



Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Fisica e Astronomia “Galileo Galilei”

Corso di Laurea in Ottica e Optometria

TESI DI LAUREA

“L’ortocheratologia e la sua influenza sulla visione
binoculare”

Relatore: Prof. Mirko Chinellato

Laureando: Signori Davide

Anno accademico: 2020/2021

Indice

ABSTRACT	1
1 CAPITOLO 1 - Anatomia, fisiologia e istologia corneale	2
1.1 La cornea	2
1.1.1 Generalità	2
1.1.2 Morfologia corneale	3
1.1.3 Istologia corneale	4
2 CAPITOLO 2 – Generalità sulla visione binoculare	7
2.1 Introduzione	7
2.2 L’accomodazione	8
2.3 Movimenti di vergenza	10
2.4 Le forie e disparità di fissazione	11
2.5 L’analisi grafica della binocularità	12
3 CAPITOLO 3 – Dalla miopia all’ortocheratologia	13
3.1 La miopia	13
3.1.1 Generalità	13
3.1.2 Prevalenza ed eziologia multifattoriale	14
3.1.3 L’anisomiopia.....	15
3.2 L’ortocheratologia	18
3.2.1 Generalità	18
3.2.2 Dal passato ad oggi.....	18
3.2.3 L’efficacia clinica nel controllo della miopia.....	19
3.2.4 Sicurezza del trattamento	20
4 CAPITOLO 4 – Cambiamenti nella visione binoculare dopo trattamento ortocheratologico	22
4.1 L’influenza sull’area di visione binoculare nitida e singola	23
4.1.1 Analisi del primo gruppo di studi: “children”	24
4.1.2 Analisi del secondo gruppo di studi: “young adult”	38
4.1.3 Analisi del terzo gruppo di studi: “altro”	49
4.1.4 Discussione.....	55

4.2	Incidenza positiva sull'anisomiopia	70
4.2.1	Miopia unilaterale con anisometropia gestita con lenti OK	71
4.2.2	Miopia bilaterale con anisometropia gestita con lenti OK	74
4.2.3	Discussione.....	77
	<i>Conclusioni</i>.....	80
	<i>Bibliografia</i>.....	82

Elenco degli acronimi

Δ = diottrie prismatiche

@ = asse del cilindro

AA = Ampiezza Accomodativa

AC/A = Convergenza Accomodativa/Accomodazione

AL = lunghezza assiale (Axial Length)

ARN = Accomodazione Relativa Negativa

ARP = Accomodazione Relativa Positiva

BIFR = Riserva Fusionale Base Interna (Base-In Fusional Reserve)

BOFR = Riserva Fusionale Base Esterna (Base-Out Fusional Reserve)

CA/C = Accomodazione di Convergenza/Convergenza

CCB = Cilindri Crociati Binoculari

Cpm = Cicli Per Minuto

CRT = Corneal Refractive Therapy

D = Diottria/e

DIV = Diametro Corneale dell'Iride Visibile

DF = Disparità di Fissazione

Dk/t = permeabilità all'ossigeno

ESO = esoforia

EXO = exoforia

FA = Facilità Accomodativa

FAM = Facilità Accomodativa Monoculare

HOAs = aberrazioni oculari di alto ordine (High-order Ocular Aberrations)

LAG = ritardo

LASIK = Laser Assisted In situ Keratomileusis

LEAD = anticipo

MEM = metodo di stima monoculare (Monocular Estimated Method)

ML = Medcall

OCT = Tomografia a Coerenza Ottica

OD = Occhio Destro

OFG = occhiali monofocali (Ordinary Frame Glasses)

OK = ortocheratologia/ortocheratologiche/ortocheratologico

OR = rapporto di probabilità (Odds Ratio)

OS = Occhio Sinistro

PPA = Punto Prossimo di Accomodazione

PPC = Punto Prossimo di Convergenza

PR = Punto Remoto

RFN = Riserva Fusionale Negativa

RFP = Riserva Fusionale Positiva

RGPCCL = lenti a contatto rigide gas permeabili (Rigid Gas Permeable Contact Lenses)

SA = Aberrazione Sferica (Spherical Aberration)

SCLs = lenti a contatto morbide (Soft Contact Lenses)

SER = equivalente sferico refrattivo (Spherical Equivalent Refraction)

ST = Stereopsi

SVCL = lenti a contatto a visione singola (Single Vision Contact Lenses)

SVL = lenti a visione singola (Single Vision Lenses)

ZCSBV = Zona di visione binoculare nitida e singola (Zone of Clear Single Binocular Vision)

Z₄⁰ = aberrazione sferica positiva (Z12)

Z₃⁻¹ = aberrazione di coma verticale (Z7)

Z₃¹ = aberrazione di coma orizzontale (Z8)

ABSTRACT

Questo elaborato di tesi propone una revisione della letteratura scientifica, per chiarire e comprendere meglio l'influenza del trattamento ortocheratologico sulla visione binoculare di bambini e giovani adulti miopi (Capitolo 4).

Nella prima parte (paragrafo 4.1) sono state analizzate le modifiche alle componenti che formano l'area di visione binoculare nitida e singola quali accomodazione, vergenze e loro interazione. Nella seconda parte, è stato analizzato il cambiamento indotto all'anisomiopia (paragrafo 4.2).

La prima fase del metodo di ricerca adottato, riguarda la raccolta delle pubblicazioni scientifiche disponibili sul portale di ricerca Pubmed [1].

Con questa indagine sono stati raccolti e analizzati 26 studi totali, di cui 16 relativi alla prima parte del lavoro (paragrafo 4.1), mentre 10 riguardanti la seconda (paragrafo 4.2).

I risultati degli studi della prima parte dell'elaborato (paragrafo 4.1) non sono tutti concordi, ma la maggioranza è favorevole nell'affermare la presenza di miglioramenti binoculari dopo ortocheratologia.

I risultati delle pubblicazioni riguardanti la seconda parte della tesi (paragrafo 4.2) sono invece tutti concordi nell'affermare miglioramenti all'anisomiopia.

In conclusione, si potrebbero utilizzare tre brevi frasi per riassumere le modifiche che l'ortocheratologia provoca, con variabilità soggettiva, alla visione binoculare quali: "miglior risposta accomodativa", "postura più divergente" e "riduzione dell'anisomiopia".

1 CAPITOLO 1 - Anatomia, fisiologia e istologia corneale

1.1 La cornea

1.1.1 Generalità

La cornea costituisce la porzione anteriore della tunica esterna dell'occhio e grazie al limbus si congiunge con sclera e congiuntiva. A causa del suo raggio di curvatura molto inferiore a quello sclerale essa sporge in avanti rispetto a quest'ultima [2].

Le fibre intrecciate di collagene, di cui cornea e sclera sono formate, conferiscono la forza meccanica necessaria per proteggere le componenti interne oculari da lesioni fisiche [3] [4].

La cornea gioca un ruolo centrale nella visione grazie alla sua elevata trasparenza e potere rifrattivo [5], a condizione che vi sia anche un film lacrimale stabile e regolare [6]. Il potere corneale risulta essere circa 43 diottrie positive, pari a due terzi del potere diottrico totale oculare [4].

L'indice di rifrazione totale corneale si ottiene dalla somma delle rifrazioni delle varie superfici situate tra la superficie anteriore e posteriore della cornea, nonché dalle loro proprietà di trasmissione della luce. Gli indici di rifrazione di aria, film lacrimale, tessuto corneale e umor acqueo sono rispettivamente 1.000, 1.336, 1.376 e 1.336 circa [5]. Negli anni, diversi sono stati i valori dell'indice corneale totale, ma 1.3375 è diventato il valore standard di riferimento [7].

La superficie corneale è convenzionalmente divisa in quattro zone: centrale, para-centrale, periferica e limbare.

La zona centrale ha un diametro di circa 4 mm e la si può considerare sferica. Quest'area è deputata nella formazione di un'immagine retinica foveale di alta qualità.

La zona para-centrale è più piatta e diventa otticamente importante in condizioni di bassa luminosità e midriasi pupillare.

Nella zona periferica la cornea è più piatta e maggiormente asferica [4].

1.1.2 Morfologia corneale

La superficie corneale anteriore possiede una forma convessa e asferica. Gli intervalli di valori che identificano una cornea adulta “normale” riguardano: diametro corneale dell’iride visibile (DIV) da 10.50 a 12.75 mm [8], curvatura corneale anteriore da 7.06 a 8.66 mm [8] e spessore centrale corneale da 512 a 569.5 μm [8].

La differenza di curvatura tra la superficie anteriore e posteriore della cornea fa sì che procedendo verso la periferia lo spessore aumenti progressivamente di un valore compreso tra l’11% e il 19% [9] e questo aumento risulta essere asimmetrico e maggiore nasalmente [10] [11]. Douthwaite in due studi successivi ha indicato come valore di asfericità p-value orizzontale medio 0,77 con range di normalità 0,57-0,97, mentre quello verticale medio 0,82 con range di normalità 0,56-1,08 [12] [13]. Nella pratica clinica spesso il diametro corneale viene approssimato al diametro dell’iride visibile. Nella realtà il valore misurato, grazie alla tecnologia OCT (Tomografia a Coerenza Ottica), è maggiore e si aggira orizzontalmente intorno a 13.4 mm contro gli 11.7 mm del DIV, mentre verticalmente risulta essere 13.2 mm circa. Questo metodo di misurazione si è rilevato sia ripetibile che affidabile [14].

Molti sono i fattori che possono influenzare i valori corneali. L’età sembra essere uno dei fattori di maggior rilevanza; infatti il diametro corneale pare subire una leggera diminuzione con il tempo [15], la curvatura corneale sembra avere una tendenza a diventare più curva al centro e ad appiattirsi in periferia modificando così il fattore forma [16] e anche lo spessore corneale ha una tendenza a diminuire con l’età [17]. Questo è dovuto probabilmente ad una diminuzione della densità dei cheratociti [18].

Secondo uno studio condotto da Hall et al. l’età rappresenta rispettivamente il 36%, 33%, 24%, 23% e il 13% della varianza dell’angolo di giunzione sclero-corneale, del raggio sclerale, del diametro dell’iride, del diametro corneale e del fattore di forma corneale [14]. Il sesso, l’etnia, la lunghezza assiale, lo stato refrattivo e fattori antropometrici sono altri fattori che influenzano i valori corneali.

1.1.3 Istologia corneale

Dal punto di vista anatomico la cornea è suddivisa in 5 strati:

- Epitelio;
- membrana di Bowman;
- stroma;
- membrana di Descemet;
- endotelio [2].

1.1.3.1 Epitelio corneale

L'epitelio corneale con l'epitelio congiuntivale formano la superficie oculare. Essi sono composti da cellule epiteliali squamose, stratificate e non cheratinizzate. Lo spessore dell'epitelio corneale è costante e misura circa 50 μm (micrometri); il 10% dello spessore corneale. L'epitelio corneale è diviso a sua volta in 5-6 strati di cellule di tre diversi tipi: superficiali, alari, basali (Tabella I) [5].

Tabella I - Caratteristiche dei vari tipi di cellule epiteliali corneali [5].

Cellule	Forma	Strati	Complessi giunzionali
Superficiali	Piatta	2-4	- Desmosomi ¹
	Microvilli		- Tight junction ²
	Micropliche		- Adherens junction ³
Alari	Processo alare	2-3	- Desmosomi
			- Gap junction ⁴
			- Adherens junction
Basali	Colonnare	1	- Desmosomi
			- Gap junction
			- Adherens junction
			- Emidesmosomi ⁵

Le cellule superficiali contengono nella loro membrana glicoproteine e glicolipidi che vanno a costituire collettivamente il glicocalice rendendo la superficie anteriore corneale idrofila [19].

Nella periferia dell'epitelio corneale vi sono in grande quantità cellule di Langerhans che sono macrofagi specializzati nell'elaborazione degli antigeni.

¹ Punti di attacco presenti lungo le membrane laterali di tutte le cellule epiteliali e sviluppano un'attività di aderenza cellula-cellula.

² Chiamate anche "giunzioni serrate" costituiscono una barriera alla penetrazione di sostanze.

³ Chiamate "giunzioni aderenti" mantengono l'aderenza tra cellule adiacenti.

⁴ Permettono il passaggio intercellulare di piccole molecole.

⁵ Permettono l'aderenza delle cellule basali alla membrana basale dell'epitelio spessa 40-60 nm [5]

Un danno corneale provoca una pronta migrazione di tali cellule [20]. Le cellule epiteliali si rinnovano continuamente grazie alla proliferazione delle cellule basali e grazie al processo di differenziazione emergono gradualmente in superficie, trasformandosi prima in alari e successivamente in superficiali [21].

Questo processo richiede circa 7-14 giorni dopodiché avviene l'apoptosi⁶ e la desquamazione grazie al film lacrimale [22]. In aggiunta, è presente anche un movimento centripeto di cellule dalla periferia corneale al centro [23].

1.1.3.2 Strato di Bowman

È una zona acellulare di spessore 12 μm . Il termine membrana non è propriamente corretto per definirlo in quanto è costituito da una disposizione casuale di fibrille di collagene e proteoglicani. Le fibrille sono sintetizzate dai cheratociti stromali, pertanto lo strato di Bowman è considerato la porzione anteriore dello stroma.

In seguito a danneggiamenti lo strato di Bowman non è in grado di riformarsi, ma questo sembra non recare problemi all'omeostasi dell'epitelio corneale; il suo ruolo fisiologico è pertanto poco chiaro [5].

1.1.3.3 Stroma

Lo stroma costituisce il 90% dello spessore corneale e, grazie alle sue proprietà anatomiche e biochimiche, conferisce alla cornea forza fisica, stabilità della forma e trasparenza [5]. Quest'ultima è garantita dalla disposizione uniforme e parallela delle fibrille di collagene che formano lamelle, intercalate da elementi cellulari chiamati cheratociti e cementate da una sostanza amorfa [24]. Il continuo lento ricambio delle fibrille di collagene nello stroma è essenziale per la trasparenza corneale [5]. I cheratociti occupano soltanto il 2-3% del volume totale dello stroma corneale e sono responsabili della secrezione delle macromolecole della matrice extracellulare. Poco dopo una lesione corneale, i cheratociti attivati perdono la loro quiescenza, entrano nel ciclo cellulare e migrano verso il sito della lesione per contribuire in prima linea alla guarigione.

Nello stroma sono presenti anche fibre nervose amieliniche provenienti dai nervi ciliari, rami della branca oftalmica del trigemino che si ramificano fino alle cellule basali [25].

⁶ Morte cellulare programmata

1.1.3.4 Membrana di Descemet

La membrana di Descemet è un sottile strato composto da un reticolo di fibrille di collagene, distinte da quelle stromali, e da fibronectina.

Possiede capacità riproduttiva ed è costituita da una zona posteriore che funge da membrana basale dell'endotelio. Il suo spessore aumenta gradualmente con l'età arrivando a circa 8-10 μm [5].

1.1.3.5 Endotelio

L'endotelio è costituito da un singolo strato di cellule poligonali (prevalentemente esagonali) che non sono in grado di rigenerarsi. Il loro spessore misura circa 5 μm , mentre la larghezza è 20 μm [5]. Le cellule endoteliali mantengono la deturgescenza corneale per tutta la vita pompando il fluido in eccesso fuori dallo stroma.

La densità cellulare dei giovani è di circa 3000 cellule / mm^2 e diminuisce di circa 0,6% all'anno. Gli spazi vuoti vengono riempiti dalle cellule adiacenti che si espandono. A una densità di circa 500 cellule / mm^2 si sviluppa edema corneale e la trasparenza è ridotta [26].

1.1.3.6 Strato di Dua

È stata proposta l'esistenza di un sesto strato corneale acellulare situato tra lo stroma e la membrana di Descemet chiamato *strato di Dua* [27]. Tuttavia, alcuni ricercatori ritengono che sia semplicemente una continuazione dello stroma posteriore precedentemente descritta [28].

2 CAPITOLO 2 – Generalità sulla visione binoculare

2.1 Introduzione

I nostri occhi, in una condizione di normalità, collaborano tra di loro in modo quasi assoluto e dalle due immagini monoculari il cervello ne crea una singola e di qualità superiore. Questa percezione viene chiamata *ciclopica*, e si può quindi parlare di binocularità. Perché questo accada è fondamentale che i due occhi osservino entrambi la stessa area dello spazio [29].

Fissando un punto preciso altri punti adiacenti vengono visti singolarmente e vanno a costituire *l'oroptero*, termine introdotto da Aguilonius nel 1613 [30] [31]. Intorno all'oroptero vi è un volume, definito *area di Panum*, che garantisce una "tolleranza" all'area di visione singola; immagini retiniche non corrispondenti di un oggetto, se all'interno di quest'area, produrranno comunque un'unica immagine [31].

Durante l'attività prossimale si attivano tre funzioni del sistema visivo che prendono il nome di *triade prossimale* e sono: accomodazione, miosi e convergenza. Tra loro, tuttavia, è presente un certo grado di indipendenza che permette di arrivare alla miglior visione binoculare nitida e singola (secondo Hofstetter et al., 2000) [32].

Nel secondo decennio del 1900 Worth propose tre gradi principali della visione binoculare quali percezione simultanea, sovrapposizione (aggiunto successivamente), fusione e stereopsi [31]. Il loro ordine è significativo; per esempio, una buona stereopsi garantisce la presenza delle altre componenti.

La *percezione simultanea* indica la capacità di percepire simultaneamente le immagini provenienti dai due occhi, quindi vederne due contemporaneamente (binocularità). La sua presenza esclude il fenomeno della soppressione oculare.

Si parla di *sovrapposizione* quando le due immagini cadono su aree retiniche corrispondenti.

La *fusione* consiste nell'unione delle due immagini oculari e si divide in *fusione motoria* e *fusione sensoriale*. La prima consiste nel posizionamento su aree retiniche corrispondenti delle due immagini ad opera dell'apparato muscolare; la seconda implica il processo di integrazione mentale svolto dal cervello nel fondere perfettamente le due immagini [29].

Affinché si verifichi fusione sensoriale e si abbia la visione binoculare singola è necessario che le due immagini oculari siano simili e che si trovino su aree retiniche corrispondenti [31].

La *stereopsi* o *stereoacuità* è l'angolo più piccolo della disparità dell'immagine retinica orizzontale [33], che permette di percepire la profondità e la posizione spaziale degli oggetti, grazie alla diversa posizione lungo l'asse orizzontale dei nostri occhi [29]. Requisiti fondamentali della sua presenza sono l'accurato allineamento oculare e una buona acuità visiva [34]. Valori $\leq 40''$ d'arco sono considerati normali [31].

2.2 L'accomodazione

Con il termine *accomodazione* si indica la variazione di potere, positiva o negativa, del sistema ottico oculare grazie ad una complessa azione neurologica che permette di focalizzare in retina l'immagine di un oggetto collocato ad una certa distanza dall'occhio [32]. Si tratta di un atto riflesso, indipendente dalla volontà, che si verifica come conseguenza della sfuocatura dell'immagine retinica [35].

L'accomodazione è garantita dall'azione di contrazione del *cristallino*, grazie alle fibre del muscolo ciliare, che riduce il suo diametro e aumenta lo spessore anteroposteriore, spostando la sua superficie anteriore in avanti.

Tradizionalmente, si suddivide in alcune componenti:

- L'accomodazione *riflessa*: è una risposta involontaria ad uno stimolo visivo fino a circa 2 diottrie (D);
- L'accomodazione *prossimale* o *psichica*: è attivata dalla consapevolezza di osservare un punto prossimale e risulta efficace entro i tre metri di distanza;
- L'accomodazione *di convergenza*: è attivata dall'interazione con la binocularità. Il suo valore è rappresentato dal rapporto CA/C^7 ed è circa $0,4/1 \Delta/D^8$;
- L'accomodazione *tonica*: è presente in assenza di stimoli visivi;
- L'accomodazione *volontaria*: è esercitata con il pensiero di uno stimolo prossimale, similmente a quella prossimale [32].

⁷ CA/C = Accomodazione di Convergenza/Convergenza

⁸ Δ = diottrie prismatiche

Generalmente, durante un certo stimolo accomodativo, l'effettiva risposta accomodativa prodotta dal sistema può differire di un certo valore. Chiameremo LAG (ritardo) - di solito per stimoli prossimali - nel caso in cui la risposta è inferiore allo stimolo, mentre LEAD (anticipo) - di solito per stimoli molto lontani – quando la risposta è superiore allo stimolo [32].

L'Ampiezza Accomodativa (AA) è il valore che indica la differenza, espressa in diottrie (D o m⁻¹) e ottenuta monocularmente, tra il Punto Remoto⁹ (PR) e il Punto Prossimo di Accomodazione¹⁰ (PPA) [32]. Il suo valore è massimo da bambini e decresce progressivamente nel corso degli anni, con una maggior rapidità da 20 a 50 anni [36].

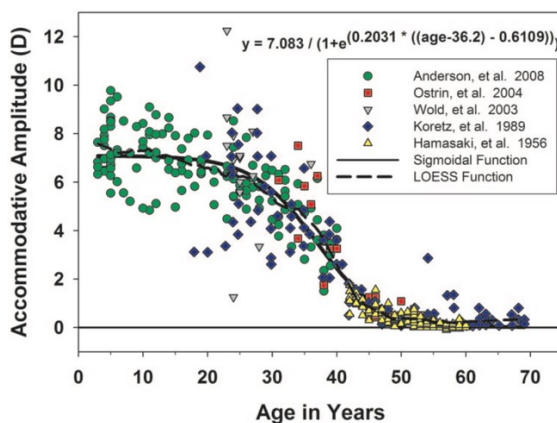


Figura 1: Massimo valore di ampiezza accomodativa ottenuto plottando i dati di 5 importanti studi [36].

⁹ Il *punto remoto* (PR) è il punto coniugato alla retina quando l'accomodazione è minima (sguardo all'infinito) [32].

¹⁰ Il *Punto Prossimo di Accomodazione* (PPA) è il punto coniugato alla retina quando l'accomodazione è massima (sguardo ravvicinato) [32].

2.3 Movimenti di vergenza

Il termine *vergenza orizzontale* indica lo spostamento da un piano spaziale ad un altro della fissazione oculare. Il movimento verso un piano oggetto più vicino viene definito *convergenza*, mentre l'opposto *divergenza*.

Secondo Maddox, la convergenza è formata da:

- Componente *psichica*, che si concretizza nella coscienza della distanza dall'oggetto;
- Componente *fisiologica*, che è costantemente presente e garantisce la convergenza tonica;
- Componente *accomodativa*, che viene associata allo sforzo accomodativo eseguito [29].

Il rapporto AC/A (Accomodative Convergence e Accomodation) esprime la quantità di convergenza accomodativa indotta da una certa quantità di accomodazione [29].

Il normale intervallo del valore AC/A comunemente considerato è $4/1 \Delta/D (\pm 2)$ [32], tuttavia il suo valore può variare notevolmente con i diversi metodi di misurazione utilizzati [37]. Ad oggi, non è ancora del tutto chiaro se questo può essere modificato con particolari trattamenti.

Schor [38] ha affermato che l'AC/A è "l'errore di stato stazionario di ogni individuo". Secondo il suo modello vi è un'associazione tra esoforia con LAG accomodativo, ed exoforia con una miglior accuratezza accomodativa.

Questo modello [38] è stato sperimentalmente confermato da Nakatsuka et al. [39] nel 2005 quando dimostrò che i bambini miopi con un'exoforia prossimale mostravano minor LAG accomodativo se corretti con SVL (lenti a visione singola), e Jiang et al. nel 2007 [40] confermò questa relazione quando i soggetti guardavano attraverso lenti con addizione per vicino.

Uno studio ha osservato che il rapporto AC/A ha subito una diminuzione momentanea dopo trattamento LASIK (Laser Assisted In situ Keratomileusis) a una settimana e un mese di follow-up, per poi tornare al valore iniziale preoperatorio ai controlli successivi dopo 3 e 9 mesi. Gli autori attribuirono questa variazione iniziale alla differente interazione binoculare tra i soggetti miopi (pre-operazione)

ed emmetropi (post-operazione) riconducibile al maggiore sforzo accomodativo per produrre la stessa quantità di convergenza nella nuova condizione emmetropica rispetto a quella miopica precedente. Infatti, il punto remoto nella miopia è tra l'infinito e il punto prossimo e lo sforzo accomodativo richiesto per la visione da vicino è inferiore rispetto all'emmetropia, nella quale il punto remoto è all'infinito. Tuttavia, l'aumento successivo e il ritorno alla condizione iniziale, probabilmente causati da un adattamento all'emmetropia, forniscono ulteriori evidenze dell'instabilità di questo rapporto [41].

2.4 Le forie e disparità di fissazione

Gli occhi vengono orientati nello spazio grazie all'azione dell'apparato muscolare estrinseco. Quando il loro allineamento non è perfetto, si può presentare una condizione di eteroforia o disparità di fissazione o entrambe [29].

L'eteroforia è una deviazione oculare latente che si manifesta quando viene interrotta la fusione. È molto comune e cambia in base alla distanza di fissazione. In relazione alla posizione assunta dall'occhio deviato mediante dissociazione (deviazione relativa), si può distinguere in: esoforia, exoforia, iperforia, ipoforia, excicloforia, incicloforia [42, p. 119]. L'esoforia indica la condizione in cui gli occhi fissano un punto più vicino a quello di riferimento; l'exoforia è l'esatto contrario. L'iperforia destra (o ipoforia sinistra) indica la condizione in cui l'occhio destro fissa un punto più in alto rispetto al controlaterale o viceversa; l'ipoforia destra (o iperforia sinistra) è l'esatto contrario. L'incicloforia indica la condizione in cui gli occhi sono ruotati lungo l'asse anteroposteriore verso il naso (riferimento ore 12); l'exocicloforia è l'esatto contrario [29]. Quando l'eteroforia non causa sintomi viene definita *eteroforia compensata* e non necessita di compensazione [42, p. 119]. A fusione attiva, l'eteroforia viene annullata dalla fusione motoria [29]. Alcune cause dell'eteroforia sono da ricercarsi nell'ametropia dei soggetti, nell'attività accomodativa e nella relazione tra accomodazione e convergenza (rapporto AC/A) [29].

La *disparità di fissazione* deriva dalla stimolazione di punti corrispondenti all'interno dell'area di Panum (paragrafo 2.1), richiede fusione sensoriale e indica un micro-disallineamento degli occhi [43].

2.5 L'analisi grafica della binocularità

La costruzione grafica della ZCSBV (Zona di visione binoculare nitida e singola) è stata intrapresa da Goss e Jackson [44] e spiegata da Hofstetter [45].

La ZCSBV è una rappresentazione grafica dell'intervallo di accomodazione e vergenza in cui un individuo ha una visione nitida e singola da vicino. Oltre questo intervallo si percepirà visione sfuocata e/o diplopia.

La ZCSBV mostra generalmente un'inclinazione a destra perché la convergenza accomodativa è tipicamente maggiore della divergenza (Figura 2) [45].

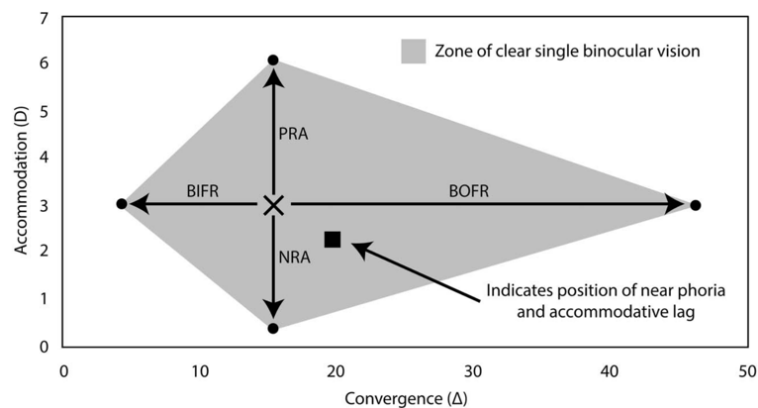


Figura 2: Costruzione della zona di visione binoculare nitida e singola (ZCSBV). Il punto centrale di riferimento per la vergenza prossimale e la domanda accomodativa è rappresentato da una "x". L'intervallo della divergenza (BIFR) e convergenza (BOFR) sono rappresentati sull'asse x. L'intervallo dell'accomodazione è rappresentato lungo l'asse y, con l'accomodazione massima rappresentata dall'accomodazione relativa positiva (ARP), mentre il massimo rilassamento dell'accomodazione è rappresentato dall'accomodazione relativa negativa (ARN). Il quadrato rappresenta la posizione della foria prossimale e del LAG accomodativo rispetto alla domanda richiesta (la croce "x"). In questo esempio indica esoforia (a destra della domanda di vergenza) e LAG (sotto la domanda accomodativa). D, diottrie; Δ, diottrie prismatiche [45].

3 CAPITOLO 3 – Dalla miopia all’ortocheratologia

3.1 La miopia

3.1.1 Generalità

La miopia è un’ametropia o una condizione refrattiva in cui, ad accomodazione rilassata, i raggi luminosi paralleli provenienti dall’infinito vengono focalizzati prima del piano focale anatomico retinico (Figura 3) [46].

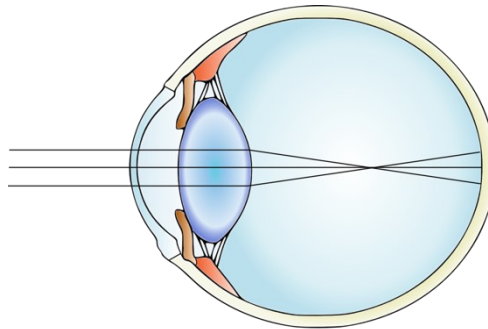


Figura 3: Rappresentazione grafica della definizione di miopia [177].

Il termine miopia è di origine greca e significa “*socchiudere gli occhi*”; un’azione comune eseguita dalle persone miopi che permette di aumentare la profondità di campo e vedere maggiormente [47].

La causa principalmente è dovuta ad uno squilibrio tra lunghezza assiale e potere oculare [42, p. 206] da cui nasce la distinzione tra miopia assiale e miopia refrattiva [47].

La *miopia assiale*, causata da un’eccessiva crescita della lunghezza dell’asse anteroposteriore del bulbo, è la più frequente e si verifica maggiormente durante l’infanzia e la pubertà [46].

Molte altre sono le classificazioni che negli anni sono state create per comprendere meglio l’ametropia miopica tra cui:

- Grado di miopia;
- Grado di progressione miopica;
- Miopia fisiologica e patologica;
- Età di insorgenza;
- Teorie del suo sviluppo;
- Miopia ereditaria e ambientale [47].

3.1.2 Prevalenza ed eziologia multifattoriale

La miopia è l'errore refrattivo in bambini e giovani adulti più diffuso al mondo. La sua prevalenza varia tra le popolazioni di diverse regioni ed etnie [48] e sta continuando a crescere con il tempo a tal punto che nel 2050 si stima ci sarà il 50% della popolazione miope - circa 6 miliardi di persone - di cui quasi 1 miliardo con miopia elevata [49]. Negli Stati Uniti la sua prevalenza è aumentata dal 25% al 44% tra il 1972 e il 2004, in Asia la prevalenza supera l'80% della popolazione nelle aree urbane [50], mentre in Europa è circa il 30% ed è in costante aumento [51].

Molteplici studi hanno dimostrato che un elevato grado di miopia è associato ad un alto rischio di complicanze, e questo rischio aumenta esponenzialmente se si superano le -6.00 D di miopia (alta miopia) [48] [52] [53].

Il meccanismo e le ragioni che portano all'aumento della miopia sono ancora poco chiari [50]. Nel corso degli anni sono stati identificati diversi fattori che potrebbero influenzare la progressione miopica quali la predisposizione genetica [50] [54], i fattori ambientali e le abitudini dello stile di vita visivo [55] [56] [57]. Trascorrere poco tempo all'aperto e/o utilizzare eccessivamente la visione prossimale in un luogo chiuso ne sono i principali esempi.

Altri studi hanno indicato, come possibili fattori di rischio della progressione miopica, l'inadeguata risposta accomodativa prossimale, che si traduce in un alto valore di LAG accomodativo [58] [59] [60], una ridotta flessibilità accomodativa [60], un elevato valore del rapporto AC/A [61] [62] [63], l'esoforia prossimale e il defocus ipermetropico periferico [64] [65] [66].

La maggior accomodazione durante l'attività prossimale provoca variazioni nelle HOAs (aberrazioni di alto ordine). L'aberrazione sferica positiva (Z_4^0) è la più colpita, con variazioni sempre in direzione negativa, ma con una variabilità soggettiva [67] [68] [69] [70] [71] [72]. Alcuni studi hanno dimostrato che una tipica domanda accomodativa di 2-3 D produce una minor qualità dell'immagine retinica rispetto ad accomodazione rilassata, sia con diametro pupillare fisso [67] che in condizioni naturali [73]. Come precedentemente riportato, i soggetti miopi mostrano spesso un alto LAG accomodativo, che produce defocus ipermetropico, unitamente ad una variazione in verso negativo dell'aberrazione sferica positiva (Z_4^0) con l'accomodazione.

Questa combinazione di fattori sembrerebbe ridurre la qualità dell'immagine retinica e indurre l'aumento della lunghezza assiale oculare [74].

Gwiazda et al. [75] mostrarono che i bambini con SVL ed esoforia progredivano più velocemente di quelli senza esoforia. Aller et al. [76] hanno effettuato uno studio con lenti bifocali per ridurre l'esoforia e hanno riscontrato una riduzione del 70% della lunghezza assiale in un anno.

È doveroso segnalare che è stato osservato uno sviluppo della miopia in soggetti i cui valori di foria prossimale erano lontani dall'ortoforia, sia in direzione esoforica che exoforica [77].

È stato dimostrato che bambini emmetropi, principalmente di età compresa tra 6 e 12 anni [78], manifestano un aumento del LAG accomodativo due anni prima dell'insorgenza della miopia [58] [79]. Inoltre, sempre con due anni di anticipo, avviene una forte variazione del potere refrattivo [80]. Il valore di accomodazione relativa positiva (ARP) è risultato significativamente minore nei soggetti miopi se confrontato con emmetropi di uguale età [81].

Già nel 1996 Goss e Jackson [44] utilizzarono la ZCSBV per rappresentare una riduzione del valore di ARP e una postura più convergente nei bambini che sono diventati miopi rispetto a quelli che sono rimasti emmetropici, durante un follow-up di 3 anni, indicando una minor espansione della ZCSBV nella miopia ad esordio pediatrico. Al termine della progressione miopica si è potuto osservare un frequente shift verso l'exoforia prossimale e un ritorno ad una postura più divergente [82].

3.1.3 L'anisomiopia

L'anisometropia rappresenta un esempio di sviluppo oculare, in cui gli occhi di un individuo, con un background genetico identico e apparentemente con uguali influenze ambientali, crescono in modo asimmetrico e producono errori refrattivi significativamente diversi tra loro [83], che alterano la normale binocularità e possono causare ambliopia [84].

Con il termine *anisomiopia* o *miopia anisometropica* tipicamente si definisce la differenza binoculare nell'entità dell'equivalente sferico refrattivo ≥ 1.00 D in verso miopico, che nella maggioranza dei casi è dovuta ad una asimmetria nella differenza di lunghezza assiale interoculare [85]. Nello specifico, la *miopia unilaterale*, con

prevalenza di circa il 0.7% nei giovani, è una particolare forma di anisomiopia in cui un occhio è miope mentre il controlaterale emmetrope [86].

Questo può essere considerato il risultato di un fallimento del meccanismo omeostatico interno (tra gli occhi), che regola la crescita simmetrica oculare [87].

Nei primi anni di vita l'anisometropia tende a ridursi probabilmente grazie al processo di emmetropizzazione in atto. Diversi studi longitudinali hanno osservato lo sviluppo dell'anisometropia in bambini e adolescenti segnalando un aumento di quest'ultima con l'età e in modo proporzionale all'aumento della miopia in progressione (Figura 4) [83] [88] [89].

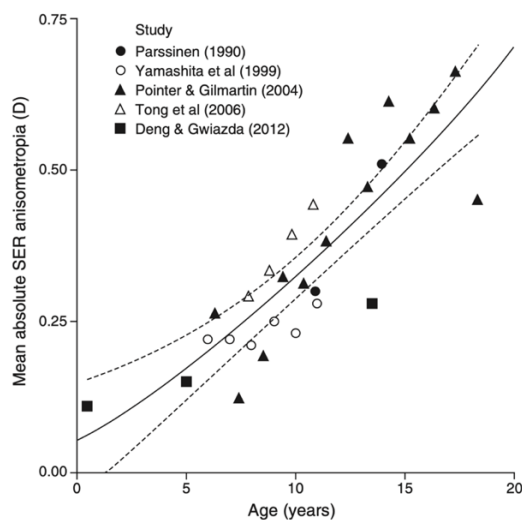


Figura 4: Combinazione di dati da studi longitudinali su bambini e adolescenti con anisometropia non-ambliopica. Si può osservare un piccolo, ma significativo aumento del valore medio di anisometropia con l'età a causa della progressione miopica. La linea continua rappresenta la linea di miglior adattamento, mentre quella tratteggiata 95% di intervallo di confidenza. D, diottrie [83].

L'anisometropia raggiunge poi una certa stabilità nella fascia di età 30-50 anni circa, mentre superati i 60 anni, si verifica un marcato aumento della sua prevalenza [90].

In assenza di patologia è probabile che l'anisomiopia sia il risultato di cause multifattoriali, tra cui una combinazione di fattori genetici e ambientali, dovute per esempio da un'esperienza visiva anormale (asimmetrica) [83].

Childress et al. (1970), in uno studio qualitativo, hanno osservato la posizione di lettura nella postazione di lavoro. I soggetti con una postura di lettura centrata sulla linea mediana verticale mostrarono errori refrattivi simmetrici, mentre soggetti che leggevano abitualmente a lato erano più spesso anisometropici e l'occhio più vicino generalmente era più miope [83].

Tipicamente, come riportato in precedenza al paragrafo 3.1.2, soggetti miopi presentano un maggior LAG accomodativo rispetto agli emmetropi e il defocus ipermetropico associato sembra essere uno dei principali fattori della progressione miopica. Hosaka et al. (1971) hanno evidenziato che il 70% dei soggetti anisomiopici presentavano un ridotto valore di AA nell'occhio più miope, rispetto al controlaterale. Il LAG accomodativo, negli occhi più miopi, aveva un valore maggiore nel 50% dei casi [83] e con stimoli accomodativi ≥ 2.00 D [91].

Una differente domanda accomodativa interoculare potrebbe stimolare un'asimmetrica crescita oculare in aggiunta alla, già presente, progressione miopica [83].

Alcuni studi hanno cercato di indagare il ruolo delle aberrazioni oculari di alto ordine (HOAs) sullo sviluppo dell'anisometropia non-ambliopica, ma i risultati sono stati contrastanti. È stato osservato che gli occhi più miopi manifestavano un valore maggiore di aberrazione sferica positiva (Z^0_4), ma questo è stato attribuito semplicemente alla conseguenza della maggior miopia, piuttosto che all'eccessiva lunghezza assiale (AL) [92].

Tradizionalmente, gli occhiali sono uno dei principali metodi utilizzati per la compensazione degli errori refrattivi. Tuttavia, in particolari condizioni di elevata differenza di potere tra i due occhi, le lenti oftalmiche possono produrre astenopia, eventualmente aniseiconia¹¹ e provocare intolleranza alle persone. L'utilizzo delle lenti a contatto può risolvere questo problema [93] [94].

¹¹ L'aniseiconia o aniseikonia è una condizione della visione binoculare che indica la differenza nella dimensione e/o forma delle immagini visive che si formano sui piani retinici dei due occhi [42, p. 37] [94].

3.2 L'ortocheratologia

3.2.1 Generalità

L'ortocheratologia (OK), una branca specialistica della contattologia, è definita come la riduzione temporanea delle anomalie refrattive mediante l'applicazione pianificata di lenti a contatto rigide a geometria inversa, che modificano la superficie corneale esterna [95].

Per correggere la miopia occorre progettare una lente la cui zona centrale, definita *curva base*, abbia un raggio di curvatura maggiore (più piatto) di una certa entità, rispetto al meridiano più piatto corneale. Nonostante l'ortocheratologia venga utilizzata prevalentemente per la compensazione e il controllo della miopia, può essere impiegata per la correzione temporanea anche di ipermetropia e astigmatismo [96].

3.2.2 Dal passato ad oggi

A partire dagli anni Cinquanta, si scoprì che un'applicazione piatta di una lente rigida produceva cambiamenti corneali e la scomparsa della miopia. Jessen nel 1962 scrisse un articolo intitolato "orthofocus techniques" in cui descriveva questo fenomeno.

Inizialmente, l'ortocheratologia tradizionale consisteva nell'applicazione in successione di lenti rigide sempre più piatte per modellare la cornea centralmente, fino ad ottenere una buona correzione della miopia. Questa tecnica, tuttavia, riscontrava problemi di centraggio e scarsi e variabili risultati [96].

Se si volessero riassumere le innovazioni che hanno consentito un significativo sviluppo della tecnica ortocheratologica, ne potremmo identificare principalmente quattro.

La prima riguarda la geometria di progettazione della lente. Nel 1989, Wlodyga e Stoyan [97] [98] idearono la prima lente a geometria inversa che possedeva una zona secondaria medio-periferica più curva rispetto a quella centrale, permettendo un miglior centraggio e una più rapida riduzione dell'errore refrattivo [99]. Grazie a quest'ultima proprietà si iniziò a definire questa tecnica con il nome di "ortocheratologia accelerata".

La seconda fondamentale innovazione è stata l'introduzione di materiali ad elevata permeabilità all'ossigeno (Dk/t), che hanno consentito un forte rispetto della fisiologia corneale [100], permettendo un sicuro utilizzo durante le ore notturne (nel sonno) e una corretta visione durante la giornata con lenti rimosse. Da qui il termine "ortocheratologia notturna".

Le ultime due innovazioni, ma non meno importanti, riguardano l'avvento della topografia corneale e il controllo computerizzato della tornitura delle lenti. La prima, ha consentito principalmente di verificare e monitorare il corretto centraggio della lente e il modellamento corneale; la seconda, ha permesso la creazione di design e curvature sempre più precise e "customizzate", su misura per ogni singolo occhio [96].

Attualmente, le moderne lenti ortocheratologiche possiedono generalmente dalle quattro alle cinque diverse zone di curvatura, utilizzate per raggiungere un raffinato allineamento periferico corneale e per garantire un corretto centraggio [101].

3.2.3 L'efficacia clinica nel controllo della miopia

In uno studio condotto da Morgan et al. (2019) [102] vennero raccolti 14 anni di dati provenienti da 45 paesi diversi, creando un database di oltre 295.000 applicazioni di lenti a contatto. Complessivamente, le lenti ortocheratologiche rappresentavano circa l'1.2%, aumentato successivamente di 1.3% nel 2017, ma i numeri sono in costante aumento. Il target principalmente interessato riguarda una popolazione giovane e miope (25 ± 13 anni), rispetto alle altre tipologie di lenti a contatto e anomalie refrattive (40 ± 15 anni). Globalmente, rappresentano circa il 30% della contattologia pediatrica [103].

Il generale aumento di questa applicazione e la fascia di età molto giovane sono dimostrazioni del forte impiego per contrastare la progressione miopica.

L'effetto delle lenti OK, nel ritardare la progressione miopica, è stato ampiamente dimostrato [104] [105] [106], con una maggior incidenza nei soggetti con miopia elevata [107] [108] [109] [110] [111].

La principale teoria che cerca di spiegare questo fenomeno riguarda il defocus miopico periferico [112] [113] [114], provocato dalla maggior aberrazione sferica positiva dopo ortocheratologia [115] [116], che aumenta di 4-8 volte già dopo la prima settimana [104].

L'aumento di quest'ultima, sembrerebbe essere la causa principale dei miglioramenti al profilo accomodativo [107] [114] [115] [117], uno dei probabili fattori di rischio nella progressione miopica.

Un ruolo importante è giocato dalle dimensioni pupillari. Chen et al. [118] trovarono che maggiori dimensioni pupillari durante il trattamento ortocheratologico sono associate ad una minor crescita della AL oculare, in quanto vengono introdotte un maggior numero di HOAs (Z_4^0) inducendo un più importante defocus miopico periferico [119].

In supporto alla teoria, che la variazione di SA (Aberrazione Sferica) positiva ha un ruolo importante nel contenimento della progressione miopica, vi sono risultati incoraggianti di alcune SCLs (lenti a contatto morbide) che cercano di imitare l'effetto provocato dalle lenti OK (ortocheratologiche), con una riduzione dell'allungamento assiale di circa 38% rispetto a comuni SCLs [120]. Questo risultato si è dimostrato essere in linea con quello ottenuto da Hiraoka et al. [115] per le lenti OK.

3.2.4 Sicurezza del trattamento

Con l'aumento delle applicazioni ortocheratologiche, principalmente per il controllo miopico, l'interesse della ricerca sulla sicurezza di questa pratica è fortemente aumentato [96].

Il successo a lungo termine del trattamento ortocheratologico richiede una combinazione di numerosi fattori: corretta applicazione delle lenti, rigorosa conformità al regime di manutenzione, rispetto delle visite di follow-up e trattamento tempestivo in caso di complicanze [121].

3.2.4.1 Cheratite microbica

Una delle principali e più temute complicanze in ortocheratologia riguarda la *cheratite microbica*, la cui eziologia frequentemente interessa *Pseudomonas Aeruginosa* e *Acanthamoeba*. Questa infezione oculare è generalmente associata ad uno scorretto uso delle lenti e un'inadeguata manutenzione [101].

Negli Stati Uniti la sua incidenza è stimata essere circa 7,7 su 10.000 persone l'anno, mentre nei portatori di lenti morbide notturne varia da 19,5 a 25,4 su 10.000 persone l'anno [122]. Nel 2016, Liu e Xie [121], dopo un'analisi di 170 pubblicazioni, affermarono che il rischio di cheratite microbica in ortocheratologia

era comparabile a quello di altre tipologie di porto notturne e conclusero, in presenza di una buona compliance, che il trattamento OK era sicuro. Nel medesimo anno di pubblicazione, una meta-analisi [117] ha stimato un rapporto di probabilità¹² di 8.87 nel verificarsi di un evento avverso in OK, rispetto ai portatori di occhiali. Tuttavia, nonostante l'elevato valore, nessuna complicanza si era dimostrata significativa e, in tutti i casi, venne risolta in breve tempo e senza ripercussioni al sistema visivo.

¹² L'*odds ratio* (OR) o *rapporto di probabilità* è un dato statistico che misura il grado di correlazione tra due fattori. Misura la correlazione tra un fattore di rischio (lenti OK) e una malattia (reazioni avverse). Se il valore è =1, significa che il fattore di rischio è ininfluenza sulla comparsa della malattia; se il valore è >1, il fattore di rischio può essere implicato nella comparsa della malattia; se il valore è <1 il fattore di rischio rappresenta una difesa contro la malattia [176].

4 CAPITOLO 4 – Cambiamenti nella visione binoculare dopo trattamento ortocheratologico

Molti sono gli studi fatti e pubblicati negli ultimi anni in relazione all'ortocheratologia. Questa branca della contattologia specialistica si è notevolmente sviluppata nell'ultimo ventennio.

Effettuando una ricerca (febbraio 2021) su Pubmed [1], uno dei principali database di letteratura scientifica biomedica, utilizzando la parola chiave “orthokeratology” si ottengono 624 articoli pubblicati tra il 1968 e il 2020 di cui 577 ($\approx 92\%$) pubblicati a partire dall'anno 2000.

Il tema “myopia control” risulta essere uno dei più rappresentati. Molte evidenze scientifiche hanno dimostrato l'efficacia del trattamento ortocheratologico nel rallentare la progressione miopica nei bambini, essendo quest'ultima un argomento di elevato interesse nella salute mondiale.

Una nicchia di pubblicazioni scientifiche si è focalizzata sull'indagare i cambiamenti che lenti ortocheratologiche inducono sulla visione binoculare dei soggetti portatori e in particolare, sui possibili cambiamenti indotti alle funzioni accomodative, vergenze e alla condizione di anisomiopia.

Una maggior comprensione di questi elementi potrebbe aggiungere tasselli importanti, per chiarire l'effetto di controllo sulla progressione miopica che l'ortocheratologia esercita e la sua efficacia nella gestione di alcune disfunzioni binoculari.

4.1 L'influenza sull'area di visione binoculare nitida e singola

Nel seguente elaborato sono stati selezionati 16 studi - pubblicati dal 2005 al 2020 - che analizzano, secondo una trattazione più o meno completa, i possibili cambiamenti nelle componenti della visione binoculare, dopo il porto di lenti per ortocheratologia notturna. L'origine geografica delle ricerche è abbastanza eterogenea in quanto 6 studi provengono dalla Cina, 5 studi sono europei con prevalenza spagnola, 4 australiani e 1 statunitense. I criteri di inclusione pretrattamento ortocheratologico condivisi tra i vari studi riguardano l'assenza di controindicazioni all'uso di lenti a contatto notturne, assenza di uso pregresso di lenti ortocheratologiche, buona salute oculare e quindi assenza di patologie, traumi o strabismi. Osservando il range di età, gli studi possono essere analizzati dividendoli in due gruppi. Il primo, formato da 8 studi, comprende soggetti molto giovani definiti "children", con un'età compresa tra 7 e 17 anni. Il secondo gruppo, costituito da 5 studi, include persone individuate con il termine "young adult", con un'età compresa tra 18 e 38 anni. Da questa divisione rimangono esclusi tre studi australiani, in quanto i primi due [123] [45] analizzano contemporaneamente "children" tra 8-16 anni e "young adult" tra 18-29 anni, mentre il terzo [124] include soggetti tra gli 11 e 36 anni senza alcuna distinzione (Tabella II).

Tabella II: Divisione studi in base all'età. "-", dato attualmente non reperibile; "x", assenza [elaborazione personale].

Studi	Gruppo	Età gruppo OK	Età gruppo controllo	Range età
McLeod et al. [125]	Children	-	x	10-14
Huang et al. [126]	Children	-	-	9-14
Wu et al. [127]	Children	12.1±1.9	11.7±1.9	9-14
Zhu et al. [128]	Children	-	x	7-14
Ren et al. [129]	Children	10.52±1.45	10.52±1.45	8-15
Han et al. [130]	Children	10.2±1.3	9.8±1.5	9-14
Yang et al. [131]	Children	11.2±1.9	11.6±1.9	8-15
Batres et al. [132]	Children	12.00±2.53	x	8-17
Felipe-Marquez et al. [133]	Young adult	24.2±3.4	24.8±4.0	18-30
Gifford et al. [134]	Young adult	25.8±3.2	25.4±3.1	18-30
Felipe-Marquez et al. [135]	Young adult	24.8±3.5	24.8±4.0	18-30
Kang et al. [136]	Young adult	23.24±5.2	x	18-38
Pereira-da-Mota et al. [137]	Young adult	21.8 ± 1.8	x	20-32
Brand et al. [124]	Altro	18.4±9.6	x	11-36
Gifford et al. [123]	Altro	13.2±2.1 & 23.4±3.5	x	8-16 & 18-29
Gifford et al. [45]	Altro	13.2±2.1 & 23.4±3.5	x	8-16 & 18-29

4.1.1 Analisi del primo gruppo di studi: “children”

Nel 2005, McLeod et al. [125] hanno pubblicato uno studio su 29 bambini di età compresa tra 10 e 14 anni e SER (equivalente sferico refrattivo) medio di -3.09 ± 1.26 D i quali sono stati trattati con lenti ortocheratologiche. Sono stati monitorati i cambiamenti nella foria da vicino, nelle vergenze e nell'accomodazione prima e dopo 3 mesi di porto. La foria è stata misurata con il test di Thorington modificato, le vergenze tramite barra di prismi, mentre le funzioni accomodative valutate riguardano l'ampiezza accomodativa (AA) tramite Push-up test, il LAG accomodativo con cilindri crociati binoculari, l'accomodazione relativa negativa (ARN) e l'accomodazione relativa positiva (ARP). La risposta accomodativa è stata ottenuta anche oggettivamente, utilizzando l'autorefrattometro a campo aperto Grand-Seiko WAM-5500 (Grand Seiko Co., Ltd.; Tokyo, Japan) con diversi target accomodativi mentre i soggetti non portavano correzione. Nella condizione baseline vi erano 16 bambini che presentavano un'exoforia (EXO) di 4.4 ± 4.9 Δ e 13 bambini con un'esoforia (ESO) di 4.1 ± 3.3 Δ. Dopo 3 mesi di OK i valori di foria non hanno mostrato cambiamenti statisticamente significativi (errore p-value attualmente non reperibile), passando a 3.7 ± 4.6 Δ EXO e 1.9 ± 4.4 Δ ESO rispettivamente per i soggetti exoforici ed esoforici. Inoltre, non ci sono stati cambiamenti statisticamente significativi anche nelle altre componenti binoculari analizzate. Le misurazioni effettuate con l'autorefrattometro hanno mostrato un incremento della risposta accomodativa per una data domanda accomodativa. Gli autori hanno concluso che l'OK, in un periodo di 3 mesi, non influisce in modo significativo sulle componenti della visione binoculare, quali LAG accomodativo, ampiezza accomodativa, forie da vicino, ARP e ARN.

Nel 2010, Huang et al. [126] hanno pubblicato uno studio sperimentale¹³ della durata di 1 anno, il cui obiettivo era analizzare i cambiamenti nel LAG accomodativo tra bambini miopi che indossano lenti a contatto rigide gas permeabili (RGPCl), lenti per ortocheratologia notturna (OK) e occhiali monofocali (SVL).

¹³ Nello *studio sperimentale* è il ricercatore che assegna, mediante un processo controllato, l'esposizione ad ogni individuo che partecipa allo studio. L'obiettivo è rilevare eventuali effetti dell'esposizione. Viene utilizzato prevalentemente per verificare efficacia/reazioni avverse a nuove terapie [166] [167].

Sono stati arruolati 70 pazienti con un'età di 9-14 anni di cui 25 sono stati selezionati per il porto di lenti RGPCL, 25 per il porto di lenti OK e 20 con SVL. Le visite di controllo sono state effettuate ogni 3 mesi. La misurazione del LAG accomodativo è stata effettuata dopo 1 anno, utilizzando l'autorefrattometro a campo aperto Grand-Seiko WAM-5500 (Grand Seiko Co., Ltd.; Tokyo, Japan) con stimoli accomodativi tra 2 e 5 diottrie (distanza equivalente tra 0,50 e 0,20 cm). Dei 70 iniziali, 57 soggetti completarono lo studio. I risultati ottenuti mostrarono una differenza non significativa ($p=0.05$) nel LAG tra RGPCL, OK e SVL per uno stimolo accomodativo di 2 D. Per stimoli di 3-4-5 D la differenza è diventata statisticamente significativa ($p=0.01$) con la maggior diminuzione di LAG riscontrata nel gruppo OK. Gli autori hanno potuto concludere che il LAG accomodativo, in bambini miopi dopo 1 anno di ortocheratologia, diminuisce significativamente per stimoli accomodativi ≥ 3 D, mentre rimane invariato con stimoli ≤ 2 D.

Qualche anno dopo, una ricerca cinese condotta da Wu et al. [127] nel 2013 ha raggiunto conclusioni simili a Huang et al. [126]. In questo studio cross-sectional¹⁴ sono stati selezionati 30 soggetti miopi, di cui 15 di età 12.1 ± 1.9 anni e SER -2.78 ± 0.71 D che indossavano regolarmente lenti OK e 15 – il gruppo controllo - con età 11.7 ± 1.9 anni e SER -2.48 ± 0.84 D che indossavano regolarmente SVL. La misurazione del LAG accomodativo è stata effettuata utilizzando l'autorefrattometro a campo aperto Grand-Seiko WAM-5500 (Grand Seiko Co., Ltd.; Tokyo, Japan) con stimoli accomodativi tra 0 e 5 diottrie. I risultati ottenuti hanno evidenziato un LAG statisticamente minore ($p < 0.05$) nel gruppo OK per stimoli accomodativi ≥ 2 D rispetto ai portatori di SVL (Tabella III).

Tabella III: Confronto del LAG accomodativo nei soggetti con lenti OK e SVL con stimoli di 0-4 D. D, diottrie; OK, gruppo che porta lenti OK; SVL, gruppo lenti monofocali [127].

Gruppo	N° soggetti	0 D	1 D	2 D	3 D	4 D
OK	15	-0.722±0.303	-0.077±0.412	0.239±0.440	0.413±0.529	0.552±0.629
SVL	15	-0.491±0.347	0.286±0.306	0.531±0.262	0.793±0.388	1.003±0.545
t-test		-1.974	-1.758	-2.208	-2.244	-2.098
p-value		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

¹⁴ Lo *studio cross-sectional* o trasversale o di prevalenza, è uno studio osservazionale in cui viene arruolato un campione di soggetti e vengono misurate simultaneamente le loro esposizioni e i loro esiti in un dato momento. Non vi è alcuna dimensione temporale [144].

Nel 2014, Zhu et al. [128] analizzarono l'impatto dell'ampiezza accomodativa (AA) nel controllo della progressione miopica con ortocheratologia. Lo studio prospettico di 2 anni ha analizzato 49 bambini di età compresa tra 7-14 anni. I soggetti sono stati divisi in due gruppi a seconda del valore di AA; il primo raggruppava soggetti con AA superiore alla media, mentre il secondo quelli con AA inferiore alla media (dato medio considerato non reperibile).

Al termine dei due anni di follow-up, l'AA totale ha subito un significativo aumento passando da 13.68 ± 2.65 D a 16.12 ± 2.41 D ($p < 0.001$).

Analizzando separatamente i due gruppi, gli autori hanno osservato un aumento dell'AA di 4.04 ± 2.16 D nel gruppo con AA sotto la media, mentre un aumento di 0.91 ± 2.15 D nell'altro, mostrando una differenza statisticamente significativa ($p < 0.001$). La lunghezza assiale, al termine dello studio, è aumentata di 0.23 ± 0.25 mm e 0.44 ± 0.30 mm rispettivamente nel gruppo con AA inferiore alla media e superiore ($p = 0.009$).

Gli autori hanno affermato che il valore iniziale di AA è positivamente correlato alla lunghezza assiale in un periodo di due anni ($p < 0.001$).

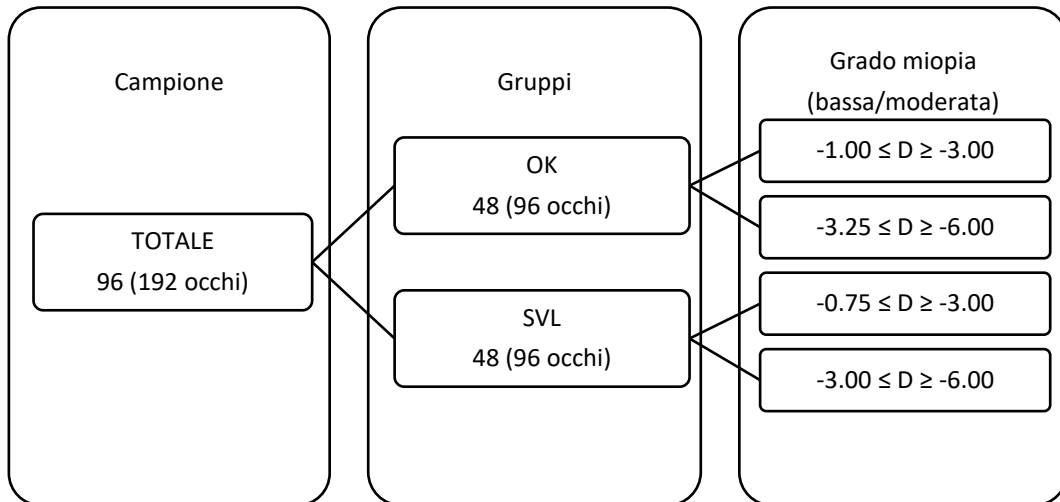
In conclusione, due anni di trattamento ortocheratologico su bambini miopi, provocano un aumento statisticamente significativo dell'AA, specialmente nei soggetti il cui valore iniziale è basso. Nello studio, questa condizione sembrerebbe contribuire ad una minore crescita della lunghezza assiale e un controllo miopico più efficace.

Nel 2016, Ren et al. [129] hanno pubblicato uno studio della durata di 1 anno, per verificare l'effetto del porto di lenti ortocheratologiche sul LAG accomodativo e sul rapporto AC/A. Il campione reclutato era formato da 96 bambini (192 occhi) miopi di età media 10.52 ± 1.45 anni di cui 48 (96 occhi) erano portatori regolari di lenti OK e 48 (96 occhi) erano portatori regolari di SVL.

La misurazione del LAG è stata effettuata con il metodo dei cilindri crociati binoculari a una distanza di 40 cm, mentre il rapporto AC/A è stato ottenuto con il metodo gradiente tramite Von Graefe.

I due gruppi, OK e SVL, sono stati a loro volta suddivisi in due sottogruppi composti da 24 persone (48 occhi) ciascuno a seconda del grado di miopia manifestata (Tabella IV).

Tabella IV: Suddivisione del campione per lo studio. OK, gruppo che porta lenti ortocheratologiche; SVL, gruppo che porta occhiali monofocali; D, diottrie [elaborazione personale].



Le visite di follow-up sono state eseguite a 1, 3, 6, 12 mesi, manifestando un cambiamento statisticamente significativo, sia del LAG accomodativo che del rapporto AC/A, rispetto al gruppo di controllo ($p < 0.05$; Tabella V, Tabella VI, Tabella VII, Tabella VIII).

Tabella V: Confronto della variazione del LAG accomodativo tra i gruppi OK e SVL con miopia bassa compresa tra -1.00 e -3.00 D. OK, gruppo che porta lenti ortocheratologiche; SVL, gruppo che porta occhiali monofocali; D, diottrie [129].

Gruppo	N° occhi	Baseline	1 mese	3 mesi	6 mesi	12 mesi
OK	48	0.53±0.25	0.32±0.34	0.33±0.48	0.33±0.52	0.36±0.28
SVL	48	0.55±0.41	0.49±0.62	0.47±0.26	0.49±0.44	0.54±0.32
F		0.147	2.692	2.298	2.431	3.188
p-value		0.883	0.011	0.028	0.017	0.002

Tabella VI: Confronto della variazione del LAG accomodativo tra i gruppi OK e SVL con miopia moderata compresa tra -3.25 e -6.00 D [129].

Gruppo	N° occhi	Baseline	1 mese	3 mesi	6 mesi	12 mesi
OK	48	0.54±0.53	0.35±0.38	0.36±0.53	0.35±0.32	0.34±0.26
SVL	48	0.53±0.42	0.51±0.42	0.49±0.28	0.52±0.32	0.52±0.34
F		0.121	2.725	2.106	2.925	2.852
p-value		0.926	0.006	0.046	0.003	0.005

Tabella VII: Confronto della variazione del rapporto AC/A tra i gruppi OK e SVL con miopia bassa compresa tra -1.00~ e -3.00 D [129].

Gruppo	N° occhi	Baseline	1 mese	3 mesi	6 mesi	12 mesi
OK	48	4.23±1.87	3.25±2.05	3.19±1.58	3.09±1.81	3.18±1.24
SVL	48	4.59±1.65	4.01±1.58	3.96±1.43	3.77±1.44	3.83±1.72
F		0.101	2.251	2.421	2.131	2.173
p-value		0.920	0.023	0.017	0.036	0.032

Tabella VIII: Confronto della variazione del rapporto AC/A tra i gruppi OK e SVL con miopia moderata compresa tra -3.25~ e -6.00 D [129].

Gruppo	N° occhi	Baseline	1 mese	3 mesi	6 mesi	12 mesi
OK	48	4.24±1.53	3.36±1.85	3.20±1.72	3.02±1.74	3.09±1.56
SVL	48	4.13±1.94	4.04±1.62	3.92±1.56	3.76±1.69	3.75±1.62
F		0.091	2.143	2.389	2.156	2.263
p-value		0.986	0.038	0.021	0.034	0.022

I risultati dello studio hanno portato gli autori a concludere che, il porto di lenti ortocheatologiche, provoca una diminuzione sia del LAG accomodativo che dell'alto rapporto AC/A nei bambini con miopia bassa o moderata, migliorando il rapporto tra accomodazione e convergenza. Questo cambiamento diventa statisticamente significativo dal primo mese di follow-up, raggiungendo una certa stabilità dopo un anno di porto (Tabella V, Tabella VI, Tabella VII, Tabella VIII).

Nel 2017, Han et al. [130] hanno pubblicato uno studio, il cui obiettivo era quello di confrontare gli effetti sull'accomodazione causati da lenti ortocheatologiche (OK), rispetto all'utilizzo di occhiali monofocali (OFG, Ordinary Frame Glasses) e a speciali lenti oftalmiche multifocali chiamate Medcall¹⁵ (ML). Per lo studio sono stati arruolati 240 bambini miopi con un'età compresa tra 9-14 anni e sono stati divisi in modo casuale in tre gruppi, assegnando il porto di OFG a 90 soggetti, di OK a 90 soggetti e ML ai restanti 60.

La misurazione del LAG è stata eseguita a 40 cm utilizzando i CCB e la facilità accomodativa a 40 cm tramite i flipper ±2.00 D.

¹⁵ Le lenti oftalmiche *Medcall* sono formate da cerchi concentrici disegnati a 360° che provocano una diminuzione graduale del potere dal centro verso la periferia, per ridurre il defocus paracentrale [130].

Confrontando i valori iniziali (t0) di età, grado di miopia, LAG accomodativo e facilità accomodativa prima di indossare le rispettive correzioni, non sono emerse differenze statisticamente significative e il campione reclutato si è dimostrato essere relativamente omogeneo (Tabella IX).

Tabella IX: Confronto dei dati clinici iniziali nei tre gruppi. OFG, ordinary frame glasses; OK, lenti ortocheratologiche; ML, lenti Medcall [130].

Gruppi	OFG (90)	OK (90)	ML (60)	F	p-value
Età, anni	9.8±1.5	10.2±1.3	10.4±2.1	1.80	>0.05
Sesso					
Maschi	41	47	29	1.91	>0.05
Femmine	49	43	31		
Età					
9~10	23	21	9	1.27	>0.05
10~11	31	30	21		
11~12	33	37	29		
13~14	3	2	1		
Genitori miopi					
Uno	23	25	11	1.33	>0.05
Due	12	13	7		
Nessuno	55	52	42		
Miopia, D	-1.67±0.62	-1.55±0.43	-1.62±0.61	5.31	>0.05
LAG accomodativo, D	1.04±0.22	1.05±0.24	1.01±0.21	1.72	>0.05
Facilità accomodativa, cpm	7.86±1.16	7.82±1.13	7.86±1.21	1.86	>0.05

Al follow-up di 1 anno (t1), i gruppi OK e ML hanno mostrato cambiamenti di LAG accomodativo e facilità accomodativa significativamente differenti rispetto a t0 e al gruppo OFG (Tabella X, Tabella XI).

Tabella X: Cambiamenti del LAG accomodativo nei tre gruppi prima e dopo il porto di OFG, OK e ML. OFG, ordinary frame glasses; OK, lenti ortocheratologiche; ML, lenti Medcall.

^aconfrontando t1 con t0, p<0.05.

^bconfrontando i valori con il gruppo OFG al tempo t1, p<0.05 [130].

Gruppi	t0	t1	Differenza
OFG (n=90)	1.04±0.22	1.01±0.19	0.04±0.01
OK (n=90)	1.05±0.24	0.72±0.15 ^a	0.29±0.07 ^b
ML (n=60)	1.01±0.21	0.79±0.18 ^a	0.21±0.05 ^b

Tabella XI: Cambiamenti della facilità accomodativa nei tre gruppi prima e dopo il porto di OFG, OK e ML. OFG, ordinary frame glasses; OK, lenti ortocheratologiche; ML, lenti Medcall.

^aconfrontando t1 con t0, $p < 0.05$.

^bconfrontando i valori con il gruppo OFG al tempo t1, $p < 0.05$ [130].

Gruppi	t0	t1	Differenza
OFG (n=90)	7.86±1.16	8.98±1.20 ^a	1.01±0.03
OK (n=90)	7.82±1.13	9.25±1.21 ^a	1.23±0.08 ^b
ML (n=60)	7.86±1.21	9.21±1.25 ^a	1.20±0.03 ^b

Gli autori associano questi miglioramenti, nella funzione accomodativa, a diversi fattori. Il porto di lenti OK e ML aumenta l'aberrazione sferica positiva, quindi la qualità dell'immagine retinica, specialmente quella in media periferia, migliora. Inoltre, hanno trovato una correlazione tra i cambiamenti nella funzione accomodativa e nella progressione miopica. Il gruppo OK ha registrato il minor aumento di miopia al tempo t1, per un valore di -0.23 ± 0.06 D, rispetto ai gruppi OFG e ML, rispettivamente di -1.15 ± 0.46 D e -0.43 ± 0.14 D ($p < 0.05$).

In conclusione, le lenti OK seguite da ML, possono efficacemente ridurre il LAG accomodativo e migliorare la facilità accomodativa nei bambini miopi. Questi risultati sono di supporto alla teoria che le lenti OK rallentano la progressione miopica nei bambini, influenzando la risposta accomodativa (paragrafo 3.2.3) [107] [114] [115] [117] [128].

Nel 2018, è stato pubblicato uno studio prospettico non randomizzato¹⁶, condotto da Yang et al. [131], con l'obiettivo di valutare gli effetti dell'ortocheratologia sulle funzioni accomodative nei bambini miopi, riguardanti ampiezza accomodativa (AA), facilità accomodativa (FA), LAG accomodativo, accomodazione relativa positiva (ARP) e accomodazione relativa negativa (ARN). Sono stati arruolati 83 soggetti, ma solo 72 terminarono il follow-up di 1 anno. Di questi, 37 facevano parte del gruppo OK, mentre 35 del gruppo SVL.

¹⁶ *Non randomizzato* in quanto si assegna, ad ogni soggetto dello studio, uno fra i trattamenti disponibili in modo mirato, e non casuale "random". L'assegnazione non casuale può condurre alla distorsione dei risultati [168].

Analizzando i valori iniziali dei due gruppi non ci sono differenze statisticamente significative (Tabella XII).

Tabella XII: Confronto dei dati clinici iniziali nei due gruppi. *Ok*, lenti ortocheratologiche; *SVL*, occhiali monofocali, *SER*, spherical equivalent refraction [131].

Gruppi	Soggetti	Età (anni)	Sesso (maschio/femmina)	SER (diottrie)
OK	37	11.2±1.9	14/23	-3.3±1.2
SVL	35	11.6±1.9	18/17	-3.0±1.1
t		-0.8	-	-1.1
χ^2		-	1.3	-
p-value		0.4	0.2	0.3

Le misurazioni della funzione accomodativa, che hanno preceduto la refrazione iniziale con cicloplegico, sono state eseguite, dallo stesso esaminatore, con la correzione da lontano e nella stessa fascia oraria (9:00-12:00) prima e dopo 1, 3, 6, 12 mesi di follow-up. È stata trovata una correlazione tra il tempo di porto e la tipologia di porto, nei valori di AA, FA, LAG e ARN (tutti con $p < 0.01$), con un aumento maggiore nel gruppo OK, mentre il LAG ha registrato una diminuzione passando da 0.74 ± 0.36 a 0.59 ± 0.24 D ($p < 0.01$, Tabella XIII). Il tempo di utilizzo ha avuto un impatto in entrambi i gruppi, ad eccezione del valore di ARP ($p = 0.70$). I cambiamenti hanno indicato un incremento più rapido dai 3 ai 6 mesi e un rallentamento successivo.

Tabella XIII: Cambiamenti nella funzione accomodativa prima e dopo 1, 3, 6, 12 mesi nel gruppo OK e SVL. *OK*, gruppo con lenti ortocheratologiche; *SVL*, gruppo con lenti monofocali; *D*, diottrie; *cpm*, cicli per minuto; *AA*, ampiezza accomodativa; *FA*, facilità accomodativa; *ARN*, accomodazione relativa negativa; *ARP*, accomodazione relativa positiva [131].

Funzione accomodativa	Gruppi	Baseline	1 mese	3 mesi	6 mesi	12 mesi
AA (D)	OK	14.2±1.8	14.3±1.8	14.5±1.9	14.6±1.8	14.6±1.9
	SVL	14.3±2.0	14.3±2.0	14.3±2.0	14.3±2.0	14.3±2.1
FA (cpm)	OK	8.9±1.8	9.3±2.0	9.9±2.0	10.2±2.1	10.2±1.9
	SVL	8.8±1.9	8.9±1.8	9.0±1.7	8.9±1.7	9.0±1.8
LAG (D)	OK	0.7±0.4	0.7±0.3	0.6±0.3	0.6±0.2	0.6±0.2
	SVL	0.7±0.4	0.7±0.3	0.7±0.3	0.7±0.3	0.7±0.3
ARN (D)	OK	1.8±0.4	1.8±0.5	1.9±0.5	1.9±0.5	1.9±0.4
	SVL	1.8±0.5	1.8±0.5	1.8±0.5	1.8±0.4	1.8±0.4
ARP (D)	OK	-1.9±0.4	-1.9±0.5	-1.9±0.5	-1.9±0.5	-1.9±0.5
	SVL	-1.9±0.5	-1.9±0.7	-1.9±0.7	-1.9±0.7	-1.9±0.6

Gli autori precisano che, nella condizione iniziale, l'AA dei bambini era inferiore al valore misurato con la formula di Hofstetter [138], ma dopo il porto di lenti OK è leggermente aumentata. I risultati dello studio si allineano e vanno a supporto di quelli ottenuti qualche anno prima da Zhu et al. [128].

Gli autori hanno concluso che l'ortocheratologia incrementa le funzioni accomodative, in modo migliore e più veloce rispetto a SVL, nei bambini miopi.

Nel 2020, un gruppo di ricercatori di Madrid, tra cui Batres e Carracedo, ha pubblicato uno studio prospettico longitudinale¹⁷ randomizzato¹⁸ [132], con l'obiettivo di valutare il cambiamento del LAG accomodativo e dell'aberrazione sferica interna (totale - superficie anteriore corneale) dopo ortocheratologia notturna. Inoltre, è stato valutato il valore di foria da vicino. Sono stati arruolati 50 bambini con un'età media di 12.00±2.53 anni (range 8-17 anni) e con SER di -2.04±2.06 D. Le misurazioni sono state eseguite tutte da un operatore alla stessa ora, nella condizione iniziale, dopo 1 giorno, 1 settimana, 1 mese e 3 mesi di porto. La foria orizzontale prossimale è stata calcolata tramite cover test e barra di prismi, prima e dopo 1 e 3 mesi. Su 50 bambini, 25 presentavano ortoforia, 24 exoforia e 1 esoforia. Ai vari follow-up, i soggetti ortoforici non hanno riscontrato cambiamenti nella loro condizione, mentre 21 su 24 soggetti exoforici hanno registrato una diminuzione dell'exoforia di 3.55±2.21 Δ passando da 6.48±5.05 Δ (PRE) a 3.39±4.91 Δ dopo 3 mesi (POST). Analizzando il gruppo nella sua completezza, i cambiamenti sono risultati statisticamente significativi in entrambe le visite di follow-up, rispetto alla condizione iniziale (p<0.05, Tabella XIV).

Tabella XIV: Valore della foria totale prima e dopo 1 e 3 mesi di porto OK. PRE, condizione iniziale; Δ, diottrie prismatiche; *p<0.05 confrontando i valori PRE con le altre visite; **p<0.05 misure ripetute ANOVA per un singolo fattore [132].

	Soggetti	PRE	1 giorno	1 settimana	1 mese	3 mesi	P-value
Foria (Δ)	50	-3.29±4.96	-	-	-2.71±4.64	-2.11±4.26	<0.001**
		-	-	-	0.002*	0.001*	

¹⁷ Nello studio *prospettico longitudinale* esiste un lasso di tempo tra le distinte variabili, in modo che si possano stabilire tra le stesse una relazione temporale [166].

¹⁸ *Randomizzato* in quanto ogni soggetto dello studio riceve in modo casuale “random” uno fra i trattamenti oppure il placebo [169].

Il LAG accomodativo, ottenuto tramite retinoscopia dinamica Nott, ha registrato un trend decrescente statisticamente significativo fin dai primi giorni di porto ($p < 0.05$, Figura 5).

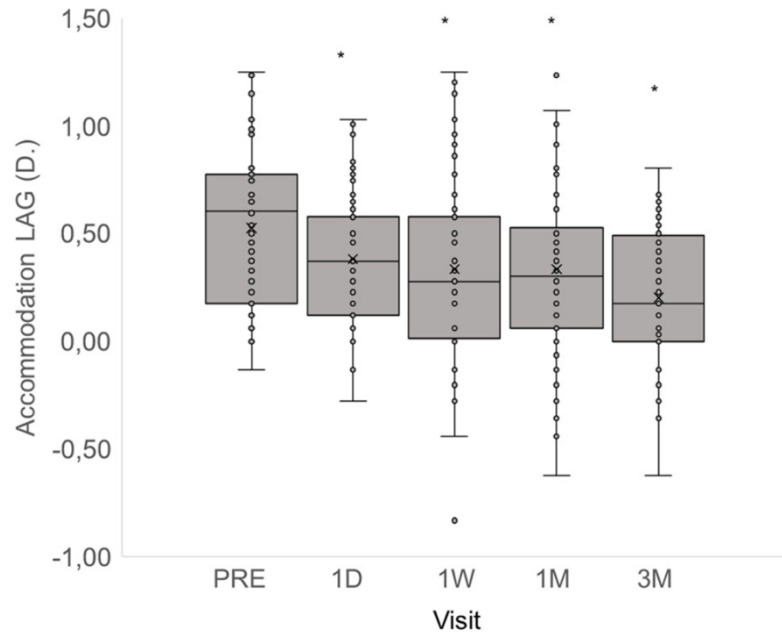


Figura 5: Trend decrescente del LAG accomodativo alle varie visite di follow-up dello studio. * $p < 0.05$; test *t* di Student per confronto PRE vs. le varie visite; D, diottrie; PRE, condizione iniziale; 1D, 1 giorno; 1W, 1 settimana; 1M, 1 mese; 3M, 3 mesi [132].

Per una miglior comprensione dei risultati, il campione è stato diviso in due gruppi in base ai cambiamenti di LAG registrati. In particolare, al follow-up di 3 mesi, 37 soggetti (74%) hanno mostrato una diminuzione significativa, mentre i restanti 13 (26%) non hanno riscontrato variazioni ma, un leggero trend del LAG ad aumentare, diventato statisticamente significativo da 1 a 3 mesi ($p = 0.002$).

I soggetti del primo gruppo avevano un valore di LAG pretrattamento maggiore rispetto a quelli del secondo gruppo, con valori rispettivi di 0.65 ± 0.35 D e 0.19 ± 0.24 D ($p < 0.05$; test t Student, Tabella XV).

Tabella XV: Cambiamenti del LAG accomodativo alle varie visite durante il porto delle lenti ortokeratologiche. D, diottrie; DS, deviazione standard; ^a soggetti che hanno presentato una diminuzione del LAG; ^b soggetti che non hanno presentato una diminuzione del LAG; * $p < 0.05$ confrontando il PRE con le visite; ** $p < 0.05$, misure ripetute ANOVA per un singolo fattore [132].

LAG accomodativo (media \pm SD)	N° persone	PRE	1giorno	1 settimana	1 mese	3 mesi	P-value
Gruppo totale (D)	50	0.53 ± 0.38	0.38 ± 0.31	0.33 ± 0.43	0.34 ± 0.43	0.20 ± 0.33	<0.001**
		-	0.015*	0.009*	0.021*	<0.001*	
Cambiamenti LAG (D) ^a	37	0.65 ± 0.35	0.41 ± 0.31	0.34 ± 0.46	0.28 ± 0.45	0.10 ± 0.30	<0.001**
		-	0.002*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	
No cambiamenti LAG (D) ^b	13	0.19 ± 0.24	0.31 ± 0.32	0.32 ± 0.33	0.48 ± 0.33	0.49 ± 0.25	<0.001**
		-	0.398	0.328	0.054	0.002*	

È stata trovata una moderata correlazione tra il valore iniziale di LAG accomodativo e la differenza di LAG dalla condizione PRE alla condizione POST ($p < 0.05$). Soggetti con un elevato LAG accomodativo iniziale hanno mostrato una maggior diminuzione dello stesso dopo trattamento ortokeratologico (Figura 6).

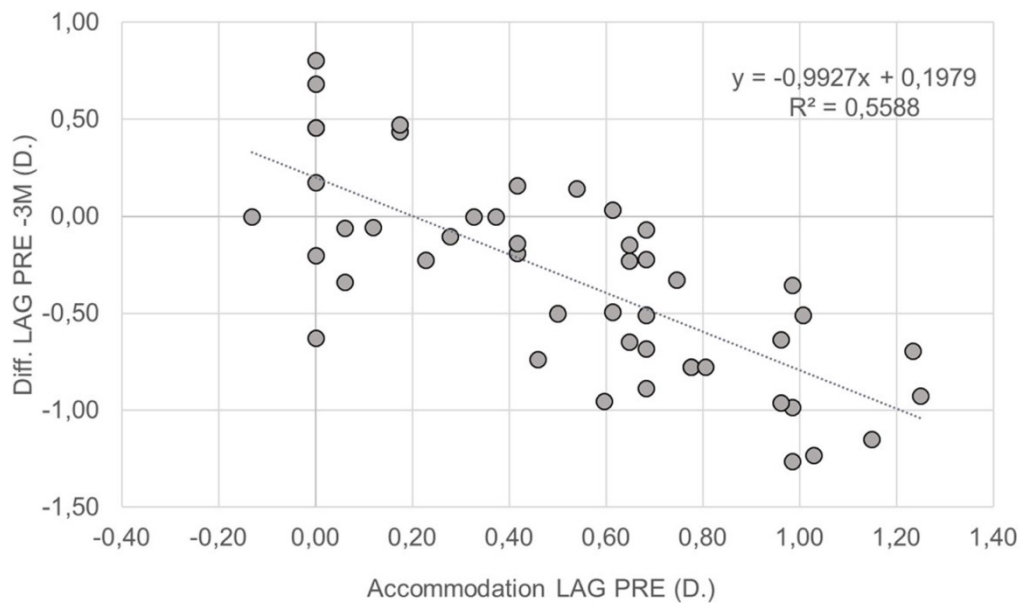


Figura 6: Correlazione tra il LAG accomodativo pretrattamento e la differenza di LAG accomodativo tra la condizione PRE e POST. Correlazione di Pearson; $p < 0.05$; $R = 0.748$; D, diottrie [132].

L'acquisizione del fronte d'onda è stata ottenuta mediante l'utilizzo di due sistemi: Oculus Pentacam (Oculus, Wetzlar, Germany) e VX110 (Visionx Luneau, France). Il primo, tramite Scheimpflug camera, ha fornito i dati aberrometrici della superficie corneale posteriore; il secondo, grazie alla combinazione dell'aberrometro di Hartmann-Shack e del disco di placido, ha fornito i valori aberrometrici totali e della superficie anteriore corneale. Tutte le misurazioni sono state ottenute con una pupilla di 5 mm di diametro. Le aberrazioni di alto ordine (HOAs), analizzate e confrontate a tutte le visite, sono state l'aberrazione sferica (Z12 o Z₄⁰) e l'aberrazione di coma verticale e orizzontale (Z7 o Z₃⁻¹ e Z8 o Z₃¹). Osservando i dati è emerso un aumento significativo dell'aberrazione sferica di 4° ordine della superficie corneale anteriore (Tabella XVI, Figura 7). Tuttavia, non c'è stata variazione nell'aberrazione di coma orizzontale e verticale, né relativa alla superficie corneale anteriore, né all'aberrometria totale. L'aberrazione sferica interna (totale - superficie anteriore corneale) ha mostrato una diminuzione significativa, passando da -0.105±0.006 μm a -0.196±0.203 μm dopo una settimana di OK (p<0.001), rimanendo poi stabile (Tabella XVI, Figura 7). Per verificare se questo cambiamento fosse dovuto alla superficie corneale posteriore o al cristallino, è stata misurata l'aberrazione sferica della superficie corneale posteriore con l'Oculus Pentacam. Non sono risultate differenze tra la condizione iniziale e le varie visite di follow-up (p>0.05; ANOVA), suggerendo agli autori che i cambiamenti nell'aberrazione sferica interna erano probabilmente e principalmente dovuti al cristallino.

Tabella XVI: Cambiamenti dell'aberrazione sferica corneale, interna e totale di 4° ordine, durante il trattamento ortocheratologico. Z12, aberrazione sferica; μm, micron; *p<0.05 confrontando il PRE con le varie visite; **p<0.05 misure ripetute ANOVA per un singolo fattore [132].

Aberrazioni	PRE	1 giorno	1 settimana	1 mese	3 mesi	P-value
Corneal front Z12a (μm)	0.100±0.060	0.289±0.149	0.474±0.188	0.463±0.167	0.492±0.191	<0.001**
	-	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	
Corneal back Z12 (μm)	-0.052±0.038	-0.050±0.036	-0.043±0.033	-0.054±0.040	-0.044±0.033	0.237
	-	0.777	0.148	0.665	0.233	
Total Z12 (μm)	-0.005±0.062	0.168±0.165	0.278±0.199	0.300±0.200	0.297±0.226	<0.001**
	-	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	
Internal Z12 (μm)	-0.105±0.006	-0.122±0.153	-0.196±0.191	-0.163±0.187	-0.196±0.203	<0.001**
	-	0.059	<0.001*	0.002*	<0.001*	

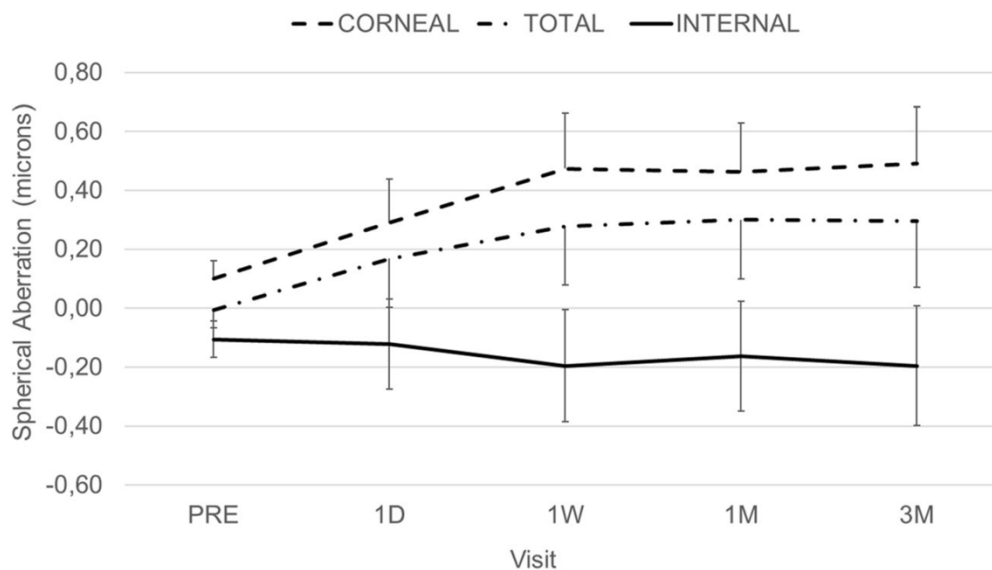


Figura 7: Differenze dell'aberrazione sferica corneale, interna e totale di 4° ordine, durante il trattamento OK alle varie visite di follow-up. PRE, baseline; 1D, 1 giorno; 1W, 1 settimana; 1M, 1 mese; 3M, 3 mesi [132].

In conclusione, tre quarti dei soggetti presentarono una diminuzione del LAG accomodativo dopo l'uso di lenti ortokeratologiche. La diminuzione di quest'ultimo è stata maggiore nei soggetti con LAG elevato nella condizione iniziale. È stata inoltre trovata una diminuzione dell'aberrazione sferica interna (aumento in senso negativo) causata probabilmente dal cristallino che, insieme alla diminuzione del LAG accomodativo, ha confermato, agli autori dello studio, l'effetto migliorativo delle lenti OK sull'accomodazione.

Già nel 2009, Tarrant et al. [139] ipotizzarono che un aumento significativo dell'aberrazione sferica positiva ($p < 0.001$) dopo ortokeratologia causasse un incremento della risposta accomodativa e quindi una conseguente diminuzione del LAG.

Nel 2013, Gifford et al. [140] osservarono, in pupille di diametro 5 mm, che l'aumento dell'aberrazione sferica totale, dopo il porto di lenti OK, non cambiava in modo proporzionale all'aumento dell'aberrazione sferica della superficie corneale anteriore. È stato dimostrato che l'aberrazione sferica varia con l'accomodazione, con cambiamenti sempre in direzione negativa, ma con una variabilità soggettiva [68] [69] [70] [71] [72]. Gli autori dello studio [140] vollero approfondire se questo cambiamento dell'aberrazione sferica interna fosse causato da un processo attivo di aumento dell'accomodazione per minimizzare le aberrazioni oculari o se fosse semplicemente la causa di un aumento accomodativo.

L'ipotesi più accreditata è stata la prima, cioè quella relativa alla presenza di un meccanismo di prevenzione oculare, in risposta all'aumento dell'aberrazione sferica corneale, come indicato da Artal et al. [141], che si concretizza nell'aumento accomodativo. A supporto di questo, vi è l'assenza di differenze nei cambiamenti dell'aberrazione sferica oculare e corneale dopo 1 giorno di porto, ma una differenza significativa ($p < 0.001$) dopo 7 giorni di OK, suggerendo l'innescò di questo processo di adattamento oculare [140]. Queste conclusioni fornirono agli autori dello studio prove indirette a supporto del fatto che l'ortocheratologia provochi un aumento dell'accomodazione.

4.1.2 Analisi del secondo gruppo di studi: “young adult”

Nel 2015, Felipe-Marquez et al. [133] pubblicarono un importante studio prospettico longitudinale, il cui obiettivo era quello di valutare i cambiamenti accomodativi, a breve termine (3 mesi) e a lungo termine (3 anni), prodotti dall'ortocheratologia.

Parteciparono allo studio 93 soggetti con un'età di 18-30 anni. Di questi, 72 presero parte al follow-up di 3 mesi, mentre 21 a quello a lungo termine, in quanto già portatori di lenti OK HDS 100 Paragon CRT¹⁹ (Paragon Vision Sciences; Interlenco, Madrid, Spain) da 3 anni.

Il gruppo a breve termine era suddiviso a sua volta in: 21 persone, il gruppo controllo, che indossarono sempre la loro correzione abituale (tipi di correzione non specificati); 26 persone, a cui vennero applicate lenti OK Paragon CRT; 25 soggetti, a cui vennero consegnate lenti OK SeeFree® (Conóptica, Barcelona, Spain).

Le varie misurazioni sono state eseguite nella stessa stanza, nel medesimo ordine e dallo stesso operatore.

Le componenti accomodative misurate sono state ARP e ARN a 40 cm, AA con “minus-lens method” a 33 cm, LAG accomodativo tramite retinoscopia dinamica MEM e facilità accomodativa monoculare (FAM) con flipper ± 2.00 a 40 cm.

Al follow-up di 3 mesi nessuna relazione ha mostrato differenze statisticamente significative (Tabella XVII). Nel gruppo CRT il LAG ha registrato una leggera diminuzione, mentre nel gruppo SeeFree un piccolo aumento.

Tutti i risultati, pre e post trattamento, hanno mostrato valori accomodativi medi normali [142].

¹⁹ CRT = Corneal Refractive Therapy

Tabella XVII: Valori accomodativi iniziali e dopo 3 mesi di follow-up. Nella colonna "Cambiamenti nel tempo" valori positivi (+) indicano un aumento, valori negativi (-) una diminuzione. m, media; SD, deviazione standard; D, diottrie; cpm, cicli per minuto [133].

	Baseline m ± SD	3 mesi	Cambiamenti nel tempo	p-value	ANOVA
ARN (D)					
Controllo	1.94±0.48	1.94±0.54	0±0.39	1	0.65
CRT	1.73±0.66	1.58±0.50	-0.15±0.70	0.25	
SeeFree	1.59±0.56	1.43±0.45	-0.16±0.60	0.27	
ARP (D)					
Controllo	1.65±0.71	1.96±0.88	0.31±0.79	0.08	0.90
CRT	1.70±0.99	1.99±0.88	0.29±0.92	0.09	
SeeFree	1.71±0.78	1.91±0.93	0.20±0.70	0.26	
AA (D)					
Controllo	9.66±1.92	9.32±2.02	-0.34±1.10	0.19	0.93
CRT	9.99±2.02	9.48±1.60	-0.51±2.10	0.18	
SeeFree	9.39±2.27	8.99±1.75	-0.41±1.18	0.15	
LAG (D)					
Controllo	0.62±0.27	0.57±0.33	-0.03±0.36	0.76	0.72
CRT	0.44±0.34	0.37±0.35	-0.06±0.50	0.48	
SeeFree	0.47±0.49	0.53±0.34	0.05±0.59	0.70	
FAM (cpm)					
Controllo	11.07±3.87	10.45±4.30	-0.63±2.80	0.33	0.21
CRT	9.80±4.92	10.97±4.19	1.17±4.81	0.18	
SeeFree	11.55±4.55	11.00±4.43	-0.55±3.9	0.55	

Successivamente, sono stati confrontati i valori accomodativi, tra il follow-up di 3 mesi e quello di 3 anni, solo dei soggetti portatori di Paragon CRT. L'unico valore che ha mostrato una differenza statisticamente significativa è stato l'ARN ($p < 0.01$, Tabella XVIII).

Tabella XVIII: Valori accomodativi dopo 3 mesi e 3 anni di follow-up con lenti Paragon CRT. * $p < 0.01$. m, media; SD, deviazione standard; D, diottrie; cpm, cicli per minuto [133].

m ± SD	3 mesi	3 anni	p-value
ARN (D)	1.58±0.50	2.23±0.72	0.0006*
ARP (D)	1.99±0.88	1.95±0.7	0.89
AA (D)	9.48±1.60	8.66±1.31	0.08
LAG (D)	0.37±0.35	0.35±0.41	0.84
FAM (cpm)	10.97±4.19	11.68±5.28	0.61

In conclusione, gli autori affermarono che la funziona accomodativa non viene modificata dal porto di lenti OK, nel breve (3 mesi) e lungo periodo (3 anni), in una popolazione adulta. Solo il valore di ARN dopo 3 anni ha mostrato un forte aumento ($p = 0.0006$), probabilmente causato da un'interazione tra i sistemi accomodativo e vergenze [133].

Nel 2016, Gifford et al. [134] pubblicarono uno studio retrospettivo²⁰, dove confrontavano i cambiamenti della visione binoculare prossimale, in soggetti adulti che portavano lenti OK e SVCL (lenti a contatto a visione singola). Vennero analizzati i dati di 34 persone (età 18-30 anni), che vennero divisi in due gruppi prevalentemente omogenei come riportato in Tabella XIX.

Tabella XIX: Confronto dei valori iniziali del gruppo OK e SVCL: età, tempo di porto e refrazione. N, numero di persone; SER, spherical equivalent refraction; OD, occhio destro; OS, occhio sinistro; D, diottrie; m, media; SD, deviazione standard [134].

Gruppo (m ± SD)	N	Età (anni)	Tempo di porto (mesi)	SER OD (D)	SER OS (D)
OK	17	25.8±3.2	45.7±25.0	-2.09±1.23	-2.00±1.35
SVCL	17	25.4±3.1	60.0±36.5	-2.41±1.56	-2.46±1.45
p-value		0.769	0.322	0.508	0.401

La foria prossimale, misurata tramite cover test a 40 cm, si è mostrata significativamente più exoforica nel gruppo OK rispetto al gruppo SVCL, con valore di $-2.05 \pm 2.38^{21} \Delta$ e $0.00 \pm 1.46 \Delta$ rispettivamente ($p=0.005$, $t \text{ test}=0.017$).

Il LAG accomodativo, ottenuto con retinoscopia dinamica MEM (Monocular estimated method) a 40 cm, misurava 0.97 ± 0.33 D nel gruppo OK e 1.28 ± 0.32 D per SVCL ($p=0.009$, $t \text{ test}=0.028$).

La riserva fusionale negativa (RFN), nonostante fosse maggiore nel gruppo OK, non ha raggiunto la significatività statistica ($p=0.124$, $t \text{ test}=0.188$), mentre la riserva fusionale positiva (RFP) non ha riscontrato differenze significative ($p=0.336$, $t \text{ test}=0.295$).

Osservando gli istogrammi delle frequenze, un maggior numero di portatori di SVCL, ha manifestato un alto LAG (≥ 1.50 D: 8 SVCL, 2 OK), mentre più portatori di OK hanno mostrato un LAG basso (≤ 0.75 D: 7 OK, 2 SVCL) (Grafico 1).

Inoltre, un maggior numero di portatori di SVCL era esoforico (esoforia $\geq 1 \Delta$: 5 SVCL, 1 OK), rispetto ad una maggioranza di portatori OK exoforici (esoforia $\geq 1 \Delta$: 12 OK, 6 SCL) (Grafico 2).

²⁰ Lo studio retrospettivo o studio di coorte storico, è uno studio osservazionale che prende in considerazione un gruppo di individui con caratteristiche comuni (sesso, età, miopia) che hanno già subito l'esposizione o meno ad un fattore di rischio (es: porto di lenti OK). Questo tipo di studio raccoglie dati - già esistenti - da un certo momento del passato e li confronta, senza aspettare, con quelli ottenuti nel presente [170].

²¹ Valore di foria con segno negativo (-) si riferisce alla condizione di esoforia.

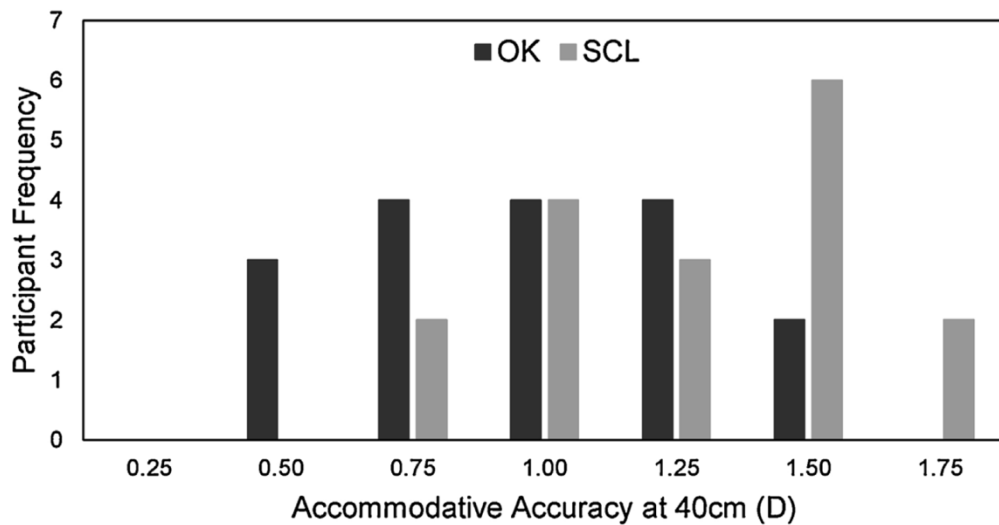


Grafico 1: Istogramma delle frequenze relativo ai valori di LAG accomodativo, misurato a 40 cm, nei portatori di lenti ortokeratologiche (OK) e lenti a contatto morbide (SVCL). D, diottrie; accomodative accuracy, LAG accomodativo [134].

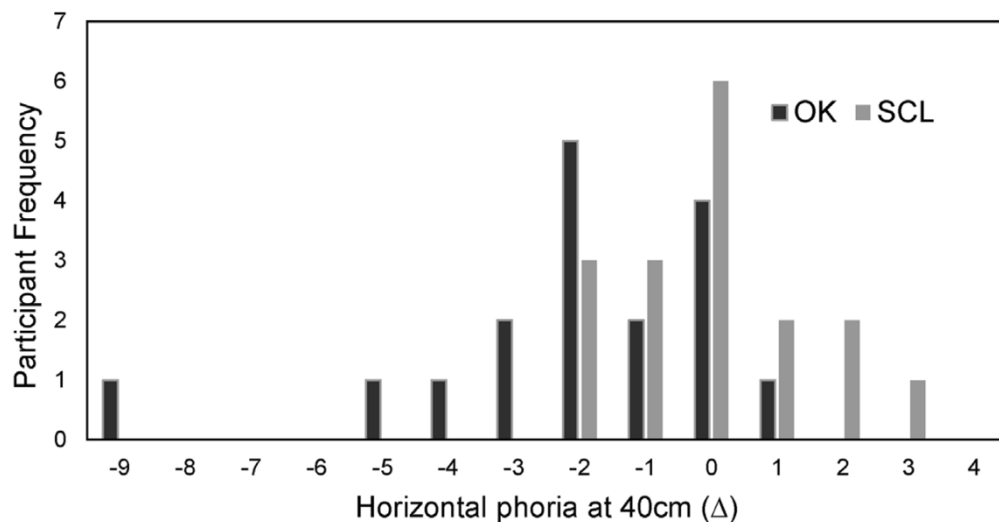


Grafico 2: Istogramma delle frequenze relativo ai valori di foria orizzontale, misurata a 40 cm, nei portatori di lenti ortokeratologiche (OK) e lenti a contatto morbide (SVCL). Valori negativi (-) indicano exoforia, mentre valori positivi (+) indicano esoforia. Δ, diottrie prismatiche [134].

Gli autori ipotizzarono che un possibile meccanismo, coinvolto nella riduzione del LAG accomodativo e aumento dell'exoforia da vicino, potesse essere innescato dalle differenti immagini retiniche periferiche e dalle aberrazioni sferiche, nei portatori di OK, rispetto a SVCL.

In conclusione, il gruppo OK ha mostrato un profilo accomodazione-convergenza più accurato rispetto ai portatori di SVCL, con una maggior exoforia prossimale e un minor LAG accomodativo.

Nel 2017 venne pubblicata la seconda parte dello studio [135] condotto da Felipe-Marquez et al. del 2015 [133], in cui vennero analizzati i possibili cambiamenti alle funzioni binoculari indotti dalle lenti OK.

Le componenti della visione binoculare misurate in distanza furono la foria orizzontale, ottenuta tramite Von Graefe e la VFN e VFP (sia rottura che recupero) con prismi di Risley.

Dopo 3 mesi di follow-up sono risultate significative le differenze della VFN-rottura nel gruppo CRT, che è passata da $11.1 \pm 2.9 \Delta$ a $9.7 \pm 2.3 \Delta$ ($p=0.0006$). Questo ha reso significativa anche la differenza nell'intero gruppo OK (CRT+SeeFree) ($p=0.006$) (Tabella XX). La VFN-recupero nel gruppo SeeFree ha mostrato un aumento di $1.2 \pm 1.4 \Delta$ ($p=0.001$) (Tabella XX). Nessun altro valore misurato ha evidenziato differenze significative (Tabella XX).

*Tabella XX: Valori binoculari in distanza della condizione iniziale, dopo 3 mesi di follow-up e differenze dopo 3 mesi. m, media; SD, deviazione standard; ¹valori positivi (+) di foria indicano esoforia, valori negativi (-) di foria indicano exoforia; Δ , diottrie prismatiche; un cambiamento positivo (+) indica un aumento dopo 3 mesi, un cambiamento negativo (-) indica una diminuzione; * $p<0.01$ [135].*

m \pm SD	Baseline	3 mesi	Cambiamenti a 3 mesi	p-value
Foria ¹ (Δ)				
Controllo	0.3 \pm 2.5	-0.2 \pm 2.5	-0.5 \pm 1.5	0.14
CRT	0.6 \pm 2.9	0.5 \pm 3.7	-0.1 \pm 1.5	0.70
SeeFree	-0.4 \pm 1.6	-0.3 \pm 1.4	0.03 \pm 1.1	0.92
OK	0.2 \pm 2.6	0.2 \pm 3.1	-0.1 \pm 1.4	0.77
VFN-rottura (Δ)				
Controllo	10.2 \pm 3.3	9.7 \pm 3.1	-0.5 \pm 1.7	0.21
CRT	11.1 \pm 2.9	9.7 \pm 2.3	-1.4 \pm 2.1	0.0006*
SeeFree	10.3 \pm 3.2	10.3 \pm 3.2	0 \pm 2.1	1
OK	10.8 \pm 3.0	9.9 \pm 2.5	-0.9 \pm 2.2	0.006*
VFN-recupero (Δ)				
Controllo	5.1 \pm 1.7	5.2 \pm 2.7	0.05 \pm 1.5	0.88
CRT	4.6 \pm 3.1	4.0 \pm 2.9	-0.6 \pm 2.7	0.23
SeeFree	4.4 \pm 2.1	5.6 \pm 1.3	1.2 \pm 1.4	0.001*
OK	4.5 \pm 2.7	4.6 \pm 2.5	0.1 \pm 2.5	0.82
VFP-rottura (Δ)				
Controllo	22.0 \pm 7.6	22.8 \pm 7.6	0.8 \pm 4.1	0.39
CRT	18.6 \pm 7.0	19.6 \pm 6.6	0.9 \pm 4.9	0.29
SeeFree	20.5 \pm 7.5	19.9 \pm 5.6	-0.5 \pm 5.0	0.65
OK	19.3 \pm 7.2	19.7 \pm 6.2	0.4 \pm 5.0	0.58
VFP-recupero (Δ)				
Controllo	9.6 \pm 6.4	10.8 \pm 5.7	1.2 \pm 2.9	0.10
CRT	8.1 \pm 5.1	7.7 \pm 5.4	-0.3 \pm 5.0	0.73
SeeFree	8.7 \pm 6.5	7.8 \pm 5.5	-0.9 \pm 6.1	0.51
OK	8.3 \pm 5.6	7.8 \pm 5.4	-0.5 \pm 5.4	0.47

Le componenti prossimali della visione binoculare misurate furono la foria orizzontale, la VFN e VFP (rottura e recupero), l'AC/A gradiente e il PPC (Punto Prossimo di Convergenza) (rottura e recupero). Dopo 3 mesi, mediante il test t, è

risultata statisticamente significativa la differenza di foria nel gruppo SeeFree, aumentando in verso exoforico di 2.3 Δ (p=0.02) (Tabella XXI). Considerando il gruppo OK (CRT+SeeFree) si è verificato un aumento dell'exoforia di 1.4 Δ (p=0.005) (Tabella XXI). La VFP-rottura, del gruppo SeeFree, è invece diminuita di 2.3 Δ (p=0.03) (Tabella XXI). I valori di VFN (rottura e recupero), VFP-recupero, AC/A e PPC non hanno mostrato alcuna differenza statistica nel breve termine (Tabella XXI).

Tabella XXI: Valori binoculari prossimali della condizione iniziale, dopo 3 mesi di follow-up e differenze dopo 3 mesi. m, media; SD, deviazione standard; ¹valori positivi (+) di foria indicano esoforia, valori negativi (-) di foria indicano exoforia; Δ, diottrie prismatiche; un cambiamento positivo (+) indica un aumento dopo 3 mesi, un cambiamento negativo (-) indica una diminuzione; *p<0.05 [135].

m ± SD	Baseline	3 mesi	Cambiamenti a 3 mesi	p-value
Foria¹ (Δ)				
Controllo	0.9±5.2	-0.02±5.0	-0.9±2.0	0.06
CRT	-2.8±4.0	-3.6±4.2	-0.8±3.0	0.12
SeeFree	-1.9±4.8	-4.1±3.2	-2.3±3.7	0.02*
OK	-2.5±4.3	-3.8±3.8	-1.4±3.3	0.005*
VFN-rottura (Δ)				
Controllo	17.2±4.9	17.8±4.9	0.6±2.9	0.32
CRT	19.1±5.2	18.4±4.5	-0.6±3.1	0.27
SeeFree	20.4±4.2	20.6±3.2	0.2±2.6	0.73
OK	19.6±4.9	19.2±4.2	-0.3±2.9	0.45
VFN-recupero (Δ)				
Controllo	7.8±4.6	8.0±4.4	0.2±3.8	0.81
CRT	11.0±5.5	10.6±5.3	-0.3±4.2	0.64
SeeFree	11.0±4.9	10.9±4.3	-0.1±4.2	0.91
OK	11.0±5.2	10.7±4.9	-0.2±4.2	0.66
VFP-rottura (Δ)				
Controllo	30.7±7.1	30.6±7.1	-0.2±3.6	0.85
CRT	24.6±6.6	24.3±7.1	-0.3±4.6	0.68
SeeFree	27.4±7.5	25.1±9.2	-2.3±4.1	0.03*
OK	25.3±6.7	24.6±7.9	-1.1±4.5	0.10
VFP-recupero (Δ)				
Controllo	16.9±5.7	17.6±5.9	0.6±3.9	0.47
CRT	13.0±6.8	12.0±6.6	-1.0±5.3	0.31
SeeFree	12.1±7.7	9.3±7.1	-2.8±7.7	0.13
OK	12.7±7.1	11.0±6.9	-1.6±6.3	0.07
AC/A				
Controllo	3.6±1.9	3.2±2.2	-0.4±1.5	0.26
CRT	2.8±1.9	2.0±1.4	-0.7±2.1	0.06
SeeFree	2.5±1.6	2.4±1.7	-0.2±2.3	0.77
OK	2.7±1.8	2.2±1.5	-0.5±2.2	0.10
PPC-rottura (cm)				
Controllo	2.8±1.4	3.1±1.5	0.3±1.4	0.44
CRT	3.4±2.1	3.7±1.7	0.2±1.3	0.35
SeeFree	3.0±2.0	3.2±2.3	0.2±1.5	0.64
OK	3.3±2.0	3.5±1.9	0.2±1.4	0.31
PPC-recupero (cm)				
Controllo	5.0±1.7	5.2±1.8	0.3±1.5	0.42
CRT	6.0±3.2	6.2±2.7	0.2±1.8	0.61
SeeFree	5.8±2.8	6.4±3.8	0.6±2.5	0.32
OK	5.6±3.0	6.3±3.1	0.3±2.0	0.28

Osservando i valori medi di foria da lontano e vicino, dopo 3 mesi di follow-up, si nota una maggior exoforia nei gruppi OK e controllo rispetto alle condizioni iniziali (Tabella XX, Tabella XXI). Confrontando i cambiamenti trovati, tra la condizione iniziale e dopo 3 mesi, nei gruppi CRT, SeeFree, controllo e tra il gruppo OK (CRT+SeeFree) e controllo, non risultano differenze significative. Tutti i cambiamenti delle vergenze, dopo 3 mesi, sono risultati minori dei valori di deviazione standard normali [142], per cui, anche se vi erano differenze statistiche, queste non potevano considerarsi clinicamente significative.

Nell'ultima parte dello studio gli autori confrontarono i valori binoculari a 3 mesi del gruppo OK (CRT+SeeFree) con quelli del gruppo CRT con follow-up di 3 anni. L'unico valore che ha mostrato una differenza significativa è stato quello della VFP-rottura da lontano, che è aumentato di 4.9 Δ (p=0.02), suggerendo un possibile adattamento della vergenza all'exoforia (Tabella XXII).

*Tabella XXII: Valori binoculari prossimali e in distanza al follow-up di 3 mesi e 3 anni. m, media; SD, deviazione standard; ¹valori positivi (+) di foria indicano esoforia, valori negativi (-) di foria indicano exoforia; Δ, diottrie prismatiche; PPC, punto prossimo di convergenza; *p<0.05 [135].*

m ± SD	Gruppo OK dopo 3 mesi	Gruppo CRT dopo 3 anni	p-value
Lontano			
Foria ¹ (Δ)	0.2±3.1	-0.4±1.5	0.49
VFN-rottura (Δ)	9.9±2.5	9.4±3.1	0.50
VFN-recupero (Δ)	4.6±2.5	5.1±1.7	0.48
VFP-rottura (Δ)	19.7±6.2	24.6±9.6	0.02*
VFP-recupero (Δ)	7.8±5.4	9.8±7.2	0.23
Vicino			
Foria ¹ (Δ)	-3.8±3.8	-2.6±3.6	0.23
VFN-rottura (Δ)	19.2±4.2	18.1±4.5	0.34
VFN-recupero (Δ)	10.7±4.9	10.0±3.9	0.58
VFP-rottura (Δ)	24.6±7.9	28.5±9.3	0.09
VFP-recupero (Δ)	11.0±6.9	14.9±9.2	0.07
AC/A	2.2±1.5	2.5±1.8	0.48
PPC-rottura (cm)	3.5±1.9	4.6±3.8	0.12
PPC-recupero (cm)	6.3±3.1	7.1±4.8	0.43

Gli autori hanno affermato che i valori iniziali e quelli ottenuti al follow-up di 3 mesi e 3 anni, nei vari gruppi, erano in linea ai valori norma [142]. I risultati dello studio, mostrano prevalentemente una tendenza divergente della foria da vicino, ma non clinicamente significativa.

In conclusione, l'ortocheratologia sembra non influenzare la visione binoculare nel breve e lungo periodo in una popolazione adulta [135].

Nel 2018, uno studio prospettico europeo condotto da Kang et al. [136], ha investigato gli effetti a breve termine dell'OK (28 notti di trattamento) sulle funzioni accomodative e binoculari in 15 soggetti adulti di età 23.24 ± 5.2 anni (intervallo di età 18-38 anni). La disparità di fissazione prossimale (40 cm), orizzontale e verticale, misurata con il disparometro di Sheedy e la carta di Saladin, non ha mostrato differenze (Tabella XXIII).

Tabella XXIII: Valori orizzontali (O) e verticali (V) relativi alla disparità di fissazione calcolata tramite Carta di Saladin e Disparometro di Sheedy. Unità di misura: minuti di arco. Non tutti i soggetti superarono i test. m, media; SD, deviazione standard. $ < 0.05$ [elaborazione personale].*

m ± SD	Misurata a	Condizione iniziale	Dopo 28 notti	p-value
Carta di Saladin O	12/15	-0.30±0.95	-0.10±0.54	>0.05
Carta di Saladin V	12/15	0.00±0.00	0.00±0.00	>0.05
Disparometro di Sheedy O	10/15	-3.36±6.33	-3.77±5.10	>0.05
Disparometro di Sheedy V	10/15	0.19±0.66	0.14±1.01	>0.05

La foria orizzontale da lontano (3 m), misurata con la carta di Howell, è passata da $-0.50 \pm 1.31 \Delta$ a $-0.13 \pm 0.74 \Delta$ di esoforia e non ha raggiunto la significatività statistica ($p=0.16$) (Grafico 3). Si è registrata invece, una riduzione della variabilità ($p=0.01$) e dell'intervallo di valori di foria, che sono passati da un range di $3\Delta_{eso}-2\Delta_{exo}$ a $1\Delta_{eso}-2\Delta_{exo}$.

Con l'analisi della regressione si può prevedere che, valori di foria da lontano prossimi all'ortoforia rimarranno prevalentemente stabili, mentre valori elevati di esoforia o exoforia si muoveranno verso l'ortoforia di circa 0.6Δ (Grafico 4).

La foria orizzontale da vicino (30 cm), misurata con la carta di Howell, è passata da $-1.23 \pm 2.43 \Delta$ a $-1.60 \pm 1.42 \Delta$ di exoforia e non ha raggiunto la significatività statistica ($p=0.51$) (Grafico 3). Si è registrata invece, una riduzione della variabilità ($p=0.02$) e dell'intervallo di valori di foria, che sono passati da un range di $1\Delta_{eso}-8\Delta_{exo}$ a $1\Delta_{eso}-4\Delta_{exo}$.

Con l'analisi della regressione si può prevedere che, valori di foria da vicino prossimi all'ortoforia e valori elevati di exoforia o esoforia, si sposteranno verso valori normali di exoforia di circa 0.7Δ (Grafico 4).

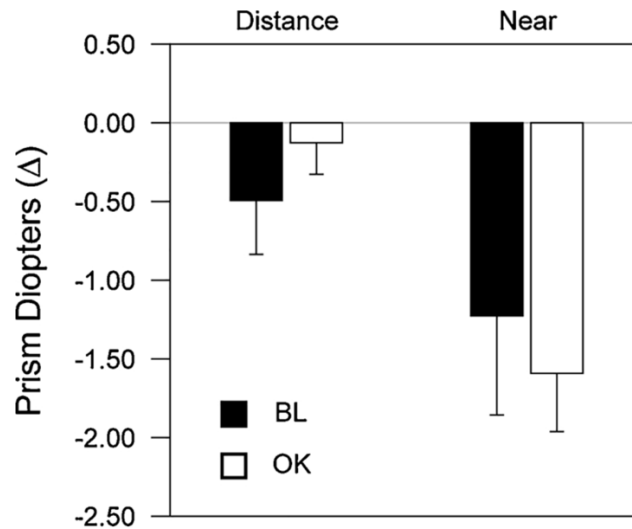


Grafico 3: Valori medi di foria orizzontale da lontano (Distance) e vicino (Near) prima e dopo 28 giorni di OK. Valori negativi rappresentano exoforia. Le barre di errore indicano la deviazione standard. Δ , diottrie prismatiche; BL, baseline; OK, porto di lenti ortocheratologiche [136].

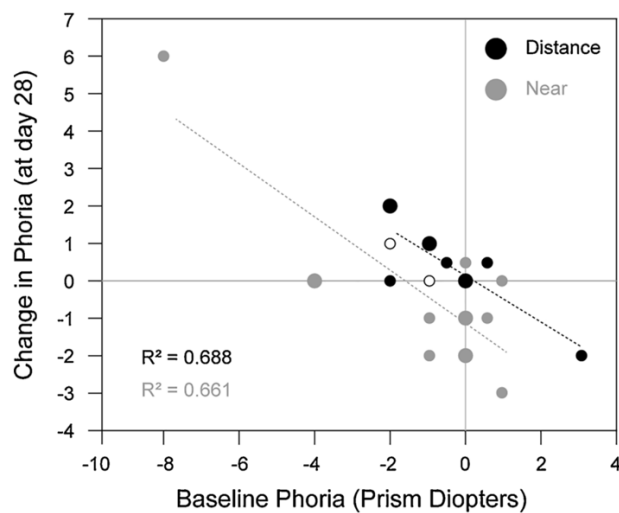


Grafico 4: Cambiamenti nella foria orizzontale da lontano e vicino prima e dopo 28 giorni di OK. I punti più grossi neri e grigi indicano la sovrapposizione dei valori di foria da lontano (nero) e vicino (grigio). Valori negativi rappresentano exoforia e uno shift verso l'exoforia, valori positivi rappresentano esoforia e uno shift verso l'esoforia. Distance, lontano; Near, vicino [136].

La stereopsi, calcolata con Randot Stereo Test a 40 cm, è passata da 1.39 ± 0.16 log arcsec cioè tra 20-40 secondi di arco (intervallo 20-70) a 1.34 ± 0.07 log arcsec cioè tra 20-40 secondi di arco (intervallo 20-30), non raggiungendo la significatività

($p=0.088$). Si è registrata invece una riduzione della variabilità della stereoacuità ($p<0.001$). Interessante è l'aumento della stereopsi in un soggetto da 70 a 30 secondi di arco. In generale la stereopsi è aumentata o non variata in 13 su 15 soggetti.

La facilità accomodativa da lontano (6 m), misurata con flipper 0.00/-2.00 D, è passata da 13.5 ± 5.5 cpm (cicli per minuto) (intervallo 5-23 cpm) a 17.9 ± 6.4 cpm (intervallo 7-30 cpm), ma non è riuscita a trovare la significatività statistica ($p=0.053$).

La facilità accomodativa da vicino (40 cm), misurata con flipper ± 2.00 D, è passata da 13.3 ± 3.3 cpm (intervallo 8-19 cpm) a 14.7 ± 5.3 cpm (intervallo 1-22 cpm) ($p=0.25$).

Il valore di AC/A (Grafico 5A), calcolato con il metodo gradiente, non ha mostrato cambiamenti significativi utilizzando lenti -2.00 D ($p=0.65$), -1.00 D ($p=0.19$), +1.00 D ($p=0.41$) e +2.00 D ($p=0.47$) (Grafico 5B).

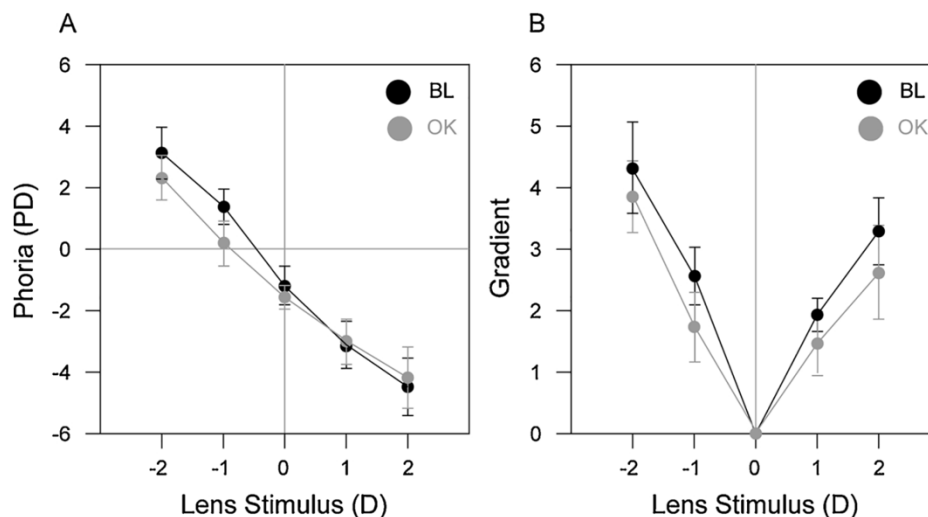


Grafico 5: **A** Media dei valori di AC/A ottenuti. **B** AC/A gradiente ottenuto con lenti ± 1.00 D e ± 2.00 D nella condizione iniziale e dopo 28 notti di lenti ortocheratologiche. Valori negativi rappresentano esoforia, mentre valori positivi rappresentano esoforia. Le barre di errore rappresentano la deviazione standard. D, diottrie; PD, diottrie prismatiche; BL, baseline; OK, porto di lenti ortocheratologiche [136].

In conclusione, la visione binoculare è rimasta pressoché invariata nei soggetti adulti dopo 28 notti di ortocheratologia. Questo studio fornisce ulteriori prove che l'ortocheratologia mantiene o migliora le funzioni visive accomodative e binoculari negli adulti miopi, che raggiungono una buona acuità visiva.

Gli autori hanno supposto che soggetti miopi, con valori di foria fuori norma e/o scarsa facilità accomodativa da lontano, possono trarre importanti benefici dal porto delle lenti OK per quanto riguarda accomodazione e visione binoculare.

Nel 2020 è stato pubblicato uno studio di Pereira-da-Mota et al. [137] che analizzava l'effetto causato da due mesi di trattamento ortocheratologico, sulla risposta accomodativa monoculare di soggetti miopi adulti.

Vennero osservati 20 pazienti (20 occhi) di età 21.8 ± 1.8 anni (intervallo 20-32 anni) con un SER medio -1.50 ± 0.45 D. Le misurazioni sono state eseguite prima e dopo 1, 15, 30 e 60 giorni di porto, utilizzando l'autorefrattometro a campo aperto Grand-Seiko WAM-5500 (Grand Seiko Co., Ltd.; Tokyo, Japan) con l'ausilio del sistema di Badal²², a diversi target di vergenza. Nella condizione iniziale i soggetti portavano SVCL.

Per impedire un disallineamento della convergenza le misurazioni sono state eseguite monocolarmente, occludendo l'occhio controlaterale. La risposta accomodativa misurata è stata più bassa del previsto in tutti i target visivi e a tutte le visite, ma non ha raggiunto la significatività statistica (Tabella XXIV).

Tabella XXIV: Valori differenziali della risposta accomodativa con stimoli di 1.00 D, 2.00 D, 3.00 D, 4.00 D e 5.00 D di accomodazione. +, test di Friedman e Bonferroni; x, nessuna differenza statisticamente significativa confrontando coppie di valori; m, media; SD, deviazione standard; D, diottrie [137].

m ± SD	Condizione iniziale	1 giorno	15 giorni	30 giorni	60 giorni	p-value	Post hoc test
1.00 D	-0.39±0.36	-0.57±0.37	-0.82±1.00	-0.50±0.37	-0.64±0.53	0.184+	x
2.00 D	-1.34±0.39	-1.44±0.51	-1.70±0.61	-1.36±0.44	-1.46±0.35	0.047+	x
3.00 D	-2.24±0.36	-2.50±0.62	-2.41±0.36	-2.34±0.47	-2.26±0.36	0.351+	x
4.00 D	-3.21±0.43	-3.35±0.51	-3.20±0.59	-3.35±0.55	-3.35±0.42	0.721+	x
5.00 D	-4.04±0.51	-4.28±0.58	-3.98±0.91	-4.23±0.61	-4.21±0.46	0.380+	x

La risposta accomodativa è leggermente migliorata con l'ortocheratologia, mostrando una diminuzione del LAG accomodativo dopo 60 giorni, ma questi cambiamenti non sono stati clinicamente significativi (Tabella XXIV). Concludendo, in linea generale, l'OK sembra non influenzare la risposta accomodativa in soggetti miopi adulti dopo 2 mesi di trattamento [137].

²² Il *Badal System* consente di cambiare la vergenza senza influenzare la dimensione e la luminanza del target. I cambiamenti nella dimensione della pupilla sono esclusivamente causati dall'aumento della domanda accomodativa [137].

4.1.3 Analisi del terzo gruppo di studi: “altro”

Nel 2013, Brand et al. [124] pubblicarono uno studio pilota²³ con l'obiettivo di valutare l'effetto dell'ortocheratologia sull'accomodazione e convergenza. Vennero arruolati 11 soggetti con un'età di 18.4 ± 9.6 anni (intervallo 11-36) con correzioni abituali differenti: SVL, SCL, occhiali bifocali o progressivi. Le misurazioni sono state eseguite prima e dopo 3 mesi di OK.

Analizzando i risultati non sono emersi cambiamenti significativi dopo OK nella foria da lontano ($p=0.500$), foria da vicino ($p=0.097$), VFP-rottura ($p=0.059$), VFP-recupero ($p=0.059$), VFN-rottura ($p=0.446$), VFN-recupero ($p=0.069$), PPC ($p=0.655$), LAG ($p=0.080$) e nell'AC/A che è passato da $2.2/1 \Delta/D$ a $0.93/1 \Delta/D$ ($p>0.05$). Tuttavia, c'è stato un miglioramento significativo della facilità accomodativa con i flipper ± 2.00 D ($p=0.018$, numero di cpm non specificato).

Alle visite di controllo 10 soggetti (90.1%) hanno mostrato un generale miglior profilo accomodativo e di vergenza ($p=0.003$), mentre l'unico soggetto che non ha riscontrato cambiamenti aveva un profilo normale in fase iniziale.

Nessuna persona ha mostrato un peggioramento del suo profilo accomodazione-convergenza. Nonostante molti valori non abbiano raggiunto la significatività statistica, si sono spostati in direzione normale (Grafico 6, Grafico 7, Grafico 8). Infatti, la foria prossimale ha registrato uno shift verso l'exoforia (Grafico 6), l'AC/A una diminuzione (Grafico 7), la retinoscopia MEM una forte riduzione dello scarto interquartile, che gli autori hanno voluto considerare clinicamente significativa.

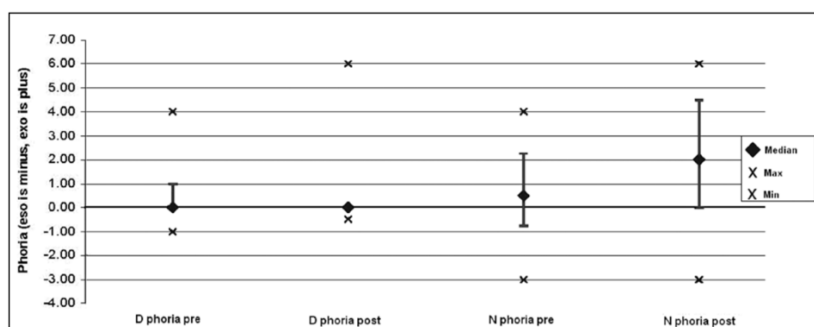


Grafico 6: Foria prima e dopo ortocheratologia. D, lontano; N, vicino [124].

²³ Uno *studio pilota* è un piccolo studio di fattibilità progettato per valutare l'adeguatezza dei metodi e procedure che potranno essere utilizzati in una più grande e rigorosa investigazione [171] [172].

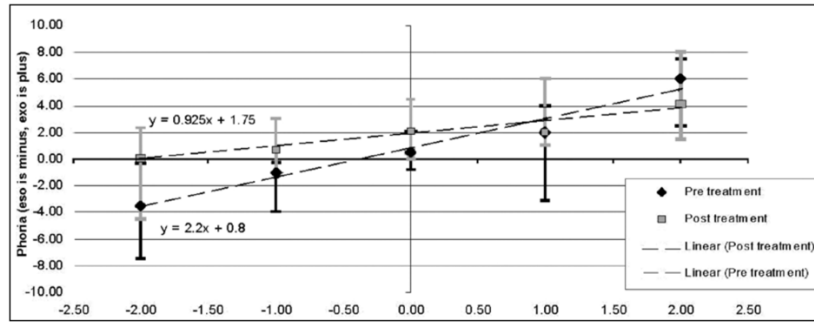


Grafico 7: AC/A prima e dopo ortocheratologia [124].

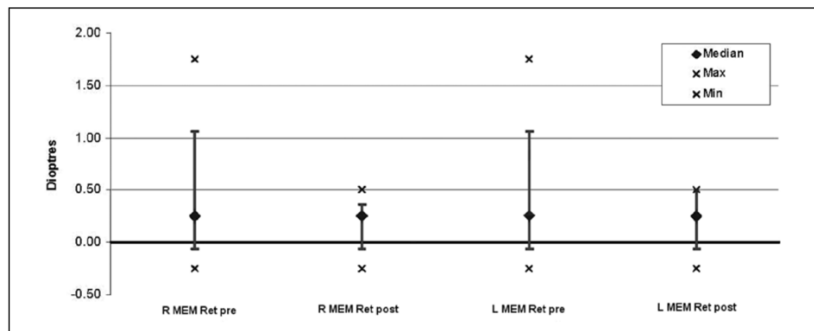


Grafico 8: Retinoscopia MEM prima e dopo ortocheratologia. R, occhio dx; L, occhio sx [124].

In conclusione, questo studio pilota fornisce indicazioni che l'ortocheratologia può migliorare il profilo accomodazione-convergenza dopo 3 mesi, in particolar modo chi possiede questi valori fuori dalle norme.

Nel 2017, venne pubblicato uno studio prospettico condotto da Gifford et al. [123] in cui venivano analizzati i cambiamenti della binocularità dopo ortocheratologia contemporaneamente in bambini e adulti.

Terminarono lo studio 20 soggetti, di cui 12 bambini di età 13.2 ± 2.1 anni (intervallo 8-16) con SER OD -2.19 ± 0.96 D, SER OS -1.78 ± 0.67 D, e 8 adulti di età 23.4 ± 3.5 anni (intervallo 18-29) con SER OD -2.55 ± 1.32 D e SER OS -2.61 ± 1.28 D.

Al follow-up di 12 mesi i valori di foria da lontano, AC/A, VFP e ARN non sono cambiati, mentre la VFN è leggermente aumentata (valori p-value attualmente non reperibili dall'abstract).

Dopo 12 mesi, la foria da vicino è diventata più exoforica, il LAG ha subito una diminuzione e il valore di ARP un aumento (Tabella XXV).

Tabella XXV: Valori di foria da vicino (V) e accomodazione relativa positiva (ARP) prima e dopo 12 mesi di ortocheratologia (OK) in bambini e adulti. SVCL, lenti a contatto a visione singola; Δ, diottrie prismatiche; D, diottrie; m, media; SD, deviazione standard [elaborazione personale].

m ± SD	Gruppi	Condizione iniziale con SVCL	12 mesi	p-value
Foria V (Δ)	Bambini	-0.95±2.41	-2.08±2.91	0.010
	Adulti	+0.13±5.82	-1.25±5.31	0.038
LAG (D)	Bambini	1.69±0.62	1.19±0.61	0.046
	Adulti	1.81±0.48	0.94±0.35	0.029
ARP (D)	Bambini	-1.73±0.67	-3.04±1.37	0.045
	Adulti	-1.78±0.67	-3.56±1.27	0.048

Venne trovata una correlazione tra l'elevata miopia in fase iniziale e i pochi cambiamenti della VFN negli adulti dopo 12 mesi, mentre i cambiamenti della VFN erano molto più marcati dopo OK nei bambini (valori p-value attualmente non reperibili dall'abstract). Gli autori hanno potuto concludere affermando che l'ortocheratologia, in bambini e adulti miopi, conduce la visione binoculare verso un profilo di miglior risposta accomodativa e minor convergenza; condizioni favorevoli per un minor rischio di progressione miopica.

Nel 2019, Gifford et al. [45] pubblicarono sulla rivista Eye & Contact Lens uno studio dal titolo "Zone of Clear Single Binocular Vision in Myopic Orthokeratology". L'obiettivo era valutare l'area di visione binoculare nitida e singola in bambini e adulti miopi dopo 1 e 12 mesi di ortocheratologia e confrontarla con la condizione iniziale misurata mentre portavano SVCL.

Tabella XXVI: Valori iniziali dei partecipanti che completarono lo studio. SVL, occhiali a visione singola; PAL, lenti con addizione progressiva; SVCL, lenti a contatto a visione singola; n, numero; D, diottrie; OK, ortocheratologia; m, media; SD, deviazione standard; SER, equivalente sferico refrattivo [45].

m ± SD	Children (n=12)	Young adults (n=8)
Età (anni)	13.2±2.1	23.4±3.5
SER no-cicloplegia (D)	OD: -2.55±1.32	OD: -2.28±1.02
	OS: -2.61±1.28	OS: -1.78±0.67
	p-value=0.10	p-value=0.07
Correzioni abituali pre-OK: (n)		
SVL	6	6
PAL	4	0
SVCL	2	2

Al follow-up di 12 mesi, la foria da lontano non ha subito variazioni significative nei bambini ($p=0.16$) e negli adulti ($p=0.69$), mentre da vicino è aumentata in senso exoforico di $1.1\pm 2.3 \Delta$ ($p=0.01$) e $1.4\pm 5.2 \Delta$ ($p=0.04$), rispettivamente (Tabella XXVII).

La VFN ha mostrato un significativo aumento in entrambi i gruppi già dopo il primo mese di follow-up, rimanendo poi stabile dopo 1 anno (Tabella XXVII).

La VFP non ha mostrato cambiamenti significativi negli adulti, mentre nei bambini il valore di VFP-recupero è diminuito dopo 12 mesi ($p=0.04$, Tabella XXVII). Analizzando le funzioni accomodative, il valore di ARN non è cambiato da SVCL a OK in nessun gruppo (bambini: $p=0.80$; adulti: $p=0.97$), ma l'ARP è aumentato significativamente di $-1.04\pm 1.68 D$ nei bambini ($p=0.03$) e $-1.90\pm 1.07 D$ negli adulti ($p=0.04$) dopo 1 mese di OK (Tabella XXVII).

Il LAG accomodativo ha subito una diminuzione di $-0.58\pm 0.57 D$ nei bambini dopo 1 mese di OK ($p=0.01$) e di $-1.00\pm 1.12 D$ negli adulti dopo 12 mesi ($p=0.01$).

L'AC/A non ha registrato variazioni (Tabella XXVII).

Tabella XXVII: Valori binoculari dei bambini e adulti nella condizione iniziale con SVCL e dopo 1 e 12 mesi di OK. Valori negativi (-) indicano exoforia, valori positivi (+) esoforia. ^a differenza significativa tra SVCL e 1 mese di OK; ^b differenza significativa tra 1 mese e 12 mesi di OK. D, diottrie; Δ , diottrie prismatiche; SVCL, lenti a contatto a visione singola; L, lontano; V, vicino; m, media; SD, deviazione standard [45].

m \pm SD	Bambini				Adulti			
	SVCL	1 mese	12 mesi	P-value	SVCL	1 mese	12 mesi	P-value
Vergenze (Δ)								
Foria L	0.5 \pm 1.5	0.0 \pm 1.4	-0.4 \pm 1.5	0.16	1.4 \pm 3.5	1.4 \pm 3.5	1.4 \pm 4.7	0.69
Foria V	-1.0 \pm 2.4	-1.6 \pm 2.3	-2.1 \pm 2.9	0.01	+0.1 \pm 5.8	-0.4 \pm 4.7	-1.3 \pm 5.3	0.04
VFN-sfocatura	7.8 \pm 3.7	10.7 \pm 1.3 ^a	11.0 \pm 1.6	0.04	7.3 \pm 2.6	10.5 \pm 2.1 ^a	11.0 \pm 1.1	0.01
VFN-rottura	8.2 \pm 3.5	11.5 \pm 0.9 ^a	11.3 \pm 1.6	0.03	7.5 \pm 2.6	11.3 \pm 3.0 ^a	10.8 \pm 1.5	0.04
VFN-recupero	7.2 \pm 3.1	9.8 \pm 1.7 ^a	10.3 \pm 4.9	0.02	6.0 \pm 2.1	9.0 \pm 3.2 ^a	9.0 \pm 1.5	0.04
VFP-sfocatura	30.8 \pm 4.2	32.7 \pm 4.1	30.8 \pm 6.2	0.47	26.9 \pm 5.9	27.5 \pm 5.9	29.4 \pm 6.8	0.77
VFP-rottura	34.2 \pm 4.2	34.6 \pm 4.7	31.2 \pm 7.0	0.33	30.0 \pm 5.9	28.8 \pm 5.8	28.8 \pm 6.9	0.35
VFP-recupero	31.7 \pm 4.9	30.9 \pm 7.0	26.4 \pm 6.7 ^b	0.04	27.5 \pm 7.1	25.1 \pm 7.8	26.0 \pm 6.7	0.17
Accomodazione (D)								
ARP	-1.73 \pm 0.67	-2.77 \pm 2.13 ^a	-3.04 \pm 1.37	0.03	-1.78 \pm 0.67	-3.68 \pm 1.33 ^a	-3.56 \pm 1.27	0.04
ARN	2.67 \pm 0.61	2.35 \pm 1.90	2.63 \pm 0.47	0.80	2.50 \pm 0.27	2.50 \pm 0.50	2.56 \pm 0.59	0.97
LAG	1.75 \pm 0.61	1.17 \pm 0.43 ^a	1.19 \pm 0.61	0.01	1.81 \pm 0.48	1.41 \pm 0.23	0.81 \pm 0.61 ^a	0.01
Accomodazione-convergenza (Δ/D)								
AC/A	1.8 \pm 1.1	1.5 \pm 0.8	2.0 \pm 1.2	0.02	1.2 \pm 0.6	1.3 \pm 0.7	1.0 \pm 0.6	0.72

È stata trovata una correlazione negativa tra cambiamenti di SER e LAG accomodativo nei bambini ($p=0.038$) quindi, maggiore sarà la miopia iniziale, maggiore sarà il miglioramento (diminuzione) del LAG accomodativo con lenti OK. Negativamente correlati risultarono anche SER e VFN-rottura negli adulti ($p=0.022$) quindi, una minor miopia iniziale, consentirà un maggior miglioramento

della divergenza dopo ortocheratologia. Un miglioramento dell'ARP è correlato ad un maggior aumento della VFN-rottura nei bambini ($p=0.04$) e adulti ($p=0.01$).

Una diminuzione del LAG accomodativo è correlata ad un miglioramento della VFN negli adulti ($p=0.03$).

Gli autori segnalano che, nonostante la lunghezza assiale fosse rimasta prevalentemente stabile in entrambi i gruppi, quella degli adulti ebbe un minor cambiamento e contemporaneamente si manifestò un maggior aumento di VFN-sfocatura ($p=0.032$). Nessuna correlazione venne trovata tra cambiamenti della lunghezza assiale e valori di visione binoculare nei bambini.

I miglioramenti del profilo accomodazione-convergenza dopo ortocheratologia, portarono all'espansione della zona di visione binoculare nitida e singola (ZCSBV) nei bambini (Grafico 9) e adulti (Grafico 10).

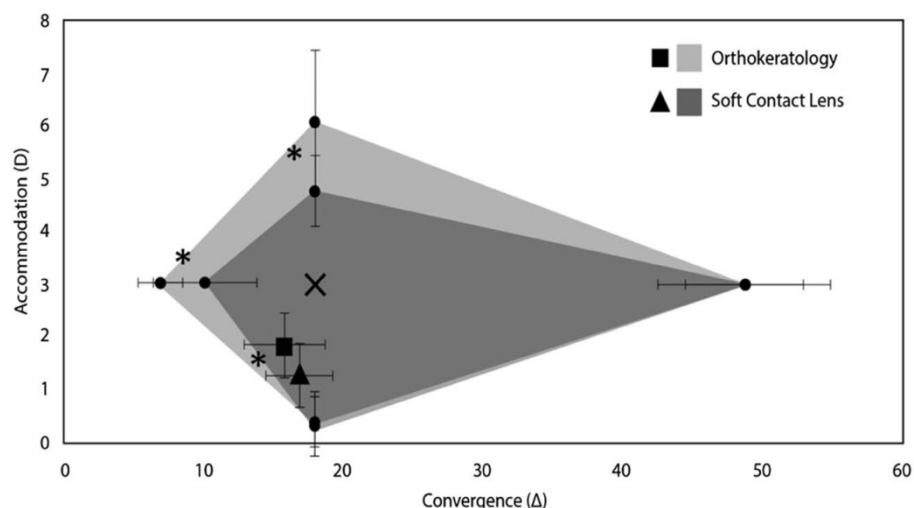


Grafico 9: Area di visione binoculare nitida e singola prossimale **nei bambini** prima (con SVCL) e dopo 12 mesi di ortocheratologia (OK). La croce centrale (X) indica la domanda di accomodazione e convergenza a 33 cm. I valori medi di VFN-sfocatura sono a sinistra (asse x), mentre i valori medi di VFP-sfocatura a destra (asse x). L'ARP è rappresentato sopra la X centrale (asse y), mentre i valori di ARN sono sotto (asse y). La foria prossimale e il LAG accomodativo sono raffigurati con un quadrato nel gruppo OK e un triangolo nel gruppo SVCL. * differenza significativa tra i valori medi ($p < 0.05$, Tabella XXVI). Le barre di errore rappresentano la deviazione standard (SD). D, diottrie; Δ , diottrie prismatiche [45].

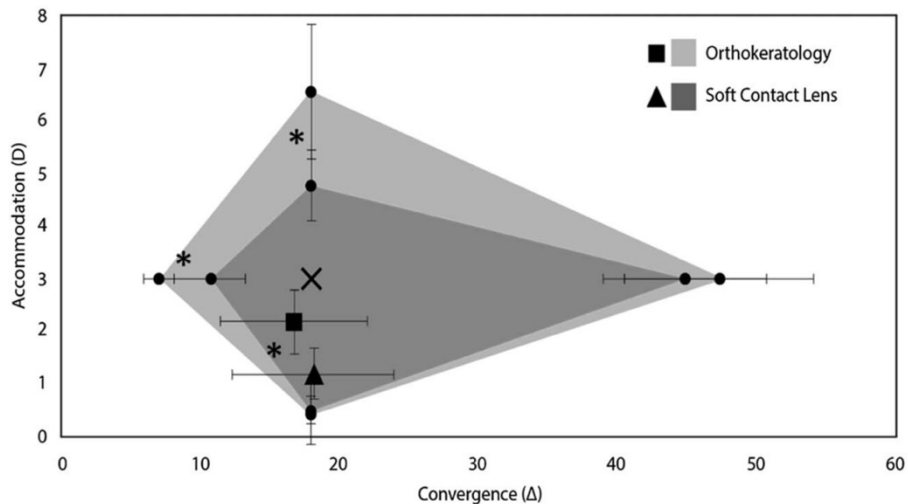


Grafico 10: Area di visione binoculare nitida e singola prossimale **negli adulti** prima (con SVCL) e dopo 12 mesi di ortocheratologia (OK). La croce centrale (X) indica la domanda di accomodazione e convergenza a 33 cm. I valori medi di VFN-sfocatura sono a sinistra (asse x), mentre i valori medi di VFP-sfocatura a destra (asse x). L'ARP è rappresentato sopra la X centrale (asse y), mentre i valori di ARN sotto (asse y). La foria prossimale e il LAG accomodativo sono raffigurati con un quadrato nel gruppo OK e un triangolo nel gruppo SVCL. * differenza significativa tra i valori medi ($p < 0.05$, Tabella XXVI). Le barre di errore rappresentano la deviazione standard (SD). D, diottrie; Δ , diottrie prismatiche [45].

La tendenza ad una postura più divergente dopo ortocheratologia non ha portato ad una riflessa diminuzione della convergenza in nessun gruppo (Tabella XXVII, Grafico 9, Grafico 10). Similmente, l'aumento di ARP non ha causato una diminuzione del valore di ARN (Tabella XXVII, Grafico 9, Grafico 10).

Questo aumento della divergenza e dell'accomodazione ha provocato uno spostamento in alto e verso sinistra del valore unificato di foria-LAG accomodativo (Grafico 9, Grafico 10).

Gli autori considerarono il confronto dei valori tra i portatori di SVCL e OK una buona strategia perché studi precedenti hanno dimostrato che i giovani corretti in distanza, a partire dall'età di 7-13 anni e seguiti nell'arco di 10 anni, non mostrano alcuna modifica nei valori di VFN, ma solo piccole variazioni annuali relative alla VFP (riduzione di 0,94 Δ /anno) e alla foria prossimale (0,4 Δ esoforia/anno) [143]. Di conseguenza, qualsiasi cambiamento eccedente questi valori sarebbe probabilmente dovuto all'effetto delle lenti OK.

In conclusione, l'ortocheratologia, rispetto a SVCL, espande la zona di visione binoculare nitida e singola prossimale verso una postura più divergente e una miglior risposta accomodativa in bambini e adulti miopi. Questi cambiamenti avvengono senza una perdita di convergenza o di rilassamento accomodativo indicando, a tutti gli effetti, un miglioramento generale della binocularità.

4.1.4 Discussione

Analizzando gli studi del **paragrafo 4.1** si può osservare come i risultati ottenuti mostrino una certa eterogeneità se osservati in modo generico. Variabili e disparate sono state le diverse misurazioni della visione binoculare e i loro metodi di ottenimento. Una divisione degli studi per età del campione reclutato e per tipo di componente misurata può far emergere, in maniera efficace, informazioni utili e importanti.

4.1.4.1 L'accomodazione in OK

L'accomodazione è stata maggiormente presa in esame e tutti gli studi citati ne analizzano almeno una sua componente (Tabella XXVIII).

Tabella XXVIII: Componenti dell'accomodazione e accomodazione-convergenza misurate negli studi analizzati al Capitolo 4.1. "v", cambiamenti dopo OK statisticamente significativi; "o", cambiamenti dopo OK presenti, ma non significativi; "x", cambiamenti dopo OK assenti. g, giorni; m, mesi; a, anni; AA, ampiezza accomodativa; ARP, accomodazione relativa positiva; ARN, accomodazione relativa negativa; FA, facilità accomodativa [elaborazione personale].

Studi	Gruppo	Follow-up	AA	LAG	ARP	ARN	FA	AC/A
McLeod et al. [125]	Children	3m	o	o	o	o		
Huang et al. [126]	Children	12m		v				
Wu et al. [127]	Children	-		v				
Zhu et al. [128]	Children	2a	v					
Ren et al. [129]	Children	1, 3, 6, 12 m		v				v
Han et al. [130]	Children	12m		v			v	
Yang et al. [131]	Children	1, 3, 6, 12 m	v	v	x	v	v	
Batres et al. [132]	Children	1g, 7g, 1m, 3m		v				
Felipe-Marquez et al. [133]	Young adult	3m, 3a	x	x	x	v	x	
Gifford et al. [134]	Young adult	≈4-5a		v				
Felipe-Marquez et al. [135]	Young adult	3m, 3a						x
Kang et al. [136]	Young adult	28g					x	x
Pereira-da-Mota et al. [137]	Young adult	1g, 15g, 1m, 2m		o				
Brand et al. [124]	Altro	3m		o			v	o
Gifford et al. [123]	Altro	12m		v	v	x		x
Gifford et al. [45]	Altro	12m		v	v	x		x

Osservando i risultati ottenuti dal primo gruppo di studi "children", la quasi totalità (7 studi su 8 [126] [127] [128] [129] [130] [131] [132]) ha registrato variazioni positive statisticamente significative dell'accomodazione dopo ortocheratologia (Tabella XXVIII).

In particolare, il LAG accomodativo è stato il componente maggiormente preso in esame (7 studi su 8 [125] [126] [127] [129] [130] [131] [132]) e ha mostrato una

significatività statistica sia con metodi di misurazione oggettivi, che soggettivi (Tabella XXIX).

Tabella XXIX: Metodi utilizzati per il calcolo del LAG accomodativo nei vari studi del gruppo “children”. g, giorni; m, mesi; a, anni; CCB, cilindri crociati binoculari [elaborazione personale].

Studi	Anno	Gruppo	Follow-up	LAG
McLeod et al. [125]	2005	Children	3m	Grand Seiko WAM-5500 & CCB
Huang et al. [126]	2010	Children	1a	Grand Seiko WAM-5500
Wu et al. [127]	2013	Children	-	Grand Seiko WAM-5500
Ren et al. [129]	2016	Children	1, 3, 6, 12 m	CCB
Han et al. [130]	2017	Children	1a	CCB
Yang et al. [131]	2018	Children	1, 3, 6, 12 m	CCB
Batres et al. [132]	2020	Children	1g, 7g, 1m, 3m	Nott

Il LAG accomodativo ha registrato un trend decrescente statisticamente significativo fin dai primi giorni di OK ($p < 0.05$) [132]. La moderata e significativa correlazione trovata tra il valore iniziale e la differenza tra il valore iniziale e dopo 3 mesi di OK, è in linea con quanto ipotizzato da Tarrant [139], indicando che soggetti con un alto LAG iniziale mostreranno una maggior diminuzione dello stesso dopo OK [132].

Altri studi, i cui primi follow-up sono stati eseguiti dopo un mese di OK, hanno confermato la variazione significativa di LAG, raggiungendo una certa stabilità dopo circa un anno [129] [130] [131].

Ren et al. [129] non hanno trovato correlazione tra il valore di SER iniziale e i cambiamenti del LAG dopo OK. Una maggior miopia iniziale sembra non provocare una maggior diminuzione di LAG; determinante risulta invece il valore iniziale di LAG accomodativo [132] [139].

Confrontando il valore di LAG in diverse condizioni accomodative, Huang et al. [126] e Wu et al. [127] hanno potuto fare più precise considerazioni a riguardo, dicendo che la maggior riduzione avviene con stimoli accomodativi elevati.

Infatti, Huang et al. [126] hanno dimostrato che il LAG accomodativo, in bambini miopi dopo 1 anno di ortocheratologia, diminuisce significativamente per stimoli accomodativi ≥ 3 D, rispetto ai portatori di RGPCl e SVL.

Wu et al. [127] hanno raggiunto risultati simili, ottenendo però una significatività statistica per stimoli accomodativi ≥ 2 D rispetto ai portatori di SVL.

Lo studio che hanno condotto era del tipo *cross-sectional* dove per sua natura non viene tenuto conto del fattore tempo. Con questo studio è difficile poter stabilire con certezza se l'esposizione abbia effettivamente preceduto l'esito e quindi, se il porto di lenti ortocheratologiche abbia effettivamente influenzato il LAG accomodativo conducendolo verso valori più bassi rispetto a SVL [144]. Tuttavia, gli autori affermano di aver selezionato soggetti che utilizzavano regolarmente SVL e lenti OK da molto tempo.

Un ulteriore elemento in loro favore riguarda i risultati degli studi condotti da Ren et al. [129], Han et al. [130] e Yang et al. [131] in cui il LAG accomodativo è stato ottenuto tramite CCB ad una distanza di 40 cm - stimolo accomodativo di 2.50 D – registrando sempre una diminuzione significativa.

Importante è l'analisi dell'ampiezza accomodativa (AA), in quanto un suo aumento conduce ad una diminuzione del valore di LAG accomodativo [131]. Inoltre, è stata dimostrata una stabilità fino all'età di 20 anni, diminuendo linearmente da 20 a 50 anni [36]; pertanto, qualsiasi cambiamento nei bambini e qualsiasi aumento nei giovani adulti potrebbe essere ragionevolmente attribuito all'effetto dell'OK piuttosto che al fattore tempo.

È stata trovata una correlazione tra il valore iniziale e il cambiamento in seguito a OK. Bambini con un'AA inferiore alla media [138] hanno mostrato un maggior aumento della stessa dopo uno [131] e due [128] anni di OK.

Zhu et al. [128] hanno registrato un aumento dell'AA di 4.04 ± 2.16 D nel gruppo con AA inferiore alla media, mentre un aumento di 0.91 ± 2.15 D nell'altro gruppo ($p < 0.001$).

È stata inoltre trovata una correlazione positiva tra il valore iniziale di AA e la lunghezza assiale in due anni di OK ($p < 0.001$) e quest'ultima è aumentata di 0.23 ± 0.25 mm e 0.44 ± 0.30 mm rispettivamente nel gruppo con AA inferiore alla media e superiore ($p = 0.009$) [128].

Mentre Zhu et al. [128] analizzarono esclusivamente l'AA, non verificando il cambiamento di altri valori, Yang et al. [131] osservarono anche LAG, ARP, ARN e FA. Gli autori hanno pertanto verificato una correlazione tra il tempo di porto e il tipo di porto, in quanto il gruppo OK ha mostrato cambiamenti statisticamente

significativi in tutte le componenti, ARP a parte, rispetto al gruppo controllo SVL [131].

Osservando i risultati del secondo gruppo di studi “young adult”, Felipe-Marquez et al. [133], al follow-up di 3 mesi, non hanno trovato cambiamenti significativi nei valori di LAG, AA, ARP, ARN, FAM e neppure al follow-up di 3 anni, ad esclusione del valore di ARN che è fortemente aumentato, probabilmente a causa di un’interazione tra i sistemi accomodativo e vergenze.

Una possibile ragione per cui non ci sono stati cambiamenti nella risposta accomodativa, può essere dettata dal fatto che tutti i soggetti, pre e post OK, avevano valori accomodativi medi normali [142]. Se avessero invece mostrato condizioni accomodative e binoculari anormali questi sarebbero potuti variare maggiormente [133].

Un’importante osservazione, citata in alcuni studi, riguarda il fatto che nello studio di Felipe-Marquez et al. [133] non è stata specificata la correzione abituale del gruppo di controllo e questo può aver influenzato l’uniformità delle misurazioni iniziali e confuso i risultati [45] [134]. Felipe-Marquez et al. [133] non hanno dimostrato che i loro soggetti erano accoppiati per età, errore refrattivo o stato di visione binoculare. Le possibili differenze iniziali tra i vari gruppi potrebbero aver confuso i risultati. L’utilizzo di due differenti tipologie di lenti ortocheratologiche ha introdotto ulteriori variabili, che possono essersi aggiunte a quelle già presenti [132] [134]. Un altro fattore potrebbe essere quello relativo all’età del campione analizzato, formato da soli adulti (18-30 anni) che possiedono una minor flessibilità accomodativa rispetto ai bambini [130] [131] [132].

Risultati molto simili allo studio di Felipe-Marquez et al. [133] vennero ottenuti in precedenza da McLeod et al. [125]; l’unico studio del gruppo “children” che non ha riscontrato differenze accomodative significative. Anche in questo caso, gli autori non specificarono il tipo di correzione iniziale dei bambini e nemmeno i valori iniziali binoculari [133]. Sebbene il LAG accomodativo non fosse diminuito significativamente, si è spostato verso una direzione più “normale” [125].

Questi elementi, uniti alla breve durata dello studio (3 mesi), possono spiegare la mancanza di risultati.

Gifford et al. [134] osservarono, in portatori abituali, un valore di LAG accomodativo di 0.97 ± 0.33 D nel gruppo OK e 1.28 ± 0.32 D per SVCL ($p=0.009$, t test= 0.028). Inoltre, gli istogrammi delle frequenze indicavano che un maggior numero di portatori di SVCL aveva manifestato un alto LAG (≥ 1.50 D: 8 SVCL, 2 OK), mentre più portatori di OK avevano mostrato un LAG basso (≤ 0.75 D: 7 OK, 2 SVCL).

Questo studio può essere considerato simile a quello condotto da Felipe-Marquez et al. [133]. Se in quest'ultimo avessero considerato un unico tipo di lenti OK e un'omogenea correzione per il gruppo controllo, i valori sarebbero potuti risultare significativi e in stretto accordo con quelli ottenuti da Gifford et al. [134].

Kang et al. [136] riportarono un aumento di poco non significativo della facilità accomodativa da lontano (6 m, $p=0.053$) e una stabilità della facilità accomodativa da vicino (40 cm, $p=0.25$). Gli autori riconobbero come principali limiti il breve periodo di follow-up (28 giorni) e l'assenza di problemi accomodativi, oltre alla mancanza di un gruppo di controllo e all'età del campione reclutato.

Pereira-da-Mota et al. [38] non hanno trovato differenze statisticamente significative nel LAG accomodativo, ottenuto monocolarmente dopo 60 giorni di OK, nonostante la risposta accomodativa fosse più bassa del previsto. Gli autori hanno ritenuto fondamentale la misurazione oggettiva dell'accomodazione, per ridurre al minimo gli errori di misura causati dalle risposte soggettive dei pazienti, dall'operato dell'esaminatore, o da entrambi. Tuttavia, utilizzarono l'autorefrattometro abbinato al sistema di Badal, per calcolare la risposta accomodativa. Questo tipo di misurazione, in studi precedenti, ha provocato difficoltà nelle persone ad eseguire il test [145] [62] [146]. Aldaba et al. [147] hanno dimostrato che il sistema di Badal causa una risposta accomodativa differente rispetto alla condizione naturale di 0.50 ± 0.43 D per uno stimolo di 2.00 D e 0.58 ± 0.53 D con 5.00 D ($p < 0.001$). Queste considerazioni possono spiegare la mancanza di risultati.

Osservando i risultati del terzo gruppo di studi "altro", si porta alla luce la forte somiglianza con le conclusioni del gruppo "children" e si chiariscono alcune mancanze causate dai limiti degli studi del gruppo "young adult".

Brand et al. [41] pubblicarono uno studio pilota, e in quanto tale, con molte limitazioni: scarso numero di soggetti (11 persone), intervallo di età molto grande (11-36 anni), correzioni abituali differenti (SVL, SCL, occhiali bifocali o progressivi), raggruppamento delle informazioni secondo la classificazione di Howell, che potrebbe essere un'eccessiva semplificazione e condurre ad una maggior difficoltà nell'individuare le variabili, che subiscono cambiamenti. Tuttavia, piccoli miglioramenti del LAG accomodativo ($p=0.080$) con una forte riduzione dello scarto interquartile, ma soprattutto l'aumento della FA prossimale ($p=0.018$, numero di cpm non specificato) supportano i risultati degli altri studi analizzati in precedenza [126] [127] [129] [130] [131] [132].

Venne confermata la riduzione del LAG accomodativo nei bambini, molto rapida, già dopo un mese di OK [45] con una certa stabilità dopo circa un anno [123] [45], come riportato in altri studi [129] [130] [131] [132]. Un miglioramento significativo di -1.00 ± 1.12 D ($p=0.01$) è stato riscontrato anche negli adulti, ma al follow-up di un anno [45].

L'ARP ha subito un aumento significativo, sia nei bambini che negli adulti, dopo un mese di OK [123] [45].

È stata trovata una correlazione negativa tra cambiamenti di SER e LAG accomodativo nei bambini ($p=0.038$) quindi, maggiore sarà la miopia iniziale, maggiore sarà il miglioramento (diminuzione) del LAG accomodativo con lenti OK. Ren et al. [129] non trovarono questo tipo di correlazione. La principale differenza, che potrebbe aver causato questa discrepanza di risultati, riguarda il valore di LAG accomodativo iniziale. Nello studio di Ren et al. [129] il valore medio iniziale era normale [142] e notevolmente inferiore rispetto a quello ottenuto da Gifford et al. [45] (Tabella XXX). Un maggior valore di LAG in fase iniziale ha portato ad una maggior diminuzione dello stesso dopo OK (Tabella XXX).

Tabella XXX: Confronto del valore di LAG accomodativo prima e dopo 1 e 12 mesi di OK nello studio di Ren et al. [129] e Gifford et al. [45]. D, diottrie; m, media; SD, deviazione standard; SER, equivalente sferico refrattivo [elaborazione personale].

m ± SD (D)	Gruppo	SER	Baseline	1 mese	12 mesi
Ren et al. [129]	Children	Tra -1.00 e -3.00	0.53±0.25	0.32±0.34	0.36±0.28
	Children	Tra -3.25 e -6.00	0.54±0.53	0.35±0.38	0.34±0.26
Gifford et al. [45]	Children	-2.55±1.32	1.75±0.61	1.17±0.43	1.19±0.61
	Young adult	-2.28±1.02	1.81±0.48	1.41±0.23	0.81±0.61

Interessante è stato l'aumento del valore di ARP dopo OK che non ha causato una diminuzione di ARN [123] [45].

La comprensione delle cause di questi cambiamenti all'accomodazione dopo ortocheratologia, non sono del tutto note e ben chiare. Una delle probabili cause è da ricercarsi nell'aumento dell'aberrazione sferica positiva corneale, già dopo una notte di utilizzo delle lenti, con una stabilizzazione dopo circa una settimana [140] [148] e una stabilità ad un anno di follow-up [148].

La mancanza di proporzionalità tra l'aumento dell'aberrazione sferica corneale e quello dell'aberrazione sferica totale sembra essere causato dall'insorgere di un meccanismo di prevenzione oculare, che si concretizza nell'aumento accomodativo che provoca una diminuzione dell'aberrazione sferica interna e una conseguente riduzione dell'aberrazione sferica totale [140].

È stato dimostrato che l'aberrazione sferica totale varia con l'accomodazione, con cambiamenti sempre in direzione negativa, ma con una variabilità soggettiva [68] [69] [70] [71] [72].

Risulta intuitivo pensare che, considerata la correlazione positiva tra aberrazione sferica positiva e cambiamenti dell'errore refrattivo dopo OK [140] [149], il miglioramento dell'accomodazione sarà tanto maggiore quanto maggiore sarà la miopia da correggere nei bambini [45].

Nessuna relazione sembra essere stata trovata negli adulti. L'assenza di questa correlazione in alcuni studi dimostra la presenza di molte altre componenti, che potrebbero influenzare questi cambiamenti, come la variabilità di AS soggettiva iniziale di ogni individuo miope [150], insieme all'iniziale condizione accomodativa di ogni soggetto, piuttosto che al grado di miopia o all'età.

In linea generale si può affermare che l'ortocheratologia influenza l'accomodazione in bambini e adulti miopi.

Il LAG accomodativo ha mostrato una diminuzione significativa in entrambi i gruppi, ma con maggior velocità nei bambini e una stabilità dopo circa un anno.

Un ruolo importante viene giocato dallo stimolo accomodativo e dal LAG iniziale; maggiore sarà il loro valore e maggiore sarà la diminuzione di LAG dopo OK. Stessa considerazione può essere fatta tra SER iniziale e cambiamenti di LAG

accomodativo, ma questo sembra verificarsi solo se il valore di LAG iniziale è elevato.

L'ARP ha subito un aumento significativo dopo 1 mese, sia negli adulti che nei bambini, senza una conseguente diminuzione di ARN.

Minore sarà il valore iniziale di AA nei bambini e maggiore sarà il suo aumento dopo OK, in associazione ad una minor crescita della AL in due anni.

Al follow-up di tre anni il valore di ARN negli adulti ha subito un forte aumento, mentre i risultati riguardanti la FA sono pochi e incerti, ma si può confermare che nel caso in cui il valore non aumentasse rimarrà stabile e non peggiorerà.

4.1.4.2 Le vergenze in OK

L'analisi delle vergenze, rispetto a quella accomodativa, risulta meno presente negli studi selezionati in questo elaborato, in particolare scarseggia nel gruppo "children" (Tabella XXXI).

Tabella XXXI: Componenti delle vergenze misurate negli studi analizzati al Capitolo 4.1. "v", cambiamenti dopo OK statisticamente significativi; "o", cambiamenti dopo OK presenti, ma non significativi; "x", cambiamenti dopo OK assenti. g, giorni; m, mesi; a, anni; VFP, vergenza fusionale positiva; VFN, vergenza fusionale negativa; PPC, punto prossimo di convergenza; DF, disparità di fissazione; ST, stereopsi [elaborazione personale].

Studi	Gruppo	Follow-up	Foria	VFP	VFN	PPC	DF	ST
McLeod et al. [125]	Children	3m	o					
Batres et al. [132]	Children	1g, 7g, 1m, 3m	v					
Gifford et al. [134]	Young adult	≈4-5a	v	x	o			
Felipe-Marquez et al. [135]	Young adult	3m, 3a	v	v	x	x		
Kang et al. [136]	Young adult	28g	o				x	o
Brand et al. [124]	Altro	3m	o	o	x	x		
Gifford et al. [123]	Altro	12m	v	x	o			
Gifford et al. [45]	Altro	12m	v	x	v			

Analizzando i risultati relativi alla foria nel gruppo "children" McLeod et al. [125] hanno osservato una riduzione sia dell'exoforia, che dell'esoforia prossimali dopo 3 mesi di OK, ma senza significatività statistica (errore p-value attualmente non reperibile) (Tabella XXXII). Come argomentato al paragrafo 4.1.4.1, l'eterogeneità dei valori iniziali può aver causato quest'assenza di risultati.

Batres et al. [132] trovarono una riduzione dell'alta exoforia dopo un mese di OK e al terzo mese di follow-up questa era diminuita di $3.55 \pm 2.21 \Delta$ passando da $6.48 \pm 5.05 \Delta$ (PRE) a $3.39 \pm 4.91 \Delta$ (Tabella XXXII). Non ci sono stati cambiamenti nei soggetti che presentavano ortoforia [132].

Più complete le informazioni che possono essere ricavate dagli studi del gruppo "young adult".

La foria orizzontale in distanza sembra non subire variazioni [135] [136] (Tabella XXXIII). Tuttavia, si è registrata una riduzione della variabilità ($p=0.01$) e dell'intervallo di valori di foria, che sono passati da un range di $3\Delta_{\text{eso}}-2\Delta_{\text{exo}}$ a $1\Delta_{\text{eso}}-2\Delta_{\text{exo}}$ indicando una tendenza all'ortoforia [136].

Portatori abituali di lenti OK ($\approx 4-5$ anni di utilizzo) hanno manifestato una maggior exoforia prossimale rispetto a portatori di SVCL, con valore di $-2.05 \pm 2.38 \Delta$ e $0.00 \pm 1.46 \Delta$ rispettivamente ($p=0.005$) [134].

Un maggior numero di portatori di SVCL è risultato essere esoforico (esoforia \geq 1 Δ : 5 SVCL, 1 OK), rispetto ad una maggioranza di portatori OK exoforici (exoforia \geq 1 Δ : 12 OK, 6 SCL) [134]. La mancanza di conoscenza dei valori iniziali dei soggetti è una delle principali limitazioni di questo studio [134].

Tre mesi di OK, utilizzando lenti OK SeeFree, hanno provocato un aumento in senso exoforico di 2.3 Δ (p=0.02), mentre se si considera il gruppo OK nel suo complesso (CRT+SeeFree) si è verificato un aumento dell'exoforia prossimale di 1.4 Δ (p=0.005), con una stabilità al follow-up di 3 anni [135] (Tabella XXXII).

Questa differenza di valori può essere causata dalle due tipologie di lenti OK utilizzate, come indicato in alcuni studi [132] [134], ma anche dall'eterogeneità dei valori iniziali dei vari gruppi, in quanto il gruppo SeeFree si discostava maggiormente dai valori "normali" [142] ed è anche quello che ha subito l'aumento maggiore dell'exoforia (Tabella XXXII).

Un mese di OK ha portato ad un aumento dell'exoforia prossimale di poco non significativo (p=0.50, Tabella XXXII), con una riduzione della variabilità (p=0.02) e dell'intervallo di valori di foria, che sono passati da un range di 1 Δ eso-8 Δ exo a 1 Δ eso-4 Δ exo [136], mostrando la tendenza dell'OK a ridurre l'elevata exoforia prossimale, come riportato anche da Batres et al. [132].

Con l'analisi della regressione è stato ottenuto che, valori di foria da vicino prossimi all'ortoforia e valori elevati di exoforia o esoforia, si sposteranno verso valori normali di exoforia [136], come indicato in altri studi [125] [132] [135].

Osservando i risultati del terzo gruppo di studi "altro", viene confermato l'aumento della foria da vicino in senso exoforico dopo ortocheratologia al follow-up di 3 mesi [124] e un anno [123] [45], come indicato in tutti gli altri studi analizzati in precedenza (Tabella XXXI, Tabella XXXII)

Dopo un anno di OK la foria da vicino diventò più exoforica sia nei bambini che negli adulti [123] [45] (Tabella XXXII).

La foria in distanza non ha registrato cambiamenti significativi dopo 3 [124] e 12 mesi [123] [45] di OK, come osservato in altri studi [135] [136] (Tabella XXXIII).

Tabella XXXII: Confronto dei valori di **foria prossimale**. M, media; SD, deviazione standard; g, giorni; m, mesi; a, anni; Δ, diottrie prismatiche; “?”, valore attualmente non reperibile; valori negativi indicano esoforia; valori positivi indicano esoforia; “-”, valore non misurato; EXO, gruppo exoforico; ESO, gruppo esoforico; CRT, gruppo con lenti OK CRT; SeeFree, gruppo con lenti OK SeeFree; TOT, gruppo totale [elaborazione personale].

M ± SD (Δ)	Gruppo	Follow-up	Foria iniziale	Foria dopo OK	p-value
McLeod et al. [125]	Children - EXO	3m	-4.4±4.9	-3.7±4.6	?
	Children - ESO		4.1±3.3	1.9±4.4	?
Batres et al. [132]	Children - EXO	3m	-6.48±5.05	-3.39±4.91	?
	Children - TOT		-3.29±4.96	-2.11±4.26	0.001
Gifford et al. [134]	Young adult	≈4-5a	-	-2.05±2.38	-
Felipe-Marquez et al. [135]	Young adult - CRT	3m	-2.8±4.0	-3.6±4.2	0.12
	Young adult - SeeFree		-1.9±4.8	-4.1±3.2	0.02
	Young adult - TOT		-2.5±4.3	-3.8±3.8	0.005
	Young adult - CRT	3a	-3.8±3.8	-2.6±3.6	0.23
Kang et al. [136]	Young adult	28g	-1.23±2.43	-1.60±1.42	0.51
Brand et al. [124]	Altro	3m	?	?	0.097
Gifford et al. [123]	Altro - children	12m	-0.95±2.41	-2.08±2.91	0.01
	Altro – young adult		0.13±5.82	-1.25±5.31	0.038
Gifford et al. [45]	Altro - children	12m	-1.0±2.4	-2.1±2.9	0.01
	Altro – young adult		0.1±5.8	-1.2±5.3	0.04

Tabella XXXIII: Confronto dei valori di **foria in distanza**. M, media; SD, deviazione standard; g, giorni; m, mesi; a, anni; Δ, diottrie prismatiche; “?”, valore attualmente non reperibile; valori negativi indicano esoforia; valori positivi indicano esoforia [elaborazione personale].

M ± SD (Δ)	Gruppo	Follow-up	Foria iniziale	Foria dopo OK	p-value
Felipe-Marquez et al. [135]	Young adult	3m	0.2±2.6	0.2±3.1	0.77
		3a	0.2±3.1	-0.4±1.5	0.49
Kang et al. [136]	Young adult	28g	-0.50±1.31	-0.13±0.74	0.16
Brand et al. [124]	Altro	3m	?	?	0.50
Gifford et al. [123]	Altro - children	12m	?	?	?
	Altro – young adult	12m	?	?	?
Gifford et al. [45]	Altro - children	12m	0.5±1.5	-0.4±1.5	0.16
	Altro – young adult	12m	1.4±3.5	1.4±4.7	0.69

In linea generale, nonostante i vari studi differiscano nei valori iniziali, nella durata del follow-up, nei metodi di misurazione utilizzati e nell’età dei soggetti reclutati, la foria prossimale (Tabella XXXII) ha mostrato una tendenza a spostarsi verso valori “normali” [142] in seguito all’utilizzo di lenti ortocheratologiche.

Considerazioni simili non possono essere fatte per i valori di foria in distanza, in quanto i valori iniziali degli studi presi in esame possono considerarsi già “normali” [142].

L'analisi del gruppo "young adult" indica che tre mesi di OK hanno portato alcune variazioni anche alle vergenze in distanza in quanto la VFN-rottura, in portatori di lenti OK CRT, è passata da $11.1 \pm 2.9 \Delta$ a $9.7 \pm 2.3 \Delta$ ($p=0.0006$), rendendo significativa anche la differenza nell'intero gruppo OK (CRT+SeeFree) ($p=0.006$) e la VFN-recupero nel gruppo SeeFree ha mostrato un aumento di $1.2 \pm 1.4 \Delta$ ($p=0.001$) [135].

La VFP-rottura prossimale, del gruppo SeeFree, ha subito una riduzione di 2.3Δ ($p=0.03$) [135] (Tabella XXXIV).

Tuttavia, questi cambiamenti alla vergenza prossimale e in distanza, nello studio di Felipe-Marquez et al. [135], non hanno provocato differenze significative tra la condizione iniziale e dopo 3 mesi, nei gruppi CRT, SeeFree, controllo e tra il gruppo OK (CRT+SeeFree) e controllo. Tutti i cambiamenti delle vergenze, dopo 3 mesi, sono risultati minori dei valori di deviazione standard normali [142], per cui, anche se vi erano differenze statistiche, queste non potevano considerarsi clinicamente significative [135].

Tre anni di OK hanno provocato un aumento della VFP-rottura da lontano di 4.9Δ ($p=0.02$), suggerendo un possibile adattamento della vergenza all'exoforia [135]. Nessun altro studio analizzato ha effettuato un follow-up così lungo.

Portatori abituali di lenti OK ($\approx 4-5$ anni di utilizzo) hanno manifestato una RFN prossimale maggiore rispetto a portatori di SVCL, ma non significativa ($p=0.124$), mentre la RFP non ha mostrato differenze ($p=0.336$) [134].

Nel gruppo "altro" lo studio di Brand et al. [124] ha fornito valori prossimali di foria ($p=0.097$), VFP-rottura ($p=0.059$), VFP-recupero ($p=0.059$), che non hanno raggiunto la significatività statistica, ma si sono tutti spostati in direzione normale. Come discusso in precedenza (paragrafo 4.1.4.1) questo studio pilota ha molte limitazioni, tuttavia nessuna persona ha mostrato un peggioramento del suo profilo accomodazione-convergenza.

Venne trovata una correlazione negativa tra il valore di SER e VFN-rottura negli adulti ($p=0.022$) quindi, una minor miopia iniziale consentirà un maggior miglioramento della divergenza dopo un anno di ortocheratologia [123] [45], con una minor crescita della lunghezza assiale [45].

Questo potrebbe indicare che, la gestione di un profilo di eccesso di convergenza nei giovani adulti, può essere un fattore chiave nella gestione della progressione miopica.

La VFN prossimale ha mostrato un significativo aumento, sia nei bambini che negli adulti, già dopo il primo mese di follow-up, rimanendo stabile dopo 1 anno [45].

Un miglioramento dell'ARP è stato correlato ad un maggior aumento della VFN-rottura nei bambini ($p=0.04$) e adulti ($p=0.01$), mentre una diminuzione del LAG accomodativo è stata correlata ad un miglioramento della VFN negli adulti ($p=0.03$) [45].

La VFP non ha mostrato cambiamenti significativi negli adulti, mentre nei bambini il valore di VFP-recupero è diminuito dopo 12 mesi ($p=0.04$) [45].

*Tabella XXXIV: Confronto dei valori di VFP-rottura prossimale. M, media; SD, deviazione standard; g, giorni; m, mesi; a, anni; Δ, diottrie prismatiche; "?", valore attualmente non reperibile; "-", valore non misurato; CRT, gruppo con lenti OK CRT; SeeFree, gruppo con lenti OK SeeFree; TOT, gruppo totale; *, reperibile solo il valore della riserva fusionale [elaborazione personale].*

M ± SD (Δ)	Gruppo	Follow-up	VFP iniziale	VFP dopo OK	p-value
Gifford et al. [134]*	Young adult	≈4-5a	-	25.88±2.64	0.336
Felipe-Marquez et al. [135]	Young adult - CRT	3m	24.6±6.6	24.3±7.1	0.68
	Young adult - SeeFree		27.4±7.5	25.1±9.2	0.03
	Young adult - TOT		25.3±6.7	24.6±7.9	0.10
	Young adult - CRT	3a	24.6±7.9	28.5±9.3	0.09
Brand et al. [124]	Altro	3m	?	?	0.059
Gifford et al. [123]	Altro	12m	?	?	?
Gifford et al. [45]	Altro - children	12m	34.2±4.2	31.2±7.0	0.33
	Altro - young adult		30.0±5.9	28.8±6.9	0.35

*Tabella XXXV: Confronto dei valori di VFN-rottura prossimale. M, media; SD, deviazione standard; g, giorni; m, mesi; a, anni; Δ, diottrie prismatiche; "?", valore attualmente non reperibile; "-", valore non misurato; CRT, gruppo con lenti OK CRT; SeeFree, gruppo con lenti OK SeeFree; TOT, gruppo totale; *, reperibile solo il valore della riserva fusionale [elaborazione personale].*

M ± SD (Δ)	Gruppo	Follow-up	VFN iniziale	VFN dopo OK	p-value
Gifford et al. [134]*	Young adult	≈4-5a	-	10.59±1.84	0.124
Felipe-Marquez et al. [135]	Young adult - CRT	3m	19.1±5.2	18.4±4.5	0.27
	Young adult - SeeFree		20.4±4.2	20.6±3.2	0.73
	Young adult - TOT		19.6±4.9	19.2±4.2	0.45
	Young adult - CRT	3a	19.2±4.2	18.1±4.5	0.34
Brand et al. [124]	Altro	3m	?	?	0.446
Gifford et al. [123]	Altro	12m	?	?	?
Gifford et al. [45]	Altro - children	12m	8.2±3.5	11.3±1.6	0.03
	Altro - young adult		7.5±2.6	10.8±1.5	0.04

Osservando e confrontando i valori di VFP (Tabella XXXIV) si evince che sono tutti molto buoni in fase iniziale. Situazione molto simile si trova osservando la Tabella XXXV ad esclusione dei valori di VFN-rottura riguardanti lo studio di Gifford et al. [45], che si mostrarono inferiori agli intervalli di normalità [142]. Questi valori furono anche gli unici a registrare una variazione positiva significativa.

Un solo studio del gruppo “young adult” ha misurato la disparità di fissazione dopo 28 notti di OK, ma non sono state trovate differenze [136].

Il medesimo studio ha calcolato anche la stereopsi che è aumentata o non variata in 13 su 15 soggetti. È stata trovata una variazione nell’intervallo di secondi di arco in quanto è passata da 20-70 a 20-30 ($p=0.088$), con una riduzione della variabilità della stereoacuità ($p<0.001$) [136].

Il PPC venne analizzato in soli due studi e dopo 3 mesi di OK non ci furono cambiamenti, in virtù del fatto che i valori erano già molto buoni in fase iniziale [124] [135].

Lo shift exoforico e il miglioramento della divergenza grazie all’ortocheratologia, possono essere clinicamente e soggettivamente irrilevanti per tutti quei soggetti la cui visione binoculare rientra nei normali intervalli di valori, prima e dopo ortocheratologia. Viceversa, in tutti quei soggetti la cui visione binoculare è alterata, l’utilizzo di lenti OK potrebbe portare beneficio.

Per i bambini e adulti miopi con lieve eccesso di convergenza ci potrebbero essere miglioramenti alla loro condizione. In situazioni più complicate di forte eccesso di convergenza, l’uso di lenti notturne probabilmente migliorerà solo in parte questa condizione.

La riduzione dell’alta exoforia può anch’essa condurre ad importanti benefici. È stato dimostrato che l’insufficienza di convergenza sintomatica nei bambini provoca astenopia [151] e può stimolare la progressione miopica [77].

Miglioramenti nella visione binoculare sono importanti per il comfort visivo prossimale e possono essere relazionati anche ad una maggior velocità di lettura nei bambini [152]. Per quanto riguarda il controllo della progressione miopica, una riduzione dell’esoforia dopo OK indica un ulteriore meccanismo per il suo controllo, in stretto legame a quello dell’accomodazione [75] [76].

4.1.4.3 Interazione accomodazione-convergenza in OK

Ren et al. [129] registrarono una riduzione del valore di AC/A, nei bambini con miopia bassa o moderata, significativa fin dal primo mese di OK con una stabilità dopo un anno.

Il rapporto AC/A negli adulti non ha mostrato differenze dopo uno [136] e tre [135] mesi di OK con una stabilità al follow-up di tre anni [135]. L'AC/A medio di questi studi era tra normale e basso ed entro i valori di normalità [142].

Uno studio del gruppo "altro" ha ottenuto una piccola riduzione dopo tre mesi con valore p-value inferiore di 0.10, ma non significativo [124]. Il piccolo campione reclutato e la variabilità di età dei soggetti possono aver influenzato i risultati.

Negli studi di Gifford et al. [123] [45] il valore AC/A non è variato in nessun gruppo di bambini o adulti, dopo un anno di OK, come riportato in altri studi [135] [136].

Gli autori attribuiscono questa stabilità alla forte interazione e bilanciamento tra i due sistemi accomodazione-convergenza [45].

La differenza di risultati tra Ren et al. [129] e gli altri studi, potrebbe essere stata causata dalla diversità di valori iniziali di AC/A (Tabella XXXVI).

Tabella XXXVI: Confronto dei valori di AC/A. M, media; SD, deviazione standard; g, giorni; m, mesi; a, anni; Δ, diottrie prismatiche; "?", valore attualmente non reperibile; CRT, gruppo con lenti OK CRT; SeeFree, gruppo con lenti OK SeeFree; TOT, gruppo totale; [elaborazione personale].

M ± SD (Δ)	Gruppo	Follow-up	AC/A iniziale	AC/A dopo OK	p-value
Ren et al. [129]	Children	1m	4.23±1.87	3.25±2.05	<0.05
		12m		3.18±1.24	<0.05
Felipe-Marquez et al. [135]	Young adult - CRT	3m	2.8±1.9	2.0±1.4	0.06
	Young adult - SeeFree		2.5±1.6	2.4±1.7	0.77
	Young adult - TOT		2.7±1.8	2.2±1.5	0.10
	Young adult - CRT	3a	2.2±1.5	2.5±1.8	0.48
Kang et al. [136]	Young adult	28g	?	?	?
Brand et al. [124]	Altro	3m	2.2:1	0.93:1	<0.10
Gifford et al. [123]	Altro	12m	?	?	>0.05
Gifford et al. [45]	Altro - children	12m	1.8±1.1	2.0±1.2	0.02
	Altro - young adult		1.2±0.6	1.0±0.6	0.72

La maggioranza degli studi conferma la stabilità del rapporto AC/A, come aveva descritto Schor [38] e poi confermato successivamente da altri [39] [40] [41]. Tuttavia, i risultati di Ren et al. [129] suggeriscono una possibile correlazione tra il valore iniziale (elevato) e la diminuzione dopo OK.

4.2 Incidenza positiva sull'anisomiopia

Da una revisione della letteratura sono stati selezionati dieci studi – pubblicati dal 2004 al 2020 – i quali analizzano l'incidenza del trattamento ortocheratologico sulla condizione di anisomiopia nei bambini. Di questi, 9 studi su 10 sono di recente pubblicazione, mentre uno soltanto risale all'anno 2004 (Tabella XXXVII). L'origine geografica delle ricerche è abbastanza omogenea in quanto la maggioranza - 7 studi - provengono dalla Cina, 2 dal Taiwan e 1 dall'Australia (Tabella XXXVII).

Tutti gli studi hanno reclutato bambini con un intervallo di età compreso tra 8 e 18 anni, con un valore medio di ≈ 12 anni.

Dall'analisi del campione selezionato si possono creare due gruppi: studi che hanno reclutato e osservato bambini con una miopia unilaterale con anisometropia e quelli che hanno esaminato bambini con miopia bilaterale con anisometropia (Tabella XXXVII).

Osservando la Tabella XXXVII appare chiaro che le lenti OK hanno influenzato positivamente questo tipo di condizione binoculare dopo circa 1-2 anni di utilizzo.

Tabella XXXVII: Studi selezionati che discutono l'influenza dell'ortocheratologia sull'anisomiopia unilaterale e bilaterale nei bambini. v, cambiamenti statisticamente significativi nella differenza di lunghezza assiale interoculare pre e post OK; x, assenza di significatività statistica [elaborazione personale].

Studi	Anno	Luogo	Follow-up	Miopia unilaterale con anisometropia	Miopia bilaterale con anisometropia
Cheung et al. [153]	2004	Cina	2 anni	v	
Lum [154]	2017	Australia	1 anno		v
Chen et al. [155]	2018	Cina	≈ 2 & 1 anno	v	x
Zhang et al. [156]	2019	Cina	1-2 anni		v
Tsai et al. [157]	2019	Taiwan	$\approx 1-2$ anni	v	
Long et al. [158]	2020	Cina	1 anno	v	v
Zhong et al. [159]	2020	Cina	6,12,18,24 mesi		v
Fu et al. [160]	2020	Cina	1 anno	v	x
Lu et al. [161]	2020	Cina	1 anno		v
Tsai et al. [162]	2020	Taiwan	2 anni		v

4.2.1 Miopia unilaterale con anisometropia gestita con lenti OK

Cheung et al. [153] pubblicarono un case report di un ragazzo che ha ricevuto trattamento OK unilaterale sull'OS con refrazione $-2.50 -0.50 @^{24}170$, mentre l'OD era quasi emmetrope. Al follow-up di due anni l'aumento della lunghezza assiale (AL) è stato 0.13 mm nell'OS (con lente OK) e 0.34 mm nell'OD (senza correzione) e l'aumento indicativo della miopia è stato rispettivamente di 0.36 D e 0.94 D.

Chen et al. [155] condussero uno studio retrospettivo su 25 bambini anisotropi con miopia unilaterale di -2.38 ± 0.99 D con follow-up medio di circa 2 anni. L'aumento della AL negli occhi miopi (con lente OK) è stato di 0.08 ± 0.15 mm/anno rispetto ai controlaterali (nessuna correzione) per un valore di 0.39 ± 0.32 mm/anno ($p < 0.001$). Inoltre, 16 su 25 bambini (68%) svilupparono miopia di -1.15 ± 0.92 D ($SER > 0.75$ D) nell'occhio inizialmente emmetrope.

Tsai et al. [157] pubblicarono uno studio retrospettivo su 31 bambini cinesi anisotropi con miopia unilaterale di -2.73 ± 0.95 D trattati con OK unilaterale. Alle varie visite di follow-up la differenza di AL tra i due occhi è diminuita significativamente, passando da 0.83 ± 0.45 mm in fase iniziale, 0.73 ± 0.46 mm dopo 6 mesi, 0.68 ± 0.44 mm dopo 12 mesi, 0.67 ± 0.46 a 18 mesi, fino a 0.59 ± 0.49 mm dopo 2 anni di OK ($p = 0.039$).

Nessuna correlazione è stata trovata tra il sesso e la differenza di AL ($p = 0.585$).

Soggetti che in fase iniziale avevano un'età > 12 anni oppure un'elevata anisometropia > 2.50 D hanno mostrato, ad ogni visita di follow-up, valori di differenza di AL interoculare maggiori rispetto ai soggetti con età < 12 anni o anisometropia ≤ 2.50 D ($p = 0.006$ e $p = 0.002$, rispettivamente).

I soggetti con elevata anisometropia hanno mostrato un trend decrescente della differenza di AL tra i due occhi, significativamente maggiore rispetto al gruppo con anisometropia bassa ($p = 0.020$) (Grafico 12). Viceversa, questa correlazione non è stata trovata se al posto del primo fattore, cioè grado di anisometropia, si considera l'età iniziale dei soggetti ($p = 0.210$).

²⁴ @ = asse del cilindro

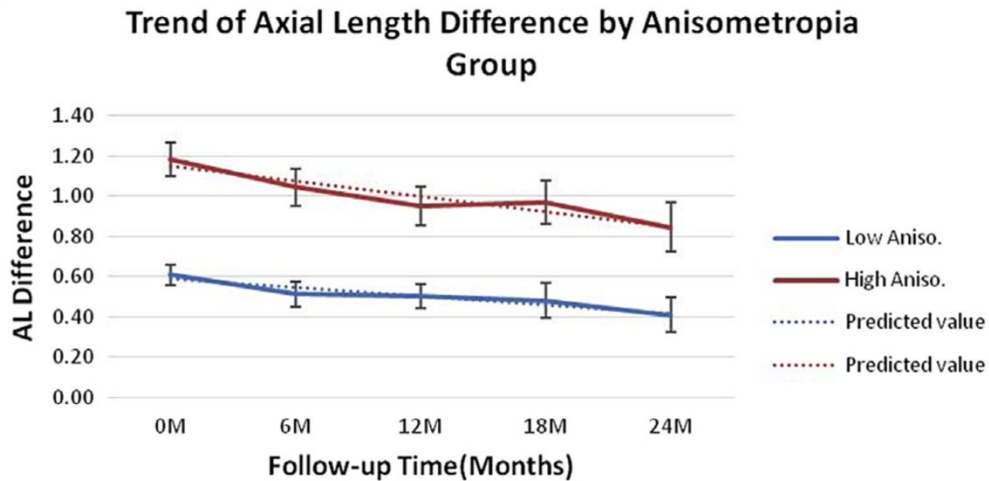


Grafico 11: Andamento relativo alla differenza di lunghezza assiale (AL) tra i due occhi del gruppo con elevata anisometropia (>2.50 D) e di quello con bassa anisometropia (<2.50 D) [157].

Long et al. [158] condussero uno studio retrospettivo su 79 bambini con anisometropia miopica unilaterale di -2.60 ± 1.14 D trattati con lenti OK e confrontarono la variazione di AL con il gruppo controllo formato da 38 bambini che indossavano SVL. I gruppi risultarono omogenei nei valori iniziali ($p > 0.05$).

Al follow-up di un anno l'aumento della AL degli occhi miopi, che hanno ricevuto trattamento OK unilaterale, è stato di 0.05 ± 0.19 mm, mentre i controlaterali 0.34 ± 0.21 mm ($p < 0.001$) (Grafico 12).

L'aumento della AL degli occhi miopi che hanno ricevuto trattamento con SVL unilaterale è stato di 0.33 ± 0.29 mm, mentre i controlaterali 0.31 ± 0.32 mm ($p > 0.05$).

L'aumento della AL degli occhi non miopi nei due gruppi è stato invece simile ($p > 0.05$) (Grafico 12).

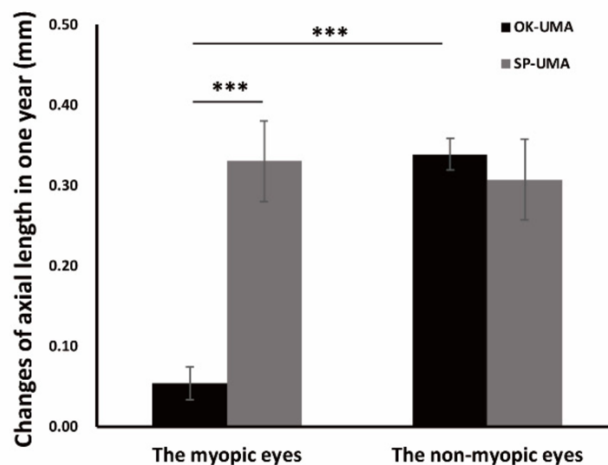


Grafico 12: Cambiamenti della lunghezza assiale (AL) dopo un anno di OK o SVL monolaterali. OK.UMA, gruppo con miopia unilaterale anisometropica con lenti ortocheratologiche; SP-UMA, gruppo con miopia unilaterale anisometropica con occhiali; ***, $p < 0.001$ [158].

Fu et al. [160] pubblicarono uno studio retrospettivo su 27 bambini con anisometropia miopica unilaterale di -2.83 ± 1.37 D trattati monocularmente con ortocheratologia. Al follow-up di un anno la crescita della AL è stata di 0.11 ± 0.19 mm negli occhi miopi trattati con lenti OK, mentre di 0.30 ± 0.28 mm negli occhi controlaterali inizialmente emmetropi e senza alcuna correzione ($p=0.04$).

Di quest'ultimi, 13 occhi (48.1%) diventarono miopi di -1.36 ± 0.84 D (intervallo -0.75 D \sim -1.75 D).

Dall'analisi della regressione si è evidenziato che l'aumento della AL è stato maggiore negli occhi emmetropi privi di correzione, rispetto ai controlaterali miopi trattati con lenti OK ($p=0.03$, 95% di intervallo di confidenza [CI]).

4.2.2 Miopia bilaterale con anisometropia gestita con lenti OK

Lum [154] ha pubblicato un case report simile a quello di Cheung et al. [153], ma su un bambino che ha ricevuto trattamento OK bilaterale in quanto miope e anisometrope. Dopo il primo anno di OK, il valore di AL è aumentato di 0.18 mm/anno e 0.25 mm/anno, rispettivamente nell'occhio più e meno miope, mentre nei due anni precedenti - correzione con SVL - i valori erano stati 0.38 e 0.46 mm/anno per l'occhio più miope, 0.31 e 0.30 mm/anno per l'occhio meno miope. Il valore di anisometropia (SER) precedente all'ortocheratologia era aumentato da -0.75 D. a -2.25 D in circa 18 mesi con l'utilizzo di occhiali monofocali, ma dopo 12 mesi di OK la refrazione si era stabilizzata.

Il valore di differenza di AL interoculare precedente all'OK era passato da 0.76 mm a 0.91 mm – in linea con l'aumento dell'anisometropia – per poi diminuire a 0.84 mm dopo il trattamento OK.

Chen et al. [155] condussero la seconda parte del loro studio (prima parte al paragrafo 4.2.1) su 8 bambini che svilupparono una miopia media di -1.63 D (SER>1.00 D) sugli occhi inizialmente emmetropi. Il trattamento OK è diventato quindi bilaterale.

Al follow-up di ≈ 1 anno l'aumento medio della AL di questi occhi è stato 0.20 mm/anno rispetto a 0.49 mm/anno pretrattamento ($p=0.012$), mentre il valore di differenza di AL interoculare è passato da 0.47 mm a 0.43 mm.

Zhang et al. [156] condussero uno studio retrospettivo osservando 49 bambini con miopia bilaterale e anisometropia di 1.94 D trattati con lenti notturne.

Il valore di SER medio iniziale era -5.00 ± 1.53 D negli occhi più miopi e -3.06 ± 1.60 D nei controlaterali.

Utilizzando il principio di accoppiamento uno ad uno (età e SER simili) sono stati creati 3 gruppi di controllo formati ciascuno da 49 soggetti, di cui il primo aveva valori molto simili agli occhi più miopi del gruppo OK, il secondo agli occhi meno miopi e il terzo era formato da bambini anisotropi corretti con SVL (Tabella XXXVIII).

Tabella XXXVIII: Valori iniziali dei 4 gruppi dello studio. D, diottrie; m, media; SD, deviazione standard; n, numero persone [156].

m ± SD	Gruppo OK con anisomiopia (n = 49)			Gruppo controllo OK con alta miopia (n = 49)			Gruppo controllo OK con bassa miopia (n = 49)			Gruppo controllo SVL con anisomiopia (n = 49)		
	Maggiore	Minore	p-value	Destro	Sinistro	P-value	Destro	Sinistro	P-value	Maggiore	Minore	p-value
Età (anni)	12.6±2.1 (8-16)			12.6±2.1 (8-16)			12.6±2.1 (8-16)			12.3±2.6 (8-16)		
SER (D)	-5.00	-3.06	<0.0001	-4.90	-4.88	0.96	-3.11	-3.09	0.50	-4.35	-2.46	<0.0001
AL (mm)	25.33±0.87	24.61±0.86	<0.0001	25.71±0.79	25.70±0.81	0.59	25.12±0.97	25.10±0.98	0.27	25.32±0.75	24.59±0.87	<0.0001

Analizzando i valori del gruppo OK, al follow-up dopo uno e due anni, gli occhi meno miopi hanno registrato una maggior crescita della AL con una media di 0.10 e 0.20 mm, rispetto agli occhi più miopi che sono cresciuti di 0.03 e 0.08 mm, rispettivamente ($p < 0.01$).

Analizzando i valori del gruppo controllo SVL la crescita assiale negli occhi più miopi e meno miopi è stata molto simile con valori medi rispettivi di 0.22 e 0.24 mm dopo un anno, e 0.43 e 0.46 mm rispettivamente dopo il secondo anno di follow-up ($p > 0.25$).

I due gruppi controllo OK con miopia elevata e bassa hanno mostrato una crescita proporzionale nelle coppie di occhi.

Il valore di differenza di AL interoculare nel gruppo OK è diminuito in 44 su 49 soggetti (90%) passando da 0.72 ± 0.34 a 0.56 ± 0.38 mm ($p < 0.05$), mentre quello del gruppo controllo SVL è aumentato in 25 su 49 bambini (51%) passando da 0.73 ± 0.25 a 0.76 ± 0.23 mm ($p > 0.05$) dopo due anni.

Long et al. [158] condussero la seconda parte del loro studio (prima parte al paragrafo 4.2.1) su 98 bambini con miopia bilaterale e anisometropia a cui vennero applicate lenti OK.

Il gruppo controllo era formato da 37 soggetti, accoppiati per età, errore refrattivo e lunghezza assiale ($p > 0.05$), che indossarono SVL.

Al follow-up di un anno il gruppo OK ha registrato un aumento della AL di 0.05 ± 0.17 mm e 0.15 ± 0.19 mm rispettivamente negli occhi più miopi e meno miopi ($p < 0.001$), mentre il gruppo SVL ha mostrata una maggior crescita con valori di 0.38 ± 0.21 mm e 0.35 ± 0.28 mm ($p > 0.05$).

La lunghezza assiale interoculare è diminuita di 0.10 ± 0.15 mm nel gruppo OK ($p < 0.001$) passando da 0.62 ± 0.33 a 0.52 ± 0.30 mm, ma è rimasta invariata in quello controllo ($p = 0.42$).

L'età e il valore di SER iniziali degli occhi più miopi nel gruppo OK unilaterale ($-2,60 \pm 1,14$ D, paragrafo 4.2.1) sono stati abbinati ($p=0,26$) con quelli degli occhi meno miopi del gruppo OK bilaterale ($-2,83 \pm 1,45$ D); tuttavia, si è registrata una differenza significativa nell'aumento della AL di $0,05 \pm 0,19$ mm e $0,15 \pm 0,19$ mm, rispettivamente. Questo può indicare che l'effetto dell'ortocheratologia non è esclusivamente correlato alla quantità di miopia da correggere, ma anche dall'interazione tra i due occhi [158].

Zhong et al. [159] hanno condotto uno studio su 29 bambini con miopia bilaterale e anisometropia di 1.69 D trattati con lenti OK. Dopo due anni, la AL è aumentata di $0,41 \pm 0,31$ e $0,31 \pm 0,23$ mm rispettivamente negli occhi meno miopi (SER medio $-1,93 \pm 1,02$ D) e più miopi (SER medio $-3,62 \pm 1,27$ D) ($p=0,006$). L'incremento della lunghezza assiale ha influenzato l'errore refrattivo che è aumentato mediamente e rispettivamente di $-1,21 \pm 0,89$ D e $-0,84 \pm 0,63$ D.

Fu et al. [160] condussero la seconda parte del loro studio (prima parte al paragrafo 4.2.1) su 25 bambini con miopia bilaterale e anisometropia a cui vennero applicate lenti OK.

Al follow-up dopo un anno si è verificato un aumento della AL di $0,09 \pm 0,14$ mm e $0,13 \pm 0,16$ mm rispettivamente negli occhi più miopi e meno miopi ($p < 0,36$). Dall'analisi della regressione è stata confermata la somiglianza dei valori ($p=0,12$, 95% di intervallo di confidenza [CI]).

Lu et al. [161] hanno condotto uno studio su 108 bambini anisometropici con miopia bilaterale media di $-4,25$ D e $-2,75$ D rispettivamente negli occhi più e meno miopi. Dopo un anno di OK il valore di anisomiopia è diminuito passando da una media $1,38$ D a $1,25$ D ($p=0,005$), ma considerato il valore inferiore a $0,25$ D non si può considerarlo clinicamente significativo.

L'aumento medio della AL degli occhi più miopi è stato di $0,13$ mm, contro $0,20$ mm degli occhi con miopia inferiore ($p < 0,0001$).

La differenza di AL interoculare è passata da $0,54$ mm a $0,46$ mm ($p < 0,0001$).

Tsai et al. [162] condussero uno studio su 52 bambini con miopia bilaterale e anisometropia iniziale di circa $1,27$ D. Dopo due anni di OK la differenza di AL interoculare è significativamente diminuita passando da $0,53 \pm 0,29$ a $0,38 \pm 0,29$ ($p=0,015$).

4.2.3 Discussione

Osservando gli studi analizzati ai paragrafi 4.2.1 e 4.2.2 si può osservare la forte somiglianza di risultati.

Tutti gli studi del paragrafo 4.2.1 hanno registrato una variazione statisticamente significativa nella differenza di lunghezza assiale interoculare prima e dopo ortocheratologia, con un intervallo di valori medi tra 0.19 mm e 0.42 mm (Tabella XXXIX).

Tabella XXXIX: Differenza di lunghezza assiale interoculare prima e dopo ortocheratologia monolaterale nei soggetti con anisomiopia unilaterale in diversi periodi di follow-up. “?”, valore attualmente non reperibile; “-”, valore non calcolato; m, media; SD, deviazione standard; OK, lenti ortocheratologiche; N, numero di soggetti [elaborazione personale].

m + SD (mm)	Follow-up	N	Anisometropia pre OK	Anisometropia post OK	p-value
Cheung et al. [153]	2 anni	1	0.52	0.31	-
Chen et al. [155]	≈2	25	1.09±0.48	0.67±0.52	?
Tsai et al. [157]	2 anni	31	0.83±0.45	0.59±0.49	0.039
Long et al. [158]	1 anno	79	1.15±0.55	0.86±0.55	<0.001
Fu et al. [160]	1 anno	27	1.17±0.46	0.98±0.57	?

La crescita della AL negli occhi che hanno ricevuto trattamento OK monolaterale è risultata essere inferiore rispetto a quella in condizioni di OK bilaterale riportata in letteratura, mentre la crescita della AL degli occhi inizialmente emmetropi - privi di correzione - è risultata essere in linea con quella dei portatori di SVL [107] [108] [105] [106].

L'utilizzo dell'occhio controlaterale emmetrope come controllo consente di ridurre le variabili intersoggettive ed eliminare i fattori genetici, età, sesso e le differenze negli stili di vita visivi. Questo disegno di studio consente di minimizzare il numero di soggetti, senza sacrificare l'analisi statistica e ridurre i bias²⁵ causati dal dropout dei soggetti a studio avviato [110].

Tutti gli studi del paragrafo 4.2.2 hanno anch'essi registrato una variazione statisticamente significativa nella differenza di lunghezza assiale interoculare prima e dopo ortocheratologia, ad esclusione degli studi di Chen et al. [155] e Fu et al.

²⁵ Nella ricerca scientifica, il termine *bias* o *errore sistematico* indica la deviazione dalla verità, in altre parole, la tendenza a deviare dal valore medio. I bias determinano una stima non corretta dell'associazione fra esposizione e rischio di malattia [175].

[160] (Tabella XL). Una possibile ragione che ha condotto a questa discrepanza di risultati, può essere dovuta alla differenza nel valore di anisometropia iniziale.

Nello studio di Fu et al. [160] il valore medio era 1.35 D, mentre in altri era di 1.68 D [156] e 1.96 D [159].

Un'altra possibile causa potrebbe essere il tempo di follow-up in quanto gli studi durarono uno [160] e due anni [156] [159], anche se questo sembrerebbe essere un fattore secondario (Tabella XL).

Tabella XL: Differenza di lunghezza assiale interoculare prima e dopo ortocheratologia bilaterale nei soggetti con anisomiopia in diversi periodi di follow-up. “?” , valore attualmente non reperibile; “-”, valore non calcolato; m, media; SD, deviazione standard; OK, lenti ortocheratologiche; N, numero di soggetti [elaborazione personale].

m + SD (mm)	Follow-up	N	Anisometropia		p-value
			pre OK	post OK	
Lum [154]	1 anno	1	0.91	0.84	-
Chen et al. [155]	≈1 anno	8	0.47	0.43	?
Zhang et al. [156]	1-2 anni	49	0.72±0.34	0.56±0.38	<0.05
Long et al. [158]	1 anno	98	0.62±0.33	0.52±0.30	<0.001
Zhong et al. [159]	6-12-18-24m	29	0.58±0.36	0.48±?	?
Fu et al. [160]	1 anno	25	0.59±0.36	0.55±0.30	0.11
Lu et al. [161]	1 anno	108	0.54	0.46	<0.0001
Tsai et al. [162]	2 anni	52	0.53±0.29	0.38±0.29	0.015

Poiché la possibilità che l'anisometropia diminuisca spontaneamente con l'età è molto bassa [163] [164], anzi, è più probabile che aumenti [88] [89], il rallentamento della progressione miopica e la riduzione della differenza di AL interoculare dopo OK, possono essere spiegati come l'effetto causato da questa tipologia di lente.

Tutti gli studi hanno evidenziato una minor crescita della AL nell'occhio più miope, in linea con la correlazione positiva tra SER e rallentamento della AL riportata in letteratura [107] [108] [110] [111] [109].

Anche in questa situazione l'accomodazione potrebbe giocare un ruolo importante. Nonostante l'ampiezza accomodativa e il LAG non siano stati calcolati in questi studi, è stato dimostrato che la maggioranza dei soggetti anisomiopici presenta una minor AA e un maggior LAG negli occhi più miopi [83]. Una differente domanda accomodativa interoculare potrebbe stimolare un'asimmetrica crescita oculare in aggiunta alla, già presente, progressione miopica [83]. Inoltre, se consideriamo

quanto è stato discusso in precedenza (paragrafo 4.1.4.1) si potrebbe giustificare il maggior effetto di controllo miopico delle lenti ortocheratologiche sugli occhi più miopi. Un minor valore iniziale di AA ha mostrato sia un maggior aumento dopo OK [131] [128], che una minor crescita della lunghezza assiale [128].

Tutti gli studi riportati ai paragrafi 4.2.1 e 4.2.2 hanno riconosciuto come principali limiti la loro natura retrospettiva e la breve durata di follow-up.

È importante precisare, che la quasi totalità delle misurazioni della AL, sono state eseguite con il medesimo strumento (IOL-Master, Zeiss, Germany) e in entrambi gli occhi; questo riduce notevolmente la variabilità del test e rafforza i risultati degli studi.

Un'ipotesi di un possibile disegno di studio futuro consiste nel correggere con lenti OK l'unico occhio miope e, se il controlaterale sviluppasse anch'esso miopia, correggerlo con una tecnica che non rallenti la progressione miopica (ad esempio SVCL), così da permettere l'allungamento assiale di quest'ultimo e ridurre ulteriormente la differenza di AL interoculare.

Gli autori dei vari studi hanno garantito future ricerche di carattere prospettico, con follow-up più longevi e dove si tenga conto anche di altri fattori, quali ad esempio la condizione binoculare e la refrazione periferica dei bambini.

In conclusione, gli studi analizzati hanno dimostrato che l'ortocheratologia potrebbe essere la correzione ideale in bambini anisotropici con miopia unilaterale, in quanto può bilanciare l'acuità visiva nei due occhi, controllare la progressione miopica e ridurre il valore di anisotropia. Se l'occhio controlaterale sviluppasse anch'esso miopia, si potrebbe correggere con la medesima tecnica, per rallentare la sua progressione e ridurre, anche se in quantità minore, la differenza di lunghezza assiale interoculare.

Conclusioni

Questo elaborato di tesi propone una valutazione clinica longitudinale delle funzioni della visione binoculare, prima e dopo trattamento ortocheratologico in bambini e adulti miopi, revisionando i principali studi presenti in letteratura su questo argomento.

Il tentativo e la ricerca di costruire maggior chiarezza in merito, è stato l'obiettivo principale del lavoro svolto.

In un primo momento (paragrafo 4.1) sono state selezionate e discusse pubblicazioni scientifiche che parlassero dei cambiamenti alle componenti che formano la *zona di visione binoculare nitida e singola* dopo ortocheratologia, quali: accomodazione, vergenze e loro interazione.

Successivamente, è stata riportata l'incidenza positiva sull'anisomiopia (paragrafo 4.2).

I dati sono molti e i risultati non sempre si supportano tra loro. Tuttavia, da un confronto e discussione delle probabili ragioni della diversità di alcuni, si può arrivare ad un filo conduttore discretamente solido.

Con moderato supporto scientifico e in accordo con la maggioranza delle pubblicazioni, si può affermare che l'ortocheratologia influenza, in modo più o meno marcato, alcune componenti della visione binoculare di bambini e giovani adulti miopi.

In particolare, "*miglior risposta accomodativa*", "*postura più divergente*" e "*riduzione dell'anisomiopia*" sono le frasi appropriate da utilizzare.

È doveroso precisare che le modifiche all'accomodazione e alle vergenze, anche se statisticamente significative, spesso non si sono dimostrate tali sotto l'aspetto clinico.

La principale motivazione supportata dagli autori è da ricercarsi nella normalità di numerosi parametri iniziali che, per quanto possano migliorare, non eccedono positivamente le rispettive deviazioni standard.

Nelle situazioni in cui questi valori non erano propriamente "normali", maggiori miglioramenti sono stati segnalati.

Le principali modifiche positive che hanno interessato la visione binoculare sono state: riduzione di LAG accomodativo (in bambini e adulti) specialmente quando elevato, aumento del valore di AA (nei bambini) specialmente se ridotto, aumento di ARP (in bambini e adulti) con conseguente miglioramento della VFN e tendenza della foria prossimale verso valori normali di exoforia.

Altrettanto importante, ma forse meno evidente, è l'assenza di peggioramenti significativi al profilo accomodazione-convergenza. L'aumento di VFN e ARP non ha influenzato negativamente il valore di VFP e ARN, esprimendo una vera e propria espansione dell'area di visione binoculare nitida e singola. L'ortocheratologia sembrerebbe quindi mantenere o migliorare le funzioni visive accomodative e binoculari in bambini e adulti miopi.

Per quanto riguarda l'anisomiopia, gli studi hanno mostrato una forte somiglianza di risultati e conclusioni, suggerendo che l'ortocheratologia potrebbe essere la correzione ideale in bambini con anisomiopia unilaterale o bilaterale.

Infatti, permette di bilanciare l'acuità visiva nei due occhi, controllare la progressione miopica e ridurre il valore di anisometropia.

Miglioramenti generali alla visione binoculare prossimale aumentano il comfort visivo, la velocità di lettura nei bambini e molto probabilmente giocano un ruolo importante nella prevenzione alla progressione miopica sia nei bambini che negli adulti.

Un'ulteriore comprensione del ruolo delle componenti binoculari nella progressione miopica, e le possibili modifiche a questo fattore di rischio grazie all'ortocheratologia, può aiutare a migliorare l'efficacia dei vari trattamenti, determinando i migliori candidati in base alle loro caratteristiche iniziali binoculari, unitamente con gli obiettivi clinici che si vogliono raggiungere.

Bibliografia

- [1] National Center for Biotechnology Information, [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- [2] M. Sampalmieri e S. Bonini, «Cornea,» in *Oftalmologia*, Roma, Società Editrice Universo, 1993, p. 137.
- [3] D. E. Birk and R. L. Trelstad, "Extracellular Compartments in Matrix Morphogenesis: Collagen Fibril, Bundle, and Lamellar Formation by Corneal Fibroblasts," *The Journal of Cell Biology*, vol. 99, pp. 2024-2033, 1984.
- [4] J. G. Lawrenson, «Anterior Eye,» in *Contact Lens Practice*, Third Edition a cura di, Elsevier, 2018, p. 26.
- [5] T. Nishida, S. Saika e N. Morishige, «Cornea and Sclera: Anatomy and Physiology,» in *Cornea*, Fourth Edition a cura di, Elsevier, 2017, pp. 1-22.
- [6] R. Monté's-Mico', «Role of the tear film in the optical quality of the human eye,» *J Cataract Refract Surg*, vol. 33, p. 1631–1635, September 2007.
- [7] D. G. Horner, T. O. Salmon e S. P. Soni, «Corneal Topography,» in *Borish's Clinical Refraction*, Second Edition a cura di, Butterworth Heinemann, 2006, p. 648.
- [8] K. P. Mashige, «A review of corneal diameter, curvature and thickness values and influencing factors,» *The South African Optometrist*, vol. 72, n. 4, pp. 185-194, 2013.
- [9] R. Khoramnia, T. M. Rabsilber e G. U. Auffarth, «Central and peripheral pachymetry measurements according to age using the Pentacam rotating Scheimpflug camera,» *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 5, n. 33, pp. 830-836, May 2007.
- [10] J. Huang, X. Ding, G. Savini, C. Pan, Y. Feng, D. Cheng, Y. Hua, X. Hu e Q. Wang, «A Comparison between Scheimpflug Imaging and Optical Coherence Tomography in Measuring Corneal Thickness,» *American Academy of Ophthalmology*, vol. 120, n. 10, pp. 1951-1958, October 2013.
- [11] S. Jonuscheit, M. J. Doughty, R. Martin, A. V. Cruikshank e S. Lang, «Peripheral nasal-temporal corneal asymmetry in relation to corneal thickness: a Scheimpflug imaging study,» *Ophthalmic Physiol Opt*, vol. 35, p. 45–51, 2015.

- [12] W. A. Douthwaite, T. Hough, K. Edwards e H. Notay, «The EyeSys videokeratoscopic assessment of apical radius and p-value in the normal human cornea,» *Ophthalm. Physiol. Opt.*, vol. 19, n. 6, pp. 467-474, 1999.
- [13] W. A. Douthwaite, «The asphericity, curvature and tilt of the human cornea measured using a videokeratoscope,» *Ophthalm. Physiol. Opt.*, vol. 23, n. 2, p. 141–150, 2003.
- [14] L. A. Hall, C. Hunt, G. Young e J. Wolffsohn, «Factors Affecting Corneoscleral Topography,» *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 54, n. 5, pp. 3691-3701, 2013.
- [15] H. Hashemi, M. Khabazkhoob, M. H. Emamian, M. Shariati e A. Yekta, «White-to-white corneal diameter distribution in an adult population,» *Journal of Current Ophthalmology*, vol. 27, p. 21–24, 2015.
- [16] H. Hashemi, S. Asgari, M. H. Emamian, S. Mehravaran e A. Fotouhi, «Age-Related Changes in Corneal Curvature and Shape: The Shahroud Eye Cohort Study,» *Cornea*, vol. 34, n. 11, p. 1456–1458, November 2015.
- [17] K. Mercieca, V. Odogu, B. Fiebai, O. Arowolo e F. Chukwuka, «Comparing Central Corneal Thickness in a Sub-Saharan Cohort to African Americans and Afro-Caribbeans,» *Cornea*, vol. 26, n. 5, p. 557–560, June 2007.
- [18] S. Hahn, S. Azen, M. Ying-Lai, R. Varma e the Los Angeles Latino Eye Study Group, «Central Corneal Thickness in Latinos,» *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 44, n. 4, p. 1508–1512, April 2003.
- [19] F. Mantelli e P. Argüeso, «Functions of ocular surface mucins in health and disease,» *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, vol. 8, n. 5, p. 477–483, October 2008.
- [20] T. E. Gillette, J. W. Chandler e J. V. Greiner, «Langerhans cells of the ocular surface,» *American Academy of Ophthalmology*, vol. 89, n. 6, pp. 700-711, 1982.
- [21] M. D. Wagoner, «Chemical Injuries of the Eye: Current Concepts in Pathophysiology and Therapy,» *Survey of Ophthalmology*, vol. 41, n. 4, pp. 275-231, 1997.
- [22] C. Hanna, D. S. Bicknell e J. E. O'Brien, «Cell turnover in the adult human eye,» *Archives of Ophthalmology*, vol. 65, pp. 695-698, May 1961.
- [23] R. A. Thoft e J. Friend, «The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance,» *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 24, pp. 1442-1443, 1983.
- [24] E. Midena, Malattie dell'apparato visivo, CEDAM, 2006.

- [25] M. Hovakimyan, K. Falke, T. Stahnke, R. Guthoff, M. Witt, A. Wree e O. Stachs, «Morphological Analysis of Quiescent and Activated Keratocytes: A Review of Ex Vivo and In Vivo Findings,» *Current Eye Research*, vol. 39, n. 12, pp. 1129-1144, 2014.
- [26] J. F. Salmon, *Kanski's Clinical Ophthalmology - A Systematic Approach*, Elsevier, 2019, pp. 204-205.
- [27] H. S. Dua, L. A. Faraj, D. G. Said, T. Gray e J. Lowe, «Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer),» *Ophthalmology.*, vol. 120, n. 9, pp. 1778-1785, 2013.
- [28] H. D. McKee, L. C. D. Irion, F. M. Carley, A. K. Brahma, M. R. Jafarinasab, M. Rahmati-Kamel, M. R. Kanavi e S. Feizi, «Re: Dua et al.: Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet layer (Dua's layer) (Ophthalmology 2013;120:1778-85),» *Ophthalmology.*, vol. 121, n. 5, pp. e24-5, 2014.
- [29] A. Rossetti e P. Gheller , «Vedere con due occhi,» in *Manuale di optometria e contattologia*, Seconda Edizione a cura di, Zanichelli, 2003, pp. 153-190.
- [30] T. Shipley e S. C. Rawlings, «The Nonius HoropterI - History and theory,» *Vision Res.*, vol. 10, n. 11, pp. 1225-1262, 1970.
- [31] A. Madesani e A. Fossetti, «La visione binoculare,» in *Ottica Visuale*, Prima Edizione a cura di, Società Editrice Universo, 2012, pp. 277-314.
- [32] A. Rossetti, «Accomodazione e presbiopia,» in *Ottica Visuale*, Prima Edizione a cura di, Società Editrice Universo, 2012, pp. 177-224.
- [33] P. E. Romano, J. A. Romano e J. E. Puklin, «Stereoaucuity development in children with normal binocular single vision,» *Am J Ophthalmol.*, vol. 79, n. 6, pp. 966-971, 1975.
- [34] A. R. O'Connor e L. P. Tidbury, «Stereopsis: are we assessing it in enough depth?,» *Clin Exp Optom*, vol. 101, n. 4, pp. 485-494, 2018.
- [35] S. Fruscella, «12. Cristallino,» in *Oftalmologia*, Roma, Società Editrice Universo, 1993, pp. 225-229.
- [36] H. A. Anderson, G. Hentz, A. Glasser, K. K. Stuebing e R. E. Manny, «Minus-Lens–Stimulated Accommodative Amplitude Decreases Sigmoidally with Age: A Study of Objectively Measured Accommodative Amplitudes from Age 3,» *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, vol. 49, n. 7, pp. 2919-2926, 2008.

- [37] C. Murray e D. Newsham, «The Normal Accommodative Convergence/ Accommodation (AC/A) Ratio,» *Journal of Binocular Vision and Ocular Motility*, vol. 68, n. 4, pp. 40-147, 2018.
- [38] C. Schor, «The influence of interactions between accommodation and convergence on the lag of accommodation,» *Ophthalmic Physiol Opt.*, vol. 19, n. 2, pp. 134-150, 1999.
- [39] C. Nakatsuka, S. Hasebe, F. Nonaka e H. Ohtsuki, «Accommodative Lag Under Habitual Seeing Conditions: Comparison Between Myopic and Emmetropic Children,» *Jpn J Ophthalmol*, vol. 49, n. 3, p. 189–194, 2005.
- [40] B.-c. Jiang, Y. C. Tea e D. O'Donnell, «Changes in accommodative and vergence responses when viewing through near addition lenses,» *Optometry*, vol. 78, n. 3, pp. 129-134, 2007.
- [41] G. Prakash, V. Choudhary, N. Sharma e J. S. Titiyal, «Change in the accommodative convergence per unit of accommodation ratio after bilateral laser in situ keratomileusis for myopia in orthotropic patients,» *J Cataract Refract Surg*, vol. 33, n. 12, p. 2054–2056, 2007.
- [42] L. Lupelli, *Optometria A-Z*, Prima a cura di, Medical Books, 2014.
- [43] K. M. Daum e G. L. McCormack, «Fusion and Binocularity,» in *Borish's Clinical Refraction*, 2nd Edition a cura di, Butterworth-Heinemann, 2006, pp. 145-165.
- [44] D. A. Goss e T. W. Jackson, «Clinical findings before the onset of myopia in youth: 2. Zone of clear single binocular vision,» *Optom Vis Sci.*, vol. 73, n. 4, pp. 263-268, 1996.
- [45] K. L. Gifford, P. Gifford, P. L. Hendicott e K. L. Schmid, «Zone of Clear Single Binocular Vision in Myopic Orthokeratology,» *Eye & Contact Lens*, vol. 46, n. 2, pp. 82-90, 2019.
- [46] C. Mak, J. C. Yam, L. Chen, S. Lee e A. L. Young, «Epidemiology of myopia and prevention of myopia progression in children in East Asia: a review,» *Hong Kong Med J.*, vol. 24, n. 6, pp. 602-609, 2018.
- [47] M. Rosenfield, «Refractive Status of the Eye,» in *Borish's Clinical Refraction*, Second Edition a cura di, Butterworth Heinemann - Elsevier, 2006.
- [48] C.-W. Pan, D. Ramamurthy e S.-M. Saw, «Worldwide prevalence and risk factors for myopia,» *Ophthalmic & Physiological Optics*, vol. 32, n. 1, pp. 3-16, 2012.

- [49] B. A. Holden, T. R. Fricke, D. A. Wilson, M. Jong, K. S. Naidoo, P. Sankaridurg, T. Y. Wong, T. J. Naduvilath e S. Resnikoff, «Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050,» *American Accademy of Ophthalmology*, vol. 123, n. 5, pp. 1036-1042, 2016.
- [50] J. Cooper e A. V. Tkatchenko, «A Review of Current Concepts of the Etiology and Treatment of Myopia,» *Eye & Contact Lens*, vol. 44, n. 4, pp. 231-247, 2018.
- [51] K. M. Williams, V. J. M. Verhoeven, P. Cumberland, G. Bertelsen, C. Wolfram, G. H. S. Buitendijk, A. Hofman e et al., «Prevalence of refractive error in Europe: the European Eye Epidemiology (E(3)) Consortium,» *Eur J Epidemiol.*, vol. 30, n. 4, pp. 305-315, 2015.
- [52] S.-M. Saw, G. Gazzard, E. C. Shih-Yen e W.-H. Chua, «Myopia and associated pathological complications,» *Ophthal. Physiol. Opt.*, vol. 25, n. 5, pp. 381-391, 2005.
- [53] D. I. Flitcroft, «The complex interactions of retinal, optical and environmental factors in myopia aetiology,» *Progress in Retinal and Eye Research*, vol. 31, n. 6, pp. 622-660, 2012.
- [54] R. Pacella, J. McLellan, K. Grice, E. A. Del Bono, J. L. Wiggs e J. E. Gwiazda, «Role of genetic factors in the etiology of juvenile-onset myopia based on a longitudinal study of refractive error,» *Optom Vis Sci.*, vol. 76, n. 6, pp. 381-386, 1999.
- [55] J. M. Ip, S.-M. Saw, K. A. Rose, I. G. Morgan, A. Kifley, J. J. Wang e P. Mitchell, «Role of Near Work in Myopia: Findings in a Sample of Australian School Children,» *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 49, n. 7, pp. 2903-2910, 2008.
- [56] S. Xiong, P. Sankaridurg, T. Naduvilath, J. Zang, H. Zou, J. Zhu, M. Lv, X. He e X. Xu, «Time spent in outdoor activities in relation to myopia prevention and control: a meta-analysis and systematic review,» *Acta Ophthalmologica*, vol. 95, n. 6, pp. 551-566, 2017.
- [57] J. Bao, B. Drobe, Y. Wang, K. Chen, E. J. Seow e F. Lu, «Influence of Near Tasks on Posture in Myopic Chinese Schoolchildren,» *Optom Vis Sci.*, vol. 92, n. 8, pp. 908-915, 2015.

- [58] J. Gwiazda, F. Thorn, J. Bauer e R. Held, «Myopic children show insufficient accommodative response to blur,» *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, vol. 34, n. 3, pp. 690-694, 1993.
- [59] J. E. Gwiazda, L. Hyma, T. T. Norton, M. E. M. Hussein, W. Marsh-Tootle, R. Manny, Y. Wang, D. Everett e COMET Group, «Accommodation and related risk factors associated with myopia progression and their interaction with treatment in COMET children,» *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, vol. 45, n. 7, pp. 2143-2151, 2004.
- [60] D. O. Mutti, L. G. Mitchell, J. R. Hayes, L. A. Jones, M. L. Moeschberger, S. A. Cotter, R. N. Kleinstei, R. E. Manny, D. J. Twelker, K. Zadnik e CLEERE Study Group, «Accommodative Lag before and after the Onset of Myopia,» *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, vol. 47, n. 3, pp. 837-846, 2006.
- [61] J. Gwiazda, K. Grice e F. Thorn, «Response AC/A ratios are elevated in myopic children,» *Ophthalmic Physiol Opt.*, vol. 19, n. 2, pp. 173-179, 1999.
- [62] J. Gwiazda, F. Thorn e R. Held, «Accommodation, Accommodative Convergence, and Response AC/A Ratios Before and at the Onset of Myopia in Children,» *Optometry and Vision Science*, vol. 82, n. 4, pp. 273-278, 2005.
- [63] D. O. Mutti, L. G. Mitchell, L. A. Jones-Jordan, S. A. Cotter, R. N. Kleinstei, R. E. Manny, D. J. Twelker, K. Zadnik e CLEERE Study Group, «The response AC/A ratio before and after the onset of myopia,» *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, vol. 58, n. 3, pp. 1594-1602, 2017.
- [64] P.-C. Wu, M.-N. Chuang, J. Choi, H. Chen, G. Wu, K. Ohno-Matsui, J. B. Jonas e C. M. G. Cheung, «Update in myopia and treatment strategy of atropine use in myopia control,» *Eye (London)*, vol. 33, n. 1, pp. 3-13, 2019.
- [65] X. Yang, Z. Li e J. Zeng, «A Review of the Potential Factors Influencing Myopia Progression in Children Using Orthokeratology,» *Asia Pac J Ophthalmol*, vol. 5, n. 6, pp. 429-433, 2016.
- [66] J. Pauné, S. Thivent, J. Armengol, L. Quevedo, M. Faria-Ribeiro e J. M. González-Méijome, «Changes in Peripheral Refraction, Higher-Order Aberrations, and Accommodative Lag With a Radial Refractive Gradient Contact Lens in Young Myopes,» *Eye Contact Lens*, vol. 42, n. 6, pp. 380-387, 2016.
- [67] Y.-J. Li, J. A. Choi, H. Kim, S.-Y. Yu e C.-K. Joo, «Changes in ocular wavefront aberrations and retinal image quality with objective accommodation,» *J Cataract Refract Surg*, vol. 37, n. 5, pp. 835-841, 2011.

- [68] D. A. Atchison, M. J. Collins, C. F. Wildsoet, J. Christensen E M. D. Waterworth, «Measurement of Monochromatic Ocular Aberrations of Human Eyes as a Function of Accommodation by the Howland Aberroscope Technique,» *Vision Res.*, vol. 35, n. 3, pp. 313-323, 1995.
- [69] S. Ninomiya, T. Fujikado, T. Kuroda, N. Maeda, Y. Tano, T. Oshika, Y. Hirohara e T. Mihashi, «Changes of Ocular Aberration With Accommodation,» *American Journal of Ophthalmology*, pp. 924-926, December 2002.
- [70] H. Cheng, J. K. Barnett, A. S. Vilupuru, J. D. Marsack, S. Kasthurirangan, R. A. Applegate e A. Roorda, «A population study on changes in wave aberrations with accommodation,» *Journal of Vision*, vol. 4, n. 3, pp. 272-280, April 2004.
- [71] Y. Iida, K. Shimizu, M. Ito e M. Suzuki, «Influence of Age on Ocular Wavefront Aberration Changes With Accommodation [Abstract],» *Journal of Refractive Surgery*, vol. 24, n. 7, pp. 696-701, 2008.
- [72] N. López-Gil e V. Fernández-Sánchez, «The change of spherical aberration during accommodation and its effect on the accommodation response,» *Journal of Vision*, vol. 10, n. 13, pp. 1-15, 2010.
- [73] T. Buehren e M. J. Collins, «Accommodation stimulus-response function and retinal image quality,» *Vision Res.*, vol. 46, n. 10, pp. 1633-1645, 2006.
- [74] L. N. Thibos, A. Bradley, T. Liu e N. López-Gil, «Spherical aberration and the sign of defocus,» *Optom Vis Sci.*, vol. 90, n. 11, pp. 1284-1291, 2013.
- [75] J. Gwiazda, L. Hyman, M. Hussein, D. Everett, T. T. Norton, K. Daniel , C. M. Leske, R. Manny, W. Marsh-Tootle, M. Scheiman e COMET Group, «A Randomized Clinical Trial of Progressive Addition Lenses versus Single Vision Lenses on the Progression of Myopia in Children,» vol. 44, n. 4, p. 1492–1500, 2003.
- [76] T. A. Aller, M. Liu e C. F. Wildsoet, «Myopia Control with Bifocal Contact Lenses: A Randomized Clinical Trial,» *Optometry and Vision Science*, vol. 93, n. 4, pp. 344-352, 2016.
- [77] D. A. Goss e J. Tonya, «Clinical Findings before the Onset of Myopia in Youth: 3. Heterophoria,» *Optometry and Vision Science*, vol. 73, n. 4, pp. 269-278, 1996.
- [78] K. Zadnik, L. T. Sinnott, S. A. Cotter, L. A. Jones-Jordan, R. N. Kleinstein, R. E. Manny, J. D. Twelker, D. O. Mutti e CLEERE Study Group, «Prediction of Juvenile-Onset Myopia,» *JAMA Ophthalmol.*, vol. 133, n. 6, pp. 683-689, 2015.

- [79] D. A. Goss, «Clinical accommodation and heterophoria findings preceding juvenile onset of myopia,» *Optom Vis Sci.*, vol. 68, n. 2, pp. 110-116, 1991.
- [80] F. Xiang, M. He e I. G. Morgan, «Annual changes in refractive errors and ocular components before and after the onset of myopia in Chinese children,» *Ophthalmology*, vol. 119, n. 7, pp. 1478-1484, 2012.
- [81] V. Sreenivasan, E. L. Irving e W. R. Bobier, «Effect of near adds on the variability of accommodative response in myopic children,» *Physiol oftalmico Opt.*, vol. 31, n. 2, pp. 145-154, 2011.
- [82] D. A. Goss e K. L. Wolter, «Nearpoint phoria changes associated with the cessation of childhood myopia progression,» *J Am Optom Assoc.*, vol. 70, n. 12, pp. 764-768, 1999.
- [83] S. J. Vincent, M. J. Collins, S. A. Read e L. G. Carney, «Myopic anisometropia: ocular characteristics and aetiological considerations,» *Clin Exp Optom.*, vol. 97, n. 4, pp. 291-307, 2014.
- [84] D. R. Weakley Jr, «The association between nonstrabismic anisometropia, amblyopia, and subnormal binocularity,» *Ophthalmology*, vol. 108, n. 1, pp. 163-171, 2001.
- [85] A. Sorsby , G. Leary e M. Richards, «The optical components in anisometropia,» *Vision Res.*, vol. 2, pp. 43-51, 1962.
- [86] J. S. Pointer e B. Gilmartin, «Clinical characteristics of unilateral myopic anisometropia in a juvenile optometric practice population,» *Ophthalmic Physiol Opt.*, vol. 24, n. 5, pp. 458-463, 2004.
- [87] D. I. Flitcroft, «Is myopia a failure of homeostasis?,» *Exp Eye Res.*, vol. 114, pp. 16-24, 2013.
- [88] Y. Y. Hu, J. F. Wu, T. L. Lu, H. Wu, W. Sun, D. D. Guo, W. J. Jiang, R. X. Wang, J. B. Jonas e S. H. Bi, «Prevalence and Associations of Anisometropia in Children,» *Invest Ophthalmol Vis Sci .*, vol. 57, n. 3, pp. 979-988, 2016.
- [89] B. T. Barrett, A. Bradley e R. T. Candy, «The Relationship between Anisometropia and Amblyopia,» *Prog Retin Eye Res.*, vol. 36, p. 120–158, 2013.
- [90] S. J. Linke, J. Baviera, G. Munzer, J. Steinberg, G. Richard e T. Katz, «Association between ocular dominance and spherical/astigmatic anisometropia, age, and sex: analysis of 10,264 myopic individuals,» *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, vol. 52, n. 12, pp. 9166-9173, 2011.

- [91] D. Xu, J. Jiang, J. Yan, F. Lü e J. Qu, «[Analyze of the accommodative response in myopia anisometropes],» *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.*, vol. 45, n. 7, pp. 612-615, 2009.
- [92] Y. Tian, J. Tarrant e C. F. Wildsoet, «Optical and biometric characteristics of anisomyopia in human adults,» *Ophthalmic Physiol Opt.*, vol. 31, n. 5, pp. 540-549, 2011.
- [93] M. Scheiman e B. Wick, *Clinical Management of Binocular Vision: Heterophoric, Accomodative, and Eye Movement Disorders*, 2020, pp. 484-485.
- [94] A. Rossetti e P. Gheller, *Manuale di optometria e contattologia*, Seconda Edizione a cura di, Zanichelli, 2003, p. 190.
- [95] T. Davea e D. Rustonb, «Current trends in modern orthokeratology,» *Ophthalmic and Physiological Optics*, vol. 18, n. 2, pp. 224-233, 1998.
- [96] A. N. Nti e D. A. Berntsen, «Optical changes and visual performance with orthokeratology,» *Clin Exp Optom.*, vol. 103, n. 1, pp. 44-54, 2020.
- [97] R. J. Wlodyga e C. Bryla, «Corneal molding: the easy way,» *Contact Lens Spectrum*, vol. 4, p. 58–65, 1989.
- [98] D. Harris e N. Stoyan, «A new approach to orthokeratology,» *Contact Lens Spectrum*, vol. 7, p. 37–39, 1992.
- [99] J. Mountford e K. Pesudovs, «An analysis of the astigmatic changes induced by accelerated orthokeratology,» *Clin Exp Optom.*, vol. 85, n. 5, pp. 284-293, 2002.
- [100] E. Lum e H. A. Swarbrick, «Lens Dk/t influences the clinical response in overnight orthokeratology,» *Optom Vis Sci.*, vol. 88, n. 4, pp. 469-475, 2011.
- [101] P. Cho e Q. Tan, «Myopia and orthokeratology for myopia control,» *Clin Exp Optom*, vol. 102, n. 4, p. 364–377, 2019.
- [102] P. B. Morgan, N. Efron, C. A. Woods, J. Santodomingo-Rubido e International Contact Lens Prescribing Survey Cons, «International survey of orthokeratology contact lens fitting,» *Contact Lens Anterior Eye*, vol. 42, n. 4, pp. 450-454, 2019.
- [103] N. Efron, P. B. Morgan, C. A. Woods e International Contact Lens Prescribing Survey Cons, «Survey of contact lens prescribing to infants, children, and teenagers,» *Optom Vis Sci.*, vol. 88, n. 4, pp. 461-468, 2011.
- [104] J. J. Walline, L. A. Jones e L. T. Sinnott, «Corneal reshaping and myopia progression,» *Br J Ophthalmol.*, vol. 93, n. 9, pp. 1181-1185, 2009.

- [105] P. Cho e S.-W. Cheung, «Retardation of Myopia in Orthokeratology (ROMIO) Study: A 2-Year Randomized Clinical Trial,» *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 53, pp. 7077-7085, 2012.
- [106] J. Santodomingo-Rubido, C. Villa-Collar, B. Gilmartin e R. Gutiérrez-Ortega, «Myopia Control with Orthokeratology Contact Lenses in Spain: Refractive and Biometric Changes,» *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 52, n. 8, pp. 5060-5065, 2012.
- [107] P. Cho, S. W. Cheung e M. Edwards, «The Longitudinal Orthokeratology Research in Children (LORIC) in Hong Kong: A Pilot Study on Refractive Changes and Myopic Control,» *Current Eye Research*, vol. 30, n. 1, pp. 71-80, 2005.
- [108] T. Kakita, T. Hiraoka e T. Oshika, «Influence of Overnight Orthokeratology on Axial Elongation in Childhood Myopia,» *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 52, n. 5, pp. 2170-2174, 2011.
- [109] T. Hiraoka, T. Kakita, F. Okamoto, H. Takahashi e T. Oshika, «Long-Term Effect of Overnight Orthokeratology on Axial Length Elongation in Childhood Myopia: A 5-Year Follow- Up Study,» *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 53, n. 7, pp. 3913-3919, 2012.
- [110] H. A. Swarbrick, A. Alharbi, K. Watt, E. Lum e P. Kang, «Myopia Control during Orthokeratology Lens Wear in Children Using a Novel Study Design,» *American Accademy of Ophthalmology*, vol. 122, n. 3, pp. 620-630, 2015.
- [111] A.-C. Fu, X.-L. Chen, Y. Lv, S.-L. Wang, L.-N. Shang, X.-H. Li e Y. Zhu, «Higher spherical equivalent refractive errors is associated with slower axial elongation wearing orthokeratology,» *Contact Lens and Anterior Eye*, vol. 39, n. 1, pp. 62-66, 2016.
- [112] A. Queiròs, J. M. González-Méijome, J. Jorge, C. Villa-Collar e A. . R. Gutiérrez, «Peripheral Refraction in Myopic Patients After Orthokeratology,» *Optometry and Vision Science*, vol. 87, n. 5, pp. 323-329, May 2010.
- [113] P. Kang e H. Swarbrick, «Peripheral refraction in myopic children wearing orthokeratology and gas-permeable lenses,» *Optom Vis Sci .*, vol. 88, n. 4, pp. 476-482, 2011.
- [114] J. Santodomingo-Rubido, C. Villa-Collar, B. Gilmartin e R. Gutiérrez-Ortega, «Factors preventing myopia progression with orthokeratology correction,» *Optom Vis Sci.*, vol. 90, n. 11, pp. 1225-1236, 2013.

- [115] T. Hiraoka, T. Kakita, F. Okamoto e T. Oshika, «Influence of Ocular Wavefront Aberrations on Axial Length Elongation in Myopic Children Treated with Overnight Orthokeratology,» *American Academy of Ophthalmology*, vol. 122, n. 1, pp. 93-100, 2015.
- [116] Y. Zhong, Z. Chen, F. Xue, J. Zhou, L. Niu e X. Zhou, «Corneal Power Change Is Predictive of Myopia Progression in Orthokeratology.,» *Optom Vis Sci.*, vol. 91, n. 4, pp. 404-411, 2014.
- [117] S.-M. Li, M.-T. Kang, S.-S. Wu, L.-R. Liu, H. Li, Z. Chen e N. Wang, «Efficacy, Safety and Acceptability of Orthokeratology on Slowing Axial Elongation in Myopic Children by Meta-Analysis,» *Curr Eye Res.*, vol. 41, n. 5, pp. 600-608, 2016.
- [118] Z. Chen, L. Niu, F. Xue, X. Qu, Z. Zhou, X. Zhou e R. Chu, «Impact of pupil diameter on axial growth in orthokeratology,» *Optom Vis Sci.*, vol. 89, n. 11, pp. 1636-1640, 2012.
- [119] M. Faria-Ribeiro, R. Navarro e J. M. González-Méijome, «Effect of Pupil Size on Wavefront Refraction during Orthokeratology,» *Optom Vis Sci.*, vol. 93, n. 11, pp. 1399-1408, 2016.
- [120] X. Cheng, J. Xu, K. Chehab, J. Exford e N. Brennan, «Soft Contact Lenses with Positive Spherical Aberration for Myopia Control,» *Optometry and Vision Science*, vol. 93, n. 4, pp. 353-366, 2016.
- [121] Y. M. Liu e P. Xie, «The Safety of Orthokeratology--A Systematic Review,» *Eye Contact Lens .*, vol. 42, n. 1, pp. 35-42, 2016.
- [122] M. A. Bullimore, L. T. Sinnott e L. A. Jones-Jordan, «The risk of microbial keratitis with overnight corneal reshaping lenses,» *Optom Vis Sci.*, vol. 90, n. 9, pp. 937-944, 2013.
- [123] K. Gifford, P. Gifford, P. L. Hendicott e K. L. Schmid, «Binocular vision in orthokeratology contact lens wear for myopia [Abstract],» *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 58, n. 8, p. 2389, June 2017.
- [124] P. Brand, «The Effect of Orthokeratology on Accommodative and Convergence Function: A Clinic Based Pilot Study,» *Optometry & Visual Performance* , vol. 1, n. 5, pp. 162-167, 2013.

- [125] A. McLeod, J. Potter e M. Rah , «Effects of overnight orthokeratology on phoria, vergence, and accommodation in children [Abstract],» *New England College of Optometry*, 2006.
- [126] J. Huang, X. Qu, Z. Chen e R. Chu, «Comparison of accommodative lag in pre-adolescent myopes one year after wearing rigid gas permeable contact lenses, orthokeratology lenses or spectacles [Abstract],» *Chinese Journal of Optometry Ophthalmology and Visual Science*, vol. 12, n. 1, pp. 33-36, 2010.
- [127] C. Wu, X. Mao, H. Lin e J. Qu, «An investigation of the effects of wearing orthokeratology lenses on the magnitude of accommodative microfluctuations and accommodative lag,» *Chinese Journal of Optometry Ophthalmology and Visual science*, vol. 15, n. 2, pp. 75-78, 2013.
- [128] M. Zhu, H. Feng, J. Zhu e X. Qu, «The impact of amplitude of accommodation on controlling the development of myopia in orthokeratology [Abstract],» *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, vol. 50, n. 1, pp. 14-19, 2014.
- [129] Q. Ren, H. Yue e Q. Zhou, «Effects of orthokeratology lenses on the magnitude of accommodative lag and accommodative convergence/accommodation,» *J Cent South Univ (Med Sci)*, vol. 41, n. 2, pp. 169-173, 2016.
- [130] X. Han, D. Xu, W. Ge, Z. Wang, X. Li e W. Liu, «A Comparison of the Effects of Orthokeratology Lens, Medcall Lens, and Ordinary Frame Glasses on the Accommodative Response in Myopic Children,» *Eye & Contact Lens*, vol. 0, n. 0, pp. 1-4, 2017.
- [131] Y. Yang, L. Wang, P. Li e J. Li, «Accommodation function comparison following use of contact lens for orthokeratology and spectacle use in myopic children: a prospective controlled trial,» *Int J Ophthalmol*, vol. 11, n. 7, p. 1234–1238, 2018.
- [132] L. Batres, S. Peruzzo, M. Serramito e G. Carracedo, «Accommodation response and spherical aberration during orthokeratology,» *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, vol. 258, p. 117–127, 2020.
- [133] G. Felipe-Marquez, M. Nombela-Palomo, I. Cacho e A. Nieto-Bona, «Accommodative changes produced in response to overnight orthokeratology,» *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, vol. 253, n. 4, p. 619– 626, 2015.
- [134] K. Gifford, P. Gifford, P. L. Hendicott e K. L. Schmid, «Near binocular visual function in young adult orthokeratology versus soft contact lens wearers,» *Contact Lens and Anterior Eye*, vol. 40, n. 3, p. 184–189, 2016.

- [135] G. Felipe-Marquez, M. Nombela-Palomo, C. Palomo-Álvarez, I. Cacho e A. Nieto-Bona, «Binocular function changes produced in response to overnight orthokeratology,» *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, vol. 255, n. 1, pp. 179-188, 2017.
- [136] P. Kang, K. Watt, T. Chau, J. Zhu, B. J. Evans e H. Swarbrick, «The impact of orthokeratology lens wear on binocular vision and accommodation: A short-term prospective study,» *Contact Lens and Anterior Eye*, vol. 41, pp. 501-506, 2018.
- [137] A. F. Pereira-da-Mota, J. Costa, A. Amorim-de-Sousa, J. M. González-Méijome e A. Queirós, «The Impact of Overnight Orthokeratology on Accommodative Response in Myopic Subjects,» *Journal of Clinical Medicine*, vol. 9, n. 11, p. 3687, 2020.
- [138] A. Rossetti e P. Gheller, «13.2 Accomodazione,» in *Manuale di optometria e contattologia*, Seconda edizione a cura di, Zanichelli, 2003, p. 288.
- [139] J. Tarrant, Y. Liu e C. Wildsoet, «Orthokeratology can decrease the accommodative lag in myopes [Abstract],» *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 50, p. 4294, April 2009.
- [140] P. Gifford, M. Li, H. Lu, J. Miu, M. Panjaya e H. . A. Swarbric, «Corneal Versus Ocular Aberrations After Overnight Orthokeratology,» *Optometry and Vision Science*, vol. 90, n. 5, pp. 439-447, 2013.
- [141] P. Artal, A. Guirao, E. Berrio e D. R. Williams, «Compensation of corneal aberrations by the internal optics in the human eye,» *Journal of Vision*, vol. 1, n. 1, pp. 1-8, 2001.
- [142] M. Scheiman e B. Wick, *Clinical Management of Binocular Vision: Heterophoric, Accomodative, and Eye Movement Disorders*, Third Edition a cura di, Philadelphia, 2008.
- [143] H. Anderson, K. K. Stuebing, K. D. Fern e R. E. Manny, «Ten-Year Changes in Fusional Vergence, Phoria, and Nearpoint of Convergence in Myopic Children,» *Optometry and Vision Science*, vol. 88, n. 9, p. 1060–1065, 2011.
- [144] U. S. Kesmodel, «Cross-sectional studies – what are they good for?,» *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, vol. 97, n. 4, p. 388–393, 2018.
- [145] L. R. Stark e D. A. Atchison, «Subject instructions and methods of target presentation in accommodation research,» *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, vol. 35, n. 2, pp. 528-537, 1994.

- [146] H. Radhakrishnan e N. W. Charman, «Age-related changes in static accommodation and accommodative miosis,» *Ophthal. Physiol. Opt.*, vol. 27, n. 4, pp. 342-352, 2007.
- [147] M. Aldaba, C. Otero, J. Pujol e D. A. Atchison, «Does the Badal optometer stimulate accommodation accurately?,» *Ophthalmic & Physiological Optics* , vol. 37, n. 1, pp. 88-95, 2017.
- [148] I. Stillitano, P. Schor, C. Lipener e A. L. Hofling-Lima, «Long-term Follow-up of Orthokeratology Corneal Reshaping Using Wavefront Aberrometry and Contrast Sensitivity,» *Eye & Contact Lens*, vol. 34, n. 3, pp. 140-145, 2008.
- [149] T. Hiraoka, Y. Matsumoto, F. Okamoto, T. Yamaguchi, Y. Hirohara, T. Mihashi e T. Oshika, «Corneal Higher-order Aberrations Induced by Overnight Orthokeratology,» *American Journal of Ophthalmology*, vol. 139, n. 3, pp. 429-436, 2005.
- [150] M. J. Collins, C. F. Wildsoet e D. A. Atchison, «Monochromatic Aberrations and Myopia,» *Vision Res.*, vol. 35, n. 9, pp. 1157-1163, 1995.
- [151] M. Scheiman e B. Wick, *Clinical Management of Binocular Vision: Heterophoric, Accomodative, and Eye Movement Disorders*, Fifth Edition a cura di, 2020, pp. 220-221.
- [152] P. Quaid e T. Simpson, «Association between reading speed, cycloplegic refractive error, and oculomotor function in reading disabled children versus controls,» *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, vol. 251, n. 1, p. 169–187, 2013.
- [153] S. W. Cheung, P. Cho e D. Fan, «Asymmetrical Increase in Axial Length in the Two Eyes of a Monocular Orthokeratology Patient,» *Optometry and Vision Science*, vol. 81, n. 9, pp. 653-656, 2004.
- [154] E. Lum, «Progressive anisometropia and orthokeratology: a case report,» *Clinical and Experimental Optometry*, vol. 101, n. 4, pp. 599-600, 2017.
- [155] Z. Chen, J. Zhou, X. Qu, X. Zhou, F. Xue e Shanghai Orthokeratology Study Group, «Effects of orthokeratology on axial length growth in myopic anisometropes,» *Contact Lens and Anterior Eye*, vol. 41, n. 3, pp. 263-266, 2018.
- [156] Y. Zhang e Y. Chen, «Effect of Orthokeratology on Axial Length Elongation in Anisomyopic Children,» *Optom Vis Sci*, vol. 96, n. 1, pp. 43-47, 2019.
- [157] W.-S. Tsai , J.-H. Wang, Y.-C. Lee e C.-J. Chiu, «Assessing the change of anisometropia in unilateral myopic children receiving monocular orthokeratology

- treatment,» *Journal of the Formosan Medical Association*, vol. 118, n. 7, pp. 1122-1128, 2019.
- [158] W. Long, Z. Li, Y. Hu, D. Cui, Z. Zhai e X. Yang, «Pattern of axial length growth in children myopic anisometropes with orthokeratology treatment,» *Current Eye Research*, vol. 45, n. 7, pp. 834-838, 2020.
- [159] Y. Zhong, K. Li, Q. Wu e F. Liu, «Orthokeratology lens for management of myopia in anisometric children: A contralateral study,» *Contact Lens and Anterior Eye*, vol. 43, n. 1, pp. 40-43, 2020.
- [160] A.-C. Fu, J. Qin, J.-B. Rong, N. Ji, W.-Q. Wang, B.-X. Zhao e Y. Lyu, «Effects of orthokeratology lens on axial length elongation in unilateral myopia and bilateral myopia with anisometropia children,» vol. 43, n. 1, pp. 73-77, 2020.
- [161] W. Lu e W. Jin, «Clinical observations of the effect of orthokeratology in children with myopic anisometropia,» *Contact Lens and Anterior Eye*, vol. 43, n. 3, pp. 222-225, 2020.
- [162] W. Tsai, J. Wang e c. Chiu, «A comparative study of orthokeratology and low-dose atropine for the treatment of anisomyopia in children,» *Scientific Reports*, vol. 10, n. 1, p. 14176, 2020.
- [163] O. Pärssinen, «Anisometropia and changes in anisometropia in school myopia,» *Optom Vis Sci.*, vol. 67, n. 4, pp. 256-259, 1990.
- [164] L. Tong, Y.-H. Chan, G. Gazzard, D. Tan e S.-M. Saw, «Longitudinal study of anisometropia in Singaporean school children,» *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, vol. 47, n. 8, pp. 3247-3252, 2006.
- [165] «Scientific European Federation of Osteopaths - S.E.F.O.,» [Online]. Available: <https://www.scientific-european-federation-osteopaths.org/differenti-tipi-di-studi-clinici/>.
- [166] S. Stabellini, «Nurse24.it - Fondamenta della pratica clinica, gli studi sperimentali,» 11 07 2018. [Online]. Available: <https://www.nurse24.it/specializzazioni/ricerca/studi-sperimentali-rct-base-pratica-clinica.html>.
- [167] «EUPATI,» [Online]. Available: <https://toolbox.eupati.eu/glossary/studio-non-randomizzato/?lang=it>.
- [168] «Studio clinico,» [Online]. Available: https://it.wikipedia.org/wiki/Studio_clinico#Studi_sperimentali.

- [169] D. R. Hess, «Retrospective Studies and Chart Reviews,» *Respiratory Care*, vol. 49, n. 10, p. 1171–1174, October 2004.
- [170] M. Arain, M. J. Campbell, C. L. Cooper e G. A. Lancaster, «What is a pilot or feasibility study? A review of current practice and editorial policy,» *Medical Research Methodology*, vol. 10, n. 67, 2010.
- [171] N. K. Lowe, «What Is a Pilot Study?,» *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, vol. 48, n. 2, pp. 117-118, 2019.
- [172] D. A. Grimes e K. F. Schulz, «Bias and causal associations in observational research,» *Lancet.*, vol. 359, n. 9302, pp. 248-252, 2002.
- [173] «Wikipedia: L'enciclopedia libera,» [Online]. Available: https://it.wikipedia.org/wiki/Odds_ratio.
- [174] «Wikipedia: L'enciclopedia libera,» [Online]. Available: <https://it.wikipedia.org/wiki/Miopia>.