



Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Fisica "Galileo Galilei"

Corso di Laurea Triennale in Ottica e Optometria

Tesi di Laurea

*Controllo della progressione miopica tramite  
ortocheratologia e lenti a contatto morbide  
multifocali*

(Myopia progression control by orthokerathology and  
multifocal soft contact lenses)

Relatore: Prof. Pietro Gheller

Correlatore: Dott. Mirko Chinellato

Laureando: Nicola Sammarco

Anno Accademico 2013/2014



## INDICE

-	INDICE DEGLI ACRONIMI	1
-	INTRODUZIONE	3
-	CAPITOLO 1	
-	La miopia	5
-	Classificazione della miopia	5
-	Prevalenza della miopia	7
-	Fattori di rischio della miopia	10
-	CAPITOLO 2	
-	Ruolo dell'accomodazione	15
-	Comunicazione diretta retina-sclera	16
-	Controllo localizzato	16
-	Ruolo della coroide	17
-	Rimodellamento sclerale	17
-	Modello di emmetropizzazione secondo Norton	18
-	CAPITOLO 3	
-	Visione centrale e periferica	21
-	Processo di emmetropizzazione	22
-	Defocus periferico ipermetropico	23
-	CAPITOLO 4	
-	L'ortocheratologia	25
-	Ortocheratologia e controllo della miopia	26
-	Lenti a contatto morbide multifocali	31
-	Lenti a contatto morbide multifocali e controllo della miopia	31
-	CONCLUSIONI	37
-	BIBLIOGRAFIA	41



## INDICE DEGLI ACRONIMI

AV= acuità visiva

D= diottrie

d= giorni (days)

DF= dual focus

Dk/t= trasmissibilità all'ossigeno/spessore (della LaC)

h= ore (hours)

IC= intervallo di confidenza

LaC= lenti a contatto

MF= (LaC) multifocali (multifocal)

MFSCSL= lenti a contatto morbide multifocali (multifocal soft contact lenses)

OR= odds ratio

OrtoK= ortocheratologia

RGP= (LaC) rigide gas permeabili

SE= equivalente sferico (spherical equivalent)

SV= (LaC) monofocali (single vision)

SVSCL= lenti a contatto morbide monofocali (single vision soft contact lenses)

w= settimane (weeks)

y= anni (years)



## INTRODUZIONE

Lo scopo di questo elaborato è quello di capire come sia regolata la progressione della miopia nei bambini e come sia possibile, in base agli studi sino ad ora condotti, controllarla tramite l'uso di due tipologie lenti a contatto: lenti RGP per ortocheratologia e lenti a contatto morbide multifocali. Il lavoro è stato suddiviso in 4 parti:

- Nel primo capitolo è stata descritta la miopia quale condizione refrattiva anomala, la sua classificazione e prevalenza a livello globale e tutti i fattori che ne influenzano la comparsa e lo sviluppo determinando nella maggior parte dei casi la sua progressione.
- Nel secondo capitolo, dopo aver analizzato il ruolo dell'accomodazione nella progressione della miopia, vengono analizzati una serie di meccanismi legati al segmento posteriore e che coinvolgono retina, corioide e sclera. Questa serie di processi ci permetterà di comprendere il modello di emmetropizzazione del sistema visivo di Norton.
- In seguito all'approfondimento anatomofisiologico del secondo capitolo, nel terzo, facendo riferimento agli studi analizzati, viene discusso il ruolo della visione centrale e periferica nel processo di emmetropizzazione e del defocus periferico ipermetropico nella progressione della miopia.
- Nel quarto capitolo, dopo aver introdotto i principi di funzionamento dell'ortocheratologia e delle lenti a contatto morbide multifocali, ci si soffermerà sull'efficacia di queste due tipologie di lenti nel controllo della progressione miopica grazie alla loro interazione con lo stato refrattivo della retina periferica.

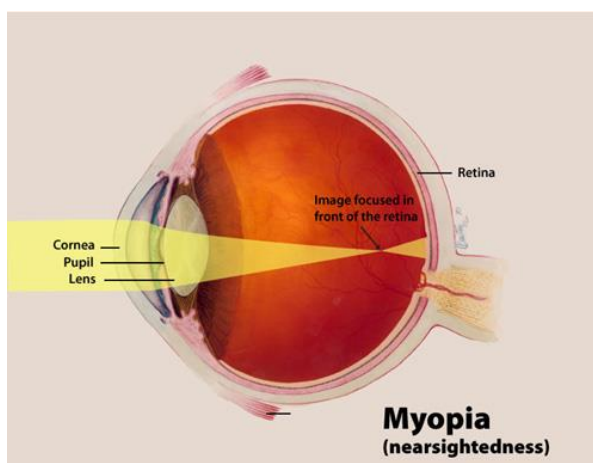




## CAPITOLO 1

### - LA MIOPIA

La miopia è una condizione refrattiva nella quale i raggi di luce provenienti da un oggetto posto all'infinito ottico, in condizioni di accomodazione rilassata, sono messi a fuoco dall'occhio davanti alla retina (*Figura 1*). Essa si manifesta con una visione sfuocata da lontano e può essere compensata attraverso l'uso di lenti oftalmiche o a contatto di potere negativo, o mediante procedure di rimodellamento corneale volte a ridurre il potere refrattivo della cornea. Nei casi di pseudomiopia, la visione nitida può essere ottenuta mediante tecniche di terapia visuale.



*Figura 1: Rappresentazione della formazione di un fuoco immagine davanti alla retina (tratto da [www.nei.nih.gov](http://www.nei.nih.gov))*

La miopia è un problema di grande rilevanza, non solo per la sua elevata prevalenza, ma anche per la sua influenza su condizioni patologiche del segmento posteriore (es.: degenerazione maculare, rottura e distacco di retina, glaucoma).<sup>1</sup>

### - CLASSIFICAZIONE DELLA MIOPIA

Esistono diversi criteri di classificazione della miopia. Di seguito è riportata la classificazione secondo la *Optometric Clinical Practice Guideline (Tabella 1)*: per grado (bassa, media o alta), per età di comparsa (congenita, giovanile, precoce o tardiva) o per tipo (semplice, notturna, pseudomiopia, degenerativa e acquisita).

Criterio di Classificazione	Tipo di Miopia
Classificazione per Tipo	Miopia Semplice Miopia Notturna Pseudomiopia Miopia Degenerativa Miopia Acquisita
Classificazione per Grado	Bassa Miopia (<3,00 D) Media Miopia (3,00 - 6,00 D) Alta Miopia (>6,00 D)
Classificazione per Età di Comparsa	Miopia Congenita (presente alla nascita) Miopia Giovanile (<20 anni) Miopia Precoce (2-40 anni) Miopia Tardiva (>40 anni)

*Tabella 1: classificazione della miopia secondo la Optometric Clinical Practice Guideline*

Lo stato refrattivo dell'occhio dipende da tutti i mezzi ottici presenti in esso e dalla sua lunghezza. In un occhio emmetrope, la lunghezza assiale e il potere diottrico sono inversamente proporzionali.

*Miopia Semplice*: è la forma di miopia più frequente e, normalmente, è inferiore alle 6 diottrie e in molti soggetti inferiore anche alle 4 o 5 diottrie. In combinazione con la miopia possiamo trovare anche l'astigmatismo (astigmatismo miopico semplice o composto). Nel caso in cui il grado di miopia sia differente tra i due occhi si parla di anisomiopia; ciò non ha particolare significatività clinica se la differenza fra i due occhi è inferiore a 1 diottria.<sup>1</sup>

*Miopia Notturna*: si manifesta solo in condizioni di scarsa illuminazione, è causata da un aumento della risposta accomodativa provocato dalla poca luce e, dalla aberrazione sferica conseguente alla midriasi. A causa del basso contrasto, l'occhio non riesce a generare un adeguato stimolo accomodativo tale da mettere a fuoco per l'infinito ottico e viene quindi percepita un'immagine sfuocata.<sup>1</sup>

*Pseudomiopia*: è il risultato di un aumento nel potere refrattivo dell'occhio causato da una stimolazione eccessiva del meccanismo accomodativo dell'occhio. Questa condizione è chiamata pseudomiopia in quanto appare solo se vi è una inadeguata risposta del sistema accomodativo.<sup>1</sup>

*Miopia Degenerativa o Patologica*: indica la presenza di una miopia di grado elevato associata a variazioni patologiche nel segmento posteriore dell'occhio (degenerazione maculare, distacco di vitreo o di retina, glaucoma). Questi cambiamenti possono alterare la funzione visiva provocando una diminuzione dell'acuità visiva o variazioni del campo visivo.<sup>1</sup>

*Miopia Indotta o Acquisita*: è il risultato dell'esposizione a diversi agenti farmaceutici (i farmaci contenenti sostanze che agiscono sul sistema nervoso autonomo possono alterare l'accomodazione e le dimensioni della pupilla), a variazioni dei livelli di glicemia nel sangue (i valori elevati di glicemia provocano un rigonfiamento del cristallino ed una conseguente alterazione della capacità accomodativa), di sclerosi del nucleo del cristallino o di altre condizioni sistemiche anomale. Si tratta di una forma di miopia che spesso è temporanea e reversibile.<sup>1</sup>

#### - PREVALENZA DELLA MIOPIA

L'incidenza della miopia varia con l'età ed altri fattori. Secondo la *Optometric Clinical Practice Guideline*, considerando una miopia di almeno -0,50 D, la popolazione fino a 5 anni d'età, rispetto a qualsiasi altra fascia d'età, è quella con il tasso di prevalenza più basso (<5 %). Il tasso di prevalenza aumenta con l'età raggiungendo il 20 - 25 % negli adolescenti ed il 25 - 30 % nei giovani adulti negli Stati Uniti e nei paesi sviluppati. La prevalenza della miopia diminuisce notevolmente nella popolazione di età superiore ai 45 anni, scendendo al 20 % nelle persone di 60 anni di età e al 14 % superati i 70 anni. La letteratura sulla miopia evidenzia l'associazione tra la miopia ed alcuni fattori, di seguito riportati. Alcuni studi riportano una prevalenza di miopia leggermente superiore nelle femmine che nei maschi; inoltre la prevalenza della miopia aumenta con il livello di reddito e di istruzione, ed è più alta tra le persone la cui occupazione richiede una grande quantità di attività da vicino.<sup>1</sup> Non è semplice comparare i tassi di prevalenza fra i diversi paesi in quanto i dati utilizzati per gli studi fino ad oggi compiuti non sono stati raccolti utilizzando sempre gli stessi criteri. Alcuni studi ritengono che l'errore refrattivo debba essere superiore a -0,25 D, altri, a -0,50 D. La refrazione inoltre può essere eseguita con l'aiuto di farmaci cicloplegici. La prevalenza della miopia inoltre varia con l'età dei soggetti, e spesso non vengono

analizzate popolazioni ma campioni di esse. Sperduto e altri hanno condotto, in un intervallo di 33 anni, uno studio su una popolazione di età compresa tra i 12 e i 54 anni riscontrando una incidenza della miopia del 25 % tra l'anno 1971 ed il 1972 ed un aumento fino al 41,6 % tra il 1999 ed il 2004.<sup>2</sup> Lin e altri hanno esaminato 4.000 bambini di età compresa tra i 6 ed i 18 anni al largo dell'isola di Taiwan evidenziando un progressivo aumento dell'incidenza della miopia con l'età: 4 % a 6 anni, 40 % a 12 anni, 70 % a 15 anni e del 75 % a 18 anni.<sup>3</sup> Stromberg in un campione di 2.616 ragazzi svedesi di 20 anni ha trovato una prevalenza della miopia pari al 8,9 %; Sveinsson in un campione di 21.000 Islandesi ha trovato una prevalenza del 20,5 %.<sup>4</sup> Di seguito un sommario di studi citati sulla prevalenza miopica (*Tabella 2*):

Paese	Studio	Popolazione	Individui	Cicloplegia	Definizione miopia (D)	Età (y)	Prevalenza (%)
Stati Uniti	Sperduto <i>et al.</i> (1983)	Si	7401	No	?	12-54	25
Taiwan	Lin <i>et al.</i> (1988)	Si	4000	Si	?	6-18	75
Svezia	Stromberg (1988)	Campione	2616	No	>0,25D	20	8,9
Islanda	Sveinsson (1988)	Campione	21000	Si	>0,50D	1-89	21

*Tabella 2: sommario degli studi riportati*

All'interno dell'iniziativa *Vision 2020* (programma con cui si mira ad eliminare la cecità evitabile entro l'anno 2020) della IAPB (dall'inglese International Agency for the Prevention of Blindness), ritroviamo anche lo studio RESC (Refractive Error Study in Children). Tale studio è stato condotto in diversi paesi utilizzando le stesse strategie di campionamento, le stesse tecniche refrattive e la stessa definizione di miopia al fine di poter comparare in modo più effettivo la prevalenza della miopia nei bambini delle diverse popolazioni studiate. In Nepal, nella zona urbana, la prevalenza della miopia è pari a 10,9 % nei bambini di 10 anni, 16,5 % in quelli di 12 anni ed il 27,3 % nei bambini di 15 anni; essa è invece inferiore al 3 % nei bambini tra i 5 ed i 15 anni che vivono al di fuori della zona urbana.<sup>5</sup> In India, i dati epidemiologici indicano una prevalenza della miopia del 4,7, 7,0 e del 10,8 %

rispettivamente a 5, 10 e 15 anni nelle zone urbane. Nelle zone rurali dello stesso paese le percentuali scendono al 2,8, 4,1, e 6,7 % a 7, 10 e 15 anni.<sup>6,7</sup> Nelle zone urbane della Cina la prevalenza di miopia a 5, 10 e 15 anni è rispettivamente del 5,7, 30,1 e 78,4 %.<sup>8</sup> Nelle zone rurali nel nord della Cina si passa da una prevalenza quasi nulla nei bambini di 5 anni, ad una del 36,7 % nei maschi e del 55,0 % nelle femmine di 15 anni di età.<sup>9</sup> Ad Hong Kong, uno studio trasversale ha riscontrato una prevalenza del 17,0 % nei bambini di età inferiore ai 7 anni, del 37,5 % in quelli di 8 anni e del 53,1 % in quelli con più di 11 anni.<sup>10</sup> Nei bambini sudafricani la prevalenza varia tra il 3-4 % ed il 6,3 % a 14 anni e sale a quasi il 10 % in quelli di 15 anni.<sup>11</sup> In Cile, si passa dal 3,4 % a 5 anni, al 19,4 % nei maschi e 14,7 % nelle femmine di 15 anni.<sup>12</sup> Lo SMS (Sydney Myopia Study) riporta una prevalenza del 1,4 % nei bambini australiani di 6 anni.<sup>13</sup> In uno studio effettuato negli Stati Uniti, la prevalenza della miopia passa dal 4,5 % tra i 6 ed i 7 anni e il 28 % a 12 anni.<sup>14</sup> Secondo lo studio CLEERE (USA Collaborative Longitudinal Evaluation of Ethnicity and Refractive Error), i bambini asiatici presentano la prevalenza di miopia più alta (18,5 %) seguiti da quelli ispanici (13,2 %). Gli occidentali hanno invece la prevalenza più bassa: 4,4 %, mentre quelli afroamericani del 6,6 %. Tuttavia, in questo studio i bambini di diversa etnia provenivano da aree geografiche distinte e quindi la comparazione tra le rispettive prevalenze è influenzata sia da fattori genetici che ambientali.<sup>15</sup> In uno studio effettuato in Irlanda del Nord è stata trovata una prevalenza della miopia del 2,8 % su un campione tra i 6 ed i 7 anni e del 17,7 % tra i 12 e i 13 anni.<sup>16</sup> Czepita e altri hanno condotto uno studio su oltre 4.000 studenti polacchi ed hanno riscontrato un graduale aumento della miopia tra i 6 e i 18 anni di età, con una prevalenza complessiva di circa il 13 %.<sup>17</sup> In un altro studio, Planis e altri hanno comparato la proporzione di studenti con miopia e ridotta acuità visiva di Grecia e Bulgaria. Malgrado la relativa vicinanza geografica delle due popolazioni, i tassi di prevalenza della miopia sono nettamente più alti nei bambini greci (37,2 %) rispetto a quelli bulgari (13,5 %).<sup>18</sup> In sintesi, la prevalenza della miopia nei bambini cinesi è più alta che in qualsiasi altro gruppo etnico. Inoltre, in Europa la prevalenza sembra essere generalmente più bassa che in Asia. I dati di molti studi evidenziano una chiara differenza

nell'incidenza della miopia tra zone urbane e rurali riscontrando una prevalenza sempre inferiore nelle aree non urbane.

#### - FATTORI DI RISCHIO DELLA MIOPIA

La miopia è il difetto refrattivo più comune; essa è una condizione complessa che include sia fattori di tipo genetico che di tipo ambientale. Malgrado siano stati condotti numerosi studi, l'esatta eziologia della miopia ad oggi non è chiara. Sembrerebbe che un elevato numero di ore di attività prossimali, poche ore di attività all'aperto, un alto livello di istruzione ed una predisposizione familiare alla miopia, aumentino il rischio di sviluppare miopia.

##### *Attività all'aperto*

In Australia, gli studenti che impiegano molto tempo in attività prossimali e poco tempo in attività all'aperto, presentano una tendenza maggiore alla miopia rispetto a quegli studenti che, al contrario, trascorrono più tempo in attività all'aperto che in attività prossimali. Inoltre, in una analisi che combina attività all'aperto e attività prossimali, è emerso che i bambini che passano più tempo in attività prossimali hanno una possibilità di 2 o 3 volte maggiore di diventare miopi rispetto a quelli che passano più tempo all'aperto.<sup>19</sup> A Singapore è stato condotto uno studio per analizzare gli effetti dell'attività all'aperto su 1.249 adolescenti tra gli 11 ed i 20 anni. Dai risultati è emersa una associazione negativa tra la miopia e l'attività all'aperto: ad un maggior numero di ore all'aperto corrisponde una minor refrazione miopica e un minor incremento della lunghezza assiale.<sup>20</sup> Altri studi recenti hanno trovato che l'attività all'aperto è un fattore indipendente ed è associato negativamente alla miopia. Uno studio condotto a Sidney ha misurato contemporaneamente attività all'aperto e attività prossimali concludendo che queste ultime hanno un piccolo impatto nella refrazione dei soggetti in esame.<sup>19</sup> Inoltre, lo stesso studio afferma che la pratica di sport indoor non ha effetti sull'incremento della miopia, questo implica che il tempo speso in attività non prossimali (qualsiasi sia lo sport praticato), rappresenta un fattore protettivo nei confronti della miopia. Un recente studio condotto sui pulcini ha trovato che l'intensità della luce modula il processo di emmetropizzazione e che un basso

livello di illuminazione ambientale costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo della miopia.<sup>21</sup> Ad oggi non è ancora totalmente chiaro quale sia il meccanismo biologico che conduce ad un minor rischio di sviluppare miopia quando si passa più tempo all'aperto. Sembrerebbe che l'elevata quantità di luce presente all'esterno aumenti la profondità di campo riducendo lo sfuocamento delle immagini retiniche. Inoltre, la luce stimola il rilascio di dopamina, molecola in grado di inibire la crescita dell'occhio.<sup>19</sup> Tuttavia, l'ipotesi che la grande quantità di luce presente all'aperto sia la ragione principale della minor progressione miopica, è stata contraddetta da uno studio che indica la composizione spettrale della luce, e non tanto la sua intensità, quale fattore protettivo nello sviluppo della miopia.<sup>22</sup>

#### *Attività prossimali*

Nel *Sydney Myopia Study (SMS)* effettuato su bambini di 12 anni, Saw e altri hanno esaminato il tempo e la distanza di lavoro durante la lettura. I bambini soliti leggere per più di 30 minuti sono più a rischio di sviluppare miopia rispetto a quelli che leggono per meno di 30 minuti di seguito. Inoltre, i bambini che svolgono attività prossimali ad una distanza di lavoro inferiore ai 30 cm sono 2,5 volte più a rischio di essere miopi rispetto a quelli che lavorano a distanze maggiori.<sup>23</sup> In altri studi invece è stata smentita una associazione tra attività prossimali e miopia. In uno studio longitudinale della durata di 5 anni su 1.318 bambini di età compresa tra i 6 e i 14 anni, è emerso che trascorrere ore o leggendo o al computer, prima dell'insorgere della miopia, non costituisce un fattore di differenziazione tra i gruppi dello studio. Questo studio non ha evidenziato una correlazione tra attività da vicino e sviluppo della miopia.<sup>24</sup> La maggior parte degli studi sul rapporto esistente tra miopia e attività prossimali sono studi trasversali e, quindi, non possono esaminare la relazione temporale tra i risultati e i predittori. La maggior parte delle informazioni riguardanti le attività prossimali e quelle all'aperto negli studi precedenti erano riportate dai genitori; per questo possono esserci stati dei bias. In futuro, dovrà essere usata una metodica più accurata e standardizzata per descrivere le attività prossimali analizzate e per permettere una comparazione precisa fra i differenti studi. Dovranno essere analizzate anche più variabili

concernenti le attività, come la postura, le interruzioni durante la lettura e l'illuminazione corretta in modo che i bambini possano beneficiare di accorgimenti nelle loro abitudini.<sup>25</sup>

### *Istruzione*

Numerosi studi hanno trovato una consistente correlazione tra istruzione e miopia.<sup>26,27</sup> In uno studio sui bambini cinesi di Singapore e Sidney, è stato trovato che la scolarizzazione precoce a Singapore è maggiormente associata alla miopia rispetto a quella di Sidney.<sup>28</sup> Anche l'aumento della lunghezza assiale dell'occhio è positivamente associato ad alti livelli di istruzione. Inoltre, uno studio su un campione di adulti cinesi di Singapore ha evidenziato un aumento della lunghezza assiale del bulbo di 0,60 mm per ogni decade di educazione.<sup>29</sup> Negli studi epidemiologici, il livello di istruzione viene misurato o in anni o nel livello formativo raggiunto: entrambi sono fortemente correlati con il tempo trascorso a leggere e scrivere. Di conseguenza, il livello di istruzione può essere considerato alla pari delle attività prossimali in termini di effetto sullo stato refrattivo.<sup>30</sup>

### *Familiarità*

Dallo studio sulla miopia di Sidney, è emerso che i bambini con un genitore miope e quelli con entrambi i genitori miopi, hanno un rischio rispettivamente di 2 e 8 volte più alto di sviluppare miopia ( $SE \leq -0,50$  D), rispetto a quelli con genitori non miopi. Inoltre, si riscontra una proporzionalità diretta tra l'aumento del grado di miopia dei genitori e il rischio di miopia: all'aumentare del grado di miopia, aumenta il rischio di sviluppare miopia. La tabella di seguito (*Tabella 3*) indica l'Odds Ratio (OR) dei tre livelli di miopia<sup>31</sup>:

Miopia	OR
Bassa (da -0,5 a -3 D)	6,4 (IC95% 1,5, 27,8)
Media (da -3 a -6 D)	10,2 (IC95% 2,6, 40,1)
Alta (da -6 D)	21,8 (IC95% 5,3, 89,4)

*Tabella 3: OR dei tre livelli di miopia*

Nello studio di Zadnik e altri è stato riscontrato che prima della comparsa della miopia, i bambini con genitori miopi presentano una maggiore lunghezza assiale



dell'occhio rispetto a quelli con genitori non miopi. Anche la frequenza di comparsa della miopia sembra essere più alta nei bambini con entrambi i genitori miopi (11 %) rispetto ai bambini con un solo genitore miope (5 %) o con nessuno dei due genitori miope (2m%).<sup>32</sup> Gli autori hanno potuto concludere che l'ereditarietà è strettamente legata alla miopia giovanile mentre l'aumento del lavoro da vicino e delle attività scolastiche costituiscono uno stimolo per una progressione miopica e non un'insorgenza della miopia.

### *Refrazione periferica*

L'errore refrattivo centrale è determinato dall'errore di messa a fuoco dell'occhio rispetto alla fovea. Tuttavia, oltre alla zona foveale che corrisponde a solo una piccola parte del campo visivo (1 grado contro i 104 monoculari), anche le aree retiniche periferiche sono di rilevante importanza nella condizione refrattiva complessiva dell'occhio. Studi sugli animali e sull'uomo hanno dimostrato che la retina periferica gioca un ruolo importante nell'aumento della lunghezza assiale dell'occhio e nel processo di emmetropizzazione. Il defocus periferico ipermetropico, ovvero lo sfuocamento periferico causato da una focalizzazione oltre la retina delle zone periferiche delle immagini si presenta insieme ad una forma del bulbo oculare prolata (lunghezza assiale maggiore di quella equatoriale). Sono necessari studi longitudinali per provare che la refrazione periferica determini lo sviluppo della miopia e per ora i dati con questo proposito sono pochi. *L'Orinda Longitudinal Study of Myopia (OLSM)* ha valutato l'errore refrattivo periferico in 822 bambini di età compresa tra i 5 ed i 14 anni riscontrando che i bambini miopi presentano un maggior defocus periferico ipermetropico rispetto ai bambini emmetropi ed ipermetropi.<sup>33</sup> In uno studio longitudinale su 187 bambini (di età media 7,2 anni) di Singapore invece, i ricercatori hanno valutato se il defocus periferico ipermetropico costituisca un fattore di rischio per sviluppare la miopia e per la sua progressione. E' stata effettuata una refrazione dopo l'instillazione di cicloplegico a 5 diversi gradi di eccentricità: nell'asse visivo centrale, a 15 e 30 gradi sia nasali che temporali. All'inizio dello studio 96 bambini erano miopi ( $-2,75 \pm 1,72$  D) e 91 no ( $0,76 \pm 0,81$  D). Al controllo, i bambini che non hanno sviluppato miopia ( $n = 24$ ) avevano mantenuto un defocus miopico per

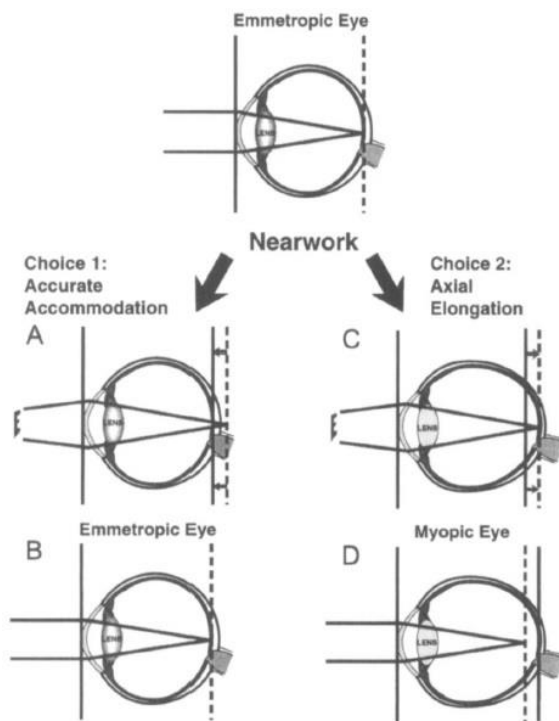
tutti i gradi di eccentricità, mentre quelli che sono diventati miopi (n = 67) hanno sviluppato una ipermetropia periferica a 30 gradi sia nasalmente ( $+0,44 \pm 0,72$  D) che temporalmente ( $+0,13 \pm 0,74$  D). Questo studio dimostra che la refrazione periferica alla baseline (dei 91 bambini non miopi) non induce la comparsa della miopia o influenza la progressione miopica.<sup>34</sup> Il preciso meccanismo biologico attraverso cui l'ambiente influenza la refrazione oculare nell'uomo è ancora molto dibattuto. Non è ancora del tutto chiaro perché variabili esterne interagiscano con i fattori che modulano la crescita dell'occhio durante lo sviluppo. Ad oggi, fattori ambientali come il tempo speso in attività all'aperto, possono giocare un ruolo importante nello sforzo di prevenire la comparsa o l'aumento della miopia nei bambini.

## CAPITOLO 2

A livello funzionale ed anatomico ci sono diverse componenti coinvolte nello sviluppo e nella progressione della miopia: l'accomodazione, la retina, la coroide e la sclera.

### - RUOLO DELL'ACCOMODAZIONE

La contrazione del muscolo ciliare nell'attivazione del meccanismo accomodativo può produrre una tensione sulla sclera ed un suo potenziale stiramento con conseguente allungamento assiale. Sulla base di questa ipotesi, una attività accomodativa prolungata può innescare una miopia progressiva.<sup>38</sup> Tuttavia non esistono studi né su esseri umani né su animali a sostegno di questa ipotesi, anzi, in alcuni studi effettuati su animali a cui è stata indotta una miopia, è stato



*Figura 2: Scelta tra accomodazione corretta e allungamento assiale in risposta ad uno stimolo prossimale (tratto da Thomas T. Norton. Animal Models of Myopia: Learning How Vision Controls the Size of the Eye.)*

dimostrato che la causa dell'allungamento assiale non è l'accomodazione. Nell'ipotesi alternativa l'accomodazione svolgerebbe un ruolo positivo nella progressione della miopia in quanto ridurrebbe il defocus periferico ipermetropico. Quando l'occhio accomoda con precisione per focalizzare oggetti posti nel punto prossimo (1A), grazie all'aumento del potere del cristallino, il piano dell'immagine cade sulla retina e il defocus si riduce eliminando lo stimolo per l'allungamento assiale.

Quindi, gli occhi che riescono ad accomodare correttamente dovrebbero restare emmetropi (1B). Al contrario, un'accomodazione errata e la presenza del defocus periferico, stimolano l'allungamento bulbare (1C). Nei soggetti miopi nel passaggio dall'osservazione prossimale a quella da lontano, la presenza di un'immagine sfuocata fa sì che sia

la retina a spostarsi sul piano immagine causando un allungamento del bulbo (1D).<sup>35</sup> Questa ipotesi, secondo cui l'accomodazione non è una causa della progressione miopica, è coerente con i risultati di alcuni studi sulle attività prossimali come fattori di rischio per la miopia, i quali suggeriscono di leggere in condizioni di illuminazione intensa così da ridurre il diametro pupillare e aumentare la profondità di campo riducendo così il defocus periferico ipermetropico.

#### - COMUNICAZIONE DIRETTA RETINA SCLERA

Sappiamo che il segnale luminoso viene tradotto in impulso nervoso dalle cellule retiniche per poi essere inviato alle aree corticali tramite gli assoni delle cellule gangliari ed essere qui elaborato. Da studi su modelli animali sembrerebbe esserci una comunicazione diretta tra la retina e la sclera<sup>35</sup>: Wildsoet e Wallman, in uno studio sui pulcini, hanno riscontrato che l'emmetropizzazione prosegue anche dopo l'interruzione chirurgica a livello del nervo ottico. Quindi i segnali di origine retinica che normalmente inducono un allungamento assiale, vengono trasmessi direttamente alla sclera senza *lasciare l'occhio*.<sup>36</sup> Anche se da un punto di vista embriologico non sembrerebbe esserci una spiegazione a questo fenomeno, numerosi studi affermano la presenza di questa comunicazione diretta retina-sclera per cui gli stimoli visivi (tra cui lo sfuocamento) passano dalla retina all'epitelio e poi attraverso la coroide per raggiungere la sclera. Ciononostante, la trasmissione dello stimolo visivo attraverso le vie centrali rimane fondamentale per la stimolazione dell'accomodazione.

#### - CONTROLLO LOCALIZZATO

Altri studi effettuati sugli animali hanno evidenziato che probabilmente l'allungamento assiale è localizzato e quindi solo la parte trattata (stimolazione di parti del campo visivo tramite lenti o diffusori) degli occhi tende ad allungarsi mentre l'altra non varia. Si può quindi affermare che la retina è in grado di localizzare spazialmente la presenza di stimoli provenienti da porzioni diverse del campo visivo; questa caratteristica unita alla comunicazione diretta fra retina e

sclera ci dimostra che l'accomodazione non è una caratteristica fondamentale delle ametropie indotte da deprivazione o dall'uso di lenti.<sup>35</sup>

#### - RUOLO DELLA COROIDE

La coroide è la tunica vascolare dell'occhio ed è in grado di distribuire nutrimento metabolico all'epitelio pigmentato, ai recettori retinici ed alla sclera. Considerate le sue funzioni, è interessante pensare a come i segnali legati alla visione passino dalla retina alla sclera attraverso di essa. Da esperimenti sui pulcini condotti da Wallman e altri, e successivamente anche in altre specie animali, sembrerebbe che sia la coroide stessa a rispondere ai cambiamenti dell'ambiente visivo.<sup>35</sup> In questa e successivamente anche in altre specie, è stato scoperto che la coroide si assottiglia in seguito a stimoli che producono un allungamento assiale del bulbo e quindi la miopia. Essendo la retina aderente alla coroide, l'assottigliamento allontana i fotorecettori dalla cornea riducendo la quantità di ipermetropia o producendo miopia; viceversa un inspessimento della coroide avvicina la retina alla cornea. Poiché nei mammiferi, a differenza dei pulcini, questa tunica è relativamente sottile, una sua variazione di spessore non produce particolari conseguenze da un punto di vista ottico. Tuttavia questi cambiamenti restano associati alla variazione del tasso di allungamento assiale: in presenza di fattori ambientali il bulbo si allunga e la coroide si assottiglia.<sup>35</sup>

#### - RIMODELLAMENTO SCLERALE

La sclera è una membrana di notevole consistenza che forma lo strato esterno dell'occhio. E' composta da uno strato esterno fibroso (insieme di fibrille collagene di tipo I e proteoglicani associati ad elastina) ed uno strato interno cartilagineo (composto da condrociti che producono collagene di tipo II e, proteoglicani). Gli stimoli di lenti negative, in grado di produrre un aumento del tasso di allungamento assiale ed una conseguente miopizzazione, producono un assottigliamento della sclera fibrosa. In alcuni studi in gruppi di animali è stato evidenziato che attraverso la deprivazione, a lungo termine, si ottiene una variazione nella morfologia delle fibrille di collagene simile ai cambiamenti trovati nella sclera degli esseri umani miopi.<sup>35</sup> Tuttavia questi cambiamenti

sembrerebbero insorgere solo dopo che la miopia viene indotta e possono essere associati a fattori casuali. Dai dati emersi in uno studio di Marzani e Wallman sulla modulazione dovuta alle condizioni visive dello sviluppo dei due strati della sclera dei pulcini sembra che lo strato fibroso possa esercitare un certo controllo sull'aumento del livello cartilagineo.<sup>37</sup> Anche se l'allungamento assiale spesso è stato usato per descrivere i cambiamenti oculari associati a una miopia indotta da fattori ambientali, sembra che questo modello sia applicabile solo alla sclera cartilaginea. In sintesi, mancano ancora molti dettagli per comprendere come l'attività retinica sia tradotta in variazioni della sclera che possano controllare la dimensione degli occhi nei soggetti giovani. È di notevole importanza la presenza di una comunicazione diretta e locale che è indipendente dalle variazioni accomodative.

- MODELLO DI EMMETROPIZZAZIONE SECONDO NORTON

Il modello di Norton (Figura 3) pubblicato nel 1999 parte dallo stimolo visivo (1).

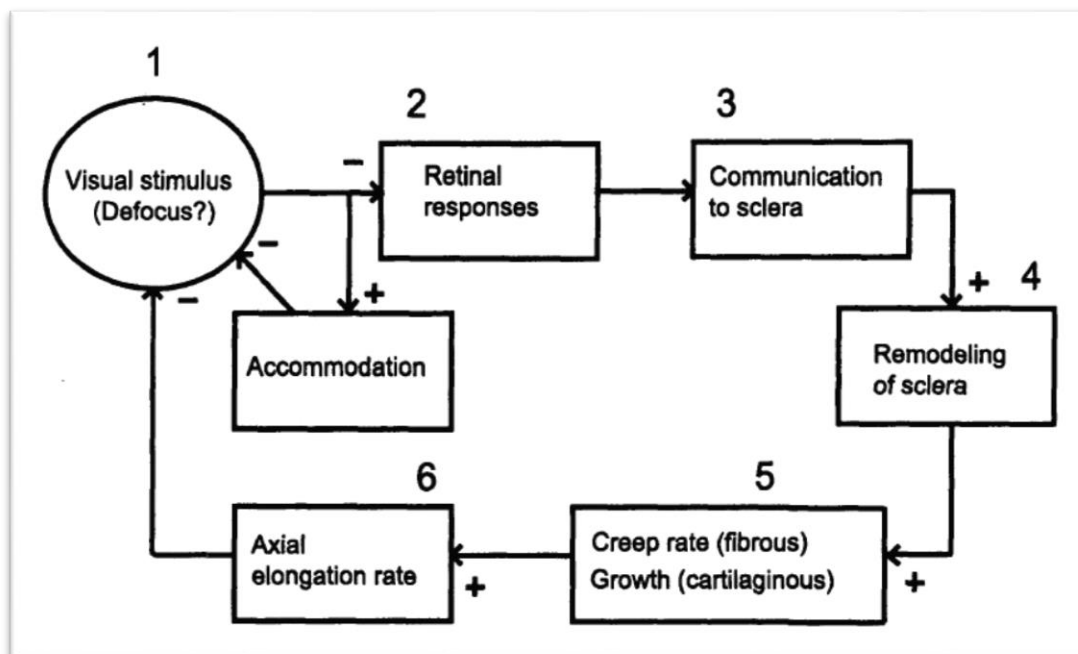


Figura 3: Modello di emmetropizzazione secondo Norton (tratto da Thomas T. Norton. *Animal Models of Myopia: Learning How Vision Controls the Size of the Eye.*)

Se la lunghezza assiale è inferiore a quella del piano focale e non si attiva l'accomodazione, sulla porzione periferica della retina si produce un defocus. Le immagini del defocus producono risposte più deboli sulla retina rispetto a

immagini nitide (2). Come descritto in precedenza, i segnali retinici vengono trasmessi alla sclera attraverso l'epitelio pigmentato retinico e la coroide (3). Quando i segnali retinici che determinano uno stimolo di allungamento raggiungono la sclera, si ha un rimodellamento della sua matrice extracellulare (4). Nella componente fibrosa, questo rimodellamento determina una perdita di matrice extracellulare. Di conseguenza, la sclera si assottiglia e diventa più fibrosa (5). Nelle specie animali come i mammiferi, che hanno solo la sclera fibrosa, l'aumento di estensibilità può provocare un aumento del tasso di allungamento assiale (6). Questo meccanismo di feedback dovrebbe produrre un graduale approccio della lunghezza assiale al piano focale, tipico degli occhi in via di sviluppo. Questo avvicinamento, la sua precisione e l'eventuale arresto in condizioni di leggera ipermetropia dipenderanno dal guadagno complessivo nel meccanismo descritto da Norton.<sup>35</sup>





## CAPITOLO 3

### - VISIONE CENTRALE E PERIFERICA

La retina rappresenta lo strato più interno del bulbo oculare e si colloca tra l'umor vitreo e la coroide. In essa, posteriormente ai neuroni retinici (cellule orizzontali, bipolari, amacrine, di Muller e gangliari), hanno sede i fotorecettori il cui compito è tradurre il segnale luminoso in stimolo nervoso. I fotorecettori sono di due tipi: coni e bastoncelli e presentano sia differenze di tipo anatomico che di tipo funzionale. Queste ultime sono determinate dalla densità e dal grado di

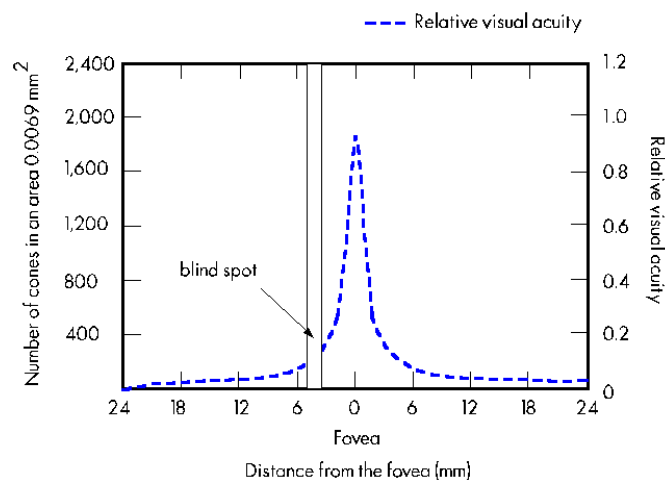


Figura 4: Acuità visiva in funzione dell'eccentricità retinica. (Tratto da [www.lboro.ac.uk](http://www.lboro.ac.uk))

convergenza dei fotorecettori sulle cellule gangliari. I coni sono presenti in numero minore (7 milioni), sono maggiormente concentrati nell'area centrale della retina, hanno un basso grado di convergenza, presentano una sensibilità alla luce scarsa ma una elevata acuità visiva e sono deputati alla discriminazione dei colori. I bastoncelli (120 milioni), invece, sono concentrati nella periferia della retina, hanno un alto grado di convergenza, presentano una sensibilità maggiore, una scarsa acuità visiva e sono adibiti alla visione scotopica. Di conseguenza, un occhio adattato alla luce ha la massima acuità visiva nella fovea mentre, un occhio adattato al buio, nella periferia della retina. Tale perdita di acuità in condizioni fotopiche (Figura 4) è provocata anche dall'aumento di dimensione e spaziatura fra i fotorecettori in periferia. Man mano che ci spostiamo verso la periferia, la rappresentazione retinica dello stimolo visivo diventa più grossolana. Tutti questi

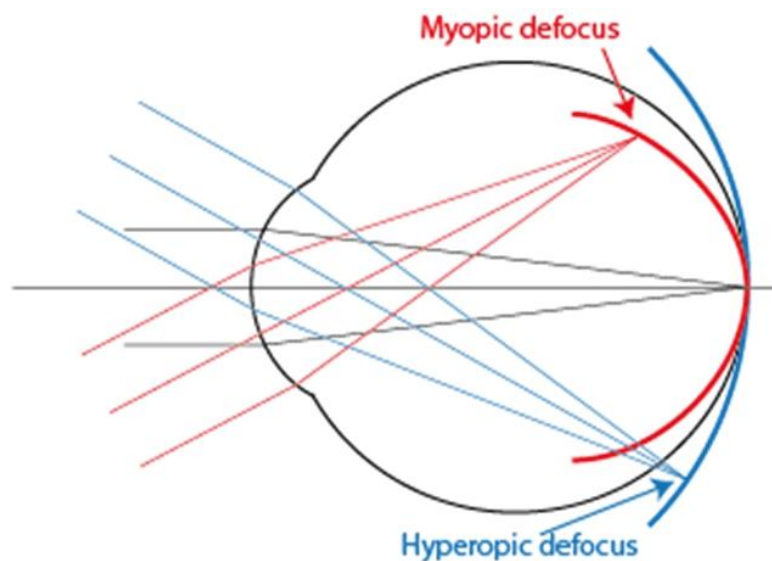
fattori causano la percezione di immagini sfuocate qualora siano proiettate nelle zone periferiche della retina e, al contrario, nitide se proiettate nella fovea.<sup>39,42</sup>

#### - PROCESSO DI EMMETROPIZZAZIONE

Nell'infanzia è comune trovare una distribuzione degli errori refrattivi molto variabile. Nell'età adulta invece si nota una concentrazione di emmetropia o di lieve ipermetropia stranamente elevata. Per giustificare questa condizione è stato postulato un processo di adattamento delle diverse strutture anatomiche, le quali devono essere relazionate in maniera precisa. Tale processo è detto emmetropizzazione (Straub, 1909; Sorsby, 1980). Questo adattamento viene innescato dalla visione stessa: una visione sfuocata dà origine a un comando chimico-biologico di allungamento del bulbo (o di blocco dell'allungamento, ma non l'accorciamento). Il modello di van Alphen prevede l'esistenza di tre fattori che controllano lo stato refrattivo; esso si è dimostrato particolarmente lungimirante e le sue condizioni sono state successivamente dimostrate sperimentalmente. Secondo van Alphen, nei soggetti giovani la tensione del muscolo ciliare viene trasmessa alla coroide trascinandola in avanti, mentre durante la fase di rilassamento la coroide esercita una pressione sulla sclera provocandone lo stiramento. Il ruolo più importante è sicuramente quello svolto dal tono ciliare, ossia l'accomodazione, in quanto l'occhio giovane si allunga fino a che la sua dimensione non corrisponde al potere refrattivo; questo può indicare che lo sviluppo non è determinato da fattori genetici ma dalla visione stessa. Essendo il controllo del tono ciliare dovuto al sistema vegetativo, le influenze su di esso e di conseguenza sull'ametropia sono le più varie.<sup>39</sup> A sostegno del modello secondo cui la visione determina la condizione refrattiva e l'alterazione visiva come possibile influenza sulla condizione anatomica dell'occhio, sono stati condotti numerosi studi su cavie animali. In uno studio condotto su un gruppo di pulcini si è provato ad alterare il normale processo di emmetropizzazione inducendo un errore refrattivo temporaneo, mediante l'applicazione di lenti di potere + 7 e - 7 D. Nei pulcini a cui sono state applicate lenti positive per indurre ipermetropia, l'aumento della lunghezza assiale è diminuito determinando un defocus miopico periferico, mentre nei pulcini cui sono state applicate lenti

negative si è ottenuto un defocus periferico ipermetropico ed un aumento della lunghezza assiale.<sup>40</sup> In un precedente studio, Norton e altri hanno studiato la competizione tra defocus ipermetropico e miopico in un campione di giovani scimmie sempre attraverso l'applicazione di lenti di potere negativo per indurre un defocus ipermetropico, e via via lenti più positive per indurre un defocus miopico. Analizzati i risultati, gli autori hanno concluso che il defocus ipermetropico è lo stimolo che innesca un allungamento bulbare, e se questo stimolo viene ridotto con delle lenti che inducono la minor quantità di defocus possibile la progressione miopica può essere fermata.<sup>41</sup>

- DEFOCUS PERIFERICO IPERMETROPICO



*Figura 5: Rappresentazione del defocus periferico miopico (rosso) e ipermetropico (blu) quando viene osservato un oggetto posto all'infinito ottico e la cui immagine cade in fovea (tratto da [www.contactlensupdate.com](http://www.contactlensupdate.com))*

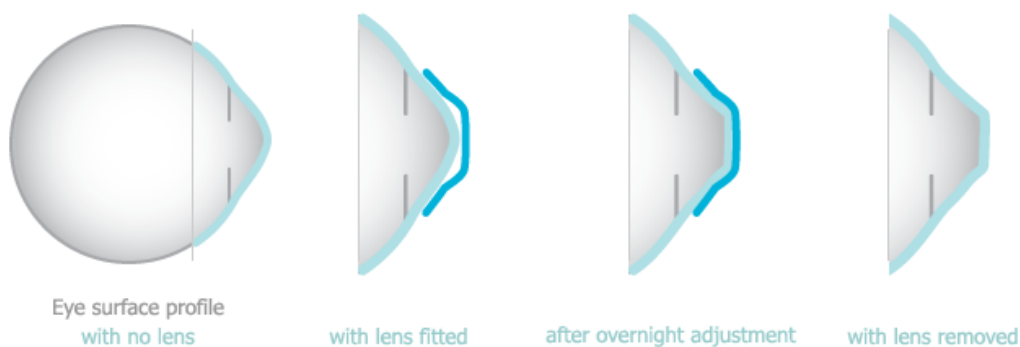
Con refrazione periferica si intende la posizione del punto focale di raggi di luce fuori dall'asse visivo primario che arrivano all'occhio quando i raggi di luce orizzontali sono focalizzati sulla fovea. Mentre i soggetti emmetropi ed ipermetropi sono soliti presentare una miopia periferica (i raggi di luce periferici sono focalizzati davanti alla retina), è stato dimostrato che i bambini che diventano miopi presentano una ipermetropia periferica a partire da 2 anni prima dell'insorgenza della miopia (i raggi periferici sono focalizzati dietro alla retina) (Figura 5). L'ipotesi attualmente più diffusa è che l'ipermetropia periferica costituisca un fattore predisponente allo sviluppo della miopia e se così fosse, la

correzione dell'errore periferico si tradurrebbe in un minor tasso di progressione miopica. Nei soggetti miopi, la correzione sferica dell'errore refrattivo aumenta il defocus ipermetropico. Aumentando la curvatura effettiva del campo è possibile correggere oltre all'errore refrattivo centrale anche quello periferico. Se questo non viene fatto, l'occhio continua il suo allungamento per poter focalizzare più nitidamente sulla retina anche gli oggetti proiettati in periferia determinando un progressivo aumento della miopia. In uno studio su un campione di scimmie di alcuni anni fa, Smith e altri hanno verificato in due modi se la progressione miopica centrale è effettivamente influenzata dal defocus ipermetropico periferico. In primo luogo, hanno applicato, su occhi non trattati, lenti sferiche le quali hanno indotto una miopia centrale ed un defocus periferico ipermetropico. In un secondo momento, hanno rimosso la fovea tramite fotoablazione; tuttavia, tale tecnica non si è rivelata sufficiente a prevenire la progressione della miopia. Gli autori hanno quindi concluso che l'errore refrattivo periferico è determinante nello sviluppo dell'errore refrattivo centrale.<sup>43</sup> Più recentemente, uno studio ha voluto determinare gli effetti dell'uso di lenti oftalmiche progressive e monofocali sul defocus periferico in 84 bambini miopi di età compresa tra i 6 e gli 11 anni. Gli autori di tale studio, inoltre, hanno voluto verificare gli effetti del defocus periferico miopico rispetto al defocus periferico ipermetropico nella progressione dell'ametropia centrale (miopia). Dopo 12 mesi hanno riscontrato un defocus periferico ipermetropico nei soggetti corretti con lenti monofocali per tutti i gradi di eccentricità studiati. Nei soggetti con lenti progressive invece era presente un defocus periferico miopico tranne che nei 20 gradi inferiori. La variazione della miopia centrale è stata di -0,38 D nei bambini con lenti progressive e di -0,65 D nei bambini con lenti monofocali. Gli autori hanno potuto affermare che l'uso di lenti progressive produce un defocus periferico miopico e una minor progressione miopica: questo va a sostegno della continua ricerca di un design ottico che supporti il defocus miopico periferico o il minor defocus ipermetropico possibile come potenziale via per il rallentamento della progressione miopica.<sup>44</sup>

## CAPITOLO 4

Lenti oftalmiche e a contatto monofocali sono le soluzioni più comuni per la correzione della miopia; non sono tuttavia le migliori per il controllo della progressione miopica. Attualmente ci sono diversi trattamenti che, in base agli studi fino ad ora effettuati, risultano efficaci per rallentare e talvolta bloccare l'allungamento assiale del bulbo oculare: il rimodellamento corneale (chirurgia refrattiva e ortocheratologia) e il controllo dell'accomodazione (lenti oftalmiche progressive, training visivo, Atropina). Tutte queste tecniche hanno una percentuale di successo variabile dovuta in buona parte alle limitazioni degli studi: assenza di gruppi controllo per il confronto con i gruppi trattati, assenza di randomizzazione negli studi clinici, abbandono dei soggetti durante il periodo di studio o diversa progressione miopica tra i soggetti.

### - L'ORTOCHERATOLOGIA



*Figura 6: Rimodellamento corneale in seguito al trattamento ortocheratologico (Tratto da [www.comfortvision.com](http://www.comfortvision.com))*

L'ortocheratologia è una tecnica correttiva che prevede l'uso di particolari lenti a contatto rigide gas permeabili (RGP). Queste lenti hanno un particolare disegno a geometria inversa in grado di modificare la forma della superficie anteriore della cornea; in particolare provocano un temporaneo appiattimento della parte centrale ed un incurvamento della parte semiperiferica (*Figura 6*). Le variazioni del profilo corneale che ne conseguono e che sono evidenziabili attraverso topografia corneale, risultano efficaci per la correzione della miopia di grado basso e medio.<sup>45</sup> Nel corso degli anni, le variazioni a livello strutturale dell'epitelio corneale sono state ampiamente dimostrate e talvolta sono sembrate accompagnate anche da

variazioni a livello stromale.<sup>46</sup> Quest'ultimo punto è ancora ampiamente discusso e sembra possa essere associato alla trasmissibilità all'ossigeno (Dk/t) del materiale della lente.<sup>47</sup> La superficie interna della cornea e la profondità della camera anteriore non sembrerebbero invece subire cambiamenti. Il porto di queste lenti produce una compressione ed un appiattimento delle cellule epiteliali della cornea centrale mentre quelle della semiperiferia risultano meno compresse tra di loro, più grandi e ovali.<sup>46</sup> L'efficacia di questa tecnica varia da soggetto a soggetto; tra i fattori che influenzano l'azione rimodellante delle lenti c'è la *resistenza* presentata dalla cornea: una cornea più modellabile permette di ottenere rapidamente l'effetto correttivo ricercato ma, fino alla stabilizzazione del trattamento, anche un rapido recupero della condizione iniziale.<sup>46</sup> A livello visivo gli studi hanno evidenziato una riduzione della sensibilità al contrasto ed un aumento delle aberrazioni di alto ordine (specialmente nei soggetti con miopie più alte). Un eventuale decentramento delle lenti invece può produrre diplopia monoculare e percezione di aloni. Dopo 10 notti di porto la qualità visiva migliora in corrispondenza di un aumento dell'area di trattamento.<sup>48</sup> Dopo le prime 1-4 settimane e poi per tutto il periodo di trattamento, lo stato refrattivo non varia significativamente così come le aberrazioni di alto ordine e la sensibilità al contrasto. Generalmente, la cornea ritorna alla forma iniziale nel giro di 1-8 settimane dalla sospensione del trattamento.<sup>48</sup> Da un punto di vista clinico, all'ortocheratologia possono associarsi delle complicanze come lo staining corneale, la riduzione della pressione intraoculare, la riduzione della sensibilità corneale e l'aumento del rischio di cheratite microbica. Quest'ultimo può essere causato da: design delle lenti, risposta delle cellule dell'epitelio corneale e manutenzione delle lenti.<sup>48</sup>

#### - ORTOCHERATOLOGIA E CONTROLLO DELLA MIOPIA

L'ortocheratologia, specialmente nei bambini, sta diventando una tecnica correttiva popolare per la correzione della miopia.<sup>49</sup> Questa popolarità sarebbe collegata alla teoria secondo cui l'ortocheratologia può ridurre la progressione della miopia. Fino al 2006, l'unico studio a sostegno di questa ipotesi era il *LORIC* (Longitudinal Orthokeratology Research In Children) ma, in seguito, la conferma

dell'efficacia del trattamento ortocheratologico è arrivata da altri studi, alcuni dei quali riportano casi di ripresa della progressione miopica in seguito all'interruzione del trattamento.<sup>50</sup> Di seguito sono riportati alcuni di questi studi:

*Corneal Reshaping and Yearly Observation of Nearsightedness (CRAYON) study*<sup>55</sup>

Questo studio di 2 anni condotto negli Stati Uniti ha comparato la progressione della miopia in due gruppi di 28 bambini di età compresa tra gli 8 e gli 11 anni. Il gruppo a cui sono state applicate lenti per ortocheratologia (ortoK) ha mostrato una progressione della miopia del 60% inferiore rispetto al gruppo controllo di un altro studio a cui erano state applicate lenti morbide convenzionali. La differenza di allungamento assiale del bulbo è stata di 0,16 mm/y ( $p=0,0004$ ) mentre quella della camera vitrea di 0,10 mm/y ( $p=0,006$ ).

*Myopia Control with Orthokeratology contact lenses in Spain (MCOS) study*<sup>56</sup>

In questo studio prospettico condotto in Spagna e della durata di 2 anni, gli autori hanno comparato l'allungamento assiale del bulbo oculare di due gruppi di bambini di età compresa tra i 6 ed i 12 anni. Sia il gruppo ortoK ( $n=31$ ) che quello corretto con occhiali monofocali ( $n=30$ ) hanno subito un allungamento assiale rispettivamente di 0,47 mm ( $p=0,001$ ) e 0,69 mm ( $p=0,001$ ).

*Controlling Astigmatism and Nearsightedness in Developing Youth (CANDY)*<sup>57</sup>

Questo studio ha coinvolto 28 giovani di età compresa tra i 4 ed i 20 anni. La progressione della miopia in 20 di essi presi come gruppo controllo è stata di 0,37 D/y; dopo il periodo di trattamento con l'ortocheratologia, l'incremento della miopia è risultato minore: 0,03 D/y.

*Overnight Orthokeratology lens wear slows axial eye growth in myopic children (ROC)*<sup>58</sup>

In questo studio sono stati coinvolti 14 bambini asiatici tra i 10 ed i 17 anni di età. Durante i primi 6 mesi un occhio è stato corretto tramite ortoK ed il controlaterale con una lente RGP convenzionale ad uso diurno. Dopo 2 settimane di sospensione è stato invertito il trattamento tra i due occhi. Nei primi 6 mesi, l'occhio corretto

con ortoK ha subito un iniziale accorciamento della lunghezza assiale e in seguito è tornato alla condizione di baseline; l'occhio corretto con la lente RGP invece ha subito un progressivo allungamento del bulbo.

*Corneal reshaping inhibits myopia progression (CRIMP)<sup>59</sup>*

Studio australiano retrospettivo che ha comparato la progressione miopica tra 32 ragazzi di età inferiore ai 18 anni corretti con l'ortocheratologia e 32 corretti con occhiali monofocali. L'aumento della miopia è risultato essere di 0,04 e 0,29 D rispettivamente per ortoK e occhiali. Gli autori hanno concluso che l'ortocheratologia può rallentare e in alcuni casi persino arrestare l'aumento della miopia.

*Influence of overnight orthokeratology on axial elongation in childhood myopia<sup>60</sup>*

Studio prospettivo di 2 anni su 105 soggetti di cui 45 trattati con ortoK e 60 con occhiali per confrontare l'influenza dell'ortocheratologia sull'allungamento assiale. Dopo i 2 anni, nel primo gruppo è stato riscontrato un allungamento di 0,39 mm  $\pm$  0,27mm (p<0,001) mentre nel gruppo trattato con gli occhiali l'aumento è stato maggiore: 0,61 mm  $\pm$  0,24 mm (p<0,001). Anche in questo caso, l'ortocheratologia ha rallentato la progressione miopica.

*Stabilization of Myopia by Accelerated Reshaping Technique (SMART) study<sup>61</sup>*

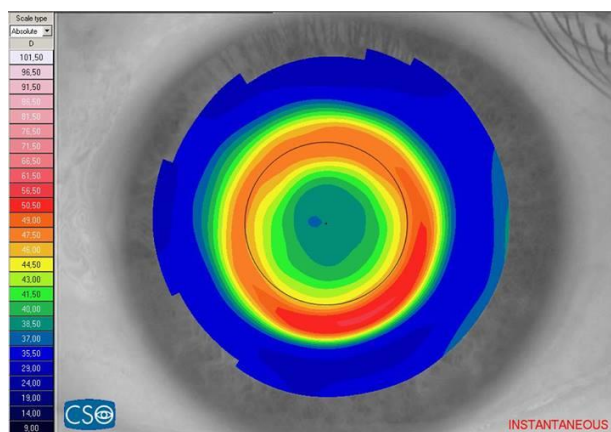
Questo studio americano della durata di 5 anni e tutt'ora in corso è il più grande studio clinico fino ad ora realizzato sull'efficacia del trattamento ortocheratologico nel blocco della progressione miopica. Sono stati coinvolti più di 150 bambini di età compresa tra gli 8 e i 14 anni. Dopo 3 anni il gruppo corretto con ortoK ha manifestato un aumento della miopia di 0,17 D mentre il gruppo corretto con lenti a contatto morbide convenzionali ha subito un aumento medio della miopia di 1,01 D. In questo caso la riduzione della progressione miopica risulta essere dell'85 %.

*Retardation of myopia in Orthokeratology (ROMIO)<sup>62</sup>*



Studio randomizzato di 2 anni che ha coinvolto 35 bambini di età compresa tra i 6 ed i 10 anni. Dopo i primi 6 mesi dello studio, l'allungamento assiale medio del gruppo di bambini trattati con l'ortocheratologia è stato di 0,15 mm ( $p < 0,001$ ) mentre quello del gruppo corretto con occhiali è stato di 0,24 mm ( $p < 0,001$ ). Tutti questi studi dimostrano che l'ortocheratologia è in grado di ridurre la progressione della miopia dell'85-93,5 % e, di rallentare l'allungamento assiale del bulbo oculare.<sup>48</sup>

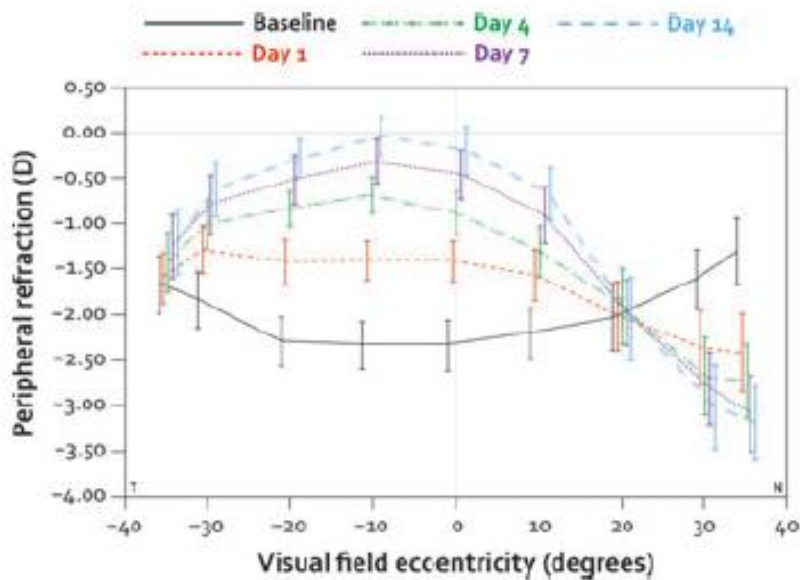
Degli studi su gemelli hanno dimostrato che oltre ai fattori genetici, anche i fattori ambientali giocano un ruolo importante nello sviluppo della miopia<sup>51</sup>; inoltre,



*Figura 7: Topografia corneale post trattamento ortocheratologico (Calossi A.)*

sappiamo che la crescita oculare e lo sviluppo dello stato refrattivo dell'occhio sono regolati da meccanismi di feedback visivi. Le ultime ricerche ci permettono di affermare che siano proprio l'errore ottico o defocus periferico a regolare lo stato refrattivo centrale.<sup>52</sup> Nella topografia a lato (Figura 7) è possibile notare l'appiattimento centrale (area verde scura) che permette al soggetto di avere una visione centrale nitida e l'incurvamento semiperiferico (area anulare rossa): aumento della curvatura tra i 5 e i 7 mm dal centro della cornea che produce il defocus periferico miopico utile per il controllo dell'allungamento assiale e quindi della progressione della miopia. Di conseguenza, il pattern di risultati derivanti dagli studi sul controllo della miopia supportano l'ipotesi che le tecniche di trattamento che tengono conto della condizione refrattiva periferica hanno più successo di quelle che al contrario la ignorano.<sup>53</sup> In un recente studio Pauline Kang e altri hanno valutato i cambiamenti nella refrazione periferica e nella topografia corneale durante le prime 2 settimane di trattamento ortocheratologico. Dai risultati è emerso che il cambiamento maggiore a livello refrattivo e del potere corneale lungo il meridiano orizzontale avviene durante la prima notte di trattamento.<sup>45</sup> Il grafico seguente (Figura 8) evidenzia i cambiamenti dopo 1, 4, 7

e 14 notti di trattamento della refrazione periferica in funzione dei gradi di eccentricità studiati sul meridiano orizzontale (le eccentricità negative indicano il



*Figura 8: Refrazione periferica in funzione dell'eccentricità retinica dopo 1,4, 7 e 14 notti di trattamento ortocheratologico (Tratto da Swarbrick e altri: Time course of the effects of orthokeratology on peripheral refraction and corneal topography)*

campo visivo temporale mentre quelle positive il campo visivo nasale).

In un altro studio, la stessa autrice ha valutato se la variazione di due parametri delle lenti per ortocheratologia (diametro della zona ottica e punto di appoggio della curva periferica) produce a sua volta variazioni sulla refrazione periferica, sulla topografia corneale e sulle aberrazioni. Dai risultati ottenuti, aumentare il diametro della zona ottica o cambiare il punto di appoggio della curva periferica sulla cornea, non è stato sufficiente per variare in maniera significativa la refrazione periferica o i valori topografici; tuttavia, i parametri modificati sono stati solo due tra tutti quelli possibili. Studi futuri ne potrebbero analizzare altri o considerare lenti con design diversi capaci di variare la refrazione periferica e il profilo aberrometrico della cornea.<sup>54</sup> Anche se il ruolo del defocus periferico ipermetropico nella genesi della miopia non è del tutto chiaro, i risultati dei laboratori di ricerca sugli animali e degli studi clinici condotti sull'uomo sono chiari: indurre un defocus periferico miopico attraverso l'ortocheratologia può rallentare la progressione della miopia.<sup>53</sup>

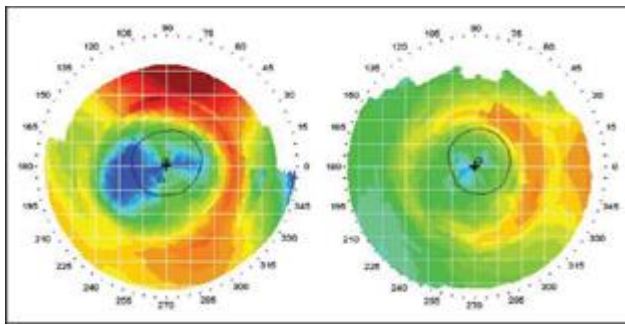
#### - LENTI A CONTATTO MORBIDE MULTIFOCALI

Solitamente se un occhio è miope vengono applicate lenti a contatto che permettono una visione nitida da lontano; questo tipo di lenti viene chiamato monofocale (un fuoco). Una lente bifocale o multifocale (due o più fuochi) presenta due o più poteri che possono essere posizionati in punti diversi della lente permettendo al soggetto di vedere nitidamente sia da lontano che da vicino; solitamente formano uno o più anelli concentrici di potere diverso che permettono alla lente di ruotare sull'occhio senza alterare le performance visive.<sup>1</sup> Normalmente questa tipologia di lenti veniva utilizzata per la compensazione della presbiopia, condizione in cui diventa difficile mettere a fuoco oggetti vicini e, in presenza di una ametropia, anche oggetti lontani. La soluzione correttiva è una lente che contenga i due poteri necessari al soggetto per vedere nitidamente sia da lontano che da vicino. Gli occhiali con lenti bifocali, multifocali o progressive sono gli ausili ottici più diffusi: gli occhi ruotano principalmente sull'asse longitudinale guardando attraverso le zone di diverso potere della lente a seconda della distanza dell'oggetto che devono mettere a fuoco. Nel caso delle lenti a contatto bifocali o multifocali, i movimenti degli occhi sono molto più limitati, e le lenti si muovono con essi; di conseguenza i diversi poteri sono posti vicino alla zona centrale della lente quasi sovrapponendosi e generando perciò dello sfuocamento.<sup>63</sup>

#### - MFSCLE E CONTROLLO DELLA MIOPIA

Attualmente, come abbiamo visto essere dimostrato da numerosi studi, l'ortocheratologia è il metodo più efficace per rallentare l'allungamento assiale degli occhi dei bambini e quindi per controllare la progressione della miopia. Questo trattamento corregge il difetto visivo centrale, mentre a livello della retina periferica i raggi luminosi vengono focalizzati davanti alla retina producendo quindi un defocus periferico miopico. Proprio questo particolare sfuocamento periferico costituisce la teoria più riconosciuta per il controllo della miopia nei giovani.<sup>2</sup> Eseguendo una topografia corneale con le lenti MF applicate è possibile osservare una mappa topografica simile a quella post trattamento ortocheratologico (*Figura 9*). Dunque, l'effetto correttivo di queste lenti a livello

retinico quando il soggetto guarda da lontano, risulta paragonabile a quello



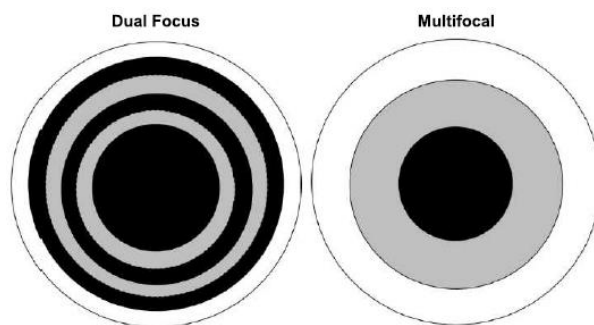
*Figura 9: Comparazione di topografia post trattamento ortocheratologico e di lente a contatto multifocali (Tratto da [www.clspectrum.com](http://www.clspectrum.com))*

dell'OrtoK.<sup>64</sup> L'uso di lenti a contatto multifocali per il controllo della miopia è stato studiato più volte nel corso degli anni; sono numerosi infatti gli studi che hanno come scopo quello di paragonare questo trattamento con altri

tipi di correzione, di studiare gli effetti delle comuni MFSCCL disponibili nel mercato o di nuovi design appositamente sviluppati. Tra questi, troviamo le lenti DF MiSight (Coopervision) con centro per lontano e due anelli concentrici di +2,00 D in periferia e le *Anti-Myopia Contact Lens (AMCL)* con potere progressivo verso la periferia di +2,00 D fino a 9 mm dal centro della lente.<sup>66</sup> Di seguito ci soffermeremo su alcuni di essi.

*Vision Performance With a Contact Lens Designed to Slow Myopia Progression<sup>65</sup>*

In questo studio Kollbaum e altri non hanno voluto verificare l'efficacia delle lenti dual-focus nel controllo della miopia, bensì, le performance visive con queste lenti. Infatti, oltre a non aver raccolto dati come l'allungamento assiale, la foria da vicino



*Figura 10: Design delle due lenti DF e Multifocal, il nero indica le zone per la visione da lontano e il grigio le zone per la visione da vicino (Tratto da Kollbaum e altri: *Vision Performance With a Contact Lens Designed to Slow Myopia Progression*)*

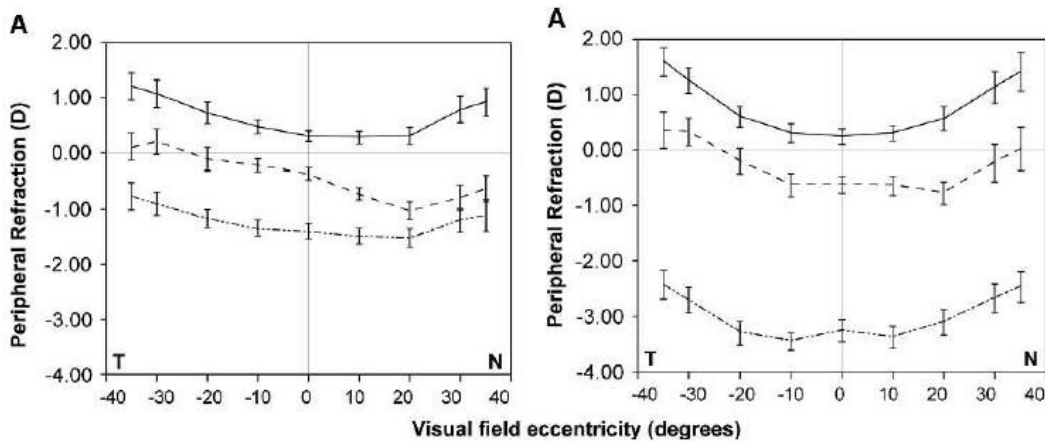
o la refrazione periferica, gli autori hanno utilizzato come soggetti un gruppo di giovani adulti (24 giovani tra i 18 ed i 25 anni). Le lenti DF utilizzate sono state le MiSight® (CooperVision), mentre le multifocali sono state le Proclear® (CooperVision); queste lenti (Figura 10), costituite dello stesso materiale,

presentano un simile contenuto d'acqua, simile raggio base, diametro e addizione.

Ai soggetti sono state applicate per una settimana una delle due lenti (selezionate in maniera casuale) e per una seconda settimana l'altra tipologia. E' stata dunque misurata l'acuità visiva in condizioni di alto e basso contrasto da lontano (4 m), intermedio (1 m) e vicino (40 cm); inoltre è stato chiesto di esprimere in maniera soggettiva il livello di soddisfazione per ciascuna delle due lenti. Dai dati raccolti nello studio non sono emerse differenze significative di VA o di soddisfazione malgrado le differenze di design tra le due lenti; tuttavia entrambe hanno ottenuto una valutazione inferiore in termini di soddisfazione rispetto alla miglior correzione. Anche le performance visive in condizioni di bassa illuminazione e basso contrasto sono risultate inferiori con entrambe le lenti rispetto alla miglior correzione. Quest'ultimo aspetto, reso già noto da precedenti studi, fa parte dei vantaggi-svantaggi dell'uso di queste lenti per il controllo della miopia. Lo studio in oggetto ha valutato le performance visive dopo una sola settimana di porto, è quindi ipotizzabile che esse migliori con un uso per più settimane o mesi. In conclusione, gli autori hanno potuto affermare che le lenti DF create per il controllo della progressione miopica consentono una qualità visiva del tutto simile a quella ottenuta con l'uso di lenti a contatto MF: pertanto possono essere prescritte tanto quanto le MF specialmente in presenza di soggetti giovani ed in progressione miopica.

#### *The Effect of Multifocal Soft Contact Lenses on Peripheral Refraction<sup>66</sup>*

In questo studio, Kang e altri hanno comparato le variazioni della rifrazione periferica in giovani soggetti miopi corretti con lenti a contatto morbide mono e multifocali (SVSCL e MFSCCL). I 34 soggetti coinvolti nello studio, di età compresa tra i 18 ed i 29 anni, sono stati *classificati* a seconda del grado di miopia che presentavano: bassa miopia tra -0,75 e -2,25 D, miopia moderata tra -2,25 e -6,00 D. Sono state utilizzate due tipologie di lenti: Proclear SV<sup>®</sup> (CooperVision) e Proclear Multifocal<sup>®</sup> (CooperVision); caratteristiche come raggio base, diametro e materiale, invece, sono quasi identiche tra le due lenti. Dopo ciascuna applicazione sono state eseguite una rifrazione oggettiva lungo il meridiano orizzontale a 0, 10, 20 e 30 gradi di eccentricità e una rifrazione soggettiva.



*Figura 11: Refrazione periferica in funzione dell'eccentricità retinica dove la linea continua indica le lenti SV mentre quella tratteggiata le lenti MF (Tratto da Kang e altri: The Effect of Multifocal Soft Contact Lenses on Peripheral Refraction)*

I due grafici (*Figura 11*) riportati dallo studio rappresentano la refrazione periferica in funzione dell'eccentricità retinica nei soggetti con bassa miopia (sinistra) e miopia moderata (destra) senza correzione, con SVSCL e MFSC. In entrambi i gradi di miopia, le lenti multifocali hanno prodotto una minor tendenza all'ipermetropia periferica rispetto alle lenti monofocali. In questo studio lo stato refrattivo prodotto dalle Proclear MF con centro per lontano e addizione di +2,00 D è risultato miopico per la maggior parte dei gradi di eccentricità misurati lungo il meridiano orizzontale. In accordo quindi con la teoria sul defocus periferico miopico, questa miopia può essere un fattore protettivo nello sviluppo dell'ametropia centrale.

#### *Multifocal Contact Lens Myopia Control<sup>67</sup>*

In questo studio di 2 anni, Walline e altri hanno voluto determinare la progressione della miopia e l'allungamento assiale in un gruppo di bambini cui sono state applicate lenti a contatto multifocali con centro per lontano presenti sul mercato. Non si tratta tuttavia di uno studio clinico randomizzato in quanto sono stati recuperati i dati di soggetti corretti per 2 anni con lenti a contatto monofocali per avere il gruppo controllo. Sono stati coinvolti 40 bambini di età compresa tra gli 8 e gli 11 anni e di questi, 27 hanno completato i 2 anni di follow-up. Dai dati ottenuti nello studio è emerso un aumento maggiore dell'equivalente sferico dell'errore refrattivo, della profondità della camera vitrea e della lunghezza assiale nei soggetti corretti con lenti a contatto monofocali rispetto ai soggetti corretti con

lenti a contatto multifocali. L'allungamento assiale medio è risultato essere di 0,06 mm all'anno maggiore nei bambini con lenti SV rispetto a quelli con lenti MF; l'allungamento della camera vitrea, di 0,08 mm all'anno più rapido nel gruppo controllo che nel gruppo in studio. L'errore refrattivo centrale (miopia) è aumentato di 0,26 D in più all'anno nei soggetti del gruppo controllo che in quelli con lenti a contatto MF. La tabella di seguito (*Tabella 4*) riporta i risultati dei 2 anni di studio.

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

*Tabella 4: valori di aumento della miopia, della lunghezza della camera vitrea e della lunghezza assiale dopo i 2 anni di studio (Tratto da Walline e altri: Multifocal Contact Lens Myopia Control)*

Gli autori hanno potuto concludere che le MFSCCL con centro per lontano studiate hanno rallentato la crescita dell'occhio del 29 % e la progressione dell'errore refrattivo del 50 %.

Studio	Progressione miopica	Allungamento assiale
Walline e altri	51%	29,3%
Anstice and Phillips	36%	50%
Sankaridurg e altri	34%	33%

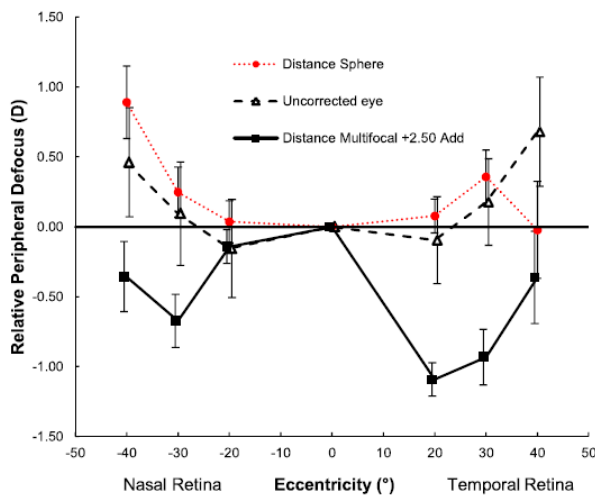
*Tabella 5: comparazione dei risultati di tre studi sulle MFSCCL per il controllo della progressione miopica (Tratto da Walline e altri: Multifocal Contact Lens Myopia Control)*

Considerati anche i risultati di altri studi (Anstice and Phillips e Sankaridurg e altri) (*Tabella 5*) diventa necessario uno studio clinico randomizzato a lungo termine per determinare gli effetti delle lenti morbide multifocali sul controllo della miopia.

#### *Peripheral Defocus with Spherical and Multifocal Soft Contact Lenses<sup>68</sup>*

In questo studio Berntsen e Kramer hanno analizzato il defocus periferico di soggetti miopi corretti con lenti a contatto morbide monofocali e multifocali nella visione da lontano e da vicino. Sono stati selezionati 25 giovani adulti di età

compresa tra i 22 ed i 27 anni con una miopia compresa tra le -0,50 e le -6,00 D. Ai soggetti sono state applicate due tipologie di lenti diverse: una monofocale e una multifocale e per ciascuna è stato misurato l'errore refrattivo nella visione da lontano e da vicino lungo il meridiano orizzontale a 0,  $\pm 20$ ,  $\pm 30$  e  $\pm 40$  gradi di



*Figura 12: Defocus periferico in funzione dell'eccentricità retinica prodotto da lenti SV e MF rispetto all'occhio non corretto (Tratto da Berntsen e altri: Peripheral Defocus with Spherical and Multifocal Soft Contact Lenses)*

eccentricità. Nel grafico a lato è rappresentata la differenza tra lo sfuocamento (defocus) periferico e quello centrale nei soggetti senza correzione e nei soggetti con le due tipologie di lenti a contatto nella visione da lontano. Le lenti MF producono un defocus miopico maggiore a 40 e 30 gradi di eccentricità nel campo visivo nasale e a 20 e a 30 gradi nel campo visivo temporale

(Figura 12). Anche dai dati emersi nella refrazione eseguita con lo stimolo visivo posto a 30 cm le lenti MF hanno prodotto un defocus miopico maggiore rispetto alle lenti SV a 40 e 20 gradi di eccentricità nel campo visivo nasale e a 30 gradi nel campo visivo temporale. Malgrado questo studio presenti delle limitazioni come l'età dei soggetti, gli autori si aspettano simili variazioni nel defocus periferico anche nel caso in cui le misurazioni vengano effettuate nei bambini. Inoltre, gli stessi Berntsen e Krames sottolineano la necessità di uno studio clinico randomizzato su un discreto numero di bambini che confermi i risultati degli studi condotti sino ad oggi sull'efficacia del defocus periferico ottenuto tramite lenti a contatto multifocali nel controllo della progressione miopica.



## CONCLUSIONI

- L'interesse verso le tematiche affrontate in questo elaborato è nato sostanzialmente durante i mesi di tirocinio. In questo periodo sono riuscito a venire a contatto e ad apprezzare l'efficacia del trattamento ortocheratologico (ed in numero minore di applicazioni di LaC MF) in diversi soggetti giovani e miopi. Ho voluto quindi approfondire gli aspetti teorici che regolano i principi di funzionamento della pratica optometrico-contattologica più moderna per quanto concerne la progressione della miopia.
- La miopia è una anomalia refrattiva sempre più diffusa nella società moderna, infatti, a livello globale presenta una incidenza maggiore nelle aree industrializzate rispetto a quelle rurali. Oltre a determinare una minor qualità della vita ed una continua spesa per la sua correzione, può determinare un maggior rischio di sviluppare patologie oculari.
- La comparsa e la progressione della miopia, specialmente nei soggetti giovani, oltre ad essere legata a fattori genetici ed alla familiarità, è legata anche a fattori di tipo ambientale: tempo trascorso in attività prossimali, tempo trascorso in attività all'aperto e livello di istruzione.
- Nel corso degli anni numerosi studi sugli animali hanno descritto i meccanismi che avvengono a livello del segmento posteriore durante il processo di emmetropizzazione e determinano lo sviluppo dello stato refrattivo dell'occhio.
- Attualmente la ricerca si sta concentrando sul ruolo della refrazione periferica nella progressione dell'errore refrattivo centrale: una condizione di defocus periferico ipermetropico (tipica dei soggetti miopi) costituisce uno stimolo per l'allungamento assiale mentre una condizione di defocus periferico miopico (tipica dei soggetti emmetropi e ipermetropi) non determina l'allungamento assiale e costituisce un fattore di protezione nei soggetti miopi.
- L'importanza di quest'ultimo fattore è confermata dai risultati degli studi che confrontano le diverse tecniche per il controllo della miopia (in ordine

- di efficacia: Atropina e chirurgia refrattiva, ortocheratologia, lenti a contatto morbide multifocali, lenti oftalmiche progressive, lenti a contatto e oftalmiche monofocali).
- L'ortocheratologia e le LaC multifocali attualmente sono i trattamenti a sfondo contattologico reversibili più efficaci per la correzione dell'ametropia centrale e il controllo dello stato refrattivo periferico. Malgrado siano due lenti diverse in termini di tipologia (RPG vs LaC morbide) e di modalità d'uso (trattamento notturno vs porto diurno) il meccanismo d'azione è molto simile.
  - L'ortocheratologia attraverso l'appiattimento dell'area centrale della superficie anteriore della cornea e l'incurvamento dell'area semiperiferica e, le LaC morbide multifocali tramite i differenti poteri correttivi presenti sulle lenti, permettono di compensare la miopia e di controllare la sua progressione.
  - Entrambi questi trattamenti per il controllo della progressione miopica presentano dei pro e dei contro. Solitamente i soggetti in progressione miopica sono bambini o comunque ragazzi di età non superiore ai 20 anni quindi il comfort sarà maggiore con le lenti morbide MF che con le lenti RGP. Anche il porto diurno e la gestione delle lenti MF risulterà più semplice rispetto alla necessità ed alle attenzioni del trattamento notturno dell'ortoK. Dalla sua l'ortocheratologia permette una visione nitida (migliore nei soggetti con una miopia di grado basso) e senza il bisogno di ausili durante il giorno permettendo una maggiore libertà nelle attività dei portatori. I costi invece possono risultare maggiori per la complessità dell'applicazione e per il costo delle lenti per ortoK. I rischi di complicanze sono simili tra le due tipologie di lenti ma comunque molto contenuti se utilizzate nel modo corretto.
  - I risultati degli studi condotti sino ad ora sono incoraggianti (riduzione della progressione miopica del 45% per l'ortoK e del 40% per le LaC MF), tuttavia come molti autori hanno sottolineato, è evidente la necessità di ulteriori studi clinici randomizzati di maggior durata e con un maggior numero di partecipanti.

- Pensando ai due trattamenti per la miopia analizzati in questo elaborato posso concludere ricordando cosa disse il filosofo del XIX secolo Arthur Schopenhauer: *Tutte le verità passano attraverso tre stadi. Primo: vengono ridicolizzate; secondo: vengono violentemente contestate; terzo: vengono accettate dandole come evidenti.* L'ortocheratologia e le lenti morbide multifocali stanno completando il secondo stadio e passeranno al terzo; pertanto presto potranno essere considerati metodi per il controllo della progressione miopica ed entrare nell'*armamentario* dell'optometrista per combattere gli effetti di questa crescente epidemia.



## BIBLIOGRAFIA

1. Goss D. A. et al. Optometric Clinical Practice Guideline: Care of the Patient with Myopia. August 9, 1997 Reviewed 2001, Reviewed 2006.
2. Sperduto RD, Seigel D, Roberts J, et al. Prevalence of myopia in the United States. (*Arch Ophthalmol* 1983; 101: 405-7).
3. Lin LL, Chen CJ, Hung PT, et al. Nation-wide survey of myopia among schoolchildren in Taiwan, 1986. (*Acta Ophthalmol Suppl* 1988; 185: 29-33).
4. Fledelius H. Myopia prevalence in Scandinavia: a survey, with emphasis factors of relevance for epidemiological studies in general. (*Acta Ophthalmol Suppl* 1988; 185: 44-50).
5. Pokharel GP, Negrel AD, Munoz SR & Ellwein LB. Refractive error study in children: results from Mechi Zone, Nepal. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 436-444.
6. Dandona R, Dandona L, Srinivas M et al. Refractive error in children in a rural population in India. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 615-622.
7. Murthy GV, Gupta SK, Ellwein LB et al. Refractive error in children in an urban population in New Delhi. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 623-631.
8. He M, Zeng J, Liu Y, Xu J, Pokharel GP & Ellwein LB. Refractive error and visual impairment in urban children in southern china. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 793-799.
9. Zhao J, Pan X, Sui R, Munoz SR, Sperduto RD & Ellwein LB. Refractive error study in children: results from Shunyi District, China. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 427-435.
10. Fan DS, Lam DS, Lam RF et al. Prevalence, incidence, and progression of myopia of school children in Hong Kong. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 1071-1075.
11. Naidoo KS, Raghunandan A, Mashige KP et al. Refractive error and visual impairment in African children in South Africa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 3764-3770.

12. Maul E, Barroso S, Munoz SR, Sperduto RD & Ellwein LB. Refractive error study in children: results from La Florida, Chile. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 445-454.
13. Ojaimi E, Rose KA, Morgan IG et al. Distribution of ocular biometric parameters and refraction in a populationbased study of Australian children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 2748-2754.
14. Zadnik K. The Glenn A. Fry award lecture (1995). Myopia development in childhood. *Optom Vis Sci* 1997; 74: 603-608.
15. Kleinstejn RN, Jones LA, Hullett S et al. Refractive error and ethnicity in children. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1141-1147.
16. O'Donoghue L, McClelland JF, Logan NS, Rudnicka AR, Owen CG & Saunders KJ. Refractive error and visual impairment in school children in Northern Ireland. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 1155-1159.
17. Czepita D, Zejmo M & Mojsa A. Prevalence of myopia and hyperopia in a population of Polish schoolchildren. *Ophthal Physiol Opt* 2007; 27: 60-65.
18. Plainis S, Moschandreas J, Nikolitsa P et al. Myopia and visual acuity impairment: a comparative study of Greek and Bulgarian school children. *Ophthal Physiol Opt* 2009; 29: 312-320.
19. Rose KA, Morgan IG, Ip J et al. Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children. *Ophthalmology* 2008; 115: 1279-1285.
20. Dirani M, Tong L, Gazzard G et al. Outdoor activity and myopia in Singapore Teenage children. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 997-1000.
21. Cohen y, Belkin M, Yehezkel O, Solomon AS & Polat U. Dependency between light intensity and refractive development under light-dark cycles. *Exp Eye Res* 2011; 92: 40-46.
22. Mehdizadeh M & Nowroozzadeh MH. Outdoor activity and myopia. *Ophthalmology* 2009; 116: 1229-1230; author reply 30.
23. Ip JM, Saw SM, Rose KA et al. Role of near work in myopia: findings in a sample Australian School children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 2903-2910.

24. Jones-Jordan LA, Mitchell GL, Cotter SA et al. Visual Activity before and after the onset of juvenile myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 1841-1850.
25. Wong TY & Hyman L. Population-based studies in ophthalmology. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 656-663.
26. Katz J, Tielsch JM & Sommer A. Prevalence and risk factors for refractive errors in an adult inner city population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 334-340.
27. Tay MT, Au Eong KG, Ng CY & Lim MK. Myopia and educational attainment in 421116 young Singaporean males. *Ann Acad Med Singapore* 1992; 21: 785-791.
28. Rose KA, Morgan IG, Smith W, Burlutsky G, Mitchell P & Saw SM. Myopia, lifestyle, and schooling in students of Chinese ethnicity in Singapore and Sydney. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 527-530.
29. Wong TY, Foster PJ, Ng TP, Tielsch JM, Johnson GJ & Seah SK. Variations in ocular biometry in an adult Chinese population in Singapore: the Tanjong Pagar Survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 73-80.
30. Morgan I & Rose K. How genetic is school myopia? *Prog Retin Eye Res* 2005; 24: 1-38.
31. Ip JM, Huynh SC, Robaei D et al. Ethnic differences in the impact of parental myopia: findings from a population-based study of 12-year-old Australian children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 2520-2528.
32. Zadnik K, Satariano WA, Mutti DO, Sholtz RI & Adams AJ. The effect of parental history of myopia on children's eye size. *JAMA* 1994; 271: 1323-1327.
33. Mutti D, Sholtz R, Friedman N & Zadnik K. Peripheral refraction and ocular shape in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 1022-1030.
34. Sng CC, Lin XY, Gazzard G et al. Change in peripheral refraction over time in Singapore Chinese children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 7880-7887.
35. Thomas T. Norton. Animal Models of Myopia: Learning How Vision Controls the Size of the Eye. (*ILAR Journal* 1999; 40: 59-77).

36. Wildsoet C, Wallman J. Optic nerve section affects ocular compensation for spectacle lenses. (*Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33(suppl):1053).
37. Marzani D, Wallman J. Growth of the two layers of the chick sclera is modulated reciprocally by visual conditions. (*Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 1726-1739).
38. Parson JH. 1906. *The Pathology of the Eye*. Vol. 3. New York: G. P. Putnam's Sons.
39. Gheller P, Rossetti A. *Manuale di Optometria e Contattologia*. Zanichelli; 2003.
40. Zhu X and Wallman J. Temporal properties of compensation for positive and negative spectacle lenses in chicks. (*Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 37-46).
41. Norton et al. Effectiveness of hyperopic defocus, minimal defocus, or myopic defocus in competition with a miopiagenic stimulus in three shew eyes. (*Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 4687-4699).
42. Kandel Eric R, Schwartz H James, Jessel M Thomas. *Principles of Neural Science*.
43. Smith EL et al. Relative peripheral hyperopic defocus alters central refractive development in infant monkeys. (*Vision Research* 2009; 49: 2386-2392).
44. Berntsen DA, Barr CD, Mutti DO, Zadnik K. Peripheral defocus and myopia progression in myopic children randomly assigned to wear single vision and progressive addition lenses. (*Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 5761-5770).
45. Kang P, Swarbrick H. Time course of the effects of orthokeratology on peripheral refraction and corneal topography. *Ophthalmic Physiol Opt* 2013; 33: 277–282.
46. Reinstein DZ, Gobbe M, Archer TJ, Couch D, et al. Epithelial, stromal, and corneal pachymetry changes during orthokeratology. *Optom Vis Sci* 2009; 86: 1006-14.



47. Haque S, Fonn D, Simpson T, Jones L. Corneal refractive therapy with different lens materials, part 1: corneal, stromal, and epithelial thickness changes. *Optom Vis Sci* 2007; 84: 343-8.
48. Campbell, EJ. Orthokeratology: an update. *Optom Vis Perf* 2013;1(1):11-18.
49. Efron N, Morgan PB, Woods CA. Survey of contact lens prescribing to infants, children, and teenagers. *Optom Vis Sci* 2011; 88: 461-8.
50. Lee TT, Cho P. Discontinuation of orthokeratology and myopic progression. *Optom Vis Sci* 2010; 87: 1053-6.
51. Smith EL. Prentice award lecture 2010: A case for peripheral optical treatment strategies for myopia. *Optom Vis Sci* 2011; 88: 1029-44.
52. Charman WN, Radhakrishnan H. Peripheral refraction and the development of refractive error: A review. *Ophthalmic Physiol Opt* 2010; 30: 321-38.
53. Smith III EL, Campbell MCW, Irving EL. Point-counterpoint. Does peripheral retinal input explain the promising myopia control effects of corneal reshaping therapy (CRT or ortho-K) & multifocal soft contact lenses? *Ophthalmic Physiol Opt* 2013; 33: 379-384.
54. Kang P, Gifford P, Swarbrick H. Can Manipulation of Orthokeratology Lens Parameters Modify Peripheral Refraction? *Optom Vis Sci* 2013; 90: 1237-1248.
55. Walline JJ, Jones LA, Sinnott LT. Corneal reshaping and myopia progression. *British J Ophthalmol* 2009; 93: 1181-5.
56. Santodomingo-Rubido J. Myopia control with orthokeratology contact lenses in Spain (MCOS): Study design and general baseline characteristics. *J Optom* 2009; 2: 215-22.
57. Wilcox P, Bartels D. CANDY: Controlling astigmatism and nearsightedness in developing youth. <http://bit.ly/CANDYeye> (Consultato nel gennaio 2014).
58. Swarbrick H, Alharbi A, Watt K, Lum E. Overnight orthokeratology lens wear slows axial eye growth in myopic children. Presented at Association

- for Research in Vision and Ophthalmology Conference. 2010. 1721/A178, Florida.
59. Downie L. MiVision A far-sighted approach to short sightedness. <http://www.mivision.com.au/a-far-sighted-approach-to-short-sightedness/> (Consultato nel gennaio 2014).
  60. Kakita T, Hiraoka T, Oshika T. Influence of overnight orthokeratology on axial elongation in childhood myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 2170-4.
  61. Davis R. Eiden SB. Stabilisation of myopia by accelerating reshaping technique (SMART) study. Third year interim report. Specialty Contact Lens Symposium Meeting, 2011. Las Vegas.
  62. Cho P, Cheung SW. Retardation of myopia in Orthokeratology (ROMIO) study: a 2-year randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53: 7077-85.
  63. Myopia Prevention and Control; Treatment: Bifocal Contact Lenses, in [http://www.myopiaprevention.org/bifocal\\_contacts.html](http://www.myopiaprevention.org/bifocal_contacts.html) (Consultato nel febbraio 2014)
  64. Walline J. et al.; Soft Bifocal Contact Lenses for Myopia Progression, in <http://www.clspectrum.com/articleviewer.aspx?articleID=102653> (Consultato nel febbraio 2014)
  65. Pete S. Kollbaum, Meredith E. Jansen, Jacqueline Tan, Dawn M. Meyer, and Martin E. Rickert. Vision Performance With a Contact Lens Designed to Slow Myopia Progression. *Optom Vis Sci* 2013; 90: 205-214.
  66. Pauline Kang, Yvonne Fan, Kelly Oh, Kevin Trac, Frank Zhang, and Helen A. Swarbrick. The Effect of Multifocal Soft Contact Lenses on Peripheral Refraction. *Optom Vis Sci* 2013; 90: 658-666.
  67. Jeffrey J. Walline, Katie L. Greiner, M. Elizabeth McVey, and Lisa A. Jones-Jordan. Multifocal Contact Lens Myopia Control. *Optom Vis Sci* 2013; 90: 1207-1214.
  68. David A. Berntsen and Carl E. Kramer. Peripheral Defocus with Spherical and Multifocal Soft Contact Lenses. *Optom Vis Sci* 2013; 90: 1215-1224.

