

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Fisica e Astronomia

Corso di Laurea in Ottica e Optometria

TESI DI LAUREA

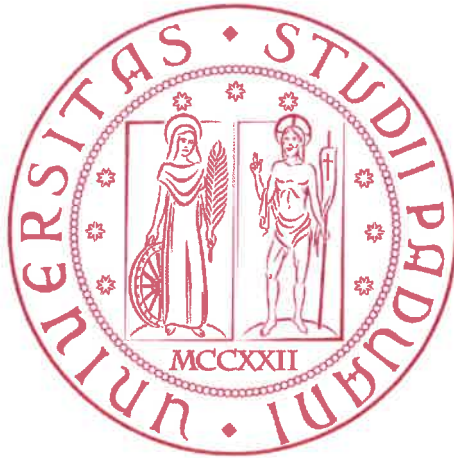
**FATTORI NON PATOLOGICI CHE ALTERANO IL
NORMALE AMMICCAMENTO**

Non-pathological factors altering normal blinking

Relatore: Prof. Pietro Gheller
Correlatore: Prof. Andrea Leonardi

Laureanda: Giulia Lazzari
Matricola: 1153993

Anno Accademico 2018/2019



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Fisica e Astronomia

Corso di Laurea in Ottica e Optometria

TESI DI LAUREA

**FATTORI NON PATOLOGICI CHE ALTERANO IL NORMALE
AMMICCAMENTO**

Non-pathological factors altering normal blinking

Relatore: Prof. Pietro Gheller
Correlatore: Prof. Andrea Leonardi

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'P. Gheller', is written over the text of the relator and correlator.

Laureanda: Giulia Lazzari
Matricola: 1153993

Anno Accademico 2018/2019

INDICE

INTRODUZIONE.....	1
1. ANATOMIA E FISIOLOGIA.....	3
1.1 <i>Il fenomeno dell'ammiccamento da un punto di vista fisiologico-anatomico</i>	3
1.2 <i>L'ammiccamento in relazione al film lacrimale</i>	7
2. ALTERAZIONE FUNZIONALE NON PATOLOGICA.....	15
2.1 <i>Le alterazioni funzionali da fattori endogeni</i>	15
2.2 <i>Le alterazioni funzionali da fattori esogeni</i>	23
2.3 <i>Le alterazioni funzionali da lenti a contatto</i>	31
3. CONSEGUENZE DELL'ALTERAZIONE FUNZIONALE DEL FILM LACRIMALE A LIVELLO DELL'OTTICA OCULARE.....	35
4. STRATEGIE PER RIPRISTINARE E PRESERVARE IL NORMALE AMICCAMENTO.....	43
CONCLUSIONE.....	47
BIBLIOGRAFIA.....	49

INTRODUZIONE

L'ammiccamento è un fenomeno fisiologico di estrema importanza per la superficie oculare.

Grazie alla sua fisiologia, l'ammiccamento protegge la superficie oculare da possibili stimoli esterni dannosi e permette la distribuzione omogenea del film lacrimale sull'intera superficie oculare, garantendone l'integrità e la corretta omeostasi.

Il movimento spontaneo, riflesso e involontario di rapida chiusura e apertura delle palpebre fa sì che ad ogni ammiccamento si completi un ciclo di produzione, distribuzione e drenaggio delle lacrime.

La produzione della struttura trilaminare del film lacrimale coinvolge diverse ghiandole accessorie sparse lungo il tarso palpebrale e nella congiuntiva.

I secreti prodotti dalle ghiandole vengono riversati nei fornici della congiuntiva grazie alla pressione meccanica esercitata dalle palpebre durante l'ammiccamento.

La distribuzione del film lacrimale è resa possibile dalla completa apposizione dei margini palpebrali, la quale comporta l'unione dei menischi superiore e inferiore in cui si trovano le lacrime che vengono successivamente distribuite sulla superficie oculare grazie al movimento di apertura delle palpebre, dopo l'ammiccamento.

Infine, il drenaggio delle lacrime avviene nella fase di chiusura dell'ammiccamento. La pressione creata dalla chiusura delle palpebre rende possibile il deflusso delle lacrime (e assieme a loro, dei rifiuti) accumulate nel canto interno attraverso il puntino lacrimale e successivamente tramite la via del deflusso lacrimale.

Una qualsiasi alterazione della normale funzionalità dell'ammiccamento determina la perdita dell'omeostasi del film lacrimale, minandone la sua omogeneità e stabilità.

L'ammiccamento è un fenomeno fisiologico che dipende da input di varia natura. È strettamente correlato alla sensibilità della superficie corneale, è influenzato da stati emotivi e cognitivi e, infine, il suo andamento in termini di frequenza e completezza varia in base ai compiti visivi.

Pertanto è importantissimo riconoscere quali sono i fattori non patologici che provocano un'alterazione del normale ammiccamento e capire quali sono le conseguenze dell'alterazione di ammiccamento e film lacrimale a livello dell'ottica oculare.

L'alterazione del film lacrimale conseguente alla modificazione del normale ammiccamento porta alla perdita dell'omogeneità e della regolarità ottica che lo contraddistinguono, con la formazione di aree di secchezza e di irregolarità che alterano la qualità ottica dell'immagine retinica.

Attestare la relazione tra l'alterazione del film lacrimale e la progressiva perdita della qualità ottica, ci consente di presupporre possibili strategie, mirate al mantenimento del normale ammiccamento in situazioni disparate e quindi, di conseguenza, anche di un film lacrimale funzionale.

1. ANATOMIA E FISIOLOGIA

1.1 Il fenomeno dell'ammiccamento da un punto di vista fisio-anatomico

L'ammiccamento è un movimento spontaneo, fisiologico e involontario di chiusura e apertura delle palpebre, vitale per il mantenimento delle prestazioni ottiche e della salute della superficie oculare.

L'azione dell'ammiccamento consente di eliminare i rifiuti metabolici, fornisce una protezione meccanica e riforma il film lacrimale.^{[21][19]}

L'ammiccamento è controllato dall'attività reciproca di due muscoli scheletrici: il muscolo elevatore della palpebra, innervato dal III nervo cranico (l'oculomotore), e il muscolo orbicolare, innervato dal VII nervo cranico (il facciale).

C'è anche il contributo di un muscolo liscio, il muscolo tarsale della palpebra superiore denominato anche muscolo del Müller. Questa muscolatura è innervata dal simpatico, attraverso il plesso cavernoso.

Il muscolo elevatore della palpebra origina posteriormente in prossimità dell'apice orbitario, insieme ai muscoli oculo-motori e si inserisce anteriormente sul tarso.

Il muscolo orbicolare è un muscolo obliquo striato costituito da varie fibre concentriche attorno alla fessura palpebrale. È suddiviso in tre porzioni: pretarsale (la porzione più vicina al bordo palpebrale), presettale e orbitale.^[14]

Il muscolo del Müller, costituito da fibre di tessuto muscolare liscio, si trova nel tarso palpebrale, più in profondità rispetto al muscolo elevatore della palpebra.

Per eseguire il caratteristico movimento di scorrimento sul bulbo oculare, fluido e rapido, l'azione dei due muscoli scheletrici antagonisti è strettamente coordinata.

Con gli occhi aperti, in posizione primaria di sguardo, il muscolo elevatore della palpebra superiore è tonicamente attiva mentre il muscolo orbicolare è silente.

All'inizio dell'ammiccamento vi è una concomitante inibizione della sostenuta attività dell'elevatore della palpebra e un'attivazione del muscolo orbicolare.^[52]

La cinematica dell'ammiccamento mostra una rapida discesa della palpebra superiore con un movimento leggermente rotatorio verso il naso, che raggiunge il massimo della sua velocità nel momento in cui attraversa l'asse visivo.

La palpebra superiore inizia quindi a decelerare, garantendo la congiunzione dei margini palpebrali (partendo dalla tempia, poi estendendosi verso il naso).

Dopo un brevissimo periodo in cui la palpebra superiore è ferma, nella fase di chiusura dell'ammiccamento, accelera rapidamente mentre si sposta verso l'alto.

Perciò, contrariamente alla fase di apertura, osserviamo un'inibizione del muscolo orbicolare e una rinnovata attivazione del muscolo elevatore della palpebra.

Questo movimento di apertura rallenta significativamente man mano che la palpebra superiore si muove verso l'alto.^[19]

È stato descritto che l'ammicciamento si può distinguere in riflesso, spontaneo oppure volontario.

L'ammicciamento riflesso, oltre che essere stimolato dalla secchezza oculare che accompagna la destabilizzazione e la rottura del film lacrimale, è evocato da stimoli esterni, come uno stimolo meccanico della cornea o delle strutture circostanti (riflesso corneale), una stimolazione luminosa intensa ed improvvisa (riflesso ottico) o una stimolazione uditiva (riflesso cocleare).^[23]

Nel riflesso di ammicciamento corneale la stimolazione meccanica può essere causata da un soffio d'aria o da un qualsiasi corpo estraneo che si trovi nella superficie anteriore oculare. Le fibre sensitive, percependo il corpo estraneo, inviano una risposta immediata diretta nell'occhio stimolato e una più tardiva che appare contestualmente anche nell'occhio controlaterale (grazie alla quale la stimolazione della cornea di un occhio evoca quasi contemporaneamente l'abbassamento delle palpebre di entrambi gli occhi).

Nel riflesso di ammicciamento corneale sono coinvolti il nervo naso-ciliare della branca oftalmica del V nervo cranico (nervo trigemino) che percepisce lo stimolo sensitivo corneale (fibre sensitive afferenti) e il nervo faciale (VII nervo cranico) che innerva il muscolo orbicolare delle palpebre (fibre motorie efferenti).

Il riflesso di ammicciamento generato da uno stimolo luminoso (riflesso ottico) è evocato da una luce forte ed improvvisa. Tale riflesso è più lento perché lo stimolo luminoso proveniente dalla retina è trasmesso al nervo ottico e comporta anche la stimolazione della corteccia cerebrale visiva del lobo occipitale; l'efferenza è sempre faciale e coinvolge il nervo faciale di entrambi i lati.

Infine, il riflesso di ammicciamento uditivo (riflesso cocleo-palpebrale) è evocato in risposta a suoni intensi (con intensità di circa 40-60 dB). Anche in questo caso il riflesso non è trigeminale bensì è mediato da afferenze del nervo acustico (VIII nervo cranico) della corteccia uditiva, l'efferenza è sempre faciale e di entrambi i lati.

Il corretto ammicciamento corneale, ottico e uditivo, si verifica in coincidenza di condizioni di integrità anatomica e funzionale delle strutture nervose descritte.

Diversamente, l'ammicciamento definito come spontaneo è collegato a processi cognitivi, sembra essere regolato da un "pacemaker" centrale che è altamente sensibile al carico di lavoro cognitivo svolto durante l'attività visiva. Questo tipo di ammicciamento coinvolge le porzioni pretarsale e presettale del muscolo orbicolare, che garantiscono un movimento molto rapido delle palpebre nell'importantissimo compito di riformare e ridistribuire il film lacrimale per il corretto mantenimento dell'integrità della superficie oculare.

Durante un ammicciamento spontaneo e completo i margini palpebrali si incontrano, risultando in una fusione dei menischi lacrimali e delle riserve lipidiche situati lungo i margini palpebrali. Questa apposizione consente che il

film lacrimale venga compresso nei menischi lacrimali e le lacrime, o i detriti in eccesso, siano diretti nasalmente verso il puntino lacrimale, dove avviene il drenaggio delle lacrime. ^[21]

All'apertura delle palpebre, il sacco lacrimale subisce una pressione negativa che quindi trascina le lacrime in eccesso dai menischi al sacco lacrimale in modo che vengano espulse con il ciclo successivo di ammiccamento.

Però non tutti gli ammiccamenti spontanei sono completi, ciò implica che non sempre il margine della palpebra superiore arriva a toccare il margine di quella inferiore.

Osservando il movimento delle palpebre con videocheratografi ad alta precisione, molti studi hanno confermato che la maggior parte degli ammiccamenti spontanei è incompleta, perciò la palpebra superiore scivola sul bulbo oculare solo fino a coprire interamente la pupilla, nella posizione di sguardo, per poi riportarsi alla condizione iniziale.

Nonostante questa condizione impedisca il normale deflusso del liquido lacrimale risulta ugualmente efficace per riformare un vero e proprio strato lipidico del film lacrimale e quindi mantenere protetta la superficie oculare. ^[32]

Infine, l'ammiccamento può essere anche forzato. In questa condizione l'attivazione muscolare è più vigorosa e coinvolge anche la porzione orbitale del muscolo orbicolare.

Durante l'ammiccamento forzato aumenta anche la traslazione orizzontale delle palpebre, soprattutto di quella inferiore, che nell'ammiccamento spontaneo è solo accennata.

A questo movimento forzato delle palpebre è anche associato un chiaro movimento rotatorio dell'occhio sottostante, verso l'alto e temporalmente, il cosiddetto fenomeno di Bell. ^[48]

1.2 *L'ammiccamento in relazione al film lacrimale*

A ciascuna contrazione dei muscoli e quindi a ciascun ammiccamento, sono legati alcuni processi secondari indispensabili per mantenere una buona qualità del visus.

L'unità funzionale lacrimale mantiene l'omeostasi della superficie oculare regolando il flusso lacrimale, preservando quindi il film lacrimale e la trasparenza corneale.

Quest'unità funzionale è costituita dalla cornea, dalla congiuntiva, dalle ghiandole lacrimali, di Meibomio e accessorie, e infine dal sistema di drenaggio lacrimale, tutte strutture connesse da una rete neuronale riflessa.^[11]

L'ammiccamento che è un fenomeno che coinvolge tutte queste strutture, svolge un ruolo fondamentale nella distribuzione e nel deflusso delle lacrime e aiuta a mantenere l'equilibrio del volume lacrimale sulla superficie oculare e nel sacco congiuntivale.

Svolge anche un ruolo essenziale nel rinnovo periodico del film lacrimale pre-oculare, che è un gradiente di sostanze proteiche e glicolipidiche, il quale ricopre il bulbo oculare nella sua porzione esterna.

Qualsiasi alterazione del pattern di ammiccamento può influenzare la distribuzione e il drenaggio delle lacrime, portando a cambiamenti nel volume lacrimale e in altri parametri del sistema lacrimale.

Ad ogni ammiccamento inizia un ciclo di secrezione, diffusione, evaporazione e drenaggio lacrimale. Il sistema lacrimale è altamente dinamico, e mantiene l'equilibrio tra secrezione lacrimale e deflusso lacrimale, in modo che la superficie oculare sia sempre protetta mentre l'occhio è aperto.^[39]

Le ghiandole deputate alla produzione del film lacrimale (ghiandola lacrimale, di Meibomio e accessorie, di Manz, Krause, Wolfring, le cripte di Henle, le ghiandole caliciformi congiuntivali e infine le ghiandole di Zeiss e Moll) sono ghiandole esocrine, localizzate rispettivamente nell'angolo supero-esterno del tetto dell'orbita, lungo il tarso e la congiuntiva palpebrale. (*Fig. 1.*)

Esse riversano il loro secreto, tramite numerosi orifizi, nei fornicati congiuntivali e nel margine palpebrale (nel cosiddetto reservoir), in modo che durante l'ammiccamento i vari componenti possano mescolarsi per assemblare correttamente il film lacrimale preoculare, che viene poi distribuito ricoprendo l'intera superficie.

Il film lacrimale preoculare si comporta come una singola unità funzionale e dinamica, con diversi scompartimenti.

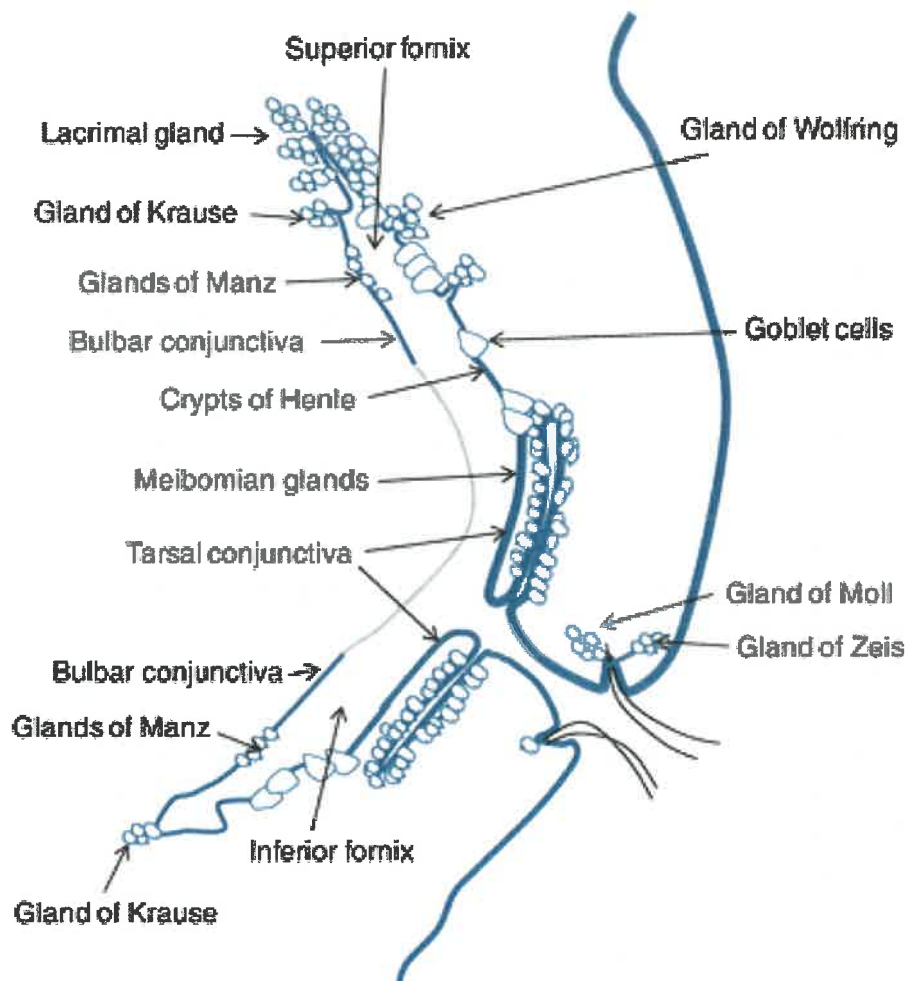


Fig.1.: ghiandole accessorie per la produzione del film lacrimale.

Estratta da: Pine K.R., Sloan B.H., Jacobs R.J. (2015) *Anatomy and Physiology*. In: *Clinical Ocular Prosthetics*. Springer, Cham.

Grazie al movimento di discesa e poi di risalita della palpebra superiore, il film lacrimale è di volta in volta ridistribuito sull'intera superficie oculare in modo omogeneo.

Dopo aver svolto il suo compito protettivo e umettante, sempre grazie all'azione delle palpebre, lo stesso si accumula nel menisco lacrimale inferiore (che risulta decisamente più capiente di quello superiore) e da qui è poi risucchiato, tramite il sistema di drenaggio naso-lacrimale, grazie alla pressione esercitata dalle palpebre durante l'ammicciamento.

Una parte del film lacrimale si perde a causa dell'evaporazione. Infatti, essendo esposto sull'intera superficie oculare con uno spessore molto ridotto, il film lacrimale subisce l'azione delle condizioni fisiche e microclimatiche dell'ambiente esterno, perciò è soggetto oltre che all'evaporazione, anche alla forza di gravità e risulta essere molto sensibile al livello di umidità.

Nonostante il continuo rinnovo, viene sempre mantenuto un equilibrio dinamico con cambiamenti minimi nel volume lacrimale della superficie oculare.

Il film lacrimale preoculare è tradizionalmente descritto come una struttura trilaminare, costituita prevalentemente da una fase acquosa contenente elettroliti e altre sostanze disciolte, sovrapposta ad un sottile strato mucoso e ricoperta da uno strato lipidico superficiale. ^[86] ^[37] (Fig.2.)

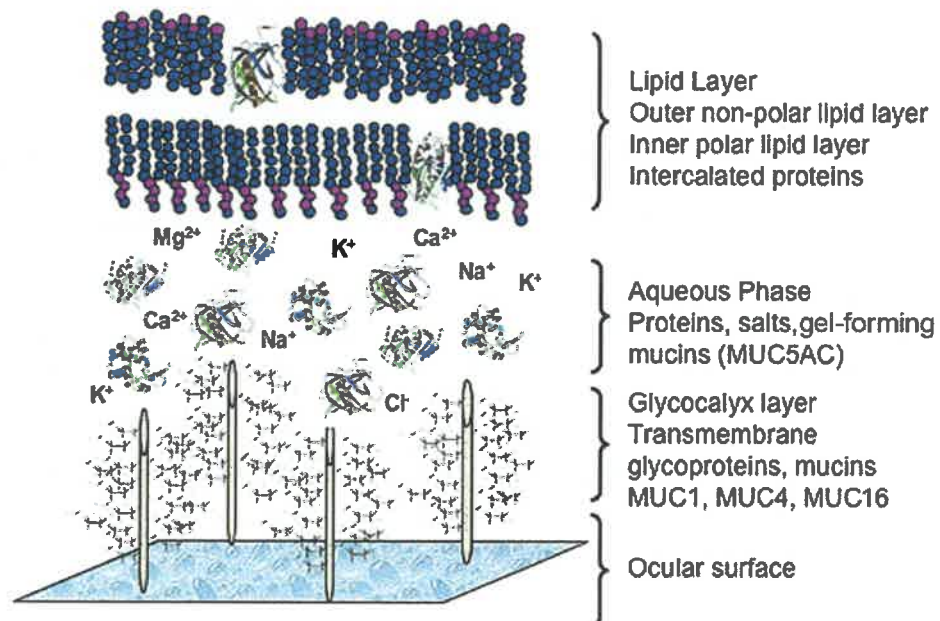


Fig.2.: La struttura del film lacrimale con le mucine, il glicocalice, mucine e proteine solubili nello strato muco-acquoso e lo strato lipidico superficiale.

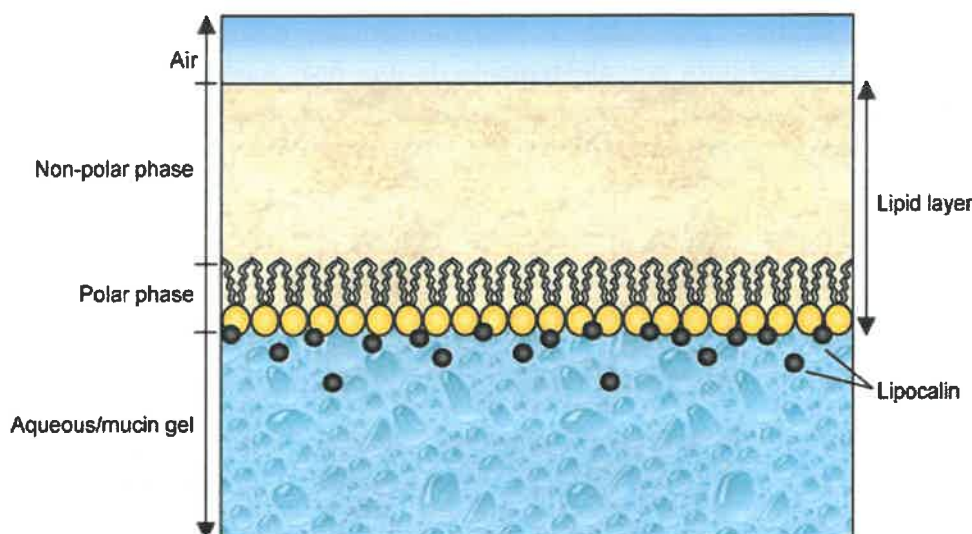
Estratta da: Green et al. (2011) *The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Tear Film Lipids and Lipid-Protein Interactions in Health and Disease. Investigative ophthalmology & visual science.* 52. 1979-93. 10.1167/iops.10-6997d.

Nel corso degli anni sono stati condotti numerosi studi che consentissero di stimare l'effettivo spessore del film lacrimale.

Studi più recenti, tra cui l'esame degli spettri di riflettanza e la tomografia a coerenza ottica, indicano che il film lacrimale umano ha uno spessore di circa $3\mu m$. ^[84]

Dall'esterno, la prima componente del film lacrimale è lo strato lipidico, che secondo l'attuale modello fisio-chimico è composto da due fasi. ^[36] (Fig.3.)

Uno strato esterno relativamente spesso, contenente lipidi non polari come esteri di cera, esteri di steroli, idrocarburi e trigliceridi; e un sottile strato polare interno, costituito prevalentemente da fosfolipidi.



*Fig.3. La struttura bifasica dello strato lipidico del film lacrimale.
Estratta da: M.E. Johnson, P.J. Murphy. Changes in the tear film and ocular surface
from dry eye syndrome / Progress in Retinal and Eye Research 23 (2004) 449-474.*

Le ghiandole di Meibomio sono responsabili della secrezione della maggior parte dei lipidi lacrimali anche se quantità aggiuntive sono prodotte dalle ghiandole di Moll, dalle ghiandole lacrimali e di Zeiss.

I lipidi contenuti all'interno dei loro dotti contrattili, provenienti dalle ghiandole olocrine di Meibomio, vengono rilasciati solo in seguito alla pressione esercitata dalle palpebre durante l'ammiccamento.

Nella fase di chiusura dell'ammiccamento, lo strato lipidico viene compresso completamente e poi ricostituito nella fase di apertura.

La funzione di barriera all'evaporazione fornita dallo strato lipidico è determinata essenzialmente dallo spesso strato lipidico non polare, ma l'integrità funzionale di questo strato dipende dalla stabilità dello strato sottostante di lipidi polari che agiscono come un tensioattivo per consentire l'interfacciarsi con la fase acquosa.^[49] La fase polare dello strato lipidico deve le sue proprietà tensioattive ai fosfolipidi anfipatici da cui è costituita, che facilitano la miscelazione sia con lo strato acquoso che con i lipidi non polari.

È stato dimostrato che, come con altri strati lipidici nel corpo, la stabilità della fase polare dello strato lipidico nelle lacrime si verifica grazie ad una struttura altamente regolare che si forma spontaneamente a causa di forze intermolecolari.^{[49] [83] [29]}

Si pensa inoltre che alcune proteine e glicoproteine siano intercalate nello strato lipidico e ne migliorino la sua stabilità.^[12]

Tra queste c'è la lipocalina, una proteina lacrimale che, formando legami complessi con lipidi polari, diminuisce la tensione superficiale della componente acquosa.^[75]

Lo strato lipidico superficiale del film lacrimale, formando una barriera idrofoba, mantiene l'idratazione della superficie oculare, regolando e riducendo il tasso di evaporazione dello strato acquoso sottostante, quando l'occhio è aperto.

Inoltre previene l'epifora (fuoriuscita di lacrime dal sacco congiuntivale e spargimento delle stesse sulla pelle).^[47]

Lo strato acquoso costituisce la maggior parte del film lacrimale, ma non è formato solo da acqua che lubrifica la superficie lacrimale, bensì contiene numerosi elettroliti, proteine, peptidi fattori di crescita, vitamine, antimicrobici, citochine, immunoglobuline, e ormoni.

Questi costituenti servono a nutrire e proteggere la superficie oculare e passare i messaggi biochimici tra le strutture a contatto con lo strato acquoso. La composizione del film lacrimale è altamente dinamica, il suo specifico contenuto varia in risposta all'ambiente e alle condizioni dell'organismo.

Gli elettroliti presenti nel film lacrimale includono sodio, potassio, magnesio, calcio, cloruro, bicarbonato, e ioni fosfato. Questi sono in gran parte responsabili per l'osmolarità delle lacrime, mantengono il pH a un livello relativamente costante e svolgono un ruolo importante nel mantenimento dell'integrità epiteliale.^[47]

La sensibilità delle moderne tecniche di proteomica ha consentito di identificare oltre 1500 proteine^[89] che provengono principalmente dalle cellule acinose delle ghiandole lacrimali.^[26]

Come per le altre componenti anche la composizione proteica del film lacrimale non è costante, varia con il flusso lacrimale, con la stimolazione congiuntivale, con la chiusura degli occhi, con l'età e con le malattie della superficie oculare, compresa la sindrome di occhio secco (DES).

Nella condizione di occhio aperto, le proteine primarie della lacrima i film sono lisozima, lattoferrina e la lipocalina.

I fattori di crescita e la vitamina A sono essenziali per la salute dell'epitelio della superficie oculare. Agiscono tramite meccanismi autocrini e paracrini e regolano la proliferazione epiteliale, la motilità e la differenziazione cellulare. Sono inoltre coinvolte nella guarigione delle ferite corneali e nella risposta immunitaria.

Infine, l'immunoglobulina A è secreta in base alla stimolazione endocrina locale, è prodotta dal tessuto linfoide mucoso-associato (MALT) dell'occhio che, oltre alle ghiandole lacrimali, coinvolge la congiuntiva e si estende nel sistema di drenaggio lacrimale. Le immunoglobuline A contribuiscono alla risposta immunitaria oculare (specifico e aspecifico).^[47]

Lo strato acquoso riveste un ruolo importantissimo poiché riduce gli attriti dei movimenti oculari e palpebrali, deterge le cellule epiteliali desquamate, tampona le scorie metaboliche e asporta le impurità dell'aria, grazie alla sua attività antimicrobica e immunitaria.

Lo strato mucoso è la componente più profonda, ricopre le cellule epiteliali congiuntivali e corneali ed è strettamente collegata ai microvilli di queste superfici.

Secondo alcuni studiosi all'interno dello strato mucinico del film lacrimale è possibile distinguere due fasi: una fase profonda di alta viscosità contenente la maggior parte delle macromolecole associate all'epitelio e una fase superficiale contenente mucine in soluzione acquosa, associate allo strato lipidico.

Recentemente è stato invece sostenuto che non vi sia alcuna segregazione distinta tra le mucine all'interno della sotto fase acquosa. ^{[76] [27]}

Lo strato mucoso è composto principalmente da mucine e sali inorganici sospesi in acqua. Le mucine sono una famiglia di glicoproteine e nel film lacrimale sono classificate come mucine transmembrane o mucine secretorie.

Le mucine transmembrana (MUC1, MUC4, MUC13, MUC15, MUC16 e MUC17) contengono domini idrofobi nella regione carbossilica terminale, che consentono di far ancorare le mucine alla superficie apicale delle cellule epiteliali congiuntivali e corneali, facilitando la formazione del glicocalice sulla superficie oculare.

Le mucine secretorie (MUC5AC, MUC2 e MUC7), prodotte dalle cellule caliciformi congiuntivale, formano un gel mucinico costituito da una rete di polimeri lineari altamente intrecciati che si legano a loro volta al glicocalice.

Il glicocalice agisce da barriera contro i patogeni e la sua bagnabilità stabilizza il film lacrimale sovrastante. Con l'aiuto delle mucine in soluzione acquosa, colma le zone non bagnabili che si creano a causa della desquamazione o della degenerazione della superficie epiteliale. ^[47]

Le mucine che costituiscono il gel mucinico sono responsabili delle proprietà viscoelastiche non-newtoniane dello strato mucinico che aiutano a evitare microtraumi alla superficie oculare dovuti alle forze di taglio trasmessa durante l'ammiccamento. ^[17]

La funzione del muco, legandosi tramite il glicocalice ai microvilli delle cellule epiteliali della cornea, è quella di rendere idrofila la superficie stessa della cornea, altrimenti idrofoba, e in particolare mantenere la bagnabilità del superficie oculare in cui il glicocalice è difettoso. ^[37] Inoltre, funge da barriera contro i potenziali agenti patogeni presenti a livello lacrimale, intrappola le cellule epiteliali danneggiate, le cellule infiammatorie e i detriti formando un filo mucoso all'interno del sacco congiuntivale inferiore, che viene poi eliminato tramite il sistema di drenaggio lacrimale o che si accumula esternamente al canto interno.

Il film lacrimale è fondamentale per il sistema visivo poiché svolge diverse funzioni: ha una funzione trofica per le strutture sottostanti (soprattutto la cornea); ha una funzione protettiva e pulente, poiché forma uno strato di protezione sopra alle strutture ottiche e poiché ad ogni ammiccamento le sue componenti vengono smaltite e diluite.

Inoltre, ha una funzione lubrificante, perciò consente il corretto movimento di scorrimento delle palpebre evitando che si generi attrito.

Infine, un'ulteriore conseguenza dell'ammiccamento è la ricomposizione del fotopigmento a livello dell'epitelio pigmentato retinico. Infatti, passando costantemente da una condizione di luce (con gli occhi aperti) ad una condizione di buio (ogni volta che avviene un ammiccamento completo), i fotorecettori retinici subiscono una diversa stimolazione che consente loro di ricomporre la rodopsina e, di conseguenza, di ottenere una maggiore e migliore risposta agli stimoli luminosi.^[87]

Date tutte le funzioni che gli vengono attribuite, è necessario che il film lacrimale sia sempre integro e funzionale.

L'alterazione anatomica o funzionale dei vari strati del film lacrimale compromette la protezione della superficie oculare e soprattutto la qualità della visione.

2. ALTERAZIONE FUNZIONALE NON PATOLOGICA

2.1 *Alterazioni funzionali dell'ammiccamento da fattori endogeni*

Un film lacrimale pre-corneale stabile rappresenta uno dei tratti distintivi della salute oculare, soprattutto perché costituisce la prima superficie di refrazione della luce che entra nel sistema visivo e, inoltre, perché crea un ambiente protetto e lubrificato per i tessuti delle superfici palpebrali e bulbari.

A differenza di altre specie, il cui film lacrimale può rimanere stabile per diversi minuti, il film lacrimale nell'uomo tende a collassare o a rompersi (break up) tendenzialmente in meno di mezzo minuto, a meno che non sia ristabilito grazie all'ammiccamento. ^[44]

In ogni individuo si manifesta questo comportamento ma si è potuto notare che se l'ammiccamento è in qualche modo impedito, ostacolato o ne è diminuita la frequenza, il film lacrimale, soggetto alla tensione superficiale, all'evaporazione e alla forza gravitazionale, non resta integro ed è possibile osservare la rapida comparsa di zone di secchezza localizzate che evidenziano l'instabilità del film lacrimale.

Per questo motivo, a fini diagnostici, vengono effettuati controlli che testano la stabilità del film lacrimale anche per escludere la presenza di malattie del segmento oculare.

I test diagnostici più comunemente utilizzati sono il BUT (*break up time*) o NIBUT (*non-invasive break up time*), che evidenziano quanto tempo occorre prima della rottura del film lacrimale in una condizione in cui l'occhio è mantenuto volontariamente aperto per più tempo possibile. ^{[11][45]}

Per eseguire il BUT si instilla della fluoresceina sodica nell'occhio del soggetto, e si osserva la superficie oculare utilizzando la lampada a fessura con gli appositi filtri. Con questa metodica si definisce la stabilità del film lacrimale osservando quanto tempo trascorre dall'ammiccamento fino alla comparsa di aree localizzate nere, che rappresentano la rottura del film lacrimale. Il valore di norma di questo test è di circa 10 secondi. Tuttavia questo test non possiede un'elevata specificità e sensibilità diagnostica (relativamente 76% e 82%) perciò non è possibile fare distinzioni precise tra soggetti con un film lacrimale stabile e soggetti la cui superficie risulta instabile. Ciò è dovuto anche all'esecuzione del test che, utilizzando la fluoresceina, ed essendo quindi invasivo, potrebbe alterare il normale film lacrimale e comprometterne la stabilità.

Proprio per questo motivo vengono ricercate tecniche sempre meno invasive, tra cui il NIBUT, che consente di osservare la rottura del film lacrimale osservandone

la conformazione con il tearscope. I valori di normalità di questo test, risultano essere più alti, tra 20 e 30 secondi. Inoltre assume valori di specificità e sensibilità diagnostica più alti (rispettivamente 94% e 84%).^[51]

Per asserire la stabilità e la qualità del film lacrimale vengono valutati anche altri aspetti, tra cui il pattern dello strato lipidico, l'altezza dei menischi lacrimali, la soglia della sensibilità corneale e la temperatura della superficie oculare.

La valutazione dei parametri relativi all'ammiccamento (ampiezza, frequenza, intervallo di ammiccamenti) si ricava solitamente elaborando video ad alta risoluzione con appositi software.

L'insieme dei valori che ottenuti con i vari test, ci consente di indicare la possibile presenza di un'alterazione della superficie oculare.

Inoltre, il rapporto tra il tempo di rottura del film lacrimale (TBUT) e l'intervallo di inter-ammiccamento (IBI) definisce l'indice di protezione oculare (OPI). La superficie oculare è considerata protetta quando il TBUT corrisponde o supera l'IBI

($OPI \geq 1$).^[18]

Secondo la fisiologia del sistema oculare le condizioni di instabilità sono impedito grazie al continuo rinnovarsi del film lacrimale protettivo. Numerosi studi hanno tentato di inquadrare quali siano i meccanismi che rilevano una condizione di instabilità e che quindi, grazie a complessi impulsi neuronali, permettono un rapido ammiccamento per ristabilire un film lacrimale integro ed efficiente.

L'ammiccamento è attivato da un ramo motorio del nervo facciale (VII nervo cranico), mediato da riflessi neuronali locali, guidati da nervi sensoriali che innervano la superficie oculare e il percorso visivo, e modificato dai centri sovra nucleari.^[66]

È un fenomeno complesso, profondamente influenzato da diversi fattori, endogeni ed esogeni e regolato da centri nervosi subcorticali. L'ammiccamento è studiato nel contesto di stati cognitivi, emotivi e psicologici, come indicatore di affaticamento e di sonnolenza, in particolar modo nell'industria automobilistica e dei trasporti, nei compiti visivi e, infine, in relazione alla stabilità del film lacrimale e alla salute della superficie oculare.

L'ammiccamento è importante per la salute della superficie oculare e per il funzionamento e la qualità di vita di un individuo. Disturbi o alterazioni dell'ammiccamento, anche non patologici, provocano la perdita della stabilità del film lacrimale, quindi della chiarezza ottica e della funzionalità visiva complessiva.

Determinare e controllare i fattori che influiscono sull'ammiccamento è fondamentale per comprendere la stretta relazione tra la salute del film lacrimale e l'ammiccamento stesso.

Uno dei primi tentativi di conoscere i fattori che influenzano l'ammiccamento fu pubblicato nel 1928 da Ponder e Kennedy. ^[69] A partire da allora gli studiosi hanno esplorato gli aspetti dell'ammiccamento in svariate condizioni, riconoscendo delle caratteristiche comuni nell'ammiccamento spontaneo e individuando quali fossero i fattori maggiormente coinvolti nello stimolo di ammiccamento.

Diversi studi hanno indicato che una delle componenti base dell'ammiccamento è determinata dal riflesso corneale locale, che dipende dalla sensibilità della cornea. ^[65]

Possiamo indicare la sensibilità corneale come uno dei più importanti fattori che innescano l'ammiccamento involontario anche per il fatto che la frequenza di ammiccamenti involontari si riduce quando la sensibilità corneale è inibita da anestetici. Perciò anche una ridotta sensibilità corneale, causata da vari fattori, provoca una riduzione della frequenza di ammiccamento ^[24].

I nervi sensoriali corneali che fanno parte del percorso afferente del riflesso di ammiccamento involontario, comprendono due subunità di fibre, le fibre amieliniche (C) e le fibre mieliniche (A δ).

Le fibre C sono più superficiali e rispondono a stimoli termici e chimici, mentre le fibre A δ si trovano più in profondità (al di sotto della superficie corneale, a livello dello strato delle cellule basali) e sono stimulate da forze meccaniche. Una caratteristica che accomuna questi due tipi di fibre è il fatto di essere anche polimodali e quindi rispondere anche agli stimoli nocicettivi che interessano la superficie corneale. ^[65]

Le unità di fibre termo sensitive C captano le alterazioni micro-ambientali della superficie corneale e regolano la frequenza di impulsi nervosi ai centri di controllo dell'ammiccamento, riducendoli quando la superficie corneale si riscalda e aumentandoli con il suo raffreddamento. ^[60]

È possibile che le fibre attivino l'ammiccamento segnalando un raffreddamento dovuto alla progressiva evaporazione o alla secchezza della superficie corneale.

Il raffreddamento della cornea è stato studiato grazie a dei dispositivi di termografia ad alta risoluzione, da Asako Mori e colleghi nel 1997. ^[60]

Le riprese ottenute con questo studio hanno dimostrato che durante un ammiccamento spontaneo normale la temperatura della superficie oculare presenta dei valori più elevati subito dopo l'ammiccamento. Infatti, come riportato nel grafico (*Fig.4.*) grazie allo scorrimento delle palpebre sul bulbo oculare e alla ricostituzione di un nuovo film lacrimale integro, la temperatura risulta più alta. A partire da questo momento, finché i soggetti mantengono aperti i loro occhi, si assiste a un progressivo calo della temperatura dovuto all'assottigliamento dello strato lipidico del film lacrimale e alla conseguente evaporazione dello strato acquoso, che determina infine la secchezza della superficie oculare e che innesci un nuovo stimolo di ammiccamento, per ristabilire il film lacrimale. (*Fig.5.*)

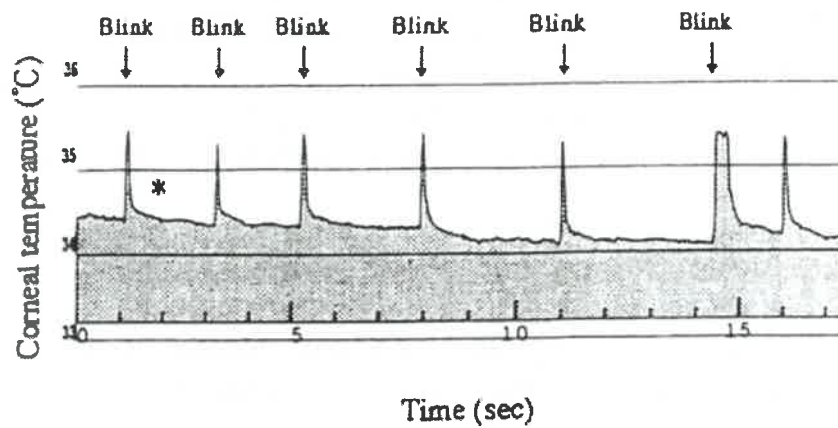


Fig.4.: variazione della temperatura corneale in base all'ammiccamento.
 Estratta da: Mori A, Oguchi Y, Okusawa Y, Ono M, Fujishima H, Tsubota K. Use of high-speed, high-resolution thermography to evaluate the tear film layer. *Am J Ophthalmol.* 1997;124: 729-735.

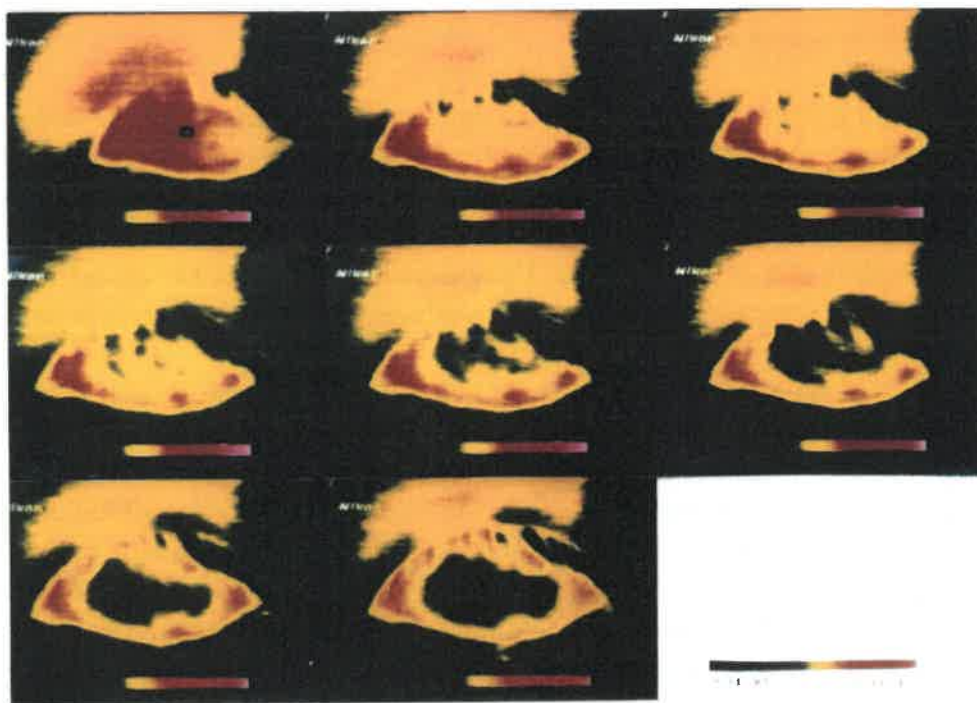


Fig.5.: Termogramma corneale tipico di un soggetto normale dopo un ammiccamento, partendo da sinistra in alto a destra in basso. I colori caldi indicano una temperatura più elevata, quelli freddi una temperatura più ridotta. La temperatura corneale è diminuita con il passare del tempo dopo l'apertura degli occhi.

Estratta da: Mori A, Oguchi Y, Okusawa Y, Ono M, Fujishima H, Tsubota K. Use of high-speed, high-resolution thermography to evaluate the tear film layer. Am J Ophthalmol. 1997;124: 729-735.

L'ammiccamento è quindi provocato dalla riduzione della temperatura della superficie corneale, in gran parte dovuta all'evaporazione del film lacrimale.

Degli studi sull'evaporazione del film lacrimale si sono concentrati sullo spessore e sulla composizione dello strato lipidico del film lacrimale, indicato come lo strato che, grazie alle sue proprietà descritte in precedenza, previene e riduce l'eccessiva evaporazione delle lacrime.

Altri studi sul tema dell'evaporazione del film lacrimale hanno dimostrato come varia l'entità di evaporazione nelle varie posizioni di sguardo, misurando un'evaporazione 3,4 e 2,5 volte più alta quando i soggetti guardavano rispettivamente verso l'alto e diritto, rispetto a quando guardavano in basso. Questo studio è rilevante poiché dimostra che nel misurare l'ammiccamento e le caratteristiche della sua cinematica, un importante parametro da valutare è la posizione di sguardo associata ai compiti visivi che il soggetto svolge.^[80]

L'evaporazione risulta ulteriormente debilitante poiché rende la superficie oculare iperosmotica. Liu e soci^[46] affermano che l'iperosmolarità lacrimale è relazionata all'instabilità del film lacrimale pertanto provoca discomfort oculare, in particolare una sensazione di bruciore e pizzicore. Secondo quanto riferito dai ricercatori, quando il film lacrimale è ipertonico, alcuni elettroliti hanno un effetto diretto nell'alterare la corretta funzionalità dell'epitelio corneale. Uno di questi effetti è l'alterazione dell'espressione delle mucine associate alla membrana congiuntivale.

Un'altra condizione che influenza l'osmolarità e provoca la perdita dell'equilibrio omeostatico delle lacrime è la ridotta produzione lacrimale.

Un altro fattore endogeno che incide sulla funzionalità dell'ammiccamento determinandone l'efficienza è l'età. Viene preso in considerazione come un fattore di alterazione poiché con l'età avvengono alcuni cambiamenti fisiologici nel sistema di ammiccamento.

I cambiamenti più rilevanti sono la riduzione dell'ampiezza di ammiccamento e la riduzione della velocità di chiusura delle palpebre.^[78] Questi adattamenti sono il risultato del restringimento della fessura palpebrale (*Fig. 6.*) e della ridotta tonicità della muscolatura che controlla l'ammiccamento.

Un'ulteriore alterazione che insorge con l'invecchiamento è la maggiore sensibilità della superficie oculare che sollecita l'ammiccamento con più frequenza.

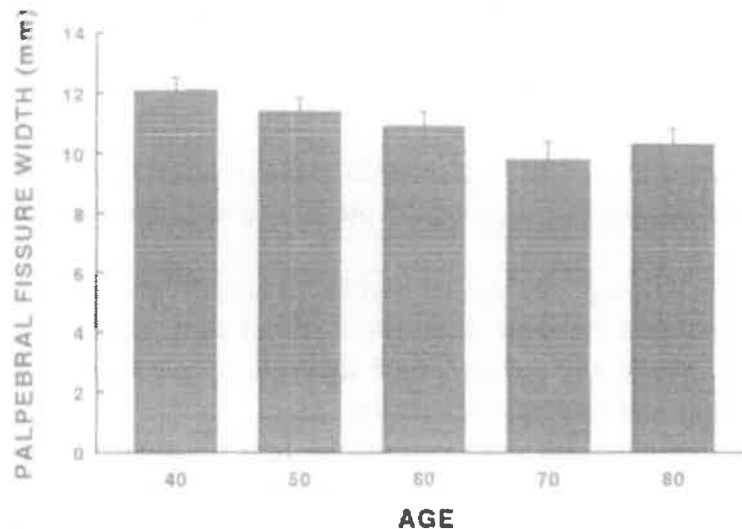


Fig.6.: istogramma che rappresenta l'ampiezza della fessura palpebrale per ogni gruppo d'età.

Estratta da: Sun WS, Baker RS, Chuke JC, Rouholiman BR, Hasan SA, Gaza W, Stava MW, Porter JD. Age-related changes in human blinks. *Passive* 38(1):92–99 and active changes in eyelid kinematics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;.

Diversi studi ^[28]^[78] hanno confermato quest'osservazione, dimostrando che in una popolazione anziana rispetto ad un gruppo più giovane, in assenza di patologie oculari o sistemiche, si assiste ad un generale aumento del numero di ammiccamenti compiuti in un minuto.

I dati ottenuti dallo studio di Sun e colleghi ^[78] dimostrano un modesto aumento del numero di ammiccamenti con l'età, passando da $23.5 \pm 3.8/\text{min.}$ nel gruppo con età compresa tra 40 e 49 anni, a $31.5 \pm 5.7/\text{min.}$ nel gruppo di persone osservate con un'età compresa tra 80 e 89 anni.

L'aumento della frequenza di ammiccamenti potrebbe facilitare l'instaurarsi di situazioni patologiche in età avanzata, come ad esempio il blefarospasmo. ^[31] Tuttavia, oltre a essere determinata dalle condizioni fisiologiche indette dall'invecchiamento, la riduzione della velocità di chiusura delle palpebre e quindi l'aumento della durata complessiva dell'ammiccamento, sembra essere un meccanismo attivo che compensa l'aumento di eccitabilità sensoriale.

Si può quindi affermare che ci sono sia cambiamenti passivi, legati all'età e dovuti alla fisiologica perdita di elasticità e tonicità dei muscoli coinvolti, ma ci sono anche cambiamenti attivi che rivelano la plasticità dell'ammiccamento nell'interazione con i processi di invecchiamento. ^[22]

Le alterazioni funzionali dovute all'età riguardano tutta l'unità funzionale oculare, perciò interessano ampiamente anche il film lacrimale. Molti connotati del film lacrimale sembrano infatti peggiorare con l'età.

Assistiamo ad una progressiva destabilizzazione del film lacrimale dovuta a significative modificazioni dello strato lipidico dello stesso, che compromettono la sua funzionalità nel prevenire l'evaporazione lacrimale.

Gli studiosi giustificano in questo modo l'incremento di evaporazione e di secchezza oculare conseguenti all'invecchiamento.

Secondo lo studio svolto da Cécile Maïssa e Michel Guillon ^[28], questi cambiamenti legati all'invecchiamento sono più marcati nelle donne rispetto agli uomini.

Osservando dei campioni di popolazione suddivisi per età, risulta che lo strato lipidico sia qualitativamente più carente per le donne a partire dai 45 anni, confrontate con uomini della stessa età o con donne più giovani.

La motivazione di questa differenza di genere dipende da fattori ormonali. ^[77] La maggior parte degli studi epidemiologici sostengono che i sintomi di occhio secco siano più prevalenti nelle donne, particolarmente in seguito alla menopausa.

Androgeni, estrogeni, progesterone e ormoni prodotti dall'asse ipotalamico-pituitario, giocano un ruolo chiave nei confronti della ghiandola lacrimale e delle ghiandole di Meibomio e di conseguenza sono profondamente coinvolti nella fisiologia della superficie oculare.

Con l'invecchiamento, la produzione di questi ormoni nelle donne si restringe unicamente alla corteccia surrenale, determinando un apporto ridotto di ormoni che si traduce quindi in uno squilibrio ormonale causando l'impoverimento della qualità del film lacrimale.

Questi cambiamenti, essendo legati all'età, possono dirsi fisiologici e inevitabili. Ci sono però anche delle condizioni in cui il pattern di ammiccamento risulta temporaneamente alterato come avviene ad esempio, con la stanchezza, con il sonno, con l'ansia e con la depressione. ^{[20][43]}

Come sottolineato più volte, l'ammiccamento riceve numerosissimi input sensoriali dai centri di controllo cognitivi del sistema nervoso. Sonno, stanchezza e ansia, regolati dalla dopamina, alterano profondamente l'ammiccamento.

La frequenza di ammiccamento spontaneo (BR) è considerato un indicatore dell'attività della dopamina nel sistema nervoso centrale. ^[7] Diversi studi hanno osservato una diretta relazione tra l'aumento dell'attività dopaminergica a livello del sistema nervoso centrale e stati stanchezza sonnolenza e ansia, in cui la frequenza di ammiccamento è accentuata. ^[6]

Karson ha evidenziato questa relazione studiando gli effetti della deprivazione del sonno sull'encefalogramma delle onde alfa e sulla frequenza di ammiccamento. Nell'elettroencefalogramma le onde alfa risultano perturbate in tutte le situazioni in cui c'è una scarsa attività dopaminergica. ^[41]

Dopo una notte di deprivazione dal sonno, l'ammicciamento è aumentato in modo significativo, passando da una media di 14 ± 8 ammiccamenti al minuto registrata in condizioni normali, a 30-20 ammiccamenti al minuto nello stato di deprivazione dal. Inoltre, l'elettroencefalogramma dimostra una riduzione della potenza totale $5,9 \pm 3,8 \mu V^2 \times \text{sec} \times 10^{-3}$ contro $9,8 \pm 3,1 \mu V^2 \times \text{sec} \times 10^{-3}$ misurati il giorno precedente senza che i soggetti fossero deprivati dal sonno.

Il potere relativo delle onde alfa dell'elettroencefalogramma ha mostrato una diminuzione significativa ($57,0 \pm 16,3\%$ contro $74,7 \pm 15,5\%$).

I risultati dello studio hanno confermato la relazione inversamente proporzionale tra l'aumento del numero di ammiccamenti e la riduzione delle onde alfa dell'attività cerebrale. Ciò dimostra anche che la frequenza di ammicciamento è selettivamente potenziata dagli agonisti dei recettori della dopamina D1 e D2 ed è bloccata dai rispettivi antagonisti. ^[43]

Come confermato ulteriormente nell'articolo di Rodriguez e colleghi ^[73], la fatica modifica non solo la frequenza ma anche l'ampiezza e la durata degli ammiccamenti. In situazioni di stanchezza si assiste ad una chiusura più prolungata delle palpebre durante l'ammicciamento, condizione a cui ci si riferisce con il termine "micro-sonno" (*microsleep*).

Schleicher, assieme ad altri esperti, ha osservato che gli ammiccamenti che seguono i "microsleep" hanno una durata inferiore. Ha potuto quindi constatare che questa alterazione nella durata dell'ammicciamento ha dei benefici in termini di tollerabilità alla stanchezza. ^[74]

Con l'aumentare della stanchezza e in condizioni di deprivazione del sonno, si assiste ad aumento di dopamina nel sistema nervoso.

Questa relazione diretta sembra essere messa in atto per mantenere uno stato vigile, anche se in situazioni di fatica e sonnolenza.

Un altro effetto dell'alterazione funzionale dell'ammicciamento che si verifica con la stanchezza è quello di effettuare un maggior numero di ammiccamenti che possono essere definiti volontari, poiché prevedono una chiusura delle palpebre più vigorosa oltre che più prolungata.

L'effetto benefico di questa chiusura forzata è la completa espressione delle funzionalità omeostatiche dell'ammicciamento nel riformare e ridistribuire il film lacrimale. ^[9]

2.2 Alterazioni funzionali dell'ammiccamento da fattori esogeni

Normalmente la dinamica lacrimale è attentamente regolata in modo tale che si possa sempre mantenere un film lacrimale pre-corneale liscio e otticamente efficiente.

Tuttavia, in alcune condizioni vengono inibiti questi meccanismi omeostatici che regolano l'ammiccamento e la formazione del film lacrimale, precludendo inevitabilmente la stabilità del film lacrimale e la qualità ottica.^[72]

Oltre ad essere regolato da molti fattori endogeni, dall'esposizione della superficie oculare e dalle condizioni ambientali, l'ammiccamento è anche finemente regolato da fattori esogeni, da stati cognitivi, dall'attenzione e dalle attività che si svolgono.

La funzionalità della visione è direttamente relazionata alla frequenza e all'intervallo di ammiccamento (durante il quale avviene l'evaporazione) che sono modificati nella vita quotidiana da numerosissimi fattori.

Questi fattori destabilizzano in particolar modo la funzionalità visiva quando la frequenza di ammiccamento si riduce, come avviene svolgendo compiti visivi e cognitivi che richiedono un certo livello di concentrazione e di fissazione dello sguardo.^[11]

Una riduzione di ammiccamento è stata documentata durante compiti visivi quotidiani tra cui lavorare a un videoterminale, leggere, giocare ai videogiochi su cellulari o ipad ed infine eseguire operazioni chirurgiche.

Nell'ultimo decennio abbiamo assistito ad un rapido incremento nell'utilizzo di dispositivi elettronici, soprattutto computer, smartphones e tablets, che interessano ampiamente la popolazione più giovane, ma che riguarda sempre più anche le popolazioni più anziane.

L'utilizzo di questi dispositivi è accompagnato da una sintomi a breve termine che rappresentano soprattutto discomfort della superficie oculare, discomfort visivi e sintomi astenopici. I sintomi maggiormente presente, a livello della superficie oculare, sono occhio dolente, superficie secca, bruciore, bruciore, prurito e irritazione. Mentre a livello visivo vengono riportati disturbi come visione sfuocata, difficoltà di messa a fuoco a diverse distanze visive, mal di testa, affaticamento oculare e infine, visione sdoppiata.^[40]

Il numero di persone che usano i VDT è in continuo aumento e cresce a livello globale con la diffusione di internet. In Giappone circa 95 milioni di persone (l'80% della popolazione giapponese) utilizzava quotidianamente internet già nel 2010.^[1]

Sintomi di fastidio oculare e di affaticamento sono molto comuni tra li utenti di VDT. L'associazione tra la secchezza oculare e l'uso di VDT è stata ampiamente documentata negli ultimi anni, tanto che ci si riferisce all'insieme di sintomi elencati poc'anzi con il termine "sindrome di visione al computer". Questa sindrome, come dimostrato da molti studi, è riportata da circa il 20-40% degli

utenti che utilizzano il VDT ed è associata agli effetti a breve e lungo termine sul sistema accomodativo e sulla superficie oculare.

Uno studio ha riscontrato che il sintomo più frequente riportato dagli impiegati di ufficio è la sensazione di "occhio stanco" (presente nel 40% del campione analizzato), seguita da sintomi di secchezza e fastidio oculare (riportati dal 30% della popolazione in esame).

L'associazione tra la secchezza oculare e l'uso di VDT è stata ampiamente documentata negli ultimi anni, tanto che ci si riferisce all'insieme di sintomi elencati poc'anzi con il termine "sindrome di visione al computer". Questa sindrome, come dimostrato da molti studi, è riportata da circa il 20-40% degli utenti che utilizzano il computer ed è associata agli effetti a breve e lungo termine sul sistema accomodativo e sulla superficie oculare.

Nel 2014 è stato condotto uno studio epidemiologico in Giappone che ha coinvolto 571 impiegati che ha permesso di valutare molti aspetti dell'ammiccamento e del film lacrimale legati all'uso prolungato di VDT. ^[88] Soprattutto ha evidenziato i principali sintomi e la frequenza con cui si riscontrano negli impiegati che utilizzano ininterrottamente i VDT anche per più di 8 ore al giorno. I risultati di questo studio attestano la possibile relazione tra l'elevato uso di VDT e la presenza di occhio secco.

L'occhio secco è stato definito dai membri della TFSSO DEWS II come "una malattia multifattoriale della superficie oculare caratterizzata da una perdita di omeostasi del film lacrimale e accompagnata da sintomi oculari, in cui l'instabilità e l'iperosmolarità del film lacrimale, l'infiammazione e il danno della superficie oculare e le anomalie neurosensoriali svolgono ruoli eziologici". ^[18]

Tra il campione analizzato è stata diagnosticata una sindrome di occhio secco conclamato in 65 soggetti (11,6%), mentre nella maggior parte dei soggetti (303, il 54,0% dell'intero campione d'analisi) si sono riscontrati solo alcuni sintomi della sindrome di occhio secco, affaticamento degli occhi (38,7%), visione offuscata (26,2%) e sensazione di secchezza (25,7%). Infine, il 34% dei soggetti, in base ai risultati dei questionari e alle osservazioni cliniche, non risultava relazionata in alcun modo alla sindrome di occhio secco.

Questi dati dimostrano la possibile implicazione eziologica dell'uso di VDT nella comparsa della sindrome di occhio secco. ^[88]

L'affaticamento visivo tra gli utilizzatori di VDT è stato inizialmente documentato da Hultgren e Knave nel 1974. ^{[4] [38]} Diversi studi a partire da quel momento hanno dimostrato che, svolgendo un compito visivo impegnativo al VDT, il 70% degli ammiccamenti risulta essere incompleto. Nonostante la maggior parte di questi coprano la pupilla, questa alterazione funzionale dell'ammiccamento determina una maggiore esposizione dell'area inferiore della cornea in cui, non essendoci un continuo ricambio del film lacrimale, aumenta la secchezza oculare. Infatti, si assiste alla rottura del film lacrimale per la maggior parte in quest'area piuttosto che nel resto della superficie oculare.

L'ammiccamento incompleto sembra essere una strategia messa in atto dai centri di controllo superiori per consentire un'adeguata bagnabilità della superficie oculare senza però interrompere la fissazione, così da evitare una fluttuazione accomodativa.

Come detto in precedenza, è stato dimostrato da vari studi che il lavoro prolungato al VDT causa sintomi generali e muscoloscheletrici come affaticamento fisico e mal di schiena, nonché dolore alle spalle e ai polsi. Inoltre è stato osservato che, soprattutto se prolungato, il lavoro al VDT causa sintomi oculari tra cui astenopia, ridotta acuità visiva, dolore e secchezza oculari, risultanti da una maggiore evaporazione lacrimale, una riduzione di ammiccamento e una diminuzione della secrezione lacrimale. ^[82]

Queste condizioni sono dovute sia all'impegno cognitivo svolto ad una ridotta distanza sia all'ambiente di lavoro che, a causa della luce emessa dallo schermo, risulta essere meno umido, esacerbando l'evaporazione lacrimale e di conseguenza la secchezza oculare.

Da uno studio condotto in Giappone sull'alterazione del film lacrimale nei lavoratori che utilizzano VDT è emerso che gli impiegati che usano i computer per periodi più prolungati -così come quelli che nei questionari hanno riportato una sensazione di affaticamento oculare più frequente- risultano anche avere una bassa concentrazione di MUC5AC nelle loro lacrime.

Come detto in precedenza, vi sono numerose mucine disciolte nella soluzione acquosa delle lacrime. La mucina 5AC, secreta dalle cellule caliciformi della congiuntiva, contribuisce a formare il glicocalice e svolge un ruolo importante nella protezione della superficie epiteliale, eliminando i detriti dalla superficie oculare.

La ridotta espressione di questa mucina può compromettere la bagnabilità dell'epitelio perché la natura idrofila delle mucine secrete, che deriva dalla loro forte glicosilazione, aiuta a trattenere i liquidi in situ, che altrimenti tenderebbero ad essere repulsi dalla superficie epiteliale idrofoba.

Sebbene non ci sia un'unica spiegazione a questa riduzione di mucina 5AC, gli studiosi ipotizzano che la ridotta concentrazione sia determinata da fattori interconnessi, tra cui la riduzione della frequenza di ammiccamento e il basso livello di umidità negli ambienti lavorativi in cui si utilizzano i computer. ^[82]

Jaiswal e colleghi ^[40] hanno studiato i sintomi indotti dall'uso di smartphone e tablet e hanno fatto un paragone tra l'utilizzo di questi dispositivi elettronici e il VDT. È emerso, come ipotizzato in precedenza, che l'uso di dispositivi digitali può influenzare i pattern di ammiccamento, l'omeostasi della superficie oculare e la funzione del film lacrimale. Questi effetti possono contribuire a una varietà di sintomi di disagio oculare, visione offuscata e sindrome di occhio secco.

La letteratura su questi cambiamenti con smartphone, tablet e computer è riassunta nella figura sottostante. (Fig.7.)

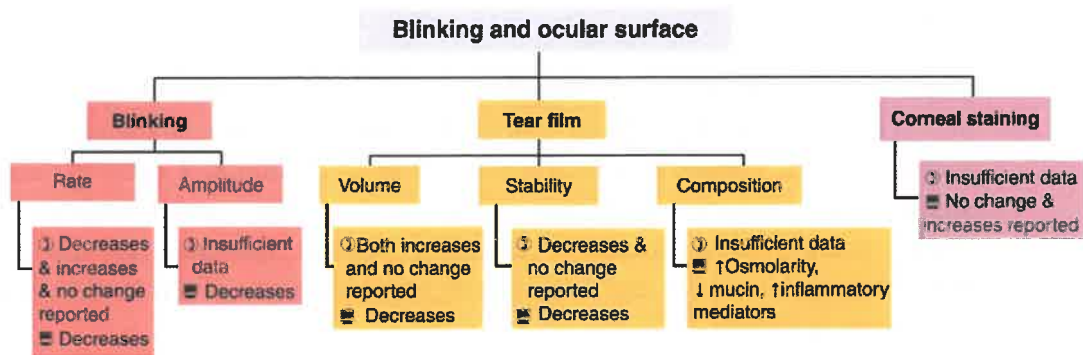


Fig.7.: Riepilogo dell'impatto riportato sull'ammiccamento, il film lacrimale e lo staining corneale con l'uso di smartphone e computer. Il simbolo indica computer e il simbolo indica gli studi su smartphone e tablet.

Estratta da: Jaiswal S, Asper L, Long J, Lee A, Harrison K, Golebiowski B. Ocular and visual discomfort associated with smartphones, tablets and computers: what we do and do not know. *Clin Exp Optom.* 2019 Sep;102(5):463-477. doi: 10.1111/cxo.12851. Epub 2019 Jan 21. Review.

Dal grafico si osserva che la letteratura scientifica è più scarna per quanto riguarda le alterazioni provocate da smartphones e tablets, ma i dati esistenti dimostrano una stretta somiglianza con i parametri relativi all'uso di computer.

Diversi studi hanno osservato che queste condizioni e i sintomi a loro associati non sono indotti unicamente dall'utilizzo di dispositivi elettronici infatti, come dimostrato dallo studio di Marc Argilés e colleghi ^[4], la causa principale della ridotta frequenza di ammiccamenti e dell'aumento di ammiccamenti incompleti sembra essere l'impegno cognitivo nello svolgere il compito richiesto.

Per affermare questa tesi è stato condotto uno studio nel quale sono stati confrontati i parametri dell'ammiccamento su un campione di popolazione composto da 50 persone, finché quest'ultime leggevano lo stesso brano in 6 dispositivi diversi. Il testo era presentato in formato cartaceo e in formato digitale (rispettivamente in tre condizioni diverse per ciascun formato).

Il risultato di questo studio ha portato alla conclusione che l'elevato impegno cognitivo richiesto dalla lettura del brano comportava una riduzione della frequenza di ammiccamento indipendentemente dal formato in cui il brano veniva presentato. L'unica differenza tra il formato digitale e quello cartaceo consisteva

in una percentuale più elevata di ammiccamenti incompleti per tutti e tre i dispositivi digitali.

I sintomi manifestati dalle persone che utilizzano ampiamente videotermini o altri dispositivi elettronici sembrano pertanto essere determinati principalmente dalla grande quantità di ammiccamenti incompleti.

Le variazioni del pattern di ammiccamento sono state ampiamente studiate per una serie di compiti visivi.^[13] I primi studi si sono concentrati sul tasso di ammiccamento durante attività di impegno visivo prolungato. È noto che compiti che prevedono un alto livello di attenzione, come l'uso del computer o la lettura, riducono il tasso di ammiccamento^[67]. Al contrario, durante lo sguardo primario (cioè quando l'oggetto di messa a fuoco è all'infinito, con il soggetto che guarda dritto in avanti) o durante la conversazione, gli ammiccamenti sono elevati.

Diversi studi hanno relazionato compiti di varia difficoltà e misurato i parametri dell'ammiccamento. Come riportato dallo studio di Bentivoglio e colleghi^[10], rispetto ad una condizione di riposo dove si è registrata una media di 15,5 ammiccamenti al minuto, i compiti che richiedevano un maggior livello di attenzione (come leggere o giocare ad un videogioco) comportavano una riduzione degli ammiccamenti (in media 4,5/min.). Contrariamente, per le attività che presupponevano un basso livello di concentrazione e impegno cognitivo (conversare e osservare un dipinto), si è misurato un aumento nella frequenza di ammiccamenti (in media 26/min.).

In condizioni di elevata concentrazione, ci sono degli impulsi simpatici che determinano la riduzione della frequenza degli ammiccamenti, provocando di conseguenza delle alterazioni momentanee del film lacrimale, che tende a rompersi prima dell'ammiccamento successivo, lasciando la superficie epiteliale esposta.

Lo studio svolto da Himebaugh^[33], a riprova di questo fatto, ha esaminato i cambiamenti nella frequenza di ammiccamento in relazione al livello variabile di concentrazione richiesta, sottoponendo i soggetti (controllo e con occhio secco) a quattro compiti visivi diversi.

I risultati mostrano un chiaro aumento della frequenza di ammiccamenti nello svolgimento dei due compiti visivi che richiedevano un basso livello di concentrazione (*LSA*, guardare dritto e *Movie*, guardare un film), sia nei soggetti controllo che nei soggetti che soffrono di occhio secco. Gli ammiccamenti risultano invece ridotti per i compiti visivi che implicano un più alto impegno cognitivo (*Game*, giocare ad un gioco al computer e *Letter*, riconoscere delle lettere in rapida sequenza). (Tabella I)

Si è anche notato che l'aumento della frequenza di ammiccamenti era a sua volta accompagnato un'estensione più elevata dell'ampiezza dell'ammiccamento.

Tabella I.: Frequenza e ampiezza di ammiccamento nei soggetti controllo (C) e con nei soggetti con occhio secco (DE).

	Blink rate, mean \pm SD (blink/min)			Blink amplitude, mean \pm SD (%)		
	DE	C	p	DE	C	p
Game	13 \pm 9	9 \pm 7	0.182	66 \pm 17	71 \pm 12	0.339
Letter	9 \pm 5	9 \pm 5	0.927	67 \pm 13	66 \pm 17	0.764
Movie	21 \pm 13	14 \pm 11	0.146	73 \pm 14	70 \pm 18	0.531
LSA	18 \pm 12	11 \pm 6	0.076	72 \pm 20	73 \pm 17	0.870
Total	15 \pm 11	11 \pm 8	0.017 ^a	70 \pm 16	70 \pm 16	0.931

^at-test statistical significance.

DE, dry eye; C, control.

Estratta da: Himebaugh NL, Begley CG, Bradley A, Wilkinson JA. Blinking and tear break-up during four visual tasks. Optom Vis Sci. 2009 Feb;86(2):E106-14.

Queste alterazioni dell'ammiccamento si ripercuotono sulla rottura del film lacrimale che presenta una maggiore instabilità con la riduzione di ammiccamenti.

L'impegno cognitivo assume un ruolo essenziale nello studio dell'ammiccamento. Studi recenti hanno dimostrato che il battito delle palpebre riflette un punto di transizione tra gli stati cognitivi dell'attività cerebrale.^[73]

Da tempo è noto che le esigenze dell'elaborazione cognitiva provocano una soppressione dell'ammiccamento. Questa condizione però, per periodi prolungati, può far insorgere sintomi di irritazione oculare e di degradazione dell'acuità visiva.

Un fenomeno interessante recentemente trattato nella letteratura psicologica è il cosiddetto "coinvolgimento dell'ammiccamento" il quale sottolinea ancora una volta la profonda relazione tra ammiccamento e funzione cognitiva.^[73]

Il fenomeno di coinvolgimento consiste nella sincronizzazione dell'ammiccamento tra individui che interagiscono tra di loro o all'interno di un gruppo che interagisce con un'esperienza condivisa. Nakano e colleghi^[67] hanno scoperto che, quando i soggetti sono incaricati di seguire una trama basata su input visivo, il loro ammiccamento si sincronizza con il flusso della narrazione.

Elaborando questo concetto Nakano e Kitagawa nel 2010^[62] hanno dimostrato che i soggetti che guardano il video di un narratore sincronizzano il loro

ammicciamento con quello del narratore e il coinvolgimento è innescato dalle pause nella narrazione.

Sono state fatte osservazioni simili da Hall, il quale ha notato che durante una lettura l'ammicciamento si sincronizza con la punteggiatura.^[30]

Questa affermazione rivela che l'ammicciamento tende a verificarsi durante periodi che richiedono livelli più bassi di concentrazione.

È stato dimostrato che la soppressione della frequenza di ammicciamento ottimizza l'elaborazione dell'input visivo. Per compiti visivi prolungati, come detto in precedenza, l'ammicciamento non può essere soppresso indefinitamente a causa della perdita dell'acuità visiva e dell'irritazione risultanti dall'esposizione della superficie oculare. La perdita di input sensoriale dovuta all'ammicciamento può essere minimizzata se l'ammicciamento si verifica nel momento in cui le richieste di attenzione sono minime. Holland e Tarlow hanno ipotizzato che la soppressione del movimento palpebrale sia un meccanismo adattativo che impedisce l'interferenza con il processo cognitivo.^[35]

2.3 *Alterazione funzionale indotta dalle lenti a contatto*

L'uso di lenti a contatto (LaC) è un ulteriore fattore non patologico che altera la normale funzionalità dell'ammiccamento. [85]

I portatori di lenti a contatto possono soffrire di problemi alla vista e sintomi di secchezza oculare a causa della difficoltà nel garantire la corretta bagnabilità della superficie delle LaC e della riduzione della produzione di lacrime.

Con l'uso di LaC il film lacrimale subisce ampi cambiamenti biofisici e biochimici che potrebbero influenzare la funzione lacrimale e incidere sulla tollerabilità delle stesse lenti a contatto.

Le lenti a contatto si inseriscono nello spessore del film lacrimale creando due distinti compartimenti, uno pre-lente e uno post-lente.

Questa nuova configurazione del film lacrimale, con la lente indossata, apporta delle modifiche ad alcuni parametri del film lacrimale e dell'ammiccamento.

Innanzitutto, come osservato da Nichols e colleghi [64] sfruttando l'interferometria, il film lacrimale pre-lente ha uno spessore ridotto rispetto al normale film lacrimale pre-corneale. Perciò, quando è soggetto all'evaporazione e alle altre forze presenti a livello superficiale, si assottiglia e si rompe più rapidamente.

Gli stessi ricercatori hanno osservato anche che l'evaporazione del film lacrimale è accelerata nei portatori di lenti a contatto, a causa probabilmente di una ridotta qualità dello strato lipidico.

Il ridotto spessore e l'aumento dell'evaporazione, comportano la comparsa più rapida di zone di secchezza sulla superficie anteriore della lente a contatto, riducendone la bagnabilità.

Quando la superficie anteriore della lente si secca, i depositi lipidici possono precipitare [61], aggravando ulteriormente la situazione di secchezza.

La secchezza superficiale e i depositi precipitati contribuiscono alla percezione della secchezza oculare che genera i sintomi di fastidio oculare e bruciore.

Il mantenimento dell'umidità e del comfort oculare con l'uso di LaC, oltre a dipendere da un'adeguata quantità e qualità delle lacrime e da condizioni atmosferiche favorevoli, è garantito principalmente dall'efficienza dell'ammiccamento.

L'ammiccamento subisce un'alterazione quando si indossano le lenti a contatto e ciò dipende dalla riduzione della sensibilità corneale.

Le lenti a contatto agiscono come una barriera che impedisce la corretta ricezione degli stimoli sensoriali a livello corneale. Essendoci anche un ridotto ricambio di film lacrimale post lente questo tende a ristagnare tra la lente a contatto e la cornea, lasciando la temperatura corneale pressoché invariata, impedendo alla

superficie di registrare alterazioni di temperatura che stimolerebbero altrimenti l'ammiccamento.

In realtà, studi condotti sulla sensibilità corneale sottolineano che non ci sono differenze di sensibilità corneale tra i portatori a lungo termine di lenti morbide con basso Dk/t e un gruppo controllo di non portatori di lenti a contatto.

Tuttavia, sebbene la sensibilità corneale sia invariata, le LaC morbide formano una superficie artificiale sopra la cornea e risulta perciò impossibile per la cornea percepire la rottura imminente del film lacrimale sulla superficie anteriore della lente a contatto.^[16]

Il meccanismo per la secrezione lacrimale basale e riflessa non è efficiente in maniera ottimale quando c'è una deprivazione sensoriale indotta dalle LaC morbide che rivestono la superficie.

La scarsa attività sensoriale associata all'utilizzo di lenti a contatto morbide può essere considerata come una forma di ipoestesia funzionale.^[50]

Normalmente la cornea è sensibile alla forza impressa dal margine palpebrale superiore che durante l'ammiccamento può generare attrito o forze di taglio ma questo meccanismo sembra essere fortemente soppresso o eliminato, dall'ipoestesia funzionale indotta dalle LaC.

L'ipoestesia funzionale, oltre che influenzare la secrezione lacrimale, condiziona anche alcuni parametri dell'ammiccamento. È stato dimostrato che la frequenza di ammiccamento si riduce con l'anestesia corneale perciò anche l'ipoestesia funzionale indotta dalle LaC morbide comporta una riduzione nel numero di ammiccamenti.^[3]

Nei portatori di lenti a contatto morbide si assiste ad un'alterazione dell'associazione tra l'ammiccamento e il breakup time.^[70] La sensibilità della superficie corneale viene soppressa in base al grado di ipoestesia funzionale perciò, i cambiamenti nella stabilità del film lacrimale prima della rottura del film lacrimale non sono rilevati dalle terminazioni nervose sensoriali nella cornea, che normalmente sarebbero preposti ad innescare un ammiccamento spontaneo.

La constatazione che la frequenza di ammiccamento si riduce con l'anestesia corneale supporta l'ipotesi che la sensibilità corneale alla rottura del film lacrimale e ad altri cambiamenti di superficie sia coinvolta nella regolazione dei meccanismi dell'ammiccamento spontaneo.

Tuttavia, a sfavore di questa tesi, è stato osservato che in seguito all'enucleazione di entrambi gli occhi, l'ammiccamento rimane costante.^[71] Di conseguenza, gli studiosi ritengono che il controllo dell'ammiccamento spontaneo, quando si indossano lenti a contatto morbide, possa essere dovuto allo stesso meccanismo che controlla l'ammiccamento spontaneo dopo l'enucleazione bilaterale (presumibilmente regolata da fattori endogeni).

Anche altri parametri cinetici del film lacrimale forniscono dati molto importanti sull'alterazione esercitata dalle lenti a contatto. Questi dati riguardano il grado

dell'anomalia del film lacrimale nel momento in cui avviene la rottura del film lacrimale, il tempo che intercorre prima dell'ammiccamento nonostante il film lacrimale sia già alterato e infine, il grado del deterioramento del film lacrimale nel momento in cui avviene l'ammiccamento.

Lo studio condotto da Guillon ^[53] ha verificato l'ipotesi che questi parametri siano inferiori a livello pre-lente piuttosto che a livello pre-corneale.

Lo studio è stato svolto su di una popolazione comprendente 202 portatori di lenti a contatto e 133 persone non-portatrici. I risultati ottenuti dalle diverse misurazioni cliniche dimostrano che la qualità del film lacrimale dei portatori di lenti a contatto risulta, nel complesso, più carente.

La media del NIBUT per i portatori di LaC è del 44% più corta rispetto ai non portatori, inoltre la velocità di degradazione del film lacrimale sulla superficie delle LaC risulta in media molto più rapida, dalla prima rottura del film lacrimale al successivo ammiccamento risulta degradarsi con una velocità di 0,339 mm²/s rispetto a 0,004 mm²/s nei non portatori di lenti a contatto.

Anche la percentuale di area esposta all'atmosfera al momento dell'ammiccamento è in linea con gli altri valori ottenuti. L'esposizione media del 6.6% della superficie della lente risulta molto maggiore rispetto all'area esposta della cornea, che risulta essere solo del 0,03% nei non portatori di LaC.

Questi risultati indicano la scarsa capacità di resistere alla disidratazione della superficie della lente a contatto.

Per quanto riguarda le lenti a contatto rigide, le evidenze scientifiche riportano l'aumento della percentuale di ammiccamenti incompleti che, come detto pocanzi, causano una secchezza localizzata nella zona inferiore della cornea.

Anche nel caso dei portatori di LaC morbide, gli ammiccamenti incompleti inaspriscono i sintomi di secchezza oculare oltre che causare una maggiore quantità di depositi. ^[38] (Fig.8.)

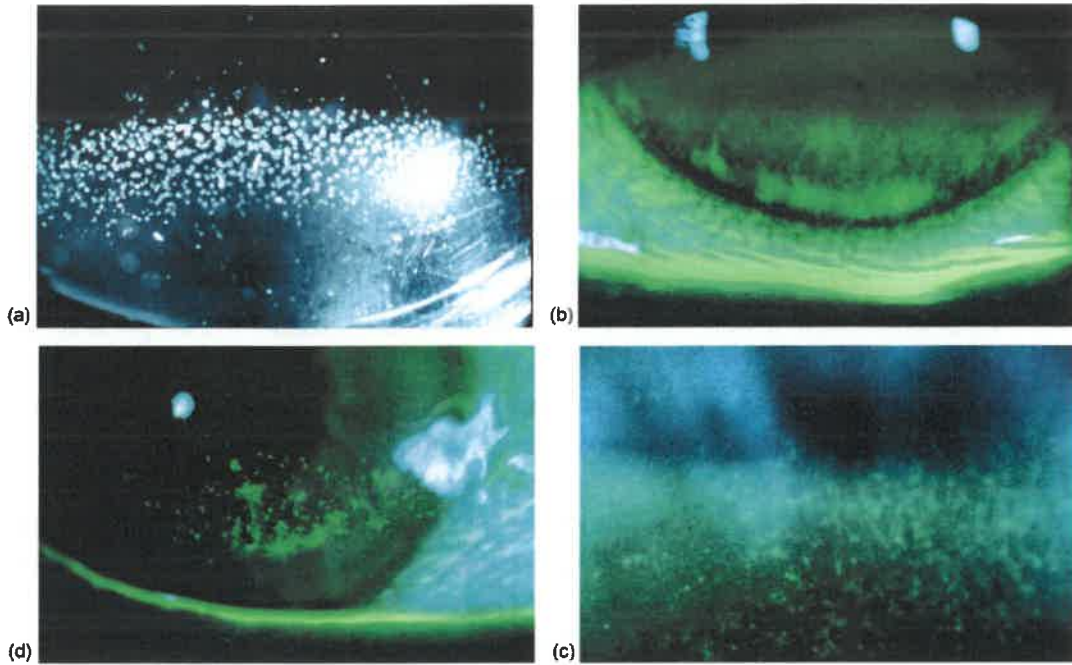


Fig.8.: (a) In alto a sinistra: una banda orizzontale di depositi medio-periferici suggerisce che l'ammiccamento incompleto, l'assottigliamento e l'evaporazione delle lacrime associati possono svolgere un ruolo cruciale nella precipitazione dei depositi. (b) si osserva il limite di escursione verso il basso della palpebra superiore durante un ammiccamento incompleto. Nella zona inferiore si osserva una cheratopatia marcata, segno che l'ammiccamento incompleto avviene molto spesso. (c) staining corneale inferiore che si è sviluppato con l'usura delle lenti morbide senza sintomi e sembra indicare un alto tasso di ammiccamenti incompleti in associazione con lettura intensiva. (d) staining puntato diffuso.

Estratta da: McMonnies CW. Incomplete blinking: exposure keratopathy, lid wiper epitheliopathy, dry eye, refractive surgery, and dry contact lenses. Cont Lens Anterior Eye. 2007 Mar;30(1):37-51. Epub 2007 Jan 23. Review.

Per concludere si può sottolineare che l'ammiccamento, fenomeno essenziale per la superficie oculare e la qualità ottica, è suscettibile a innumerevoli fattori che ne definiscono le sue caratteristiche cinematiche.

3. CONSEGUENZE DELL'ALTERAZIONE FUNZIONALE DEL FILM LACRIMALE A LIVELLO DELL'OTTICA OCULARE

Essendo un'unità funzionale, le alterazioni non patologiche che modificano il pattern di ammiccamento condizionano anche il film lacrimale, provocandone l'instabilità.

L'instabilità del film lacrimale si riconosce tramite svariati test diagnostici che evidenziano alterazioni della sua normale fisiologia. Come abbiamo potuto osservare in precedenza, l'instabilità si manifesta con alterazioni biofisiche e biochimiche delle varie componenti del film lacrimale e comporta un peggioramento della sua funzionalità, che si rivela con sintomi di fastidio e disagio oculare.

La cronicità delle alterazioni che rendono instabile il film lacrimale, è un potenziale pericolo per la salute della superficie oculare. Infatti, la presenza di queste situazioni può comportare un'alterazione della fisiologica funzione protettiva e lubrificante del film lacrimale nei confronti della superficie oculare.

Il suo malfunzionamento può causare vari disturbi oculari, tra cui anche la sindrome di occhio secco.

Oltre a prevenire complicanze fisio-patologiche, secchezza e infezioni, che si instaurano con il passare del tempo portando a sintomi conclamati, e a garantire la trasparenza corneale con il suo continuo rinnovo, il film lacrimale è essenziale per assicurare un'ottimale funzionalità ottica del sistema visivo.^[72]

Il film lacrimale infatti è il prima superficie di rifrazione del sistema ottico, ed è anche la più potente, essendo la superficie oculare dove si riscontra il più l'ampio salto d'indice di rifrazione. Il cambiamento di indice dall'aria ($n=1$) alle lacrime ($n=1,336$) conferisce alla superficie lacrimale pre-corneale un potere diottrico di circa 43,08 diottrie (considerando un raggio di curvatura di circa 7,8 mm).^[56]

Stabilire esattamente quale sia il contributo del film lacrimale sull'intero sistema ottico risulta tuttavia difficile proprio per la dinamicità e le irregolarità da cui è contraddistinta questa superficie.

Il film lacrimale pre-corneale ha un importante ruolo fisiologico, contribuendo alla qualità ottica e fornendo una superficie anteriore liscia e omogenea. Tuttavia, non è mai completamente stabile dopo l'ammiccamento. Si accumula rapidamente dopo l'apertura delle palpebre, in seguito, quando assume una conformazione sufficientemente stabile -con lo strato lipidico che riveste tutta la superficie- inizia ad essere soggetto a fenomeni di evaporazione sempre più intensi che ne provocano l'assottigliamento e infine la rottura.^[55]

Pertanto, le alterazioni e le irregolarità del film lacrimale dopo l'ammiccamento causano cambiamenti nel contributo delle aberrazioni ottiche del sistema oculare.

Le aberrazioni ottiche sono determinate dalle alterazioni del fronte d'onda dei raggi luminosi di un punto oggetto. I fronti d'onda subiscono una distorsione a causa dell'irregolarità delle componenti refrattive oculari che attraversano prima di giungere alla retina.

Le aberrazioni vengono calcolate con l'aberrometro e poi sono rappresentate tramite delle mappe aberrometriche che indicano l'errore del fronte d'onda, ovvero la distanza in micron tra il fronte d'onda aberrato e il fronte d'onda ideale. La scala della mappa aberrometrica presenta valori da -6μ a $+6\mu$, ogni colore rappresenta un determinato valore in micron dell'errore del fronte d'onda.

La rappresentazione delle aberrazioni oculari risulta essere una superficie complessa che può essere suddivisa in varie componenti grazie alla serie di polinomi di Zernike, che scompongono il fronte d'onda in più superfici, ciascuna rappresentante un tipo di aberrazione diversa.

I polinomi di Zernike ordinano le aberrazioni in base al numero di picchi o valli formati dalla differenza del cammino ottico (*Optical Path Difference*) e in base alla frequenza con cui l'intero profilo radiale del fronte d'onda cresce o decresce. In questo modo è possibile differenziare una singola superficie complessa nei diversi tipi di aberrazioni che la caratterizzano, distinguendo le aberrazioni più semplici (di basso ordine) da quelle più complesse (di alto ordine).

Le aberrazioni causate dal film lacrimale, vista la sua dinamicità, hanno valori variabili nel tempo. Di conseguenza qualsiasi variazione locale dello spessore e della regolarità del film lacrimale introduce aberrazioni aggiuntive nel sistema ottico.

I risultati di numerose osservazioni, suggeriscono che la qualità ottica dell'occhio umano è altamente dinamica ed è affetta, oltre che dalle irregolarità del film lacrimale e degli altri mezzi refrattivi, anche dall'età, dall'ammiccamento e dalle dimensioni pupillari.

Tutt e colleghi hanno concluso che le aberrazioni ottiche create dai cambiamenti del film lacrimale contribuiscono al declino della qualità dell'immagine retinica. Tuttavia, la fonte di queste aberrazioni ottiche è ancora incerta. Potrebbe derivare dall'irregolarità della cornea che viene esposta con la rottura del film lacrimale, dalla non uniformità dell'indice di rifrazione delle lacrime, dalle irregolarità di superficie localizzate del film lacrimale che si sviluppano con la sua rottura o anche da una combinazione di tutti questi fattori.^[56]

Negli ultimi anni, c'è stato un crescente interesse nello studio della qualità oculare. In particolare, le ricerche scientifiche si sono concentrate maggiormente sulla dinamica del film lacrimale.

Esistono svariati metodi per valutare la dinamica del film lacrimale e soprattutto la sua qualità.

Le varie osservazioni concordano nell'affermare che la qualità del film lacrimale ha un impatto significativo sulla qualità ottica dell'immagine retinica e che quindi qualsiasi alterazione del film lacrimale si traduce in un aumento di aberrazioni di alto ordine e inoltre in un aumento della dispersione della luce. Questi fenomeni implicano una perdita della qualità dell'immagine retinica.

Osservazioni sulla stabilità del film lacrimale possono essere svolte servendosi di acquisizioni di immagini al topografo. Analizzando l'indice di regolarità della superficie (SRI) e l'indice di asimmetria della superficie (SAI) in un intervallo di tempo che partiva dopo l'ammicciamento e durava per 15 secondi, gli studiosi hanno constatato un aumento del valore di entrambi gli indici con il passare del tempo. ^[63]

Gli indici riflettono il grado di regolarità e stabilità della superficie oculare, perciò un loro peggioramento indica una perdita o alterazione della qualità di superficie.

L'aberrometro è un altro strumento sofisticato che consente di valutare le aberrazioni ottiche e di misurare la loro sequenzialità temporale in rapporto alla dinamica del film lacrimale.

Lo studio condotto da Montés-Mico e altri ricercatori ^[54] ha dimostrato che, dopo un normale ammicciamento, inizialmente c'è una riduzione abbastanza rapida delle aberrazioni, finché il film lacrimale si stabilizza e diventa liscio e omogeneo. Questa conformazione è seguita da un aumento graduale delle aberrazioni che coincide con la progressiva disgregazione del film lacrimale causata dalla sua evaporazione. (*Fig.9*)

I valori più bassi di aberrazioni di alto ordine sono stati osservati approssimativamente dopo 6 secondi dall'ultimo ammicciamento. Questa tempistica, come dimostrato da vari studi ^[55], è relazionata alla dinamica del film lacrimale che impiega circa 3-10 secondi per raggiungere il suo stato più regolare.

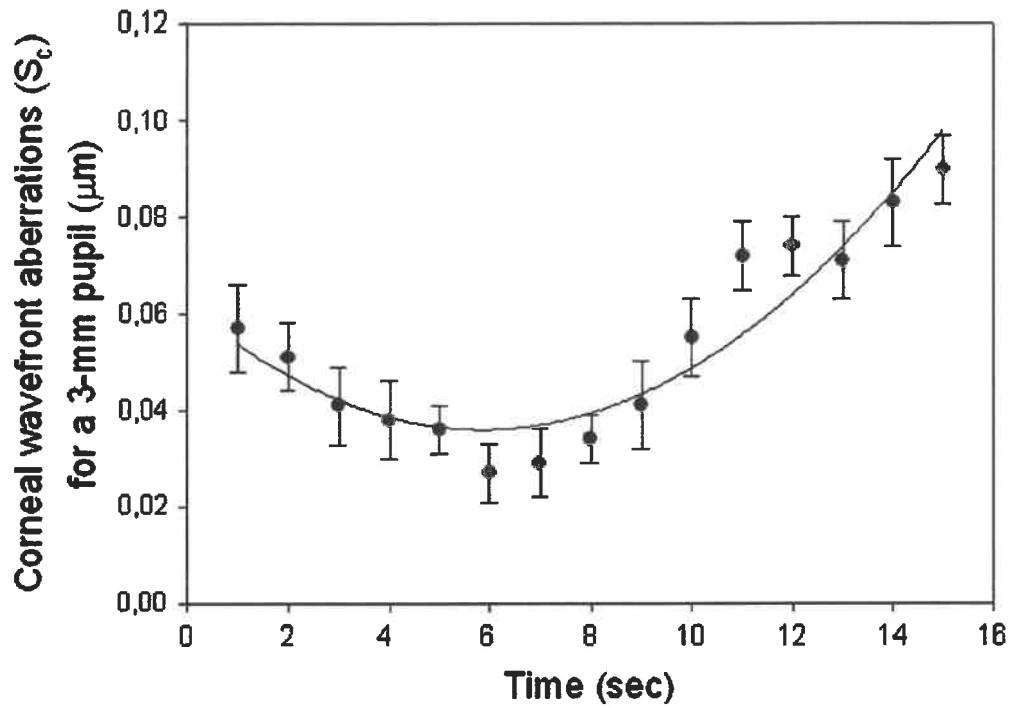


Fig.9.: Aberrazioni di alto ordine totali del fronte d'onda corneale (RMS; S_c) per un diametro della pupilla di 3,0 mm in funzione del tempo (secondi) dopo l'ammiccamento. Le linee continue rappresentano la migliore equazione di tendenza polinomiale (quadratica).

Estratta da: Montés-Micó R. Role of the tear film in the optical quality of the human eye. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Sep;33(9):1631-5.

Lo stesso risultato può essere visualizzato sotto forma di mappe delle aberrazioni del fronte d'onda corneale che mostrano un cambiamento nel numero di linee di contorno in funzione del tempo post ammiccamento. ^[58] Con lo scorrere dei secondi, la mappa del fronte d'onda risulta più irregolare, riflettendo un notevole aumento delle aberrazioni, in particolare di quelle di alto ordine. (Fig.10)

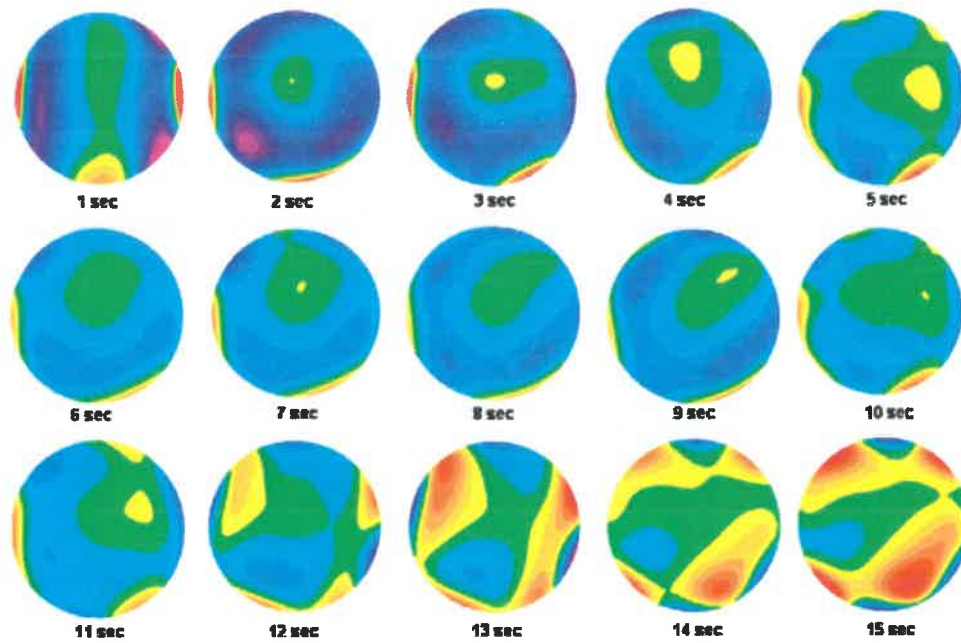


Fig.10.: Grafici delle aberrazioni del fronte d'onda corneale in momenti diversi dopo il l'ammiccamento. Passo della linea di contorno, 1 mm; diametro della pupilla, 7,0 mm. Il software ha elaborato le aberrazioni dal 3° al 6° ordine, le cui frange aberrometriche sono rappresentate in figura.

Estratta da: 1. Montés-Micó R. Role of the tear film in the optical quality of the human eye. J Cataract Refract Surg. 2007 Sep;33(9):1631-5.

I risultati di questi studi sono confermati anche dall'analisi delle immagini retiniche che sono descritte tramite complicate funzioni, la PSF (point spread function) e la MTF (modulation transfer function). Osservando il pattern di queste funzioni si rileva lo stesso andamento temporale delle mappe aberrometriche.

Secondo osservazioni recenti, le irregolarità del film lacrimale che inducono variazioni delle aberrazioni di alto ordine a livello dell'ottica oculare, sono dovute principalmente a due processi dinamici del film lacrimale.

Diversi studi ^{[42][56]} hanno osservato che le variazioni delle aberrazioni sferiche dipendono dal grado di evaporazione del film lacrimale. Tendenzialmente il film lacrimale riporta spessori più ridotti al centro della cornea (per la forma peculiare della stessa) che comportano quindi una più rapida evaporazione nelle aree centrali piuttosto che nelle aree periferiche, incrementando il valore di aberrazione sferica positiva.

Questa affermazione è anche sostenuta dai risultati della termografia a infrarossi che indicano una diminuzione più rapida della temperatura corneale al centro, dovuta ad un tasso di evaporazione e assottigliamento più tempestivi.

Per quanto riguarda l'aberrazione di alto ordine coma, l'incremento sembra essere correlato alle variazioni asimmetriche dello spessore del film lacrimale. Le alterazioni provengono presumibilmente da fattori come le caratteristiche

direzionali del movimento palpebrale, l'effetto della gravità sulla dinamica lacrimale, il tasso di evaporazione irregolare associato all'ampiezza della fessura palpebrale e probabilmente anche da cambiamenti dinamici della forma della cornea, derivanti dalla pressione esercitata dalle palpebre.

Tutti gli studi confermano che, in stretta relazione con la dinamica lacrimale, si assiste ad un progressivo aumento delle aberrazioni di alto ordine.

In particolare, lo studio di Hirota e colleghi ^[34], ha incentrato la propria attenzione sulla qualità dell'ottica oculare richiedendo ai soggetti in esame di sostenere un'attività visiva prolungata al VDT.

Con questo studio, hanno potuto affermare che la dinamica dell'ammiccamento incide in maniera rimarchevole sulla qualità dell'immagine retinica.

L'alta percentuale di ammiccamenti incompleti che occorre in questa condizione, fa sì che il film lacrimale non venga totalmente rinnovato, perciò soprattutto nella zona inferiore, si assiste ad una instabilità più diffusa.

Inoltre, riducendosi la frequenza di ammiccamento, gli studiosi hanno potuto osservare un aumento sempre più destabilizzante di aberrazioni di alto ordine.

A riprova di questo fatto, Patel e i suoi collaboratori ^[68] hanno osservato che la riduzione della frequenza di ammiccamento indotta da compiti visivi che richiedono un'alta concentrazione, può essere associata ad una perdita del 20-40% nel contrasto dell'immagine.

Lo studio di Tutt ^[81] dimostra che, al di là dell'incremento delle aberrazioni ottiche, un altro indice della riduzione della qualità dell'immagine retinica con il passare del tempo dopo l'ammiccamento, è la riduzione del contrasto.

Il contrasto peggiora con il tempo come si può desumere dai risultati delle osservazioni di questo studio da cui è emerso che dopo 60 secondi la perdita di contrasto dell'immagine è pari al 40%.

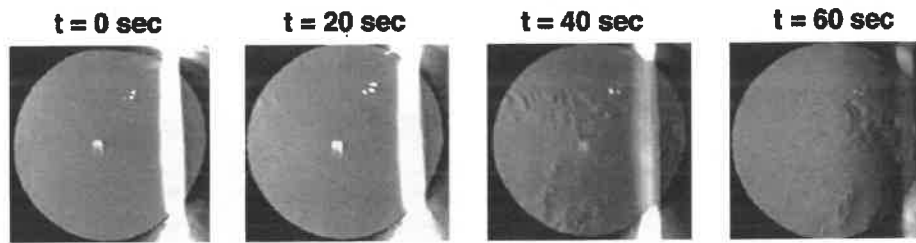
Diversi ricercatori hanno osservato un calo di qualità e un'alterazione del film lacrimale con l'uso di lenti a contatto, come riportato in precedenza, e hanno attribuito una maggiore dispersione ottica a questa condizione.

Ciò si può evincere dalle immagini ottenute con la retroilluminazione del film lacrimale che si presenta abbastanza uniforme immediatamente dopo l'ammiccamento, ma sviluppa gradualmente fluttuazioni di varia intensità che si diffondono progressivamente attraverso la pupilla con l'aumentare del tempo che segue l'ammiccamento.

Nei due esempi mostrati nella Figura 11, possiamo vedere che dopo 25 e 40 secondi, una grande parte della pupilla era coperta da questi disturbi ottici locali.

La prima serie di immagini rappresenta la retroilluminazione effettuata senza la lente a contatto indossata, mentre la seconda serie di immagini è stata ottenuta con le lenti a contatto morbide (SCL) inserite.

(A) exposed cornea



(B) cornea with contact lens

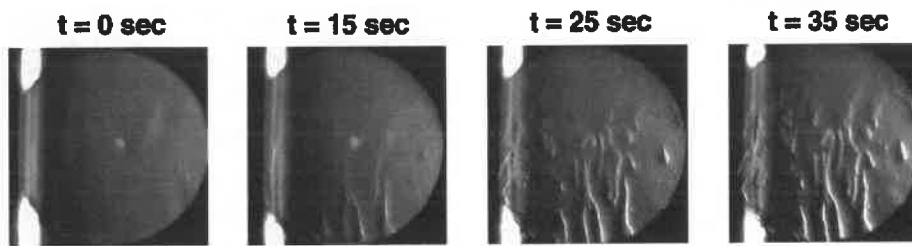


Fig.11.: Immagini di retroilluminazione (RI) della pupilla in quattro momenti diversi dopo l'ammiccamento. (A) Un occhio senza SCL; (B) un occhio con un SCL.

Estratta da: Tutt R, Bradley A, Begley C, Thibos LN. Optical and visual impact of tear break-up in human eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41:4117-4123.

Nel caso dell'uso delle lenti a contatto, è stato suggerito che a causa della disidratazione della lente possono verificarsi dei cambiamenti dei parametri delle lenti (ad es. curvatura, indice di rifrazione, trasparenza). Questi fattori portano ad una perdita di acuità visiva a basso contrasto e una dispersione di luce accentuata. Questi fenomeni sono associati alla diminuzione di ammiccamento, condizione comune ai portatori di lenti a contatto.^[79]

Tuttavia, alla riduzione della qualità ottica con le lenti a contatto contribuisce anche un altro fattore che è la superficie irregolare del film lacrimale.

In ogni caso, Begley e i suoi collaboratori^[8] hanno dimostrato che un sintomo comune tra i portatori di lenti a contatto è avere una visione sfocata e incostante.

Un ulteriore elemento che conferma come la degradazione della qualità ottica sia strettamente correlata alle irregolarità e alla perdita di stabilità del film lacrimale è il fatto che, se vengono instillate delle gocce di lacrime artificiali^{[57][58][59]}, osserviamo dei sostanziali miglioramenti sia nella qualità del film lacrimale sia, di conseguenza, nella qualità ottica, notando una riduzione delle aberrazioni di alto ordine.^[2]

Le lacrime artificiali infatti lubrificano la superficie oculare e migliorano i sintomi di secchezza e di sensazione di corpo estraneo. Pertanto, la loro instillazione è correlata ad un aumento della qualità dell'immagine retinica. (Fig.12)

La stabilità riflessa da questa condizione conferma nuovamente la diretta relazione esistente tra la stabilità del film lacrimale e la qualità dell'ottica oculare.

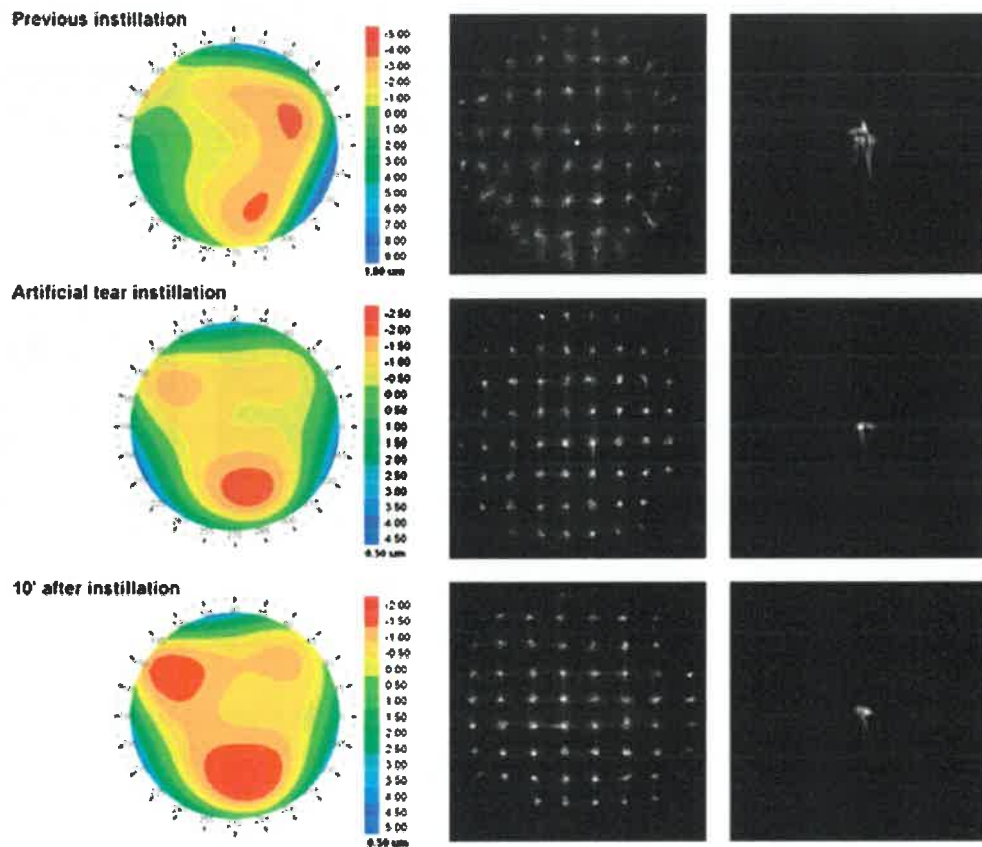


Fig.12.: Colonna a sinistra: mappa con codice colore delle HOA (aberrazioni di alto ordine, in una pupilla di 6,0 mm). I cambiamenti nella mappa tra prima (sopra) e dopo (sotto) l'instillazione delle lacrime artificiali mostrano la riduzione delle HOA.

Matrice di punti dell'immagine aberrometrica (colonna centrale) e PSF (point spread function, colonna a destra).

Estratta da: Montés-Micó R. Role of the tear film in the optical quality of the human eye. J Cataract Refract Surg. 2007 Sep;33(9):1631-5.

In conclusione, possiamo affermare con certezza che la stabilità e la regolarità del film lacrimale siano essenziali per garantire una acuità visiva funzionale ottimale, pertanto è fondamentale che subisca meno alterazioni possibili.

Un ammiccamento regolare e funzionale è sicuramente una componente chiave nel garantire la regolarità del film lacrimale.

4. STRATEGIE PER RIPRISTINARE E PRESERVARE IL NORMALE AMICCAMENTO

Le alterazioni funzionali dell'ammiccamento, legate a fattori non patologici, possono avere degli effetti negativi sulla salute della superficie oculare e sulla qualità ottica del sistema visivo.

Infatti, com'è stato dimostrato, l'alterazione dell'ammiccamento comporta anche un'alterazione del film lacrimale, determinando poi l'insorgenza di svariate problematiche dovute all'alterazione dell'omeostasi oculare.

Migliorare la regolarità e l'efficienza dell'ammiccamento, soprattutto quello completo, può contribuire ad alleviare i sintomi di secchezza e fastidio oculare.

Ristabilire l'ammiccamento completo può prevenire l'assottigliamento e l'evaporazione del film lacrimale, rendendo più omogenea ed efficace la distribuzione di mucine, della soluzione acquosa e dei lipidi.

Inoltre, un miglioramento dell'efficienza dell'ammiccamento può aiutare a mantenere la superficie delle lenti a contatto adeguatamente pulita e bagnata, così da ridurre gli attriti e le adesioni con le strutture oculari e l'insorgenza di sintomi associati a queste situazioni.

Al fine di evitare l'insorgenza di possibili complicanze e per garantire la migliore qualità visiva, è necessario che venga preservata la stabilità e la regolarità del film lacrimale, innanzitutto ripristinando un pattern di ammiccamento normale e funzionale.

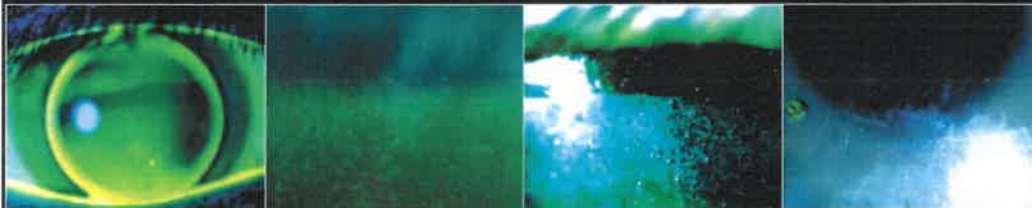
L' "*Institute for Eye Research*" ha delineato una guida di istruzioni per l'ammiccamento (Blink Instruction Guide BIG, Fig.12) che i pazienti possono seguire per ristabilire la corretta abitudine della completezza e della frequenza degli ammiccamenti.

Oltre a indicare come svolgere gli esercizi, questa guida sottolinea l'importanza della motivazione dei soggetti nello svolgere gli esercizi richiesti. Al fine di ottenere risultati efficaci, è necessario che il paziente capisca appieno l'esigenza di stabilire un normale pattern di ammiccamento, che sviluppi una piena consapevolezza dei problemi derivanti dall'ammiccamento incompleto, e infine, i vantaggi che questi esercizi comportano per la superficie oculare e per ridurre i sintomi associati ad un ammiccamento non funzionale.

La comprensione è facilitata in questo caso servendosi di fotografia che riportano le condizioni di secchezza della superficie oculare o delle lenti a contatto.

Secondo il principi di modifica del comportamento ^[5] e inversione di abitudine ^[25], l'educazione del paziente è un elemento chiave di queste forme di terapia.

Efficient blinking habits are essential for optimum contact lens performance and will help to re-establish and maintain the health of the surface of the eye in many dry eye conditions. How often we blink is determined by factors such as personality type, state of alertness, atmospheric conditions and visual task intensity, but the quantity of blinking is not usually as important as the quality of blinking. Blink quality determines blink efficiency, and optimum quality blinks maintain a healthy, wet and comfortable eye or contact lens surface. Conversely, poor quality (inefficient, incomplete) blinks allow the lower areas of the eye surface, or contact lens, to become dry, with associated symptoms of dryness.



Incomplete blink ¹

Partially dry cornea ¹

Dry contact lens

Partially soiled contact lens

Inefficient blinks are very common during intense visual tasks such as computer use, proof reading and working with numbers. Dry eyes or dry contact lenses are common under these conditions. Efficient (complete) blinks maintain comfort associated with complete wetness of the eye or contact lens. For contact lens wearers, cleanliness and optical clarity of the contact lens surface are maintained by efficient blinking. In addition, efficient blinks promote appropriate contact lens movement with healthy massage of the corneal surface and tear circulation.

The type of blink required for optimum blink efficiency has the following characteristics:

1. An efficient blink is full and complete, meaning that the top lid lightly touches the bottom lid
2. An efficient blink is relaxed and light, meaning that only the muscles of the eye are involved. Specifically, the muscles of the eyebrows and cheeks are not involved.
3. An efficient blink is quick and rapid, taking only one third of a second to complete.
4. Finally, an efficient blink looks confident and natural.

Memorising and consciously practicing the eight key efficient blink characteristics that are underlined above will help reduce the number of inefficient blinks at other times. For example, if the number of inefficient blinks can be reduced from two to one out of five, there will be the benefit of 33% more efficient blinks. Blink exercises can have great benefits, but nobody else can do them for you.

A practice session should take about 24 seconds with three cycles of each of the 8 key words repeated (silently or out loud) as prompts for reproducing 24 efficient blinks. To make significant changes to your blink efficiency levels, you will need to practise this exercise every half hour for at least a week. Repeating the exercises for a few days in subsequent weeks and months, especially if dryness symptoms recur, will help maintain the improvements achieved.

Triggers like switching your watch to your other arm, or putting a rubber band around your phone, for example, should help to remind you to practise. Good times for practising can be during advertisements on TV, while stopped at traffic lights, while travelling on or waiting for a train or bus etc.

Fig.12.: La "Blink Instruction Guide" viene utilizzata dal paziente per consultare le istruzioni nella sala prima di essere consegnate e spiegate al paziente per l'utilizzo a casa. Pubblicato e fornito dall'Institute for Eye Research: enquiry@ier.org.au Estratta da: McMonnies CW. Incomplete blinking: exposure keratopathy, lid wiper epitheliopathy, dry eye, refractive surgery, and dry contact lenses. Cont Lens Anterior Eye. 2007 Mar;30(1):37-51. Epub 2007 Jan 23. Review.

Ci sono anche altre strategie per implementare l'effetto degli esercizi di ammiccamento, una di questa riguarda l'utilizzo di lacrime artificiali, che consentano di lubrificare opportunamente la superficie oculare e quindi di ridistribuire il film lacrimale più efficacemente con gli esercizi di ammiccamento proposti.

Com'è stato osservato, le lacrime artificiali, rendendo più omogenea e liscia la superficie pre-corneale, contribuiscono al mantenimento della bagnabilità di superficie delle lenti a contatto, migliorano la qualità del film lacrimale e pertanto, ne migliorano anche le funzionalità protettive, lubrificanti e ottiche.

Un'ulteriore strategia prevede di effettuare una serie di quattro o cinque ammiccamenti forzati prima di cominciare gli esercizi di ammiccamento elencati nella figura 12.

L'ammiccamento forzato può incrementare sostanzialmente lo spessore del film lacrimale, probabilmente come risultato della spremitura delle lacrime dai fornici inferiore e superiore, dove si accumulano normalmente le lacrime.

L'aumento dello spessore lacrimale è anche legato al fatto che l'ammiccamento forzato esercita una maggiore pressione sulle ghiandole accessorie di Meibomio, delle palpebre e della congiuntiva, promuovendo la secrezione dei costituenti del film lacrimale.

Inoltre, l'ammiccamento forzato offre l'opportunità al menisco superiore di unirsi al menisco inferiore. Questa combinazione consente alla palpebra superiore di trascinare la lacrime alloggiato nel menisco inferiore verso l'alto, distribuendole sull'intera superficie oculare, nella fase di apertura dell'ammiccamento.

Un significativo miglioramento dell'efficacia degli esercizi dell'ammiccamento dipende sicuramente dalla frequenza con cui vengono svolti i suddetti esercizi.

Le linee guida sull'efficienza dell'ammiccamento basate sulla modifica del comportamento e sui principi di inversione dell'abitudine possono offrire le migliori prospettive per ottenere una riduzione della frequenza di ammiccamenti incompleti in ogni situazione e compito visivo.

Il beneficio terapeutico ottenuto dagli esercizi di efficienza dell'ammiccamento e dall'instillazione delle gocce lubrificanti risulta essere migliore quando le due strategie sono combinate.^[50]

Vi sono anche altre accortezze per migliorare i sintomi legati alla ridotta funzionalità dell'ammiccamento che riguardano soprattutto gli aspetti ergonomici di diversi compiti visivi.

Gli studi svolti hanno dimostrato infatti che i sintomi di disagio oculare, così come i sintomi di affaticamento generale legato all'utilizzo di dispositivi elettronici, dipende moltissimo anche da aspetti esterni all'occhio e allo stato cognitivo del soggetto.

L'ambiente di lavoro e alcune impostazioni del dispositivo elettronico contribuiscono in larga parte a creare una situazione degradante per la superficie oculare, facendo sì che insorgano i sintomi di secchezza, bruciore e affaticamento.

L'errore refrattivo non compensato, una distanza dello schermo del dispositivo non adeguata, la luminanza dello schermo eccessivamente alta, la forte intensità della luce blu emanata dallo schermo, la posizione scorretta di immobilità posturale assunta dall'utente e l'alterazione della frequenza di ammiccamento, in particolare di quelli completi, concorrono a creare una condizione tale per cui è facilitato l'instaurarsi dei sintomi dell'affaticamento oculare da dispositivi digitali ("*Digital Eye Strain*").^[15]

CONCLUSIONE

Vista l'importanza rivestita dal film lacrimale, sia per la salute della superficie oculare, in particolar modo della cornea, sia per la qualità dell'immagine ottica, è di fondamentale importanza che la sua struttura non subisca alterazioni e rimanga integra per svolgere al meglio le sue funzionalità.

Per ottenere quest'omogeneità del film lacrimale è essenziale che l'ammiccamento sia regolare e completo.

La corretta frequenza e la chiusura completa delle palpebre sono i due elementi portanti dell'ammiccamento che consentono al film lacrimale di fungere da barriera protettiva, di fornire sostentamento alle strutture oculari sottostanti e di garantire la massima refrazione della luce.

La funzionalità del film lacrimale dipende direttamente dalla funzionalità dell'ammiccamento. Se l'ammiccamento viene inibito o se è prevalentemente incompleto, la superficie oculare ne subisce le conseguenze, con aree di secchezza localizzate, alterazioni di superficie e infine, sintomi oculari derivanti da queste condizioni.

Nonostante sia ormai ben risaputo che la frequenza e la completezza dell'ammiccamento siano strettamente relazionati agli stati cognitivi ai compiti visivi che i soggetti svolgono, sarebbe auspicabile incentrare maggiormente gli studi su questa associazione, in modo tale da poter comprendere i complessi meccanismi nervosi da cui è governata.

Sono state fatte innumerevoli scoperte da quando agli inizi del XIV secolo si è ipotizzato quali fossero i fattori coinvolti nella regolazione del pattern di ammiccamento, tuttavia molte questioni restano ancora irrisolte, soprattutto in questi ultimi anni in cui stiamo assistendo a cambiamenti sempre più marcati dello stile di vita della popolazione, sempre più improntato verso la digitalizzazione di quasi ogni ambito della vita quotidiana.

Una comprensione più approfondita potrebbe certamente contribuire all'elaborazione di nuove soluzioni che consentano di ristabilire un normale ammiccamento e che permettano perciò di garantire l'omeostasi e la funzionalità del film lacrimale.

BIBLIOGRAFIA COMPLETA

1. Abusharha, Ali A. "Changes in blink rate and ocular symptoms during different reading tasks." *Clinical optometry* vol. 9 133-138. 20 Nov. 2017, doi:10.2147/OPTO.S142718.
2. Airiani S, Rozell J, Lee SM, Braunstein RE. The effect of lubricant eye drops on ocular wavefront aberrations. *J Refract Surg* 2005;21:709-15.
3. Alexander-Katz W. The importance of blinking during the fitting of soft corneal contact lenses. *Contacto* 1971;15:69-70 and electrophoretic studies of human tear proteins. *Exp. Eye Res.* 29, 539-553.
4. Argiles M, Cardona G, Perez-Cabre E, Rodriguez M. Blink rate and incomplete blinks in six different controlled hard-copy and electronic reading conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56 (11):6679-85.
5. Azrin NH, Nunn RG. Habit reversal: a method of eliminating nervous.
6. Barbato G, Ficca G, Beatrice M, Casiello M, Muscettola G, Rinaldi F. Effects of sleep deprivation on spontaneous eye blink rate and alpha EEG power. *Biol Psychiatry.* 1995 Sep 1;38(5):340-1.
7. Barbato, G., de Padova, V., Paolillo, A.R., Arpaia, L., Russo, E., Ficca, G., 2007. Increased spontaneous eye blink rate following prolonged wakefulness. *Physiol. Behav.* 90, 151-154.
8. Begley CG, Caffery B, Nichols KK, Chalmers R. Responses of contact lens wearers to a dry eye survey. *Optom Vis Sci.* 77:40-46.
9. Benedetto S, Draï-Zerbib V, Pedrotti M, Tissier G, Baccino T. Ereaders and visual fatigue. *PLoS One.* 2013;8(12):e83676.
10. Bentivoglio A, *Bressman S.B, Cassetta E., Carretta D., Tonali P., and Albanese A. Analysis of Blink Rate Patterns in Normal Subjects. *Movement Disorders* Vol. 12, No. 6, 1997, pp. 1028-1034. 1997 Movement Disorder Society.
11. Bron AJ, Tomlinson A, Foulks GN, Pepose JS, Baudouin C, Geerling G, Nichols KK, Lemp MA. Rethinking dry eye disease: A perspective on clinical implications. 2014;12(2S):S1-S31. © 2014 Elsevier Inc. All rights reserved. *The Ocular Surface* ISSN: 1542- 0124.
12. Butovich IA, Millar TJ, Ham BM. Understanding and analyzing meibomian lipidsea review. *Curr Eye Res* 2008;33(5):405-20.

13. Carpenter A. The rate of blinking during prolonged visual search. *J Exp Psychol.* 1948;38(5):587–57.
14. Choontanom R. The Fasanella-Servat procedure for the surgical treatment of ptosis [dissertation] [in German]. Münster, Germany: Westfälischen Wilhelms-Universität; 2006. Available at: <http://miami.uni-muenster.de/se>
15. Coles-Brennan C, Sulley A, Young G. Management of digital eye strain. *Clin Exp Optom.* 2019 Jan;102(1):18-29. doi: 10.1111/cxo.12798. Epub 2018 May 23.. Review
16. Collins M, Seeto R, Campbell L, et al. Blinking and corneal sensitivity. *Acta Ophthalmol (Kbh)* 1989;67:525–31.
17. Corfield, A.P., Carrington, S.D., Hicks, S.J., Berry, M., Ellingham, R., 1997. Ocular mucins: purification, metabolism and functions. *Prog. Retin. Eye Res.* 16, 627–656.
18. Craig JP, Willcox MDP, Argueso P, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: Report of the Contact Lens “Interactions With the Tear Film Subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:TFOS123–TFOS156. DOI:10.1167/iovs.13-13235
19. Cruz AA, Garcia DM, Pinto CT, Cechetti SP. Spontaneous eyeblink activity. *Ocul Surf* 2011; 9:29–41.
20. De Padova V, Barbato G, Conte F, Ficca G. Diurnal variation of spontaneous eye blink rate in the elderly and its relationships with sleepiness and arousal. *Neurosci Lett.* 2009;463(1):40–43.
21. Doane MG. Blinking and the mechanics of the lacrimal drainage system. *Ophthalmology* 1981; 88:844–51.
22. Evinger C, Schicatano EJ, Horn AKE, Pellegrini JJ. Effect of age on blink reflex excitability. *Soc Neurosci Abstr.* 1995;21:1917.
23. F. Ducceschi, GM. Barbero, M. Picca, MG. Sapia, V. Spanevello. Oculistica in età evolutiva. prevenzione, screening e principali patologie di interessa ambulatoriale. *Sintesi info-medica.* 2018; 104-106.

24. Fujishima, H., Toda, I., Yamada, M., Sato, N., Tsubota, K., 1996. Corneal temperature in patients with dry eye evaluated by infrared radiation thermometry. *Br. J. Ophthalmol.* 80, 29–32.
25. Fuqua RW, Woods DW. Applying behavior analysis to clinical problems: review and analysis of habit reversal. *J Appl Behav Anal* 1998;31:447–69.
26. Gachon, A.M., Verrelle, P., Betail, G., Dastugue, B., 1979. Immunological and electrophoretic studies of human tear proteins. *Exp. Eye Res.*29, 539-553.
27. Gipson IK, Hori Y, Argueso P. Character of ocular surface mucins and their alteration in dry eye disease. *Ocul Surf* 2004;2(2):131-48.
28. Guillon M, Maissa C. Tear film evaporation—effect of age and gender. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49. ARVO E abstract 1541.
29. Guillon, M., Maissa, C., Girard-Claudon, K., 2002. Influence of the tear film composition on tear film structure and symptomatology of soft contact lens wearers. *Adv. Exp. Med. Biol.* 506,895–899.
30. Hall HA. The origin purposes of blinking. *Br J Ophthalmol.* 1945;29(9):445–67.
31. Hasan SA, Baker RS, Sun W, et al. The role of blink adaptation in the pathophysiology of benign essential blepharospasm. *Arch Ophthalmol.* In press.
32. Heiko Pult, MSc, PhD,1,2 Britta H. Riede-Pult, DiplIng(Fh),1,3 Paul J. Murphy, PhD2. A New Perspective on Spontaneous Blinks. © 2013 by the American Academy of Ophthalmology Published by Elsevier Inc.
33. Himebaugh NL, Begley CG, Bradley A, Wilkinson JA. Blinking and tear break-up during four visual tasks. *Optom Vis Sci.* 2009 Feb;86(2):E106-14.
34. Hirota M, Uozato H, Kawamorita T, Shibata Y, Yamamoto S. Effect of incomplete blinking on tear film stability. *Optom Vis Sci.* 2013 Jul;90(7):650-7. doi: 10.1097/OPX.0b013e31829962ec.
35. Holland MK, Tarlow G. Blinking and thinking. *Percept Mot Skills.* 1975;41(2):503–06.
36. Holly FJ, Lemp MA. Wettability and wetting of corneal epithelium. *Exp Eye Res* 1971;11(2):239-50.

37. Holly, F.J., Lemp, M.A., 1977. Tear physiology and dry eyes. *Surv. Ophthalmol.* 22, 69–87.
38. Hultgren H, Knave B. Discomfort glare and disturbances from light reflections in an office landscape with CRT display terminals. *Appl Ergon.* 1974;5:2–8
39. J.R. Palakuru, None; J. Wang, Allergan, Inc. (F); J.V. Aquavella. Effects of blinking on tear dynamics. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, July 2007, Vol. 48, No. 7.
40. Jaiswal S, Asper L, Long J, Lee A, Harrison K, Golebiowski B. Ocular and visual discomfort associated with smartphones, tablets and computers: what we do and do not know. *Clin Exp Optom.* 2019 Sep;102(5):463-477. doi: 10.1111/cxo.12851.Epub 2019 Jan 21. Review.
41. Karson CN (1983): Spontaneous eye blink rate and dopaminergic system. *Brain* 1/6:643-653.
42. Koh S, Maeda N, Hirohara Y, Mihashi T, Ninomiya S, Bessho K, Watanabe H, Fujikado T, Tano Y. Serial measurements of higher-order aberrations after blinking in normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Aug;47(8):3318-24.
43. Kojima M, Shioiri T, Hosoki T, Sakai M, Bando T, Someya T. Blink rate variability in patients with panic disorder: new trial using audiovisual stimulation. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2002 Oct;56(5):545-9.
44. Korb DR, Greiner JV, Glonek T, Whalen A, Hearn SL, Esway JE, et al. Human and rabbit lipid layer and interference pattern observations. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:305e8
45. Lemp MA, Hamill Jr JR. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 1973;89(2):103-5
46. Liu H, Begley C, Chen M, et al. A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis.Sci* 2009;50(8):3671–3679.
47. M.E. Johnson, P.J. Murphy. Changes in the tear film and ocular surface from dry eye syndrome / *Progress in Retinal and Eye Research* 23 (2004) 449–474

48. Marshall G. Doane, PH.D. Interaction of eyelids and tears in corneal wetting and the dynamics of the normal human eyeblink, *American Journal of Ophthalmology* 89:507-516, 1980.
49. McCulley, J.P., Shine, W.E., 1997. A compositional based model for the tear film lipid layer. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 95, 79–88.
50. McMonnies CW. Incomplete blinking: exposure keratopathy, lid wiper epitheliopathy, dry eye, refractive surgery, and dry contact lenses. *Cont Lens Anterior Eye.* 2007 Mar;30(1):37-51. Epub 2007 Jan 23. Review.
51. Mengher, L. S., Pandher, K. S. and Bron, A. J. (1986), Noninvasive tear film breakuptime: sensitivity and specificity. *Acta Ophthalmologica*, 64: 441-444
52. Michael W. Stava* Mark D. Huffman,* Robert S. Baker,*-f Avrom D. Epstein*^ and John D. Porter. Conjugacy of Spontaneous Blinks in Man: Eyelid Kinematics Exhibit Bilateral Symmetry. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, October 1994, Vol. 35, N.
53. Michel Guillon, et al., *Contact Lens and Anterior Eye*, <https://doi.org/10.1016/j.clae.2019.02.001>
54. Monte's-Mico' R, Alio' JL, Charman WN. Dynamic changes in the tear film in dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:1615–1619.
55. Monte's-Mico' R, Alio' JL, Mun~oz G, Charman WN. Temporal changes in optical quality of air–tear film interface at anterior cornea after blink. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:1752–1757.
56. Monte's-Mico' R, Alio' JL, Mun~oz G, Pe'rez-Santonja JJ, Charman WN. Postblink changes in total and corneal ocular aberrations. *Ophthalmology.* 2004;111:758–767.
57. Monte's-Mico' R, Ca'liz A, Alio' JL. Changes in ocular aberrations after instillation of artificial tears in dry-eye patients. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:1649–165.
58. Montés-Micó R, Cerviño A, Ferrer-Blasco T, García-Lázaro S, Madrid-Costa D. The tear film and the optical quality of the eye. *Ocul Surf.* 2010 Oct;8(4):185-92. Review.
59. Montés-Micó R. Role of the tear film in the optical quality of the human eye. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Sep;33(9):1631-5.

60. Mori A, Oguchi Y, Okusawa Y, Ono M, Fujishima H, Tsubota K. Use of high-speed, high-resolution thermography to evaluate the tear film layer. *Am J Ophthalmol.* 1997;124: 729–735.
61. Morris CA, Holden BA, Papas E, et al. The ocular surface, the tear film, and the wettability of contact lenses. In: Sullivan DA, Dartt DA, Meneray MA, editors. *Lacrimal gland, tear film, and dry eye syndromes 2.* New York: Plenum Press; 1998. p. 717–22.
62. Nakano T, Kitazawa S. Eyeblink entrainment at breakpoints of speech. *Exp Brain Res.* 2010;205(4):577–81
63. Nemeth J, Erdelyi B, Csakany B. Corneal topography changes after a 15 second pause in blinking. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27: 589–592.
64. Nichols JJ, Mitchell GL, King-Smith PE. Thinning rate of the precorneal and prelens tear films. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2353e61.
65. Nosch DS, Pult H, Albon J, Purslow C, Murphy PJ. Relationship between Corneal Sensation, Blinking, and Tear Film Quality. *Optom Vis Sci.* 2016 May;93(5):471-81.
66. Ongerboer de Visser, B.W., 1983. Anatomical and functional organization of reflexes involving the trigeminal system in man: jaw reflex, blink reflex, corneal reflex, and exteroceptive suppression. *Adv. Neurol.* 39, 727–738.
67. Orchard LN, Stern JA. Blinks as an index of cognitive activity during reading. *Integr Physiol Behav Sci.* 1991;26(2):108–16. doi:10.1007/BF02691032
68. Patel S, Henderson R, Bradley L, Galloway B, Hunter H. Effect of visual display unit use on blink rate and tear stability. *Optom Vis Sci.* 1991;68:888–892.
69. Ponder E, Kennedy WP. On the act of blinking. *Quart J Exp Physiol.* 1928; 18:89-119.
70. Prause JU, Norn M. Relation between blink frequency and break up time? *Acta Ophthalmol (Kbh)* 1987;65:19–22
71. Records RE. *Physiology of the human eye and visual system.* Hagerstown: Harper & Row Publishers; 1979. p. 1–24.
72. Rieger G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *Br J Ophthalmol* 1992;76(3):157-8
73. Rodriguez John D., Keith J. Lane, George W. Ousler III, Endri Angjeli, Lisa M. Smith & Mark B. Abelson (2018) *Blink: Characteristics, Controls,*

and Relation to Dry Eyes, *Current Eye Research*, 43:1, 52-66, DOI: 10.1080/02713683.2017.1381270

74. Schleicher R, Galley N, Briest S, Galley L. Blinking and saccades as indicators of fatigue in sleepiness warnings: looking tired? *Ergonomics*. 2008;5(7):982-1010.
75. Schoenwald, R.D., Vidvauns, S., Wurster, D.E., Barfknecht, C.F., 1998. The role of tear proteins in tear film stability in the dry eye patient and in the rabbit. *Adv. Exp. Med. Biol.* 438, 391–400.
76. Spurr-Michaud S, Argüeso P, Gipson I. Assay of mucins in human tear fluid. *Exp Eye Res* 2007;84(5):939-50.
77. Sullivan, D.A., Wickham, L.A., Rocha, E.M., Kelleher, R.S., da Silveira, L.A., Toda, I., 1998. Influence of gender, sex steroid hormones, and the hypothalamic-pituitary axis on the structure and function of the lacrimal gland. *Adv. Exp. Med. Biol.* 438, 11–42.
78. Sun WS, Baker RS, Chuke JC, Rouholiman BR, Hasan SA, Gaza W, Stava MW, Porter JD. Age-related changes in human blinks. Passive and active changes in eyelid kinematics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(1):92–99.
79. Timberlake GT, Doane MG, Bertera JH. Short-term, low contrast visual acuity reduction associated with in vivo contact lens drying. *Optom Vis Sci*. 1992;69:755–760.
80. Tsubota K, Nakamori K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. *Arch Ophthalmol* 1995;113(2):155-8.
81. Tutt R, Bradley A, Begley C, Thibos LN. Optical and visual impact of tear break-up in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:4117–4123.
82. Uchino Y, Uchino M, Yokoi N, Dogru M, Kawashima M, Okada N, Inaba T, Tamaki S, Komuro A, Sonomura Y, Kato H, Argüeso P, Kinoshita S, Tsubota K. Alteration of tear mucin 5AC in office workers using visual display terminals: The Osaka Study. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Aug;132(8):985-92. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.1008. PubMed PMID: 24903353.
83. Virtanen, J.A., Cheng, K.H., Somerharju, P., 1998. Phospholipid composition of the mammalian red cell membrane can be rationalized by a superlattice model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 4964–4969.

84. Wang, J., Fonn, D., Simpson, T.L., Jones, L., 2003. Precorneal and pre- and postlens tear film thickness measured indirectly with optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 44, 2524–2528.
85. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, Papas EB, Rolland JP, Schmidt TA, Stahl U, Suarez T, Subbaraman LN, Uçakhan OÖ, Jones L. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):366-403. doi: 10.1016/j.jtos.2017.03.006.
86. Wolff, E., 1946. Mucocutenous junction of lid margin and distribution of tear fluid. *Trans. Ophthal. Soc. UK* 66, 291–308. 2524–2528.
87. Yokoi N, Bron AJ, Georgiev GA. The precorneal tear film as a fluid shell: the effect of blinking and saccades on tear film distribution and dynamics. *Ocul-Surf* 2014; 12:252-66.
88. Yokoi N, Uchino M, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Komuro A, Sonomura Y, Kato H, Tsubota K, Kinoshita S. Importance of tear film instability in dry eye disease in office workers using visual display terminals: the Osaka study. *Am J Ophthalmol.* 2015 Apr;159(4):748-54. doi: 10.1016/j.ajo.2014.12.019. Epub 2014 Dec 30. PubMed PMID: 25555800.
89. Zhou L, Zhao SZ, Koh SK, Chen L, Vaz C, Tanavde V, et al. In-depth analysis of the human tear proteome. *J Proteomics* 2012;75:3877e85.