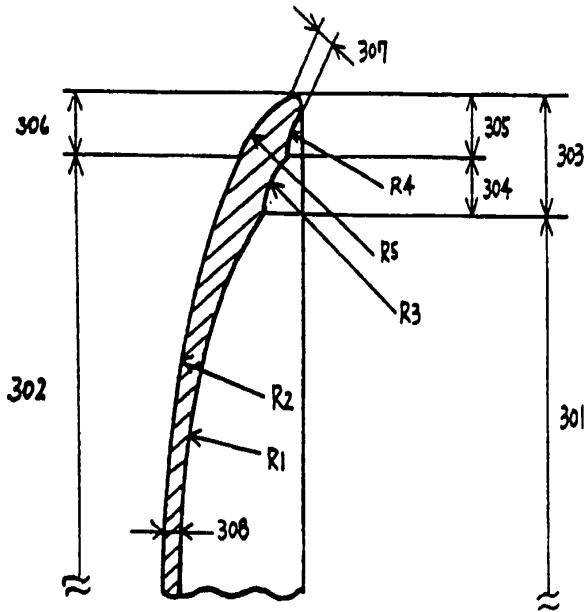


FIG. 3 (a)

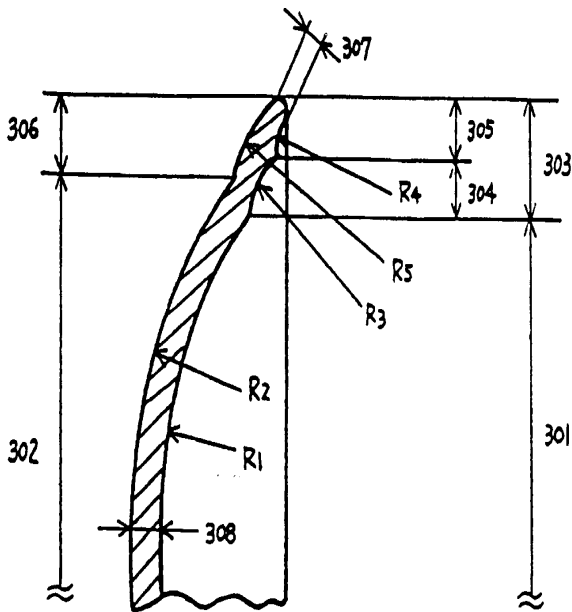


FIG. 3 (b)

Figura 9 - Schema di costruzione di una lente a contatto.
[European Patent Office]

Generalmente la scelta del BOZR di una lente a contatto dovrebbe essere condotta in funzione del TD e della curvatura della cornea, o, come permesso più facilmente dalle recenti tecnologie, in funzione dell'altezza sagittale di quest'ultima^[132]. Nell'ambito di LAC morbide, tuttavia, la necessità di una valutazione rigorosa del raggio è messa in discussione da diversi autori per i quali il ridotto spessore delle medesime farebbe venir meno la correlazione con la dinamica della lente che, rifacendosi alla più rigorosa contattologia rigida, all'aumentare del parametro stesso dovrebbe presentare maggiore libertà di movimento, più alto ricambio lacrimale, minor stabilità ed un centraggio generalmente meno efficace.

▪ *Altezza sagittale.* In generale l'altezza sagittale dipende, ed in parte riassume, i valori di TD e BOZR descritti precedentemente. Come già anticipato essa viene sempre più di frequente presa in considerazione per la valutazione e la previsione del fitting di una lente a contatto.

Geometricamente essa rappresenta la perpendicolare al punto medio di una corda tracciata nella circonferenza di raggio r ; corda che, nella fattispecie, sarà di lunghezza pari al diametro della LAC.

Secondo alcuni autori considerare l'altezza sagittale della lente a contatto in fase applicativa consentirebbe maggiore prevedibilità circa l'appoggio e la dinamica del dispositivo stesso^[133].

Spessore

Al di là delle ragioni costruttive e di stabilità che ne impongono i valori minimi, esso dipende strettamente dal potere diottrico: naturalmente tanto più la lente sarà positiva tanto maggiore sarà lo spessore centrale e , al contrario, più negativa essa sarà, più consistente ne risulterà la porzione periferica^[134].

Oltre alle implicazioni in merito alla permeabilità all'ossigeno che verranno discusse più avanti, la grossezza può influenzare la dinamica ed il comfort della LAC^[135]. In generale, infatti, all'aumento della medesima corrisponde evidentemente anche un aumento della massa inerziale, con movimenti conseguentemente spesso rallentati; d'altra parte, all'ammiccamento, uno spessore maggiore può corrispondere anche ad una più importante interazione con le palpebre che quindi trascineranno più facilmente la lente verso l'alto.

Per ultimo, assieme al design della flangia d'appoggio, del bordo e alla elasticità del polimero, questo parametro è certamente implicato nel concetto di comfort^[136].

Dinamica della lente a contatto

Una LAC dovrebbe garantire una certa dinamica di movimento: abbastanza ampia da permettere un ricambio di film lacrimale al di sotto di essa, ma non eccessiva da comprometterne il posizionamento.

Idealmente, durante l'ammiccamento la lente a contatto non dovrebbe superare il limbus, ma al contempo deve spostarsi verso l'alto per poi riscendere dolcemente in un movimento non troppo veloce e comunque controllato; test come il push-up rappresentano un metodo di valutazione affidabile di queste dinamiche^[135].

2.2. Polimeri e loro caratteristiche biofisiche

Il successo di un'applicazione di lenti a contatto non può basarsi sui soli fattori geometrici, ma deve necessariamente soddisfare anche gli aspetti biofisici necessari al mantenimento dell'omeostasi oculare ed inserirsi quindi nella maniera meno invasiva possibile nel delicato contesto del segmento anteriore descritto nel primo capitolo.

Permeabilità all'ossigeno

L'inserimento di una LAC a livello oculare agisce inevitabilmente da barriera fisica al passaggio di ossigeno necessario per il metabolismo della struttura corneale. In questo senso è necessario introdurre il concetto di coefficiente di permeabilità (Dk), di trasmissibilità (Dk/t) e di percentuale d'ossigeno equivalente (EOP)^[129, 132, 135, 137].

La permeabilità è una caratteristica chimica di ciascun polimero, variabile con la temperatura^[135], che ne descrive la capacità di farsi attraversare dal fluido stesso: essa è definita

	PPO (mmHg)	EOP (%)	Edema corneale (%)	Dk/t ^(-3,00D) $(10^{-9} \frac{mlO_2}{s \cdot cm^2 \cdot mmHg})$
<i>Occhio aperto</i>	155 (atmosfera)	20,9	0	-
	75	10	0,1	24
<i>Occhio chiuso</i>	55	7,5	4,5	87
	40	3	6 (<i>limite fisiologico</i>)	34

come il prodotto del coefficiente di diffusione dell'ossigeno (D) per il coefficiente di solubilità (k) dello stesso gas nel materiale di cui è costituita la lente. Se questo parametro può essere utile al confronto di vari polimeri, esso non può essere altrettanto rappresentativo nella comparazione di diverse lenti a contatto che, fra loro, possono presentare geometrie, e quindi spessori, differenti. A questo scopo è stato introdotto il coefficiente di trasmissibilità (Dk/t), espresso come:

$$Dk/t = n \cdot 10^{-9} \frac{mlO_2}{s \cdot cm^2 \cdot mmHg}$$

dove n rappresenta un numero qualsiasi e t definisce lo spessore della lente.

Per completezza è bene sottolineare che, almeno in ambito di ricerca, è spesso ritenuta ancor più attendibile la valutazione della EOP essendo essa una misurazione in vivo, alternativa quindi al Dk/t che, al contrario, rappresenta un valore rilevato in vitro. La EOP è un dato che esprime la quantità di ossigeno presente a livello corneale, indipendentemente dalla presenza o meno di una lente a contatto. Non solo in questo modo è possibile compiere delle valutazioni più verosimili e che considerano l'influenza di fattori esterni veritieri (come ammiccamento, lacrimazione e relativo pH), ma diventa possibile anche stabilire dei limiti per il mantenimento dell'omeostasi corneale (vedi tabella 1). Tuttavia, sebbene in passato sia stata proposta una relazione fra EOP e Dk/t , introducendo di fatto dei valori minimi per quest'ultimo necessari ad assicurare un porto sicuro per le lenti a contatto, è ormai appurato che non sia possibile stabilirne una efficace correlazione^[135, 138].

Coefficiente di idratazione e bagnabilità

Una LAC morbida è costituita da polimeri che, in percentuale diversa, contengono acqua più o meno legata alla propria struttura molecolare: ciò incide fortemente sia sulla stabilità dimensionale della medesima che sulla dinamica ed il comfort.

In generale, in relazione all'idratazione di un polimero, la letteratura tende a porre distinzione fra "acqua legata" ed "acqua libera" discriminandole in funzione dell'energia di legame fra le molecole e, di conseguenza, con più o meno predisposizione all'evaporazione^[132, 135]. Va anche detto che un maggior contenuto idrico si accompagnava, almeno

fino all'introduzione del silicone hydrogel, ad un aumento logaritmico della permeabilità all'ossigeno^[139-140].

Per quanto riguarda la bagnabilità, essa esprime l'interazione fra superficie polimerica e liquido: più un composto risulta "bagnabile" dal fluido, più quest'ultimo sarà in grado di distribuirsi su di esso creando piccoli angoli di contatto. Questa caratteristica è funzione non solo del polimero e del liquido stessi, ma anche dei valori di tensione superficiale, dell'interazione con altre sostanze (ad es. depositi), della dinamica della goccia, della struttura fisica della superficie materica e dell'eventuale effetto positivo derivato dalle soluzioni in cui vengono conservate le lenti a contatto. Buoni coefficienti di bagnabilità risultano generalmente correlarsi a migliori valori di stabilità lacrimale (sintetizzabili in BUT più lunghi) e, di riflesso, si accompagnano a miglior comfort nel porto del dispositivo.

Coefficiente di elasticità

Il coefficiente di elasticità, in ambito prettamente fisico, viene espresso attraverso il modulo di Young (E): esso, proprio di ciascun materiale, ne descrive la capacità di resistere alla deformazione indotta da una forza applicata. È evidente quindi che polimeri per lenti a contatto rigide avranno modulo di Young più alto rispetto a quelli adoperati per realizzare LAC morbide, così come, fra queste ultime, polimeri costruiti da percentuali di silicone più elevate presenteranno coefficienti maggiori a causa di una riduzione della quantità d'acqua contenuta nella lente^[135, 141-142].

In generale, tanto più alta è la capacità del materiale di conservare le proprie dimensioni, tanto più esso sarà in grado di mantenere buone performance ottiche e risulterà di facile maneggevolezza. D'altro canto, una maggior rigidità del polimero sarà anche più probabilmente associata a discomfort e patologie di origine meccanica (SEAL e CLIPC)^[141].

Caratteristiche tribologiche

Le peculiarità tribologiche di un materiale sono sintetizzate dal coefficiente d'attrito (CoF). Nello specifico l'interesse clinico è quello di descrivere numericamente l'incidenza dello sfregamento della palpebra sulla lente a contatto. Tanto più basso è il CoF tanto maggiore sarà il comfort e minore la probabilità di sviluppare patologie meccaniche associate quali LIPCOF e LWE.

Non solo il coefficiente è correlato alle caratteristiche di superficie del polimero come la setosità o l'asperità, ma è strettamente dipendente anche dall'eventuale lubrificazione che, nella fattispecie, è introdotta dall'interazione lacrimale. Di particolare interesse in questo senso torna ad essere il lipidoma e la sua influenza come tensioattivo proattivo al miglioramento della bagnabilità del sistema^[142-145].

La biocompatibilità

La biocompatibilità altro non è che la sintesi di tutte le caratteristiche biofisiche proprie di una lente a contatto sino ad ora descritte.

Biocompatibile è il dispositivo che risulta in grado di assicurare stabilità omeostatica al sistema oculare, non solo evitando fenomeni di rigetto, tossicità, cancerogenicità e immunogenicità, ma anche assicurando il naturale equilibrio fisiologico delle strutture mediante un efficace apporto di ossigeno, una corretta interazione meccanica, una sufficiente idratazione e, non ultimo, un buon comfort.

Sebbene ad oggi la ricerca non abbia ancora prodotto una lente in grado di essere univocamente e unanimemente biomimetica, tale cioè, come detto, da non interferire con i naturali processi fisiologici epiteliali inducendo surplus apoptotici (nonostante ad esempio lo sviluppo dei biomateriali o l'impiego della fosforicolina come agente coadiuvante), volgendo lo sguardo ancor più in avanti la vera svolta la si avrebbe probabilmente se si fosse addirittura in grado di sviluppare un sistema assolutamente simbiotico, tale per cui la lente possa in qualche modo trarre vantaggio strutturale e temporale dal sistema oculare ed allo stesso tempo possa risultare positiva per il mantenimento dell'omeostasi di tutte le strutture con la quale interagisce.

Sino ad allora sarà evidentemente necessario confrontarsi con una serie di fenomeni negativi propri della contattologia, rendendo di fatto fondamentale la soluzione di continuità fra professionisti, che dovranno dimostrarsi capaci nel gestire con consapevolezza il quadro clinico, e portatori, che andranno istruiti affinché siano in grado sia di garantire la stabilità del porto delle LAC, che di riconoscere prontamente le eventuali anomalie che potrebbero presentarsi.

2.3. Il successo applicativo

Secondo quanto appena affermato appare evidente come la buona riuscita di una applicazione di lenti a contatto non dipenda esclusivamente da fattori tecnici o dal risultato di alcuni test clinici; gioca un ruolo fondamentale anche il rapporto che si instaura fra contattologo e portatore.

Il professionista, conoscenze e competenze

Il contattologo è colui che riesce ad essere al contempo *professionista* e *professionale*. Professionista è il tecnico dotato di conoscenze e competenze, ovvero in grado di mescolare in maniera appropriata sia il proprio bagaglio teorico che l'esperienza accumulata sul campo; professionale è colui che riesce ad impersonare una figura di fiducia per il paziente, attraverso procedure operative e ambienti di lavoro adeguati, mediante l'impiego di una

dialettica consona all'interlocutore, attraverso un'organizzazione efficace della propria attività clinica ed offrendo la garanzia di un network operativo che può (o meglio, dovrebbe) coinvolgere anche altre figure professionali.

Coesistono quindi nel contattologo due concetti primari: il “*saper essere*” e il “*saper fare*”. È il senso critico che costruisce e amplia il saper essere, mettendo di volta in volta in discussione le informazioni con cui si è venuti a contatto e contestualizzandole nelle varie situazioni in un costante meccanismo di crescita personale basata, appunto, sull'autocritica. D'altra parte, non esiste un professionista se questi non è altrettanto in grado di saper fare, ovvero di riconoscere e adottare sistemi efficaci nell'ambito pratico che tuttavia non lo costringano in un processo ripetitivo e privo di nuove prospettive: ogni caso, infatti, può essere approcciato da punti di vista differenti, con analisi differenti o, ancora, con soluzioni differenti.

Ciò racchiude il pensiero logico, ipotetico e previsionale, necessario per garantire una clinica il più ideale possibile, caratterizzata quindi da una precoce scoperta, una diagnosi corretta, un'appropriata gestione e quindi una idonea terapia.

Il portatore e la compliance

L'altro attore protagonista del percorso applicativo è, naturalmente, il portatore. In questo senso, come già anticipato, è fondamentale il rapporto di scambio e di fiducia che deve sussistere nei confronti del professionista. Una buona comunicazione è infatti alla base di quella che si definisce *compliance*, ovvero la capacità del soggetto di attenersi alle indicazioni fornitegli nell'ambito, in questo caso, del porto della lente a contatto.

Una buona compliance è quindi evidentemente fondamentale per garantire la sicurezza del progetto applicativo, per stabilirne i limiti entro i quali deve svolgersi o ancor più banalmente per determinare l'affidabilità delle informazioni che il paziente riferirà in sede di colloquio.

È proprio il colloquio fra professionista e portatore che merita quindi spazio nella pratica contattologica. Il paziente deve aver modo di esprimersi liberamente, senza quindi sentirsi giudicato, nei successi e negli insuccessi, ma anche circa le proprie aspettative e le perplessità in cui, molto probabilmente, incorrerà.

Spetterà nuovamente al contattologo mediare gli aspetti più “emotivi” dell'applicazione per poi supportarli attraverso le proprie competenze tecniche. Per riuscirci, egli dovrà quindi dimostrare una certa autorevolezza, utile anche a rendere partecipe il portatore delle scelte terapeutiche proposte e delle relative conseguenze che esse avranno sulla sua

quotidianità, nonché una certa tolleranza e comprensione verso l'inesperienza, l'insicurezza e la frustrazione che talvolta insidiano la buona riuscita del percorso applicativo.

Ci si dovrebbe porre quindi il seguente quesito: quand'è che un percorso applicativo *non* ha successo? Naturalmente le motivazioni possono essere diverse ed includere temi anche apparentemente molto distanti fra loro: le cause di un insuccesso possono essere legate a eventi di carattere fisio-patologico della superficie oculare e/o corneale, ad una qualità visiva insufficiente, ad un comfort inadeguato, ad una gestione troppo complessa dell'applicazione, ad episodi di matrice emotiva, ad una percezione di eccessiva complessità della scelta terapeutica, ad un'insoddisfazione derivata da fattori umani e personali, a una troppo importante dispendiosità di risorse (di tempo, economiche, ...), e così via... L'insieme di questi fattori conduce in generale alla dismissione del porto della lente a contatto, noto anche come *drop-out*, che sancisce in maniera più o meno definitiva il fallimento del progetto applicativo proposto.

Infine, è proprio il concetto di *progetto applicativo* che deve essere valorizzato in questo contesto. Al portatore deve essere trasmessa la nozione di biocompatibilità della lente, i risvolti concreti sull'integrità della propria salute e la più o meno concreta caducità di alcune scelte o situazioni. In questo senso risultano fondamentali gli appuntamenti di follow-up, indispensabili per monitorare costantemente lo sviluppo del quadro clinico ed affinarne di volta in volta gli aspetti più critici. Il tempo, quindi, giocherà un ruolo centrale nel successo applicativo: se gestito sapientemente esso consentirà da un lato di rendere meno dispendioso di risorse il percorso stesso e dall'altro garantirà l'instaurarsi dei concetti sino ad ora elaborati e che, appunto col tempo, si realizzeranno in quella che è nota come *fidelizzazione* del proprio paziente.

PARTE TERZA

3. INDAGINE SPERIMENTALE

La presente relazione è nata con lo scopo di ordinare quanto sino ad ora descritto ed individuare un involuppo che possa essere di supporto alla comune pratica clinica; in particolare non ci si vorrebbe limitare ad avvalorare o confutare quanto sino ad ora prodotto dalla ricerca e riportato nei paragrafi precedenti, piuttosto si ha l'ambizione di riassumere la letteratura in un contesto pratico e porre quantomeno delle basi per stilare un modello valutativo ordinato ed utile alla previsione (e quindi all'allontanamento) del drop-out nel contesto di un'applicazione di lenti a contatto giornaliera.

3.1. Campione statistico

L'indagine ha coinvolto 15 pazienti (30 occhi), di età compresa fra i 16 e i 64 anni, con un difetto visivo miopico o ipermetropico entro le 7 diottrie, privi di astigmatismi ed eventuali anomalie morfologiche corneali. I candidati, provenienti da un noto studio contattologico e già portatori di lenti a contatto giornaliera da almeno un anno, sono parte di un pool di utenti selezionato in termini di compliance, esaminati in un contesto temporale quanto più simile alla loro quotidianità e sani sia a livello oculare che sistemico.

Lo studio ha coinvolto ciascun utente per un periodo di poco superiore ad un mese, premurandosi di concludere quanto più rapidamente possibile l'indagine per limitarne i bias che naturalmente sarebbero stati introdotti da tempistiche troppe dilatate. Ciascun utente ha accettato e controfirmato un consenso informato; il lavoro si è svolto nel pieno rispetto della dichiarazione di Helsinki della World Medical Association sulla ricerca clinica^[146].

Ai pazienti sono state applicate tre tipologie di lenti a contatto (descritte di seguito) per dieci giorni ciascuna, senza interruzioni fra un giorno e l'altro e senza che venissero alternate. Le caratteristiche della lente a contatto non sono state rese note ai portatori, così come, sempre con l'intento di evitare bias cognitivi, non è stato approfondito nel dettaglio lo scopo delle indagini prima della conclusione del percorso di raccolta dati.

Oltre ai test clinici riferiti alle 3 tipologie di LAC, tutti eseguiti per l'appunto al decimo giorno di porto e con lenti indossate da almeno 3 ore, è stata condotta sui pazienti anche una valutazione di confronto dopo un periodo di almeno 5 giorni continuativi di dismissione delle lenti a contatto (wash-out) con lo scopo di registrare le condizioni oculari in un contesto non inficiato dalle stesse.

L'intera sessione di ricerca ha richiesto circa 4 mesi per essere portata a termine ed un totale di 900 lenti.

3.2. Caratteristiche delle LAC applicate

Le tre LAC applicate nel corso della ricerca sono la BioTrue® OneDay prodotta dalla Bausch+Lomb, la Acuvue Oasys 1-Day With Hydraluxe® e la OneDay Acuvue Moist® prodotte dalla Jhonson&Jhonson. Le principali caratteristiche tecniche dei tre prodotti sono elencate nella tabella riportata di seguito^[147-150].

	BioTrue®	Moist®	Oasys®
<i>Materiale</i>	Nesofilcon A <i>(hydrogel)</i>	Etafilcon A <i>(hydrogel)</i>	Senofilcon A <i>(silicone hydrogel)</i>
<i>BOZR (mm)</i>	8,60	8,50	8,50
<i>Diametro (mm)</i>	14,20	14,20	14,30
<i>Dk/t (Fatt units su lenti -3,00D)</i>	42	25,5	121
<i>Contenuto idrico (%)</i>	78	58	38
<i>Spessore (mm su lenti -3,00D)</i>	0,100	0,084	0,085
<i>Modulo di Young (MPa)</i>	0,59	0,74	0,38

3.3. Metodologia

Le misurazioni condotte sul paziente sono state diverse, eseguite in ordine tale che un'indagine non inficiasse i risultati della successiva secondo quanto suggerito dal TFOS^[61] e identiche sia per i tre polimeri che per la valutazione di wash-out. Prima di condurre i rilevamenti utili all'indagine sono stati condotti dei beta-test utili ad affinare la dimestichezza con la strumentazione, a perfezionare la scelta degli esami da svolgere ed in generale a migliorare l'organizzazione delle sedute. Le tre lenti sono state applicate in ordine randomico e senza informare il portatore circa le caratteristiche delle stesse; i risultati statistici verranno descritti nel capitolo seguente.

Questionario CL-DEQ

Prima che i pazienti fossero ricevuti per i test strumentali, è stato somministrato loro un questionario Cl-Deq10 in lingua italiana con lo scopo di indagare diversi aspetti della sintomatologia oculare, con l'accortezza, per il fascicolo relativo alla condizione di wash-out, di modificare le domande da "...mentre porta le lenti a contatto" a "...senza aver portato le lenti a contatto".

Per confronto, i risultati del test sono stati considerati, secondo le direttive di calcolo e cut-off suggerite dagli autori, sia nella versione completa (*Long*), valutando quindi le risposte a tutti i quesiti, che nella versione abbreviata (*Short*), e quindi considerando solamente le risposte alle domande n.2, n.8 e n.10.

IDRA™

Con lo scopo di consentire una valutazione rapida e automatizzata delle principali caratteristiche lacrimali e, più in generale, del segmento anteriore, alcuni dei test oggettivi sono stati condotti mediante l'impiego di IDRA™, uno strumento sviluppato dalla *SBM system*, sino ad ora validato per l'impiego senza lenti a contatto. Obiettivo secondario della ricerca condotta è infatti quello di determinare se l'adozione dello strumento stesso sia da sola sufficientemente predittiva del drop-out.



Figura 10 – Immagine promozionale di IDRA™
[www.sbm sistemi.com]

Il macchinario registra filmati la cui durata è discrezione dell'operatore, i medesimi vengono poi elaborati dal software che quindi presenta i risultati. Nonostante IDRA™ prometta, in occhi ove non siano applicate LAC, di offrire esiti attendibili su acquisizioni della durata anche di soli 15 secondi, al fine di ricavarne dei dati più completi e veritieri, per lo svolgimento della sperimentazione tutti i video sottoposti all'analisi hanno una durata di 60s. Secondo poi quanto richiesto dall'architettura dell'applicazione di elaborazione dati, sono stati acquisiti filmati dedicati per ogni diverso esame della medesima seduta di indagine.

I test permessi da IDRA™ sono diversi e quasi la totalità di questi è stata impiegata nel corso dello studio: in particolare, nell'ordine, si è ricorsi alla valutazione della qualità e della frequenza degli ammiccamenti, all'interferometria per la stima quantitativa della componente lacrimale lipidica, alla misurazione dello spessore del menisco lacrimale ed infine del NiBUT. Lo strumento propone come risultati dei valori discreti (considerati per l'indagine statistica), tuttavia, per praticità d'uso clinico, attribuisce ai medesimi anche un indice di gradimento attraverso una scala colori tarata su valori che la letteratura considera auspicabili nell'ambito di un normale contesto.

- *Qualità e frequenza degli ammiccamenti.* L'esame degli ammiccamenti di per sé risulta concettualmente molto semplice dal punto di vista funzionale. Una volta acquisito il file video il software di elaborazione lo analizza e assegna ad ogni chiusura palpebrale una percentuale di qualità per cui risultati pari al 100% vengono

identificati come ammiccamenti completi, e risultati <100% come parziali; ne restituisce poi, oltre alla qualità appunto, il numero (parziali, completi e totale) e la frequenza (espressa semplicemente come media matematica fra il totale degli ammiccamenti stessi e la durata complessiva del file).

L'analisi si è rivelata sostanzialmente efficace rispetto a un semplice raffronto con l'osservazione da parte dell'operatore e dimostra l'indubbio pregio di distinguere fra chiusure totali e parziali.

- *Interferometria*. Lo strumento, in una sua opportuna configurazione, consente di stimare attraverso indagine interferometrica lo spessore dello strato lipidico della lacrima. In fase di elaborazione dati il software restituisce un valore compreso fra 0 e 100µm per ogni intervallo di tempo fra una chiusura palpebrale e l'altra; va da sé che, in funzione della frequenza degli ammiccamenti rilevati, il numero di valori interferometrici restituiti nell'arco dei 60 secondi di acquisizione video non è lo stesso per tutte le misurazioni.

Il modello in nostro possesso garantisce una buona analisi dello strato lipidico, seppur l'area di valutazione considerata sia limitata ad una porzione trapezoidale e paracentrale piuttosto ridotta della cornea inferiore.

In merito a questo, in fase di beta-test i risultati ottenuti sono stati comparati a quelli ricavati da un'osservazione diretta effettuata mediante l'impiego del TEARSCOPE™ (già ampiamente validato dalla letteratura ^[151-153]) risultando di fatto sovrapponibili e quindi attendibili.

- *NiBUT*. Nuovamente configurato adeguatamente mediante gli accessori in dotazione, IDRA™ consente di condurre un'indagine automatizzata del tempo di rottura lacrimale, senza l'impiego di coloranti lacrimali, ma basandosi sulla riflessione più o meno ordinata di una mira luminosa concentrica (disco di Placido) sulla superficie corneale.

Il software scandisce intervalli temporali in funzione degli ammiccamenti (siano essi parziali o completi) e, per ognuno di essi, individua sia il tempo trascorso fra l'ammiccamento e la comparsa della prima zona di rottura del film, che un tempo di break-up medio determinato sull'analisi delle increspature riscontrate sull'intera porzione corneale.

Anche in questo caso la fase di beta testing ha consentito di ritenere il risultato sostanzialmente comparabile a quello ottenibile con TEARSCOPE™ e con il software integrato del tomografo corneale in dotazione allo studio (un SIRIUS CSO™ con software PHONEIX™).

L'indagine del NiBUT è stata condotta con due metodologie diverse: una prima volta senza che il paziente fosse istruito in alcun modo circa lo svolgimento del test

se non per il fatto di mantenere lo sguardo in direzione della mira luminosa sullo strumento, ed una seconda cercando di controllare la frequenza di ammiccamento. In entrambi i casi il video acquisito aveva 60s di durata, ma in quest'ultimo i candidati sono stati invitati ad ammiccare liberamente prima dell'inizio del test e quindi a chiudere gli occhi solamente una volta ogni dieci secondi, compito in cui non sempre sono riusciti.

- *Meniscometria.* La valutazione del volume lacrimale, eseguita con modalità analoghe al niBUT (normale e con ammiccamenti controllati), è consentita da una semplice acquisizione fotografica sulla quale, attraverso un classico strumento di righello, è possibile misurare lo spessore del menisco. Per ogni immagine il software consente di compiere fino a cinque rilevazioni (tutte considerate in fase di analisi statistica) e ne restituisce il valore espresso in millimetri.
- *Meibografia.* L'ultima indagine, condotta in realtà in coda anche ai test in lampada a fessura descritti nel prossimo paragrafo, garantisce, mediante l'eversione della palpebra inferiore e la dotazione infrarossa di IDRA™, di fotografare l'architettura delle ghiandole di Meibomio.

Il valore ottenuto è espresso come percentuale di area di perdita, o, in altre parole, come il rapporto fra area non ricoperta dalle ghiandole rispetto alla superficie di palpebra esposta attraverso l'eversione; lo strumento è in grado, inoltre, di elaborare un render 3D dell'intreccio ghiandolare rilevato, utile soprattutto alla presentazione dei risultati in fase di colloquio col paziente. Essendo tuttavia lo strumento una prima versione rispetto all'attuale più efficace, esso offriva una dubbia riflettanza della struttura ghiandolare e, essendoci stati pazienti che in fase di beta-testing si rifiutavano all'eversione della palpebra superiore, si è ritenuto di non sottoporre questo esame all'indagine statistica.

Lampada a fessura

La dotazione dello studio in cui è stata condotta la ricerca prevedeva una lampada a fessura SL9200™ prodotta da CSO. Attraverso essa ed il relativo software di acquisizione immagini è stato possibile compiere una serie di valutazioni basate sul confronto con grading scale EFRON (della quale sono stati considerati tutti i punti): queste si sono dimostrate utili non solo per trarne alcune misurazioni poi effettivamente integrate nell'indagine statistica seguente, ma anche per avere una visione d'insieme del quadro clinico del paziente necessaria a monitorarne il rispetto dei limiti fisio-patologici fondamentali alla sicurezza del porto nonché l'assenza di condizioni che potessero alterare la validità dei risultati ottenuti.

Le immagini sono sempre state acquisite dopo aver rimosso le lenti a contatto da almeno 5 minuti affinché esse non mascherassero alterazioni limbari o corneali; naturalmente, per

lo svolgimento di alcune delle valutazioni è stato necessario instillare fluoresceina macromolecolare (dal momento che molti portatori esprimevano la necessità di rindossare la lente a contatto una volta concluso l'esame) e verde di lissamina. Entrambi i coloranti sono stati applicati mediante strip sterili monouso diluite con 2 gocce di soluzione salina monodose.

Solo per completezza, si precisa che IDRA™ sarebbe in grado di acquisire anch'esso immagini utili al confronto con grading-scale; tuttavia, per semplicità operativa, qualità dell'acquisizione e rapidità di esecuzione, è stato ritenuto meno efficace dell'impiego della lampada a fessura.

3.4. Riscontro statistico

Al fine di stabilire per ogni esame oggettivo un carattere previsionale della sintomatologia del paziente, individuata in questo contesto come indicatrice del rischio di drop-out, l'analisi statistica è stata condotta proprio con l'obiettivo di determinare il legame fra i medesimi ed il punteggio ottenuto attraverso il questionario CI-Deq10.

Per quanto riguarda quest'ultimo è stata dapprima eseguita una valutazione della correlazione fra i risultati ottenuti mediante la versione abbreviata del test (CI-Deq10 Short) e quella completa (CI-Deq10 Long); quanto ottenuto ha stabilito, con un valore di correlazione di 0,94, una forte concordanza fra le matrici di dati. Successivamente, sulla base di questa considerazione, ci si è chiesti se uno di questi due risultati fosse più suscettibile dell'altro a variazioni introdotte dal porto di lenti a contatto. Per entrambi i sistemi di valutazione, "long" e "short", è stato quindi condotto un t-test fra il punteggio medio in condizione di wash-out rispetto a quello medio ottenuto considerando tutti i questionari compilati durante il porto di LAC (BioTrue + Oasys + Moist): se per la versione completa dell'intervista si ottiene un valore al t-test di 1,35 che quindi individua una scarsa variazione dei risultati, per quella abbreviata se ne ricava un dato ben più alto, pari a 2,48. Per questo motivo le valutazioni dell'analisi statistica seguente considereranno i valori CI-Deq10 nella sua versione abbreviata.

Per quanto riguarda i riscontri ottenuti dai test oggettivi, considerate le fluttuazioni dei dati disponibili, si è preferito utilizzare il "bulk" delle singole distribuzioni: è stato selezionato cioè l'80% dei dati che, organizzati in *bin* di ampiezza adeguata, comparivano con maggior frequenza, scartando di conseguenza il restante 20% dei dati, i quali, stando nelle code delle distribuzioni, a priori dovrebbero mostrare caratteristiche meno marcate.

Tutti i risultati sono stati naturalmente ordinati per paziente e quindi organizzati per esame e per polimero (o wash-out); per ogni test, quindi, i risultati conclusivi sono:

- la media dei valori ottenuti fra tutti i pazienti in condizioni di wash-out;
- la media per ogni polimero valutato (BioTrue®, Moist®, Oasys®);
- la media, più generale, ottenuta considerando l'insieme di tutte le misurazioni condotte con lenti a contatto indossate (BioTrue® + Moist® + Oasys®).

Ognuna di queste, naturalmente, è correlata della propria deviazione standard (σ) e dell'errore ($\delta\sigma$, calcolato come il rapporto fra σ e la radice quadrata del numero di misurazioni).

I risultati sono elencati di seguito (nota: le misurazioni previste dalla scala EFRON utili a verificare il mantenimento delle condizioni di sicurezza, ad es. "ulcera corneale" o "infiltrati corneali", sebbene siano state registrate, non sono state riportate nella tabella dovendo essere, sulla base dei criteri di inclusione al test, sempre uguali a "0").

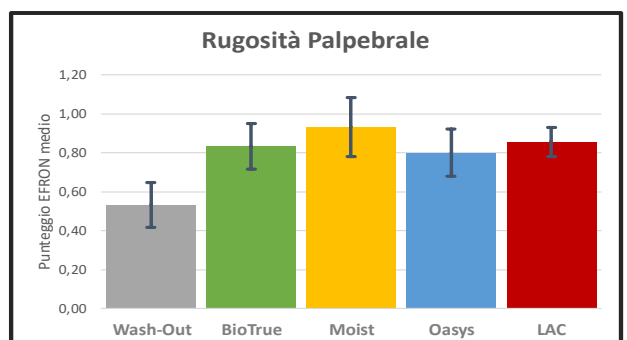
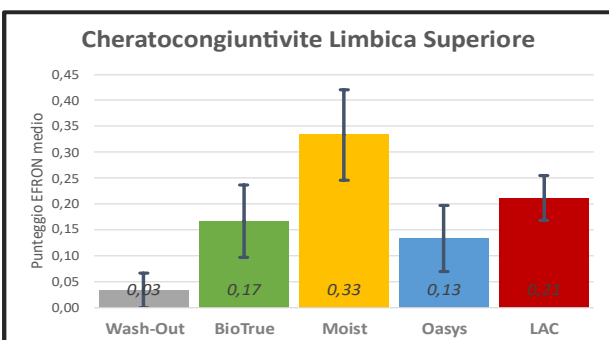
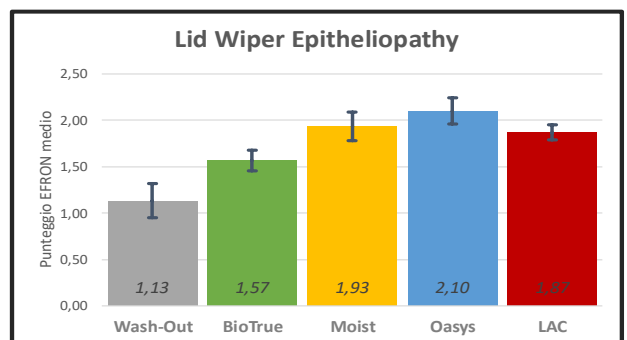
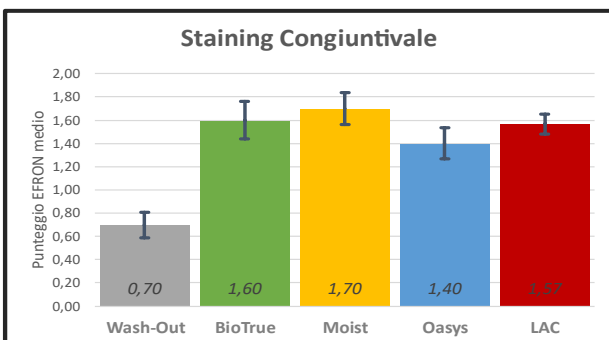
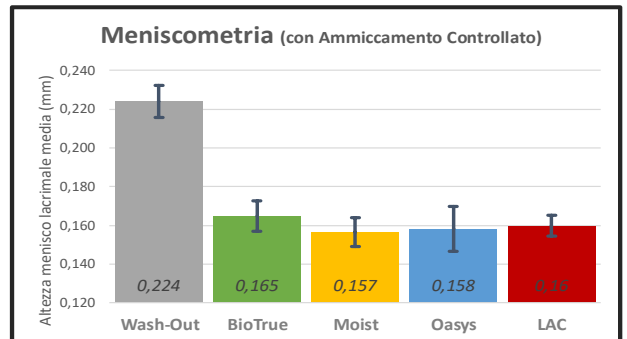
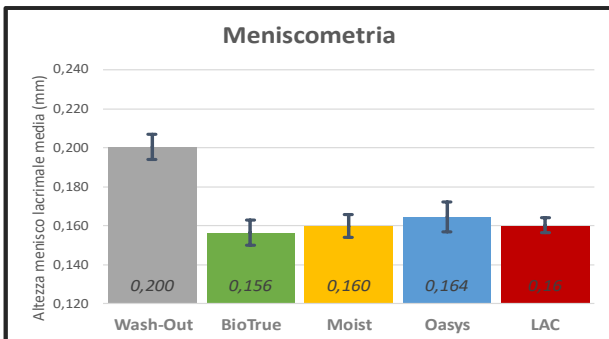
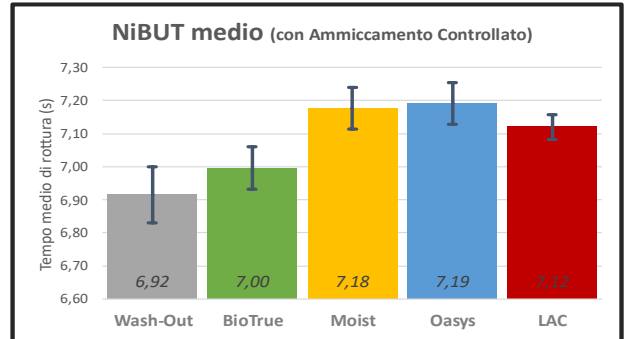
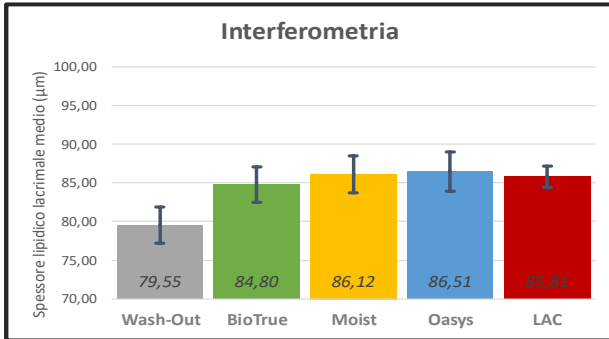
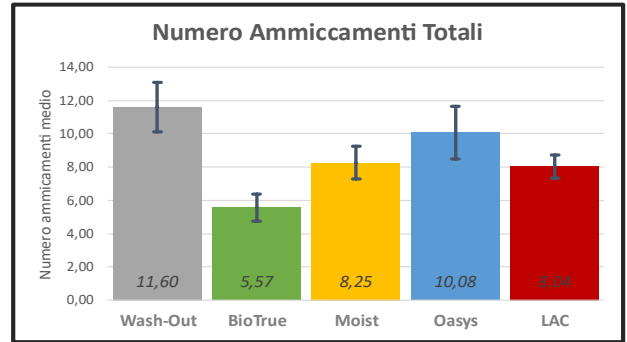
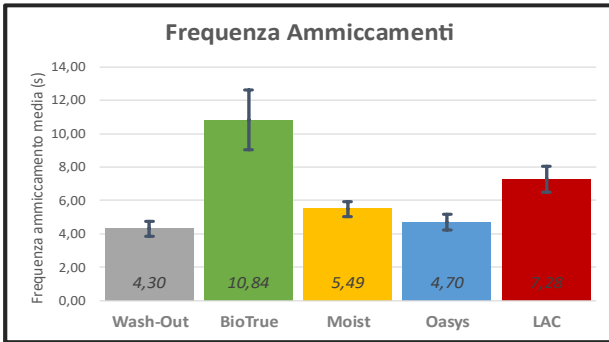
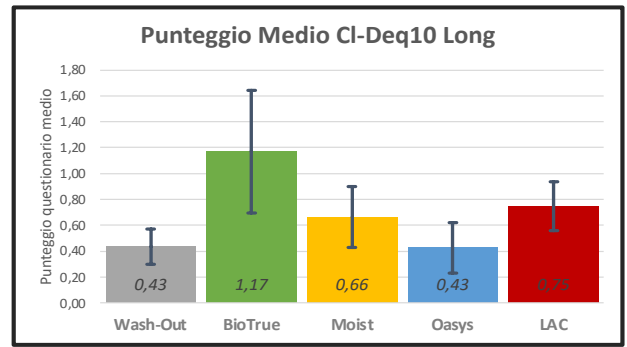
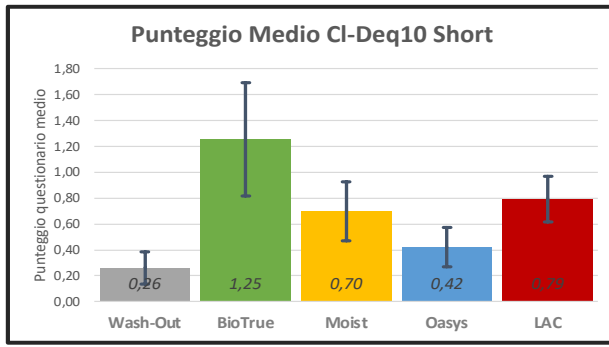
Quest.		Wash-Out		BioTrue®		Moist®		Oasys®		Tutte le LAC	
		Avg \pm $\delta\sigma$	σ	Avg \pm $\delta\sigma$	σ	Avg \pm $\delta\sigma$	σ	Avg \pm $\delta\sigma$	σ	Avg \pm $\delta\sigma$	σ
IDRA™	<i>Cl-Deq L</i>	0,43 \pm 0,14	0,53	1,17 \pm 0,47	1,77	0,66 \pm 0,24	0,89	0,43 \pm 0,20	0,76	0,75 \pm 0,19	1,23
	<i>Cl-Deq SH</i>	0,26 \pm 0,12	0,47	1,25 \pm 0,44	1,69	0,70 \pm 0,23	0,89	0,42 \pm 0,15	0,59	0,79 \pm 0,18	1,18
IDRA™	<i>Qualità Amm.</i>	87,17 \pm 1,93	9,45	87,75 \pm 1,81	8,49	92,14 \pm 1,42	6,93	90,13 \pm 1,50	7,21	90,07 \pm 0,92	7,65
	<i># Amm. Parz.</i>	5,50 \pm 1,17	5,73	5,04 \pm 0,84	4,47	4,23 \pm 0,82	4,17	6,43 \pm 0,99	4,74	5,18 \pm 0,51	4,48
	<i># Amm. Comp.</i>	4,21 \pm 0,67	3,30	1,92 \pm 0,33	1,64	4,08 \pm 0,70	3,41	3,95 \pm 0,79	3,60	3,29 \pm 0,37	3,11
	<i># Amm. Totale</i>	11,60 \pm 1,47	7,37	5,57 \pm 0,83	4,00	8,25 \pm 0,98	5,19	10,08 \pm 1,58	7,91	8,04 \pm 0,70	6,14
	<i>Freq. Amm.</i>	4,30 \pm 0,43	2,01	10,84 \pm 1,79	8,97	5,49 \pm 0,45	2,05	4,70 \pm 0,45	2,03	7,28 \pm 0,78	6,34
	<i>Interferometria</i>	79,55 \pm 2,32	11,62	84,80 \pm 2,29	11,45	86,12 \pm 2,41	12,04	86,51 \pm 2,54	12,71	85,81 \pm 1,38	11,94
	<i>niBut 1rot</i>	4,53 \pm 0,10	0,47	4,47 \pm 0,10	0,49	4,41 \pm 0,11	0,56	4,20 \pm 0,06	0,29	4,36 \pm 0,06	0,47
	<i>niBut avg</i>	6,03 \pm 0,37	1,66	6,84 \pm 0,32	1,50	7,48 \pm 0,62	3,03	6,31 \pm 0,34	1,65	6,88 \pm 0,27	2,22
	<i>niBut Contr. 1rot</i>	4,84 \pm 0,06	0,30	4,80 \pm 0,04	0,22	4,88 \pm 0,07	0,31	4,82 \pm 0,06	0,30	4,83 \pm 0,03	0,28
	<i>niBut Contr. avg</i>	6,92 \pm 0,08	0,41	7,00 \pm 0,06	0,33	7,18 \pm 0,06	0,33	7,19 \pm 0,06	0,32	7,12 \pm 0,04	0,34
	<i>Menisc.</i>	0,200 \pm 0,007	0,031	0,156 \pm 0,006	0,032	0,160 \pm 0,006	0,028	0,164 \pm 0,008	0,038	0,160 \pm 0,004	0,033
	<i>Menisc. Contr.</i>	0,224 \pm 0,008	0,042	0,165 \pm 0,008	0,040	0,157 \pm 0,008	0,038	0,158 \pm 0,012	0,059	0,160 \pm 0,005	0,046
Lampada a Fessura	<i>Gh. Meibomio</i>	0,10 \pm 0,07	0,40	0,10 \pm 0,06	0,31	0,07 \pm 0,05	0,25	0,03 \pm 0,03	0,18	0,07 \pm 0,03	0,25
	<i>CLS</i>	0,03 \pm 0,03	0,18	0,17 \pm 0,07	0,38	0,33 \pm 0,09	0,48	0,13 \pm 0,06	0,35	0,21 \pm 0,04	0,41
	<i>Iperemia Cong.</i>	0,67 \pm 0,11	0,61	0,80 \pm 0,07	0,41	1,00 \pm 0,11	0,59	0,80 \pm 0,10	0,55	0,87 \pm 0,06	0,52
	<i>Iperemia Limb.</i>	0,53 \pm 0,10	0,57	0,53 \pm 0,09	0,51	0,73 \pm 0,08	0,45	0,53 \pm 0,10	0,57	0,60 \pm 0,05	0,51
	<i>Staining Corn.</i>	0,27 \pm 0,10	0,52	0,33 \pm 0,09	0,48	0,80 \pm 0,19	1,03	0,33 \pm 0,11	0,61	0,49 \pm 0,08	0,77
	<i>Staining Cong.</i>	0,70 \pm 0,11	0,60	1,69 \pm 0,16	0,89	1,70 \pm 0,14	0,75	1,40 \pm 0,13	0,72	1,57 \pm 0,08	0,79
	<i>Rugosità palp.</i>	0,53 \pm 0,11	0,63	0,83 \pm 0,12	0,65	0,93 \pm 0,15	0,83	0,80 \pm 0,12	0,66	0,86 \pm 0,08	0,71
	<i>LWE</i>	1,13 \pm 0,18	1,01	1,57 \pm 0,11	0,63	1,93 \pm 0,15	0,83	2,10 \pm 0,14	0,76	1,87 \pm 0,08	0,77

A questo punto, analogamente a quanto fatto per il questionario CI-Deq10, si è voluto stabilire quali fra gli esami oggettivi condotti fossero più sensibili a variazioni fra la condizione di wash-out e il porto di lenti a contatto. Per farlo, anche in questo caso, è stato condotto un t-test fra la media in condizioni di wash-out e quella ottenuta considerando tutti i valori con LAC indossate. I valori di significatività, riportati in ordine decrescente, sono riassunti nella tabella seguente:

Esame oggettivo	Risultato t-Test
Meniscometria con amm. controllato	6,52
Staining congiuntivale	6,31
Meniscometria	5,31
Lid wiper epitheliopathy	3,65
Frequenza ammiccamenti	3,34
Congiuntivite limbica superiore	3,26
Rugosità palpebrale	2,35
Interferometria	2,32
NiBUT con amm. Controllato – Rottura media	2,22
Numero ammiccamenti totali	2,18
NiBUT – Rottura media	1,87
Staining corneale	1,78
Iperemia congiuntivale	1,62
NiBUT – Prima rottura	1,45
Qualità ammiccamenti	1,35
Numero ammiccamenti completi	1,19
Iperemia limbare	0,57
Valutazione Ghiandole Meibomio	0,43
Numero ammiccamenti parziali	0,25
NiBUT con amm. Controllato – Prima rottura	0,12

Gli esami evidenziati in grigio sono quelli considerabili significativamente diversi da un punto di vista del t-test ($t. test > 2$, cioè corrispondenti a *probabilità* > 95%), motivo per cui su di essi ci si è concentrati nei passaggi seguenti dell'indagine statistica.

In particolare, ci si è chiesti quali fra i medesimi fossero più previsionali del risultato del questionario, sempre per cercare una correlazione fra sintomatologia, che nuovamente si ricorda essere in questo caso considerata causa del drop-out, e indagini cliniche oggettive. Per prima cosa, al fine di porre una valutazione qualitativa dei risultati ottenuti, si è provveduto a graficarli come proposto di seguito.



Da queste rappresentazioni grafiche, oltre ad apprezzare la variazione dei risultati di ogni singolo esame in funzione del polimero valutato, si può riscontrare, almeno qualitativamente, un andamento molto simile fra le medie ottenute al CI-Deq10, quelle derivate dalla frequenza e dal numero totale di ammiccamenti e, in misura minore, quelle della meniscometria.

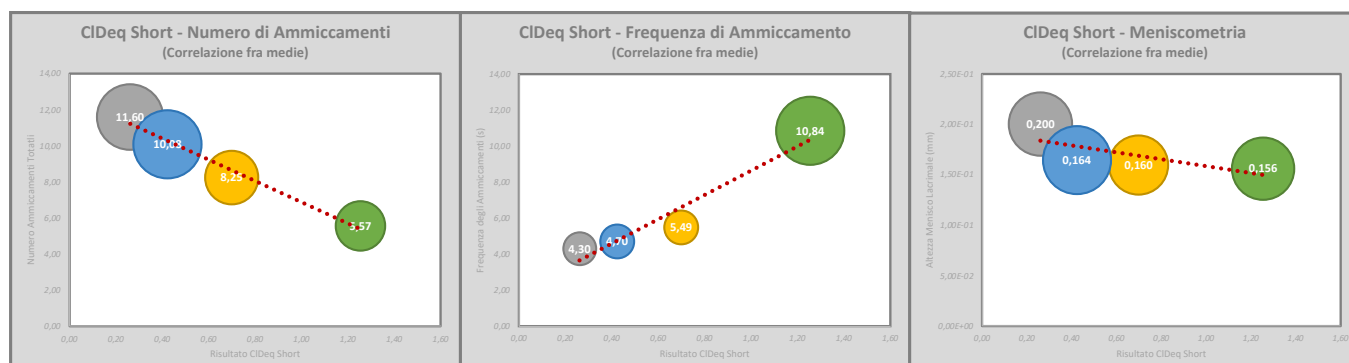
Per verificare anche quantitativamente queste osservazioni è stata quindi eseguita un'analisi della correlazione fra le medie che successivamente è stata anche graficata su “plot a bolle” per rappresentare ancor più chiaramente la distribuzione dei risultati lungo una retta, espressione dell'effettiva correlazione, e la variabilità dei medesimi fra condizione di wash-out e porto di lenti a contatto, manifestazione invece dei risultati al t-test.

Di seguito sono tabellati i valori di correlazione (ρ) fra le medie ed il relativo errore ($\delta\rho$), calcolati secondo le formule:

$$\rho = \frac{\sum(x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{\sum(x - \bar{x})^2 \sum(y - \bar{y})^2}} \quad \delta\rho = \sqrt{\frac{1 - \rho^2}{N - 2}}$$

dove x e y sono i valori delle matrici di dati del primo e del secondo esame considerato, \bar{x} e \bar{y} sono la media dei valori appartenenti alle suddette matrici e N è il numero totale di misurazioni considerate.

Esame	ρ	$\delta\rho$
Numero ammiccamenti totale	0,96	0,19
Frequenza ammiccamenti	-0,99	0,10
Meniscometria	-0,73	0,49



PARTE QUARTA

4. APPROCCIO CLINICO-PREVISIONALE

Sulla base dei riscontri statistici discussi nel capitolo precedente, si evince come il porto di lenti a contatto, indipendentemente dal polimero considerato, interferisca con diversi aspetti della fisiologia oculare, interessando il meccanismo dell'ammiccamento, la quantità e la qualità della componente lacrimale ed in generale alterando l'omeostasi del segmento anteriore, soprattutto da un punto di vista meccano-tribologico.

Al netto di queste considerazioni, appare utile delineare quello che potrebbe essere un approccio clinico valido alla previsione dell'eventuale disagio soggettivo che il portatore di LAC potrebbe manifestare. Tale metodo dovrà considerare naturalmente il contesto pratico-professionale nel quale vuole inserirsi, rispettando cioè quei principi di semplicità e rapidità esecutiva, nonché di efficacia clinica, precedentemente discussi.

4.1. Criteri di fondo

Sostanzialmente si propone dunque di selezionare dal workflow proposto dal tavolo inter-associativo del TFOS quegli esami che, almeno secondo questo elaborato, appaiono rappresentare un elemento chiave per il raggiungimento del successo applicativo, integrarli alle ulteriori valutazioni che quest'indagine ha preso in considerazione, ed ordinare l'intera batteria di test nel rispetto dei criteri di non-invasività.

Ne consegue una matrice di 10 esami oggettivi, osservazionali e strumentali, che, affinché possano essere effettivamente considerati adottabili nella clinica quotidiana, sono accomunati da tre criteri fondamentali:

- *Semplicità esecutiva*, contemporaneamente utile alla ripetibilità ed alla standardizzazione, oltre che all'eseguibilità anche da parte di personale meno esperto;
- *Rapidità esecutiva*, fondamentale affinché possa coadiuvare la gestione di tempistiche spesso fittamente schedate;
- *Minima strumentazione necessaria*, tale che qualsiasi centro contattologico, anche non dotato delle ultime avanguardie tecnologiche, possa avvalersene.

4.2. Organizzazione longitudinale del percorso applicativo

Il ciclo applicativo della lente a contatto si struttura, o quantomeno *dovrebbe strutturarsi*, su scelte cliniche che abbiano come fulcro il mantenimento dell'omeostasi oculare. La scelta della prima LAC da applicare terrà dunque conto delle necessità fisiopatologiche,

biochimiche, meccaniche e naturalmente ottiche dello specifico caso clinico; tuttavia, per quanto questa valutazione possa essere ponderata e apparentemente corretta da un punto di vista teorico, non si può escludere che nel concreto essa riservi esiti meno positivi.

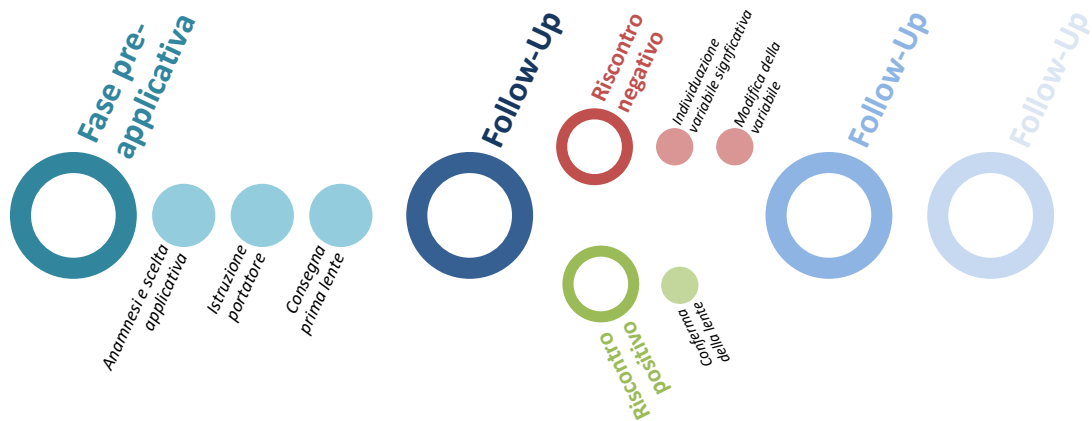
È per tale motivo che il giudizio clinico del dispositivo applicato, ma in generale dell'applicazione intera, deve necessariamente essere fondato su di un'osservazione costante e ripetuta, che possa cioè garantire al clinico di affinare il risultato finale. In questo senso è quindi naturale che si abbia un risvolto procedurale che contempra, almeno in parte e comunque basandosi su scelte consapevoli, il concetto di “*trial and error*”.

Da un punto di vista strettamente pratico, ciò si traduce in appuntamenti di follow-up da concordare col paziente a seguito dell'introduzione di nuove variabili nel percorso applicativo: diverse scelte in fatto di polimeri, variazioni geometriche e manutentive o ancora affinamenti refrattivi vanno tutti valutati a distanza di un periodo di tempo consono a determinare la significatività della variabile stessa. Naturalmente spetta al clinico stabilire la distribuzione di questi controlli, concordandoli con l'interlocutore e comunque prestando attenzione, fra le altre cose, a non deteriorare la compliance che potrebbe difatti risentire negativamente dell'eccessivo protrarsi del processo applicativo.

Sulla base dello studio descritto, nell'ambito della gestione di lenti a contatto giornaliere, sembra essere in linea di massima adeguata ed in concordanza con le guide-lines diffuse da associazioni del settore, l'indicazione di distribuire i controlli di follow-up ad una settimana o dieci giorni l'uno dall'altro, ricordando tuttavia come applicazioni di altra natura possano avere necessità diverse (l'impiego di lenti ortocheratologiche potrebbe ad esempio necessitare di controlli più ravvicinati nel primo periodo, così come valutazioni legate a modifiche nella conservazione e manutenzione di LAC a ricambio programmato possono richiedere tempi compatibili con la denaturazione delle proteine di superficie).

Più in generale i follow-up, intesi appunto come controlli successivi alle fasi pre-applicative di anamnesi, istruzione del paziente e scelta del primo dispositivo, si ripeteranno in un circolo di “riscontro negativo → individuazione della variabile significativa → modifica della variabile → riverifica” fintantoché non si raggiunga un risultato soddisfacente o, al contrario, si debba considerare altre scelte correttive.

È bene in ultimo ricordare che la definizione della lente a contatto per quel determinato caso clinico non sancisce altrettanto la conclusione del percorso applicativo: il *percorso* appunto, in quanto tale, si protrarrà per tutto il tempo durante il quale il paziente farà uso del



dispositivo assegnatogli; pertanto, sino ad allora, sarà compito del contattologo monitorarne l'efficacia e la sicurezza con ulteriori follow-up, sicuramente più dilazionati ma comunque costanti, nella consapevolezza che il riscontrare nuovi aspetti negativi debba ineluttabilmente comportare di dover approcciare nuovamente come descritto poco sopra.

4.3. Sviluppo trasversale delle sedute di indagine e follow-up

Come già anticipato, alle normali indagini di carattere clinico che comunque l'operatore dovrà necessariamente eseguire per la valutazione complessiva della lente a contatto, ogni controllo di follow-up integrerà una batteria di dieci test diagnostici di seguito ordinati secondo il criterio di non invasività (è evidente che gli ulteriori test richiesti dal contesto dovranno essere eseguiti dal professionista nel rispetto del medesimo concetto).

- 1) Frequenza Ammiccamenti
- 2) Numero Ammiccamenti
- 3) Meniscometria
- 4) Interferometria
- 5) NiBUT con Ammiccamento Controllato
- 6) Meniscometria con Ammiccamento Controllato
- 7) Staining Congiuntivale
- 8) Congiuntivite Limbica Superiore
- 9) Rugosità Palpebrale
- 10) Lid Wiper Epitheliopathy

Per ognuno di questi test sarà necessario annotare i risultati e possibilmente tabellarli per un confronto diretto. Inoltre, per quanto i primi tre elencati sembrano correlarsi (almeno secondo questo elaborato) al risultato del questionario Cl-Deq10, nulla impedisce, ed anzi potrebbe essere raccomandata, la somministrazione del questionario stesso prima di ogni seduta di controllo.

Utile in questo senso sarebbe quindi una standardizzazione delle procedure che, almeno come punto d'inizio, potrebbero basarsi su quelle adottate nella fase di sperimentazione

dello studio in essere; per quanto poi chi scrive ritenga che la clinica si debba comunque articolare sull'analisi individualizzata del quadro applicativo, strutturare una sorta di punteggio da attribuire all'insieme dei risultati (sulla falsa riga per esempio di quanto avviene col singolo questionario Cl-Deq) potrebbe essere interessante ed utile da un punto di vista clinico-pratico affinché risulti facile ed immediata una valutazione complessiva dello stato di salute del progetto applicativo sotto l'aspetto fisiologico, biomeccanico e biochimico.

4.4. Modello valutativo delle variazioni omeostatiche

La formulazione di un modello clinico di tale portata richiederebbe indubbiamente un'analisi più rigorosa di quella che si propone di seguito, tale da individuare un algoritmo previsionale di facile applicazione e di forte consistenza statistica, sostenuto ad esempio da valori di significatività e sensibilità individuati attraverso l'impiego di curve ROC, così come da *cut-off* utili a determinare i confini numerici dell'alterazione omeostatica e del rischio di drop-out.

Per puro esercizio, tuttavia, si potrebbe ridurre ai minimi termini questi concetti ed ipotizzare quanto segue:

- Anzitutto, come già anticipato, si renderà necessaria una standardizzazione completa dei test condotti: sia dal punto di vista procedurale, sia per quanto riguarda il metro di valutazione dei risultati.
- Ogni follow-up, così come l'incontro di anamnesi che rappresenterebbe in questo caso la condizione di wash-out, sarebbe descritto dai dieci valori ottenuti per ciascun test; il confronto dei medesimi consentirebbe di stimare numericamente l'entità delle variazioni introdotte dal dispositivo.
- Il punteggio (Π) che sancisce la bontà dell'applicazione (e quindi l'effettiva conservazione dell'equilibrio omeostatico) potrebbe essere matematicamente inteso come la somma dei più piccoli contributi (π^i) ricavati calcolando il numero di deviazioni standard (σ) espresse dagli scarti ($x^i - x_0^i$) che si ottengono fra i valori di follow-up e wash-out ed a loro volta pesati sul livello di significatività (z) individuato dal t-test (con σ e z riferiti ai dati raccolti nello studio già descritto).
- Tanto più discordante è lo score ottenuto, tanto più la lente a contatto potrà considerarsi significativamente invasiva circa il mantenimento omeostatico. In merito a ciò, si rende necessario precisare che, secondo quanto individuato dall'indagine precedentemente discussa, per alcuni esami valori più alti dovrebbero ritenersi migliorativi ai fini fisiologici (quindi dovranno ridurre lo score, come nel caso della meniscometria), mentre varrebbe il contrario per altre indagini (come quelle relative allo staining, alle congiuntiviti ed alla LWE).

In questo senso, si ritiene di dover porre particolare attenzione ai test di NiBUT e interferometria: secondo quanto emerso dall'elaborato, la lente a contatto sembrerebbe influire negativamente aumentando i valori riscontrati; tuttavia, ci si pone quantomeno il ragionevole dubbio, sostenuto dai concetti affrontati nei capitoli precedenti, di dover ritenere negative ai fini omeostatici anche le variazioni nell'altro senso.

Quanto sino ad ora soltanto ipotizzato è stato applicato, al puro fine esemplificativo, sui valori di tre occhi appartenenti al pool di indagine relativo allo studio già descritto. La sintassi matematica ed i risultati sono riassunti di seguito.

$$\Pi = \sum_{i=1}^{10} \pi^i \quad \text{con } \pi^i = \pm(x^i - x_0^i) \cdot \varepsilon^i = \pm(x^i - x_0^i) \cdot \frac{z^i}{\sigma^i}$$

	σ	z	$\varepsilon (= z/\sigma)$	
<i>Frequenza Ammiccamenti</i>	6,34	3,34	0,53	$+(x^i - x_0^i)$
<i>Numero Ammiccamenti</i>	6,14	2,18	0,36	$-(x^i - x_0^i)$
<i>Meniscometria</i>	0,03	5,31	162,48	$-(x^i - x_0^i)$
<i>Interferometria</i>	11,94	2,32	0,19	$ x^i - x_0^i $
<i>NiBUT con Ammiccamento Controllato</i>	0,34	2,22	6,57	$ x^i - x_0^i $
<i>Meniscometria con Ammiccamento Controllato</i>	0,05	6,52	140,86	$-(x^i - x_0^i)$
<i>Staining Congiuntivale</i>	0,79	6,31	7,95	$+(x^i - x_0^i)$
<i>Congiuntivite Limbica Superiore</i>	0,41	3,26	7,93	$+(x^i - x_0^i)$
<i>Rugosità Palpebrale</i>	0,71	2,35	3,30	$+(x^i - x_0^i)$
<i>Lid Wiper Epitheliopathy</i>	0,77	3,65	4,75	$+(x^i - x_0^i)$

	<i>Soggetto 1</i>				<i>Soggetto 2</i>				<i>Soggetto 3</i>			
	WO	BT	M	O	WO	BT	M	O	WO	BT	M	O
<i>Frequenza Ammiccamenti</i>	2,80	6,50	3,60	3,85	6,60	9,90	4,90	4,10	8,70	8,40	8,40	7,40
<i>Numero Ammiccamenti</i>	20	9	16	16	9	6	12	15	7	7	7	8
<i>Meniscometria</i>	0,26	0,20	0,17	0,19	0,23	0,14	0,19	0,31	0,20	0,16	0,13	0,18
<i>Interferometria</i>	70,94	87,33	85,65	88,00	68,60	44,78	58,50	42,47	71,86	89,20	84,83	84,29
<i>NiBUT - Amm. Controllato</i>	7,09	7,10	7,22	7,54	7,21	6,72	7,39	7,18	7,25	7,19	7,40	7,07
<i>Meniscometria - Amm. Controllato</i>	0,25	0,18	0,21	0,16	0,20	0,20	0,25	0,28	0,16	0,19	0,17	0,17
<i>Staining Congiuntivale</i>	0	1	1	0	1	1	1	1	1	2	2	2
<i>Congiuntivite Limbica Superiore</i>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1
<i>Rugosità Palpebrale</i>	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0
<i>Lid Wiper Epitheliopathy</i>	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	1
Π		37,47	38,60	32,55	Π	26,55	9,44	-19,13	Π	25,62	22,15	17,37

Nonostante, come già ammesso, questa analisi possa essere considerata puramente dimostrativa dell'intento finale, essa è comunque in grado di fornire una proiezione abbastanza verosimile di quella che sarebbero le potenzialità di questo metodo di valutazione. È infatti possibile discriminare, per ora almeno qualitativamente, l'impatto dei vari polimeri sull'omeostasi oculare ed il risultato parrebbe correlarsi all'andamento generale ottenuto per i vari polimeri nel contesto complessivo dell'indagine trattata nei capitoli precedenti.

Si pongono anche riflessioni interessanti relative alla sensibilità, propria di ogni paziente, circa l'introduzione della variabile lente a contatto: si distingue per esempio il caso del soggetto 2 che pare risentire più marcatamente delle differenze apportate dai tre diverse polimeri, così come appare peculiare il fatto che sembra anche tendere ad una condizione omeostatica più positiva indossando la terza soluzione (valore $\Pi = -19,13$).

4.5. Sviluppi ulteriori

Ulteriori sviluppi di quanto trattato in questo contesto sono ovviamente possibili ed auspicabili: da un punto di vista statistico sarebbe indubbiamente necessario allargare l'indagine a un campione di soggetti e di esami più esteso, seppur l'esosa richiesta di risorse complichino indubbiamente l'iterazione della ricerca se ipotizzata nelle normali condizioni di lavoro di uno studio contattologico.

Le più ampie difficoltà riscontrate in ambito di raccolta dati, tuttavia, si sono evidenziate a livello umano e di tempo: molto spesso, infatti, individuare candidati rispondenti a tutti i criteri d'inclusione richiesti non si è rivelato semplice, soprattutto a fronte dell'ulteriore necessaria scrematura basata sulla compliance che essi hanno dimostrato nell'arco della loro pregressa esperienza all'interno dello studio che ha ospitato l'indagine. Anche qualora questi criteri si fossero trovati soddisfatti, tuttavia, l'ultimo e maggiore scoglio si è rivelato essere il dover convincere i pazienti a prestarsi all'indagine, non tanto per la diffidenza verso la natura della stessa, quanto per l'indubbio impegno in termini di impegno che essa richiedeva. Spesso, infatti, è risultato complesso rispettare le tempistiche dei controlli, dovendoli pianificare sulla base delle esigenze lavorative e personali del singolo, nonché integrandoli nella normale programmazione delle attività dello studio specialistico. Frequentemente, infine, il maggior dissenso è emerso nel momento in cui si rendeva nota la necessità di sottoporre il paziente ad un periodo di wash-out che, per la natura stessa di un portatore di lenti a contatto abitudinario, ha spesso rappresentato la fase più critica del percorso d'indagine.

Sempre con l'intento di ampliare lo studio clinico, è naturale domandarsi quali sarebbero i risultati se lo si applicasse anche ad altri polimeri, o, diversamente, se lo si proponesse con lenti a contatto realizzate del medesimo materiale ma differenti caratteristiche geometriche.

Non di meno, è auspicabile verificare la bontà delle previsioni basate sui riscontri di questo studio. Si potrebbe quindi strutturare un'indagine, probabilmente anche con tempistiche di più ampio respiro, che non si limiti solo a prevedere l'eventuale drop-out, ma che ne verifichi anche l'effettiva concretizzazione. Al contrario di quanto ipotizzato precedentemente, in questo senso, si potrebbe ammettere anche una valutazione che consideri solo alcune delle variabili significative individuate (ovverosia quelle con coefficienti di significatività più alti): in questo senso, seppur complessivamente più superficiale, l'analisi dati risulterebbe più mirata e di facile gestione, oltre al fatto che le variabili medesime acquisirebbero maggior peso statistico.

Dal punto di vista procedurale probabilmente il tutto sarebbe realizzabile suddividendo il carico di lavoro fra più operatori. Nemmeno a livello strumentale si porrebbero particolari limitazioni dal momento che le variabili più allusive parrebbero essere monitorabili anche attraverso una strumentazione non più specifica di quella già normalmente presente in un normale studio contattologico; naturalmente l'impiego di apparecchi generici per la valutazione obiettiva del quadro clinico richiederebbe a maggior ragione un approccio operativo codificato in ogni sua procedura.

Infine, per quanto riguarda la parte di progettazione di un modello valutativo, sarebbe indubbiamente interessante porre delle solide basi statistiche per l'individuazione di un algoritmo di facile impiego nella pratica quotidiana, che possa assistere quantomeno il professionista meno esperto nelle scelte e nelle valutazioni inerenti al progetto terapeutico.

Bibliografia

- [1]. Willcox M, Argüeso P, Georgiev G, Holopainen JM, Laurie GW, Millar T, Papas EB, Rolland JP, Schmidt TA, Stahl U, Suarez T, Subbaraman LN, Uçakhan OÖ, Jones L, (2017). "TFOS DEWS II Tear Film Report". *The Ocular Surface*, Volume 15, Issue 3, Pages 366-403.
- [2]. Sack RA, Beaton A, Sathe S, Morris C, Willcox M, Børgart B, (2000). "Towards a closed eye model of the pre-ocular tear layer". *Progress in Retinal and Eye Research*, Volume 19, Issue 6, Pages 649-668.
- [3]. Wolff E, (1946). "The muco-cutaneous junction of the lid margin and the distribution of the tear fluid". *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom*, 66: Pages 291-308.
- [4]. Fullard RJ, Snyder C, (1990). "Protein levels in non-stimulated and stimulated tears of normal human subjects". *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, Volume 31, Issue 6, Pages 1119 – 1126.
- [5]. Komosugi N, Kitagawa K, Takahashi N, Sugai S, Ishikawa I, (2005). "Diagnostic Potential of Tear Proteomic Patterns in Sjogren's Syndrome". *Journal of Proteome Research*, Volume 4, Pages 820-825.
- [6]. Lema I, Brea D, Rodríguez-González R, Díez-Feijoo E, Sobrino T, (2010). "Proteomic analysis of the tear film in patients with keratoconus". *Molecular Vision*, Volume 16, Pages 2055-2061.
- [7]. Acera A, Suárez T, Rodríguez-Agirretxe I, Vecino E, Durán, JA (2011). "Changes in tear protein profile in patients with conjunctivochalasis". *Cornea*, Volume 30, Pages 42-49.
- [8]. Von Thun und Hohenstein-Blaul N, Funke S, Grus FH, (2013). "Tears as a source of biomarkers for ocular and systemic diseases". *Experimental Eye Research*, Volume 117, Pages 126-137,
- [9]. Cwiklik L, (2016). "Tear film lipid layer: A molecular level view". *Biochim Biophys Acta*. Volume: Oct; Issue 1858(10), Pages 2421-2430.
- [10]. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW, (2004). "Functional aspects of the tear film lipid layer". *Exp Eye Res.*, Issue 78(3) Pages 347-60.
- [11]. Olżyńska A, Wizert A, Štefl M, Iskander DR, Cwiklik L, (2020). "Mixed polar-nonpolar lipid films as minimalistic models of Tear Film Lipid Layer: A Langmuir trough and fluorescence microscopy study". *Biochim Biophys Acta Biomembr*. Volume 1862(9):183300.
- [12]. Paananen RO, Viitaja T, Olżyńska A, Ekholm FS, Moilanen J, Cwiklik L, (2020). "Interactions of polar lipids with cholesteryl ester multilayers elucidate tear film lipid layer structure". *Ocular Surface*, Volume 18(4), Pages 545-553.
- [13]. Holly FJ, (1985). "Physical chemistry of the normal and disordered tear film". *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom*, Volume 104 (Pt 4), Pages 374-80.
- [14]. King-Smith PE, Hinel EA, Nichols JJ, (2010). "Application of a novel interferometric method to investigate the relation between lipid layer thickness and tear film thinning". *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, Volume 51(5), Pages 2418-23.
- [15]. Gipson IK, Argüeso P, (2003). "Role of mucins in the function of the corneal and conjunctival epithelia". *Int Rev Cytol.*, Volume 231, Pages 1-49.
- [16]. Dartt DA, (2004). "Control of mucin production by ocular surface epithelial cells". *Exp Eye Res.* Volume 78(2), Pages 173-85.
- [17]. Hodges RR, Dartt DA, (2013). "Tear film mucins: front line defenders of the ocular surface; comparison with airway and gastrointestinal tract mucins". *Exp Eye Res.*, Volume 117, Pages 62-78.
- [18]. Zhou L, Zhao SZ, Koh SK, Chen L, Vaz C, Tanavde V, Li XR, Beuerman RW, (2012). "In-depth analysis of the human tear proteome". *J Proteomics*. Volume 75(13), Pages 3877-85.
- [19]. Green-Church KB, Nichols KK, Kleinholz NM, Zhang L, Nichols JJ, (2008). "Investigation of the human tear film proteome using multiple proteomic approaches". *Mol Vis*. Volume 14, Pages 456-70.
- [20]. Li N, Wang N, Zheng J, Liu XM, Lever OW, Erickson PM, Li L., (2005). "Characterization of human tear proteome using multiple proteomic analysis techniques". *J Proteome Res.*, Volume 4(6), Pages 2052-61.
- [21]. Karnati R, Laurie DE, Laurie GW, (2013). "Lacritin and the tear proteome as natural replacement therapy for dry eye". *Experimental Eye Research*, Volume 117; Pages 39-52.
- [22]. Stephens DN, McNamara NA, (2015). "Altered Mucin and Glycoprotein Expression in Dry Eye Disease". *Optometry and Vision Science*, Volume 92, Issue 9, Pages 931-8.
- [23]. Lauwen S, de Jong EK, Lefeber DJ, den Hollander AI, (2017). "Omics Biomarkers in Ophthalmology". *Invest Ophthalmology and Vision Science*, Volume 58, Issue 6, Pages 88-98.
- [24]. Tan LL, Morgan P, Cai ZQ, Straughan RA, (2014). "Clinical And prevalence of and risk factors for symptomatic dry eye disease in Singapore". *Experimental Optometry*, Volume 98, Issue 1, Pages 45-53.
- [25]. Yang WJ, Yang YN, Cao J, Man ZH, Yuan J, Xiao X, Xing YQ, (2015). "Risk factors for dry eye syndrome: a retrospective case-control study". *Optometry and Vision Science*, Volume 92, Issue 9, Pages 199-205.
- [26]. Rohit A, Willcox MDP, Brown SHJ, Mitchell TW, Stapleton F, (2014). "Clinical and biochemical tear lipid parameters in contact lens wearers". *Optometry and Vision Science*, Volume 91, Issue 12, Pages 1384-1390.
- [27]. Holly FJ, (1981). "Tear Film Physiology and Contact Lens Wear. II. Contact Lens-tear Film Interaction". *Optometry and Vision Science*, Volume 58, Issue 4, pages 331-341.
- [28]. Paugh JR, Stapleton F, Keay L, HO A, (2001). "Tear exchange under hydrogel contact lenses: Methodological consideration". *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, Volume 42, Issue 12, Pages 2813-1820.
- [29]. Srinivasan S, Joyce E, Jones LW, (2007). "Tear osmolality and Ferning patterns in postmenopausal women". *Optometry and Vision Science*, Volume 84, Issue 7, Pages 588-592.
- [30]. Gilbard JP, Farris RL, (1983). "Ocular Surface Drying and Tear Film Osmolarity in Thyroid Eye Disease". *Acta Ophthalmologica*, Volume 61, Issue 1, pages 108-116.
- [31]. Xu N, Huang D, Yang H, Lai z, Luo Q, (2012). "Ocular surface characteristics and impression cytology in patients with active versus inactive Thyroid Eye Disease". *Eye science*, Volume 27, Issue 2, Pages 64-68.
- [32]. Huang D, Xu N, Song Y, Wang P, Yang H, (2011). "Inflammatory cytokine profiles in the tears of thyroid-associated ophthalmopathy". *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, Volume 250, Pages 619-625.
- [33]. Borchman D, Foulks GN, Yappert MC, Mathews J, Leake K, Bell J, (2009). "Factors affecting evaporation rates of tear film components measured in vitro". *Eye and Contact Lens*, Volume 35, Issue 1, Pages 32-37.
- [34]. Abusharha AA, Pearce EI, Fagehi R, (2016). "Effect of Ambient Temperature on the Human Tear Film". *Eye and Contact Lens*, Volume 42, Issue 5, Pages 308-312.
- [35]. Torricelli AAM, Novaes O, Matsuda M, Alves MR, Monteiro MLR, (2011). "Ocular Surface adverse

- effects of ambient levels of air pollution". *Arquivos brasileiros de Oftalmologia*, Volume 75, Issue 5.
- [36]. Yazici A, Sari ES, Sahin G, Kilic A, Cakmak H, Ayar O, Ermis SS, (2014). "Change in Tear Film Characteristics in Visual Display Terminal Users". *European Journal of Ophthalmology*, Volume 25, Issue 2.
- [37]. Jansen ME, Begley CG, Himebaugh NH, Port NL, (2010). "Effect of Contact Lens Wear and a Near Task on Tear Film Break-Up". *Optometry and Vision Science*, Volume 87, Issue 5, Pages 350-357
- [38]. Schlote T, Kadner G, Freudenthaler N, (2004). "Marked reduction and distinct patterns of eye blinking in patients with moderately dry eyes during video display terminal use". *Volume 242*, Issue 4, Pages 306-312.
- [39]. Freudenthaler N, Neuf H, Kadner G, Schlote T, (2003). "Characteristics of spontaneous eyeblink activity during video display terminal use in healthy volunteers". *Graefes's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, Volume 241, Issue 11, Pages 914-920.
- [40]. Hirayama M, Murat D, Liu Y, Kojima T, Kawakita T, Tsubota K, (2012). "Efficacy of a novel moist cool air device in office workers with dry eye disease". *Acta ophthalmologica*, Volume 91, Issue 8, Pages 756-762.
- [41]. Cardona G, Garcia C, Serés C, Vilaseca M, Gispets J, (2011). "Blink Rate, Blink Amplitude, and Tear Film Integrity during Dynamic Visual Display Terminal Tasks". *Current Eye Research*, Volume 36, Issue 3, Pages 190-197.
- [42]. Del Monte DW, Kim T, (2011). "Anatomy and physiology of the Cornea". *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, Volume 37, Issue 3, Pages 588-598.
- [43]. Bergmanson JP, Martinez JG, (2017). "Size does matter: what is the corneo-limbal diameter?". *Clinical and Experimental Optometry*, Volume 100, Issue 5, Pages 522-528.
- [44]. Mashige KP, (2013). "A review of corneal diameter, curvature and thickness values and influencing factors". *South African Optometrist*, Volume 72, Issue 4, Pages 185-194.
- [45]. Swartz T, Marten L, Wang M, (2007). "Measuring the cornea: the latest developments in corneal topography". *Current Opinion in Ophthalmology*, Volume 18, Issue 4, Pages 325-333.
- [46]. Guillon M, Lyndon DPM, Wilson C, (1986). "Corneal Topography: A Clinical Model". *Ophthalmic and Physiological Optics*, Volume 6, Issue 1, Pages 47-56.
- [47]. Dua H, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J, (2013). "Human Corneal Anatomy Redefined: A Novel Pre-Descemet's layer (Dua's Layer)". *Ophthalmology*, Volume 120, Issue 9, Pages 1778-1785.
- [48]. Ma J, Wang Y, Wei P, Jhanji V, (2018). "Biomechanics and structure of the cornea: implications and association with corneal disorders". *Survey of Ophthalmology*, Volume 63, Issue 6, Pages 851-861.
- [49]. Dua HS, Gomes JA, Singh A, (1994). "Corneal epithelial wound healing". *British Journal of Ophthalmology*, Volume 78, Issue 5, Pages 401-408.
- [50]. Simon G, Ren Q, Kervick GN, Parel J-M, (1993). "Optics of the Corneal Epithelium". *Journal of Refractive Surgery*, Volume 9, Issue 1,
- [51]. Montés-Micó R, (2007). "Role of the tear film in the optical quality of the human eye". *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, Volume 33, Issue 9, Pages 1631-1635.
- [52]. Uchino Y, (2018). "The ocular Surface Glycocalyx and its Alteration in Dry Eye Disease: A Review". *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, Volume 59, Issue 14, Pages DES157-162.
- [53]. Pfister RR, (1973). "The Normal Surface of Corneal Epithelium: A Scanning Electron Microscopic Study". *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, Volume 12, Issue 9, Pages 654-668.
- [54]. Tiffany J, (2008). "The Normal Tear Film". *Developments in Ophthalmology*, Volume 41, Pages 1-20.
- [55]. Ban Y, Dita A, Cooper LJ, Fullwood NJ, Nakamura T, Tsuzuki M, Mochida C, Kinoshita S, (2003). "Tight junction-related protein expression and distribution in human corneal epithelium". *Experimental Eye Research*, Volume 76, Issue 6, Pages 663-669.
- [56]. Tcaho R, McCanna D, Miller M, (2002). "Comparison of Contact Lens Multipurpose Solutions by In Vitro Sodium Fluorescein Permeability Assay". *Eye and Contact Lens*, 2002, Volume 28, Issue 3, Pages 151-156.
- [57]. Ren H, Wilson G, (1996). "Apoptosis in the Corneal Epithelium". *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, Volume 37, Issue 6, Pages 1017-1025.
- [58]. Dua HS, Azuara-Blanco A, (2000). "Limbal Stem Cells of the Corneal Epithelium". *Survey of Ophthalmology*, Volume 44, Issue 5, Pages 415-425.
- [59]. Davanger M, Evensen A, (1971). "Role of the Pericorneal Papillary Structure in Renewal of Corneal Epithelium". *Nature*, Volume 229, Pages 50-561.
- [60]. Mobaraki M, Abbasi R, Vandchali SO, Ghaffari M, Moztafzadeh F, Mozafari M, (2019). "Corneal Repair and Regeneration: Current Concepts and Future Directions". *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, Volume 7, Issue 135.
- [61]. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, Gupta PK, Karpecki P, Lazreg S, Pult H, Sullivan BD, Tomlinson A, Tong L, Villani E, Yoon KC, Jones L, Craig JP, (2017). "TFOS DEWS II Diagnostic Methodology Report". *The Ocular Surface*, Volume 15, Issue 3, Pages 539-574.
- [62]. Sanchez-Gonzalez MC, Capote-Puente R, Garcia-Romera MC, De-Hita-Cantalejo C, Bautista-Illamas MJ, Viguera CS, Sanchez-Gonzalez JM, (2022). "Dry eye disease and tear film assessment through a novel non-invasive ocular surface analyzer: The OSA protocol". *Sec. Ophthalmology*, Volume 9.
- [63]. Nicholas JJ, Mitchell GL, Nichols KK, Chalmers R, Begley C, (2002). "The Performance of the Contact Lens Dry Eye Questionnaire as a Screening Survey for Contact Lens-related Dry Eye". *Cornea*, Volume 21, Pages 469-475.
- [64]. Gonzàles-Pérez M, Susi R, Antona B, barrio A, González E, (2014). "The Computer-Vision Symptom Scale (CSS17): Development and Initial Validation". *Clinical and Epidemiological Research*, Volume 55, Issue 7, Pages 4504-4511.
- [65]. Begley CG, Caffery B, Chalmers RL, Mitchell GL, (2002). "Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye". *Cornea*, Volume 21, Issue 7, Pages 664-670.
- [66]. Nilforoushan MR, Latkany RA, Speaker MG, (2005). "Effect of Artificial Tear on Visual Acuity". *American Journal of Ophthalmology*, Volume 140, Issue 5, Pages 830-835.
- [67]. Goto E, Yagi Y, matsumoto Y, Tsubota K, (2002). "Impaired functional visual acuity of dry eye patients". *American Journal of Ophthalmology*, Volume 133, issue 2, Pages 181-186.
- [68]. Koh S, Maeda N, Hirohara Y, Mihashi T, Bessho K, Hori Y, Inoue T, Watanabe H, Fujikado T, Tano Y, (2008). "Serial Measurements of Higher-Order Aberrations after Blinking in Patients with Dry Eye". *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, Volume 49, Issue 1, Pages 133-138.
- [69]. Denoyer A, Rabut G, Baudouin C, (2012). "Tear Film Aberration Dynamics and Vision-Related Quality of Life in Patients with Dry Eye Disease". *Ophthalmology*, Volume 119, Issue 9, Pages 1811-1818.
- [70]. Koh S, Maeda N, Ikeda C, Asonuma S, Mitamura H, Oie Y, Soma T, Tsujikawa M, Kawasaki S, Nishida K, (2014).

- "Ocular Forward Light Scattering and Corneal Backward Light Scattering in Patients With Dry Eye".** *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, Volume 55, Issue 10, Pages 6601-6606.
- [71]. Sullivan BD, Crews LA, Sonmez B, De La Paz MF, Comert E, Charoenrook V, De Araujo AL, Pepose JS, Berg MS, Kosheleff VP, Lemp M, (2012). **"Clinical Utility of Objective Test for Dry Eye Disease Variability Over Time and Implication for Clinical Trials and Disease Management".** *Cornea*, Volume 31, Issue 9, Pages 1000-1008.
- [72]. Pauk SV, Petriček I, Jukić T, Popović-Suić S, Tomić M, Kalauz M, Jandroković S, Masnec S, (2019). **"Noninvasive tear film break-up time assessment using handheld lipid layer examination instrument".** *Acta Clinica Croatica*, Volume 58, Issue 1, Pages 63-71.
- [73]. Cho P, Brown B, Chan I, Conway R, Yap M, (1992). **"Reliability of the tear break-up time technique of assessing tear stability and the locations of the tear break-up in Hong Kong Chinese".** *Optometry and Vision Science*, Volume 69, Issue 11, Pages 879-885.
- [74]. Cho P, Brown B, (1993). **"Review of the tear break-up time and a closer look at the tear break-up time of Hong Kong Chinese".** *Optometry and Vision Science*, Volume 70, Issue 1, Pages 30-38.
- [75]. Norn MS, (1969). **"Desiccation of the precorneal Film: I. Corneal Wetting-Time".** *Acta Ophthalmologica*, Volume 47, Issue 4, Pages 865-880.
- [76]. Mengher LS, Pandher KS, Bron AJ, (1986). **"Non-invasive tear film break-up time: sensitivity and specificity".** *Acta Ophthalmologica*, Volume 47, Issue 4, Pages 441-444.
- [77]. Bandlitz S, Peter B, Pflugi T, Jaeger K, Anwar A, Bikhu P, Nosch DS, Wolffsohn JS, (2020). **"Agreement and repeatability of four different devices to measure non-invasive tear breakup time (NIBUT)".** *Contact Lens and Anterior Eye*, Volume 43, Issue 5, Pages 507-511.
- [78]. Amaechi OU, Osunwoke CM, (2004). **"The relation between invasive and non-invasive tear break-up time in young adults".** *Journal of the Nigerian Optometric Association*, Volume 11.
- [79]. Pult H, Riede-Pult BH, (2012). **"A new modified fluorescein strip: its repeatability and usefulness in tear film break-up time analysis".** *Contact Lens and Anterior Eye*, Volume 35, Issue 1, Pages 35-38.
- [80]. Niu M, Yokoi N, Kato H, Sakai R, Komuro A, Sonomura Y, Koisumi N, Kinoshita S, (2014). **"The comparison of 3 different methods used for the evaluation of precorneal tear film breakup time".** *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, Volume 55, Issue 13.
- [81]. Licznarski TJ, Kasprzak HT, Kowalik W, (1999). **"Application of Twyman-green interferometer for evaluation of in vivo breakup characteristics of the human tear film".** *Journal of Biomedical Optics*, Volume 4, Issue 1, Pages 176-182.
- [82]. Hosaka E, Kawamorita T, Ogasawara Y, Nakayama N, Uozato H, Shimizu K, Dogru M, Tsubota K, Goto E, (2011). **"Interferometry in the Evaluation of Precorneal Tear Film Thickness in Dry Eye".** *American Journal of ophthalmology*, Volume 151, Issue 1, Pages 18-23.
- [83]. Pauk SV, Petricek I, Tomic M, Bulum T, Jandrokovic S, Kalauz M, Masnec S, Jukic T, (2021). **"Manual interferometric device for routine non-invasive tear film break-up time assessment".** *Seminars in Ophthalmology*, Volume 36, Issue 3, Pages 94-102.
- [84]. Konieczka K, Schoetzau A, Koch S, Hauenstein D, Flammer J, (2018). **"Cornea Thermography: Optimal Evaluation of the Outcome and the Resulting Reproducibility".** *Translational vision science and technology*, Volume 7, Issue 3.
- [85]. Tan J-H, Ng EYK, Acharya UR, Chee C, (2009). **"Infrared thermography on ocular surface temperature: A review".** *Infrared Physics and Technology*, Volume 52, Issue 4, Pages 97-108.
- [86]. King-Smith PE, Nichols JJ, Nichols KK, Kink BA, Braun RJ, (2008). **"Contributions of Evaporation and Other Mechanisms to Tear Film Thinning and Break-Up".** *Optometry and Vision Science*, Volume 85, Issue 8, Pages 623-630.
- [87]. Su TY, Ho WT, Lu CY, Chang SW, Chiang HK, (2015). **"Correlations among ocular surface temperature difference value, the tear meniscus height, Schirmer's test and fluorescein tear film break up time".** *British Journal of Ophthalmology*, Volume 99, Issue 4, Pages 482-487.
- [88]. Yokoi N, Komuro A, (2004). **"Non-invasive methods of assessing the tear film".** *Experimental Eye Research*, Volume 78, Issue 3, Pages 399-407.
- [89]. Wang J, Aquavella J, Palakuru J, Chung S, Feng C, (2006). **"Relationships between Central Tear Film Thickness and Tear Menisci of the Upper and Lower Eyelids".** *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, Volume 2006, Volume 47, Issue 10, Pages 4349-4355.
- [90]. Tong L, Teng LS, (2018). **"Review of Literature on Measurements of Non-invasive Break Up Times, Lipid Morphology and Tear Meniscal Height Using Commercially Available Hand-held Instruments".** *Current Eye Research*, Volume 43, Issue 5, Pages 567-575.
- [91]. Shen M, Li J, Wang J, Ma H, Cai C, Tao A, Yuan Y, Lu F, (2009). **"Upper and Lower tear menisci in the Diagnosis of Dry Eye".** *Cornea*, Volume 50, Pages 2722-2726.
- [92]. Koh S, Ikeda C, Watanabe S, Oie Y, Soma T, Watanabe H, Maeda N, Nishida K, (2014). **"Effect of non-invasive tear stability assessment on tear meniscus height".** *Acta Ophthalmologica*, Volume 93, Issue 2, Pages e135-e139.
- [93]. Shan AM, Galor A, (2021). **"Impact of Ocular Surface Temperature on Tear Characteristics: Current Insights".** *Clinical Optometry*, Volume 13, Pages 51-62.
- [94]. Koh S, Tung C, Kottaiyan R, Zavislan J, Yoon G, Aquavella J, (2012). **"Effect of Airflow Exposure on the Tear Meniscus".** *Journal of Ophthalmology*, Volume 2012.
- [95]. Abusharha AA, Pearce EI, (2013). **"The effect of Low Humidity on the Human Tear Film".** *Cornea*, Volume 32, Issue 4, Pages 429-434.
- [96]. Craig JP, Downie LE, (2019). **"Contact Lenses - Tears and Contact Lenses".** *Elsevier*.
- [97]. Danjo Y, (1997). **"Diagnostic usefulness and cutoff value of Schirmer's I test in the Japanese diagnostic criteria of dry eye".** *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, Volume 235, Issue 12, Pages 761-766.
- [98]. Saleh TA, McDermott B, Bates AK, Ewings P, (2005). **"Phenol red thread vs Schirmer's test: a comparative study".** *Eye*, Volume 20, Pages 913-915.
- [99]. Tomlinson A, Blades KJ, Pearce EI, (2001). **"What does the Phenol Red Thread Test Actually Measure?".** *Optometry and Vision Science*, Volume 78, Issue 3, Pages 142-146.
- [100]. X. Dogru M, Ishida K, Matsumoto Y, Goto E, Ishioka M, Kojima T, Goto T, Saeki M, Tsubota K, (2006). **"Strip Meniscometry: A New and Simple Method of Tear Meniscus Evaluation".** *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, Volume 47, Issue 5, Pages 1895-1901.
- [101]. Potvin R, Makari S, Rapuano CJ, (2015). **"Tear film osmolarity and dry eye disease: a review of the literature".** *Clinical Ophthalmology*, Volume 9, Pages 2039-2047.
- [102]. Albach KA, Lauer M, Stolze HH, (1994). **"Diagnosis of keratoconjunctivitis sicca in rheumatoid arthritis.**

- The value of various tests**. *Ophthalmologie*, Volume 91, Issue 2, Pages 229-234.
- [103]. Masmali AM, Purslow C, Murphy PJ, (2014). **"The tear Ferning test: a simple clinical technique to evaluate the ocular tear film"**. *Clinical and Experimental Optometry*, Volume 97, Issue 5, Pages 399-406.
- [104]. Masmali AM, Al-Bajjal JM, El-Hiti GA, Akhtar S, Purslow C, Murphy PJ, Almubrad T, (2015). **"Repeatability and Diurnal Variation of Tear Ferning Test"**. *Eye and Contact Lens*, Volume 41, Issue 5, Pages 262-267.
- [105]. Evans KSE, North RV, Purslow C, (2009). **"Tear Ferning in contact lens wearers"**. *Ophthalmic and Physiological Optics*, Volume 29, Issue 9, Pages 199-204.
- [106]. King-Smith PE, Hinel EA, Nichols JJ, (2010). **"Application of a Novel Interferometric Method to Investigate the Relation between Lipid Layer Thickness and Tear Film Thinning"**. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, Volume 51, Issue 5, Pages 2418-2423.
- [107]. Arita R, Morishige N, Fujii T, Fukuoka S, Chung JL, Seo KY, Itoh K, (2016). **"Tear Interferometric Patterns Reflect Clinical Tear Dynamics in Dry Eye Patients"**. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, Volume 57, Issue 8, Pages 3928-3934.
- [108]. Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita S, (1996). **"Correlation of Tear Lipid layer Interference Patterns with the Diagnosis and Severity of Dry Eye"**. *American Journal of Ophthalmology*, Volume 122, issue 6, Pages 818-824.
- [109]. Wang MTM, Dean SJ, Xue AL, Craig JP, (2019). **"Comparative performance of lid wiper epitheliopathy and corneal staining in detecting dry eye disease"**. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, Volume 47, Issue 4, Pages 546-548.
- [110]. Korb D, Herman J, Finmore V, Exford J, Blackie CA, (2008). **"An Evaluation of the Efficacy of Fluorescein, Rose Bengal, Lissamine Green, and a New Dye Mixture for Ocular Surface Staining"**. *Eye and Contact Lens*, Volume 34, Issue 1, Pages 61-64.
- [111]. Jeehee K, (2000). **"The use of vital dyes in corneal disease"**. *Current Opinion in Ophthalmology*, Volume 11, Issue 4, Pages 241-247.
- [112]. Zeev MSB, Miller DD, Latkany R, (2014). **"Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies"**. *Clinical ophthalmology*, Volume 8, Pages 581-590.
- [113]. Bron AJ, Argueso P, Irkec M, Brigt FV, (2015). **"Clinical staining of the ocular surface: Mechanisms and interpretations"**. *Progress in Retinal and Eye Research*, Volume 44, Pages 36-61.
- [114]. Németh J, Fodor E, Lang Z, Kosina-Hagyó K, berta A, Komar T, Petricek I, Higazy M, Prost M, Grupcheva C, Kemer OE, Schollmayer P, Samaha A, Hlavackova K, (2012). **"Lid-parallel conjunctival folds (LIPCOF) and dry eye: a multicentre study"**. *British Journal of Ophthalmology*, Volume 96, Issue 11, Pages 1380-1385.
- [115]. Bandlitz S, Purslow C, Murphy PJ, Pult H, (2019). **"Lid-parallel conjunctival fold (LIPCOF) morphology imaged by optical coherence tomography and its relationship to LIPCOF grade"**. *Contact Lens and Anterior Eye*, Volume 42, Issue 3, Pages 299-303.
- [116]. Hoh H, Shirra F, Kienecker C, Ruprecht KW, (1995). **"Lid-parallel conjunctival are a sure diagnostic sign of dry eye"**. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, Volume 92, Issue 6, pages 808-808.
- [117]. Wang MTM, Tien L, Han A, Lee JM, Kim D, Markoulli M, Craig JP, (2018). **"Impact of blinking on ocular surface and tear film parameters"**. *The Ocular Surface*, Volume 16, Issue 4, Pages 424-429.
- [118]. Jie Y, Sella R, Feng J, Gomez ML, Afshari NA, (2019). **"Evaluation of incomplete blinking as a measurements of dry eye disease"**. *The Ocular Surface*, Volume 17, Issue 3, Pages 440-446.
- [119]. Zhang ZZ, Kuang RF, Wei ZY, Wang LY, Su GY, Ou ZH, Liang QF, (2022). **"Detection of the spontaneous blinking pattern of dry eye patients using the machine learning method"**. *Chinese Journal of Ophthalmology*, Volume 58, Issue 2, Pages 120-129.
- [120]. Yamaguchi M, Shiraishi A, (2018). **"Relationship Between Eyelid Pressure and Ocular Surface Disorders in Patients With Healthy and Dry Eyes"**. *Investigative and ophthalmology and Vision Science*, Volume 59, Issue 14, Pages DES56-DES63.
- [121]. Yamamoto Y, Shiraishi A, Sakane Y, Ohta K, Yamaguchi M, Ohashi Y, (2016). **"Involvement of Eyelid Pressure in Lid-Wiper Epitheliopathy"**. *Current Eye Research*, Volume 41, Issue 2, Pages 171-178.
- [122]. Shiraishi A, Yamaguchi M, ohashi Y, (2014). **"Prevalence of Upper- and Lower-Lid Epitheliopathy in Contact Lens Wearers and Non-wearers"**. *Eye and Contact Lens*, Volume 40, Issue 4, Pages 220-224.
- [123]. Pult H, Tosatti SGP, Spencer ND, Asfour J-M, Ebenhoch M, Murphy PJ, (2015). **"Spontaneous Blinking from a Tribological Viewpoint"**. *The Ocular Surface*, Volume 13, Issue 3, Pages 236-249.
- [124]. Robin M, Liang H, Rabut G, Augstburger E, Baudouin C, Labbé A, (2019). **"The Role of Meibography in the Diagnosis of Meibomian Gland Dysfunction in Ocular Surface Diseases"**. *Translational Vision Science & Technology*, Volume 8, Issue 6.
- [125]. Arita R, Fukuoka S, Morishige N, (2017). **"New insight into the morphology and function of meibomian glands"**. *Experimental Eye Research*, Volume 163, Pages 64-71.
- [126]. Pult H, Nichols J, (2012). **"A Review of Meibography"**. *Optometry and Vision Science*, Volume 89, Issue 5, pages E760-E769.
- [127]. Wise RJ, Sobel RK, Allen RC, (2012). **"Meibography: A review of techniques and technologies"**. *Saudi Journal of Ophthalmology*, Volume 26, Issue 4, Pages 349-356.
- [128]. Tranoudis I, Efron N, (2004). **"Parameter stability of soft contact lenses made from different materials"**. *Contact Lens and Anterior Eye*, Volume 27, Issue 3, Pages 115-131.
- [129]. Gasson A, Morris J, (2000). **"Manuale di contattologia- guida pratica all'applicazione"**. *Time Science s.r.l.*
- [130]. W. McNamara Nancy A, Polse KA, Brand RJ, Graham AD, Chan JS, McKenney CD, (1999). **"Tear mixing under a soft contact lens: effects of lens diameter"**. *American Journal of ophthalmology*, Volume 127, Issue 6, Pages 659-665.
- [131]. Q. Wolffoshn J, Hall L, Young G, (2018). **"Clinical comparison of optimum and large diameter soft contact lenses"**. *Contact Lens and Anterior Eye*, Volume 41, Issue 5, Pages 405-411.
- [132]. Lupelli L, Fletcher R, Rossi AL, (2004). **"Contattologia"**. *Medical Books*
- [133]. Van Der Worp E, Merz C, (2015). **"Sagittal height differences of frequent replacement silicone hydrogel contact lenses"**. *Contact Lens and Anterior Eye*, Volume 38, Issue 3, Pages 157-162.
- [134]. Lira M, Pereira C, Real Oliveira ECD, Castanheira EMS, (2015). **"Importance of contact lens power and thickness in oxygen transmissibility"**. *Contact Lnes and Anterior Eye*, Volume 38, Issue 2, Pages 120-126.
- [135]. Rossetti A, Gheller P, (2003). **"Manuale di optometria e contattologia"**, Zanichelli.
- [136]. Young G, Holden B, Cooke G, (1993). **"Influence of Soft Contact Lens Design on Clinical Performance"**. *Optometry and Vision Science*, Volume 70, Issue 5, Pages 394-403.
- [137]. Società Oftalmologica Italiana, (2003). **"Contattologia Medica"**. *Edizioni SOI*.

- [138]. Holden BA, Mertz GW, (1984). **“Critical oxygen levels to avoid corneal edema for daily and extended wear contact lenses”**. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, Volume 25, Pages 1161-1167.
- [139]. Efron N, Morgan P, (1999). **“Hydrogel Contact Lens Dehydration and Oxygen Transmissibility”**. *Contact Lens And Anterior Eye*, Volume 25, Issue 3, Pages 148-151.
- [140]. Efron N, Morgan P, Cameron I, Brennan N, Goodwin M, (2007). **“Oxygen Permeability and Water Content of Silicon Hydrogel Contact Lens Material”**. *Optometry and Vision Science*, Volume 84, Issue 4, Pages E328-E337.
- [141]. **“Proprietà e caratteristiche delle lenti a contatto”**. Jhonson&Jhonson Vision, set 2023, www.jnjvisioncare.it
- [142]. Dumbleton K, (2003). **“Noninflammatory Silicone Hydrogel Contact Lens Complications”**. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*, Volume 29, Issue 1, Pages 186-189.
- [143]. **“Quanto sono importanti le proprietà della superficie per un porto ottimale delle lenti a contatto?”**. Jhonson&Jhonson Vision, set 2023, www.jnjvisioncare.it
- [144]. Pult H, (2011). **“Dry eye in soft contact lens wearers”**. *Contact Lens Spectrum*, Volume 7, Issue 1, Pages 26-53.
- [145]. Sindt CW, Longmuir RA, (2007). **“Contact lens strategies for the patient with dry eye”**. *Ocular Surface*, Volume 5, Pages 294-307.
- [146]. **“DECLARATION OF HELSINKI, Medical Research Involving Human Subjects”**. World Medical Association, dic 2023, www.wma.net
- [147]. **“ACUVUE® OASYS 1-Day with HydraLuxe® Technology”**. Jhonson&Jhonson Vision, set 2023, www.jnjvisionpro.co.uk
- [148]. **“1-DAY ACUVUE® MOIST Contact Lenses”**. Jhonson&Jhonson Vision, set 2023, www.jnjvisionpro.co.uk
- [149]. **“BioTrue® 1-Day”**. Bausch+Lomb, set 2023, www.bausch.co.uk
- [150]. Kim E, Saha M, Ehrmann K, (2017). **“Mechanical Properties of Contact Lens Materials”**. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*, Volume 44, Issue 2.
- [151]. Garcia-Resua C, Giraldez MJ, Barreira N, Penedo MG, Yebra-Pimentel E, (2011). **“Objective categorization of interferential tear film lipid layer pattern: validation of the technique”**. *SPIE 8001, International Conference on Applications of Optics and Photonics*.
- [152]. Garcia-Resua C, Fernandez MJG, N, Penedo MG, Calvo D, Penas M, Yebra-Pimentel E, (2013). **“New Software Application for Clarifying Tear Film Lipid Layer Patterns”**. *Cornea*, Volume 32, Issue 4, pages 538-546.
- [153]. Ring MH, Rabensteiner DF, Horwath-Winter J, Boldin I, Schrödl F, Reitsamer H, Haslwanter T, (2015). **“Non-invasive assessment of the human tear film dynamics”**. *Annals of Anatomy*, Volume 202, Pages 61-70.

