

OftalmologiaDomani.it

Editoriale
del Direttore

Cosa leggerete

7 articoli

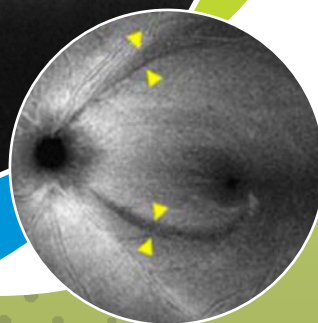
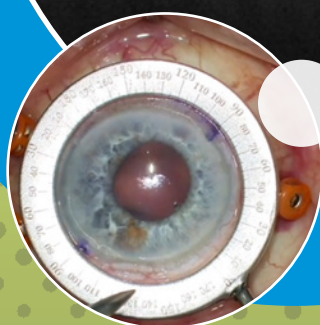
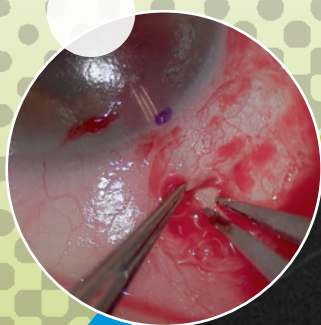
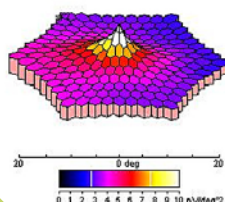
3 interviste

Ophthalmology in the World

Approfondimenti

OD
OftalmologiaDomani.it®

Soggetto Normale



Anno 2025 • Numero 5.1 • Gennaio-Aprile 2025

5

Editoriale

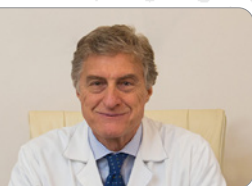
a cura di Antonio Rapisarda

7

Cosa leggerete in questa edizione

a cura di Amedeo Lucente

12



Perché non vieni con noi in missione?

Vincenzo Orfeo

18



Le interviste di OftalmologiaDomani.it

Giovanni Caprara

a cura di Amedeo Lucente

21



Le interviste di OftalmologiaDomani.it

Prof. Marco Mura

a cura di Amedeo Lucente

25



Le interviste di OftalmologiaDomani.it

Marcelo Knobel

a cura di Amedeo Lucente

28



Ophthalmology in the World

Prof. Lyndon da Cruz

a cura di Amedeo Lucente

36



Impianto secondario con tecnica di Yamane

Alessio Montericcio, Claudio Panico, Pietro Paolo Saba

44



Analisi della fluttuazione diurna di IOP in pazienti con glaucoma dopo microshunt Preserflo

Carlo Cagini, Francesco Della Lena, Tommaso Bonifazi, Maria Grazia De Rosa, Niccolò Boni

51



Elettrofisiologia retinica: dalle metodiche alle applicazioni cliniche

Vincenzo Parisi, Lucilla Barbano, Carmen Dell'Aquila, Lucia Ziccardi

71



Perché effettuare un OCT nel glaucoma

Viola Tagliavini, Luigi Varano

80



Astigmatismo irregolare e IOL toriche

Alessandro Franchini, Iacopo Franchini, Damiano Pugi

86



Foro maculare abortivo: case report

Amedeo Lucente

99



Approfondimenti

Ecco perché Ventotene vale l'Europa

Amedeo Lucente

OftalmologiaDomani.it

Anno 2025 - n. 5.1 • Gennaio-Aprile

www.oftalmologiadomani.it

Direttore Editoriale: Antonio Rapisarda

Direttore Responsabile: Amedeo Lucente

Scientific Board: Romeo Altafini, Aldo Caporossi, Odile Correnti, Michele Figus, Emilia Gallo, Giuseppe Giannaccare, Daniela Lombardo, Tommaso Salgarello

Info e contatti: oftalmologiadomani@jaka.it

Progetto grafico e impaginazione:



Jaka Congressi

Via della Balduina, 88 - 00136 Roma

www.jaka.it

Art Director

Simona Pelosi

s.pelosi@jaka.it

Web Master

Viola Muzzu

v.muzzu@jaka.it



Accademia Mediterranea di Chirurgia...
la migliore formazione...
per i migliori risultati

Learning by doing:
per imparare bisogna fare

iscriviti ai corsi
dell'**Accademia Mediterranea
di Chirurgia**

per info:

segreteria@arena.surgery

351 580 4964





a cura di **Antonio Rapisarda**
Oculista Libero Professionista

La violenza contro i medici: una piaga sociale che necessita soluzioni

La violenza contro i medici e il personale sanitario è un fenomeno sempre più diffuso e preoccupante. Secondo dati recenti, circa il 70% dei medici italiani ha subito almeno un episodio di violenza fisica o verbale da parte di pazienti o loro familiari. Ma di chi è la colpa?

Le cause della violenza

Le cause della violenza contro i medici sono molteplici e complesse. Alcune delle principali ragioni includono:

- La frustrazione e la rabbia dei pazienti: i pazienti possono sentirsi frustrati e arrabbiati a causa della lunghezza delle liste di attesa, della scarsità di risorse sanitarie o della percezione di una cattiva assistenza.
- La mancanza di informazione e di conoscenze sulla salute: i pazienti possono non avere una corretta comprensione delle loro condizioni di salute o delle opzioni di trattamento disponibili.
- La pressione e lo stress del personale sanitario: i medici e il personale sanitario possono essere sottoposti a pressioni e stress elevati a causa della scarsità di risorse, della lunghezza delle liste di attesa e della responsabilità di prendere decisioni difficili.
- La cultura della violenza: in alcuni casi, la violenza contro i medici può essere il risultato di una cultura della violenza che permea la società.

La responsabilità della violenza contro i medici non può essere attribuita a un'unica parte. Piuttosto, è il risultato di una combinazione di fattori che includono:

- La società ha la responsabilità di promuovere una cultura di rispetto e di non violenza.
- Il sistema sanitario ha la responsabilità di fornire risorse adeguate e di supportare il personale sanitario.
- I pazienti e le loro famiglie hanno la responsabilità di rispettare il personale sanitario e di non utilizzare la violenza.

Per affrontare la violenza contro i medici, sono necessarie soluzioni che tengano conto delle complesse cause del problema. Alcune delle possibili soluzioni includono:

- È necessario fornire formazione ed educazione ai medici e al personale sanitario sulla gestione della violenza e sulla comunicazione efficace.
- Aumentare le risorse disponibili per il sistema sanitario e per il personale sanitario.
- Promuovere una cultura del rispetto e degli atteggiamenti di non prepotenza all'interno della società.
- Garantire la tutela legale dei medici e del personale sanitario, scoraggiando e condannando ogni forma di maltrattamento nei loro confronti.

In conclusione la violenza contro i medici è un problema complesso che richiede soluzioni che tengano conto delle molteplici cause del problema. È necessario un approccio globale che coinvolga la società, il sistema sanitario, i pazienti e le loro famiglie, promuovendo il rispetto tra le persone con la condanna, sempre e comunque, di qualsiasi forma di sopraffazione.

Antonio Repisarda

Cosa leggerete in questa edizione

Il percorso editoriale di una Rivista di divulgazione scientifica non è sempre scontato come sembrerebbe.

Oftalmologiadomani.it da anni ha una veste online e questo presenta senza dubbio notevoli vantaggi.

La distribuzione è assolutamente capillare, omogenea nel territorio, temporalmente immediata a tutte le latitudini, i contenuti sono facilmente consultabili in qualsiasi momento e in ogni luogo, non c'è bisogno di portare con sé nulla di cartaceo facilmente dimenticabile ma, soprattutto, il più grande vantaggio di una edizione online è essere scevra da orpelli pubblicitari, dalle ingerenze degli sponsor che, in un modo o nell'altro, possono influenzare la linea editoriale. La scelta di andare online fu adottata con largo anticipo da Costantino Bianchi, che tutti noi con affetto ricordiamo, fondatore con Antonello Rapisarda di questa Rivista, Maestro indiscusso e riconosciuto nel campo della divulgazione scientifica oftalmologica in Italia.

I suoi insegnamenti, sempre vivi nei miei personali ricordi, sono tutelati come una scrittura sacra da Antonello che quei principi ha condiviso e, con forza, continua con decisione a portare avanti. La linea editoriale di questa Rivista non si discosta dagli originali principi, sempre ispirati alla tutela della libertà scientifica, alla ricerca dell'eccellenza dei contenuti da pubblicare, al coinvolgimento di personalità leader nella nostra disciplina, nel proporre e discutere le novità più salienti ed interessanti.

Fin dall'inizio, ormai sono 25 anni, le idee

ispiratrici che hanno spinto i fondatori ad iniziare questa avventura editoriale sono state con rigore seguite, restano tuttora il fondamento del nostro agire, del nostro progetto editoriale, rimangono, con rinnovato ed indomito spirito, il patrimonio che la Redazione custodisce con orgoglio. Questi sono pertanto i cardini da rispettare, le linee da seguire, la strada da percorrere all'unisono da Antonello.

- **Vincenzo Orfeo** ci invia un breve report della sua attività umanitaria nel terzo mondo. L'esperienza formativa che queste esperienze ti permettono sono di straordinaria crescita per un medico specialista e, in particolar modo, per un oftalmologo. Vincenzo è un esempio per tutti noi, un pioniere in questo campo. Aiutare le persone malate ed in difficoltà non è solo una missione, è una predisposizione dell'animo, una forma mentis, ma un'impostazione di vita, un'esigenza intima e irrimediabile che ti spinge verso il bene e il bello dell'esistenza. Nei Paesi del Terzo Mondo ci si può andare anche da soli. L'amico Orfeo suggerisce, per esperienza, che per essere davvero utili è preferibile affidarsi ad un'organizzazione internazionale. Per questo motivo nel 2004 ha fondato una Onlus, organizzazione non lucrativa di utilità sociale, con il sostegno di colleghi ed amici volenterosi, denominandola A.I.R.O., Associazione Italiana Rinnovo in Oculistica. Il racconto accorato e vibrante delle missioni ci apre l'orizzonte a tante considerazioni, a ripensare ai valori della vita, alle priorità che dovremmo tutti rispettare e ristabilire nel

frastuono quotidiano della nostra frenetica attività professionale, piena di falsi valori che, al primo turbinio, crollano e mostrano tutta la loro fatuità ed inutilità. Grazie Vincenzo per queste belle pagine di altruismo e di solidarietà umana che hai offerto a tutti noi.

Le interviste

Le interviste nazionali ed internazionali sono tutte di rilevante elevatura per le personalità intervenute. La Rivista accoglie e pubblica con grande orgoglio le loro esclusive interviste. Hanno dato la loro disponibilità ad intervenire in questo numero:

- **Giovanni Caprara**, Presidente UGIS, Unione Giornalisti Italiani Scientifici;
- **Marco Mura**, Professore Ordinario e Preside nel Dipartimento di Oftalmologia Arcispedale Sant'Anna, Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara;
- **Marcelo Knobel**, Direttore Esecutivo della UNESCO-TWAS The World Academy of Sciences;
- **Lyndon da Cruz**, MBBS, MA (Oxon), FRCOphth. (Lond.), PhD, FRANZCO (Aust.), Consultant Ophthalmic Surgeon and Head of Department, Vitreo-retinal Surgery - Moorfields Eye Hospital NHS foundation Trust, Professor of Stem Cell and Retinal Transplantation Surgery University College, London.

Gli articoli

- **Alessio Montericcio**, Claudio Panico e Pietro Paolo Saba propongono, con la maestria di veri leader sull'argomento, un articolo sull'impianto secondario di IOL con tecnica di Yamane. La

dislocazione della lente non è tanto infrequente come comunemente si pensa.

La letteratura indica una percentuale tra 0.2% e 1.8%. Tante sono le condizioni pre-operatorie che possono predisporre ad avere IOL sublussate e opacizzate, tra tutte la rottura della capsula posteriore, maggiore complicità della chirurgia della cataratta.

L'assenza completa o parziale del sacco capsulare e l'impraticabilità dell'utilizzo anatomico del solco come luogo di impianto impone la scelta di fissare con o senza sutura la IOL. La scelta della fissazione iridea e sclerale senza sutura sono le tecniche più utilizzate. L'impianto a fissazione sclerale senza sutura può essere effettuato, a sua volta, con la IOL Carlevale creata con lo scopo di essere fissata alla sclera, oppure con una IOL 3 pezzi ancorata alla sclera, mediante la tecnica inventata nel 2014 dal Dr. Shin Yamane. Alessio Montericcio, figlio d'arte, con gli altri autori illustra quest'ultima tecnica di impianto secondario ritenendola valida e sicura.

Ci informa che il buon risultato anatomico e funzionale di questa tecnica necessita di standardizzazione oltre che di una buona conoscenza dei materiali e degli strumenti utilizzati.

Naturalmente, quando un giovane professionista anche se preparato e motivato si deve confrontare con un genitore di eccellenti doti chirurgiche proprio sullo stesso campo, o mostra chiaramente qualità di pari eccellenza, o presto rimane in secondo piano.

Mi dispiace per l'amico Alberto ma la competizione, tutta in famiglia, gli darà modo di confrontarsi e, a volte, di cedere il passo, naturalmente ripagato largamente da paterno orgoglio e da una ineguagliabile soddisfazione. Grazie per il contributo.

- **Carlo Cagini**, Francesco Della Lena, Tommaso Bonifazi, De Rosa Maria Grazia e Niccolò Boni ci propongono un articolo sull'analisi della fluttuazione diurna di IOP in pazienti con glaucoma dopo microshunt Preserflo. Le fluttuazioni della IOP sono sempre un argomento ostico, poco affrontato e per nulla affatto lineare.

L'utilizzo del microshunt Preserflo, come altri device, in pazienti con glaucoma primario ad angolo aperto dovrebbe ottenere come target anche di limitare gli spike ipertensivi, tanto dannosi per gli assoni retinici superstiti nei pazienti glaucomatosi di lunga data. Non solo la IOP ma anche le fluttuazioni pressorie nel post-operatorio dovrebbero risultare smussate rispetto a quelle registrate prima della chirurgia. L'amico Carlo Cagini, che con solerte e mirabile maestria dirige la Clinica Oculistica dell'Università di Perugia evidenzia, con i suoi esperti collaboratori nei pazienti presenti nello studio, una riduzione della IOP differenziale dei valori di massima e minima, sia in termini assoluti che in percentuale dopo 30 giorni e 90 giorni. Dopo una dotta descrizione dei passaggi chirurgici utilizzati, Carlo conclude che l'impianto del Preserflo risulta una scelta valida, riducendo efficacemente sia la IOP media che le sue fluttuazioni diurne rispetto alle condizioni pressorie preoperatorie. Grazie agli autori ed in special modo a Carlo per aver portato alla ribalta con forza l'importanza della variazione del tono oculare durante la giornata anche dopo chirurgia. Non dimentico le notti trascorse in Clinica Oculistica al Policlinico di Roma per effettuare, in pazienti selezionati, collaboranti e particolarmente a rischio, misurazioni del tono oculare anche nelle ore notturne: non credo fossero inutili, anche se ormai desuete, misconosciute alle giovani generazioni.

- **Vincenzo Parisi**, Lucilla Barbano, Carmen Dell'Aquila e la giovane Lucia Ziccardi hanno aderito alla richiesta per inviarci un contributo didattico sull'elettrofisiologia da proporre ai nostri lettori.

L'elettrofisiologia retinica, da molti considerata una branca di nicchia, permette lo studio funzionale oggettivo della retina in tutte le sue componenti cellulari.

L'evoluzione delle tecniche elettrofunzionali ha consentito di migliorare l'attendibilità e la riproducibilità del segnale elettroretinografico, con l'introduzione di macchinari agevoli e commercialmente disponibili.

Vincenzo Parisi è senza dubbio tra i maggiori leader europei su questo campo. La brillante sua carriera è stata principalmente dedicata a questa branca; oggi ricopre il prestigioso ruolo di Direttore del Centro Clinico e di Ricerca di Neuroftalmologia, Malattie Genetiche e Rare, nonché Responsabile Linea di Ricerca Neurofisiologia della Visione e Neuroftalmologia IRCCS-Fondazione Bietti di Roma. La stimolazione retinica attraverso l'elettroretinogramma (ERG) da flash full-field scotopico e fotopico registra le risposte provenienti dall'intera retina. Trova applicazione nella diagnostica sulle distrofie retiniche ereditarie.

Le singole cellule possono essere indagate in modo praticamente selettivo: i Potenziali Oscillatori registrano l'attività bioelettrica delle cellule amacrine, principalmente coinvolte nelle vasculopatie retiniche; la risposta delle cellule ganglionari è registrata dall'ERG da pattern; l'ERG multifocale è utile per capire selettivamente l'attività dei fotorecettori e delle cellule bipolari; il PhNR multifocale Photopic Negative Response dell'ERG da flash è indicato per indagare l'attività

bioelettrica della retina interna.

L'analisi stratificata della neuro-retina, esterna, intermedia e interna è quindi con l'elettrofisiologia oggi possibile, e si dimostra oltremodo utile, spesso indispensabile.

Se ancora fosse necessario, l'amico Vincenzo Parisi con il quale ho avuto lunghi trascorsi universitari comuni, sdogana definitivamente questa branca dell'Oftalmologia, offrendoci le più esaurienti spiegazioni perché l'elettrofisiologia sia considerata definitivamente un'indagine indispensabile nelle diagnosi elettive e differenziali per molte malattie neuro-retiniche.

Grazie Vincenzo per questo prezioso contributo; un plauso a tutti i tuoi colleghi che hanno collaborato alla stesura dell'articolo anche a nome del Direttore Antonello Rapisarda, entusiasta di questo articolo.

- **Luigi Varano** e Viola Tagliavini dell'UOC di Oculistica - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma fanno il punto sul corretto utilizzo degli OCT nel glaucoma. La tomografia ottica a radiazione coerente svolge dagli anni Novanta un ruolo ormai importante nella diagnostica strutturale e il glaucoma non è alieno da beneficiarne. Consente di studiare in maniera precisa e riproducibile tutte e tre le sedi potenziali del danno glaucomatoso: la testa del nervo ottico, le fibre nervose parapapillari e le cellule ganglionari retiniche. La misura degli spessori assonali e il loro confronto con un database normativo, aiuta ad individuare potenzialmente la malattia glaucomatosa sin dalle sue fasi iniziali, e permette di seguire il paziente in tutto il suo percorso clinico. Luigi Varano, muovendo dalla Clinica Oculistica di Catanzaro, è in forza da anni alla Clinica Oculistica dell'Università di Parma. Per lungo tempo ha condiviso con il compianto

Stefano Gandolfi, che con decisione lo ha voluto a suo fianco, alla propulsione scientifica dell'attività clinica e chirurgica parmense. La sua passione per l'imaging anche in questo articolo si evince palesemente. Con Viola Tagliavini Luigi ci riferisce che la specificità dell'esame SDOCT nell'individuare occhi sani è del 91%, con una sensibilità dell'87%, per quanto quest'ultima vari a seconda della severità della malattia. Si stima che lo spessore pRNFL medio abbia una sensibilità dell'85% negli stadi iniziali, mentre in fase avanzata aumenta al 93%. Fare il punto sull'utilizzo degli OCT nella malattia glaucomatosa è più che opportuno. Nato per la retina la tomografia trova ormai utili applicazioni nel campo del glaucoma sempre molto problematico nella diagnosi e, ancor di più nel follow-up. Grazie a Luigi Varano e a Viola Tagliavini, punto di riferimento sicuro non sono per il territorio emiliano, per la diagnosi e la cura medico-chirurgica di questa silenziosa e temibile patologia multifattoriale.

- **Alessandro Franchini**, suo figlio Iacopo con Damiano Pugi ci parlano della correzione dell'astigmatismo irregolare tramite IOL toriche. Vizio di rifrazione invalidante per la qualità della visione e della vita di molti pazienti, l'astigmatismo è presente con valori di 1.5 D tra il 18% e il 23% dei pazienti affetti da cataratta, con una percentuale tra 8% e il 10 % per un valore di 2.25 D e nel 2% per un valore di 3 D e oltre. Le aspettative dei pazienti con cataratta sono enormemente aumentate. Sempre più frequentemente i nostri pazienti ci chiedono di vedere dopo l'intervento senza lenti correttive. Alessandro, chirurgo di lunga data e con un'ampia e variegata casistica alle spalle, è stato un pioniere nell'impianto di lenti intraoculari toriche.

Sistema efficace, sicuro e prevedibile per la correzione dell'astigmatismo regolare, l'impianto di IOL toriche, disponibili anche per astigmatismi elevati, necessita, come sempre, di una efficace curva di apprendimento per ottenere risultati prevedibili e gratificanti per il paziente.

L'articolo spiega con dettaglio i limiti dell'utilizzo delle IOL toriche, mettendo in evidenza le differenze tra gli astigmatismi regolari e quelli irregolari, più problematici da gestire. Dopo una particolareggiata trattazione sulle cause dell'irregolarità della curvatura corneale, dove la potenza rifrattiva e quindi la curvatura corneale sono differenti in parti diverse dello stesso meridiano tale da renderli non omogenei e non perpendicolari, gli autori si soffermano sulle difficoltà allorché le irregolarità sono presenti nella zona ottica della cornea.

L'amico Alessandro Franchini, fiorentino doc non solo per l'inconfondibile cadenza fonetica, ha un carattere decisamente empatico, spontaneamente amicale, un eloquio diretto e oltremodo "sanguigno". Con i suoi collaboratori conclude che non esistono regole assolute sull'utilizzo delle IOL toriche in questi pazienti.

Se da una parte i risultati ottenuti ci inducono a considerarla una valida opzione Alessandro, con grande esperienza, ci avverte che impiantare una IOL torica è nel contempo un'arte e una scienza inesatta.

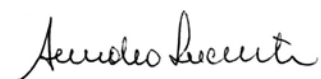
Conclude che in questo "campo minato" della chirurgia rifrattiva è sempre necessario un buon mix di abilità chirurgica ed esperienza, non senza una buona dose di necessaria creatività. Tutte qualità che ad Alessandro non mancano e, di primo acchito, ho più di qualche certezza che tali doti siano presenti, con caratteristiche tipiche della freschezza giovanile, anche nel

figlio Jacopo che ho incontrato e, con piacevoli percezioni, conosciuto.

Grazie anche a nome della Redazione per questo interessante e singolare focus.

- **Per quanto mi riguarda** il lavoro proposto ha lo scopo di evidenziare un caso di foro retinico maculare abortivo con la relativa storia clinica. La rarità della patologia e le particolarità degli esami tomografici correlati hanno destato una certa curiosità ed ipotesi fisiopatologiche, utili specialmente ai giovani colleghi. La storia clinica per la modalità d'insorgenza, i particolari disagi avvertiti dal paziente e il decorso della patologia, almeno per il periodo descritto, hanno tutti un certo carattere di originalità e rarità. Anche l'imaging offerta dagli esami strumentali evidenzia aspetti di non comune reperto nella pratica clinica.

L'esperienza sul campo insegna che non solo ogni intervento chirurgico deve essere considerato un unicum ed affrontato con avvedutezza e competenza, ma anche ogni paziente che si sottopone ad una comune visita oculistica deve essere considerato con attenzione; nessuno è uguale all'altro. La routine spesso può portare a sottovalutare e non affrontare compiutamente il problema per il quale il nostro paziente si è recato a visita, il motivo per il quale cerca aiuto e soddisfacenti risposte.





Vincenzo Orfeo

Presidente A.I.R.O. Onlus ETS



Perché non vieni con noi in missione?

Partecipare ad una missione umanitaria è una esperienza formativa molto impattante nella crescita di un medico specialista. Apre la mente e fa comprendere appieno quale è il vero compito del Medico: aiutare le persone malate ed in difficoltà.

Nei Paesi del Terzo Mondo ci si può andare anche da soli ma per essere davvero utili, è preferibile avere una organizzazione alle spalle.

Per questo motivo 21 anni fa, nel 2004, ho fondato una Onlus, organizzazione non lucrativa di utilità sociale, con il sostegno di colleghi ed amici volenterosi, denominandola A.I.R.O.: Associazione Italiana Rinnovamento in Oculistica.

Questa Onlus, ora divenuta ETS, Ente del Terzo Settore, è nata con lo scopo di migliorare l'assistenza ai pazienti affetti da patologie oculari in Italia ma soprattutto all'Estero, nei paesi svantaggiati del Terzo Mondo.

Da quasi venti anni facciamo una o più missioni all'anno in Africa nelle 3 sedi che abbiamo contribuito ad attrezzare con nostri strumenti sia in ambulatorio che in sala operatoria, a Sogakofe in Ghana ed in 2 sedi in Madagascar: Ambanja ed Antsiranana.

Una missione umanitaria è un'esperienza formativa da un punto di vista professionale ma soprattutto umano perché ti insegna a capire

che cosa è la vita.

E lo insegna a noi, professionisti super specializzati in un mondo molto tecnicistico, che corriamo il rischio di diventare poveri nell'animo perdendo di vista i valori che fanno della Medicina una missione e del rapporto umano un dono che cura più delle medicine. Nonostante le difficoltà della nostra società italiana, noi siamo i ricchi, quelli baciati dalla fortuna, solo per essere nati qui in Occidente.

E non lo capiamo o, almeno, non ce lo ricordiamo mai!

Come spesso facciamo, anche quest'anno siamo partiti il 1 gennaio per una missione di un paio di settimane. Destinazione Sogakofe, Ghana.

Temperatura 36 gradi, percepita 41!

Non iniziamo bene...arriviamo ad Accra la sera e non è arrivata neanche una valigia su 9 che ne avevamo spedite...assurdo! Ci sono tanti materiali raccolti per la missione, molti donati, alcuni acquistati dalla nostra AIRO Onlus ETS con i contributi del 5 per mille di chi amichevolmente, ci supporta. In aeroporto, uno sconforto: ci sono almeno 100 valigie dei voli del giorno prima...probabilmente è una reazione a catena. Speriamo di riaverle domani (le riavremo invece dopo 4 giorni!).

Fa un caldo esagerato e noi siamo vestiti come

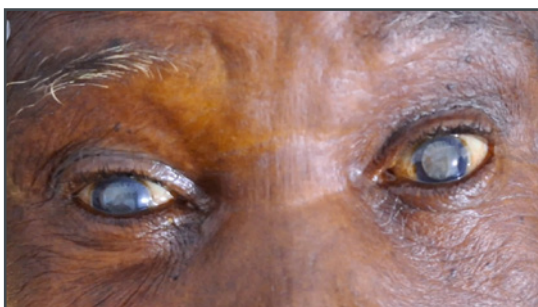


Figura 1 - Cataratta bianca bilaterale.

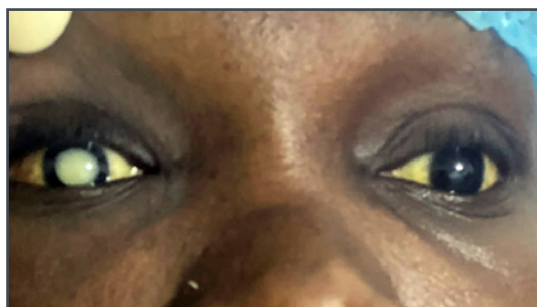


Figura 2 - Cataratta bianca bilaterale in giovane.

in Italia il 1 gennaio....

Ci vengono a prendere con un vecchio pulmino donato molti anni fa, da un benefattore, all'ospedale comboniano di Sogakofe.

Il bagaglio che non arriva è un'evenienza che capita ovunque...ma qui questi problemi sono più frequenti.

Tutto qui è più complicato...

anche le cose semplici non è

detto che si possano fare. Ci sono sempre degli intoppi. Quello che traspare è una sorta di rassegnazione che le cose debbano andare così. Lo si ritrova in tutto.

Anche col nostro piccolo contributo di missionari che aiutano il centro a migliorarsi venendo ogni anno da 20 anni, il Centro Comboniano si è dotato di un medico ghanese, un oculista assunto qui in maniera stabile che ricopre anche la funzione di direttore sanitario dell'ospedale. Però, purtroppo, quando non ci sono missioni, l'ambulatorio di oculistica del Comboni è disabitato e ciò contrasta grandemente con ciò che invece ritroviamo noi...lunghe file davanti all'ambulatorio. A noi arrivano circa un centinaio di pazienti da visitare ogni giorno con casi spesso drammatici di fronte ai quali a volte ci sentiamo impotenti. Tante, tantissime cataratte bilaterali di vecchia data con pazienti ciechi o quasi ciechi.

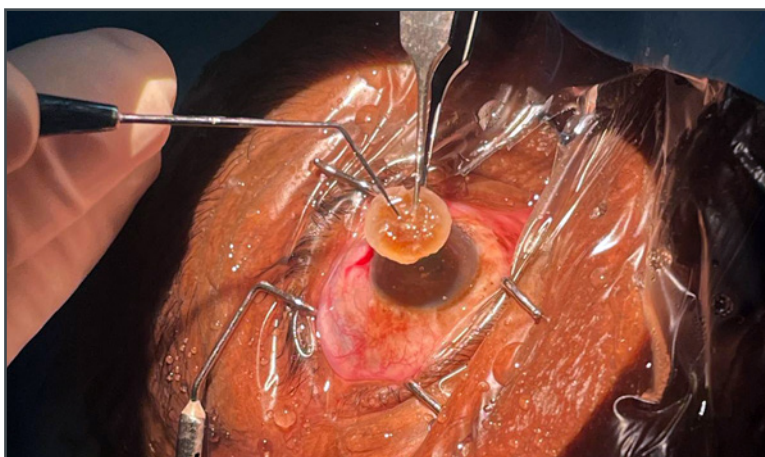


Figura 3 - Cristallino duro non emulsificabile.



Figura 4 - Cristallino lussato in camera anteriore.

Tanti anziani ma anche giovani, con cataratte bianche e dure perché trascurate per anni finché la vista non è del tutto scomparsa. Solo allora le persone si decidono a fare una visita oculistica. È anche vero che la pseudo-organizzazione sanitaria che esiste nel Paese prevede costi che le persone poco abbienti dei villaggi rurali, non potranno mai permettersi. C'è una sorta di mutua per i lavoratori statali...che sono pochi. Gli altri dovrebbero fare un'assicurazione personale...ma ben pochi la fanno. Quando venimmo



Figura 5 - Foto di gruppo con gli infermieri.

per la prima volta 20 anni orsono, in Ghana gli oculisti si contavano sulle dita di una mano. Oggi ce ne sono parecchi di più ma resta il concetto del privato non accessibile e quindi comunque la popolazione non riesce facilmente a curarsi. E spesso il primo approccio è ancora dallo stregone, il curatore del villaggio.

Il nostro gruppo, quest'anno, era costituito da 7 persone tra oculisti ed ortottisti per poterci distribuire in due gruppi, tra l'ambulatorio e la sala operatoria.

In ambulatorio 80 – 100 visite al giorno con casi molto particolari, quadri clinici drammatici, davvero impressionante.

In sala operatoria riuscivamo a fare 10 – 11 interventi al giorno dal mattino alla sera ininterrottamente, alcune Faco e molte ECCE perché la durezza dei cristallini con cataratte molto vecchie consigliava senz'altro questo tipo di approccio



Figura 6 - Descemetocel prossimo alla perforazione in infezione da Herpes Zoster.

chirurgico. In Africa usano fare la SICS cioè una estrazione extracapsulare con incisione sclerale posteriore, spesso senza punti. L'astigmatismo residuo, per loro, non è un problema. Noi abbiamo preferito fare la nostra classica ECCE con incisione sclerale prossima alla cornea e 3 o 5 punti di sutura in nylon. Da usare il colorante blu in tutti i casi perché, non essendo visibile il riflesso rosso (che ci accorgiamo solo ora quanto sia utile nella nostra chirurgia), il fondo



Figura 7 - I nostri specializzandi.

nero non ci aiuta a distinguere i particolari ed è tutto molto più complesso. In alcuni casi la cataratta sembrava più avvicinabile ed abbiamo usato il Facoemulsificatore che portammo anni fa. Purtroppo è un Faco di vecchia generazione con punte adattate di 45 gradi, di quelle che usavamo anni fa, quando la facoemulsificazione era più impostata a frantumare il nucleo che ad aspirarlo....

In Africa, tutte le strumentazioni sono sempre a rischio sia per le temperature e le condizioni ambientali (energia elettrica che va spesso via improvvisamente) sia per l'incuria dello scarso personale che c'è. Comunque ci armiamo di buona volontà ed una dose di inventiva. Ci si arrangia e si cerca di dare il massimo per risolvere i problemi, quasi sempre non semplici, dei pazienti che si presentano chiedendo il nostro aiuto.



Figura 8 - In sala operatoria.

I risultati sono spesso buoni ma non paragonabili neanche lontanamente ai nostri standard però, in relazione all'handicap di partenza, i pazienti risultano contenti. Persone entrate come cieche, accompagnate per mano in qualsiasi loro spostamento, che rivediamo il giorno dopo muoversi

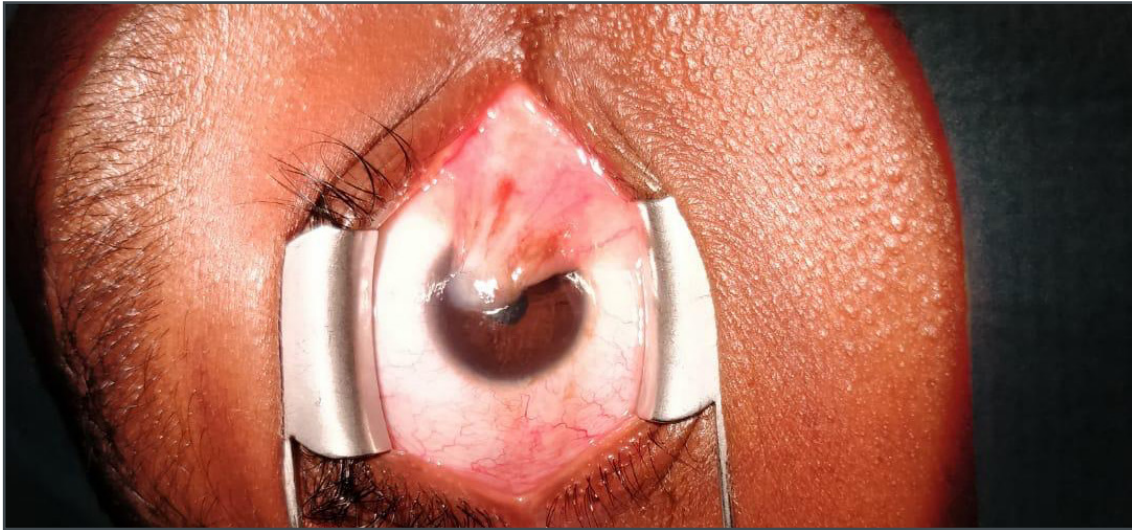


Figura 9 - Megapterigio

in autonomia, ci porta una grande commozione e soddisfazione. La loro gratitudine è grande anche se, data la loro umiltà, hanno manifestazioni molto timide e contenute. Ma a noi basta vederli muovere e sapere che siamo riusciti a donare loro un po' di felicità.

Dopo tanti anni di missioni devo dire che credo che una esperienza simile dovrebbe essere inclusa nei programmi delle Scuole di Specializzazione perché fornisce una visione reale dell'attività del Medico con la M maiuscola. Si ritorna un po' ai concetti espressi e condivisi nel giuramento di Ippocrate. La missione del medico di aiutare i pazienti in difficoltà.

Quella del medico non è una professione come le altre ma è qualcosa di ben più elevato ed è

un'attività di dedizione alla cura dei pazienti. Cosa c'è di più alto e gratificante che prendersi cura del nostro prossimo ed avere la loro riconoscenza?

Nella nostra società spesso ce ne dimentichiamo e prendono piede atteggiamenti di prevalenza e sopraffazione per un effimero desiderio di potere. Troppo spesso si antepone il proprio interesse a quello dei pazienti. Ed il rischio è che i nostri giovani vedano la nostra professione col miraggio del riscontro economico dimenticando i veri valori del medico.

Una missione ti fa tornare sempre più cosciente del bene e della fortuna che hai e della quale non ci accorgiamo più perché la viviamo come la normalità e perciò non la apprezziamo più.



Con affiliazione sempre più convinta e partecipazione sempre più solidale un crescente numero di colleghi leggono e, con assiduità, seguono Oftalmologia Domani.

Il target della Rivista è sempre stato la divulgazione, offrire nuovi aggiornamenti, suscitare utili confronti, evidenziare argomenti controversi con il contributo di professionisti che più di altri hanno approfondito le tematiche in discussione.

Credo che negli anni questi obbiettivi siano stati raggiunti, e che il prestigio della Rivista sia ormai riconosciuto.

La direzione editoriale inizialmente pensata e indicata da Costantino Bianchi, indiscusso protagonista della divulgazione scientifica oftalmologica in Italia, viene ancora una volta percorsa, confermata e, con convinzione, condivisa.

Con uno sguardo verso il panorama oftalmologico internazionale la Rivista si è aperta a nuovi orizzonti scientifici attraverso il proficuo colloquio con molti apprezzati colleghi, universalmente riconosciuti come leader.

Lo squarcio da poco aperto nel mondo delle altre specialità mediche, che presentano campi di interesse comune, contribuisce a rendere la Rivista ancora più accattivante, ancora più completa.

Questi ampi orizzonti sono percorribili ed esplorabili grazie alla lungimiranza culturale della direzione della Rivista che ha appoggiato e, con condivisione, avallato questi fecondi percorsi interdisciplinari.

Altrettanto lusinghieri e di largo interesse sono i contatti che la Rivista sta intessendo con il mondo istituzionale, verso il quale è sempre tanto difficile rapportarsi.

I punti di forza della Rivista sono stati e restano tuttavia gli articoli ed il focus su "argomenti caldi". Tanti colleghi inviano il loro contributo che con soddisfazione pubblichiamo, sicuri di rendere un servizio efficace all'interscambio di idee ed opinioni utili ai nostri lettori.

Il giornalismo scientifico è attività tanto ardua quanto gratificante. Oltre a diffondere e promuovere approfondimenti su specifiche tematiche, il suo più elevato intento è la discussione di condotte medico-chirurgiche che risultino infine efficacemente condivise a favore della salute dei nostri pazienti.

La Redazione di Oftalmologia Domani attende i vostri contributi ed è sempre aperta alle vostre richieste con sincera e favorevole accoglienza.

Buona lettura



Giovanni Caprara

Presidente UGIS, Unione Giornalisti Italiani Scientifici

► **D:** Se dovessimo definire cosa è il giornalismo scientifico forse la risposta più esauriente potrebbe essere: trasformare un argomento scientifico in una notizia. Il campo di interesse spazia da tematiche ambientali a quelle sulla salute, da argomenti ingegneristici alla spiegazione dei fenomeni fisici, dalla farmacologia all'alimentazione, all'archeologia, all'astronomia solo per citarne alcuni. Qual è il ruolo e quali le prerogative dell'UGIS, Unione Giornalisti Italiani Scientifici, associazione attiva dal 1966 di cui è Presidente, nel campo della divulgazione scientifica?

R: Un giornalista scientifico deve essere sempre aggiornato in un mondo come quello scientifico e tecnologico in continua e rapidissima evoluzione. Quindi il primo obiettivo dell'Unione è quello di creare occasione di incontro e discussione con scienziati e tecnologi per ascoltare e approfondire risultati e tendenze della ricerca. Inoltre si creano interazioni anche con coloro che governano la ricerca a partire dai politici o dagli imprenditori. E ciò è essenziale per capire e decifrare il rapporto tra lo scienziato e la società e soprattutto come la società vede il ruolo della ricerca in funzione dell'evoluzione di un paese, sia dal punto di vista culturale ma anche economico.

► **D:** Per diventare giornalista scientifico ed ottenere l'iscrizione all'UGIS si possono percorrere essenzialmente due strade: quella del

ricercatore con passione per la scrittura che pubblica con assiduità su giornali di grande diffusione e diventa giornalista pubblicista; oppure quella del giornalista di mestiere che si specializza nel campo scientifico e, adeguatamente, con continuità, pubblica i suoi articoli. C'è differenza sostanziale tra queste due strade che, pur con lo stesso scopo, hanno differenti percorsi di formazione? Qual è la strada più frequentemente percorsa? Cosa fa scattare la scelta verso il giornalismo scientifico?

R: Pur tra formazioni personali diverse lo scopo che si deve raggiungere è lo stesso, cioè quello di raccontare con competenza e semplicità i passi compiuti da scienza e tecnologia. L'interesse e la motivazione a impegnarsi e condividere questa sfida è del tutto personale. Oggi un sollecito potrebbe arrivare dal fascino delle grandi scoperte che negli ultimi anni si conquistano nei laboratori.

► **D:** L'utilizzo di una terminologia comprensibile spesso può portare a banalizzare la comunicazione. L'uso appropriato di termini corretti mal si concilia col trasmettere su larga scala informazioni facilmente fruibili. Come si può vincere questa ardua sfida: divulgare notizie di scienza, utilizzare un linguaggio accessibile e rispettare terminologie corrette?

R: Il vocabolario è così ampio da consentire una spiegazione dei risultati scientifici anche più ardui facendo ricorso a termini adeguati. Se non si

riesce a spiegare con parole semplici i significati e i concetti delle scoperte vuol dire che non si sono comprese a sufficienza. Bisogna allora approfondire e questo è l'impegno che deve mobilitare la mente di un giornalista scientifico.

► D: *Diventare giornalista scientifico può sembrare, o forse lo è davvero, un traguardo non facile, sicuramente non privo di ostacoli. Servono studio, preparazione, aggiornamenti continui e, non per ultimo, grande attenzione al reperimento delle informazioni: la cosiddetta verifica delle fonti. Bisogna essere nello stesso tempo colti nella materia ed efficaci e suadenti nella scrittura! Cosa consiglia ai giovani giornalisti e professionisti che vogliono intraprendere questa nostra strada?*

R: Prima di tutto compiere una scelta per passione e non per altri scopi. Scienza e tecnologia sono spesso ardue da comprendere e il mondo dei ricercatori altrettanto complesso. Inoltre bisogna essere aperti a cogliere la storia degli eventi: ogni risultato ha alle spalle altri passi e altri uomini e donne impegnati nella stessa direzione. Bisogna essere curiosi e disponibili a scandagliare tutte le dimensioni che hanno portato alla notizia finale. Partendo dalla dimensione umana: i protagonisti delle scoperte hanno, prima di tutto, una storia personale dalla quale partire per arrivare al risultato. Infine bisogna essere appassionati alla sua verifica. E ciò è particolarmente vero e necessario oggi dal momento che spesso dobbiamo confrontarci con false notizie ben scritte che possono facilmente trarci in inganno. Quindi l'unico antidoto per scongiurare questo rischio è appunto la verifica. E questo, ovviamente, è valido per tutto il mondo giornalistico.

► D: *Hegel annotava tra i suoi scritti che "la lettura del quotidiano è la preghiera mattutina dell'uomo moderno". I giornali e il giornalismo sono da molto tempo di diritto entrati nelle abitudini di ampie fasce di popolazioni nei paesi industrializzati. Il mondo multimediale, tuttavia, forse sta determinando un allontanamento dalla carta stampata. Il contrasto tra le fonti di informazione, tradizionale e mediatica, può risultare scoraggiante, spesso disorientare. Qual futuro prevede per il giornalismo in genere e per quello scientifico in particolare?*

R: Oggi la tecnologia ci mette a disposizione diversi strumenti per comunicare, oltre la carta stampata. Spesso sono strumenti eccezionali che ci consentono di approfondire le notizie come mai era accaduto in passato. Bisogna però avere la mente disponibile davanti alle straordinarie possibilità di oggi utilizzandole al meglio. Carta o varie tecnologie sono tutte valide: bisogna adeguarsi all'evoluzione. Oggi c'è un grande bisogno di giornalismo scientifico e il giornalista scientifico è l'anello di congiunzione ideale tra il laboratorio e la società disponendo della mentalità, della competenza e della passione per raccontare il mondo nuovo nel quale viviamo. Quindi credo si aprano delle opportunità se il mondo editoriale si rende conto di questa necessità. Ora i media si devono occupare quasi quotidianamente di temi scientifici e tecnologici perché sono diventati temi politici. Dal cambiamento climatico, all'intelligenza artificiale, dai vaccini alla robotica, sono tutti argomenti che investono le regole della società arrivando anche alla dimensione etica. Quindi, nei nostri giorni, tutti i giornalisti devono essere giornalisti scientifici per rispondere in modo adeguato alle necessità odierne dell'informazione.

► **D:** *Il “Manifesto di Piacenza” per una “Carta deontologica del giornalismo scientifico” presentato ufficialmente il primo dicembre del 2018 dall’UGIS, al quale pienamente aderisce, pone una riflessione sulle modalità di come affrontare le materie scientifiche e la ricerca in generale nel fare informazione. Vuole riferire l’iter che ha portato alla scrittura di questo importante documento, pietra miliare per l’attività di noi giornalisti scientifici dell’UGIS?*

R: Nella carta deontologica dei giornalisti italiani non si faceva riferimento all’informazione scientifica e tecnologica. Era dunque un documento che ignorava la realtà dell’informazione e bisognava provvedere al suo aggiornamento. Per questo abbiamo elaborato alcune indicazioni raccolte nel “Manifesto di Piacenza” e accettate dall’Ordine Nazionale dei Giornalisti. Il consiglio dell’Ordine ha poi integrato il concetto

del giornalismo scientifico nella carta deontologica entrata in vigore il 1° gennaio 2021. Adesso, dunque, c’è un riferimento di metodo nel documento che regola anche giuridicamente la professione giornalistica tenendo conto dei nuovi aspetti dell’informazione. Da allora l’UGIS è impegnata nel condividere seminari organizzati dagli Ordini regionali per discutere assieme a ricercatori i temi dell’attualità scientifica e tecnologica aiutando i colleghi generalisti sulla frontiera di un aggiornamento indispensabile per tutti.

La ringrazio con particolare vicinanza ed affetto per aver favorevolmente accolto e concesso questa intervista alla nostra Rivista. Un ringraziamento anche da parte del Direttore Antonello Rapisarda, che con entusiasmo ha accolto questa mia iniziativa.



Prof. Marco Mura

Professore Ordinario e Preside nel Dipartimento di Oftalmologia Arcispedale Sant'Anna, Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara

► **D:** *Prima della sua nomina a Professore Ordinario e Preside nel Dipartimento di Oftalmologia dell'Università di Ferrara, ha ricoperto numerosi incarichi come Professore Associato nell'Università di Amsterdam, al King Khaled Eye Specialist Hospital in Arabia Saudita e al Wilmer Eye Institute della Johns Hopkins University di Baltimora. Vuole brevemente riferire ai nostri lettori e ai tanti giovani che si affacciano con fiducia al mondo dell'Oftalmologia queste sue importanti esperienze? Quale spinta ne ha tratto nel campo della ricerca? Quale insegnamento nell'attività clinica di tutti i giorni? L'Italia è oggi finalmente diventata una meta ambita dai giovani oftalmologi stranieri per eventuali fellowship?*

R: Ogni ambiente, pur avendo caratteristiche uniche, mi ha offerto l'opportunità di confrontarmi con le eccellenze del settore, di apprendere tecniche avanzate e di sviluppare una rete internazionale di collaborazioni che si è rivelata fondamentale per il mio sviluppo professionale. In particolare, il periodo all'Università di Amsterdam, sotto la guida del Prof. De Smet prima e successivamente nel ruolo di Direttore, mi ha posto per la prima volta davanti alla grossa sfida di dirigere un'Unità Operativa, trovandomi non più solamente a gestire pazienti, ma anche a coordinare il lavoro e le attività dei colleghi. Quell'incarico ha sicuramente avuto un ruolo cardine nel conferirmi quella visibilità

internazionale che mi ha permesso di diventare Professore Associato al Wilmer Eye Institute della Johns Hopkins University e direttore al King Khaled Eye Specialist Hospital in Arabia Saudita. Entrambi questi centri rappresentano un riferimento globale per l'Oftalmologia, in cui la gestione clinica del paziente va di pari passo con l'innovazione scientifica e con l'applicazione delle tecnologie più avanzate.

Per quanto riguarda il ruolo dell'Italia come meta per le fellowship, credo che oggi il nostro paese abbia davvero tutte le carte in regola per attrarre giovani oftalmologi da tutto il mondo. L'Italia ha una tradizione di grande prestigio nell'Oftalmologia e una comunità scientifica ricca e vivace: le opportunità di ricerca sono in continua crescita, grazie anche a nuove collaborazioni internazionali e a un forte impegno delle Università Italiane, tra cui spiccano istituzioni di altissimo livello.

► **D:** *La ricerca è il campo che più specificamente caratterizza l'attività professionale universitaria. In Italia la ricerca è principalmente finanziata dallo Stato. Negli Stati Uniti e in altri Stati è essenzialmente supportata da enti privati. Quali sono le differenze fondamentali tra questi tipi di finanziamenti? Quali i vantaggi e i limiti di ciascuno? La limitazione dei fondi statali costituisce spesso un ostacolo, ma garantisce maggiore libertà nella ricerca. A contrario,*

i fondi privati spesso molto generosi, spingono verso obiettivi prefissati che non sempre sono in sintonia con lo spirito della ricerca, che presuppone applicazioni e studi senza limiti di sorta. Questi due aspetti possono trovare un terreno di conciliazione? Esiste una via di mezzo, un possibile compromesso?

R: La distinzione tra finanziamenti pubblici e privati nella ricerca è cruciale per comprendere le dinamiche che guidano la ricerca scientifica a livello globale. Come giustamente accennato, in Italia, come in molti paesi europei, la ricerca scientifica è principalmente finanziata attraverso fondi provenienti da enti governativi come il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca o dall'Unione Europea. Questi fondi sono tipicamente assegnati tramite bandi pubblici. Se da una parte questo comporta un processo di selezione competitivo che premia le istituzioni o i progetti più meritevoli, dall'altra il processo burocratico si accompagna a procedure lunghe e complesse, con un inevitabile aumento del carico di lavoro e rallentamento dei tempi della ricerca.

I fondi privati, siano essi provenienti da aziende, fondazioni o investitori, tendono ad essere di più rapido e facile utilizzo. L'altro lato della medaglia è il rischio di favorire linee di ricerca che possano generare ritorni economici nel breve periodo, come nuove terapie o dispositivi medici, a discapito di ricerche più speculative o di lungo periodo, che potrebbero non garantire un risultato immediato.

L'ideale sarebbe trovare un terreno di conciliazione che possa unire i vantaggi di questi due modelli, come ad esempio partnership pubblico-privato in cui lo Stato finanzia la ricerca di base, mentre la successiva ricerca applicata e la commercializzazione di nuove scoperte ven-

gono sostenute dal settore privato.

► D: *Alcuni obiettivi in campo sanitario si raggiungono solo con la cooperazione e la collaborazione tra più strutture. Se pensiamo ai grandi Clinical Trials questo aspetto appare molto evidente. La sinergia tra Università e IRCCS, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, potrebbe costituire un volano di crescita per studi e ricerche, non solo di carattere epidemiologico. Tuttavia questa collaborazione stenta pienamente a manifestarsi. Qual è il suo punto di vista a tal proposito, e cosa manca alla ricerca italiana ed europea per tenere pienamente testa a quella d'oltreoceano e a quella cinese sempre più emergente?*

R: La collaborazione multicentrica tra istituzioni diverse è fondamentale per il progresso della ricerca scientifica, ma in Italia e in Europa questa sinergia stenta a decollare pienamente. Le principali difficoltà sono la burocrazia, la frammentazione delle risorse e delle strutture, nonché la mancanza di una visione comune tra il mondo accademico e quello clinico. Le università, più orientate alla ricerca di base, e gli ospedali e gli IRCCS, focalizzati sulla ricerca applicata, spesso non riescono a connettersi efficacemente, limitando il potenziale delle collaborazioni.

Per competere con le potenze globali come gli Stati Uniti e la Cina, l'Europa dovrebbe aumentare gli investimenti nella ricerca, promuovere una maggiore integrazione tra ricerca accademica e clinica, e creare un ecosistema più collaborativo che coinvolga anche il settore privato. Incentivare la ricerca traslazionale e ridurre la frammentazione tra le istituzioni potrebbe accelerare i progressi e colmare il gap con le altre realtà globali.

► **D:** *Nel suo percorso professionale ha privilegiato in special modo le patologie vitreo-retiniche conseguendo eccellenti risultati. Tuttavia non ha affatto trascurato la chirurgia del segmento anteriore, quella pediatrica e la neonatale, sempre così ostiche e, in genere, poco amate. Molti colleghi oftalmologi sono riconosciuti leader in singoli settori nei quali risultano particolarmente esperti. Un Full Professor ordinario in Oftalmologia e Direttore di una Scuola di Specializzazione ha tuttavia necessità, istituzionalmente, di acquisire multiple esperienze, padroneggiare disinvoltamente, a tutto tondo, la complessità della chirurgia oftalmologica. Il contrasto tra le ultraspecializzazioni e l'insegnamento universitario, con respiro necessariamente globale ed universale, fa emergere questa dicotomia in modo a volte eclatante. Da questo punto di vista la formazione professionale universitaria appare estremamente più in salita ma, allo stesso tempo, del tutto più completa. Qual è il suo pensiero a riguardo?*

R: Sono d'accordo che la posizione di Professore Ordinario e Direttore di una Scuola di Specializzazione richieda una visione globale della disciplina. La chirurgia oculistica è vasta e complessa, e sebbene l'ultraspecializzazione sia fondamentale per la cura di patologie altamente specifiche, per poter insegnare la clinica e la chirurgia è necessario padroneggiare tutti gli aspetti della disciplina, dal segmento anteriore alla chirurgia vitreo-retinica, dalla chirurgia del glaucoma a quella pediatrica.

Nonostante la retina chirurgica rimanga il mio campo di interesse primario, ritengo che la preparazione multidisciplinare sia fondamentale non solo per l'aspetto dell'insegnamento, ma anche per poter eseguire gli interventi di chirurgia vitreo-retinica più avanzati. Per i casi chi-

rurgici più complessi, come ad esempio quelli pediatrici o traumatici, è infatti necessario avere competenze chirurgiche a 360°.

► **D:** *Lei è tra i più giovani ordinari di Oftalmologia in Italia. Gli aspetti burocratici spesso portano via tempo prezioso alla ricerca e alla didattica. La burocrazia è annoverata come uno dei principali ostacoli al pieno sviluppo della nostra nazione; non è tuttavia assente anche nei paesi di lingua anglosassone. Come si risolve questa problematica? L'informatizzazione può essere una risposta valida? E l'intelligenza artificiale potrà essere di supporto, una svolta per snellire le pratiche burocratiche sempre così opprimenti?*

R: La burocrazia è una dei principali problemi per la ricerca e la didattica in Italia, consumando tempo prezioso che potrebbe essere dedicato a progetti di ricerca, innovazione e formazione. Questo ostacolo purtroppo non riguarda solo il nostro paese: anche nei paesi anglosassoni, pur essendo generalmente più efficienti, le strutture accademiche e sanitarie devono fare i conti con una certa dose di regolamentazioni che rallentano i processi.

Tra le risposte più promettenti vi sono l'informatizzazione e l'intelligenza artificiale. Digitalizzare i processi amministrativi può notevolmente ridurre il carico burocratico e velocizzare le operazioni. L'uso di piattaforme centralizzate e di sistemi digitali per la gestione delle risorse e dei progetti potrebbe migliorare l'efficienza e la trasparenza. L'intelligenza artificiale ha il potenziale per automatizzare molte attività ripetitive e complesse, come la gestione dei documenti, l'elaborazione delle richieste o l'analisi dei dati. Il futuro della burocrazia in ambito accademico e sanitario potrebbe quindi risiedere in un'intel-

grazione tra digitalizzazione e intelligenza artificiale, un passo decisivo verso una gestione più snella e orientata all'innovazione.

► **D:** *Ringraziandola per la sua disponibilità anche a nome del Direttore Antonello Rapisarda che tanto ha perorato questa intervista, vorrei che inviasse un messaggio alle nuove generazioni che, non senza difficoltà e incertezze, si stanno affacciando nel mondo così variegato dell'Oftalmologia.*

R: Ringrazio sinceramente per questa intervista e per l'opportunità di rivolgermi alle nuove generazioni di oftalmologi. A tutti i giovani che si affacciano a questa disciplina affascinante e in continua evoluzione, vorrei dire che l'Oftalmologia è una delle branche più stimolanti della

medicina, ricca di opportunità sia cliniche che scientifiche.

Il consiglio che sento di dare è quello di non perdere mai la curiosità e la voglia di imparare. La nostra professione richiede un continuo aggiornamento. Non abbiate paura di seguire le vostre inclinazioni, che siano la specializzazione in una sotto-branca o l'esplorazione di diverse aree della chirurgia, perché è nella varietà e nell'approfondimento che si trova la vera crescita professionale. L'Oftalmologia è un campo che offre enormi soddisfazioni, non solo dal punto di vista professionale, ma anche umano, perché abbiamo l'opportunità di restituire la vista, migliorare la qualità della vita e fare la differenza nella vita dei nostri pazienti.



Marcelo Knobel

Direttore Esecutivo della UNESCO-TWAS The World Academy of Sciences

► **D:** *La sua nomina a Direttore Esecutivo della TWAS è recente. La TWAS, the academy of sciences for the developing world, fondata nel 1983 dal Premio Nobel Abdus Salam per aiutare la ricerca scientifica nei paesi in via di sviluppo, con sede nel Centro Internazionale di Fisica Teorica a Trieste, raggruppa oltre 1000 scienziati di 70 nazionalità diverse. Come primo approccio con i nostri lettori, nel quadro dell'interscambio culturale con il mondo delle scienze e della comunicazione che la direzione di questa Rivista ha inteso intraprendere, vuole riferirci in cosa consiste il lavoro e quali sono gli obiettivi dell'Accademia che dal 1991 è sotto l'egida dall'Unesco e dal 2004 è finanziata con legge parlamentare dallo Stato italiano?*

R: Sono molto onorato di assumere il ruolo di Direttore Esecutivo della TWAS. La nostra accademia svolge un lavoro fondamentale nel promuovere la ricerca scientifica nei paesi in via di sviluppo, oggi denominati Sud globale. Sotto l'egida dell'UNESCO e con il prezioso sostegno del governo italiano e dei nostri partner, la TWAS opera per ridurre il divario scientifico tra Nord e Sud del mondo, ampliare il dialogo attraverso la diplomazia scientifica e promuovere la scienza interdisciplinare.

Il nostro lavoro si concentra su diversi aspetti, in accordo con la nostra missione: finanziamo progetti di ricerca, offriamo borse di studio, promuoviamo la collaborazione internazionale e sosteniamo giovani scienziati talentuosi.

L'obiettivo principale è costruire capacità scientifiche durature nelle regioni in via di sviluppo, permettendo ai ricercatori di affrontare le sfide locali con soluzioni innovative.

► **D:** *Nell'intervista concessa all'atto del suo insediamento alla TWAS ha affermato che "Senza la scienza non abbiamo futuro. È la scienza che può darci gli strumenti per combattere il cambiamento climatico, la perdita della biodiversità, così come nuove e vecchie malattie". Ha inoltre aggiunto, oltrepassando il confine tra il campo scientifico e il terreno del sociale e dell'etica "la scienza è il nostro più grande alleato nella ricerca di un mondo più giusto, sicuro e felice". Vuole riferirci con più argomentazioni queste sue interessanti considerazioni?*

R: Confermo con convinzione quanto ho affermato. La scienza è fondamentale per affrontare le sfide globali del nostro tempo. Non si tratta solo di progresso tecnologico, ma di trovare soluzioni concrete per migliorare la vita delle persone. Quando parliamo di cambiamento climatico, perdita di biodiversità o malattie emergenti, la ricerca scientifica è lo strumento principale per comprendere questi fenomeni e sviluppare strategie efficaci.

Ma la scienza ha anche un ruolo sociale fondamentale: può ridurre le disuguaglianze, migliorare l'accesso all'istruzione e alla salute, e promuovere uno sviluppo sostenibile. È questo che intendo quando dico che la scienza può

contribuire a un mondo più giusto. Inoltre, oggi le istituzioni scientifiche e le università devono contribuire alla lotta contro la disinformazione, che purtroppo è aumentata notevolmente con l'avvento dei social media. In altre parole, gli scienziati e le istituzioni sono fondamentali per una comunicazione consapevole e ben informata su diversi temi fondamentali.

► D: *Tra le sue molteplici attività ed interessi la comunicazione scientifica ha sicuramente costituito un campo privilegiato nei suoi studi. In passato ha fondato il Science Exploratory Museum dell'Unicamp, Universidade Estadual de Campinas a San Paolo del Brasile, di cui è stato anche Rettore, ed ha condotto approfondimenti sui rapporti tra comunicazione scientifica, scienza, istruzione superiore ed opinione pubblica. Come la divulgazione scientifica può influenzare il progresso, portare miglioramenti nella società civile? Quali sono i mezzi più efficaci perché la ricerca possa positivamente incidere sulle abitudini di vita delle popolazioni?*

R: La comunicazione scientifica è sempre stata una mia grande passione. L'esperienza al Science Exploratory Museum dell'Unicamp e le ricerche sulla percezione pubblica della scienza mi hanno insegnato quanto sia importante rendere la scienza accessibile a tutti. La divulgazione scientifica efficace può influenzare positivamente le politiche pubbliche, le decisioni individuali e il progresso sociale.

I mezzi più efficaci sono quelli che coinvolgono direttamente le comunità: musei interattivi, programmi educativi nelle scuole, collaborazioni con media locali e utilizzo dei social media. È fondamentale costruire un dialogo attivo con la società per un coinvolgimento pubblico efficace.

► D: *La TWAS è da 40 anni una forza di straordinario impulso per lo sviluppo delle capacità scientifiche del Sud del mondo. Dal 1996 sostiene la ricerca scientifica in circa 100 paesi dell'emisfero meridionale incoraggiando i rapporti tra le nazioni in via di sviluppo Sud-Sud, e la cooperazione ed i contatti Sud-Nord. Ha supportato oltre 1100 dottorati di ricerca, assegnato 2300 borse di studio post-dottorato a scienziati dei paesi emergenti, 1200 premi, 2700 grant di ricerca, ha supportato 750 corsi di diplomazia scientifica ad altrettanti partecipanti, sostenuto 1400 visite di scienziati. Il divario socioeconomico tra Nord e Sud è stato posto in evidenza come tema geopolitico principalmente nel secondo dopoguerra. Lo storico discorso del Presidente degli Stati Uniti Harry Spencer Truman nel 1947, dove annunciava che gli US avrebbero combattuto la povertà e il sottosviluppo in tutto il mondo, ha posto maggiormente i riflettori su questo imprescindibile e vitale problema. Quali sono i progetti e le iniziative della TWAS in questo campo?*

R: La TWAS continua l'importante missione di rafforzare la scienza nel Sud globale, ampliare la partecipazione femminile nella scienza e promuovere la diplomazia scientifica. I nostri progetti attuali si concentrano su diverse aree prioritarie: rafforzare le istituzioni scientifiche locali, promuovere la partecipazione delle donne nella scienza, combattere i cambiamenti climatici, supportare lo studio delle scienze di base e sostenere la ricerca su problemi specifici dei paesi in via di sviluppo come la sicurezza alimentare, l'accesso all'acqua pulita e le malattie tropicali. Stiamo anche espandendo i nostri programmi di mobilità scientifica e le collaborazioni Sud-Sud, che sono fondamentali per costruire reti di conoscenza durature.

► **D:** *Come ultima domanda, visto i suoi interessi per la nanomedicina e le nanotecnologie, vorrei che ci riferisse sulle possibilità applicative di queste tecnologie, e l'eventuale positiva ricaduta per lo sviluppo del Sud del mondo. Come oftalmologi siamo nel campo della salute forse i medici più vicini clinicamente al mondo microscopico; l'organo della vista forse più di altri potrebbe essere terreno favorevole di sperimentazione e di verifica per queste applicazioni.*

R: Le nanotecnologie offrono opportunità straordinarie per lo sviluppo del Sud del mondo, specialmente in campo medico. In oftalmologia, per esempio, le applicazioni sono molto promet-

tenti: dalla somministrazione mirata di farmaci attraverso nanoparticelle, a nuovi materiali per lenti intraoculari, fino a trattamenti innovativi per malattie della retina o alcuni tipi specifici di cancro, attraverso trattamenti rivoluzionari. Si tratta di uno sviluppo essenzialmente multidisciplinare, che necessita di un ampio sistema di network. Queste tecnologie potrebbero rendere i trattamenti più accessibili ed efficaci, specialmente in aree con risorse limitate. La TWAS sta sostenendo attivamente la ricerca in questo campo, promuovendo collaborazioni tra centri di eccellenza e fornendo formazione specializzata ai ricercatori dei paesi in via di sviluppo.



Delineare il profilo scientifico e professionale del Prof. Lyndon da Cruz è veramente arduo. La difficoltà risiede nella capacità di riassumere in poche righe le straordinarie performance raggiunte da questo collega, un vero luminaire dell'Oftalmologia mondiale. Dopo la sua formazione medica in Australia, dove ha svolto il dottorato di ricerca e ha conseguito la borsa di studio in chirurgia, ha continuato a perfezionarsi in Gran Bretagna, svolgendo il periodo di ricerca post-laurea e l'ulteriore formazione specialistica clinica e chirurgica sulla retina.

Al Moorfields Eye Hospital di Londra si è prospettata per Lyndon da Cruz l'opportunità di combinare la ricerca con la chirurgia retinica. Ha fondato un gruppo di ricerca sul trapianto di cellule staminali presso l'UCL, University College London dove, subito dopo, ha ottenuto la cattedra di insegnamento. Trovare nuove cure per le malattie della retina gravemente invalidanti è stato subito il suo obiettivo, che si è concretizzato nel coltivare in laboratorio una retina sana e trapiantarla in persone affette da malattie maculari, in particolare nella degenerazione maculare legata all'età. Per questo ambizioso progetto ha creato un gruppo di ricerca robotica al Kings College di Londra con l'obiettivo di sviluppare dispositivi automatizzati per la chirurgia retinica idonei ad impiantare cellule vascolari e fotorecetttrici e ricostruire tessuto retino sano al posto di quello danneggiato. Per il futuro Lyndon si propone di continuare a lavorare nel campo della creazione della retina in laboratorio e nel suo trapianto negli stati patologici retinici in cui il tessuto è andato perduto. La sfida principale che impegnerà il nostro illustre interlocutore sarà il trapianto di fotorecettori con o senza la combinazione del RPE. Inutile elencare tutti i premi e le innumerevoli onorificenze ricevute da ogni parte del mondo, gli attestati di merito, gli incarichi svolti. Non aggiungo altro; vi lascio alla lettura dell'intera intervista per scoprire di più su questa personalità di vero prestigio, di primo piano, di indiscusso ed acclarato valore intellettuale.



Prof. Lyndon da Cruz

- MBBS, MA (Oxon), FRCOphth. (Lond.), PhD, FRANZCO (Aust.)
- Consultant Ophthalmic Surgeon and Head of Department, Vitreo-retinal Surgery - Moorfields Eye Hospital NHS foundation Trust
- Professor of Stem Cell and Retinal Transplantation Surgery - University College, London

► **D:** Come prima domanda, Professor Lyndon da Cruz, vorrei che descrivesse brevemente il suo percorso professionale e accademico che

► **Q:** As a first question, Professor Lyndon da Cruz, I would like you to briefly describe your professional and academic journey that has

l'ha portata ai suoi attuali ruoli di Consulente Chirurgo Oftalmico e Capo Dipartimento, Chirurgia Vitreo-Retinica al Moorfields Eye Hospital NHS foundation Trust, Professore di Chirurgia delle Cellule Staminali e dei Trapianti di Retina University College e Professore Onorario di Fisica Medica e Ingegneria Kings College di Londra.

R: Ho sempre desiderato occuparmi di medicina e in particolare combinarla con la ricerca scientifica. Questo desiderio è maturato nell'intento generale di aiutare le persone e dall'esempio ricevuto, durante gli studi di medicina, dal lavoro del mio professore di oftalmologia che più di tutti mi ha ispirato, facendomi comprendere come la ricerca fosse fondamentale per aiutare efficacemente le prospettive di salute di tanti pazienti. Ho anche visto che proprio nell'oftalmologia, la specialità che ho scelto, c'erano molte condizioni patologiche incurabili che portavano alla cecità, e che alcune di esse colpivano un numero molto elevato di persone. Per prepararmi a questa professione ho dovuto naturalmente completare il corso di medicina, specializzarmi in oftalmologia e acquisire esperienza nella ricerca tramite un dottorato di ricerca e una ricerca post-dottorato. Non esisteva un percorso standard per raggiungere questi obiettivi, pertanto ho messo insieme, man mano che procedevo negli studi, le esperienze necessarie più appropriate per acquisire le capacità in entrambi gli aspetti, clinici e di ricerca, e poter lavorare efficacemente su entrambi i fronti nel futuro. Sebbene sia stato un percorso difficile, con il necessario impegno, ho guadagnato la fiducia di grandi mentori ed insegnanti che mi hanno supportato durante tutta la mia formazione. Questa fase è probabilmente l'aspetto più critico; saper trovare un percorso efficace

led you to your current roles as Consultant Ophthalmic Surgeon and Head of Department, Vitreo-retinal Surgery Moorfields Eye Hospital NHS foundation Trust, Professor of Stem Cell and Retinal Transplantation Surgery University College and Honorary Professor of Medical Physics and Engineering Kings College, London.

A: I have always wanted to do medicine and particularly to mix it with medical research. This desire came from a want to help people in general and from an inspiration during medical school where I saw the work of the professor of ophthalmology who instilled a sense that research was critical to helping more people in the future. I also saw that specifically within ophthalmology the specialty I chose that there were many blinding conditions that remained untreatable and some of them affected very large numbers of people. In order to prepare for this type of future I had to complete medicine of course, specialise in ophthalmology and gain experience in research via a PhD and postdoctoral research. There was no standard route in which to achieve this and so I put it together as I went along making sure that I was able to gain the appropriate experience in both parts so that I could work effectively in combination in the future. Although it was a difficult path, by showing commitment, I gained great mentors and teachers who supported me throughout that time. This is probably the most critical aspect of travelling a route which may not be so standard within medicine. Having chosen this route however it has been very interesting and stimulating throughout. It has led to amazing opportunities in both Australia where I did my medical training, PhD and surgical retinal fellowship as well as in Britain where I did my postgraduate research and further specialty training in Medical and Surgical Retina. This

non è così standardizzato nel campo della medicina. Aver trovato questo percorso è stato molto interessante, stimolante in ogni aspetto. Ciò ha portato a straordinarie opportunità sia in Australia, dove ho svolto la mia formazione medica, il dottorato di ricerca e la borsa di studio in chirurgia retinica, che in Gran Bretagna, dove ho svolto il periodo di ricerca post-laurea e l'ulteriore formazione specialistica clinica e chirurgica sulla retina. Questa formazione diversificata mi ha permesso di incontrare una vasta gamma di professionisti nel campo della ricerca scientifica e della medicina da tutto il mondo. Aver trovato i giusti stimoli e le opportune occasioni nel mio percorso di formazione è stato un'opportunità, una grande fortuna, acquisendo una tale ricchezza di esperienze che, inizialmente, non avrei potuto immaginare. Dopo aver completato finalmente la mia formazione specialistica nella clinica e chirurgia retinica, nonché completato un dottorato di ricerca e una borsa di studio post-dottorato, mi sono ritrovato al Moorfields Eye Hospital di Londra dove si è prospettata evidente l'opportunità di combinare la ricerca con la chirurgia retinica. Ho colto questa opportunità lavorando nell'ambito della retina medica e come chirurgo retinico, fondando un gruppo di ricerca sul trapianto di cellule staminali presso l'UCL, dove subito dopo ho ottenuto la cattedra. La collaborazione con colleghi esperti specialisti nei campi della biologia sulle cellule staminali è stata fondamentale per lavorare alla creazione di nuovi trattamenti e trovare nuove cure per le malattie della retina gravemente invalidanti. Il nostro obiettivo era coltivare una retina sana in laboratorio e trapiantarla in persone affette da malattie maculari, in particolare nella degenerazione maculare legata all'età. Circa 10 anni fa mi sono reso conto che

varied training allowed me to meet a wide range of people in research science and medicine from across the world. Choosing this route has been a real blessing and led to a richness of life that I could not have imagined. When I had finally completed my specialty training in retinal surgery and medical retina as well as completing a PhD and a post-doctoral fellowship I found myself at Moorfields Eye Hospital in London where the opportunity to combine research with retinal surgery became apparent. I took this opportunity to both stay and work on the clinical retinal service as a retinal surgeon and to establish a research group working in stem cell transplantation at UCL, where I eventually received my professorial chair. Collaboration with senior colleagues who were scientific specialists in the fields of stem cell biology was critical to working towards creating new treatments for blinding retinal diseases. Our aim was to grow healthy retina in the laboratory and transplant it into people suffering from human macular disease, especially age-related macular degeneration. About 10 years ago, I realised that some of the challenges of surgical delivery of photoreceptors, that we were successfully growing in the lab, could not be achieved by current human surgeons. As such I established a robotic research group at Kings College London with the aim of developing surgical robotic devices that would help deliver vascular and photoreceptor cells to reconstruct damaged retina.

► **Q: From 1982 to 1999 he studied at Western University in Australia and Oxford University in London. Would you like to tell us about that experience, your studies, your research of those years, how they affected your professional career?**

alcune delle sfide legate alla somministrazione chirurgica dei fotorecettori, che stavamo sviluppando con successo in laboratorio, non potevano essere affrontate dagli attuali chirurghi. Per questo motivo ho creato un gruppo di ricerca robotica al Kings College di Londra con lo scopo di sviluppare dispositivi automatizzati per la chirurgia retinica che aiutassero ad impiantare cellule vascolari e fotorecetttrici e ricostruire la retina danneggiata.

► **D:** ***Dal 1982 al 1999 ha svolto la Sua formazione tra l'Università Western in Australia e l'Università Oxford a Londra. Vuole raccontarci quella esperienza, i suoi studi, le sue ricerche di quegli anni, come hanno inciso sul Suo percorso professionale?***

R: I miei anni presso l'Università dell'Australia Occidentale (UWA) sono stati davvero fondamentali per acquisire le qualifiche e l'esperienza necessarie per il mio lavoro nel campo della medicina e della ricerca. Ho completato la mia scuola di medicina presso l'UWA e successivamente la mia formazione di base in oftalmologia e la mia prima borsa di studio in chirurgia retinica. Ho inoltre completato il mio dottorato di ricerca presso l'UWA in terapia genica retinica. Tuttavia, il mio tempo all'Università di Oxford è stato effettivamente dedicato a conseguire una laurea in filosofia. A quel tempo avevo già finito medicina, ma sentivo che sarebbe stato un buon momento per estendere le mie conoscenze al di fuori della medicina e acquisire un'abilità nel pensiero critico che ho trovato utile per tutta la vita. Il mio periodo a Oxford è stato divertente e allo stesso tempo stimolante in termini di sfide intellettuali. Ha anche fornito l'opportunità di incontrare una vasta gamma di persone in diversi campi. Raccomanderei vivamente a

A: My years at the University of Western Australia (UWA) were really critical for gaining the qualifications and experience necessary for my work in medicine and research. I completed my medical school at the UWA and subsequently my ophthalmology basic training as well as my first surgical retinal fellowship. I also completed my PhD at the UWA in retinal gene therapy. However, my time at Oxford University was actually spent gaining a degree in philosophy. At that time, I had already finished medicine but felt that it would be a good time to extend my knowledge outside of medicine and gain a skill in critical thinking that I have found useful throughout my life. My time at Oxford was both enjoyable and extending in terms of intellectual challenge. It also provided an opportunity to meet a wide range of people in different fields. I would fully recommend that anyone who works in medicine takes some time out early in their career to pursue something outside of the field of medicine as it will give them a broader perspective of life and contact with a different group of people that they will value throughout their subsequent life in medicine.

► **Q:** ***The results for stem cell treatment of age-related maculopathy were recently published in Nature Biotech. The stem cell-derived retinal pigment epithelium cell implant used to treat wet AMD, with the possibility of dry AMD as well, has been successful. The study represents an important milestone for the London Project to Cure Blindness, a partnership you share with Professor Pete Coffey of University College London. Do you want to laugh at these studies and the real possibility of fighting and defeating maculopathy?***

A: The work discussed in the nature biotech

chiunque lavori in medicina di occupare un po' del loro tempo all'inizio della propria carriera nel perseguire interessi al di fuori del campo medico; ciò permetterà di avere una prospettiva più ampia della vita e contatti con persone diverse, opportunità che si apprezzeranno durante il successivo percorso in campo medico.

► D: I risultati per il trattamento con cellule staminali della maculopatia legata all'età sono stati pubblicati di recente su Nature Biotech. L'impianto di cellule dell'epitelio pigmentato retinico derivate da cellule staminali utilizzato per trattare la AMD umida, con la possibilità anche per la forma secca, ha avuto successo. Lo studio rappresenta una pietra miliare importante per il London Project to Cure Blindness, una partnership che Lei condivide con il professor Pete Coffey dell'University College di Londra. Vuole riferirci su questi studi e della reale possibilità di combattere e sconfiggere le maculopatie?

R: Il lavoro esposto nell'articolo sulla biotecnologia naturale è stato davvero un passo fondamentale per noi come gruppo di ricerca e, più in generale, per la conoscenza dell'argomento perché ha mostrato per la prima volta che far crescere parte della retina in laboratorio e trapiantarla, dopo la perdita della vista, era un obiettivo possibile. In una certa misura è stata una sorpresa anche per noi riuscire a dimostrare tale possibilità già con il primo esperimento. La procedura era molto complessa, presentava tante difficoltà incognite da affrontare parallelamente avendo successo nella biologia in laboratorio, nel campo chirurgico e per la scelta del momento più opportuno ad intervenire nel processo evolutivo della malattia. In quell'articolo abbiamo riportato i risultati dei primi 2 pazienti trapiantati e degli altri 7 trapiantati subito dopo. Nel gruppo dei

paper was really a seminal step both for us as a research group and more broadly in the field because it showed for the first time that growing part of the retina in the laboratory and transplanting it after vision had been lost with the aim of restoring vision was possible. To some extent it was a surprise that we were able to show it with the first trial as it was such a complex task and required so many things to align successfully both in terms of biology in the laboratory, surgery and the right moment within the disease process. In that paper we reported the 1st 2 patients that we had transplanted, and we have gone on to transplant a further 7 patients. In the group of patients with sudden massive haemorrhage in wet AMD we were able to show successful visual recovery in three out of five patients with healthy transplants. Also, within this phase 1 trial, we explored transplantation in dry AMD, which was less successful as I think this is a much harder task with damaged photoreceptors as well as RPE loss to contend with. Looking back over the past 20 years it has taken, and despite the successes, I think the journey has been much more difficult than I anticipated. I know now that it will take some time before we fully understand the best way and the best time to transplant the RPE, photoreceptors and blood vessels, which we can now grow consistently in the laboratory. Our limited understanding of retinal biology and human pathology is part of the problem and in order to have a successful transplantation programme we need to understand every aspect of the progression of diseases such as AMD and fully understand the biology of the complex milieu in the outer retina before we can be confident of reproducible and therapeutic transplant strategies.

pazienti che presentavano emorragia massiva nell'AMD umida siamo stati in grado di avere un recupero visivo in tre su cinque pazienti, con trapianti di retina sana. Inoltre, nell'ambito di questo studio di fase 1, abbiamo tentato il trapianto nell'AMD secca che ha avuto meno successo in quanto è molto più difficile recuperare la perdita contemporanea di fotorecettori danneggiati e di RPE. Guardando indietro agli ultimi 20 anni, nonostante i successi, il viaggio è stato molto più difficile di quanto mi aspettassi. Ora ho capito che ci vorrà del tempo prima di comprendere pienamente come procedere, come scegliere il momento più opportuno per trapiantare l'RPE, i fotorecettori ed i vasi sanguigni, ora possibile grazie alla coltivazione in laboratorio in modo soddisfacente. Le nostre limitate conoscenze nella biologia retinica e nella patologia retinica sono parte del problema. Per ottenere trapianti di successo dobbiamo comprendere ogni aspetto della progressione delle malattie come l'AMD, conoscendo appieno la biologia ed il ruolo delle cellule del Müller nella retina esterna prima di poter trovare piena fiducia di ottenere risultati terapeutici nelle strategie di trapianto riproducibili.

► **D: Quali sono i suoi futuri obiettivi di studio e ricerca? Come si svolge la sua giornata di lavoro, e come si compone il suo team di ricerca?**

R: Il mio futuro obiettivo sarà continuare a lavorare nel campo della creazione della retina in laboratorio e nel suo trapianto negli stati patologici in cui il tessuto è andato perduto. Considerato il successo iniziale nel trapianto di traslazione dell'RPE, il mio team lavorerà per ottimizzare ogni fase della strategia di tale trapianto, il monostrato di RPE, lo strumento da utilizzare durante il trapianto, e la scelta del ricevente/stadio

► **Q: What are your future study and research objectives? How does your workday unfold, and how is your research team structured?**

A: My future aim is to continue to work in the field of creating retina in the laboratory and transplanting it into disease states where retinal tissue has been lost. Given the early success in RPE translation transplantation the team will work at optimising each component of that transplantation strategy meaning the RPE monolayer, the transplantation tool and the choice of recipient / disease. We feel confident about the future of RPE transplantation as we have had early success already. The main challenge that I set for myself in the final part of my research life is to begin the more complex task of photoreceptor transplantation with or without combination with RPE. We already have clear ideas of how we would want to achieve this but there is still some basic research work to carry out as well as large animal studies in terms of transplantation before we can take it into humans. The research team is split into three areas with a lot of collaboration. They are the biology group - working to consistently produce RPE, photoreceptor and other retinal cells, and vascular endothelium and pericytes; the robotic group looking to control robotic devices for single cell delivery within the retina and to cannulate small retinal vessels; and the surgical group looking at human diseases where we can establish proof of principle trials to confirm whether the transplants are feasible and potentially therapeutic. I meet with each of the groups every week to confirm that they are all aligned to the same purpose and to consolidate funding for all of the scientists, clinical research fellows and equipment.

► **Q: As a final question, in thanking you for**

della malattia. Siamo fiduciosi riguardo al futuro sul trapianto del RPE visto i successi ottenuti inizialmente. La sfida principale nel prossimo futuro è riuscire nel compito più complesso: il trapianto di fotorecettori con o senza la combinazione del RPE. Abbiamo già le idee chiare su come si può raggiungere questo obiettivo, ma ancora il lavoro di ricerca di base da svolgere è tanto, nonché gli studi con grandi numeri sul trapianto negli animali prima di operare sugli esseri umani. Il gruppo di ricerca è suddiviso in tre aree di interesse in stretta collaborazione. C'è il gruppo di biologia che lavora per produrre costantemente RPE, fotorecettori e altre cellule della retina, l'endotelio vascolare e i periciti; il gruppo che si interessa di robotica che cerca di controllare i dispositivi per il rilascio di singole cellule all'interno della retina e per incannulare i piccoli vasi retinici, e infine il gruppo chirurgico che studia le malattie retiniche, che stabilisce e conferma quali sono i trapianti fattibili, potenzialmente terapeutici. Incontro ciascuno dei gruppi ogni settimana per controllare il loro allineamento agli obiettivi prefissati e per consolidare i finanziamenti a tutti gli scienziati, i ricercatori clinici e per le attrezzature.

► **D: Come ultima domanda, nel ringraziarla per questa intervista anche a nome del Direttore di *Oftalmologiadomani.it* Antonello Rapisarda, vorrei che inviassi un messaggio agli oculisti italiani che sempre così numerosi leggono e, con assiduità, seguono la nostra Rivista. In particolare, vorrei che suggerisse qualche consiglio ai giovani che stanno per iniziare la strada così esaltante dello studio dell'Oftalmologia.**

R: Penso che il mio consiglio a tutti i giovani oculisti che iniziano questo percorso sia quello di rendersi conto che la medicina offre una

this interview also on behalf of the Director of *Oftalmologiadomani.it* Antonello Rapisarda, I would like you to send a message to the many Italian ophthalmologists who regularly read and closely follow our Journal. In particular, could you offer some advice to young professionals who are about to embark on the exciting path of studying Ophthalmology?

A: I think my advice to all young ophthalmologists who are setting out is to realise that medicine offers an amazing variety of opportunities and that you can combine many of them for a very rich stimulating and enjoyable life. Many people are daunted by the length of time it might take to prepare for this type of life but all the way along the journey it has been interesting and fulfilling so I would just say do not rush to get to the end point of a clinical job but explore both opportunities within medicine including research and also consider taking some time out of medicine as this does not hinder. In my experience you will progress in medicine but in fact the variety makes you a more grounded individual and open to people and interests outside of medicine. My life has been very blessed with so many different aspects and opportunities and I think they're available to more people than those that take advantage of this. So I would urge you to think more broadly about the future and to start out early on a different pathway to the standard one because, although more difficult, more challenging and longer, it leads to a much richer and varied life. This is ultimately what life is about rather than getting to the end of medicine as quickly as possible! Thank you.

straordinaria varietà di opportunità e che è possibile approfittarne per avere una vita ricca di stimoli e molto piacevole. Molte persone sono scoraggiate dal tempo necessario per la preparazione professionale. Tutto il percorso è tuttavia molto interessante, sempre appagante. Semplicemente consiglio di non affrettarsi per arrivare al traguardo del lavoro clinico, ma di esplorare entrambe le opportunità che offre la medicina, compreso il mondo della ricerca, senza trascurare di dedicare un po' di tempo fuori dal campo strettamente professionale; sarà di vero beneficio. Secondo la mia esperienza fare progressi in medicina è importante, ma in realtà è la varietà degli interessi anche fuori il campo medico che ti rende un individuo più radicato, aperto alle persone. La mia vita è stata ricca di tanti aspetti, di opportunità diverse; tutti questi aspetti diversi sono stati utili per la mia professione e per le persone, con indubbi vantaggi. Quindi esorto i giovani a pensare in modo più ampio al futuro, ad iniziare presto un percorso al di fuori degli schemi standard perché, sebbene più difficile, più impegnativo e più lungo, porterà ad una vita molto ricca, molto più varia. Questo è in definitiva lo scopo della vita, piuttosto che arrivare solamente ai traguardi della medicina il più rapidamente possibile! Grazie.



Impianto secondario con tecnica di Yamane

ABSTRACT

Obiettivo: Approfondire i vari step chirurgici e analizzare i materiali e gli strumenti a disposizione per migliorare i risultati chirurgici dell'impianto secondario con tecnica di Yamane.

Metodi: Studio della letteratura per una migliore conoscenza dei materiali e degli strumenti utilizzati nella chirurgia dell'impianto secondario con tecnica di Yamane.

Risultati: La standardizzazione della tecnica e la conoscenza dei materiali e degli strumenti è il metodo più efficace per garantire il miglior outcome visivo e refrattivo.

Conclusioni: La tecnica di Yamane è un intervento di impianto secondario valido e sicuro. Tuttavia, per garantire un buon risultato anatomico e funzionale necessita di standardizzazione e di una buona conoscenza dei materiali e degli strumenti utilizzati.

Keywords: Yamane; impianto secondario; IOL sublussata; sutureless; fissazione sclerale.

La dislocazione della IOL incorre in circa il 0.2-1.8% dei pazienti sottoposti ad intervento di cataratta (1,2).

La sostituzione del cristallino trasparente a scopo refrattivo, la chirurgia precoce della cataratta e la presenza di sindrome da pseudoesfoliazione, in combinazione con un'aspettativa di vita aumentata, hanno portato a un aumento delle lenti intraoculari (IOL) sublussate e opacizzate negli ultimi anni (1).

Inoltre, la rottura della capsula posteriore è una delle complicanze più comuni della chirurgia della cataratta (3).

Nei casi in cui è presente il supporto capsulare anteriore nonostante il danneggiamento della capsula posteriore si preferisce impiantare una IOL nello spazio solco-ciliare (spazio compreso

tra la capsula anteriore e la superficie posteriore dell'iride supportato dalle fibre zonulari integre). Nel caso ci sia l'assenza completa o parziale del sacco capsulare e quindi il danneggiamento anche dello spazio solco ciliare si ricorre ad altre tecniche: IOL a fissazione con sutura e IOL a fissazione senza sutura.

Queste ultime possono essere categorizzate in IOL da camera anteriore, IOL a fissazione iridea (anteriore e posteriore), IOL a fissazione sclerale (Fig. 1).

Le lenti a fissazione iridea e le lenti a fissazione sclerale senza sutura sono le più utilizzate dei tempi moderni e ognuna presenta dei vantaggi e svantaggi, che non permettono a una particolare tecnica di affermarsi come "migliore" rispetto alle altre.

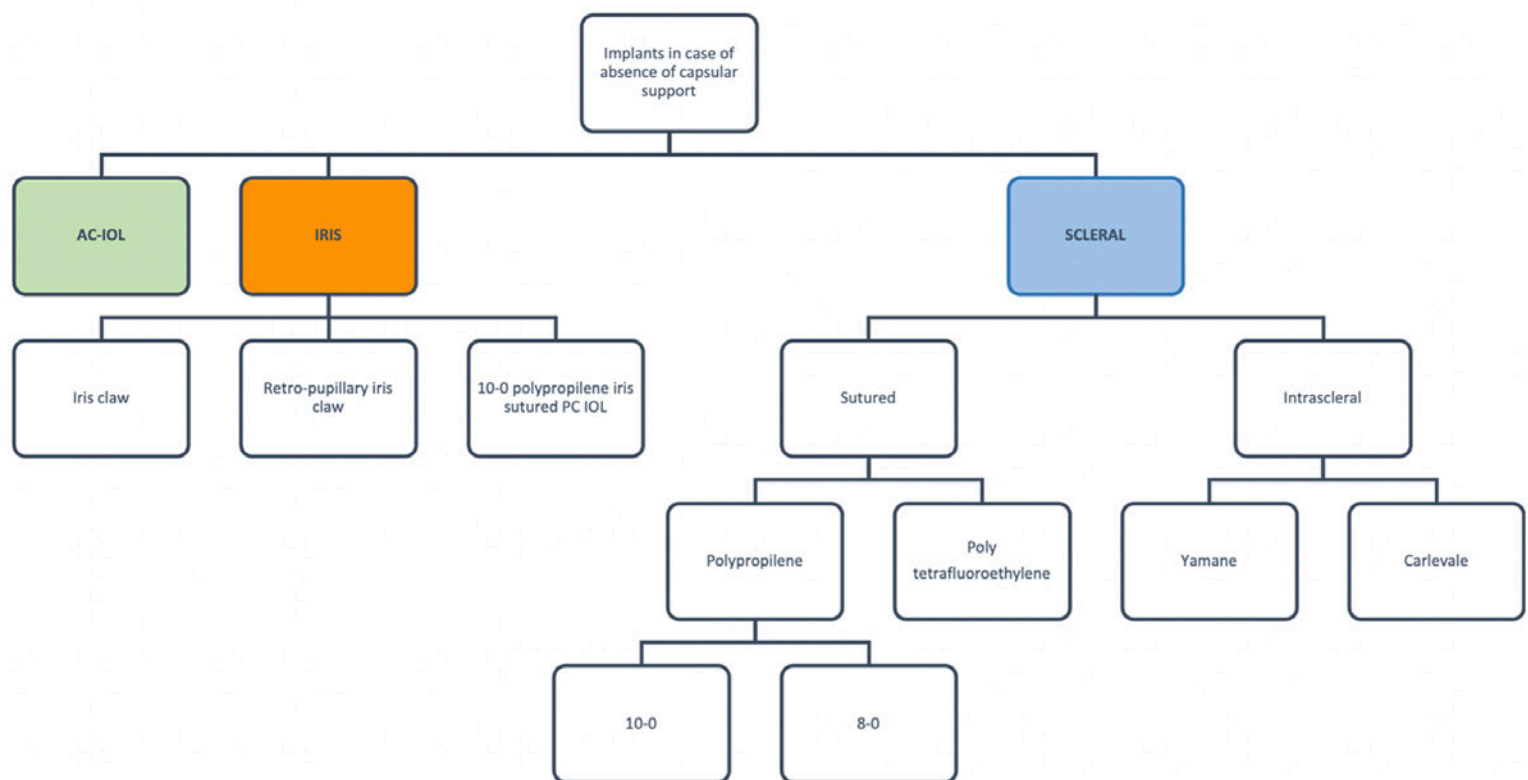


Figura 1 - Rappresentazione schematica delle varie opzioni di impianto IOL in assenza di supporto capsulare (4).

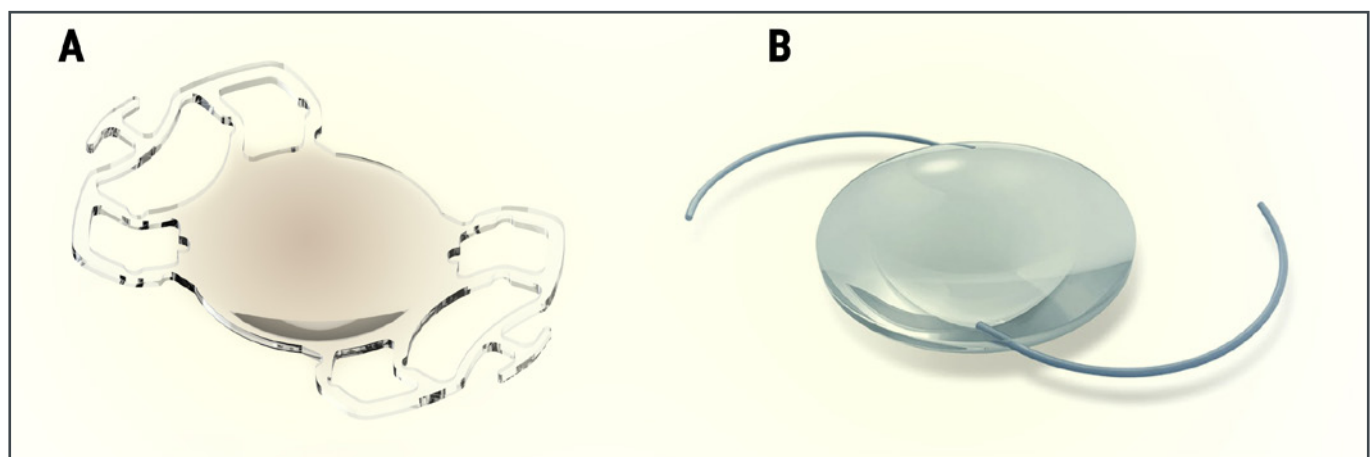


Figura 2 - A) IOL Carlevale per fissazione sclerale. B) IOL 3 pezzi.

L'impianto a fissazione sclerale senza sutura può essere effettuato con la IOL Carlevale, la cui configurazione è stata creata con il preciso scopo di essere fissata alla sclera; oppure, con una IOL 3 pezzi ancorata alla sclera, mediante tecnica di Yamane (che nasce come lente ad impianto nel sacco capsulare) (Fig. 2).

Tecnica Yamane

La tecnica di Yamane è stata inventata nel 2014

dal Dr. Shin Yamane (5); la tecnica originale prevede l'introduzione di una IOL 3 pezzi in camera anteriore (CA), l'introduzione di due aghi 30G o 27G attraverso la sclera, a 2 mm dal limbus, da usare come via per esternalizzare le due apliche della IOL 3 pezzi attraverso la sclera, in modo poi da fissarla attraverso la cauterizzazione dell'estremità delle apliche (5).

La cauterizzazione delle apliche provoca la formazione di un bottone sull'estremità

permettendone la loro posizione intrasclerale, rendendo la IOL 3 pezzi stabile e ben ancorata alla sclera (6) (Fig. 3).

Numerose sono poi le varianti proposte di questa tecnica, con lo scopo di facilitarne l'esecuzione e ridurre i rischi e le difficoltà intraoperatorie durante i vari step chirurgici.

Scelta della lente

Non tutte le IOL 3 pezzi sono uguali ma si differenziano sia per grandezza che per materiale di cui sono composte. Per una buona riuscita della tecnica Yamane è fondamentale conoscere il materiale di cui sono composte le aptiche.

Le lenti con aptiche in PVDF offrono maggiori vantaggi e risultati più prevedibili essendo meno suscettibili alla rottura, e quindi più facili

da manovrare, e formando una flangia terminale (conseguente alla cauterizzazione) più regolare (Fig. 4).

Marcatura e sclerotomie

- La marcatura del punto di ingresso degli aghi sulla sclera deve avvenire in modo che questi siano esattamente a 180 gradi, con l'utilizzo di strumenti che permettano una migliore precisione (es. anello graduato e/o compasso) (Fig. 5).
- La lunghezza dei tunnel intrasclerali per l'inserimento dell'ago o della pinza deve essere la più simile e simmetrica possibile (Fig. 6).

L'inventore della tecnica, Shin Yamane, ha ideato uno strumento che permette di svolgere questi

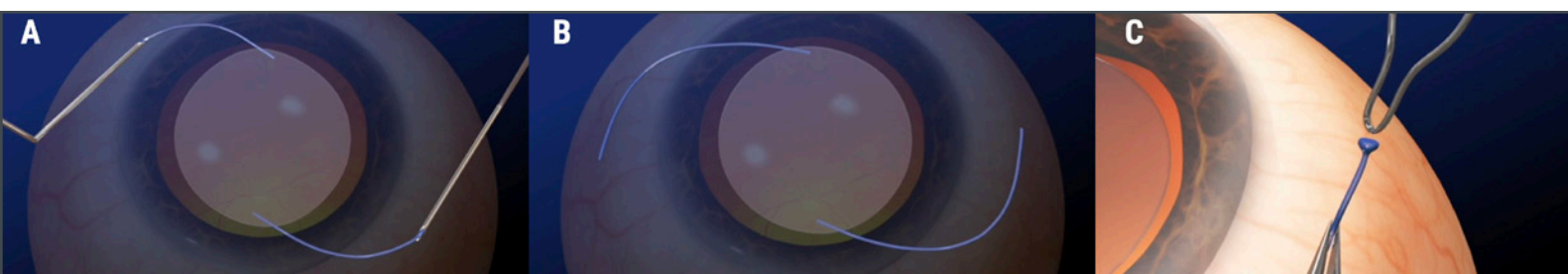


Figura 3 - A) Esternalizzazione delle aptiche attraverso i due aghi intrasclerali. B) Aptiche della IOL 3 pezzi esternalizzate attraverso la sclera. C) Creazione del bottone, attraverso la cauterizzazione delle estremità delle aptiche, in modo da ancorare la IOL alla sclera.

IOL Model	Manufacturer	Haptic Material
Sensar AR40e	Johnson & Johnson	Blue PMMA
AF-1 VA-60 BB	Hoya Surgical Optics, Inc.	Blue PMMA
MN60AC	Alcon Laboratories, Inc.	Blue PMMA
Sofport	Bausch & Lomb, Inc.	Blue PMMA
NZ-1 EyeCee	Nidek Co., Ltd.	Blue PMMA
PN6A	Kowa Co., Ltd.	PVDF
P651300	AJL Ophthalmics S.A.	PMMA
X-70	Santen Co., Ltd.	PVDF

IOL = intraocular lens; PMMA = poly(methyl methacrylate);
PVDF = polyvinylidene fluoride

PMMA

- La formazione della flangia nell'aptica dipende dalla posizione della pinza.
- Esternalizzazione tramite sclerotomia da 27G

PVDF

- La formazione della flangia nell'aptica è indipendente dalla posizione della pinza
- Più facile da manovrare
- Meno suscettibile alla rottura
- Esternalizzazione tramite sclerotomia da 30G

Figura 4 - Principali IOL 3 pezzi in commercio con aptiche in PMMA e PVDF (7).

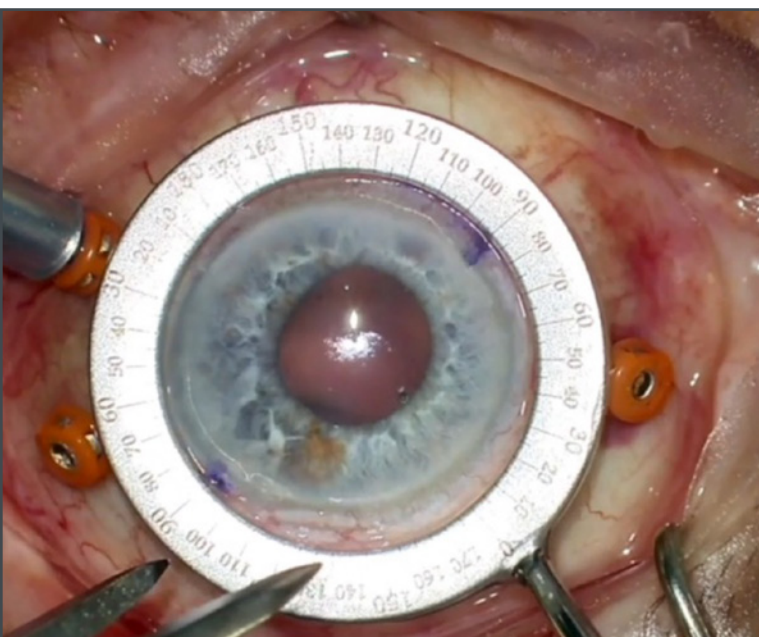


Figura 5 - Uso del goniometro per marcatura a 180°, step fondamentale per permettere un buon centramento della IOL ed evitare tilting.

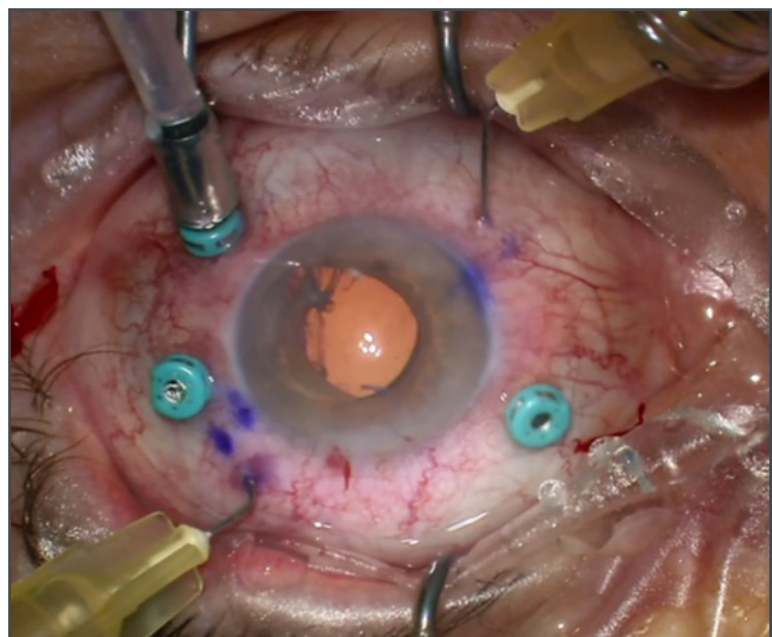


Figura 6 - Lunghezza dei tunnel intrasclerali creati con l'ago deve essere il più simile possibile per permettere un buon centramento della IOL.

processi con un unico strumento in modo da ridurre al minimo il rischio di decentramento o tilting della lente dovuto ad un'asimmetria dei tunnel sclerali (6) (Fig. 7).

Esternalizzazione delle aptiche

L'esternalizzazione delle aptiche può avvenire con l'ausilio di aghi o pinze, in base alla preferenza del chirurgo (Fig. 8).

Il calibro degli aghi da utilizzare è importante perché deve essere della giusta dimensione rispetto alle aptiche della IOL.

Un ago con un lume troppo grande provocherebbe lo sfilamento dell'aptica durante l'esternalizzazione, un lume troppo piccolo al contrario non permetterebbe l'esternalizzazione. L'ago da utilizzare varia a seconda della lente che si implanta, in generale per le IOL in PVDF è consigliato usare il 30G, per le IOL con aptiche in PMMA invece il 27G. Tuttavia, per una maggiore sicurezza è consigliabile provare che l'ago usato sia della giusta dimensione per l'aptica in questione prima del suo posizionamento intrasclerale.

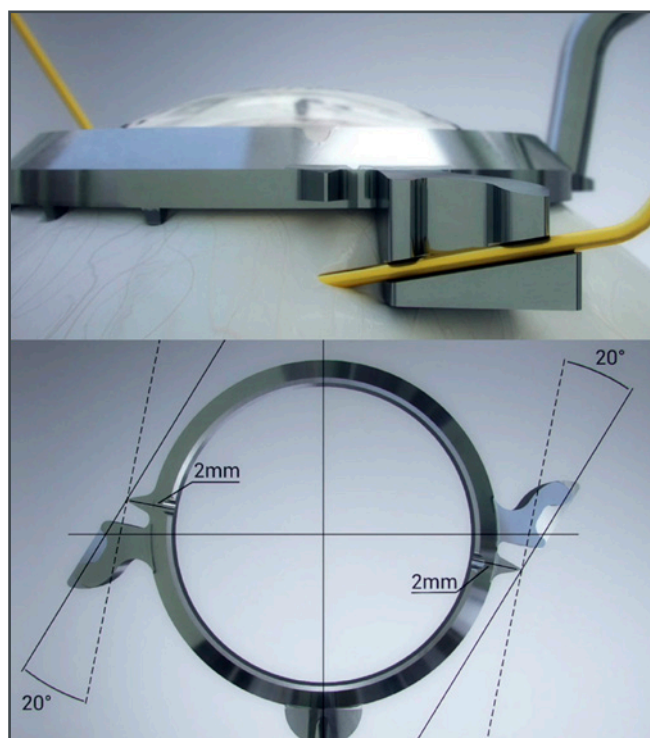


Figura 7 - Yamane Double-Needle Stabilizer (6).

Cauterizzazione delle aptiche

La formazione del bottone derivante dalla cauterizzazione delle aptiche è fondamentale per evitare il dislocamento della lente in camera vitrea e quindi fissarla alla sclera (Fig. 9). La formazione

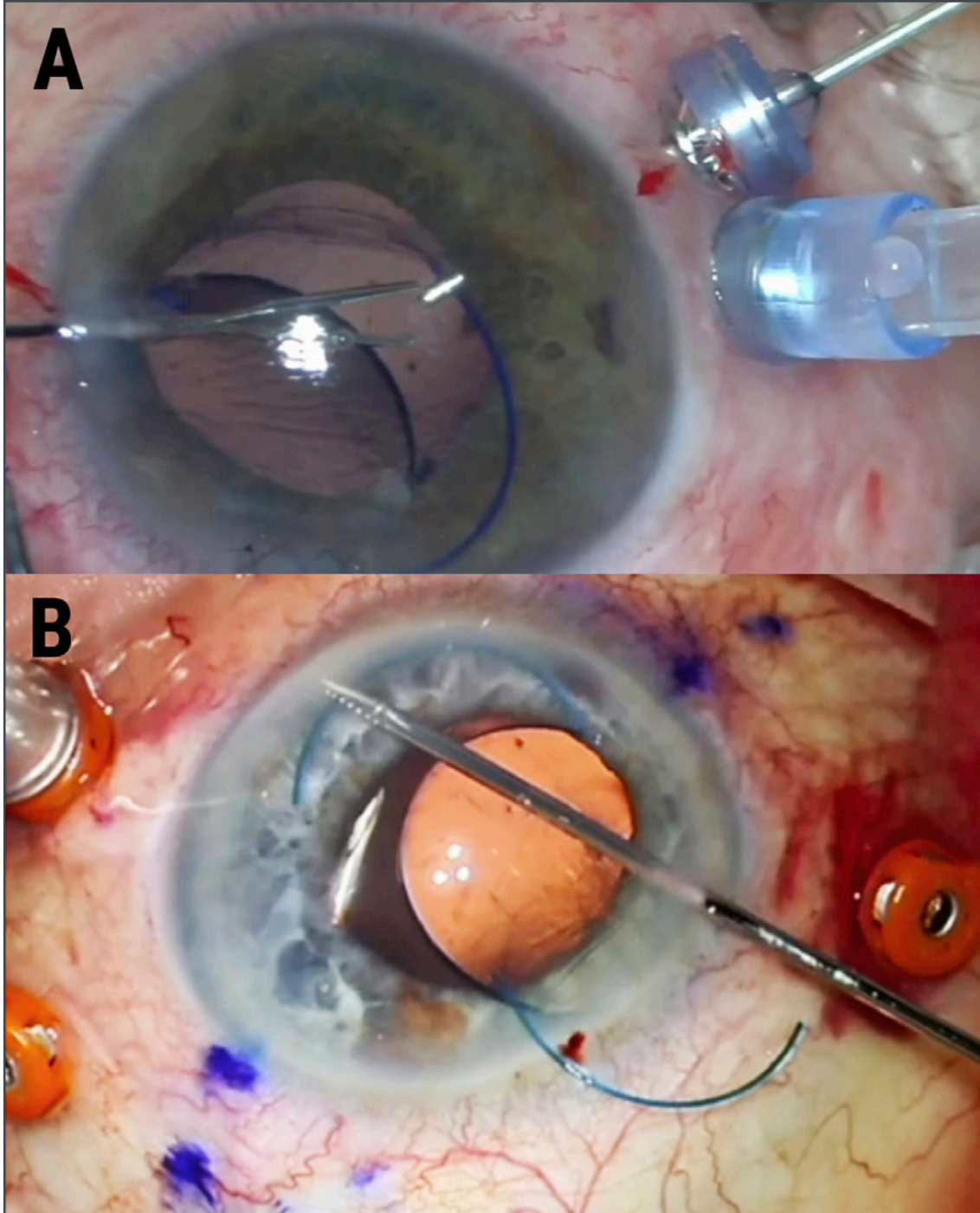


Figura 8 - A) Esternalizzazione dell'aptica con la pinza attraverso il trocar. B) Esternalizzazione dell'aptica attraverso l'ago.

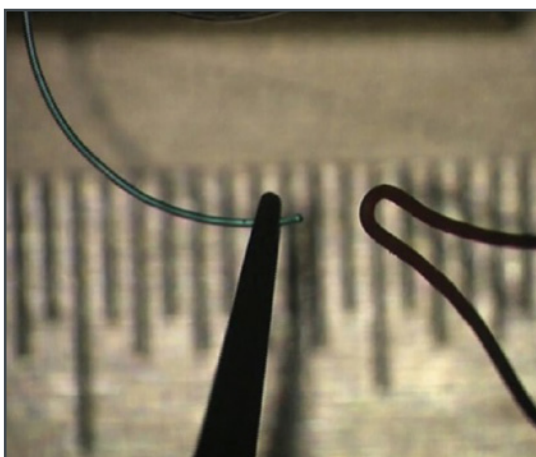


Figura 9 - Cauterizzazione dell'aptica (7).

della flangia è dipendente dal materiale di cui sono composte le aptiche della lente.

In quelle in PMMA la pinza che si usa per afferrare l'aptica funge da dissipatore di calore e quindi il calore stesso si propagherà dell'estremità distale dell'aptica sino alla pinza andando a ispessire tutto il segmento compreso tra questi due punti. Ne deriva che in questo tipo di lenti è fondamentale la distanza in cui si impugna l'aptica con la pinza prima della cauterizzazione (Fig. 10).

Nelle IOL con aptiche in PVDF la formazione

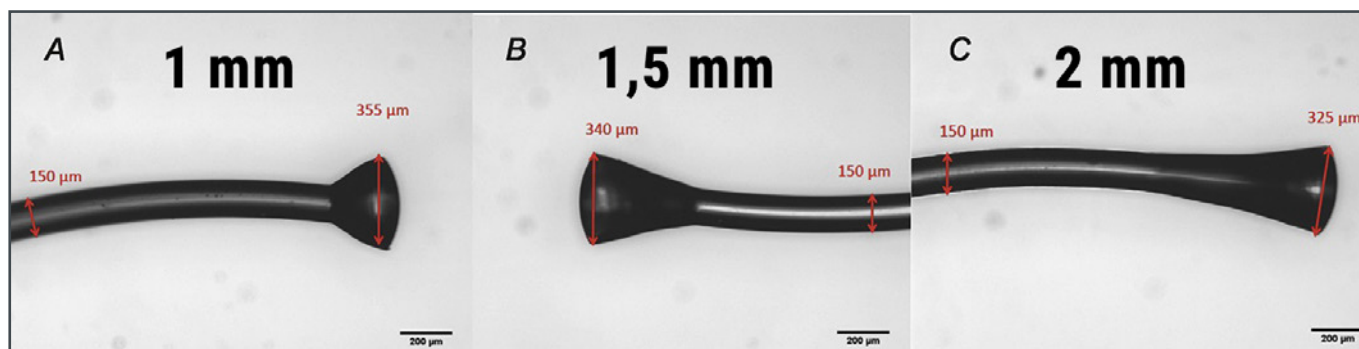


Figura 10 - Forma del bottone di IOL con aptiche in PMMA in base alla distanza con cui viene impugnata l'aptica. (7).

del bottone invece dipende solo dalla quantità di calore somministrata e non risente dell'impugnatura della pinza (Fig. 11).

Complicanze

Le più frequenti riportate con questa tecnica sono (4) (Tab. 1):

- edema maculare cistoide
- emovitreo
- ipertono postchirurgico
- ipotono postchirurgico
- distacco di retina
- incarceration pupillare della IOL
- blocco pupillare inverso

Il rischio di complicanze è comunque comparabile a quello di altre tecniche di impianto secondario.

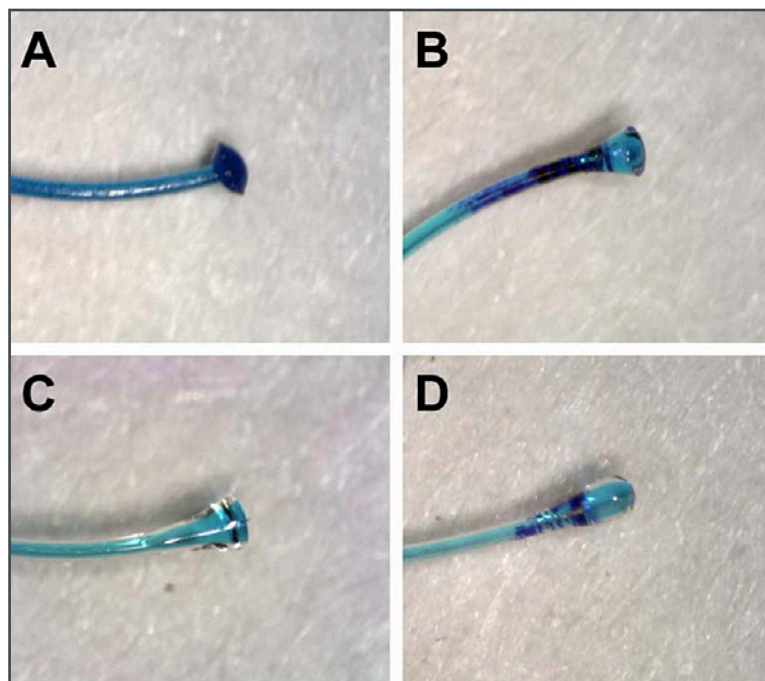


Figura 11 - Formazione del bottone su diversi tipi di IOL (8).
A) CT Lucia (PVDF) - B) ZA9003 Tecnis (PMMA).
C) LI61A0 (PMMA) - D) MA60AC (PMMA).

Lens Type	Total N. of Eyes	CME	Vitreous Haemorrhage %	Retinal Detachment %
Carlevale	333	5.4	4.4	2.2
Anterior chamber IOL	311	7.3	2.2	0.9
Iris fixation, anterior	254	4.2	1.2	0.4
Iris fixation, posterior	629	2.8	0.3	0.7
Iris fixation suture	639	16.2	0.7	2.0
Scleral fixation suture	1163	4.8	4.3	2.2
Scleral fixation sutureless	1331	4.5	3.4	0.5

Tabella 1 - Complicanze più frequenti riportate in letteratura con tecnica di Yamane (4).

Caso Clinico

L'iride del paziente dopo 20 giorni dall'intervento mostrava difetti di transilluminazione medio-centrale con sfregamento sul piatto della IOL, incurvamento posteriore dell'iride con una camera anteriore profonda, dispersione del pigmento con accumulo endoteliale (Fig. 12).

A seguito di iridotomia periferica YAG laser, l'iride si è spostata in avanti in posizione planare, il contatto iridolente è stato alleviato con

risoluzione del blocco pupillare e la camera è stata ridotta (Fig. 13).

Conclusioni

Nonostante la tecnica chirurgica possa sembrare molto semplice, in realtà non è priva di imprevisti o difficoltà. Fondamentale per un buon successo funzionale dell'intervento è evitare il tilting e il decentramento della IOL, che può ridurre di molto la qualità visiva del paziente.

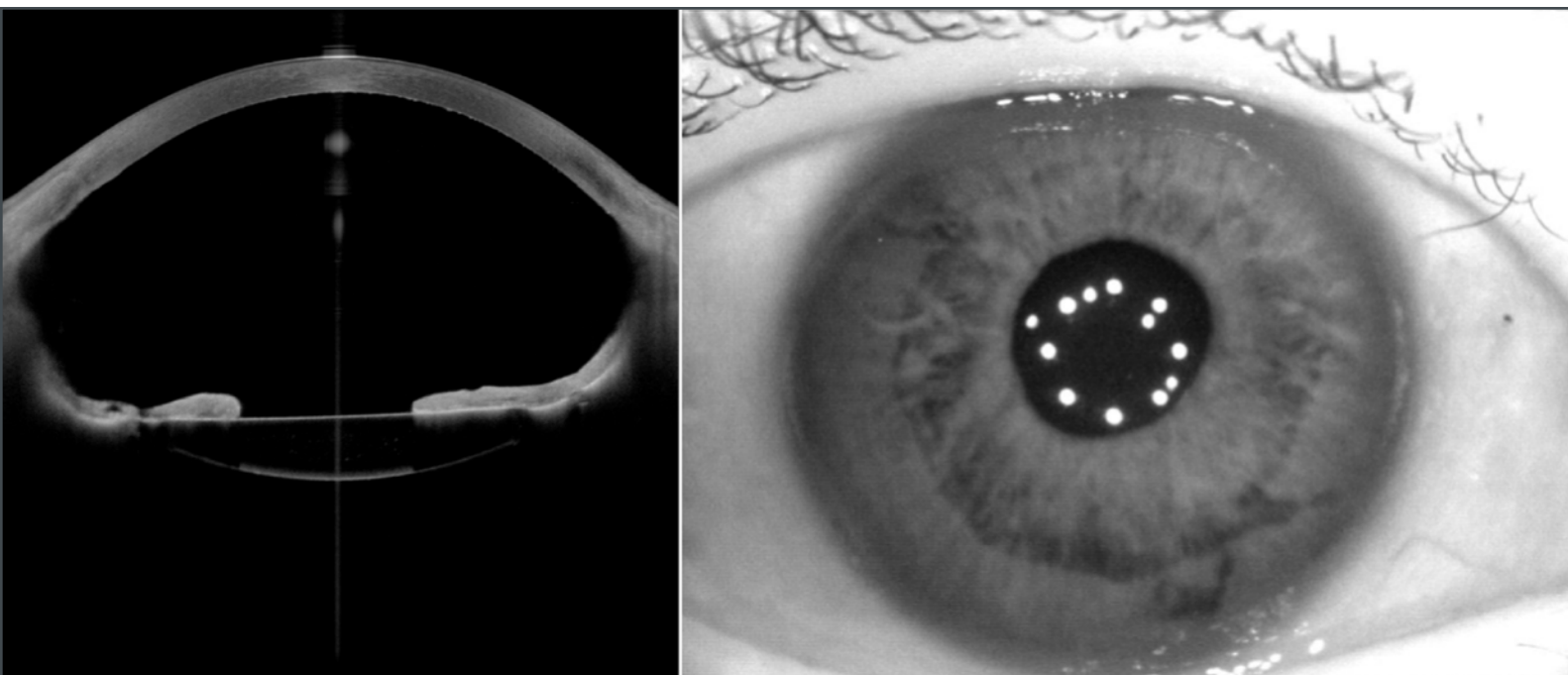


Figura 12 - Caso clinico



Figura 13 - Caso clinico

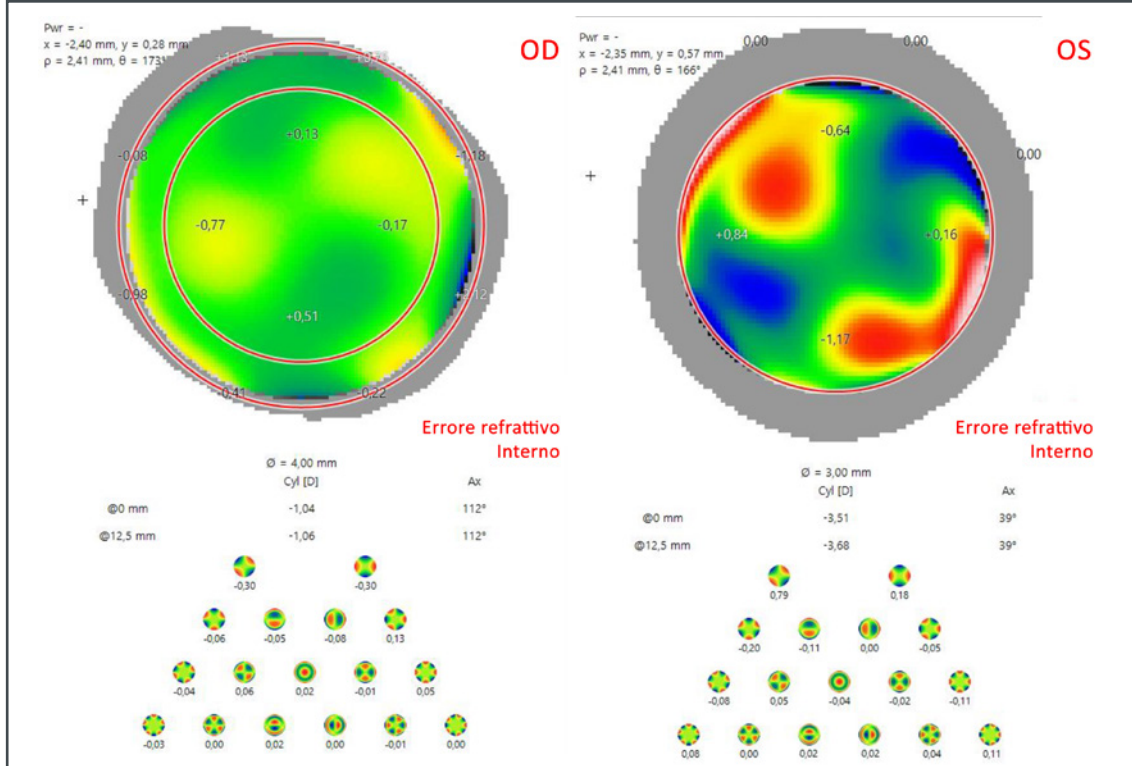


Figura 14

Per questo motivo, è necessario porre particolare attenzione alla marcatura durante le prime fasi dell'intervento, step spesso sottovalutato, ma che è diretta proiezione del successo funzionale dell'intervento.

Vediamo infatti come piccoli tilting e decentramenti possano indurre aberrazioni tali da rendere la qualità visiva del paziente davvero scadente.

Nella figura 14 è possibile vedere quanto il centramento della IOL può influire sull'outcome aberrometrico finale.

La standardizzazione della tecnica è sicuramente il metodo più efficace per garantire il miglior outcome visivo e refrattivo; e conoscere nel dettaglio i materiali e gli strumenti che abbiamo a disposizione aiuta a raggiungere i migliori risultati.

REFERENCES

1. Wagoner MD, Cox TA, Ariyasu RG, Jacobs DS, Karp CL. Intraocular lens implantation in the absence of capsular support: A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* [Internet]. 2003; 110: 840–59. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(02\)02000-6](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(02)02000-6).
2. Gimbel H V, Condon GP, Kohnen T, Olson RJ, Halkiadakis I. Late in-the-bag intraocular lens dislocation: incidence, prevention, and management. *J Cataract Refract Surg*. 2005; 31: 2193–204.
3. Day AC, Donachie PHJ, Sparrow JM, Johnston RL. The Royal College of Ophthalmologists' National Ophthalmology Database study of cataract surgery: report 1, visual outcomes and complications. *Eye (Lond)*. 2015; 29: 552–60.
4. Raimondi R, Sorrentino T, Kilian R, et al. Trans-Scleral Plugs Fixated FIL SSF IOL: A Review of the Literature and Comparison with Other Secondary IOL Implants. *J Clin Med*. 2023; 12.
5. Yamane S, Inoue M, Arakawa A, Kadonosono K. Sutureless 27-gauge needle-guided intrascleral intraocular lens implantation with lamellar scleral dissection. *Ophthalmology*. 2014; 121: 61–6.
6. Yamane S, Sato S, Maruyama-Inoue M, Kadonosono K. Flanged Intrascleral Intraocular Lens Fixation with Double-Needle Technique. *Ophthalmology*. 2017; 124: 1136–42.
7. Kronschl ger M, Blouin S, Roschger P, Varsits R, Findl O. Attaining the optimal flange for intrascleral intraocular lens fixation. *J Cataract Refract Surg*. 2018; 44: 1303–5.
8. Ma KK, Yuan A, Sharifi S, Pineda R. A Biomechanical Study of Flanged Intrascleral Haptic Fixation of Three-Piece Intraocular Lenses. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2021; 227: 45–52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2021.02.021>.



Analisi della fluttuazione diurna di IOP in pazienti con glaucoma dopo microshunt Preserflo

ABSTRACT

Obiettivo: valutare le fluttuazioni diurne di IOP dopo impianto di microshunt Preserflo in un gruppo di pazienti con glaucoma primario ad angolo aperto che necessitano di essere sottoposti a chirurgia e di metterle a confronto con quelle pre-chirurgiche.

Metodi: 14 sono stati sottoposti ad impianto di microshunt Preserflo con glaucoma primario ad angolo aperto. I pazienti hanno effettuato una visita preoperatoria al baseline (V0) e successivamente dopo 30 giorni (V1) e 90 giorni (V2). Alla visita V0, V1, V2 è stata effettuata la curva di misurazione diurna della IOP (ore 9, 13, 17) tramite tonometria ad applanazione di Goldmann.

Risultati: si evidenzia una riduzione della IOP differenziale (differenza diurna tra i valori di IOP massima e di IOP minima) sia in termini assoluti che in termini percentuali in tutti i pazienti in V1 e V2 rispetto ai valori pre-operatori.

Conclusioni: L'impianto di microshunt Preserflo determina non solo una riduzione delle IOP media ma anche delle fluttuazioni pressorie durante la giornata rispetto al preoperatorio in pazienti con glaucoma primario ad angolo aperto.

Keywords: glaucoma primario ad angolo aperto, Preserflo microshunt, curva tonometrica, fluttuazioni pressorie, chirurgia del glaucoma, fluttuazioni della IOP.

Introduzione

Il glaucoma è una neuropatia ottica progressiva caratterizzata da danni al nervo ottico e perdita del campo visivo. Tra le varie forme di glaucoma, il glaucoma primario ad angolo aperto (POAG) è la più comune nei paesi industrializzati e rappresenta una delle principali cause di cecità irreversibile nel mondo. Sebbene numerosi fattori contribuiscano alla patogenesi del POAG, l'aumento della pressione intraoculare (IOP) rimane il principale elemento modificabile per prevenire la progressione della malattia.

Oltre alla riduzione media della IOP, la variabilità diurna rappresenta un parametro critico nella

gestione del glaucoma. Le fluttuazioni diurne dell'IOP, spesso sottovalutate, sono state correlate a una progressione più rapida del danno glaucomatoso, rendendo necessaria una gestione efficace e stabile della pressione intraoculare nel tempo^{1,2}.

L'impianto di microshunt Preserflo è una tecnica chirurgica innovativa per il trattamento del glaucoma.

Questo dispositivo minimamente invasivo è progettato per drenare l'umor acqueo dall'interno della camera anteriore verso lo spazio sottotenoniano, riducendo così la IOP (Fig. 1). L'impianto di questo dispositivo ha confermato

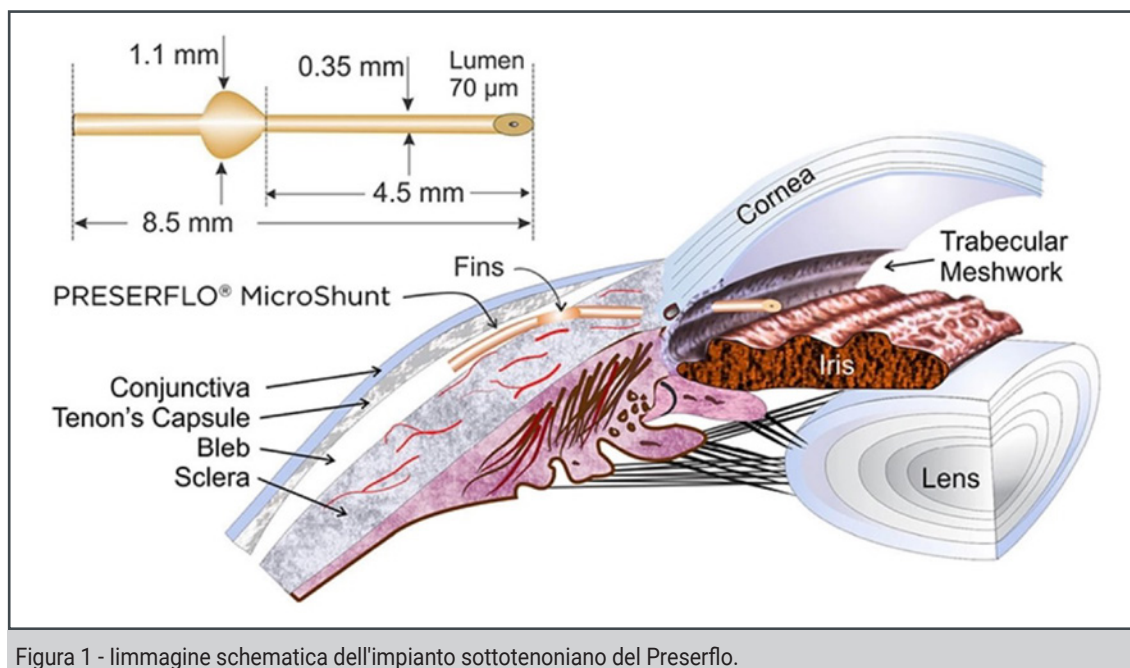


Figura 1 - Immagine schematica dell'impianto sottotenoniano del Preserflo.

di essere una terapia efficace e duratura, e trova oggi la sua indicazione nel trattamento di glaucomi non più controllabili con terapia medica. Data l'importanza del controllo circadiano delle fluttuazioni della pressione oculare e non essendoci in letteratura dati al riguardo, abbiamo voluto valutare l'efficacia del Preserflo nel ridurre le fluttuazioni diurne di IOP in pazienti con POAG mai trattati chirurgicamente, confrontando i valori pre- e post-operatori³.

MATERIALI E METODI

Progettazione dello studio e criteri di inclusione

Lo studio ha incluso 14 pazienti giunti alla nostra osservazione e diagnosticati con POAG moderato-grave, caratterizzato da valori elevati di IOP non adeguatamente controllati tramite terapia farmacologica e sottoposti a chirurgia nel periodo compreso fra l'11 Marzo 2024 ed il 17 Luglio 2024. Tutti i pazienti erano naïve a procedure chirurgiche per il glaucoma e presentavano caratteristiche anatomiche idonee all'impianto del microshunt Preserflo.

I pazienti (11 M e 3 F) avevano un'età media di $76,2 \text{ anni} \pm 6,6 \text{ anni}$ e presentavano una pressione media di $22,9 \text{ mm. Hg} \pm 2,9 \text{ mm. Hg}$ ed erano in terapia ipotonizzante mediamente con $2,9 \pm 0,7$ principi attivi; in 8 casi il paziente assumeva terapia ipotonizzante orale con acetazolamide per migliorare il controllo del tono oculare. La gravità delle alterazioni campimetriche dei nostri pazienti, classificate secondo il sistema GSS2, mostrava mediamente uno stadio $3,8 \pm 1,4$, con difetti prevalentemente M/G.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione completa comprendente anamnesi patologica remota, anamnesi patologica prossima, anamnesi familiare ed anamnesi farmacologica; esame del visus, esame del segmento anteriore, misurazione della IOP, midriasi e successiva valutazione del fondo oculare.

In ogni visita, la pressione oculare e la corrispondente curva tonometrica della IOP è stata ottenuta con rilevazioni effettuate alle ore 9, 13 e 17, utilizzando la tonometria ad applanazione di Goldmann. Le misurazioni della IOP sono state effettuate utilizzando il seguente protocollo: è stata misurata la pressione oculare, previa

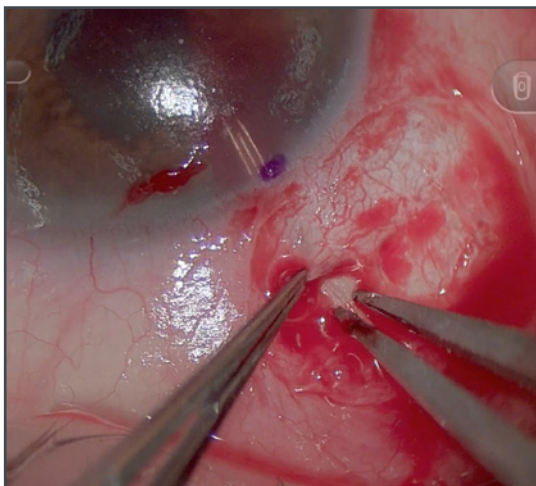


Figura 2 (intraoperatorio) - Inserimento del device attraverso il tunnel sclerale e fissaggio delle alette.

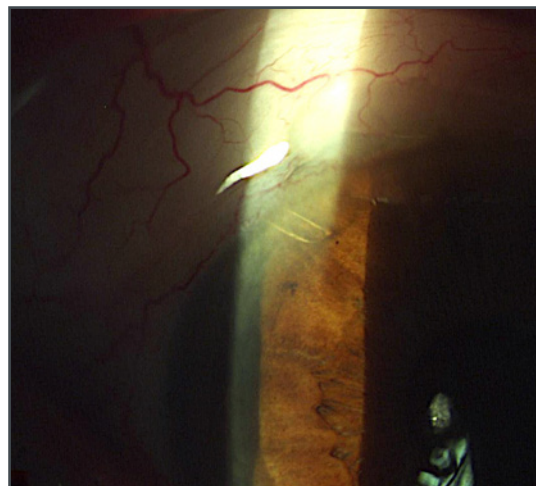


Figura 3 (slitlamp) - Estremità distale del Preserflo evidenziabile in camera anteriore.

applicazione di fluoresceina e di anestetico topico, 2 volte, da due medici esperti differenti, ed è stato poi registrato il valore medio ottenuto. I 2 medici non conoscevano preventivamente i valori ottenuti dal collega, per evitare qualsiasi BIAS legato alla soggettività della misurazione.

Procedure chirurgiche

L'impianto del microshunt Preserflo è stato eseguito dal medesimo chirurgo esperto, seguendo i protocolli standard. L'impianto del MicroShunt è stato eseguito su tutti i pazienti dallo stesso chirurgo esperto (C.C.) con anestesia topica, seguendo la medesima procedura che prevede la peritomia congiuntivale a livello del limbus seguita dalla dissezione della capsula di Tenone dall'episclera utilizzando forbici a punta smussa per creare una tasca sotto-tenoniana. Tre spugne imbevute di mitomicina C (MMC) 0,2 mg/mL sono state inserite nella tasca per 3 minuti, quindi rimosse, e si è proceduto con irrigazione con soluzione salina per eliminare ogni eccesso di MMC.

In caso di sanguinamento abbondante, è stata applicata la diatermia sui vasi sclerali per effettuare la cauterizzazione. La sclera è stata poi marcata a 3 mm dal limbus, e un'incisione

sulla sclera è stata realizzata con una lama da 1 mm. Un ago da 25 gauge è stato quindi inserito nell'incisione per creare un tunnel che raggiungesse la camera anteriore attraverso l'angolo iridocorneale.

Il MicroShunt PreserFlo è stato inserito nel tunnel fino a che 2 mm della punta erano visibili nella camera anteriore. Le alette del MicroShunt sono state bloccate nella tasca sclerale per evitare spostamenti del device. Il flusso dell'umore acqueo è stato verificato all'estremità distale dello shunt (Fig. 2).

Infine, sono stati applicati i punti di sutura limbari della congiuntiva e della capsula di Tenone. Il dispositivo, realizzato in un materiale biocompatibile (SIBS), è stato posizionato per consentire un drenaggio efficace dell'umor acqueo (Fig. 3). Ai pazienti è stata poi prescritta una terapia topica post-operatoria con antibiotico 4 volte al giorno per 1 settimana, corticosteroide 6 volte al giorno con riduzione progressiva nei 6 mesi successivi all'intervento e ciclopentolato 3 volte al giorno per 14 giorni.

Raccolta dati e misurazioni

I controlli sono stati eseguiti nei giorni successivi alla chirurgia (1 giorno, 7 giorni, 14 giorni,

TABELLA 1 PRESSIONE MEDIA (mm. Hg)			
PAZIENTE	PRE OP	POST OP (1 MESE)	POST OP (3 MESI)
1	19	8	9,7
2	19,7	14	15,3
3	20,7	8,7	9,7
4	25,3	8	8,7
5	22,3	7,7	8
6	25,3	8,7	9,3
7	17,3	8,3	8,3
8	17,3	11,7	17
9	27	11	10,3
10	18	10	9,3
11	22	14	12,7
12	23	12,7	14
13	22	6,7	6,7
14	21,3	7,3	7,7
MEDIA	21,4 ± 3,0	9,8 ± 2,5	10,5 ± 3,1

TABELLA 2 PRESSIONE DIFFERENZIALE (IOP _{max} -IOP _{min})			
PAZIENTE	PRE OP	POST OP (1 MESE)	POST OP (3 MESI)
1	6	0	1
2	4	3	1
3	5	1	1
4	6	0	1
5	6	1	0
6	7	3	1
7	3	1	1
8	8	1	2
9	2	0	1
10	2	2	1
11	5	2	1
12	5	1	2
13	4	1	1
14	3	1	1
MEDIA	4,7 ± 1,8	1,2 ± 1,0	1,1 ± 0,5

30 giorni, 60 giorni, 90 giorni) mentre le misurazioni della IOP sono state effettuate oltre che al Baseline (V0) a 30 giorni (V1) e 90 giorni dalla chirurgia (V2).

RISULTATI

Riduzione della IOP media

Il campione di pazienti da noi studiato presentava una IOP media preoperatoria di 22,9 mm. Hg ± 2,9 mm. Hg, mentre dopo la chirurgia al primo controllo (V1) il tono era pari a 9,8 mm. Hg ± 2,5 mm. Hg ed al secondo controllo (V2) di 10,5 mm. Hg ± 3,1 mm. Hg. La differenza della IOP media tra V0 e V1 e tra V0 e V2 è statisticamente significativa ($p < 0.05$) (Tab. 1) (Fig. 4).

Riduzione delle fluttuazioni diurne di IOP

Anche le fluttuazioni diurne della IOP, calcolate come differenza tra valore massimo e valore minimo hanno mostrato una riduzione marcata. Alla visita preoperatoria (V0), i valori di IOP massima e minima presentavano una differenza media di 4.7 mmHg ± 1,8 mm. Hg, che è scesa a 1,2 mmHg ± 1,0 mm. Hg (V1) e ulteriormente a 1,1 mmHg ± 0,5 mm. Hg (V2). La differenza delle fluttuazioni medie risulta statisticamente significativa tra V0 e V1 e tra V0 e V2 ($p < 0.001$) (Tab. 2).

Complicanze ed eventi avversi

I dati raccolti mostrano un basso tasso di complicanze, con solo due eventi avversi registrati:

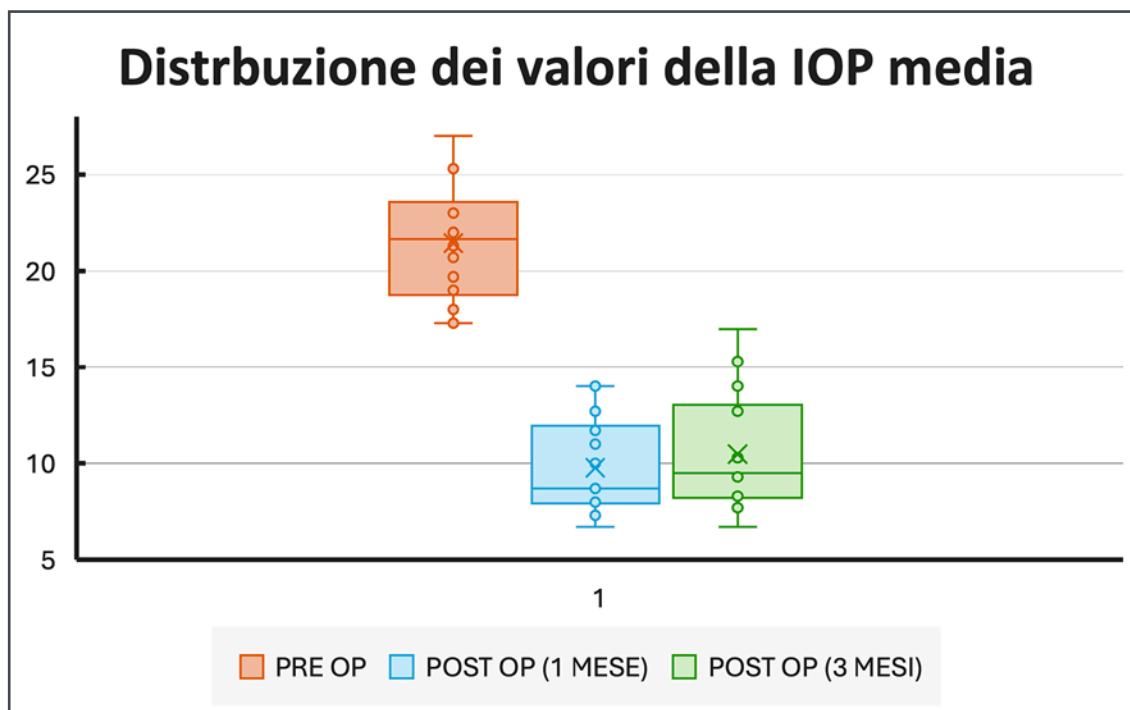


Figura 4 - Differenza tra la distribuzione dei valori della IOP media nel pre-op, ad 1 mese e a 3 mesi ($p < 0.005$).

1 caso di distacco di coroide non interessante il polo posteriore con risoluzione spontanea a 3 mesi ed 1 paziente che è stato sottoposto a revisione chirurgica della bozza. La revisione chirurgica è stata effettuata nella prima seduta operatoria utile dall'ultima visita V2 (3 mesi) poiché il target pressorio non era stato raggiunto (16,3 mm. Hg). Abbiamo continuato poi a seguire il paziente dopo la revisione, il quale ha risposto in maniera eccellente ottenendo una ottimale riduzione dei valori pressori (<12 mm. Hg). Non sono stati riscontrati altri effetti collaterali nei pazienti che abbiamo arruolato (Tab. 3).

Discussione

Il nostro studio condotto su un gruppo di pazienti con glaucoma non controllato con terapia medica e di grado medio-avanzato ha dimostrato che l'impianto di Microshunt Preserflo migliora il controllo circadiano del tono oculare.

Il controllo delle fluttuazioni diurne della IOP rappresenta una sfida cruciale nella gestione del glaucoma. Studi precedenti hanno dimostrato

TABELLA 3 - EFFETTI AVVERSI	
TIPOLOGIA	CASI RISCONTRATI
Leakage della bozza	0
Ipotonia (<5 mm Hg)	0
Distacco di coroide (risoluzione spontanea)	1
Camera anteriore abolita	0
Ipoema	0
Needling	0
Revisione chirurgica	1
Blebite/endoftalmite	0
Scompenso corneale	0

che le variazioni pressorie quotidiane, anche in pazienti con valori medi di IOP apparentemente sotto controllo, possono accelerare il danno al nervo ottico⁴.

La chirurgia del glaucoma si è dimostrata una scelta terapeutica valida non solo per ridurre il tono oculare nei pazienti affetti da ipertono, ma anche perché grazie ad essa è possibile un miglior controllo circadiano del tono oculare. Infatti, Kuwayama ha dimostrato che l'intervento di Trabeculectomia permette di ottenere una riduzione della pressione media oculare accompagnato da una riduzione dei picchi pressori osservabili durante la giornata. Infatti, la pressione media misurata massimo 1 mese prima della chirurgia e dopo 3 mesi dalla chirurgia passava da 15.6 ± 2.4 mm. Hg, a 10.0 ± 3.3 mm. Hg mentre i valori delle variazioni della pressione oculare passavano da 7.1 ± 2.3 mm. Hg ad 3.9 ± 2.4 mm. Hg⁵.

Anche Wasielica-Poslednik et al. hanno dimostrato una riduzione sia della IOP media che delle fluttuazioni dopo intervento di trabeculectomia. Nel suo studio, la pressione media misurata massimo qualche settimana prima della chirurgia e dopo 6 mesi dalla chirurgia passava da 16.94 ± 3.83 mm. Hg, a 11.26 ± 3.77 mm. Hg mentre i valori delle variazioni diurne della pressione oculare passavano da 8.61 ± 4.19 mm. Hg ad 4.92 ± 2.52 mm. Hg⁶.

Ci sono numerosi studi che evidenziano come la riduzione del numero e dell'ampiezza dei picchi ipertensivi, induca una minor progressione del danno campimetrico, tuttavia non ci sono evidenze conclusive che la fluttuazione di IOP sia da sola un fattore di rischio indipendente per la progressione campimetrica; è necessario comunque considerare nella valutazione generale del controllo della malattia e nella valutazione della progressione glaucomatosa gli aspetti come la IOP max e la IOP media, valori direttamente correlati alle fluttuazioni circadiane della pressione oculare^{7,8}.

I dati del nostro studio hanno quindi confermato i dati della letteratura sulla sicurezza ed

efficacia del Microshunt Preserflo, in quanto abbiamo avuto i seguenti effetti collaterali / avversi: 1 paziente con distacco di corioide periferico a risoluzione spontanea al 3 mese ed un paziente che ha necessitato di revisione chirurgica della bozza a causa di un controllo insufficiente della pressione oculare.

Abbiamo verificato inoltre un efficace controllo del tono oculare che è passato da 22,9 mm. Hg $\pm$ 2,9 mm. Hg nel preoperatorio con riduzione a 9,8 mm. Hg $\pm$ 2,5 mm. Hg nel 1 mese e 10,5 mm. Hg $\pm$ 3,1 mm. Hg a 3 mesi, mentre le fluttuazioni pressorie sono passate da 4.7 mmHg $\pm$ 1,8 mm. Hg nel preoperatorio a 1,2 mmHg $\pm$ 1,0 mm. Hg nel 1 mese e 1,1 mmHg $\pm$ 0,5 mm. Hg. a 3 mesi. Nel nostro studio abbiamo quindi osservato una riduzione dei livelli medi di IOP, ma anche una minimizzazione delle fluttuazioni diurne, che spesso sfuggono al controllo dei trattamenti farmacologici.

Un aspetto innovativo di questo studio è l'utilizzo della curva di misurazione diurna, che valuta sia il valore medio della IOP sia le sue variazioni giornaliere. Questo approccio permette di comprendere meglio il controllo pressorio offerto dal Preserflo, posizionandolo come un'alternativa efficace per i pazienti a rischio di progressione del glaucoma.

Conclusioni

Questo studio dimostra che l'impianto di microshunt Preserflo riduce significativamente le fluttuazioni diurne della IOP nei pazienti con glaucoma primario ad angolo aperto.

I risultati a 30 e 90 giorni post-operatori indicano un controllo pressorio più stabile rispetto al periodo preoperatorio, suggerendo che il Preserflo potrebbe migliorare gli esiti a lungo termine nella gestione del glaucoma.

Questo suggerisce un controllo più stabile della pressione intraoculare, indipendentemente

dalle attività quotidiane o dal ritmo circadiano del paziente.

Implicazioni cliniche e prospettive future

Per confermare questi risultati, sono necessari studi con campioni più ampi e follow-up a lungo termine.

L'efficacia del Preserflo microshunt potrebbe inoltre essere ulteriormente migliorata combinandolo con altre terapie o integrando tecnologie per il monitoraggio continuo della IOP, consentendo strategie terapeutiche personalizzate e più efficaci^{9,10}.

REFERENCES

1. Heijl A, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002.
2. Medeiros FA, et al. Fluctuations in intraocular pressure and risk of progression in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2007.
3. Mansouri K, et al. Intraocular pressure reduction and variability with minimally invasive glaucoma surgery: a review of evidence. *J Glaucoma*. 2019.
4. Caprioli J, et al. Intraocular pressure variability and visual field progression in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008.
5. Y. Kuwayama, H. Mizunoya, A. Ohmuro, M. Morita, M. Suzuki, K. Kano, R. Kosaki, R. Sugimoto; Circadian Intraocular Pressure Before and After Trabeculectomy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2004;45(13):4477.
6. Wasieleska-Poslednik, J., Schmeisser, J., Hoffmann, E. M., Weyer-Elberich, V., Bell, K., Lorenz, K., & Pfeiffer, N. (2017). Fluctuation of intraocular pressure in glaucoma patients before and after trabeculectomy with mitomycin C. *PloS one*, 12(10), e0185246. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185246>
7. Singh K, Shrivastava A. Intraocular pressure fluctuations: how much do they matter?. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009;20(2):84-87. doi:10.1097/icu.0b013e328324e6c4
8. Rabiolo A, Montesano G, Crabb DP, Garway-Heath DF; United Kingdom Glaucoma Treatment Study Investigators. Relationship between Intraocular Pressure Fluctuation and Visual Field Progression Rates in the United Kingdom Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology*. 2024;131(8):902-913. doi:10.1016/j.ophtha.2024.02.008
9. Matlach J, et al. Surgical outcomes of Preserflo compared to other minimally invasive glaucoma surgeries. *Ophthalmologica*. 2021.
10. Lavia C, et al. Minimally invasive glaucoma surgery for open-angle glaucoma: a systematic review. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017.



Elettrofisiologia retinica: dalle metodiche alle applicazioni cliniche

Abstract: L'elettrofisiologia retinica, da molti considerata una branca di nicchia, permette lo studio funzionale oggettivo della retina in tutte le sue componenti cellulari. L'evoluzione delle tecniche elettrofunkionali ha consentito di migliorare nel corso del tempo l'attendibilità e la riproducibilità del segnale elettroretinografico con l'introduzione di macchinari agevoli e commercialmente disponibili. La stimolazione retinica attraverso l'elettroretinogramma (ERG) da flash full-field scotopico e fotopico registra le risposte provenienti dall'intera retina e trova applicazione nella diagnostica di varie patologie retiniche in primis le distrofie retiniche ereditarie. La registrazione dei Potenziali Oscillatori consente di esaminare l'attività bioelettrica delle cellule amacrine principalmente coinvolte nelle vasculopatie retiniche. La risposta delle cellule ganglionari può essere registrata per mezzo dell'ERG da pattern, utile nella diagnosi e nel follow-up di numerose patologie primarie e secondarie del nervo ottico, e attraverso la registrazione della Photopic Negative Response dell'ERG da flash nei pazienti meno collaboranti o con opacità dei mezzi diottrici e assenza di fissazione di un target. L'evoluzione di questo campo di diagnostica strumentale ha consentito di ottenere risposte da aree retiniche localizzate della macula attraverso la registrazione dell'ERG multifocale, per selezionare l'attività dei fotorecettori e delle cellule bipolari, e della PhNR multifocale, per selezionare l'attività bioelettrica della retina interna. Tali metodiche elettrofunkionali multifocali consentono di studiare la retina esterna nelle maculopatie e i difetti retinici interni in patologie di origine oculare e neurologica. L'analisi delle varie tipologie di ERG permette, dunque, di selezionare risposte stratificando la retina (retina esterna, retina intermedia e retina interna) e di distinguere risposte provenienti dalla intera retina o dall'area maculare, per conoscere esattamente il sito disfunzionante della retina stessa. Tale approccio agevola la diagnostica funzionale e, integrata al quadro clinico del paziente, permette di raggiungere una adeguata diagnosi conclusiva dei casi clinici semplici e complessi. Infine, lo studio funzionale dei vari elementi retinici permette di contribuire all'identificazione dei meccanismi neurofisiopatologici che determinano un deficit della visione in svariate patologie della retina.

Keywords: ERG, PERG, PhNR, ERG Focale, ERG Multifocale, PhNR Multifocale

1. L'Elettroretinogramma: cenni storici e caratteristiche fondamentali

Il Prof. Emil Du Bois-Reymond (1831-1889) (Figura 1) è riconosciuto essere il padre dell'elettrofisiologia sperimentale (1). Dopo aver conseguito la libera docenza nel 1846, ottenne la cattedra di fisiologia alla Humboldt Universität di Berlino, succedendo al Prof. Johannes Peter

Müller nel 1858. Ebbe modo di effettuare esperimenti sui pesci studiando la loro capacità di generare correnti elettriche, e di dimostrare l'ipotesi che le cellule dei tessuti neuro-muscolari possiedono una "corrente elettrica di riposo", la quale, dopo adeguata stimolazione, può trasformarsi in impulso elettrico. Questi elementi lo portarono alla scoperta del fenomeno

denominato "variazione negativa" e cioè quello per cui un impulso elettrico viaggia lungo il nervo come un'onda di negatività relativa (1).

Nel 1865 Holmgren prima e Dewar poi, rilevarono che uno stimolo di luce può provocare un cambiamento del potenziale elettrico degli occhi degli anfibî (2). Con la dimostrazione che l'illuminazione della luce attraverso la pupilla causa un leggero movimento di un galvanometro, indicativo di un cambiamento elettrico (positivo) nella cornea rispetto alla parte posteriore dell'occhio, questa attività elettrica indotta dalla luce nell'occhio è stata chiamata "elettroretinogramma" (ERG) (2).

Pionieristici lavori agli inizi del '900, hanno dato luogo alla analisi dell'ERG da flash utilizzata fino ai giorni nostri. Infatti, le onde dell'ERG da flash sono ancora indicate come onda a-, b- e c-. Un'ulteriore onda corneale (positiva), più raramente registrata al termine del flash luminoso, viene chiamata onda d.

Nel 1933 il finlandese Ragnar Arthur Granit (1900-1991) (Fig. 1), utilizzando un modello animale, osservò che durante l'anestesia, le varie componenti dell'ERG da flash si attenuavano progressivamente (3). L'analisi delle componenti dell'ERG di Granit è stata leggermente modificata nel corso degli anni, ma rimane la base per la nostra comprensione dell'ERG e gli valse il Premio Nobel per la Fisiologia e Medicina nel 1967 (3).

Successivamente, molti studi hanno avuto l'obiettivo di accertare il rapporto esistente tra le componenti dell'ERG e la funzionalità dei vari elementi cellulari che costituiscono la complessa architettura retinica. Sono stati utilizzati diversi approcci come il cambiamento di concentrazione di potassio (4) o la tetrodotossina (TTX) (5) e ciò ha permesso di identificare che la funzionalità delle cellule bipolari, quelle di Muller e le cellule amacrine contribuiscono a

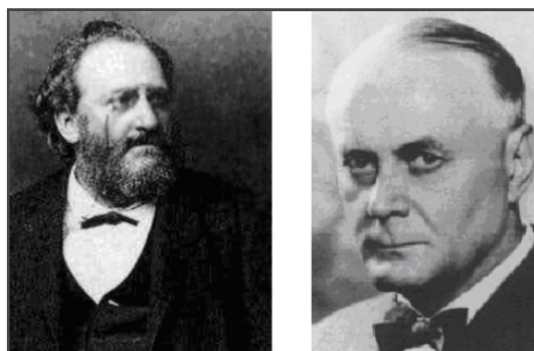


Figura 1 - Emil Du Bois-Raymond e Ragnar Granit.

determinare l'ampiezza e la cinetica dell'onda b dell'ERG.

Prova a favore del fatto che le componenti dell'ERG da flash siano totalmente generate negli strati più esterni della retina viene dagli studi sul gatto effettuati dagli italiani Maffei e Fiorentini (6): dopo sezione del nervo ottico l'ERG in risposta a stimoli con variazione di luminanza rimaneva sostanzialmente invariato a distanza di mesi, mentre l'ERG in risposta a stimoli strutturati con variazione di contrasto (pattern) scompariva completamente all'incirca dopo 4 mesi parallelamente alla neurodegenerazione delle cellule ganglionari e dei loro assoni (6). Solo più avanti con gli anni è stata introdotta la tecnica focale di registrazione dell'ERG, per esplorare l'area maculare abolendo la risposta da aree retiniche adiacenti (7). L'utilità di questa tecnica funzionale consisteva nel sovrapporsi agli studi di anatomia umana per i quali era nota la riduzione degli elementi cellulari dei coni maculari con l'età, e da qui dunque la grande applicazione nella degenerazione maculare legata all'età e nelle distrofie maculari (8).

Gli anni 2000 hanno invece segnato la storia dell'elettrofisiologia per l'introduzione della tecnica multifocale da parte di Eric Sutter e Donald Hood. Tale metodica sempre più raffinata ha permesso di studiare la retina per aree retiniche localizzate allo scopo di selezionare aree più vulnerabili rispetto ad altre in differenti

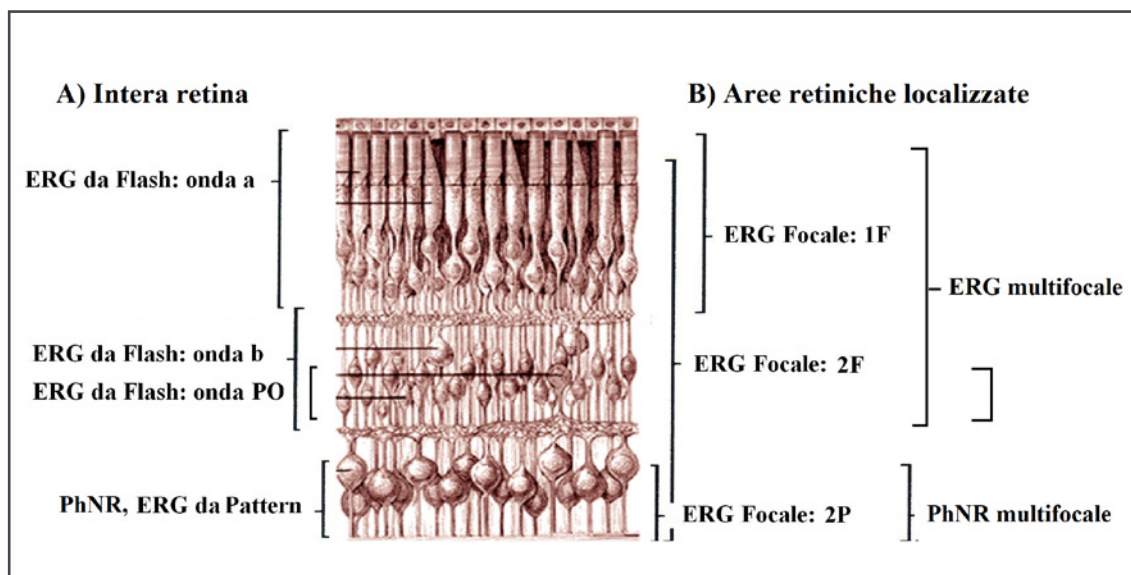


Figura 2 - Differenti generatori retinici delle varie risposte elettroretinografiche in relazione all'intera retina (A) o ad aree retiniche localizzate (B).

patologie visive (9-10).

Ulteriore evoluzione del secondo millennio è stato lo studio della Photopic Negative Response dell'ERG da flash full-field, prima in modello sperimentale di glaucoma nella scimmia e poi in patologie neurooftalmologiche nell'uomo (11). Si trattava, come descriveva Viswanathan, di una onda lenta che si forma dopo i 60 msec dopo un breve stimolo flash, 100 msec dopo l'inizio e 115 msec dopo la scomparsa dello stimolo flash di lunga durata. Nel modello animale la TTX riduceva selettivamente la PhNR lasciando inalterate l'onda a e b quindi la sua genesi è stata attribuita alle cellule ganglionari (11). È possibile, dunque, attraverso le varie metodiche di stimolazione e di registrazione, ottenere vari tipi di Elettroretinogramma, i cui generatori sono i diversi elementi neuronali retinici (12). Le linee guida e gli standard approvati e convalidati dai massimi esperti del settore della Elettrofisiologia della Visione per la registrazione delle varie tipologie di ERG sono periodicamente aggiornate dalla International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) (13, 14).

I differenti elementi cellulari retinici generano diverse tipologie di risposte elettroretinografiche come riportato nella Fig. 2.

Le principali applicazioni cliniche delle risposte ERG sono riportate nella Tab. 1.

2. L'ERG da flash

L'ERG da flash è una risposta di massa, ovvero la risultante della somma dei vari potenziali che originano dalle due popolazioni di fotorecettori in seguito all'eccitamento luminoso (13).

I metodi classici di registrazione separata dei due sistemi sono: elettroretinografia statica, dinamica, ed il flicker ERG.

Elettroretinografia statica: Prevede la stimolazione in condizioni di adattamento fotopico e successivamente in adattamento scotopico. Per l'ERG fotopico si usano stimoli bianchi di media intensità (1 joule) in un ambiente con luminanza di sfondo fotopica. Per avere risultati standard (14), è norma che le condizioni di adattamento siano costanti. Si otterrà così una risposta puramente fotopica perché l'occhio è adattato alla luce e perché lo stimolo raggiunge la soglia di eccitamento dei coni. Per l'ERG scotopico,

TABELLA 1 - Tipologia di ERG, relativi generatori retinici e principali applicazioni cliniche

Esame	Generatori	Principali patologie con Risposte bioelettriche alterate
ERG da flash	Retina esterna (Ep,pigmentato-fotorecettori, cell. Bipolari, Amacrine)	Retinite pigmentosa, Distacco di retina, Trombosi VCR, Occlusione ACR, Diabete, Ipertensione Emalopia carenziale, Distrofia dei coni, Albinismo
ERG da Pattern	Retina interna (cellule e fibre ganglionari)	Glaucoma, Diabete, Maculopatie, Sclerosi Multipla, Distiroidismi, Malattie connettivali, M. di Parkinson, Eredo-atassie, neurotticopatie tossiche, traumatiche, compressive, flogistiche
PhNR	Retina interna (cellule e fibre ganglionari)	Ambliopia, Cataratta congenita, Neurotticopatia di Leber, Glaucoma, Ipertensione endocranica, Sclerosi Multipla
ERG Focale e Multifocale	Retina esterna (Ep,pigmentato-fotorecettori, cell. Bipolari) maculare	Maculopatie congenite (Stargardt, Best), Edema maculare cistoide, Corioretinopatia sierosa centrale, Degenerazione maculare legata all'età, Glaucoma, Sclerosi Multipla
PhNR Multifocale	Retina interna (cellule e fibre ganglionari) maculare	Glaucoma, Sclerosi Multipla

si fa adattare il paziente per 20 minuti e poi si procede a stimolazione con luce blu a bassa intensità. La risposta sarà puramente scotopica in quanto l'occhio è adattato al buio e lo stimolo non raggiunge la soglia di eccitamento dei coni. Elettroretinografia dinamica: Con tale metodica è possibile seguire l'evoluzione del tracciato durante le diverse fasi dell'adattamento, ed evidenziare separatamente sullo stesso tracciato sia l'attività del sistema fotopico che quella del sistema scotopico.

Flicker ERG: È una metodica usata per ottenere una risposta più strettamente maculare, poiché la fusione dei coni maculari avviene a frequenze

più alte di quelli extramaculari. La stimolazione si fa con luce intermittente di sufficiente frequenza e si avrà la percezione dello sfarfallio (flicker). Se si aumenta la frequenza di stimolazione sopra un certo valore (frequenza critica di fusione), lo sfarfallio è sostituito da sensazione di luce continua. La frequenza critica di fusione, secondo la legge di Ferry-Portes, è proporzionale al logaritmo della luminanza dello stimolo; con intensità molto elevate, la frequenza critica di fusione raggiunge i valori massimi compresi tra 50 e 60 Hz. Il tracciato apparirà come una successione di onde con morfologia variabile in funzione dell'intensità, delle caratteristiche

spettrali dello stimolo, della frequenza, e dello stato di adattamento retinico. L'ampiezza diminuisce con l'aumentare della frequenza, fino alla frequenza critica di fusione quando si avrà il completo appiattimento del tracciato. La frequenza critica di fusione diminuisce andando dalla zona a predominanza dei coni a quella a predominanza dei bastoncelli, con picco massimo, quindi, nella regione maculare. Con il flicker, quindi, si possono ottenere risposte selezionate dai due sistemi, naturalmente rispettando i livelli d'intensità della stimolazione e l'adattamento.

2.1. La risposta elettroretinografica da stimolo flash

Le componenti dell'ERG si generano entro pochi msec dallo stimolo luminoso (13). Il primo in assoluto è l'early receptor potential (ERP); in seguito tra i 10 e i 50 msec si registra l'onda a (negativa) e l'onda b (positiva) che presenta piccole onde sulla propria branca ascendente (i potenziali oscillatori). Queste onde rappresentano l'ERG clinico. L'onda c (negativa) compare intorno ai 100 msec.

ERP. L'early receptor potential è costituito da una piccola componente positiva (R1) e una successiva, di ampiezza maggiore e negativa (R2). Si evoca con stimoli luminosi molto intensi e rapidi, origina dai pigmenti che con le loro modificazioni causano spostamenti di cariche nella molecola, ed è proporzionale alla quantità di pigmento eccitato.

Onda "a". È una deflessione negativa, la cui componente entro i 4.5 msec dipende strettamente dall'attività fotorecettoriale.

Onda "b". La più studiata e più clinicamente importante, indice di funzione retinica, ed espressione indiretta delle variazioni dell'attività neurale, probabilmente attraverso le cellule del Muller (4-5). L'iperpolarizzazione dei fotorecettori

stimola la depolarizzazione delle cellule bipolari ON, che danno vita ad un incremento della $[K^+]$ extracellulare nello strato plessiforme esterno. Qui le cellule del Muller sono molto sensibili al K^+ , quindi si depolarizzano rapidamente, incanalando intracellularmente l'eccesso di K^+ verso il vitreo. Questa variazione di corrente è un evento sicuro negli anfibi, ma non nei mammiferi, per i quali è stato proposto un meccanismo "va e vieni" ("push-pull") riguardo all'origine dell'onda b fotopica. Tale modello fa riferimento all'interazione di due meccanismi con opposta polarità tra le cellule bipolari depolarizzanti e iperpolarizzanti, e le cellule orizzontali. La genesi dell'onda b può essere spiegata isolando farmacologicamente le cellule iperpolarizzanti, e notando un guadagno della popolazione delle cellule depolarizzanti. La natura transitoria dell'onda b è interpretata da questo modello con l'iperpolarizzazione dei neuroni di secondo ordine che ne tronca il meccanismo di origine. Potenziali oscillatori. Sono fino a 7 piccole onde sovrapposte all'onda b, ma con origine distinta (verosimilmente dalle varie sottopopolazioni delle cellule amacrine). Hanno soglia più elevata dell'onda b, e per questo sono più facilmente evidenziabili nell'occhio parzialmente adattato alla luce. Ciò viene realizzato con flashes piuttosto intensi ad intervalli regolari di circa 10 sec (14). Onda "c". È una deflessione positiva a crescita lenta, successiva all'onda b. Registrata dal vitreo e dalla cornea, riflette la somma algebrica di due componenti con andamento temporale simile ma polarità opposta: l'iperpolarizzazione dell'ERP che determina la componente PIII (parte rapida) e la risposta da parte delle cellule del Muller distali al decremento della $[K^+]$ nello spazio subretinico (parte lenta).

2.2 Applicazioni cliniche dell'ERG da flash

L'ERG da flash, pur rappresentano una risposta

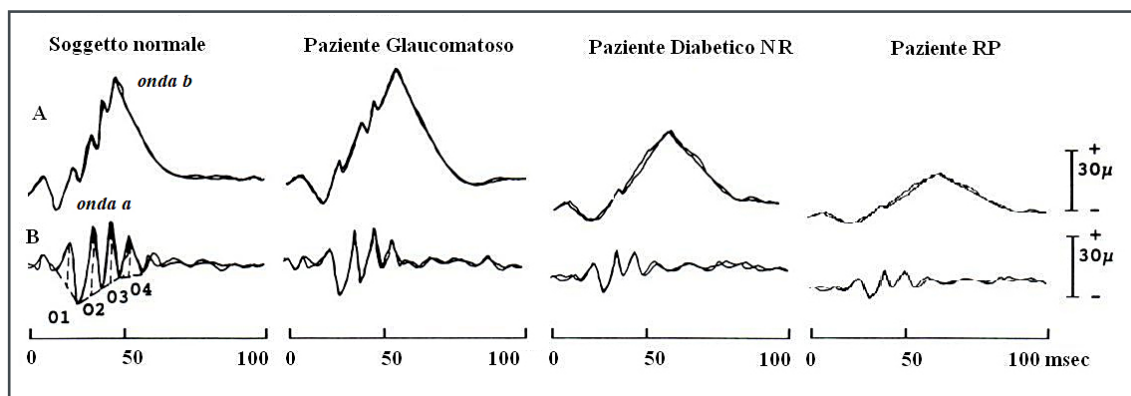


Figura 3 - Esempi di tracciati ERG (A) e Potenziali Oscillatori (B) in condizioni normali e patologiche. NR = assenza di retinopatia; RP = Retinite Pigmentosa; Nel paziente glaucomatoso si osserva un ERG del tutto normale; nel paziente diabetico ed in quello con RP si rileva una riduzione di ampiezza ed un aumento dei tempi impliciti delle onde a e b dell'ERG.

retinica di massa, è un esame diagnostico fondamentale nella diagnosi di svariate patologie retiniche che interessano le differenti componenti fotorecettoriali (vedi Tab. 1). Variazioni dell'ERG da flash (sia come aumento del tempo di latenza delle onde a e b che come riduzione di ampiezza dell'onda b) si rilevano nella retinite pigmentosa, nel distacco di retina, nelle uveiti, nell'acromatopsia, nella cecità notturna congenita, nelle distrofie dei coni, nell'amaurosi congenita di Leber. In alcune retinopatie che coinvolgono in modo specifico la regione maculare (Malattia di Stargardt, degenerazione vitelliforme di Best, maculopatia legata all'età), si possono osservare modificazioni del Flicker-ERG ed in particolare quello registrato con stimoli con frequenza maggiori di 30 Hz. Nelle patologie retiniche su base vasculopatica (diabete, ipertensione arteriosa, vasculopatie), riveste particolare importanza la valutazione dei Potenziali Oscillatori, che anche nelle fasi iniziali di tali patologie risultano essere ridotti in ampiezza. Esempi di tracciati elettroretinografici da flash in condizioni normali e patologiche sono riportati nella Fig. 3.

3. ERG da Pattern

La risposta del PERG è attribuita all'attività

bioelettrica degli strati retinici più interni (cellule e fibre ganglionari). Ciò deriva dalla considerazione che, dopo la sezione del nervo ottico (nel gatto e nella scimmia), si ha una progressiva riduzione dell'ampiezza del PERG in un periodo di tempo coincidente con la degenerazione walleriana delle cellule ganglionari, mentre l'ERG da flash che rimane invariato (6).

È in dubbio la partecipazione degli elementi pre-ganglionari al PERG; tale partecipazione è legata a elevati livelli di luminanza mentre altri contemplano due differenti risposte, una legata a variazioni locali di luminanza e l'altra allo stimolo strutturato (15).

3.1. La risposta elettroretinografica da stimolo pattern

I generatori del PERG sono riportati nella Fig.2. Il PERG transiente è costituito da una piccola onda negativa che precede una larga onda positiva seguita da un'ampia componente negativa. Tali picchi vengono contrassegnati con la lettera che indica la polarità del picco e la cifra che indica il tempo di culminazione del picco stesso (N35, P50 e N95).

La valutazione clinica si basa sull'analisi del tempo implicito dell'onda P50 e sull'ampiezza picco-picco N35-P50 e P50-N95 (parametro più

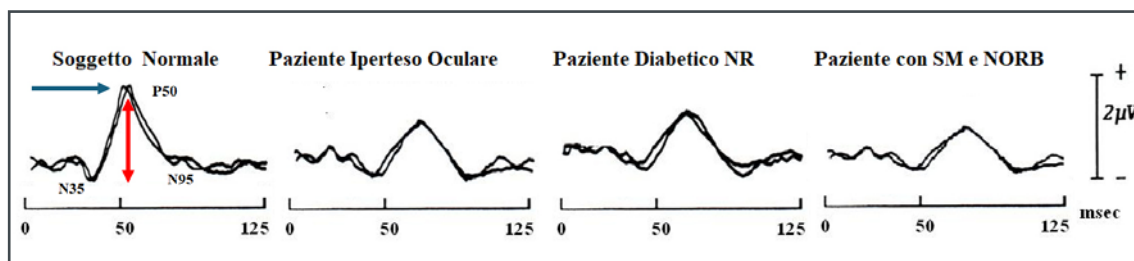


Figura 4 - Esempi di tracciati PERG in condizioni normali e patologiche. NR = assenza di retinopatia; SM = Sclerosi Multipla; NORB = Neurite Ottica Retrobulbare; → = tempo implicito del picco P50; ↑ = Ampiezza picco-picco P50-N95. Nel paziente diabetico, in quello con ipertensione oculare ed in quello con NORB si rileva una riduzione di ampiezza ed un aumento dei tempi di picco della risposta elettroretinografica.

specifico per la valutazione della funzionalità delle cellule ganglionari).

Il PERG steady-state è costituito da un'onda sinusoidale che, analizzata attraverso la FFT, presenta la massima ampiezza sull'armonica di frequenza doppia rispetto a quella di stimolazione: nel caso di stimolazione ad 8 Hz, l'armonica con ampiezza massima sarà quella rilevata a 16 Hz (II Armonica). La valutazione clinica si basa sulla valutazione dell'ampiezza e della fase della seconda armonica.

3.2. Applicazioni cliniche

In clinica il PERG mostra un aumento del tempo implicito P50 una riduzione dell'ampiezza P50-N95 in diverse patologie che coinvolgono gli strati interni retinici.

In particolare nella malattia glaucomatosa, utilizzando particolari caratteristiche di stimolazione (frequenza spaziale di 15' di arco visivo, frequenza temporale di 2 Hz e Contrasto del 70%), l'ampiezza P50-N95 ha una specificità del 100% e sensibilità del 100% (16).

Il PERG è alterato precocemente, cioè quando ancora non sono visibili i segni oftalmoscopici (escavazione del nervo ottico) e perimetrici (riduzione delle isoptere periferiche e presenza di scotomi arciformi) legati all'aumento della pressione intraoculare (16). Inoltre, la riduzione dell'ampiezza P50-N95 è significativamente

correlata con il deficit del campo visivo e con la riduzione dello spessore delle fibre nervose peripapillari (17, 18).

Le alterazioni rilevate al PERG recuperano dopo riduzione della pressione oculare (19) o dopo trattamento con fattore di crescita neuronale (NGF) (20), con Citicolina (21) o Coenzima Q10 (22).

In differenti forme di maculopatie il PERG presenta una riduzione dell'ampiezza P50-N95 ed un aumento del tempo implicito P50 perché le cellule ganglionari vanno incontro ad inattivazione, non ricevendo la normale eccitazione dai fotorecettori, dalle cellule bipolari, dalle cellule orizzontali, e dalle cellule amacrine, importanti nella trasmissione del potenziale (23).

Il PERG è precocemente alterato nella malattia diabetica, dove è possibile evidenziare disfunzioni degli strati interni retinici in assenza di retinopatia dopo solo sei mesi dall'insorgenza della malattia (24).

Inoltre, il PERG è alterato in quelle patologie neurodegenerative, come la sclerosi multipla, nel Morbo di Parkinson o nelle eredoatassie dove è possibile identificare un processo di disfunzione delle cellule nervose anche a livello retinico (25). Le applicazioni cliniche dell'ERG da Pattern sono riportate nella Tabella 1.

Esempi di tracciati PERG in condizioni normali e patologiche sono riportati nella Fig. 4.

4. La PhNR flash

La risposta fotopica negativa (photopic negative response, PhNR) dell'elettroretinogramma da flash (ERG) è un'onda negativa che si genera dopo l'onda b (b-wave) in risposta a un breve stimolo luminoso (12). La PhNR riflette l'attività generalizzata delle cellule ganglionari retiniche (RCG) e dei loro assoni, la sua ampiezza può essere ridotta precocemente nelle malattie che colpiscono la retina più interna (12). Tuttavia, recenti studi hanno evidenziato un aumento dell'ampiezza della PhNR con l'eccentricità, tale evidenza potrebbe essere dovuta ai generatori cellulari della PhNR. Sebbene le cellule ganglionari retiniche siano considerate i generatori primari della PhNR, evidenze scientifiche suggeriscono che anche i fotorecettori, le cellule amacrine, le cellule di Muller e altre cellule gliali contribuiscono alla genesi di tale risposta. A causa dell'aumento relativo del numero di queste cellule rispetto alle RGC verso la periferia retinica, l'aumento dell'ampiezza della PhNR può essere dovuto, ad esempio, a un maggiore contributo delle correnti gliali di potassio (K), note per contribuire alla risposta PhNR, e non strettamente alla sola densità o al numero delle RGC (26).

L'attività bioelettrica degli strati retinici più interni (cellule e fibre ganglionari) è misurabile anche tramite PERG (6); tuttavia, la registrazione della PhNR ha molteplici vantaggi:

- *metodica non invasiva,*
- *non richiede particolare collaborazione da parte del paziente: pazienti pediatrici e anziani (demenza, Alzheimer ecc.),*
- *non è necessaria la fissazione di un target (nistagmo, cataratta congenita, ambliopia, patologie che causano scotoma centrale ecc.),*
- *non richiede correzione del difetto refrattivo,*
- *risposte non influenzate dall'opacità dei mezzi ottici (cataratta, malattie corneali ecc.).*

4.1 La risposta elettroretinografica PhNR

Per garantire la massima sollecitazione della retina deve essere indotta midriasi al soggetto in esame seguita da 10 minuti di adattamento fotopico. Gli stimoli luminosi comprendono uniformemente tutto il campo visivo, hanno durata inferiore ai 5ms. Le unità di misura utilizzate sono candela per metro quadro (cd/m^2) per la luminanza dello sfondo, e candele al secondo per metro quadro ($\text{cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$) per la potenza per unità di superficie dello stimolo luminoso (flash). Diversamente dall'acquisizione del full field ERG, viene utilizzato uno stimolo luminoso cromatico, in particolare una stimolazione a lunghezza d'onda elevata (rosso 630-660nm, 1-2.5 photo $\text{cd} \times \text{s}/\text{m}^2$) su uno sfondo a lunghezza d'onda inferiore (blu 450-485nm, 10 cd/m^2) che porta in saturazione i coni, permettendo di ottenere una risposta PhNR di ampiezza maggiore rispetto alla stimolazione ad ampio spettro (12). L'ampiezza della PhNR può essere considerata dal picco dell'onda b al massimo picco negativo della PhNR (PT, Peak-to-Trough), oppure dalla linea isoelettrica al massimo picco negativo (BT, Baseline-to-Trough). Nei casi patologici in cui il picco negativo è difficilmente individuabile viene considerata l'ampiezza in una finestra temporale tra 50 ed 80 millisecondi successivi alla presentazione dello stimolo visivo, BF (Baseline-to-Fixed time-point, ovvero l'ampiezza misurata dalla linea isoelettrica a un time-point predeterminato). Considerando la sua correlazione diretta con la risposta delle cellule ganglionari retiniche, la PhNR misurata come baseline-to-trough (BT) rappresenta l'opzione più affidabile per rappresentare l'attività delle RGC. D'altra parte, l'utilizzo di un time-point predeterminato per la registrazione del segnale (BF) non rappresenta lo standard a causa della variabilità del tempo implicito (IT) legata all'età.

4.2 Applicazioni cliniche

La riduzione dell'ampiezza della PhNR è riscontrabile in pazienti affetti da glaucoma, atrofia ottica, occlusione dell'arteria centrale della retina, neuropatia ottica ischemica, retinopatia diabetica e ipertensione intracranica idiopatica. In alcuni casi, la PhNR può essere utile per monitorare gli effetti del trattamento in occhi con ipertensione oculare o glaucoma (27).

Di seguito alcuni esempi di applicazioni cliniche in cui la misurazione della PhNR svolge un ruolo importante per lo studio della funzione delle RGC e quindi della fisiopatologia della patologia in esame.

Ambliopia da deprivazione e cataratta congenita: la risposta PhNR risulta ridotta negli occhi affetti da ambliopia da deprivazione (cataratta congenita). Tale dato è stato evidenziato dall'analisi di occhi pseudofachici, sottoposti ad intervento di estrazione di cataratta congenita, i quali presentano una ridotta risposta PhNR, indicando che la deprivazione visiva precoce ha effetti di lunga durata sulla funzione delle RGC. Questo dato suggerisce che la stimolazione luminosa durante i primi anni di vita ha un ruolo di fondamentale importanza nel corretto sviluppo della funzione retinica (28, 29).

Neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON): è stata evidenziata una riduzione significativa dell'ampiezza della PhNR nei pazienti affetti da LHON. È interessante notare che anche nei portatori è stata riscontrata una riduzione del PhNR, suggerendo una potenziale disfunzione subclinica delle RGC in alcuni dei portatori della mutazione (30).

Glaucoma: è stato rilevato che la riduzione dell'ampiezza della PhNR a tutto campo aumenta con la progressione del deficit perimetrico ed è inoltre correlata con la riduzione dello spessore dello strato delle fibre nervose peripapillari e del cup\disc ratio. Tuttavia, nelle fasi precoci

della neurotticopatia glaucomatosa, gli assoni delle RGC sono danneggiati localmente; quindi, la PhNR a tutto campo (che riflette la funzione delle RGC dell'intera retina) non è adatta a determinare la lesione localizzata delle RGC (31). *Ipertensione endocranica:* l'elettroretinogramma da pattern (PERG) e la risposta fotopica negativa (PhNR) dell'ERG a tutto campo monitorano la funzione delle RGC e rappresentano validi strumenti per il monitoraggio della funzione di tali cellule nei pazienti affetti da ipertensione endocranica (32).

Glioma del nervo ottico: una progressiva disfunzione delle RGC è stata evidenziata tramite misurazione della PhNR in pazienti affetti da NF1 e gliomi delle vie ottiche, nonostante le dimensioni stabili delle lesioni alla risonanza magnetica (33).

Sclerosi multipla (SM): l'ampiezza della PhNR risulta significativamente ridotta negli occhi di pazienti affetti da SM con una storia di neurite ottica, il che indica la presenza di difetti funzionali delle cellule ganglionari retiniche e dei loro assoni dopo un episodio di neurite ottica. Esiste inoltre, una correlazione tra l'ampiezza della PhNR e il dato morfologico dell'RNFL, ciò suggerisce che l'ampiezza della PhNR è correlata al numero di cellule ganglionari e ai loro assoni.

Come è noto dalla letteratura, la perdita di fibre nervose (RNFL) si verifica per lo più entro 3-6 mesi dall'evento acuto di neurite ottica. La degenerazione retrograda post neuritica degli assoni e dei corpi delle cellule ganglionari dopo un evento demielinizzante del nervo ottico o del tratto ottico è evidentemente un fattore importante nella riduzione dell'ampiezza del PhNR osservata negli occhi con pregressa neurite ottica (34).

Esempi di PhNR in condizioni normali e patologiche sono riportati nella Fig. 5.

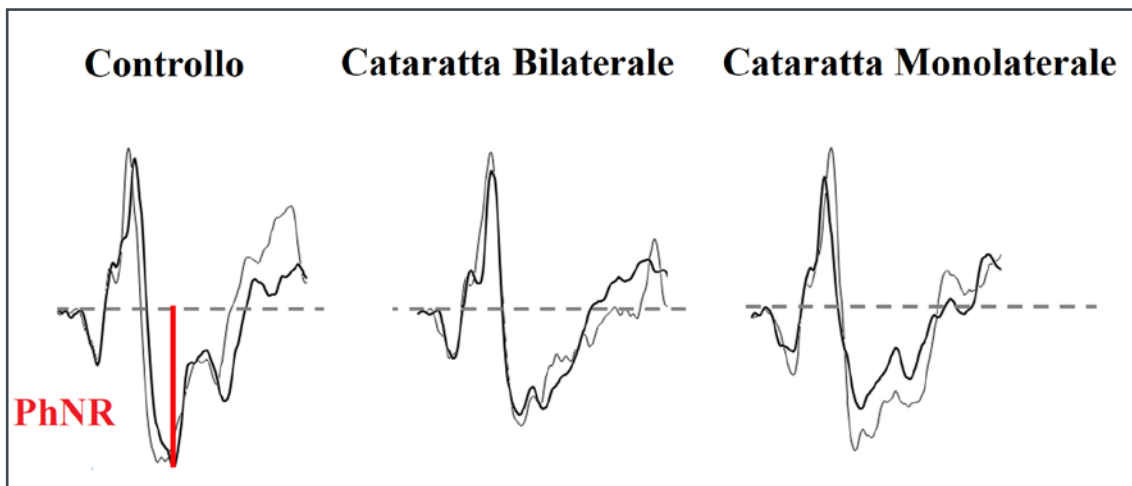


Figura 5 - La PhNR viene misurata dalla linea isoelettrica e il primo picco negativo compreso compreso tra 50 e 80 ms successivi allo stimolo. In occhi con cataratta congenita bilaterale e monolaterale (la linea più spessa è quella dell'occhio affetto) si può evidenziare una riduzione di tale misura.

5. L'Elettroretinogramma derivato da aree retiniche localizzate: ERG Focale (FERG), ERG multifocale (mfERG), PhNR multifocale (mfPhNR)

Nella registrazione di risposte bioelettriche da aree retiniche localizzate si devono tenere in considerazione due differenti problemi: il fenomeno dello stray-light e la registrazione di potenziali di ampiezza molto piccola (intorno al microvolt).

La stray-light consiste nella riflessione e diffusione dello stimolo luminoso con effetto eccitatorio per aree retiniche al di fuori di quella stimolata; ciò implica la contaminazione della risposta. Questo può essere minimizzato mantenendo la retina periferica ad un livello di illuminazione costante (p.es. utilizzando uno stimolo pattern a luminanza media costante) usando uno stimolo circondato da un background luminoso adattante (35, 36).

I problemi legati alla ridotta ampiezza dei segnali retinici focali sono stati risolti usando approcci matematici di analisi del segnale aggiunti al convenzionale averaging (media correlata): Fast Fourier Transform, Discrete Fourier Transform, filtrazione digitale, e filtrazione selettiva a banda

stretta (con amplificatori lock-in). In aggiunta, l'analisi di cross correlazione è stata applicata per isolare risposte retiniche generate da un sistema multi-input, in cui ogni stimolo è modulato secondo una sequenza binaria specifica, pseudorandom. Queste metodiche permettono l'isolamento delle componenti armoniche d'interesse, forniscono un rapporto segnale/rumore notevolmente migliore, e una stima precisa delle caratteristiche di fase a ampiezza del segnale, indipendenti dalle proprietà dell'onda (37).

5.1 ERG Focale (FERG)

Il FERG è un test obiettivo capace di indagare la funzionalità di aree retiniche localizzate, usato principalmente in fisiologia e in clinica, per valutare la regione maculare o foveale. Anche l'ERG da pattern presenta natura focale ma differisce per proprietà e generatori.

I generatori del segnale elettroretinografico sono riportati nella Fig. 2.

5.1.1 La risposta FERG

Il FERG si può generare con una modulazione luminosa sinusoidale ad alta frequenza temporale (flicker a 30 Hz) o attraverso uno stimolo

strutturato ad alta frequenza temporale (barre sinusoidali ad 8 Hz) presentate su un campo di luminosità uniforme che ha il compito di adattare la retina periferica.

Il FERG presenta una forma approssimativamente sinusoidale che, nel caso di stimolazione da luminanza (flicker) è dominata da una componente con la stessa frequenza della stimolazione, chiamata prima armonica (1F) o componente fondamentale, mentre nella stimolazione da stimolo strutturato si otterrà una risposta di ampiezza massima nell'armonica di frequenza doppia a quella di stimolazione (2P).

5.1.2 Applicazioni cliniche

Le applicazioni cliniche del FERG sono ripotate in una review di Parisi e Falsini (38).

Studi effettuati sulla malattia di Stargardt hanno evidenziato una alterazione funzionale che coinvolge non solo gli strati retinici esterni ma anche quelli interni della regione maculare.

Nella retinite pigmentosa esiste una correlazione tra l'ampiezza del FERG e l'acuità visiva dei pazienti e tale esame è fondamentale per valutare la residua funzionalità della retina centrale.

Nelle maculopatie legate all'età, la sensibilità del FERG nel rilevare disfunzioni maculari è accettabile solo nei pazienti con acuità minore dello 0.5, o in pazienti con una forma essudativa unilaterale, dove si evidenzia una variazione del tempo implicito in assenza di una anomalia dell'ampiezza. Si hanno riduzioni di ampiezza soltanto in occhi con lesioni più estese di 300 *m, e la riduzione è in funzione della dimensione della lesione. Nei pazienti con lesioni unilaterali è stata rilevata una correlazione tra anomalie del FERG e successivo

sviluppo di un foro maculare a tutto spessore. È dunque certo il valore predittivo del FERG per quanto riguarda lo sviluppo di successive lesioni nelle forme unilaterali, ma non è certo per le forme essudative.

Nella corioretinopatia sierosa centrale come nell'edema maculare cistoide la registrazione del FERG ha permesso di monitorizzare l'andamento della patologia, acquisendo così un notevole valore predittivo ai fini prognostici.

Anomalie del FERG sono state rilevate in patologie che interessano più selettivamente gli strati interni della retina, come per esempio nella retinoschisi congenita X-linked dove si hanno anomalie dei potenziali oscillatori e delle onde b, ma non dell'onda a, dell'ERG da Flash- Nei fori lamellari interni è stata riportata un'anormalità della 2F, mentre nei fori a pieno spessore si ha una perdita di entrambe le armoniche.

Anomalie selettive del FERG (2P) sono state individuate nel glaucoma, nella sclerosi multipla, nel diabete, e nelle compressioni del nervo

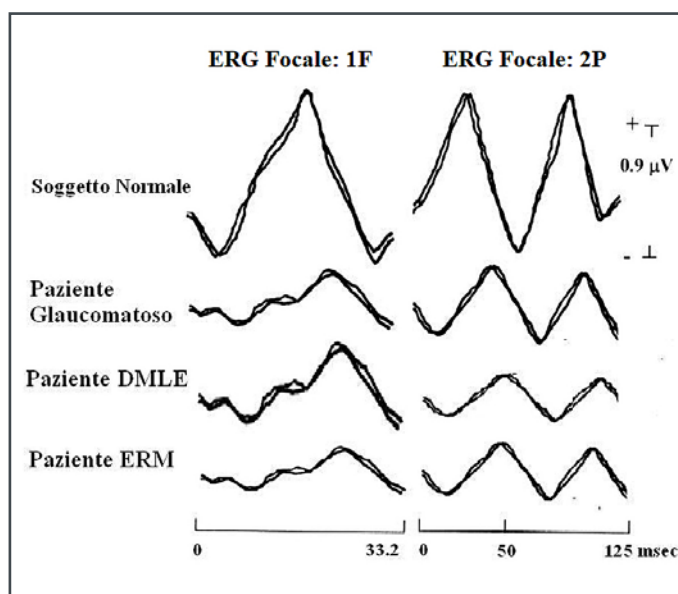


Figura 6 - Esempi di tracciati di ERG Focale in risposta a stimoli di luminanza (1F) ed a stimoli pattern (2P) in condizioni normali e patologiche. DMLE = Degenerazione Maculare legata all'Età; ERM = Membrana Epiretinica. Nel paziente Glaucomatoso, in quello con DMLE ed in quello con ERM si rileva una riduzione di ampiezza ed un aumento dei tempi di picco della risposta elettroretinografica.

ottico, suggerendo che il FERG possa essere un utile complemento all'ERG da pattern nelle patologie che influenzano gli strati retinici interni. Il FERG, inoltre, è un test non invasivo utile nel monitoraggio funzionale della macula di pazienti trattati con terapia fotodinamica (39) o nei pazienti con membrane epiretiniche sottoposti a vitrectomia (40).

Esempio di tracciati FERG in condizioni normali e patologiche sono riportate nella Fig. 6.

5.2. ERG Multifocale (MfERG)

Il mfERG è un test obiettivo capace di indagare la funzionalità di aree retiniche localizzate,

comprese tra 0 e 25-30 gradi retinici centrali.

I generatori della risposta bioelettrica del mfERG sono riportati nella Fig. 2.

5.2.2. La risposta mfERG

L'ERG multifocale è eseguito in massima midriasi e la durata dell'esame è di 4 minuti (8 sequenze di 30 secondi ciascuna) per occhio. È possibile anche eseguire stimolazioni binoculari.

Lo stimolo visivo del mfERG, riportato nella Fig. 7A, è costituito da 61 o 103 esagoni bianchi e neri (contrasto tra l'85 ed il 98%), di dimensioni variabili (tra 21 e 25 gradi di raggio) in relazione ai campi recettivi retinici stimolati, presentati in

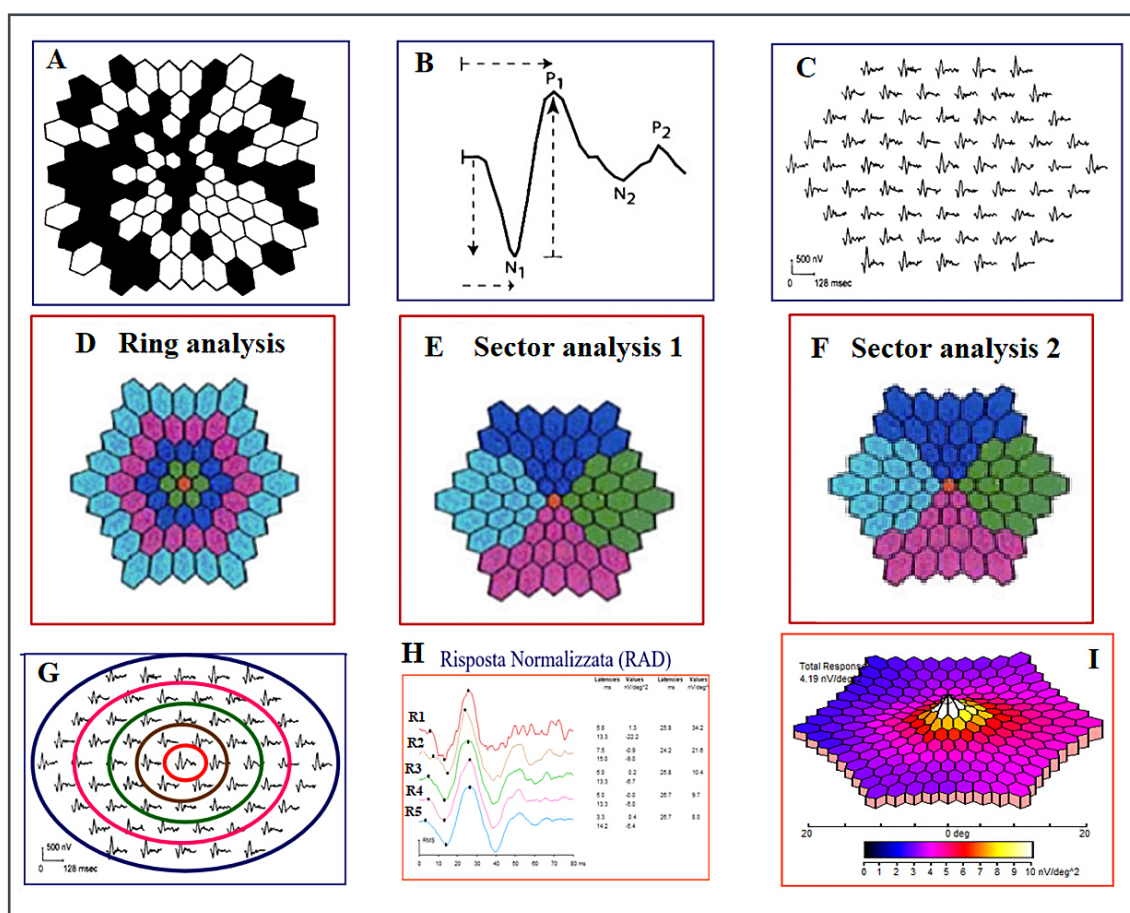


Figura 7 - Stimolo visivo dell'ERG multifocale composto da 61 esagoni. In ciascun esagono avviene una modulazione di luminanza (da bianco a nero e viceversa) ogni 13.33 ms (frame rate di 75Hz) secondo una sequenza random definita m-sequence (A). Risposta bioelettrica (kernel di primo ordine) ottenuta da una singola area di stimolazione retinica (B). Insieme delle risposte bioelettriche (kernel di primo ordine) ottenute dalla globalità delle stimolazioni sulle aree localizzate retinica (C). Elaborazione dei tracciati elettroretinografici secondo anelli concentrici (Rings) (D) o secondo settori (E, F). Esempio di analisi dei Ring con risposte normalizzate (G, H). Mappa topografica dell'ERG multifocale. In ogni singolo settore è riportata, secondo una scala cromatica, la densità dell'ampiezza del segnale elettroretinografico, cioè il rapporto tra segnale e numero di cellule stimolate (I).

monitor TV (luminanza media di 100 cd/m²). Ciascun singolo esagono cambia di colore (da bianco a nero e viceversa) ogni 13.33 ms (frame rate di 75Hz) secondo una sequenza random definita m-sequence. In tal modo l'esagono che si alterna in bianco-nero stimola una zona localizzata della retina, mentre le altre zone retiniche sono adattate dalla luminanza media costante degli altri esagoni che rimangono fermi.

La risposta bioelettrica è poi registrata attraverso elettrodi DTL (sottili fili di argento) inseriti nel fornice dalla palpebra inferiore (tale applicazione è del tutto indolore e non prevede l'uso di anestetici locali).

Per ciascuna area stimolata si ottiene una risposta bioelettrica, che dopo trasformazione matematica, prende il nome di "Kernel di primo ordine" ed è caratterizzata da dei picchi a polarità alternante negativa, positiva, negativa, definiti N1, P1 e N2. (Fig. 7B).

Considerata la stimolazione di tutte le aree retiniche, si ottengono 61 risposte bioelettriche, ciascuna in relazione all'area retinica stimolata. La risposta mfERG è riportata nella Fig. 7C.

Al termine dell'acquisizione dei segnali bioelettrici retinici è possibile elaborare i 61 tracciati (Kernel) secondo le più svariate modalità, ad esempio anelli concentrici (Rings) o settori (Fig. 7D, E, F).

In particolare, nell'analisi dei Ring, vengono analizzate le risposte bioelettriche provenienti da aree concentriche di differenti gradi di eccentricità dalla fovea: Ring 1 (0-5 gradi), Ring 2 (5-10 gradi), Ring 3 (10-15 gradi), Ring 4 (15-20 gradi), Ring 5 (20-25 gradi) (Fig. 7G).

L'ampiezza della risposta bioelettrica è funzione del numero di cellule retiniche stimulate, per cui è necessario normalizzare la risposta in funzione dell'area stimolata valutando la densità dell'ampiezza del segnale elettroretinografico, cioè il rapporto tra risposta e numero di cellule

stimolate (Response Amplitude Density, RAD). Per tale motivo l'unità di misura della RAD è il nanoVolt/grado² (Fig. 7H).

Si ottiene così una mappa topografica in cui in ogni singolo settore è riportata, secondo una scala cromatica, l'ampiezza della RAD. Nel soggetto normale la densità della risposta è massima nella fovea per poi decrescere verso la periferia retinica. Un esempio di topografia funzionale retinica in un soggetto normale è riportato nella Fig. 7I.

5.2.3 Applicazioni cliniche

I mfERG possono essere utili nello studio funzionale di diverse patologie umane che presentano specifiche caratteristiche di disfunzione retinica:

- 1) *disfunzione della retina periferica (pazienti con retinite pigmentosa);*
- 2) *disfunzione della regione maculare (pazienti con maculopatie);*
- 3) *disfunzione degli strati retinici interni (cellule e fibre ganglionari) e del nervo ottico (pazienti glaucomatosi o con Sclerosi Multipla).*

Retinite pigmentosa: in questa patologia si osserva una riduzione, talvolta fino all'abolizione, del segnale ERG, con un concomitante notevole restringimento del campo visivo. La funzione maculare può essere da ridotta a normale, permettendo anche un visus di 10/10 pur in presenza di un campo visivo ridotto ai 10 gradi centrali. In questa patologia la risposta dell'ERG multifocale può permettere di identificare aree retiniche in cui la funzionalità è ancora mantenuta con relativa attivazione di aree di proiezione corticale (41).

Diabete: in tali pazienti la riduzione di ampiezza delle risposte del mfERG indica una disfunzione degli elementi pre-ganglionari anche negli stadi più iniziali della patologia.

Tali modificazioni elettrofunzionali sono associate, ma non correlate, con le variazioni della corio-retina evidenziate dall'OCT o dall'Angio OCT (42)

Patologia maculare: in questi pazienti si osserva spesso un ERG normale, in quanto il contributo della regione maculare alla risposta ERG massimale è considerato come trascurabile. Nelle patologie maculari l'ERG multifocale può fornire informazioni selettive sulla funzionalità dell'area maculare. In particolare, nella degenerazione maculare legata all'età (DMLE), si osserva una riduzione generalizzata della funzionalità della retina centrale, che decresce con l'evolversi della patologia (43).

Glaucoma: è noto come la patologia glaucomatosa determini una sofferenza specifica degli strati retinici più interni (cellule e fibre ganglionari) associata ad un ritardo della conduzione nervosa post-retinica. Tuttavia, è stata rilevata una disfunzione degli elementi retinici pre-ganglionari correlata al deficit progressivo del campo visivo (44).

Sclerosi Multipla: in pazienti con tale patologia, la registrazione del mfERG è particolarmente importante in quanto evidenzia l'estendersi dei processi neurodegenerativi anche alla retina esterna e se tale condizione è presente, essa determina uno scarso recupero dell'acuità visiva dopo episodi di neurite ottica (45).

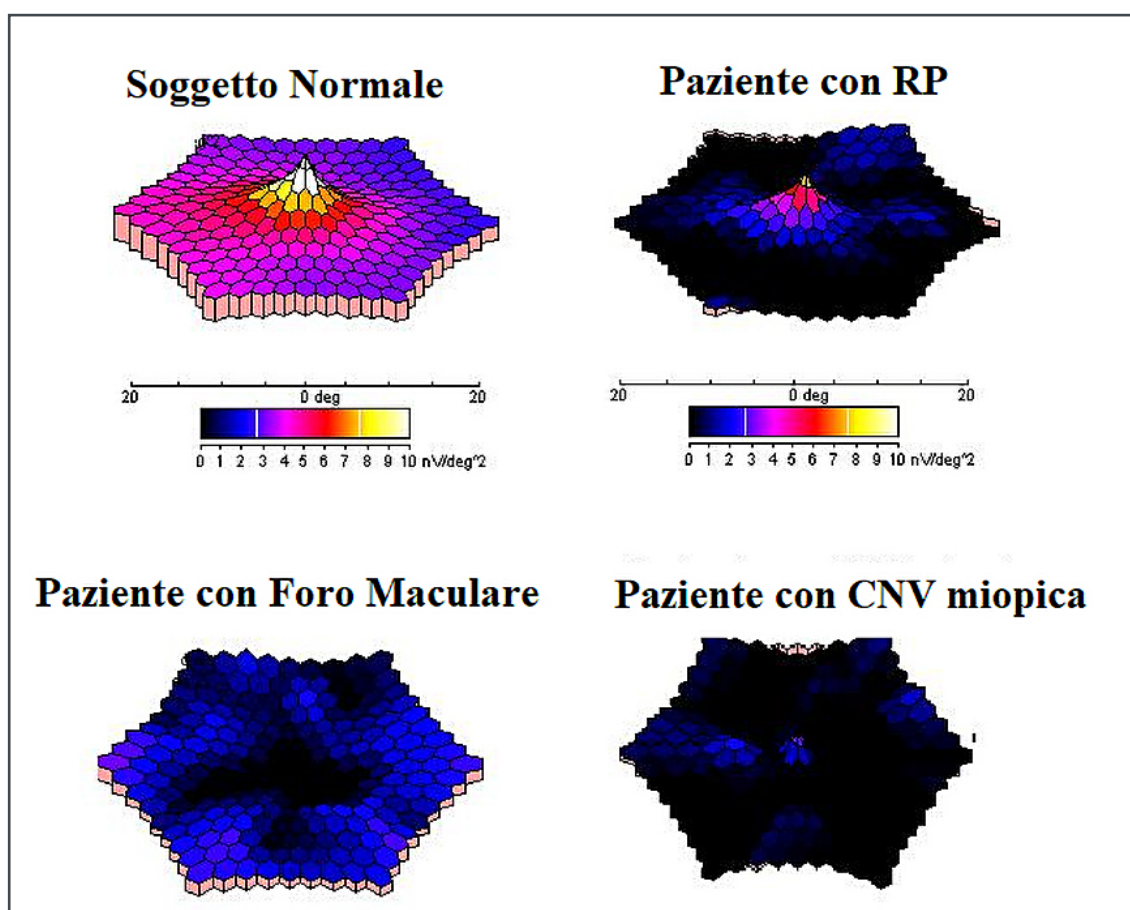


Figura 8 -Topografia ERG multifocale in un soggetto normale ed in condizioni patologiche. È da notare come, rispetto al soggetto di controllo, nel paziente con retinite pigmentosa con visus di 10/10 (RP) esistano varie zone di funzionalità abolita (in nero), ma altre zone in cui è mantenuta una pur ridotta funzionalità retinica (zone in blu e rosso). Il paziente con foro maculare presenta una depressione della risposta localizzata all'area centrale. Il paziente con CNV miopica presenta sia una depressione della risposta nell'area centrale che zone di depressione della risposta localizzata in corrispondenza di aree di corioretinite miopica.

Inoltre, il mfERG è utile nel monitoraggio di terapie, come nel caso della DMLE dopo trattamento con carotenoidi (46, 47) o nei pazienti diabetici senza retinopatia trattati con Citicolina in collirio (48).

Esempio di mappe mfERG in condizioni normali e patologiche sono riportate nella Fig. 8.

5.3. La PhNR multifocale (mfPhNR)

La PhNR multifocale (mfPhNR) è un esame elettrofunkzionale innovativo che permette di studiare la funzionalità degli strati retinici più interni (cellule e fibre ganglionari) da aree retiniche localizzate. Un primo approccio si deve a Makida (27), che ha ottenuto risposte bioelettriche da 5 aree retiniche localizzate.

Attualmente presso l'IRCCS Fondazione Bietti è presente l'unico prototipo al mondo in grado di registrare la funzionalità delle cellule ganglionari

da 64 aree retiniche localizzate, situate tra 0-25° della regione maculare.

I primi studi sono stati svolti per valutare l'attendibilità delle risposte utilizzando come modello sperimentale pazienti in cui fosse presente un processo neurodegenerativo della retina interna (pazienti con Sclerosi Multipla e con pregressa neurite ottica) (49). Successivamente la funzionalità della retina interna valutata su 64 aree retiniche comprese tra 0 e 25° centrali è stata correlata con le modificazioni strutturali nelle corrispondenti aree retiniche in pazienti glaucomatosi (50) ed in pazienti con Sclerosi Multipla e pregressa neurite ottica (51).

5.3.1 La risposta mfPhNR

Lo stimolo visivo (Fig. 9A) è costituito da segmenti di dimensione decrescente dal centro verso la periferia ed in ciascun segmento si ha

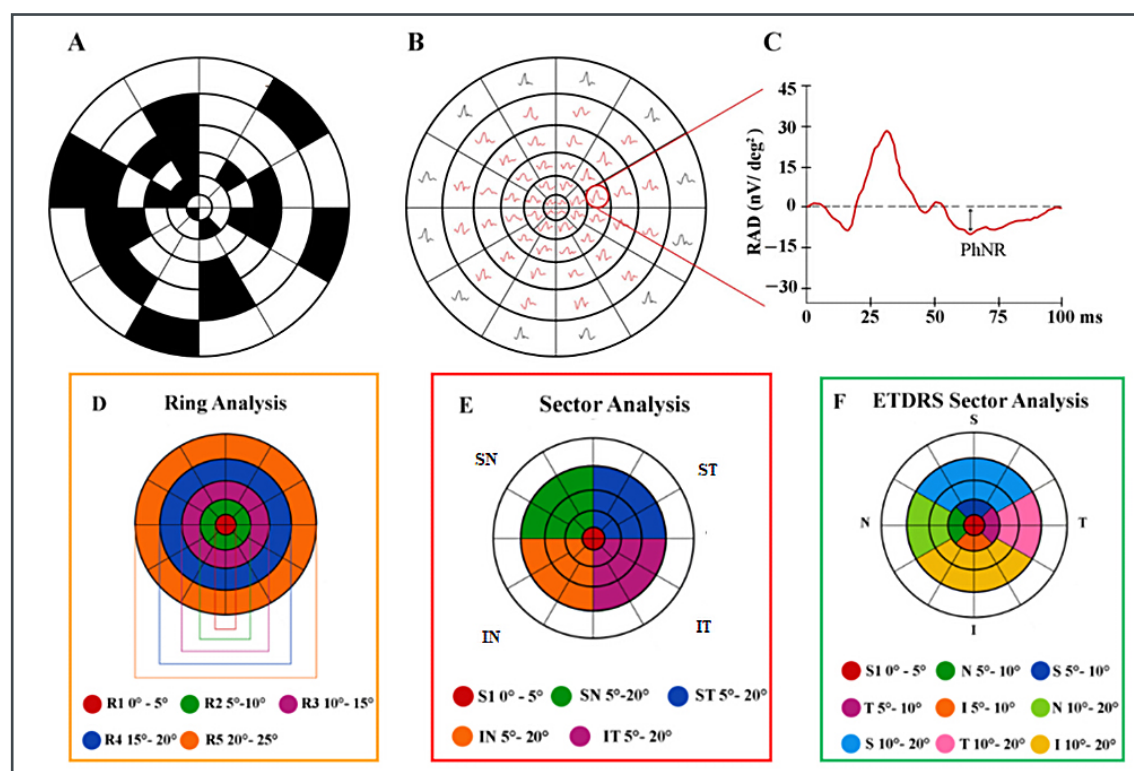


Figura 9 - Stimolo visivo della PhNR multifocale composto da 64 settori. In ciascun settore avviene una modulazione di luminanza (da bianco a nero e viceversa) secondo una sequenza random definita m-sequence (A). Insieme delle risposte bioelettriche ottenute dalla globalità delle stimolazioni sulle aree localizzate retinica (B). Risposta bioelettrica ottenuta da una singola area di stimolazione retinica in cui si identifica la PhNR (C). Elaborazione dei tracciati elettroretinografici secondo anelli concentrici (Rings) (D) o secondo settori (E), o secondo le mappe ETDRS (F).

una variazione di luminanza secondo le caratteristiche necessarie per registrare una normale PhNR.

Come per il mfERG, la risposta bioelettrica viene registrato con elettrodi DTL.

Per ciascuna area stimolata si ottiene una risposta bioelettrica, nella quale si identifica la PhNR come la prima onda a polarità negativa compresa tra i 50 e gli 80 millisecondi la cui ampiezza viene misurata rispetto alla linea isoelettrica (Fig. 9C).

Considerata la stimolazione di tutte le aree retiniche, si ottengono 64 risposte bioelettriche in cui si identifica la PhNR, ciascuna in relazione all'area retinica stimolata. La risposta mfPhNR è riportata nella Fig. 9B.

Al termine dell'acquisizione dei segnali bioelettrici retinici è possibile elaborare i tracciati ottenuti secondo le più svariate modalità, ad

esempio regioni anulari (Rings), settori, o settori corrispondenti alla mappa ETDRS, (Fig. 9D, E, F). Queste elaborazioni permettono di studiare la funzionalità degli elementi ganglionari dalle stesse aree retiniche selezionate da cui è possibile ottenere dati morfologici con l'OCT maculare. In particolare, nell'analisi dei Ring, vengono analizzate le risposte bioelettriche provenienti da aree concentriche di differenti gradi di eccentricità dalla fovea: Ring 1 (0-5 gradi), Ring 2 (5-10 gradi), Ring 3 (10-15 gradi), Ring 4 (15-20 gradi), Ring 5 (20-25 gradi) (Fig. 9).

L'ampiezza della risposta bioelettrica è funzione del numero di cellule retiniche stimulate, per cui è necessario normalizzare la risposta in funzione dell'area stimolata valutando la densità dell'ampiezza del segnale elettroretinografico, cioè il rapporto tra risposta e numero di cellule stimulate (mfRAD).

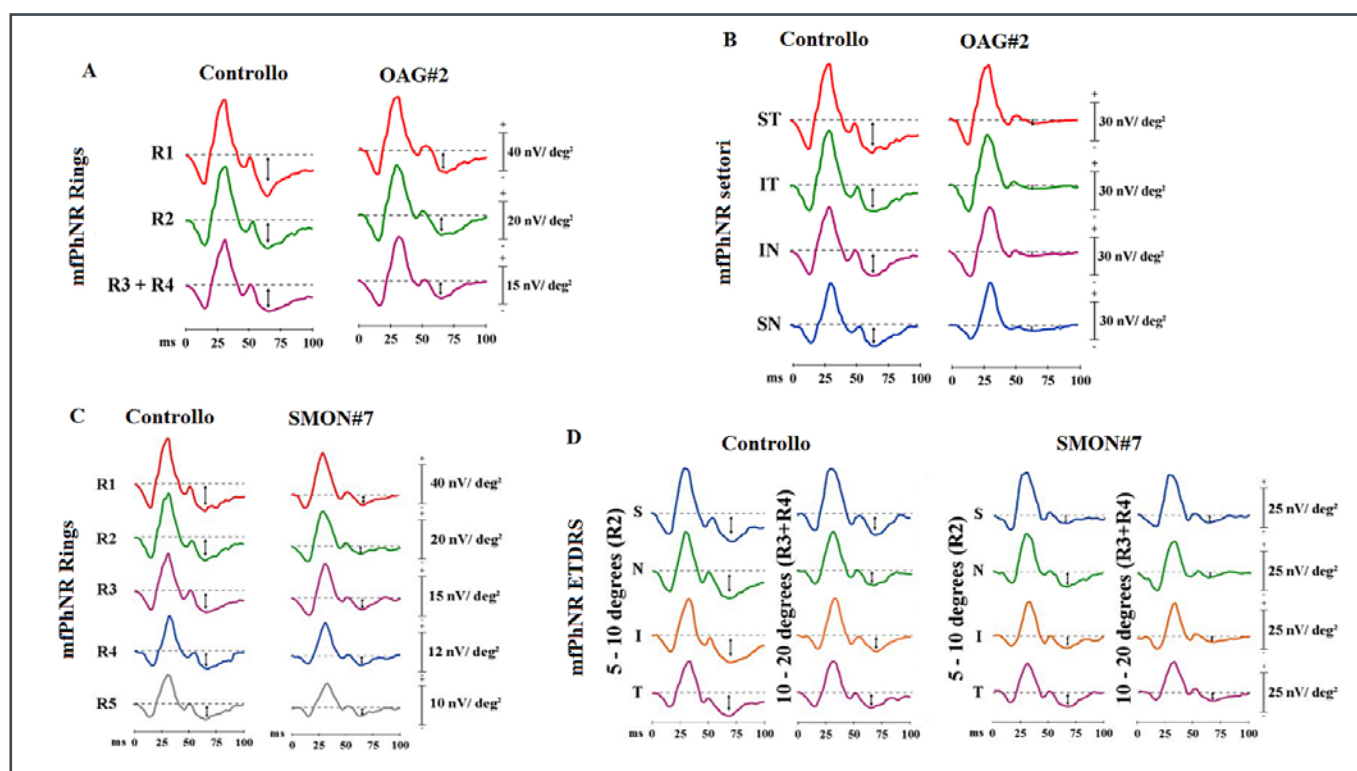


Figura 10 - Esempi di risposta PhNR osservati in un occhio di controllo, in un occhio affetto da glaucoma (OAG#2) e in un paziente affetto da Sclerosi Multipla con una storia di neurite ottica (SMON#7). Rispetto al controllo, il paziente OAG#2 presenta una riduzione della PhNR sia nei 20 gradi centrali (R1, R2, R3+4) (A) che nei vari settori (B).

Rispetto al controllo, il paziente SMON#7, presente una riduzione della PhNR sia nei 25 gradi centrali (R1, R2, R3, R4 e R5) (C) che nei vari settori ETDRS (D).

5.3.2 Applicazioni cliniche

La mfPhNR è stata studiata in pazienti con glaucoma ed in pazienti con Sclerosi multipla e neurite ottica con lo scopo di poter identificare disfunzioni localizzate degli strati interni dell'area retinica centrale e di verificare se tali disfunzioni fossero associate o meno a modificazioni strutturali valutate con l'OCT.

Glaucoma: uno studio interessante (52) ha evidenziato come l'utilizzo della mfPhNR rilevasse una disfunzione precoce degli elementi ganglionari maculari rispetto alle altre metodiche.

In un nostro studio recente (50), abbiamo valutato la mfPhNR e lo spessore delle cellule ganglionari in 3 aree concentriche tra 0 e 20 gradi centrali (Ring 1, Ring 2 e Ring 3+4) o secondi i settori Supero-Temporale, Infero-Temporale, Infero-Nasale e Supero-Nasale. Rispetto ai soggetti di controllo, i pazienti glaucomatosi presentavano una significativa riduzione della mfPhNR in tutti i Ring ed in tutti i settori (un esempio è riportato nella Fig. 10A e 10B). Inoltre, la riduzione della PhNR era significativamente correlata alla riduzione dello spessore delle cellule ganglionari valutando l'area maculare sia secondo aree concentriche che secondo settori.

Sclerosi Multipla e pregressa neurite ottica (SMON): in un nostro studio (51), abbiamo valutato la mfPhNR e lo spessore delle cellule ganglionari in 5 aree concentriche tra 0 e 25 gradi centrali (Ring 1, Ring 2 e Ring 3, Ring 4 e Ring 5) o secondi i settori ETDRS. Rispetto ai soggetti di controllo, i pazienti SMON presentavano una significativa riduzione della mfPhNR in tutti i Ring ed in tutti i settori ETDRS (un esempio è riportato nella Fig. 10C e 10D). Inoltre, sia nelle aree maculari concentriche che nei settori ETDRS, i pazienti SMON presentavano una significativa riduzione dello spessore delle cellule ganglionari e tale anomalia strutturale era significativamente correlata con la disfunzione

della retina interna (significativa correlazione tra valori dell'OCT maculare e la mfPhNR).

6. Considerazioni conclusive

Le varie metodiche elettrofisiologiche permettono lo studio funzionale oggettivo delle varie componenti cellulari retiniche.

L'ERG da flash full-field scotopico e fotopico registra le risposte provenienti dall'intera retina e trova applicazione nella diagnostica di varie patologie prevalentemente della retina esterna come nelle distrofie retiniche ereditarie, migliorando la capacità diagnostica delle varie forme. La registrazione dei Potenziali Oscillatori consente di esaminare l'attività bioelettrica delle cellule amacrine principalmente coinvolte nelle vasculopatie retiniche. La risposta delle cellule ganglionari può essere registrata per mezzo dell'ERG da pattern o attraverso la registrazione della Photopic Negative Response dell'ERG da flash (nei pazienti meno collaboranti o con opacità dei mezzi diottrici e assenza di fissazione di un target) e ciò è particolarmente utile nella diagnosi e nel follow-up di numerose patologie con coinvolgimento primario o secondario del nervo ottico, dal glaucoma alle patologie neurodegenerative cerebrali.

La funzione dei vari elementi cellulari che compongono l'area maculare può essere studiata utilizzando stimolazioni multifocali: quella degli elementi pre-ganglionari (fotorecettori e cellule bipolari) con la registrazione dell'ERG multifocale e quella delle cellule ganglionari tramite la registrazione di PhNR multifocale. Tali metodiche elettrofisiologiche multifocali consentono di studiare la retina esterna nelle varie tipologie di maculopatie e la retina interna in disordini di origine oculare e neurologica.

Pertanto, l'utilizzo di varie metodiche elettrofisiologiche permette di selezionare risposte stratificando la retina (retina esterna, retina

intermedia e retina interna) e di distinguere risposte bioelettriche provenienti dalla intera retina o dall'area maculare, per conoscere esattamente il sito disfunzionante della retina stessa. L'approccio diagnostico elettrofunzionale, integrata al quadro clinico del paziente ed alle varie tecniche di imaging, permettono di raggiungere

una adeguata diagnosi conclusiva sia nei casi clinici semplici che in quelli più complessi.

Infine, lo studio funzionale dei vari elementi retinici permette di contribuire all'identificazione dei meccanismi neurofisiopatologici che determinano un deficit della visione in svariate patologie della retina.

REFERENCES

1. Meltzer SJ, Du Bois-Reymond E. *Science*. 1897; 5:217-219.
2. Perlman I. *The Electroretinogram: ERG*. 2001 May 1 [updated 2007 Jun 27]. In: Kolb H, Fernandez E, Jones B, Nelson R, editors. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System* [Internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995-. PMID: 21413407.
3. Shampo MA, Kyle RA. Ragnar Granit–Nobel Laureate in Medicine. *Mayo Clin Proc*. 1998; 73:1082.
4. Chao TI, Skachkov SN, Eberhardt W, Reichenbach A. Na⁺ channels of Müller (glial) cells isolated from retinas of various mammalian species including man. *Glia*. 1994; 10:173-185.
5. Bhatt Y, Hunt DM, Carvalho LS. The origins of the full-field flash electroretinogram b-wave. *Front Mol Neurosci*. 2023; 16:1153934.
6. Maffei L, Fiorentini A. Electroretinographic responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve. *Science*. 1981; 211:953–55.
7. Bagolini B, Porciatti V, Falsini B, Scalia G, Neroni M, Moretti G. Macular electroretinogram as a function of age of subjects. *Doc Ophthalmol*. 1988; 70:37-43.
8. Scullica L, Falsini B. Diagnosis and classification of macular degenerations: an approach based on retinal function testing. *Doc Ophthalmol*. 2001; 102:237-250.
9. Sutter E. The interpretation of multifocal binary kernels. *Doc Ophthalmol*. 2000; 100:49-75.
10. Hood DC. Assessing retinal function with the multifocal technique. *Prog Retin Eye Res*. 2000; 19:607-646.
11. Viswanathan S, Frishman LJ, Robson JG, Harwerth RS, Smith EL 3rd. The photopic negative response of the macaque electroretinogram: reduction by experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999; 40:1124-1136.
12. Birch DG, Hood DC, Locke KG, Hoffman DR, Tzekov RT. Quantitative electroretinogram measures of phototransduction in cone and rod photoreceptors: normal aging, progression with disease, and test-retest variability. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120:1045-1051.
13. Frishman L, Sustar M, Kremers J, McAnany JJ, Sarossy M, Tzekov R, Viswanathan S. ISCEV extended protocol for the photopic negative response (PhNR) of the full-field electroretinogram. *Doc Ophthalmol*. 2018; 136:207-211.
14. Robson AG, Frishman LJ, Grigg J, Hamilton R, Jeffrey BG, Kondo M, Li S, McCulloch DL. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2022 update). *Doc Ophthalmol*. 2022; 144:165-177.
15. Viswanathan S, Frishman LJ, Robson JG. The uniform field and pattern ERG in macaques with experimental glaucoma: removal of spiking activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2797-810.
16. Parisi V, Miglior S, Manni G, Centofanti M, Bucci MG. Clinical ability of pattern electroretinograms and visual evoked potentials in detecting visual dysfunction in ocular hypertension and glaucoma. *Ophthalmology*. 2006; 113:216-28.
17. Parisi V, Manni G, Centofanti M, Gandolfi S.A., Olzi D, Bucci M.G. Correlation between optical coherence tomography, pattern electroretinogram, and visual evoked potentials in open-angle glaucoma patients. *Ophthalmology*. 2001; 108:905-912.
18. Parisi V, Ziccardi L, Tanga L, Roberti G, Barbano L, Carnevale C, Manni G, Oddone F. Neural conduction along postretinal visual pathways in glaucoma. *Front Aging Neurosci*. 2021; 13:697425.
19. Ventura L, Porciatti V. Restoration of retinal ganglion cell function in early glaucoma after intraocular pressure reduction. *Ophthalmology*. 2005; 1:20-27.
20. Lambiase A, Aloe L, Centofanti M, Parisi V, Mantelli F, Colafrancesco V, Manni G, Bucci MG, Bonini S, Levi Montalcini R. Experimental and clinical evidence of neuroprotection by nerve growth factor eye drops: Implications for glaucoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009; 106:13469-13474.

21. Oddone F, Rossetti L, Parravano M, Sbardella D, Coletta M, Ziccardi L, Roberti G, Carnevale C, Romano D, Manni G, Parisi V. *Citicoline in Ophthalmological Neurodegenerative Disease: A Comprehensive Review*. *Pharmaceuticals* 2021; 14: 281.
22. Parisi V, Centofanti M, Gandolfi S, Marangoni D, Rossetti L, Tanga L, Tardini M, Traina S, Ungaro N, Vetrugno M, Falsini B. *Effects of Coenzyme Q10 in Conjunction With Vitamin E on Retinal-evoked and Cortical-evoked Responses in Patients With Open-angle Glaucoma*. *J Glaucoma*. 2014; 23:391-404.
23. Wichrowska M, Wichrowski P, Kocięcki J. *Morphological and Functional Assessment of the Optic Nerve Head and Retinal Ganglion Cells in Dry vs Chronically Treated Wet Age-Related Macular Degeneration*. *Clin Ophthalmol*. 2022; 16:2373-2384.
24. Parisi V, Uccioli L. *Visual electrophysiological responses in persons with type 1 diabetes*. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001; 17:12-18.
25. Constable PA, Lim JKH, Thompson DA. *Retinal electrophysiology in central nervous system disorders. A review of human and mouse studies*. *Front Neurosci*. 2023; 17:1215097.
26. Mornay EKA, Patel K, Votruba M, Binns AM, Margrain TH. *The Relationship Between the Photopic Negative Response and Retinal Ganglion Cell Topography*. *Invest Ophthalmol Sci*. 2019; 60:1879-1887.
27. Machida S. *Clinical applications of the photopic negative response to optic nerve and retinal diseases*. *J Ophthalmol*. 2012; 2012:397178.
28. Zhang B, Wang J, Wang Y, Jiang Y, Zhao YE. *Associations of light-adapted electroretinogram in paediatric amblyopia*. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2024.
29. Esposito Veneruso P, Ziccardi L, Magli G, Parisi V, Falsini B, Magli A. *Early light deprivation effects on human cone-driven retinal function*. *Acta Ophthalmol*. 2017 Mar;95(2):133-139.
30. Karanjia R, Berezovsky A, Sacai PY, Cavascan NN, Liu HY, Nazarali S, Moraes-Filho MN, Anderson K, Tran JS, Watanabe SE, Moraes MN, Sadun F, DeNegri AM, Barboni P, do Val Ferreira Ramos C, La Morgia C, Carelli V, Belfort R Jr, Coupland SG, Salomao SR, Sadun AA. *The Photopic Negative Response: An Objective Measure of Retinal Ganglion Cell Function in Patients With Leber's Hereditary Optic Neuropathy*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 May 1;58(6).
31. Prencipe M, Perossini T, Brancoli G, Perossini M. *The photopic negative response (PhNR): measurement approaches and utility in glaucoma*. *Int Ophthalmol*. 2020; 40:3565-3576.
32. Marmoy OR, Hodson-Tole E, Thompson DA. *Photopic negative response (PhNR) in the diagnosis and monitoring of raised intracranial pressure in children: a prospective cross-sectional and longitudinal protocol*. *BMJ Open*. 2021; 11:e047299.
33. Marangoni D, Placidi G, D'Agostino E, De Siena E, Attinà G, Mastrangelo S, Ruggiero A, Colosimo C, Falsini B. *Longitudinal changes in retinal ganglion cell function in optic pathway glioma evaluated by photopic negative response*. *Exp Eye Res*. 2024; 246:110012.
34. Wang J, Cheng H, Hu YS, Tang RA, Frishman LJ. *The photopic negative response of the flash electroretinogram in multiple sclerosis*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53:1315-23.
35. Jones R, King-Smith P, Loffing D. *Stray light contributions to the focal electroretinogram (ERG)*. *Clin Vis Sci*. 1986; 179:153-160.
36. Sutter E. E, Tran D. *The field topography of ERG components in man—I. The photopic luminance response*. *Vision Res*. 1992; 32: 433-446.
37. Fadda A, Falsini B, Neroni M, Porciatti V. *Development of personal computer software for a visual electrophysiology laboratory*. *Comput Methods Programs Biomed*. 1989; 28: 45-50.
38. Parisi V, Falsini B. *Electrophysiological evaluation of the macular cone system: focal electroretinography and visual evoked potentials after photostress*. *Semin Ophthalmol*. 1998; 13:178-188.
39. Varano M, Parisi V, Tedeschi M, Sciamanna M, Gallinaro G, Capaldo N, Catalano S, Pascarella A. *Macular function after PDT in myopic maculopathy: psychophysical and electrophysiological evaluation*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46:1453-1462.
40. Parisi V, Coppè AM, Gallinaro G, Stirpe M. *Assessment of macular function by focal electroretinogram and pattern electroretinogram before and after epimacular membrane surgery*. *Retina*. 2007; 27:312-320.
41. Parisi V, Ziccardi L, Stifano G, Montrone L, Gallinaro G, Falsini B. *Impact of regional retinal responses on cortical visually evoked responses: multifocal ERGs and VEPs in the retinitis pigmentosa model*. *Clin Neurophysiol*. 2010; 121: 380-385.
42. Parravano M, Ziccardi L, Borrelli E, Costanzo E, Frontoni S, Picconi F, Parisi V, Sacconi R, Di Renzo A, Varano M, Querques G. *Outer retina dysfunction and choriocapillaris impairment in type 1 diabetes*. *Scientific Report* 2021; 26;11:15183.
43. Parisi V, Ziccardi L, Costanzo E, Tedeschi M, Barbano L, Manca D, Di Renzo A, Giorno P, Varano M, Parravano M. *Macular Functional and Morphological Changes in Intermediate Age-Related Maculopathy*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020; 11;61:11.
44. Parisi V, Ziccardi L, Centofanti M, Tanga L, Gallinaro G, Falsini B, Bucci MG. *Macular function in eyes with open-angle glaucoma evaluated by multifocal electroretinogram*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53:6973-6980.
45. Ziccardi L, Barbano L, Boffa L, Albanese A, Grzybowski A, Falsini B, Centonze D, Parisi V. *Functional assessment of outer and middle macular layers in multiple sclerosis*. *J. Clin. Med*. 2020; 9, 3766.

46. Parisi V, Tedeschi M, Gallinaro G, Varano M, Saviano S, Piermarocchi S; CARMIS Study Group. Carotenoids and Antioxidants in Age-Related Maculopathy Italian Study: Multifocal Electroretinogram Modifications after One Year Ophthalmology. 2008;115:324-333.e2
47. Parravano M, Tedeschi M, Manca D, Costanzo E, Di Renzo A, Giorno P, Barbano L, Ziccardi L, Varano M, Parisi V. Effects of Macuprev® Supplementation in Age-Related Macular Degeneration: A Double-Blind Randomized Morpho-Functional Study Along 6 Months of Follow-Up. *Adv Ther.* 2019; 36:2493-2505.
48. Parravano M, Scarinci F, Parisi V, Giorno P, Giannini D, Oddone F, Varano M. Citicoline and Vitamin B12 Eye Drops in Type 1 Diabetes: Results of a 36-Month Pilot Study Evaluating Macular Electrophysiological Changes. *Adv Ther.* 2021; 38:3924-3936.
49. Barbano L, Ziccardi L, Antonelli G, Nicoletti CG, Landi D, Mataluni G, Falsini B, Marfia GA, Centonze D, Parisi V. Multifocal Electroretinogram Photopic Negative Response: A Reliable Paradigm to Detect Localized Retinal Ganglion Cells' Impairment in Retrobulbar Optic Neuritis Due to Multiple Sclerosis as a Model of Retinal Neurodegeneration. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12:1156.
50. Parisi V, Ziccardi L, Giammaria S, Barbano L, Tanga L, Michelessi M, Roberti G, Carnevale C, Dell'Aquila C, D'Andrea M, Manni G, Oddone F. Dysfunction and Morphological Involvement of Inner Macular Layers in Glaucoma. *J Clin Med.* 2024; 13:6882.
51. Parisi V, Barbano L, Antonelli G, Gabri Nicoletti C, Landi D, Mataluni G, Di Renzo A, Buttari F, Girolama Marfia G.A, Centonze D, Ziccardi L. Topographical correlation between structural and functional impairment of the macular inner retinal layers in multiple sclerosis eyes with history of optic neuropathy. *J. Clin. Med.* 2023; 12:3432.
52. Al-Nosairy KO, Thieme H, Hoffmann MB. Diagnostic performance of multifocal photopic negative response, pattern electroretinogram and optical coherence tomography in glaucoma. *Exp Eye Res.* 2020; 200:108242.



Viola Tagliavini, Luigi Varano

UOC di Oculistica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Di Parma



Perché effettuare un OCT nel glaucoma

Abstract: L'OCT è ormai diventato un valido alleato dell'oculista nella diagnosi di molte patologie oculari, prevalentemente di quelle a carico della retina ed in particolare della regione maculare, ma non solo. Per quanto riguarda la diagnosi ed il follow-up del glaucoma, l'OCT sta assumendo sempre di più un importante ruolo di supporto nel documentare la presenza di alterazioni o di cambiamenti a livello delle cellule ganglionari retiniche e delle fibre nervose retiniche. Oltre a protocolli di analisi già consolidati e in uso da molti anni (analisi della testa del nervo ottico, ONH, dello spessore delle fibre nervose, RNFL, e dello spessore del complesso ganglionare maculare, GCC), si stanno affacciando nella clinica del glaucoma nuovi protocolli di scansione, capaci di sfruttare ancor di più le potenzialità delle scansioni OCT, come le analisi widefield e l'angio-OCT. In questo articolo cercheremo di fare il "punto della situazione" sull'utilità dell'OCT come supporto del medico oftalmologo nella gestione del paziente glaucomatoso.

Keywords: Glaucoma, OCT, Angio-OCT, RNFL, ONH, GCC, widefield, ROTA RNFL.

La tecnologia OCT svolge un ruolo importante nella diagnostica strutturale del glaucoma poiché consente di studiare in maniera precisa e riproducibile tutte e tre le sedi potenziali del danno glaucomatoso, ossia la testa del nervo ottico, le fibre nervose parapapillari e le cellule ganglionari retiniche; ne misura gli spessori e li confronta con un database normativo, così da individuare potenzialmente la malattia sin dalle sue fasi iniziali e seguire il paziente in tutto il suo percorso.

Si dovrebbero ottenere informazioni morfologiche con l'OCT in presenza di fattori di rischio per glaucoma, ad esempio in caso di familiarità o di ipertensione oculare, ma in particolare negli stadi precoci della malattia, ossia in caso di glaucoma sospetto e glaucoma pre-perimetrico.

Infatti, il suo valore come tecnica di imaging sta principalmente nell'evidenziare le prime alterazioni strutturali della malattia, come deficit della neurorima papillare o dello spessore RNFL parapapillare, che in queste fasi non si sono ancora manifestate sotto forma di difetto funzionale in perimetria. Inoltre, grazie ad un regolare follow-up dei pazienti, l'OCT ci può consentire di identificare fini cambiamenti morfologici a carico del tessuto nervoso retinico, fondamentali per riconoscere precocemente la conversione in malattia o una sua progressione.

La specificità dell'esame SDOCT nell'individuare occhi sani è del 91%, con una sensibilità dell'87%, per quanto quest'ultima vari a seconda della severità della malattia; si stima che lo spessore pRNFL medio abbia una sensibilità

dell'85% negli stadi iniziali, mentre in fase avanzata aumenta al 93%. L'OCT da solo, tuttavia, non permette una diagnosi di malattia, ma individua quegli occhi che richiederanno una maggiore attenzione, ad esempio sotto forma di controlli più ravvicinati nel tempo, oppure di ulteriori approfondimenti diagnostici, sia strumentali che clinici.

Nelle forme di glaucoma avanzato, invece, l'utilità dell'esame OCT risulta piuttosto limitata e di solo supporto alla clinica e alla perimetria. In questi stadi, infatti, possiamo osservare un franco aspetto patologico della papilla ottica o chiari danni al campo visivo, mentre in OCT assistiamo al cosiddetto "effetto pavimento": a causa della severa perdita di tessuto nervoso retinico, lo strumento non sarà più in grado di rilevare nemmeno piccole variazioni nello spessore degli strati analizzati, se questo si riduce al di sotto di un certo valore (che per lo strato RNFL parapapillare è di 45,5- 51 μm).

Cosa cercare

L'OCT permette di ottenere immagini topografiche ad alta risoluzione dello strato delle fibre nervose peripapillari (RNFL), della testa del nervo ottico (ONH) e del complesso di cellule ganglionari maculari (GCC), di quantificare le caratteristiche di queste strutture e di segnalare l'esatta localizzazione nonché l'entità di un assottigliamento focale o diffuso all'interno degli strati analizzati, segnalandoli in rosso come patologici oppure in giallo come borderline.

RNFL - Oltre a rilevare i valori del suo spessore medio, è importante considerare perdite focali del RNFL parapapillare, in particolare nei settori supero-temporale e infero-temporale, che sono le regioni più frequentemente coinvolte già in fase iniziale, tanto da presentare la migliore performance diagnostica. L'assottigliamento

in queste regioni, infatti, spesso è già presente in chi è affetto da glaucoma preperimetrico; tende inoltre a comparire più precocemente nel settore inferiore rispetto al settore superiore, in accordo con la letteratura, secondo la quale quali i danni perimetrici più precoci compaiono nel campo visivo superiore.

ONH - L'OCT fornisce immagini 3D della testa del nervo ottico e varie informazioni relative ai suoi parametri, come l'area della rima, il cup-to-disc ratio e il volume dell'escavazione, per quanto lo spessore RNFL abbia sempre una migliore capacità diagnostica, soprattutto nelle fasi precoci della malattia.

A una riduzione dello spessore RNFL vi è una corrispondente incisura della rima neuroretinica, caratteristica dell'otticopatia glaucomatosa. A tal proposito, alcuni strumenti hanno la possibilità di misurare il cosiddetto Minimum Rim Width (MRW), ossia lo spessore della rima calcolato come minima distanza tra l'apertura della membrana di Bruch (BMO, Bruch Membrane Opening) e la membrana limitante interna. In presenza di atrofia parapapillare o cono miopico, in cui il bordo esterno della rima neuroretinica (ossia l'apertura della membrana di Bruch) non coincide con il margine del disco ottico (ossia il margine interno dell'anello sclerale), questo nuovo parametro permette così una più accurata misurazione del vero spessore della rima (Fig. 1, 2).

GCC - Poiché il glaucoma colpisce primariamente le cellule ganglionari retiniche (RGC), concentrate per il 50% in regione maculare, attraverso la segmentazione e la misurazione degli strati retinici contenenti RGC, l'OCT consente di individuare in modo accurato un danno glaucomatoso anche negli stadi precoci della malattia. Usando l'algoritmo della ganglion cell analysis, ad esempio, quantificheremo in modo selettivo

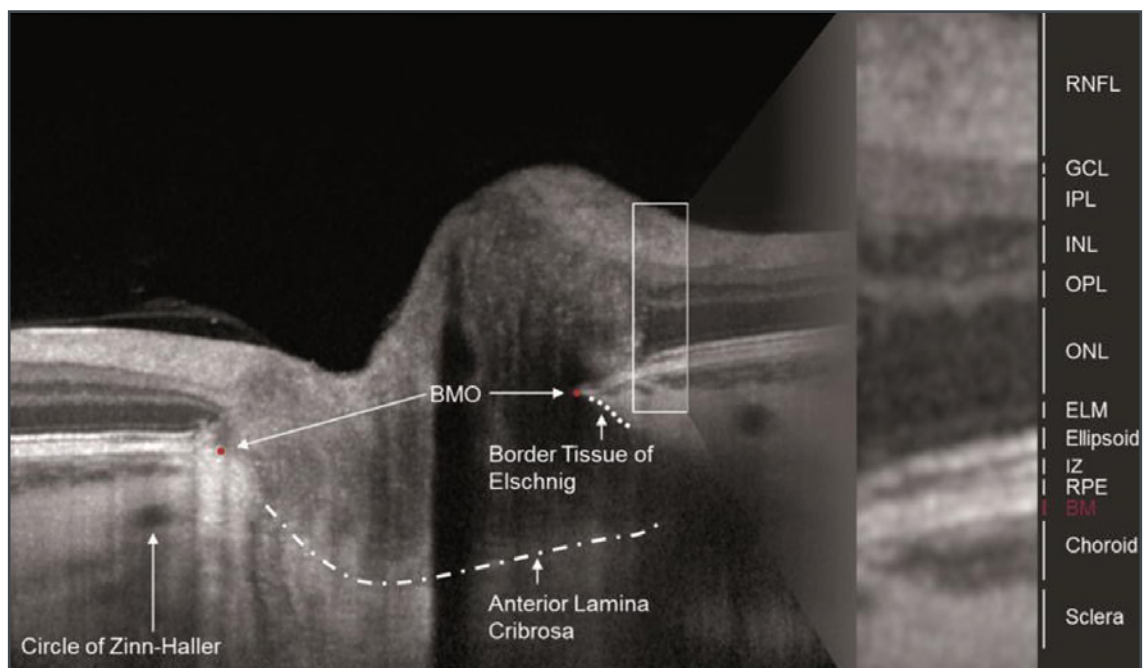


Figura 1 - Anatomia OCT della regione peripapillare.

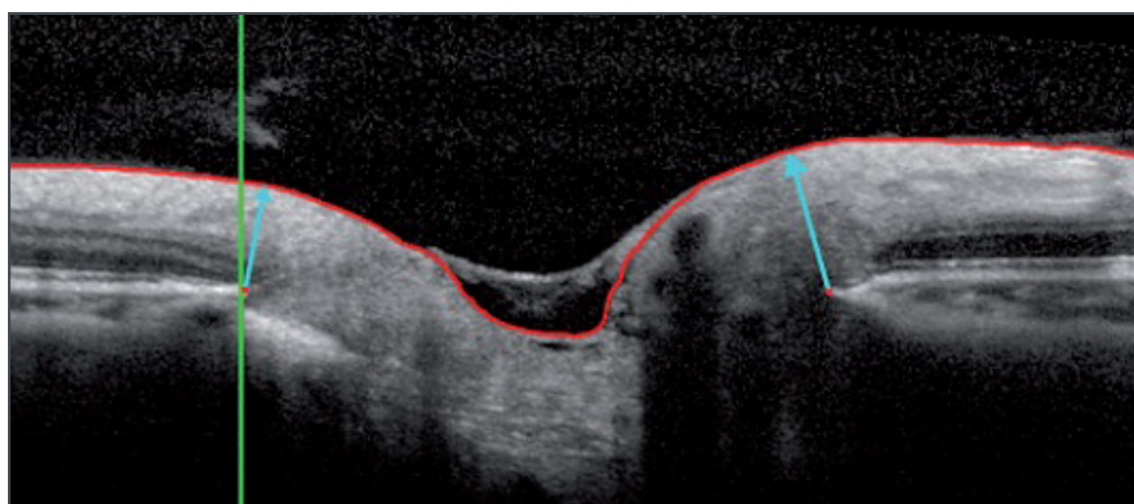


Figura 2 - Le frecce azzurre indicano la MRW.

gli strati interni retinici, come lo strato delle cellule ganglionari e il macular ganglion cell complex (mGCC). Quest'ultimo, tipico dell'Optovue, incorpora il ganglion cell layer (GCL), l'inner plexiform layer (IPL), e il retinal neural fiber layer (RNFL); mentre il macular ganglion cell-inner plexiform layer (mGC IPL) (Cirrus HD-OCT), include solo GCL e IPL.

Così come per l'RNFL parapapillare, anche nel GC IPL si assiste a una riduzione di spessore, che tende a colpire più precocemente la retina

inferiore, in particolare nella porzione temporale della fovea (Fig. 3, freccia verde). Un precoce segno di otticopatia glaucomatosa, caratteristico degli occhi miopi, è infine il "segno del rafe orizzontale" (Fig. 3, freccia rossa), ossia una asimmetria nello spessore GC IPL attraverso il rafe temporale.

Quando ripeterlo

In presenza di un glaucoma sospetto o dopo la diagnosi di un glaucoma lieve o moderato,

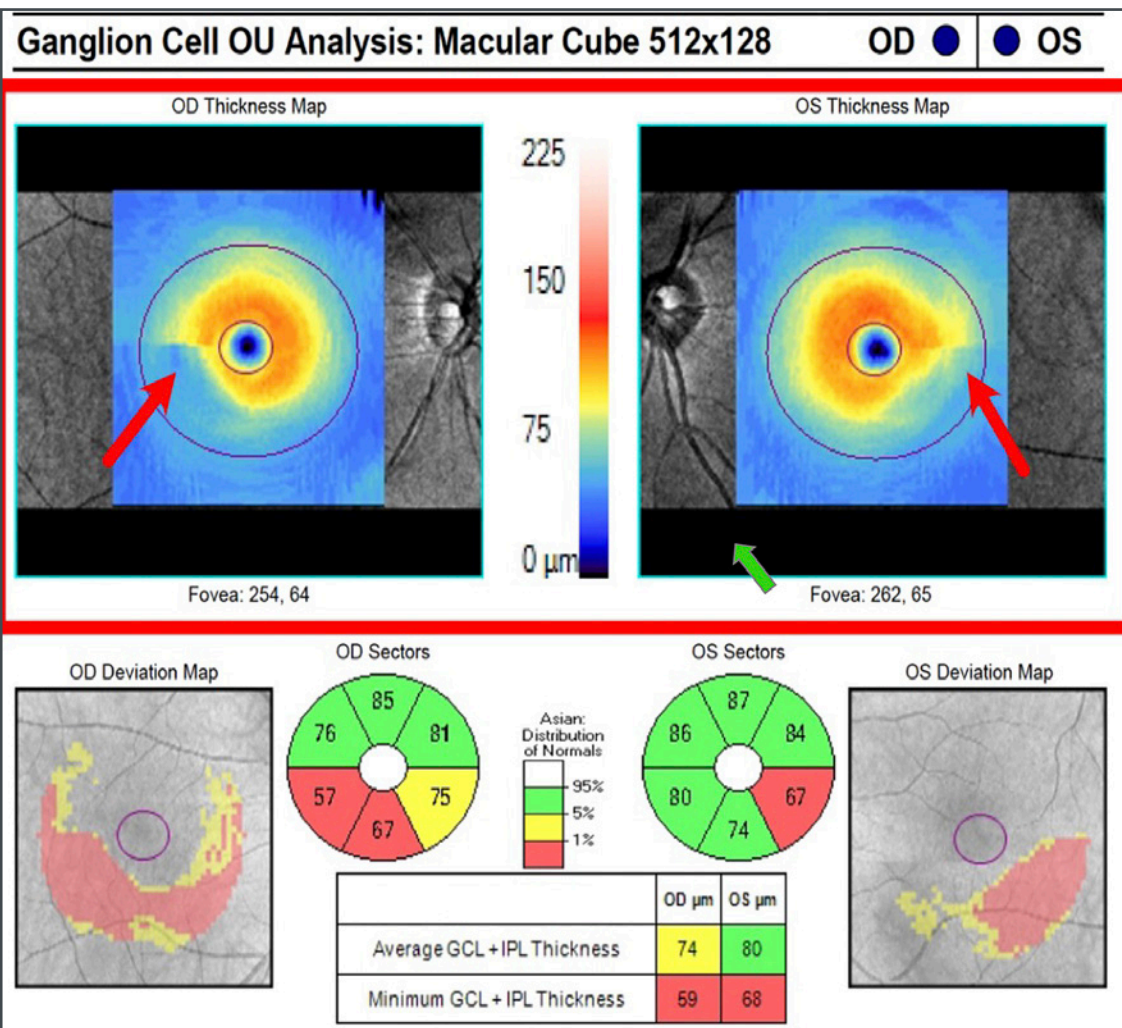


Figura 3 - Analisi delle cellule ganglionari. Le frecce rosse indicano in segno del rafe orizzontale. La freccia verde indica un difetto infero temporale.

quando possibile, si dovrebbe seguire il paziente con l'OCT proprio per evidenziare una possibile progressione del difetto strutturale. L'importanza dell'OCT, infatti, non risiede tanto in una singola misurazione al baseline, quanto nel monitoraggio evolutivo nel tempo, a maggior ragione in assenza di un peggioramento funzionale visivo, per cui l'unico modo che abbiamo per sospettare un peggioramento della malattia, che per definizione è cronica e progressiva, è dimostrare cambiamenti strutturali a carico di ONH, RNFL e mGCC.

In pratica tutti gli strumenti disponibili sul mercato sono dotati di programmi per valutare la progressione del danno attraverso due tipi di

analisi: l'analisi di evento e l'analisi di tendenza. L'analisi di evento identifica una variazione statisticamente significativa di un parametro (ad esempio lo spessore pRNFL) rispetto ai primi due valori di baseline, che può essere localizzato in determinati settori, oppure globale. Tale analisi ci segnala singoli eventi, ovvero cambiamenti rispetto al baseline: ci informa quindi se in un determinato momento vi è stata o meno una progressione verificata e dimostrabile. La trend analysis o analisi di tendenza su parametri globali o settoriali (spessore RNFL, rapporto cup/disc, volume della neurorima) misura l'entità del cambiamento nel tempo e ci fornisce un'idea della velocità di progressione.

Non esiste un valore definitivo che indichi una variazione clinicamente significativa, ma si può ritenere importante una riduzione nello spessore pRNFL superiore a 1,5 $\mu\text{m}/\text{anno}$. È stato infatti calcolato che, per ogni μm perso all'anno nello spessore medio pRNFL, aumenti di 2.05 volte il rischio di sviluppo o di peggioramento del deficit perimetrico.

Di conseguenza, osservare cambiamenti nel tempo a carico della testa del nervo ottico o dello spessore pRNFL può aiutarci a confermare una diagnosi precoce o a individuare gli occhi a maggior rischio di compromissione funzionale visiva, in base alla stima della progressione strutturale.

È importante rilevare come anche gli occhi sani vadano incontro a una perdita fisiologica di rima neuroretinica e di fibre nervose parapapillari nel tempo, poiché gli spessori si riducono con l'avanzare dell'età; questo dato deve essere sempre tenuto in considerazione nel valutare se i cambiamenti strutturali siano o meno patologici. Una riduzione media dell'area della rima correlata all'età, misurata con il CSLO, è di circa $1.25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$ per anno nei controlli sani, mentre per lo spessore pRNFL medio all'SDOCT è di 0.52 μm all'anno. I cambiamenti strutturali legati all'età possono comunque variare tra gli individui e sono influenzati da vari fattori come lo spessore pRNFL al baseline, l'etnia, l'area del disco ottico e la forza del segnale.

Teniamo sempre in mente che in caso di glaucoma avanzato, il riferimento resta la perimetria, tuttora migliore dell'OCT nel valutare la progressione e oltretutto indice della funzione visiva. In questa fase, infatti, risultano significativi non tanto i cambiamenti dell'RNFL parapapillare, ma le percentuali di variazione della MD e del VF index.

L'OCT, quindi, è molto sensibile al cambiamento nelle fasi iniziali della malattia mentre in fase

avanzata risulta incapace di discriminare ulteriori variazioni.

Si tratta di una dissociazione morfo-funzionale: inizialmente viene rilevato più spesso un peggioramento strutturale a fronte di una perimetria stabile, mentre nelle forme evolute prevalgono i pazienti che mostrano una progressione più funzionale che strutturale, anche per "l'effetto pavimento" dell'OCT, già citato prima. Nonostante il raggiungimento di tale effetto, la funzione visiva è ancora presente, con conseguente gap diagnostico.

Altri parametri alternativi, come la Vessel Density (VD) della rete capillare superficiale a livello della retina perifoveale e peripapillare, misurabili all'Angio-OCT (OCTA), raggiungono l'effetto pavimento più tardivamente, per cui potrebbero essere usati per l'analisi della progressione negli stadi avanzati, fornendo informazioni prognostiche e supportando decisioni terapeutiche.

L'OCTA, infine, permette lo studio della vascolarizzazione coroideale, la cui compromissione potrebbe essere coinvolta nello sviluppo del glaucoma. A livello coroideale, sono stati

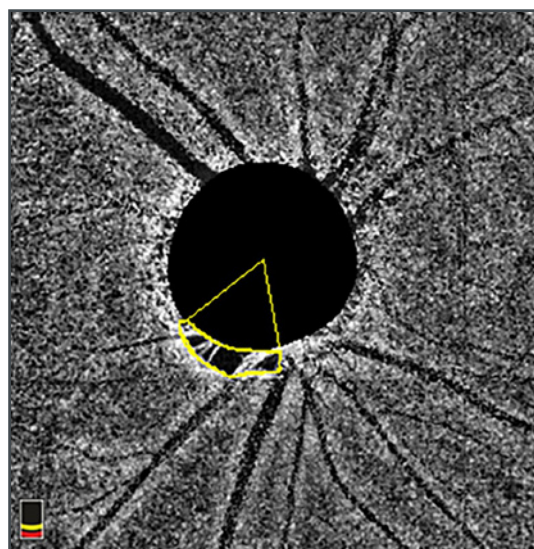


Figura 4 - La linea gialla delimita un'area parapapillare inferiore con MvD. E' possibile misurarne l'ampiezza angolare.

descritti dropouts microvascolari (MvD) nella zona di atrofia parapapillare Beta (Fig. 4). Si tratta di focali perdite di flusso ematico negli strati profondi attorno al disco ottico che sembrano associarsi ad un più alto rischio di progressione; Esse mostrano, inoltre, una relazione temporale e spaziale con le emorragie al disco e si osservano più di frequente nei miopi elevati.

Infine, nei sospetti glaucomi a pressione normale, chi presenta al baseline MvD o una ridotta Vessel Density peripapillare, ha un maggior rischio di conversione in malattia. Identificare queste caratteristiche permetterebbe quindi di impostare trattamenti tempestivi e stretti monitoraggi.

Database normativi

I dati acquisiti in OCT sono comparati con un database normativo contenente i dati di riferimento di una popolazione sana. Questo permette di capire se un soggetto è sano o meno; le analisi statistiche vengono quindi eseguite per determinare se i valori misurati cadono all'interno di un range di normalità o mostrano una deviazione dalla norma.

La categorizzazione dei pazienti dipende dalla qualità dei database normativi, che differiscono per dimensioni, criteri di eleggibilità, ecc. Per quanto in miglioramento costante, la maggior parte contiene soggetti caucasici, stratificati per decenni di età e con un limitato errore refrattivo. La categorizzazione degli occhi in malati o sani è infine problematica, poiché il processo non considera informazioni rilevanti che influenzano la probabilità di glaucoma, come i risultati demografici o dell'esame clinico (ridotto spessore corneale, IOP elevata, PEX, emorragie al disco ottico).

Per uno stesso paziente, vi possono essere differenze consistenti tra i vari dispositivi, per cui è fondamentale ripetere che, per il follow-up

morfologico del glaucoma, le diverse piattaforme OCT non sono intercambiabili tra loro. Tutti però hanno in comune assenza di dati sulla popolazione pediatrica.

RNFL versus mGCC

Entrambi presentano vantaggi e limitazioni. Per quanto riguarda lo studio dello spessore pRNFL, le principali limitazioni sono legate all'influenza dei vasi sulla retina e sulla papilla ottica, ma soprattutto alle anomalie anatomiche peripapillari, come l'atrofia parapapillare o la papilla tiltata (più frequenti nei miopi); in questi casi la circle line standard potrebbe cadere all'interno dell'area atrofica parapapillare, dando luogo a un "red" disease, quindi a falsi positivi. Un altro esempio è la presenza di shift temporale delle fibre, in cui gli assoni superiori e inferiori tendono a convergere verso il quadrante temporale; di conseguenza, lo spessore RNFL massimo non sarà più ai poli, che di conseguenza verranno erroneamente segnalati come assottigliati. Varie comorbidità come trazione vitreo-papillare, membrane neovascolari parapapillari, drusen del disco o edema papillare, influenzano sia lo spessore RNFL che la rima neuroretinica nonché la loro interpretazione.

Anche otticopatie di diversa natura, come le neuriti ottiche, portano ad un assottigliamento della rima neuroretinica, tuttavia di bassa entità e minore rispetto a quanto si riscontra nel glaucoma. In questi occhi è dunque più appropriato lo studio del complesso ganglionare, che presenta una minore variabilità anatomica e minori artefatti all'OCT rispetto alla regione del disco ottico; chiaramente in assenza di patologie maculari sottostanti che, alterando lo spessore maculare, compromettono l'appropriatezza e la specificità di questo parametro.

Infine, vi sono pazienti in cui all'OCT osserviamo solo un difetto isolato a carico dell'RNFL

infero-inferiore, in assenza di anomalie nello spessore mGCIPL inferiore; in questi casi, vi potrebbe essere associato un difetto ganglionare, tuttavia non rilevato dall'analisi maculare in quanto localizzato in sede extramaculare.

Analisi combinata

Il danno maculare è tipicamente arcuato in natura e più severo nella retina inferiore (CV superiore). Secondo recenti studi, le cellule ganglionari retiniche della macula inferiore proiettano ad una regione del disco ottico, chiamata Zona di Vulnerabilità Maculare (MVZ), che si estende dalla porzione inferiore del quadrante temporale alla porzione temporale del quadrante inferiore, dove vi è un'elevata densità di assoni, noti per essere più vulnerabili (Fig. 5). Una piccola regione centrocecale della macula inferiore e la macula superiore (corrispondente al CV inferiore) proiettano invece attraverso i loro assoni al

quadrante temporale del disco, noto per essere meno affetto in corso di glaucoma rispetto alle regioni inferiori e superiori, se non nelle fasi avanzate.

I piccoli difetti arcuati visti nella porzione maculare superiore del campo visivo sono associati a difetti arcuati all'OCT RNFL che sono centrati primariamente nella MVZ del disco. Il danno maggiore a carico delle RGC, che è noto verificarsi nella regione maculare inferiore, potrebbe quindi associarsi e precedere la comparsa di un

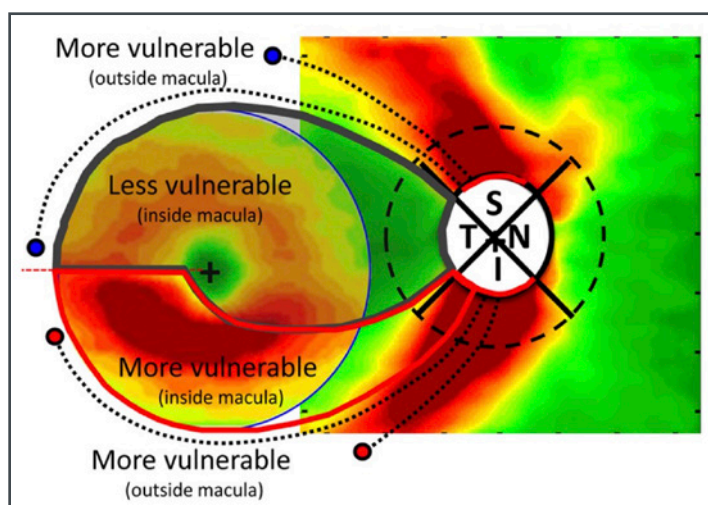


Figura 5 - Rappresentazione della MVZ.

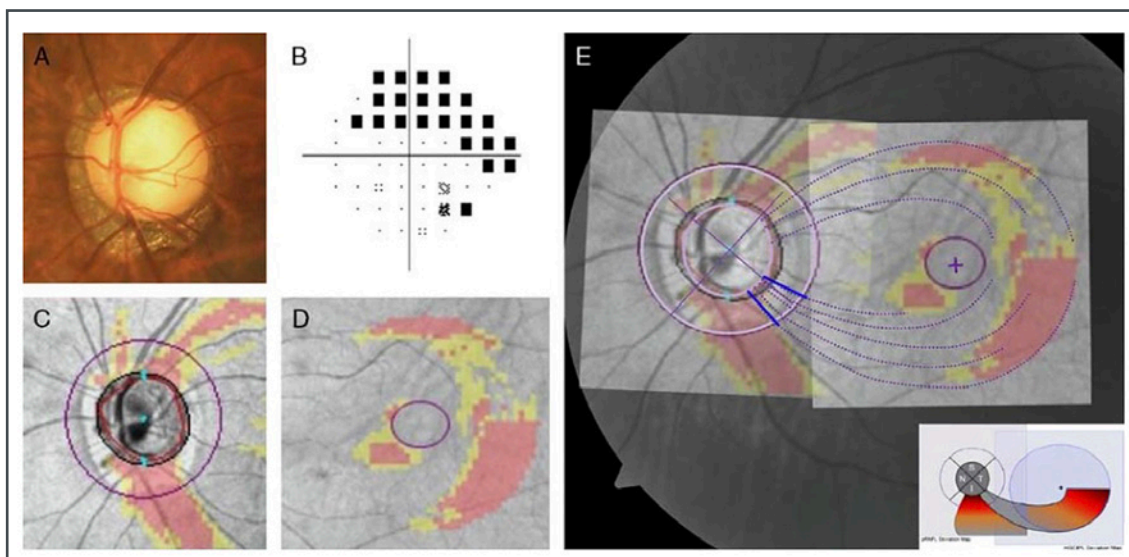


Figura 6 - Esempio di analisi combinata widefield.

A: foto di papilla glaucomatosa.

B: difetto perimetrico corrispondente nell'emicampo superiore.

C e D: mappe di deviazione OCT della regione ONH e GCC. E: analisi combinata OCT widefield. Le due linee blu delimitano la MVZ.

danno a carico dei fasci RNFL che entrano nel disco ottico nella MVZ. Inoltre, la MVZ presenta la più alta incidenza di emorragie discali, spesso segnale di progressione del danno, a loro volta più frequenti nei pazienti con un danno perimetrico entro i 10° centrali. In generale, sembra che una regione relativamente piccola del disco possa essere coinvolta in pazienti con un difetto arcuato maculare superiore al campo visivo. Di conseguenza, è importante sapere che il danno glaucomatoso in regione può essere mancato o sottostimato con la perimetria standard 24-2, che usa una griglia di 6°. Questo tipo di analisi è oggi molto più agevole grazie ai nuovi algoritmi di analisi OCT widefield che prendono in considerazione sia la regione peripapillare che quella maculare (Fig. 6).

Sempre grazie all'analisi widefield, è possibile sfruttare un altro algoritmo di analisi del danno retinico nei pazienti glaucomatosi: il RNFL Optical Texture Analysis (ROTA). Tale algoritmo combina i dati dello spessore RNFL con i dati relativi alla sua riflettività. I valori risultanti sono utilizzati per elaborare una mappa di "optical texture", che evidenzia in maniera accurata i difetti RNFL, eliminando i possibili artefatti, associati ad esempio alla presenza di vasi, di papille tiltate o di stafilomi.

Grazie a questo algoritmo di calcolo, ROTA risulterebbe più accurato nell'evidenziare possibili difetti lungo il fascio papillomaculare o nella porzione nasale peripapillare e, inoltre, identificherebbe eventuali cambiamenti anche in quei pazienti classificati come ipertesi oculari e privi di danno alle analisi OCT convenzionali (Fig. 7). Infine, negli stadi avanzati della malattia, dove l'utilità dell'OCT è molto limitata, ROTA sembra raggiungere un effetto pavimento RNFL più tardivo.

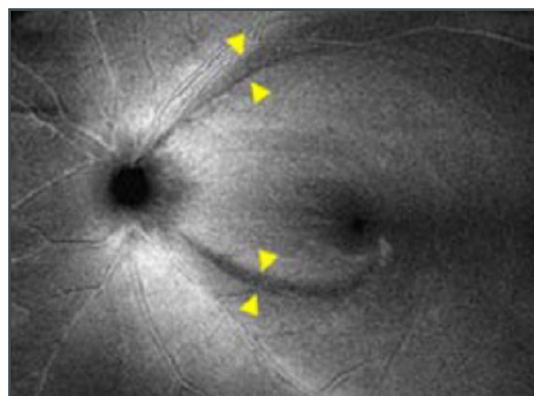


Figura 7 - Analisi ROTA. I 4 markers gialli delimitano due difetti RNFL che non erano stati identificati con l'analisi RNFL.

Conclusioni

Ecco alcune considerazioni finali che possiamo fare per quanto riguarda l'utilizzo dell'OCT nel glaucoma:

- Combinare i risultati dell'esame con i dati clinici del paziente.
- L'OCT costituisce un supporto importante all'esame oftalmoscopico e alla perimetria nella diagnosi precoce, pur non rappresentando un test diagnostico in sé.
- La capacità diagnostica aumenta con l'analisi widefield.
- È importante per identificare la progressione del danno morfologico, purché le diverse acquisizioni siano realizzate con lo stesso strumento.
- La sua utilità viene meno in presenza di un danno avanzato, dove il gold standard è rappresentato dalla clinica e dalla perimetria, molto più affidabile e indice di funzione visiva.
- Alcuni parametri correlati all'OCTA e nuovi algoritmi di calcolo potrebbero aumentare la capacità diagnostica e l'utilizzo dell'OCT anche in fasi più tardive.

REFERENCES

- 1) *Addressing Glaucoma in Myopic Eyes: Diagnostic and Surgical Challenges.* Vinod K., Salim S. *Bioengineering (Basel)* 2023 Oct 29;10(11):1260
- 2) *Strategies to improve early diagnosis in glaucoma.* Tatham A., Medeiros F. *Prog Brain Res.* 2015;221:103-33. doi: 10.1016/bs.pbr.2015.03.001. Epub 2015 Jul 7.
- 3) *Glaucomatous damage of the macula.* Hood D. et al. *Prog Retin Eye Res.* 2013 Jan;32:1-21.
- 4) *Inferior Macular Damage in Glaucoma: Its Relationship to Retinal Nerve Fiber Layer Defect in Macular Vulnerability Zone.* Young Kook Kim, Jin Wook Jeoung, Ki Ho Park. *J Glaucoma* 2017 Feb;26(2):126-132.
- 5) *Current Status and Future Perspectives of Optic Nerve Imaging in Glaucoma.* Claudia Lommatzsch, Christian van Oterendorp. *J Clin Med* 2024 Mar 28;13(7):1966.
- 6) *Factors associated with choroidal microvascular dropout change.* Miheletti E., Moghimi S et al. *Br J Ophthalmol.* 2023 Oct;107(10):1444-1451.
- 7) *How to diagnose glaucoma in myopic eyes by detecting structural changes?* Yong Woo Kim, Ki Ho Park. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology.* 14 (2025) 100135
- 8) *Parapapillary choroidal microvasculature dropout in eyes with primary open-angle glaucoma.* Igarashi R. et al. *Sci Rep.* 2023 Nov 23;13(1):20601. doi: 10.1038/s41598-023-48102-8.
- 9) *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics.* Editor: Prof. Dr. Josef F. Bille. Cham (CH): Springer; 2019.
- 10) *Relationship Between Intraocular Pressure and the True Rate of Functional and Structural Progression in the United Kingdom Glaucoma Treatment Study.* Montesano G. et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2025 Jan 2;66(1):32.
- 11) *A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage.* Donald C Hood, Randy H Kardon. *Prog Retin Eye Res.* 2007 Nov;26(6):688-710. doi: 10.1016/j.preteyeres.2007.08.001. Epub 2007 Aug 21.



Alessandro Franchini, Iacopo Franchini, Damiano Pugi

Università degli Studi di Firenze



Astigmatismo irregolare e IOL toriche

Abstract: Le lenti intraoculari toriche costituiscono il sistema più efficace, sicuro e prevedibile per correggere un astigmatismo preesistente all'intervento di cataratta. Tutto questo però è vero solo in caso di un astigmatismo regolare. In caso di astigmatismo irregolare (cheratocono, pregressi interventi corneali, traumi etc.) non esistono regole assolute ed ogni paziente va attentamente valutato in quanto i risultati possono essere entusiasmanti oppure a volte frustranti. È pertanto necessario un buon mix di abilità chirurgica, esperienza ed un briciolo di creatività.

Keywords: Astigmatismo irregolare, IOL toriche, Cheratocono, Cataratta.

L'astigmatismo è un vizio di refrazione che può essere molto invalidante attaccando la qualità della visione e della vita di molti pazienti.

Approssimativamente dal 18 al 23% dei pazienti affetti da cataratta hanno almeno 1.5 D di astigmatismo preesistente, dall'8 al 10 % almeno 2.25 D ed il 2% almeno 3 D.

Da questo è facile comprendere quanto sia importante, oggi che le aspettative dei nostri pazienti sottoposti ad intervento di cataratta sono enormemente aumentate e la maggior parte di loro ci chiede di poter vedere senza l'utilizzo di lenti correttive, sfruttare l'opportunità di una sua correzione al momento dell'intervento di cataratta.

Le lenti intraoculari toriche costituiscono oggi il sistema più efficace, sicuro e prevedibile per la correzione di un astigmatismo preesistente l'intervento anche in caso di astigmatismi elevati

avendo come unico svantaggio o complicanza il rischio di rotazione della lente, peraltro oggi molto rara e correggibile in maniera relativamente facile. Infatti si tratta di un intervento sicuro che non richiede una particolare curva di apprendimento e che determina risultati altamente prevedibili anche in caso di astigmatismi elevati. Inoltre la tecnica rispetto ad altre tecniche di correzione dell'astigmatismo garantisce una seconda opzione in caso di permanenza di un significativo errore refrattivo. Tutto questo però è vero solo in caso di astigmatismi regolari che costituiscono la stragrande maggioranza degli astigmatismi, mentre più problematico appare l'utilizzo di queste lenti nei pazienti affetti da astigmatismi irregolari (1).

Per astigmatismo irregolare si intende un astigmatismo la cui potenza refrattiva e quindi la curvatura corneale è diversa in parti diverse dello

stesso meridiano e che fa sì che i due meridiani principali non siano perpendicolari (2) (Fig. 1).

Se l'astigmatismo irregolare interessa la zona periferica della cornea, cosa che in minima parte avviene in tutte le cornee, non vi saranno grossi problemi dal momento che l'iride funziona come un diaframma e blocca le radiazioni che provengono da queste zone, mentre quando interessa le zone centrali sarà causa di perdita della sensibilità al contrasto, di acuità visiva ed aumento della sensibilità ai fenomeni disfattopici. Altri sintomi presenti più spesso che nei pazienti affetti da astigmatismo regolare sono la diplopia, la percezione di metamorfopsie, l'affaticamento visivo e la cefalea.

L'astigmatismo irregolare può dipendere da processi degenerativi come il cheratocono o la

degenerazione marginale pellucida, secondario ad interventi chirurgici sul segmento anteriore (cheratoplastica perforante o lamellare, chirurgia refrattiva etc.) o traumi, oppure determinato da patologie corneali come ulcere, distrofie, depositi o infezioni (Fig. 2).

Negli ultimi anni si è molto discusso sul quando in un paziente affetto da astigmatismo irregolare e cataratta sia utile impiantare una lente torica e quando questa scelta invece possa aggiungere aberrazioni su aberrazioni capaci di peggiorare la qualità della visione.

Pertanto questi pazienti vanno attentamente valutati preoperatoriamente.

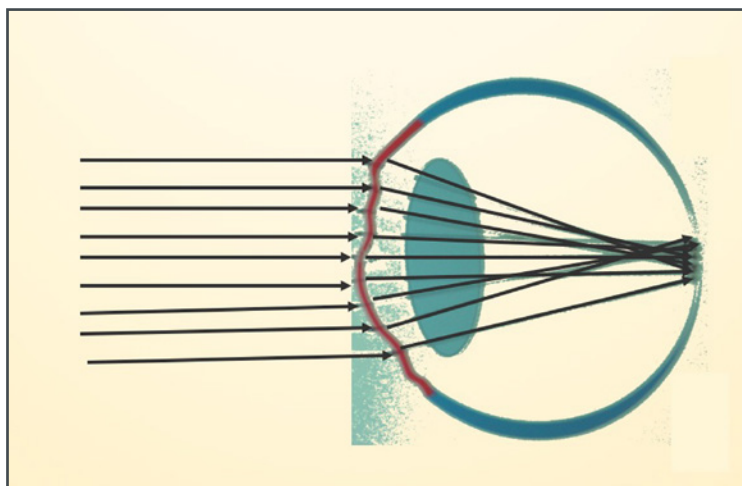


Figura 1 - Astigmatismo irregolare.

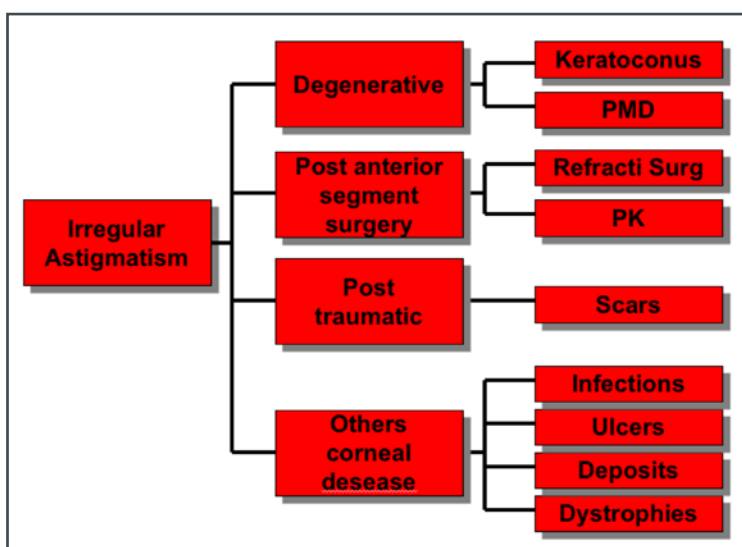


Figura 2 - Etiologia dell'astigmatismo irregolare.

Una misurazione accurata dell'astigmatismo e della posizione dell'asse prima dell'intervento è un prerequisito fondamentale per il calcolo della IOL e per ottenere un risultato refrattivo ottimale.

Per prima cosa una anamnesi accurata anche per quanto riguarda l'uso e la tolleranza delle lenti a contatto rigide, quindi una attenta valutazione della stabilità dell'astigmatismo sia refrattivo che topografico e della correlazione tra cilindro refrattivo e cheratometrico.

Per esserci l'indicazione all'impianto di una IOL torica la cornea deve essere stabile da un punto di vista refrattivo, cheratometrico e topografico

TABELLA 1 - ASTIGMATISMO IRREGOLARE E IOL TORICHE: INDICAZIONI

- Cornea stabile da un punto di vista refrattivo, cheratometrico e topografico
- Storia di una visione accettabile con gli occhiali (che non necessita in maniera assoluta di una lente a contatto rigida gas permeabile per avere una visione funzionale)
- Asse refrattivo corrispondente entro certi limiti a quello topografico
- L'ampiezza dell'astigmatismo deve essere correggibile con una lente torica

TABELLA 2 - ASTIGMATISMO IRREGOLARE ED IOL TORICHE: CONTROINDICAZIONI

- Pazienti che hanno un significativo assottigliamento della cornea o cicatrici corneali interessanti i 3 mm centrali
- Pazienti che hanno bisogno di una lente a contatto rigida gaspermeabile per avere una visione funzionale
- Pazienti che hanno una instabilità topografica che progredisce nel tempo
- Pazienti in cui l'asse refrattivo non corrisponde a quello topografico
- Pazienti in cui l'ampiezza dell'astigmatismo è al di fuori del range delle IOL toriche

con la maggiore corrispondenza possibile tra asse refrattivo e topografico.

Importante è anche verificare la presenza di una visione accettabile con gli occhiali senza la necessità assoluta di una lente a contatto gas permeabile per avere una visione funzionale (3-5). Non ultimo va considerato che ci sia la possibilità di correggere astigmatismi a volte anche elevati con le lenti oggi a nostra disposizione. Quando tutte queste condizioni non sono presenti o sono presenti cicatrici o assottigliamenti corneali l'utilizzo di questo tipo di impianto andrebbe evitato (Tab 1-2).

Quindi in questi pazienti la visita preliminare deve comprendere la misurazione dell'acuità visiva da lontano corretta e non corretta, un attento esame alla lampada a fessura, tonometria, esame del fondo e conta endoteliale. L'astigmatismo e la curvatura corneale devono essere misurati con la topografia corneale, la cheratometria e refrattometria computerizzata e con lo IOL Master 700.

Importante è anche eseguire una tomografia in

quanto ignorare l'astigmatismo corneale posteriore può comportare un significativo errore di calcolo della IOL (6,7).

Infatti la superficie corneale posteriore funziona come una lente di minore importanza ed è più curva verticalmente. Quindi di norma crea un aumento di potere sul piano orizzontale che induce un astigmatismo contro regola.

Secondo Koch et al (8) si può tenere conto di questo effetto diminuendo l'astigmatismo di 0.50 D nei pazienti con un astigmatismo secondo regola ed incrementando l'astigmatismo di 0.30 D nei pazienti con un astigmatismo contro regola. I risultati ottenuti da dispositivi diversi possono non essere coerenti a cause delle diverse aree misurate e dei diversi indici di rifrazione utilizzati. In più nei pazienti affetti da astigmatismo irregolare i risultati possono essere influenzati anche dallo stato della superficie oculare. Quindi è importante valutare l'astigmatismo con almeno tre diversi strumenti basati su principi ottici diversi ed utilizzare per il calcolo della IOL una media dei valori ottenuti (5,9-12).

Biometria

Un altro importante aspetto da tenere presente è che nei pazienti con astigmatismo irregolare (soprattutto pazienti con cheratocono o sottoposti a chirurgia refrattiva, soprattutto PRK e LASIK miopica), ancora oggi non esiste un modo sicuro ed efficace per effettuare la biometria e che tutte le formule anche le più moderne hanno una alta percentuale di errore.

È stato visto infatti come tutte le formule tendano ad ipermetropizzare.

E questo per varie ragioni: innanzitutto perché la differenza del raggio di curvatura tra la faccia anteriore e posteriore della cornea porta ad una sovrastima del potere corneale, poi a causa della influenza delle aberrazioni di alto ordine. Altro problema è il fatto che non è facilmente prevedibile l'ELP (Effective Lens Position) in quanto le formule standard per farlo utilizzano i valori cheratometrici.

In ultima analisi la formula più precisa in caso di astigmatismo irregolare resta la vecchia SRK/T, in quanto anche questa formula sbaglia ma l'errore è di segno opposto e questo va a compensare quello dovuto all'astigmatismo irregolare (7).

Scelta della IOL e chirurgia

In questi pazienti, ancora di più che nei casi di astigmatismo regolare molto importante è la stabilità della lente nel postoperatorio sia rotazionale sia per quel che riguarda gli spostamenti laterali o anteroposteriori. La difficoltà biometrica di valutare correttamente la posizione della lente nel post operatorio rende più probabili eventuali errori biometrici. Ogni scostamento della posizione della lente da quella prevista comporta un errore refrattivo di 0.25 D per ogni decimo di millimetro.

Fattori di rischio che possono influenzare la stabilità rotazionale di una lente torica sono il disegno della IOL (meglio un disegno C-loop con

bordo posteriore squadrato), il materiale con cui la lente è costruita (meglio un acrilico idrofobo capace di assorbire una maggiore quantità di fibronectina, presente nella struttura del sacco capsulare aumentando di fatto la stabilità della lente) la lunghezza assiale, l'asse di allineamento della IOL (alcuni autori riportano una maggiore rotazione in caso di asse verticale, altri in caso di asse obliquo) il diametro del sacco capsulare, la presenza di pieghe nel sacco, il diametro totale della lente ed eventuali traumi postchirurgici (Tab 3).

Inoltre in questi pazienti importantissima è la esecuzione di una chirurgia perfetta.

Innanzitutto è necessario eseguire una procedura astigmaticamente neutra che non abbia alcun effetto sull'astigmatismo preoperatorio. La capsulorexi deve essere ben centrata, circolare e di dimensioni non superiori ai 5-5,5 mm per ricoprire alla fine dell'intervento tutto il bordo della lente. Questo oltre che ad evitare la rotazione della lente favorisce una perfetta centratura della stessa che è fondamentale per evitare aberrazioni, ed evitare la comparsa di fenomeni difotopsici legati alla riflessione della luce sul bordo della lente.

In un recente lavoro è stato dimostrato che un più alto grado di opacità della capsula anteriore (ACO) può diminuire la rotazione tardiva della

TABELLA 3 - FATTORI CHE POSSANO INFLUENZARE LA STABILITÀ ROTAZIONALE DI UNA IOL TORICA

1. Disegno della IOL
2. Materiale della IOL
3. Lunghezza assiale
4. Diametro del sacco capsulare
5. Asse di allineamento della IOL
6. Dimensioni della capsulorexi ed altri aspetti della chirurgia
7. Presenza di pieghe nel sacco
8. Diametro totale della IOL
9. Traumi anche di modesta entità

lente (13). È stato pertanto suggerito che ridurre l'accuratezza della pulizia della capsula anteriore può incrementare la stabilità rotazionale di una lente torica. Importantissima anche una accurata e completa rimozione della sostanza viscoelastica (meglio coesivo che dispersivo) in quanto la permanenza di anche un sottile strato di OVD tra il piatto della lente e la capsula posteriore può favorire la sua rotazione.

Infine, ultimato l'intervento, l'occhio andrebbe lasciato più ipotonico rispetto a quello che siamo soliti fare così da facilitare il contatto tra la lente e la capsula flaccida che collassa intorno alla IOL più rapidamente

Conclusioni

Ormai in letteratura esistono numerosi studi che riportano i buoni risultati ottenuti dopo impianto di IOL toriche nei pazienti affetti da patologie corneali associate con astigmatismo irregolare

come un cheratocono lieve o moderato, un astigmatismo postcheratoplastica, una degenerazione marginale pellucida o post intervento di asportazione di pterigion (14-18).

Tuttavia non esistono regole assolute sull'utilizzo delle IOL toriche nei pazienti affetti da astigmatismo irregolare e sottoposti ad intervento di cataratta. Se da una parte i risultati ottenuti negli ultimi anni ci inducono a considerarla una valida opzione per i nostri pazienti dobbiamo non dimenticare che impiantare una IOL torica è un'arte ma è anche una scienza inesatta. Alle volte non importa quanto siano validi i calcoli preoperatori, si avrà comunque un astigmatismo residuo.

Infatti in questo specifico campo ci sono molte eccezioni alle regole e si tratta di una chirurgia che non sempre è di completa soddisfazione. È necessario un buon mix di abilità chirurgica, esperienza ed un briciolo di creatività.

REFERENCES

- 1) Chen X, Jiang Y, Gao N, Gao Y, Yang J, Bu S, Tian F. Effectiveness of toric intraocular lens implantation for correcting irregular corneal astigmatism in cataract eyes. *Sci Rep.* 2024 Apr (1):17-14
- 2) Gurnani B, Kaur K. Astigmatism. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan
- 3) Brar S, Ganesh S, Murkey V. Interobserver agreement between central topography and Scheimpflug tomography for premium intraocular lens selection. *J Cataract Refract Surg.* 2023 Aug 1;49(8):790-794.
- 4) Zhou W, Stojanovic F, Reinstein DZ, Archer TJ, Chen X, Feng Y, Stojanovic A. Coma Influence on Manifest Astigmatism in Coma-Dominant Irregular Corneal Optics. *J Refract Surg.* 2021 Apr;37(4):274-282
- 5) Gao Y, Ye Z, Chen W, Li J, Yan X, Li Z. Management of Cataract in Patients with Irregular Astigmatism with Regular Central Component by Phacoemulsification Combined with Toric Intraocular Lens Implantation. *J Ophthalmol.* 2020 Apr
- 6) G. Nemeth, A. Berta, A. Lipecz et al., "Evaluation of posterior astigmatism measured with scheimpflug imaging," *Cornea*, vol. 33, no. 11, pp. 1214-1218, 2014.
- 7) G. Savini, F. Versaci, G. Vestri et al., "Influence of posterior corneal astigmatism on total corneal astigmatism in eyes with moderate to high astigmatism," *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, vol. 40, no. 10, pp. 1645-1653, 2014.
- 8) D. D. Koch, R. B. Jenkins, M. P. Weikert et al., "Correcting astigmatism with toric intraocular lenses: effect of posterior corneal astigmatism," *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, vol. 39, no. 12, pp. 1803-1809, 2013.
- 9) M. Kaur, F. Shaikh, R. Falera et al., "Optimizing outcomes with toric intraocular lenses," *Indian Journal of Ophthalmology*, vol. 65, no. 65, pp. 1301-1313, 2017.
- 10) M. X. Núñez, M. A. Henriquez, L. J. Escaf et al., "Consensus on the management of astigmatism in cataract surgery," *Clinical Ophthalmology*, vol. 13, pp. 311-324, 2019
- 11) H. Lee, T.-i. Kim, and E. K. Kim, "Corneal astigmatism analysis for toric intraocular lens implantation," *Current Opinion in Ophthalmology*, vol. 26, no. 1, pp. 34-38, 2015
- 12) A. W. Browne and R. H. Osher, "Optimizing precision in toric lens selection by combining keratometry techniques," *Journal of Refractive Surgery*, vol. 30, no. 1, pp. 67-72, 2014

- 13) Ong M, Wang L, Karakelle M. *Fibronectin adhesive properties of various intraocular lens materials*. Alcon Laboratories, Fort Worth, TX, USA. ARVO 2013
- 14) K. Allard and M. Zetterberg, "Implantation of toric intraocular lenses in patients with cataract and keratoconus: a case series," *International Medical Case Reports Journal*, vol. 11, pp. 185–191, 2018.
- 15) J. Zvornicanin, E. Cabric, V. Jusufovic et al., "Use of the toric intraocular lens for keratoconus treatment," *Acta Informatica Medica*, vol. 22, no. 2, pp. 139–141, 2014.
- 16) M. Ilse and V. D. Bart, "Toric intraocular lenses for correction of astigmatism in keratoconus and after corneal surgery," *Clinical Ophthalmology*, vol. 10, pp. 1153–1158, 2016.
- 17) S. Srinivasan, D. S. J. Ting, and D. A. M. Lyall, "Implantation of a customized toric intraocular lens for correction of postkeratoplasty astigmatism," *Eye*, vol. 27, no. 4, pp. 531–537, 2013.
- 18) E. A. Parikakis, I. P. Chatziralli, V. G. Peponis et al., "Toric intraocular lens implantation for correction of astigmatism in cataract patients with corneal ectasia," *Case Reports in Ophthalmology*, vol. 4, no. 3, pp. 219–228, 2013.



Amedeo Lucente

Oculista Libero Professionista



Foro maculare abortivo: case report

Abstract: Il lavoro proposto ha lo scopo di evidenziare un caso di foro retinico maculare abortivo con la relativa storia clinica. La rarità della patologia e le particolarità degli esami tomografici correlati hanno destato una certa curiosità ed ipotesi fisiopatologiche utili specialmente ai giovani colleghi.

Keywords and abbreviations: C-PVD Complete Posterior Vitreous Detachment, FTMH Full-Thickness Macular Hole, ILM Inner Limiting Membrane, IVTS International Vitreomacular Traction Study, MHs Macular Holes, P-PVD Partial Posterior Vitreous Detachment, PVD Posterior Vitreous Detachment, VMA Vitreomacular Adhesion, VMT Vitreomacular Traction.

Brevi note sulla struttura del vitreo e sui rapporti con la ILM

Lo sviluppo di un foro maculare è solitamente correlato all'invecchiamento e ai relativi cambiamenti che il vitreo subisce con l'avanzare dell'età. Dopo il quarto decennio di frequente comincia la fluidificazione del vitreo detta "sinchisi" e la formazione delle cosiddette "lacune vitreali", cavità vuote nel vitreo. La seconda fase degenerativa è rappresentata dalla "sineresi", termine che indica la formazione di fibre isolate liberamente fluttuanti.

L'adesione più tenace del vitreo si rileva all'ora serrata dove la concentrazione della componente collagene è relativamente più alta mentre quella di ialuronato più bassa [7].

In quest'area retinica, dove il vitreo è densamente compattato, le fibrille collagene hanno un andamento perpendicolare, inserendosi a 90° attraverso le discontinuità nella membrana limitante interna ILM Inner Limiting Membrane, congiungendosi ed ancorandosi alla trama

gliare delle cellule del Müller e degli astrociti intraretinici.

Si determinano così connessioni tenaci, una sorta di continuità tra la componente connettivale della ialoide e la trama connettivale intercellulare retinica [8,9].

La disposizione delle fibrille collagene vitreali nelle altre regioni retiniche presenta invece un andamento pressochè parallelo rispetto alla ILM; l'angolo di incidenza è assente, le fibrille vitreali decorrono a 180°.

È chiaro che le forze di adesione ialoide/ILM sono, per questi motivi, del tutto differenti: tenaci all'ora serrata, di semplice giustapposizione in altre zone retiniche.

Mentre sembra abbastanza chiarita la relazione fisico-chimica tra la struttura della ialoide vitreale e la ILM nell'area dell'ora serrata, non altrettanto definita è come avviene l'adesione tra le fibrille vitreali e la superficie retinica quando assumono un decorso parallelo alla ILM.

Alcune macromolecole come la laminina, la

fibronectina, la condroitina e i proteoglicani dell'eparina solfato sono sicuramente coinvolte nel determinare e permettere un'adesione diffusa, pressoché omogenea tra la ialoide vitreale e la ILM; si comportano come una miscela di sostanze collanti [10,11].

Si è osservato che i diversi tipi di collagene possono svolgere ruoli e funzioni differenti, e che l'adesione vitreo-retinica risulta essere più tenace laddove la ILM ha minore spessore, si presenta più sottile, come nell'area peripapillare intorno al disco ottico. Il tessuto connettivo dell'ILM di Elschnig può essere supportato, in corrispondenza della papilla ottica, solo da poche cellule astrocitarie generatrici [12,13].

Altre aree retiniche dove la ILM è più sottile e l'adesione con la ialoide risulta più tenace si riscontrano in prossimità dei vasi sanguigni retinici e in un'area retinica perifoveale al polo posteriore di forma grossolanamente discoidale, con diametri trasversi di 500µm e 1500µm circa [14,15].

Le immagini tomografiche, in particolar quelle ricavate da OCT swept source, hanno evidenziato nei giovani la cosiddetta "bursa premaculare". Inizialmente descritta da J.G.Worst, questa grande lacuna retrovitreale in area maculare non è correlata all'età, come avviene con le aree di liquefazione vitreale proprie dell'età adulta ed avanzata (Fig.bursa premaculare) [16,17,26,27]. La bursa premaculare è in comunicazione con l'area preottica di Martegiani e il suo prolungamento, il canale di Cloquet. Il vitreo ha un volume di circa 4 ml di cui il 99% è formato da acqua [18].

Nel 1976 Worst descrisse la bursa premaculare mediante autopsia degli occhi di cadavere. Nel 1990 Kishi et al. hanno scoperto e descritto la tasca precorticale vitreale posteriore che corrispondeva alla bursa premaculare precedentemente scoperta [28].

D'altra parte, inizialmente Le Goff et al. nel 2008, e in seguito Tozer et al. nel 2014, hanno riscontrato che, sebbene la liquefazione vitreale si instauri negli adulti e progredisca con l'avanzare dell'età, le prime avvisaglie della trasformazione del gel vitreale possono verificarsi già in età molto precoce, verso i 4 anni [19,20].

Distacco posteriore del vitreo

Per distacco posteriore del vitreo, PVD Posterior Vitreous Detachment, si intende la separazione della corteccia vitreale dalla ILM. Inizia posteriormente nei 6 millimetri centrali al polo posteriore potendo continuare fino alla base del corpo vitreo [21].

In una prima fase si attua la separazione nella zona perifoveale, poi il distacco interessa l'area peripapillare.

Come riferito queste due aree retiniche presentano adesioni vitreo-retiniche tenaci, paragonabili alle aderenze dell'ora serrata [13→15].

La combinazione di liquefazione e deiscenza del corpo vitreo consentono la formazione di sacche o lacune nello spazio retrocorticale pre-retinico, innescando il cosiddetto distacco regmatogeno del corpo vitreo. Dai dati istologici ottenuti post mortem dopo l'ottava decade di vita il PDV si riscontra con una frequenza del 63%. La prevalenza nel sesso femminile è dovuta probabilmente all'influenza nel tempo dei fattori ormonali sulla composizione chimica del vitreo [20].

Quando raramente si manifesta nei giovani, prescindendo dalla miopia, il PVD può causare più frequentemente rotture retiniche e distacco di retina, senza le manifestazioni iniziali dei floaters (miodesopsie dal greco; mosche volanti dal latino) [22].

La corretta diagnosi del PVD diventa importante nel predire la prognosi ed aiutare l'indicazione chirurgica in molte malattie vitreretiniche.

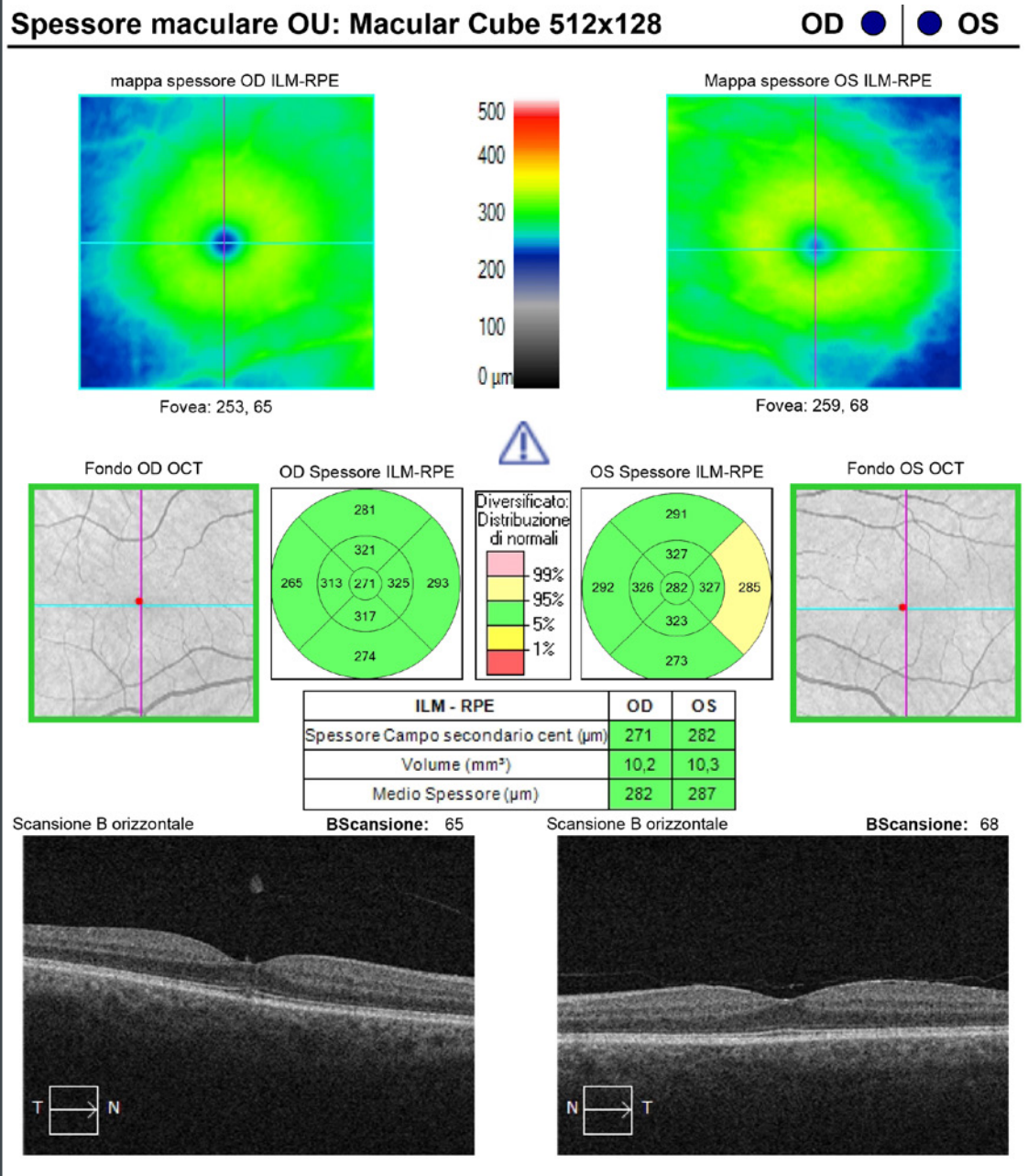


Figura 1 - Macular Cube 2024. Data esame: 15/10/2024.

La biomicroscopia con lampada a fessura per molti anni è stata il mezzo più idoneo per la diagnosi del PVD. Con l'avvento degli OCT le nostre conoscenze sono molto migliorate, aggiungendo particolari dal punto di vista fisiopatologico e clinico del tutto raffinati.

Il PVD può essere completo, C-PVD Complete Posterior Vitreous Detachment, oppure parziale, P-PVD Partial Posterior Vitreous Detachment [23].

Un C-PVD può presentarsi a sua volta con o senza collasso del corpo vitreo a secondo che la separazione della ialoide dalla ILM avvenga per diminuzione omogenea del suo volume da ora serrata ad ora serrata, oppure si determini in modo non omogeneo, con zone collassate ed altre ancora abbastanza integre, adese e/o vicine alla ILM.

Il P-PVD a sua volta può presentarsi all'esame della lampada con restringimento o senza

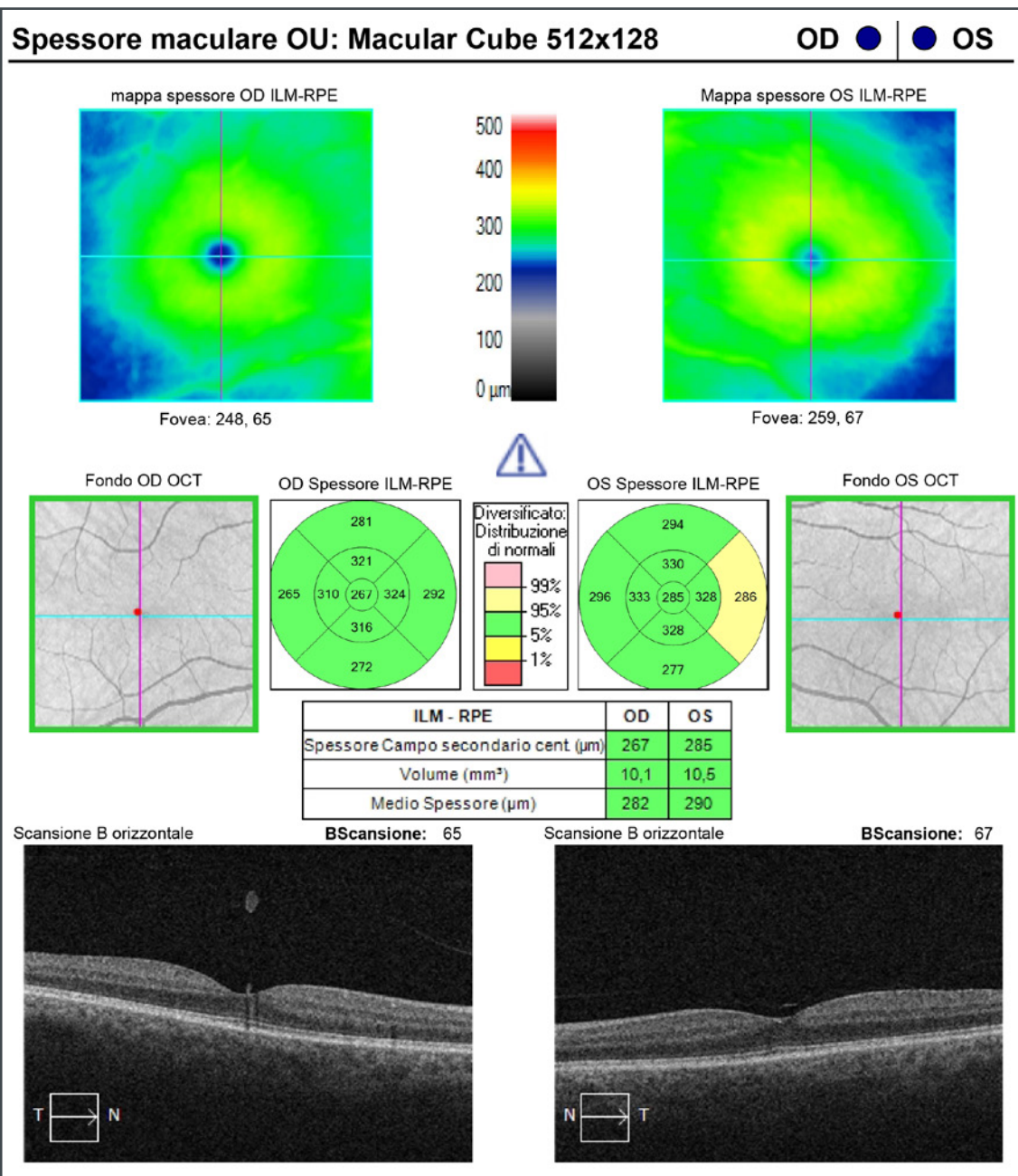


Figura 2 - Macular Cube 2025. Data esame: 21/01/2025.

restringimento della membrana ialoide posteriore; in quest'ultimo caso a volte può persistere l'adesione della ialoide posteriore all'area retinica premaculare (Fig xxx) [23].

Foro maculare

I fori maculari, MHs Macular Holes, hanno trovato una prima compiuta classificazione con la descrizione di John Donald MacIntyre Gass (1928-2005) nel 1988 [24,25].

Da oltre 35 anni, prima dell'avvento degli OCT, la classificazione di Gass ha consentito con la sola osservazione di avere piena contezza di una patologia così importante, prima non ben definita. L'obiettivo principale perseguito era principalmente fisiopatologico piuttosto che delineare linee guida per la pianificazione chirurgica. La classificazione di Gass prevedeva 4 stadi:

- **Stadio 1.** *Impending MH, imminente MH,*

Angolo di scansione: 35°

Spaziatura: 0,25 mm

Lunghezza: 3 mm

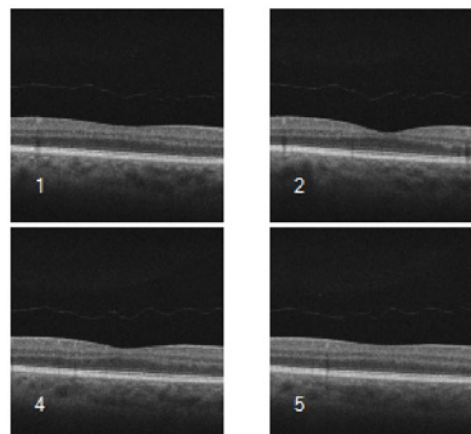
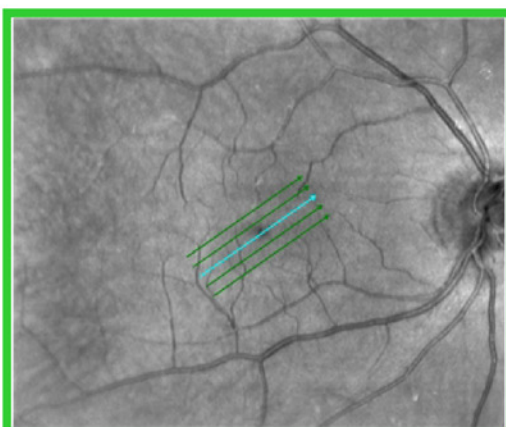


Figura 3 - Line 3 mm 2024. Data esame: 15/10/2024.

- caratterizzato dalla perdita della depressione foveale. Stadio 1A con distacco foveolare, perdita del contorno foveale e presenza di uno spot color lipofusina; stadio 1B distacco foveale e presenza di un anello color lipofusina.
- **Stadio 2.** Rottura a tutto spessore $\leq 400\mu\text{m}$. Può essere eccentrico con persistenza di uno strato interno a tetto; può verificarsi settimane o mesi dopo lo stadio 1 con declino dell'acuità visiva. Nella maggior parte dei casi

la ialoide posteriore è ancora attaccata alla fovea all'esame OCT.

- **Stadio 3.** Ulteriore progressione verso un foro di dimensioni $\geq 400\mu\text{m}$. Quasi tutti i MH stadio 2 progrediscono allo stadio 3 con diminuzione del visus. È presente un bordo maculare grigiastro con liquido sottoretinico, ialoide posteriore staccata con o senza opercolo.
- **Stadio 4.** MH caratterizzato da uno stadio 3 con un distacco posteriore completo del vitreo e la presenza del Weiss ring.

Angolo di scansione: 359°

Spaziatura: 0 mm

Lunghezza: 3 mm

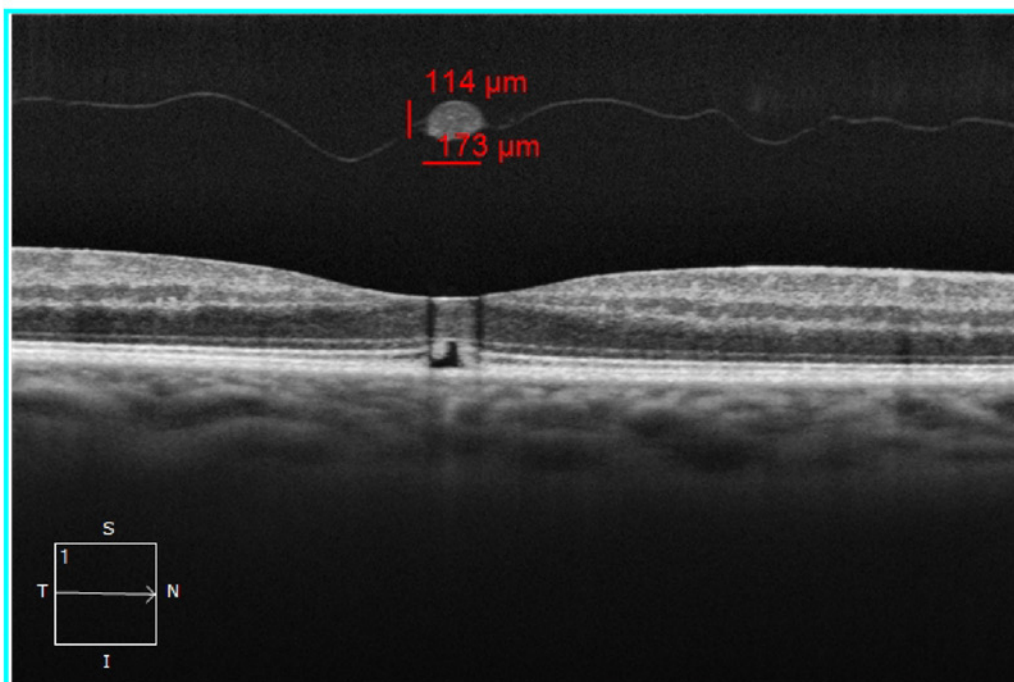


Figura 4 - Line 100 x 3 mm 2024. Data esame: 15/10/2024.

L'International Vitreomacular Traction Study IVTS Group nel 2013 ha formulato una nuova classificazione della trazione vitreomaculare e dei fori maculari basata sui risultati dell'OCT [26]:

- **Adesione vitreomaculare, VMA Vitreomacular Adhesion.** Nessuna distorsione del contorno foveale; dimensione dell'area di attacco tra ialoide e retina definita come focale se $\leq 1500\mu\text{m}$, larga se $\geq 1500\mu\text{m}$.
- **Trazione vitreomaculare, VMT Vitreomacular Traction.** Distorsione del contorno foveale o cambiamenti strutturali intraretinici presenti anche in assenza di un foro maculare a tutto spessore; dimensione dell'area di attacco tra ialoide e retina focale se $\leq 1500\mu\text{m}$, larga se $> 1500\mu\text{m}$.
- **Foro maculare a tutto spessore FTMH Full-Thickness Macular Hole.** Difetto a tutto spessore dalla membrana limitante interna all'epitelio pigmentato retinico.

Angolo di scansione: 51°

Spaziatura: 0 mm

Lunghezza: 3 mm

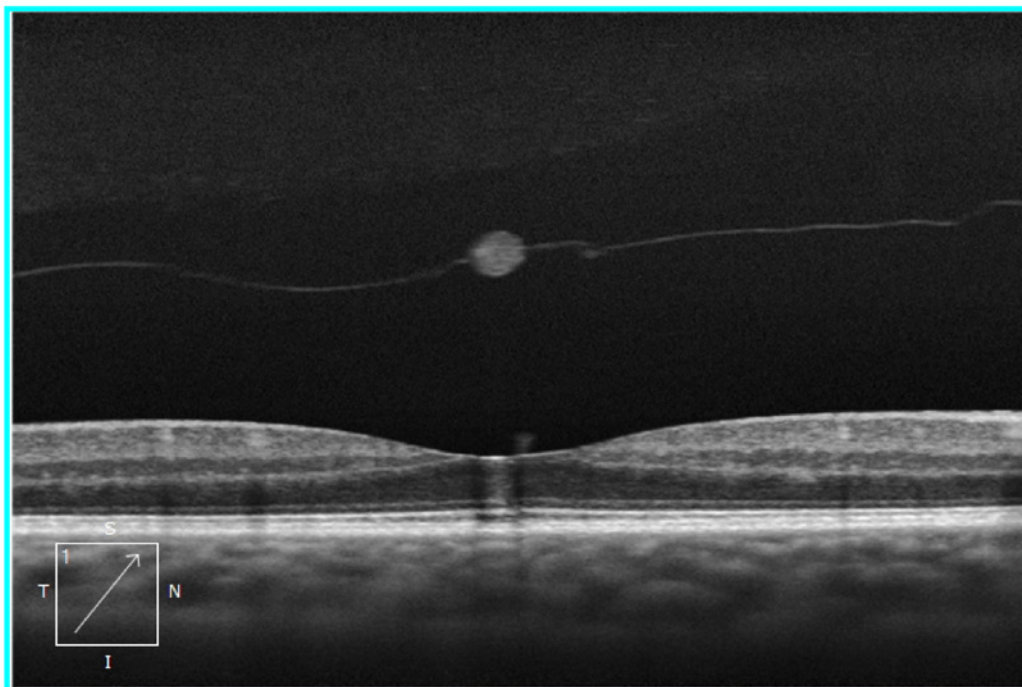
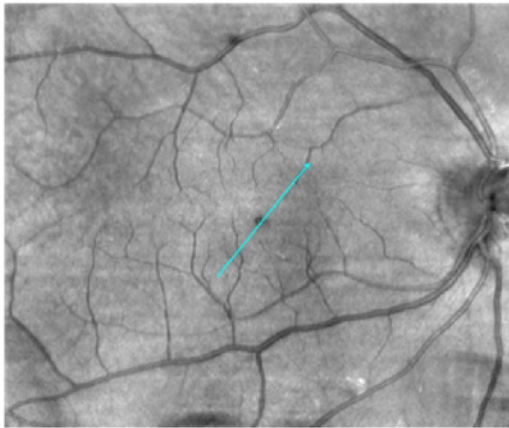


Figura 6 - Line 100x 3 mm 2025. Data esame: 21/01/2025.

Sono stati presi in considerazione in questa classificazione tre parametri:

- *Il diametro orizzontale nel punto più stretto del foro classificato come: piccolo $\leq 250\mu\text{m}$, medio tra $250\mu\text{m} \leq 400\mu\text{m}$, grande $\geq 400\mu\text{m}$.*
- *La causa primaria o secondaria.*
- *La presenza o l'assenza di VMT.*

Brevi dati epidemiologici

La prevalenza complessiva negli US dei fori

retinici maculari è di circa 3,3 casi su 1.000 dopo i 55 anni. Il picco di incidenza dei fori idiopatici si verifica nella settima decade di vita; le donne sono colpite più degli uomini. Alcuni fattori di rischio come le malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa e una storia di isterectomia, anche se indicati in alcuni studi, non sono stati confermati in modo significativo con la formazione del foro maculare [29].

In India la prevalenza del foro maculare è dello 0,17%, con un'età media di 67 anni.

Angolo di scansione: 51°

Spaziatura: 0 mm

Lunghezza: 12 mm

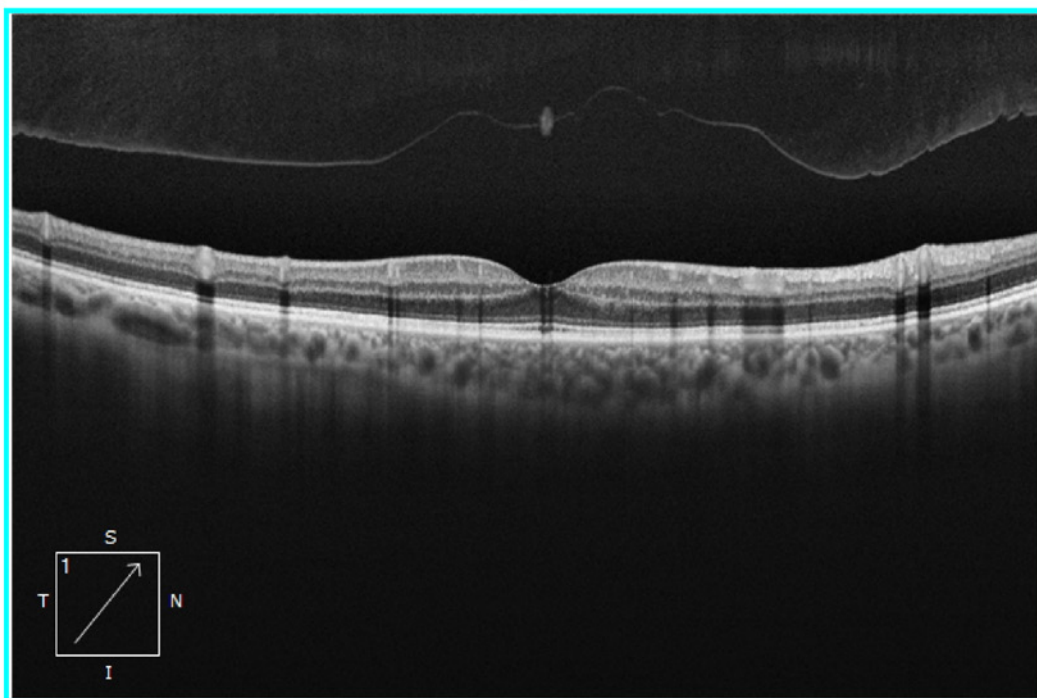
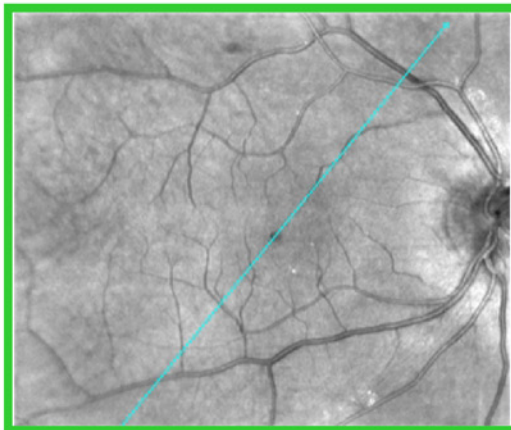


Figura 7 - Line 100x 12 mm 2025. Data esame: 21/01/2025.

Il Beijing Eye Study ha rilevato che il tasso di fori maculari è di 1,6 su 1000 nella popolazione anziana della Cina, con una forte predilezione femminile [29].

Il 50% dei fori maculari stadio 0 e 1 possono risolversi dal punto di vista anatomico e per la sintomatologia; i fori dello stadio 2, come riferito, di solito progrediscono allo stadio 3 e 4 con conseguente peggioramento della vista.

L'incidenza e lo sviluppo di un foro maculare

idiopatico a tutto spessore nell'occhio adelfo è circa del 12%. In rari casi (0-10%) un foro maculare a tutto spessore può chiudersi spontaneamente con ripristino di una buona visione [29].

Foro maculare abortivo

Jerome Vincent Giovino et al. nel 2015 hanno eseguito una revisione retrospettiva di pazienti con MH abortito [30].

I criteri includevano fori allo stadio 1 senza

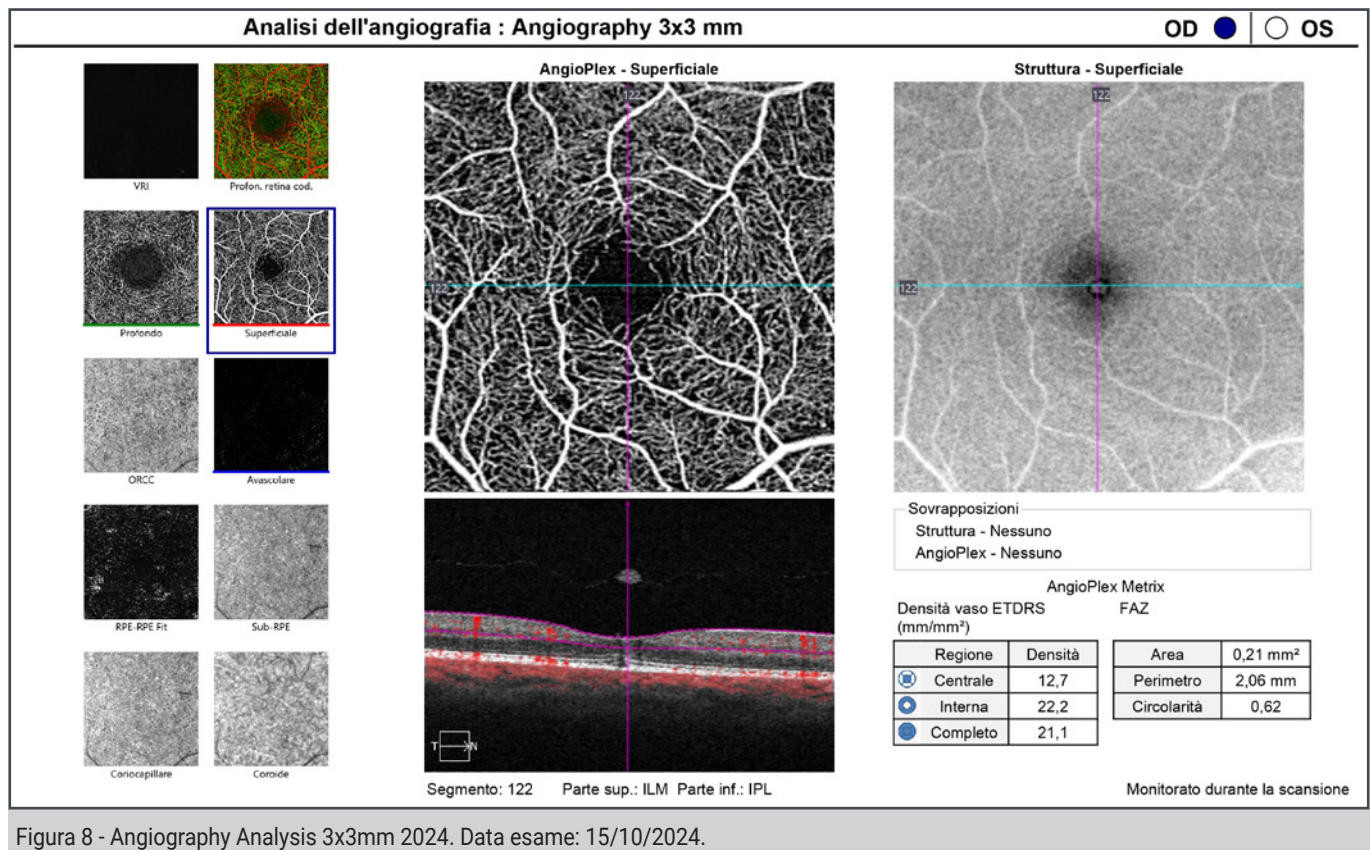


Figura 8 - Angiography Analysis 3x3mm 2024. Data esame: 15/10/2024.

progressione confermata all'OCT, oppure occhi che avevano MH abortivo sulla base di una combinazione di anamnesi, esame del fondo oculare, OCT e altri reperti oculari. L'anamnesi raccolta includeva dati demografici, occhi coinvolti, acuità visiva e ogni altra diagnosi di malattie retiniche [30].

L'OCT è stato analizzato per evidenziare le anomalie nel contorno foveale, la presenza/assenza di opercoli pre-foveali e le anomalie pre/intra-retiniche. I fori maculari abortivi sono stati identificati in 17 occhi di 14 soggetti con età media di $66,7 \pm 8,9$ anni. Dodici soggetti (85,7%) erano donne e 2 (14,3%) uomini con coinvolgimento di entrambi gli occhi in 3 casi, dell'occhio destro in 7 e dell'occhio sinistro in 4 casi. L'acuità visiva media con la migliore correzione (LogMAR) era di $0,15 \pm 0,20$ negli occhi in studio e di $0,30 \pm 0,34$ negli altri occhi [30].

L'OCT dell'MH abortito ha mostrato 4 diverse morfologie:

- 1) Contorno foveale normale con opercolo in 5 occhi (29,4%)
- 2) Contorno foveale normale senza opercolo in 4 occhi (23,5%)
- 3) Foro lamellare con opercolo in 3 occhi (17,6%)
- 4) Foro lamellare senza opercolo in 5 occhi (29,4%)

Otto occhi (47,1%) presentavano un assottigliamento dell'umbus con lo strato ILM discontinuo. Due occhi nel Gruppo 2 e 1 occhio nel Gruppo 3 sono stati trovati con irregolarità/aree discontinue nella zona ellissoide. Tutti gli occhi in studio avevano un ELM intatto e continuo.

Tutti gli occhi con MH abortivo generalmente mantengono una buona acuità visiva. Una caratteristica costante dell'OCT è la conservazione di un ELM continuo, che fornisce informazioni sulla differenza nella fisiopatologia dei fori maculari abortiti rispetto a quelli a tutto spessore [30].

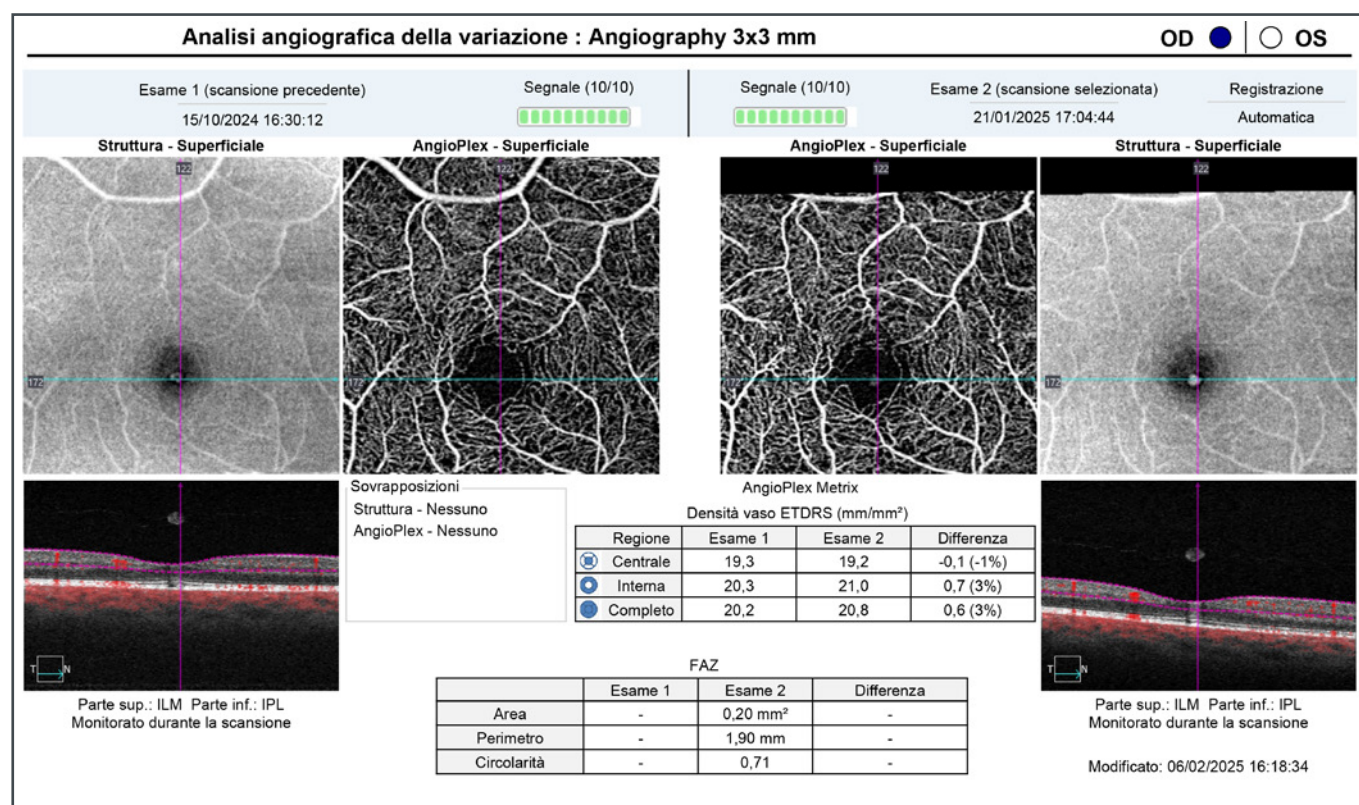


Figura 9 - Angiography Analysis 3x3mm; variazione dal 15/10/2024 al 21/01/2025. Data esame 1: 15/10/2024- Data esame 2: 1/01/2025.

Case Report

Il caso in discussione riguarda un paziente di sesso maschile relativamente giovane, di 60 anni, senza precedenti patologie oftalmologiche in particolar modo retiniche, senza riscontri nell'anamnesi familiare per malattie oculari, con un'attività lavorativa che presuppone un'ottimale pregressa funzionalità visiva bilaterale in quanto di professione autista con patente C (Fig. da 1 a 9).

Alla prima osservazione era presente un ottimale visus nell'occhio adelfo (10/10) e mantenuto visus nell'occhio interessato (7-8/10) dalla patologia retinica oggetto di questo report. Il disturbo visivo era insorto improvvisamente nel mese di agosto 2024 dopo un episodio lipotimico senza altra sintomatologia. Il paziente appena superato la lipotimia avvertiva una zona d'ombra all'occhio sinistro tale da ostacolare una parte non trascurabile del campo visivo.

Tale manifestazione visiva rimaneva inalterata

nel tempo senza variazioni visive di rilievo nei vari controlli clinici. Sono stati praticati esame del visus per lontano e vicino, test di Amsler, di Ishihara, test di Worth, di Schirmer, BUT, esame del segmento anteriore con lampada a fessura, oftalmometria, topografia e tomografia corneale, tonometria a soffio e ad applanazione, pachimetria, esame fotografico retinico ultra widefield, autofluorescenza, angio-OCT, campo visivo.

L'esame angio-OCT ha fatto rilevare un corpo iperriflettente di forma ovale rotondeggiante posizionato nel vitreo a circa 600 micron sull'area foveale dove, con la tomografia lineare, si riscontravano alterazioni in corrispondenza della retina esterna, alterazioni dei fotorecettori con interruzione segmentale della MLE. Il corpo iperriflettente era adeso alla ialoide vitreale lineare ben visibile, distaccata linearmente dalla ILM, alla stessa distanza del corpo rilevato, causa dello scotoma riferito dal paziente.

La minima distanza dal piano retinico foveale

di tale corpo omogeneamente iperriflettente determina un cono d'ombra di proiezione sulla retina per intuibili fenomeni di riflessione. Il cono d'ombra interessa un'area retinica tanto più ampia quanto più breve è la distanza della massa opaca non trasparente dalla superficie retinica. Se fosse posizionato in piena camera vitrea il relativo cono d'ombra riflesso sulla retina sarebbe molto più esiguo, simile allo scotoma relativo indotto da un anello di Weiss.

Nello spessore della retina si evidenziano fenomeni di scattering lineari da artefatti dovuti all'interferenza della piccola massa vitreale, con interruzione dei fotorecettori negli strati esterni visibili nella line tomografica.

La natura istologica della masserella vitreale è molto verosimilmente di origine retina.

Deriva con ogni probabilità dall'avulsione di materiale cellulare e intercellulare dagli strati esterni ed interni retinici che, fuoriuscendo, hanno interrotto la ILM per posizionarsi a 600 micron nella cavità vitreale. La ialoide a nostro avviso ha seguito, senza interrompersi, la spinta dalla massa retinica che è stata "espulsa" verso la cavità vitreale, mantenendo un andamento omogeneamente lineare, per posizionarsi, distaccandosi completamente, alla stessa distanza raggiunta nel vitreo dalla massa di materiale retinico, circa 600 micron dalla ILM.

Considerazioni e Conclusioni

Dalla pubblicazione dell'articolo di *J. Donald M. Gass* "Reappraisal of Biomicroscopic Classification of Stages of Development of a Macular Hole" sull'*American Journal of Ophthalmology* del 1994, che fece seguito al primo paper dello stesso autore sulla patogenesi dei fori maculari apparso sull'*Arch Ophthalmol* del 1988, la conoscenza su questa patologia ha fatto enormi passi in avanti [24,25].

L'avvento degli OCT ha sicuramente dato una

svolta nell'imaging di questa importante malattia maculare anche dal punto di vista fisiopatologico. Tenendo presente che lo studio di Donald Gass si basava esclusivamente sul rilievo biomicroscopico, rileggere quelle pubblicazioni della fine degli anni Ottanta, fa rilevare, se ce ne fosse ancora bisogno, tutto il valore di questo grande oftalmologo, pioniere della caratterizzazione delle malattie dell'interfaccia vitreo-retinica.

Il The International Vitreomacular Traction Study (IVTS) Group ha sviluppato nel 2013 una classificazione delle malattie dell'interfaccia vitreo-retinica basandosi sullo studio con OCT, distinguendo l'adesione vitreo-retinica dalla trazione e dal foro maculare vero e proprio [31]. Gass prevedeva la risoluzione spontanea allo stadio 1 del foro retinico maculare senza progressione verso lo stadio a tutto spessore. Tale patologia ha una frequenza di circa 7.8/100.000 nella popolazione, con un rapporto donne/uomini di 3.321 a 1, potendo osservarsi bilateralmente nel 12-13% dopo due anni dalla prima diagnosi [32].

L'impending macular hole appare all'esame biomicroscopico come uno spot foveale o un anello. All'OCT presenta la caratteristica di una cisti intraretinica. Questo stadio può avere una spontanea risoluzione nel 50% se si attua un PVD completo [33].

La progressione verso un foro maculare a tutto spessore avviene nel circa 40% [34].

Il foro maculare abortivo non è esplicitamente descritto nelle classificazioni in letteratura. Citazioni in letteratura con immagini simili al nostro caso sono reperibili ma non di facile reperimento. Anche uno studio fisiopatologico approfondito che possa giustificare pienamente la formazione della massa vitreale non è stato effettuato.

La sintomatologia scotomatosa accusata e riferita dal nostro paziente, molto inficiante la sua

qualità visiva complessiva, non trova eguali descrizioni tra i lavori consultati, così come non è ben chiaro il follow-up a lungo termine in quadri simili. La proposta di questo semplice ma singolare case report ha lo scopo di testimoniare

e condividere una indagine clinico-strumentale sulle prime fasi della formazione del foro retinico maculare che in questo caso non è evoluto lasciando uno scotoma relativo nel campo visivo del paziente.

REFERENCES

1. Sebag J. Age-related changes in human vitreous structure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1987;225(2):89–93.
2. Bishop PN, Holmes DF, Kadler KE, McLeod D, Bos KJ. Age-related changes on the surface of vitreous collagen fibrils. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(4):1041.
3. Bishop PN. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Prog Retin Eye Res*. 2000;19(3):323–344.
4. K, Johnson MW, Sebag JC, II. Vitreous aging and posterior vitreous detachment. In: Sebag J, ed. *Vitreous: In Health and Disease*. New York: Springer; 2014:131–150.
5. Sebag J. Vitreous and vision degrading myodesopsia. *Prog Retin Eye Res*. 2020;79:100847.
6. Garcia-Aguirre G, Henaine-Berra A, Salcedo-Villanueva G. Visualization and grading of vitreous floaters using dynamic ultra-widefield infrared confocal scanning laser ophthalmoscopy: a pilot study. *J Clin Med*. 2022;11(19):5502.
7. Theopold H, Faulborn J. Scanning electron microscopic aspects of the vitreous body. *Mod Probl Ophthalmol*. 1979;20:92-5.
8. Foos RY, Wheeler NC. Vitreoretinal juncture. Synchysis senilis and posterior vitreous detachment. *Ophthalmology*. 1982;89(12):1502-12.
9. Wang J, McLeod D, Henson DB, Bishop PN. Age-dependent changes in the basal retinovitreal adhesion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(5):1793-800.
10. Halfter W, Sebag J, Cunningham ET. Vitreo-retinal interface and inner limiting membrane, in Sebag J (ed) *Vitreous – in Health and Disease*. New York, Springer-Verlag; 2014, pp 165-91.
11. Russell SR, Shepherd JD, Hageman GS. Distribution of glycoconjugates in the human retinal internal limiting membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(7):1986-95.
12. Ponsioen TL, Hooymans JMM, Los LI. Remodelling of the human vitreous and vitreoretinal interfaced a dynamic process. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(6):580-95.
13. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. *Histology of the Human Eye* Atlas and Textbook. Philadelphia, W B Saunders; 1971, p 538.
14. Foos RY. Vitreoretinal juncture; topographical variations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1972;11(10):801-8.
15. Foos RY, Wheeler NC. Vitreoretinal juncture. Synchysis senilis and posterior vitreous detachment. *Ophthalmology*. 1982;89(12):1502-12.
16. Sebag J. Pharmacologic vitreolysis, in Sebag J (ed) *Vitreous in Health and Disease*. New York, Springer; 2014, pp 799-816.
17. Sebag J. Age-related changes in human vitreous structure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1987; 225(2):89 e 93.
18. Spaide, R. F. et al. Imaging the vitreous with a novel boosted optical coherence tomography technique: vitreous degeneration and cisterns. *Retina*. 42 (8), 1433–1441.
19. Le Goff MM, Bishop PN. Adult vitreous structure and postnatal changes. *Eye*. 2008;22(10):1214-22.
20. Tozer K, Johnson M, Sebag J. Vitreous aging and Posterior Vitreous Detachment, in Sebag J (ed) *Vitreous in Health and Disease*. New York, Springer-Verlag; 2014, pp 131-50.
21. Johnson MW. Posterior vitreous detachment: evolution and complications of its early stages. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(3):371-82.e1.
22. Sebag J, Balazs EA. Morphology and ultrastructure of human vitreous fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989;30(8):1867-71.
23. Kakehashi A, Takezawa M., Akiba J. Classification of posterior vitreous detachment. *Clinical Ophthalmology* 2014;8 1–10.
24. Gass JD. Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis. *Arch Ophthalmol* 1988;106:629-39.
25. Gass JDM. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. *Am J Ophthalmol*. 1995;119:752–9.
26. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group Classification of Vitreomacular Adhesion, Traction, and Macular Hole. *Ophthalmology* 2013;120:2611-2619.

27. Worst J.G. *The bursa intravitrealis premacularis: new developments in ophthalmology.* Doc Ophthalmol Proc Ser 1976.
28. Kishi S. et al. *Posterior precortical vitreous pocket.* Arch Ophthalmol 1990.
29. Jost B. Jonas, Liang Xu, Ya Xing Wang. *The Beijing Eye Study.* First published: 17 April 2009.
30. Giovinazzo J.V., Agemy S., Lee J., Gentile R.C. *The Aborted Macular Hole: An Optical Coherence Tomography Study.* ARVO Annual Meeting Abstract | June 2015.
31. Jay S Duker, Peter K Kaiser, Susanne Binder, Marc D de Smet Alain Gaudric, Elias Reichel, Srinivas R Sadda, Jerry Sebag, Richard F Spaide, Peter Stalmans. *The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole.* Ophthalmology. 2013 Dec; 120(12):2611-2619. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.042. Epub 2013 Sep 17.
32. McCannel CA, Ensminger JL, Diehl NN, Hodge DN. *Population-based incidence of macular holes.* Ophthalmology 2009;116:1366-9.
33. Takahashi A, Nagaoka T, Yoshida A. *Stage 1-A macular hole: A prospective spectral-domain optical coherence tomography study.* Retina 2011;31:127-47.
34. de Bustros S. *Vitrectomy for prevention of macular holes. Results of a randomized multicenter clinical trial.* Vitrectomy for Prevention of Macular Hole Study Group. Ophthalmology 1994;101:1055-9.

**Amedeo Lucente***Oculista Libero Professionista*

Ecco perché Ventotene vale l'Europa

"La civiltà moderna ha posto come proprio fondamento il principio della libertà, secondo il quale l'uomo non deve essere un mero strumento altrui, ma un autonomo centro di vita". Questo è l'incipit del Manifesto di Ventotene che aveva per titolo originale *"Per un'Europa libera e unita"* scritto da Altiero Spinelli, Ernesto Rossi e Eugenio Colorni nell'agosto 1941. Per motivi politici furono confinati a Ventotene, isoletta nel mar Tirreno, come oppositori del regime fascista.

Dopo il confronto con altri confinati Spinelli e Rossi definirono il testo del Manifesto con il particolare contributo dell'ebreo socialista Eugenio Colorni. All'epoca della stesura del testo sull'isola c'erano circa 800 prigionieri, 500 classificati come comunisti, 200 come anarchici ed i restanti prevalentemente come socialisti. Già questi iniziali indizi storici dovrebbero indurre rispetto, ponderazione nei giudizi, meditare prima di dare facili valutazioni sul testo del Manifesto e sugli autori senza considerare il clima politico di beligeranza che si respirava in Europa, motivo d'ispirazione per il loro progetto federale europeo. *Altiero Spinelli*, militante comunista e antifascista, fu fondatore del Movimento Federalista Europeo e cofondatore dell'Unione dei Federalisti Europei, membro della Commissione europea dal 1970 al 1976, del Parlamento italiano e

quindi del primo Parlamento europeo nel 1979. Influenzò con le sue proposte i trattati istitutivi della CEE e dell'EURATOM, fino alla promulgazione dell'AUE, Atto Unico Europeo, documento che ha sancito le modifiche a questi trattati dando origine e vita alla Cooperazione politica tra gli stati del Vecchio Continente. La denominazione "Parlamento europeo" è diventata ufficiale dopo la firma dell'AUE, con il rafforzamento dei poteri legislativi di questa Assemblea. Condivise gli articoli scritti negli anni Venti da Luigi Einaudi (secondo Presidente della Repubblica, il primo ad essere eletto dal Parlamento italiano) a sul Corriere della Sera e pubblicati col titolo "Lettere di Junius" con il futuro Presidente della Repubblica Sandro Pertini. Tra i molti riconoscimenti gli fu assegnato il Premio Robert Schuman 1973 e, nel 1993, gli fu dedicata una delle due ali dell'edificio che ospita il Parlamento europeo a Bruxelles.

Ernesto Rossi, il "democratico ribelle" come lo definì Giuseppe Armani, volontario nella prima guerra mondiale, antifascista, dopo il delitto Matteotti pubblicò, con i fratelli Rosselli e Salvemini, il foglio clandestino "Non mollare". Costretto all'espatio in Francia, tornò in Italia dopo pochi mesi e si dedicò all'insegnamento, impegnandosi contemporaneamente nell'organizzazione

del movimento politico Giustizia e Libertà. Sottosegretario alla Ricostruzione nel 1945 e nel 1955, contribuì alla fondazione del Partito Radicale. Nel corso della sua attività di pubblicista collaborò tra l'altro con l'Unità, la Riforma sociale, il Corriere della sera, La Stampa e Il Mondo.

Eugenio Colorni, iscritto nel 1926 alla facoltà di lettere e filosofia di Milano, partecipò all'attività antifascista di quei Gruppi goliardici per la libertà che, fondati da Lelio Basso, Rodolfo Morandi e altri, benché ufficialmente già sciolti nel 1925, sopravvissero di fatto fino al 1928. Operò alla organizzazione del Partito Socialista di unità proletaria nato dalla fusione del gruppo giovanile del Movimento di unità proletaria (M.U.P.) e del Partito socialista italiano. Dopo la caduta del fascismo a Milano era presente all'incontro in casa di Mario Alberto Rollier il 27 e 28 agosto dove nacque il Movimento federalista europeo. Dopo l'8 settembre operò a Roma nell'organizzazione della Resistenza. Membro del comitato direttivo del nuovo Partito socialista, redattore capo dell'Avanti clandestino, si impegnò nella ricostruzione della Federazione giovanile socialista e nella formazione della prima brigata Matteotti. I suoi ultimi articoli sull'Avanti del 16 marzo e del 20 maggio 1944 analizzavano lucidamente la situazione politica dell'Europa alla vigilia della vittoria alleata, e si battevano per un moto di autentica rivoluzione dei popoli d'Europa contro ogni possibile imposizione e strumentalizzazione da parte dei vincitori. Fermato da una pattuglia fascista, fu ferito a colpi di mitra mentre tentava di fuggire.

Il Manifesto si compone di quattro capitoli:

- 1) *la crisi della civiltà moderna;*
- 2) *i compiti del dopo guerra - l'unità europea;*

3) *i compiti del dopo guerra - la riforma della società;*

4) *la situazione rivoluzionaria: vecchie e nuovi correnti.*

Attraverso un'analisi precisa della situazione politica europea, nel documento si tracciano le linee programmatiche per la costituzione di una Europa unita e solidale, nonostante i popoli europei fossero in guerra tra loro. I vari capitoli sviluppati e trattati nel primo capitolo hanno come incipit:

- *Si è affermato l'eguale diritto a tutte le nazioni di organizzarsi in stati indipendenti.*
- *Si è affermato l'uguale diritto per i cittadini alla formazione della volontà dello stato.*
- *Contro il dogmatismo autoritario si è affermato il valore permanente dello spirito critico.*

Sono le basi programmatiche del Manifesto, i presupposti indispensabili per il progetto europeo federale.

Il secondo capitolo tratta *"dei compiti del dopo guerra - l'unità europea"*. L'incipit *"La sconfitta della Germania non porterebbe automaticamente al riordinamento dell'Europa secondo il nostro ideale di civiltà"* cerca di analizzare le prospettive che si potrebbero aprire una volta sconfitta la Germania. Presagire nell'agosto 1941 che il Terzo Reich potesse essere sconfitto era una previsione da molte parti auspicata, ma realisticamente pochi l'avrebbero data per certa. Il 7 dicembre 1941 i giapponesi bombardano Pearl Harbor con l'intento di mettere fuori gioco la flotta americana, senza tuttavia riuscire ad affondare le portaerei che non erano in rada. Il giorno dopo, 8 dicembre, gli US scesero in guerra a fianco agli alleati. Con l'entrata in campo degli US le sorti della guerra cambieranno radicalmente

così come il bilancio delle forze in campo.

La previsione della sconfitta della Germania è un altro merito a favore degli autori del Manifesto, tanto da far scrivere: *"Gli spiriti sono già ora molto meglio disposti che in passato ad una riorganizzazione federale dell'Europa. La dura esperienza ha aperto gli occhi anche a chi non voleva vedere ed ha fatto maturare molte circostanze favorevoli al nostro ideale"*.

La straordinaria visione che traspare in questo secondo capitolo si evince chiaramente anche da questo passaggio: *"Tutti gli uomini ragionevoli riconoscono ormai che non si può mantenere un equilibrio di stati europei indipendenti con la convivenza della Germania militarista a parità di condizioni con gli altri paesi, né si può spezzettare la Germania e tenerle il piede sul collo una volta che sia vinta. Alla prova, è apparso evidente che nessun paese d'Europa può restarsene da parte mentre gli altri si battono, a nulla valendo le dichiarazioni di neutralità e di patti di non aggressione. È ormai dimostrata la inutilità, anzi la dannosità di organismi, tipo della Società delle Nazioni, che pretendano di garantire un diritto internazionale senza una forza militare capace di imporre le sue decisioni e rispettando la sovranità assoluta degli stati partecipanti"*.

Grandioso appare qui il pensiero e la prospettiva per un esercito comune europeo, in questo tempo tanto invocato, e della lungimiranza politica del documento che, pur individuando nel Terzo Reich la causa prima del conflitto, tuttavia evidenziava che *"spezzettare la Germania"* non era politicamente conveniente. La riunificazione della Germania avverrà solo dopo il crollo del muro di Berlino, (Mauerfall, parola tedesca che significa "caduta del muro"), il 9 novembre 1989, quasi cinquanta anni dopo!

Per non citare la straordinaria attualità del

passo: *"Insolubili sono diventati i molteplici problemi che avvelenano la vita internazionale del continente: tracciati dei confini a popolazione mista, difesa delle minoranze allogene, sbocco al mare dei paesi situati nell'interno, questione balcanica, questione irlandese, ecc., che troverebbero nella Federazione Europea la più semplice soluzione, come l'hanno trovata in passato i corrispondenti problemi degli staterelli entrati a far parte delle più vaste unità nazionali, quando hanno perso la loro acredine, trasformandosi in problemi di rapporti fra le diverse provincie"*. Federazione Europea che ancor oggi non è pienamente attuata. E quanto scritto potrebbe valere anche per gettare le basi per la convivenza tra Israele e Palestina!

Con uno sguardo arduo piuttosto che di auspicio si prospetta, oltre l'Unione Europea, una politica di unità dell'intero globo allorché si scrive: *"quando, superando l'orizzonte del vecchio continente, si abbracci in una visione di insieme tutti i popoli che costituiscono l'umanità, bisogna pur riconoscere che la federazione europea è l'unica garanzia concepibile che i rapporti con i popoli asiatici e americani possano svolgersi su una base di pacifica cooperazione, in attesa di un più lontano avvenire, in cui diventi possibile l'unità politica dell'intero globo"*.

Il secondo capitolo termina con un augurio ed una prospettiva che delineano un preciso percorso politico per l'unificazione federale europea: *"occorre fin d'ora gettare le fondamenta di un movimento che sappia mobilitare tutte le forze per far sorgere il nuovo organismo, che sarà la creazione più grandiosa e più innovatrice sorta da secoli in Europa; per costituire un largo stato federale, il quale disponga di una forza armata europea al posto degli eserciti nazionali, spazi decisamente le autarchie economiche, spina*

dorsale dei regimi totalitari, abbia gli organi e i mezzi sufficienti per fare eseguire nei singoli stati federali le sue deliberazioni, dirette a mantenere un ordine comune, pur lasciando agli Stati stessi l'autonomia che consente una plastica articolazione e lo sviluppo della vita politica secondo le peculiari caratteristiche dei vari popoli".

Nel terzo capitolo *"i compiti del dopo guerra - la riforma della società"* si parla di riforme e come realizzarli. L'incipit di questo terzo capitolo sembra la premessa per una futura costituzione europea: *"Un'Europa libera e unita è premessa necessaria del potenziamento della civiltà moderna, di cui l'era totalitaria rappresenta un arresto. La fine di questa era sarà riprendere immediatamente in pieno il processo storico contro la disuguaglianza ed i privilegi sociali"*. A testimonianza del fatto che nel Manifesto non si parli "bolscevico", gli autori scrivono: *"La bussola di orientamento per i provvedimenti da prendere in tale direzione, non può essere però il principio puramente dottrinario secondo il quale la proprietà privata dei mezzi materiali di produzione deve essere in linea di principio abolita, e tollerata solo in linea provvisoria, quando non se ne possa proprio fare a meno. La statizzazione generale dell'economia è stata la prima forma utopistica in cui le classi operaie si sono rappresentate la loro liberazione del giogo capitalista, ma, una volta realizzata a pieno, non porta allo scopo sognato, bensì alla costituzione di un regime in cui tutta la popolazione è asservita alla ristretta classe dei burocrati gestori dell'economia, come è avvenuto in Russia"*.

Da questa premessa deriva il contestato passaggio sulla proprietà privata, oggetto di tante discussioni ed aspre polemiche a mio parere del tutto inutili. Nel passaggio che precede la questione della proprietà privata si legge: *"Il*

principio veramente fondamentale del socialismo, e di cui quello della collettivizzazione generale non è stato che una affrettata ed erronea deduzione, è quello secondo il quale le forze economiche non debbono dominare gli uomini, ma - come avviene per forze naturali - essere da loro sottomesse, guidate, controllate nel modo più razionale, affinché le grandi masse non ne siano vittime". Dopo questa premessa si arriva al passaggio cruciale, alla gestione della proprietà privata: *"Quelle forze (del progresso [N.d.R.]) vanno invece esaltate ed estese offrendo loro una maggiore possibilità di sviluppo ed impiego, e contemporaneamente vanno perfezionate e consolidati gli argini che le convogliano verso gli obiettivi di maggiore utilità per tutta la collettività. La proprietà privata deve essere abolita, limitata, corretta, estesa, caso per caso, non dogmaticamente in linea di principio"*.

La scelta di porre un argine alla proprietà privata viene inoltre motivata e finalizzata: *"Questa direttiva si inserisce naturalmente nel processo di formazione di una vita economica europea liberata dagli incubi del militarismo e del burocratismo nazionali. In essa possono trovare la loro liberazione tanto i lavoratori dei paesi capitalistici oppressi dal dominio dei ceti padronali, quanto i lavoratori dei paesi comunisti oppressi dalla tirannide burocratica"*.

Pertanto sembra del tutto attuale il passaggio *"non si possono più lasciare ai privati le imprese che, svolgendo un'attività necessariamente monopolistica, sono in condizioni di sfruttare la massa dei consumatori (ad esempio le industrie elettriche)"*, come se pensassero ai giorni nostri, agli US e agli stati che vorrebbero utilizzare la rete di satelliti di Elon Musk. E a rincarare la dose si precisa: *"le imprese che per la grandezza dei capitali investiti e il numero degli operai*

occupati, o per l'importanza del settore che dominano, possono ricattare gli organi dello stato imponendo la politica per loro più vantaggiosa (es. industrie minerarie, grandi istituti bancari, industrie degli armamenti). È questo il campo in cui si dovrà procedere senz'altro a nazionalizzazioni su scala vastissima, senza alcun riguardo per i diritti acquisiti".

Come non condividere questa posizione anche da destra?

Ancora, nel terzo capitolo troviamo la discussione sulla giustizia sociale e il diritto allo studio per merito e non per censo: *"In particolare la scuola pubblica dovrà dare la possibilità effettiva di perseguire gli studi fino ai gradi superiori ai più idonei, invece che ai più ricchi; e dovrà preparare, in ogni branca di studi per l'avviamento ai diversi mestieri e alle diverse attività liberali e scientifiche, un numero di individui corrispondente alla domanda del mercato".* Si avvalora il merito, si pensa ad una programmazione scolastica secondo la domanda del mercato. Visione più che attuale e moderna; purtroppo, dagli anni Novanta, il "numero chiuso" imposto dall'alto con i quiz è stato la peggiore risposta ad una giusta programmazione; la carenza non solo di medici ne è oggi la riprova.

E ancora, sulla condizione sociale si scrive: *"La solidarietà sociale verso coloro che riescono soccombenti nella lotta economica dovrà perciò manifestarsi non con le forme caritative, sempre avviliti, e produttrici degli stessi mali alle cui conseguenze cercano di riparare, ma con una serie di provvidenze che garantiscano incondizionatamente a tutti, possano o non possano lavorare, un tenore di vita decente, senza ridurre lo stimolo al lavoro e al risparmio. Così nessuno sarà più costretto dalla miseria ad accettare contratti di lavoro iugulatori".* Niente a che fare

con il reddito di cittadinanza malauguratamente messo in atto in Italia.

Sul rapporto con la religione si legge: *"Il concordato con cui in Italia il Vaticano ha concluso l'alleanza col fascismo andrà senz'altro abolito, per affermare il carattere puramente laico dello stato, e per fissare in modo inequivocabile la supremazia dello stato sulla vita civile. Tutte le credenze religiose dovranno essere ugualmente rispettate, ma lo stato non dovrà più avere un bilancio dei culti, e dovrà riprendere la sua opera educatrice per lo sviluppo dello spirito critico".* E qui si deve capire l'influenza del periodo storico in cui gli autori scrivono. Le tante esperienze negative durante il Ventennio di una Chiesa più connivente che autonoma e critica rispetto al regime possono in parte giustificare su queste posizioni.

Nel quarto e ultimo capitolo *"la situazione rivoluzionaria: vecchie e nuovi correnti"* inizia con il seguente incipit: *"La caduta dei regimi totalitari significherà per interi popoli l'avvento della "libertà" sarà scomparso ogni freno ed automaticamente regneranno amplissime libertà di parola e di associazione",* si esaminano le diverse anime che hanno contrastato politicamente il regime fascista, particolarmente quelle che hanno avuto una partecipazione attiva alla lotta partigiana e, più in generale, le tendenze politiche presenti nel Vecchio Continente capaci di una rinascita politica e morale dell'Europa.

Dopo la disamina delle caratteristiche positive e negative dei movimenti di ispirazione democratica e comunista si conclude che: *"Un vero movimento rivoluzionario dovrà sorgere da coloro che hanno saputo criticare le vecchie impostazioni politiche; dovrà sapere collaborare con le forze democratiche, con quelle comuniste, ed in genere con quanti cooperano alla disgregazione*

del totalitarismo, ma senza lasciarsi irretire dalla loro prassi politica”.

Infine si afferma che il nuovo movimento rivoluzionario che dovrà fondare l'Europa: *“deve rivolgere la sua operosità in primissimo luogo a quegli ambienti che sono i più importanti come centri di diffusione di idee e come centri di reclutamento di uomini combattivi; anzitutto verso i due gruppi sociali più sensibili nella situazione odierna, e decisivi in quella di domani, vale a dire la classe operaia e i ceti intellettuali. La prima è quella che meno si è sottomessa alla ferula totalitaria, che sarà la più pronta a riorganizzare le proprie file. Gli intellettuali, particolarmente i più giovani, sono quelli che si sentono spiritualmente soffocare e disgustare dal regnante dispotismo. Man mano altri ceti saranno inevitabilmente attratti nel movimento generale”.*

Questo ultimo capitolo prospetta in pratica la “messa a terra” della riunificazione federale dell'Europa, muovendo dal contesto di guerra dei primi anni del 1940 in cui tutto non era ancora scontato, e la fine della guerra ancora lontana.

E termina con più di un auspicio, con una temeraria certezza: *“Oggi si cercano e si incontrano, cominciando a tessere la trama del futuro, coloro che hanno scorto i motivi dell'attuale crisi della civiltà europea, e che perciò raccolgono l'eredità di tutti i movimenti di elevazione dell'umanità, naufragati per incomprensione del fine da raggiungere o dei mezzi come raggiungerlo. La via da percorrere non è facile né sicura, ma deve essere percorsa e lo sarà”.*

Se letto nella sua interezza e pensando al contesto storico in cui fu scritto, il Manifesto di Ventotene non può che trovare consensi, favorevoli giudizi, gratitudine da parte dei popoli europei. Tanta parte della nostra storia la dobbiamo a quelle visioni, a quelle speranze e a quei progetti. Ecco perché gli italiani non dovrebbero dividersi ma ritrovarsi uniti, indipendentemente dalla loro appartenenza politica, sul Manifesto di Ventotene dove trovano primaria origine ed iniziale e proficua diffusione gli ideali del federalismo europeo.