



Amedeo Lucente¹, Luigi Bruno², Emanuele Sgambitterra²

¹ Oculista Libero Professionista

² Dipartimento di Ingegneria Meccanica, Energetica e Gestionale, Università della Calabria, Rende (CS)



Spessore corneale incrementale e possibile rivalutazione del dato tonometrico: review e nuove evidenze

Abstract: Lo scopo di questo studio osservazionale è quello di sollecitare una rivalutazione dello spessore corneale come indice di valutazione del tono oculare alla luce del dato pachimetrico incrementale tra area ottica e periferica. Oltre una review della passata letteratura viene presentato uno studio su 40 occhi di 20 soggetti che attesta la disparità di spessore corneale tra periferia e centro nei due gruppi. I 20 soggetti sono stati suddivisi in due gruppi con pachimetria centrale media di 500 micron e 600 micron. Attraverso l'analisi statistica (t-Test) dei dati è stato possibile dimostrare che l'incremento percentuale della pachimetria periferica del gruppo con 500 micron è maggiore rispetto al gruppo con 600 micron.

Keywords: ATA angle-to-angle width, CCT Central Corneal Thickness, EGS European Glaucoma Society, GAT Goldmann Applanation Tonometry, IOP Intraocular Pressure, OHTS Ocular Hypertension Treatment Study.

Introduzione

Le problematiche sulla misurazione del tono oculare non sono recenti. Le conoscenze sul comportamento biomeccanico della cornea, e più in generale del segmento anteriore, anche se affrontate, non sono state ancora risolte [1]. Sebbene i danni al sistema visivo nel glaucoma siano multifattoriali, la misurazione precisa del tono oculare resta tuttavia essenziale. Altrettanto decisivo è conoscere come le strutture bulbari, in particolar modo l'area papillare, rispondano alle sollecitazioni meccaniche della

IOP, intraocular pressure. Le strutture biologiche elastiche in generale possono rispondere ad un doppio regime fisico di rigidità, membranale e flessionale. Le strutture biologiche che sono meccanicamente rispondenti al regime membranale hanno la caratteristica di non avere uno spessore rilevabile. Non offrendo alcuna resistenza alle sollecitazioni esterne sono strutture solo teoriche, del tutto simili alle pellicole domopak [1].

La cornea, avendo invece uno spessore non trascurabile, risponde alla legge delle strutture a

rigidità flessionale; la sua elasticità è inversamente proporzionale al cubo del suo spessore. Questo rapporto grandemente moltiplicativo (cubo dello spessore) valorizza ed esalta l'importanza della misura pachimetrica nel comprendere la dinamica della cupola corneale alle sollecitazioni esterne.

Altro parametro facilmente individuabile da considerare nella comprensione della meccanica corneale è la curvatura corneale. Dagli studi pubblicati la curvatura delle strutture elastiche in generale, e della cupola corneale in particolare, tuttavia risulta meno decisiva nell'influenzare le risposte flessionali [1,7,11]. La cornea è una struttura con proprietà viscoelastiche; deformandosi alle sollecitazioni esterne, permette una misura indiretta della IOP; il valore riscontrato risulta mediato dalla sua flessibilità. Alcuni nuovi device misurano, oltre la IOP, alcune qualità biomeccaniche corneali dedotte dall'intervallo di tempo in cui la forza esterna applicata determina un'inflexione e dal tempo di ritorno allo stato originale [1,2,7,11].

L'isteresi corneale (dal greco *isteresis*=ritardo) non è altro che il ritardo del movimento della cornea in andata ed in ritorno conseguente al gettito d'aria del device. L'isteresi, una volta trovata, è integrata con altri dati rilevati, così da offrire un valore della IOP con buona correlazione alla tonometria di Goldmann.

Tutte le altre influenze strutturali meccaniche della cornea e del segmento anteriore non sono state tuttavia complessivamente ancora studiate ed indagate. Siamo lontani da poter rilevare una IOP cornea-compensata in modo che tutte le resistenze meccaniche, corneali e del segmento anteriore, siano determinate nel riscontro finale della IOP [1,2,7,11].

In generale, come in parte riferito, le proprietà meccaniche di un tessuto biologico dipendono dall'organizzazione strutturale delle fibre, dalle

cellule e dalla sostanza intercellulare presente [2]. Il collagene e l'elastina sono responsabili principalmente della resistenza/forza e in parte dell'elasticità di un tessuto; la sostanza/matrice fondamentale è responsabile essenzialmente delle sue proprietà viscoelastiche [3].

Nella cornea umana il collagene, l'elastina, i glicosamminoglicani dello strato di Bowman e soprattutto dello stroma, che determinano l'80% del peso a secco e il 90% dello spessore corneale, conferiscono alla cornea caratteristiche principalmente elastiche.

La sostanza fondamentale, proteoglicani, cheratociti e fibroblasti, insieme all'epitelio corneale, ne determinano invece essenzialmente il comportamento viscoso [4].

Negli ultimi anni l'interesse per la biomeccanica corneale è enormemente cresciuto; si sta cercando di utilizzare le nuove conoscenze per risolvere le problematiche dovute alle resistenze corneali e arrivare ad un valore tonometrico il più veritiero possibile [4→7]. Branca della bioingegneria, la biomeccanica studia il comportamento delle strutture biologiche sottoposte a sollecitazioni esterne, statiche o dinamiche. La rivalutazione del ruolo dello spessore corneale sulla misura della IOP risale alla pubblicazione nel 2002 dei risultati dell'OHTS Ocular Hypertension Treatment Study [8].

Da questi studi emerge il ruolo non secondario del valore pachimetrico sul risultato finale del tono oculare. La cornea, come la papilla ottica, è un tessuto che possiamo definire biomeccanicamente "compiante", incastonato nel guscio sclerale relativamente resistente "the corneoscleral envelope". Almeno inizialmente, per semplificare i calcoli, dovremmo considerare la sclera come una struttura rigida, non deformabile alle sollecitazioni esterne utilizzate nella tonometria indiretta [9].

La biomeccanica corneale è stata soprattutto

	t mmHg	10	15	20	25	30
Paki μm	0,450	4,2	4,7	5,2	5,7	6,2
	0,460	3,5	4,0	4,4	4,8	5,3
	0,470	2,9	3,3	3,7	3,0	4,5
	0,480	2,2	2,6	2,9	3,3	3,6
	0,490	1,5	1,8	2,2	2,5	2,8
	0,500	0,9	1,2	1,4	1,7	1,9
	0,510	0,3	0,5	0,7	0,9	1,1
	0,520	-0,4	-0,2	0,0	0,1	0,3
	0,530	-1,0	-0,8	-0,7	-0,6	-0,5
	0,540	-1,6	-1,5	-1,4	-1,3	-1,2
	0,550	-2,2	-2,1	-2,1	-2,0	-2,0
	0,560	-2,8	-2,8	-2,8	-2,8	-2,7
	0,570	-3,4	-3,4	-3,4	-3,4	-3,4
	0,580	-3,9	-4,0	-4,1	-4,1	-4,2
	0,590	-4,5	-4,6	-4,7	-4,8	-4,9

Tabella 1 - Abaco di Ehlers.

valutata con studi in vitro, misurando lo Stress/Strain dei tessuti e il modulo elastico di Young in cornee sane isolate di maiale. Thomas Young (1773-1829) è stato uno scienziato britannico, famoso per le ricerche riguardanti la luce e la meccanica dei solidi. Il modulo di elasticità, che porta il suo nome, è una grandezza caratteristica di ogni materiale [10→12].

È definito come il rapporto tra lo sforzo applicato e la deformazione che ne deriva. La sua unità di misura nel Sistema Internazionale è il Pascal (N/m²); spesso però si trovano dati espressi nelle vecchie unità del sistema tecnico (N/mm²). La trasposizione sul vivente dei risultati sperimentali ottenuti in vitro non è semplice, come facilmente intuibile ed ha avuto spesso lunghi tempi di realizzazione.

Studi di Ehlers e Whitacre

La prima tabella proposta e pubblicata di ag-

giustamento tono/spessore è stata l'abaco di Ehlers nel 1975 (Tab. 1).

I limiti della tonometria ad appianazione erano noti, con palese evidenza, già da tempo; per decenni tuttavia sono stati disattesi e misconosciuti nella pratica clinica [13,14].

In tale tabella il tono rilevato secondo Goldmann era da considerare veritiero solo se sottostava ai seguenti parametri:

- a) per valori intorno ai 20mmHg;
- b) con tonometria ad appianazione nei tre millimetri centrali della cornea;
- c) con spessori corneali di $\pm 520\mu\text{m}$.

L'autore proponeva un rapporto di conversione/dipendenza di 0.7mmHg per ogni 10 μm di differenza dai 520 micron, spessore considerato in quegli anni come valore medio standard. Inoltre tale rapporto poteva variare anche per il tono

rilevato. In sostanza il suo valore, per risultare veritiero, doveva subire una doppia correzione: per la pachimetria e per le singole tensioni oculari rilevate (Tab. 1).

Whitacre e Stein nel 1993, dopo quasi vent'anni, ripresero la problematica degli errori in corso di tonometria ad applanazione individuate da *Ehlers* del 1975. Nel loro studio, ancora valido per gli incipit in esso contenuti, gli autori riferirono le molte fonti di possibile errore nell'utilizzo dei tonometri tipo Goldmann, come l'ipofluorescenza del film lacrimale precorneale, l'accomodazione, la manovra di Valsalva e lo sguardo non allineato dei bulbi oculari rispetto al pistoncino appianante [15,16].

Ribadirono che ripetere la misurazione in tempi ravvicinati poteva indurre un calo della IOP e, per quanto riguarda le condizioni patologiche corneali, rilevarono come l'edema epiteliale potesse causare una marcata sottostima della IOP. Infine, a supporto della estrema variabilità interindividuale, conclusero che le misurazioni secondo Goldmann potevano essere utilizzate con sicurezza per monitorare i cambiamenti di IOP in uno stesso individuo; non erano veritiere in assoluto per confrontare IOP in individui differenti [15,16].

Pachimetria corneale e tonometria

L'Ocular Hypertension Treatment Study OHTS interessò negli Stati Uniti 1636 pazienti ipertesi oculari con tono iniziale tra 22 e 32mmHg seguiti per 5 anni. Una metà dei pazienti fu trattata con ipotensivi oculari, l'altra metà solo osservata. Dopo 5 anni 86% dell'intero campione rimaneva sano; il restante 14% presentava segni di glaucoma. Nel gruppo che mostrava segni di glaucoma, il 4.5% apparteneva a pazienti trattati con ipotensivi oculari, il 9.5% a quelli non trattati [1,8].

L'importanza di iniziare una terapia in presenza

di ipertensione oculare emergeva chiaramente in questo studio per il raddoppio dei danni da glaucoma nei soggetti non trattati rispetto a quelli trattati con ipotensivi oculari (9.5% vs 4.5%).

Tra i fattori di rischio sensibili che potevano favorire l'insorgenza di glaucoma si individuò per la prima volta lo spessore corneale. Gli altri fattori come l'età, la PSD al Campo Visivo Humphrey, il rapporto Cup/Disk orizzontale/verticale del disco ottico oltre il tono oculare erano tutti da tempo conosciuti, evidenziati ed individuati in molte altre ricerche e studi [8].

Lo spessore corneale era un fattore nuovo, non considerato prima di questo studio multicentrico in maniera sistematico. Se pensiamo che gli studi di *Ehlers* erano del 1975, ne deriva che per circa 30 anni lo spessore corneale sia stato del tutto dimenticato, non riconosciuto come possibile/probabile causa di errore nella tonometria [8].

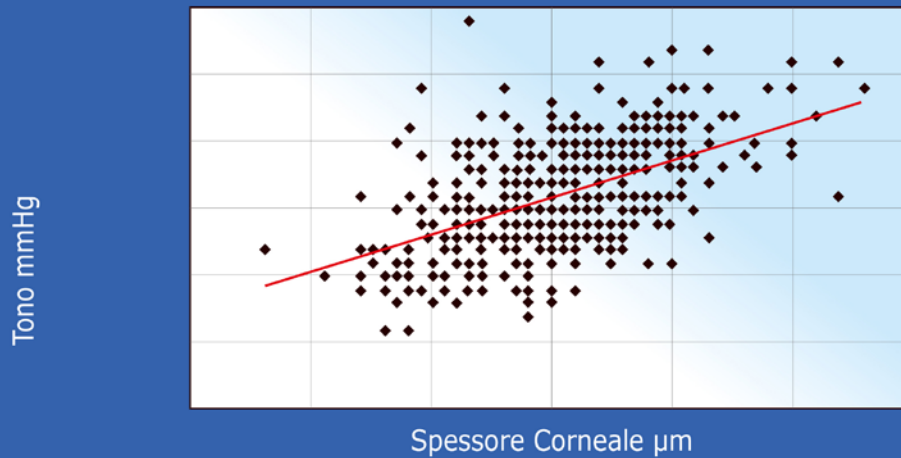
In particolare l'OHTS rilevò che per ogni 40 micron di assottigliamento corneale esisteva il 71% in più di possibilità di avere danni al nervo ottico a parità di valori tonometrici e nello stesso periodo di osservazione.

Esperienza escludendo la miopia elevata si sono riscontrati raramente glaucomi progressivi e terminali in presenza di spessori corneali sopra i 600µm (Fig. 1) [8].

Il rapporto tra tono e spessore su un campione di pazienti sani evidenziava un rapporto di dipendenza tono/spessore individuato da una retta di regressione; il rapporto di correlazione R^2 era del 27% (R^2 =misura statistica dell'attendibilità della relazione lineare tra i valori X e Y) [1]. Tale correlazione, trovata con il metodo statistico dei minimi quadrati, indicava che il valore pachimetrico individuale poteva determinare una variazione del tono rilevato del 27% (Fig. 1).

La possibile correzione proposta era di

Dipendenza Tono-Spessore (514 paz. osservati)



Tono = $-14,63 + 0,056 \text{ Pachi}$: (tono = $a + b \text{ Pachi} + c$)
 $\pm 0,56 \text{ mmHg ogni } 10 \mu\text{m}$
Pachimetria media $554 \mu\text{m}$

Fig. 1 - Metodo dei minimi quadrati ANOVA (analysis of variance) Dipendenza Tono-Spessore su 514 pazienti.

$\pm 0.56 \text{ mmHg}$ ogni $10 \mu\text{m}$ di variazione pachimetrica rispetto al valore medio di spessore, che nel campione di pazienti presi in considerazione era pari a $554 \mu\text{m}$.

Questo studio, che ha raccolto 514 pazienti sani all'osservatore, è stato effettuato tra il 2001 e il 2003.

Lo scopo era di verificare come lo spessore corneale centrale potesse influenzare le variazioni tonometriche rilevate dalla tonometria di Goldmann, con particolare riguardo agli ipertesi oculari ed ai pazienti con toni bassi [1,11,12].

La correzione individuata dalla retta di regressione aveva un andamento lineare, rettilineo tra i valori pachimetrici di $490 \mu\text{m}$ e $590 \mu\text{m}$.

Il decorso della linea di regressione per valori al di sotto o al di sopra di questi due limiti pachimetrici estremi perdeva la sua caratteristica linearità, per assumere un andamento quasi iperbolico, in rapida discesa per valori pachimetrici più bassi di $490 \mu\text{m}$ ed in rapida salita per valori

più alti di $590 \mu\text{m}$ [1,11,12].

Lo spessore corneale secondo tale linea di regressione prevedeva in pratica, oltre questi limiti pachimetrici, variazioni nominali con incremento non più lineare ma esponenziale. Questo dato di correlazione tono/spessore non più lineare riscontrato per spessori corneali più bassi di $490 \mu\text{m}$ o più alti di $590 \mu\text{m}$ è alla base di questa review, di nuove riflessioni, di ipotesi e proposte per rinnovate ricerche.

In particolare si discuterà e porrà l'attenzione sul valore di resistenza della cupola corneale per l'aumento incrementale del valore pachimetrico dall'apice al suo limbus.

Principi di biomeccanica dei tessuti biologici e l'isteresi corneale

La formulazione della legge dell'elasticità per i corpi solidi si deve all'inglese Robert Hooke (1625/1703).

L'allungamento di un corpo soggetto a trazione,

una molla nell'esperimento di Hooke, si allunga in modo proporzionale alla forza applicata:

$F = K\Delta$; dove F = forza applicata

Δ = deformazione esibita

K = coefficiente elastico

L'allungamento prodotto in una molla Δ è, quindi, direttamente proporzionale alla forza F applicata per un coefficiente K espresso in N/m (Newton/metri). La legge di Hooke è valida per la maggior parte dei minerali, per il vetro, per i materiali ceramici e per i metalli duri, mentre per i metalli duttili è vera solo per carichi modesti; non applicabile per la cornea. Nei limiti del comportamento elastico questa legge può essere meglio riformulata introducendo i concetti di Stress/Tensione (σ) e Strain/Deformazione (ϵ). La deformazione ϵ di una struttura elastica è direttamente proporzionale allo Stress/Tensione σ , per cui $\sigma = E \epsilon$, dove E è il modulo di Young o modulo di elasticità, mentre ϵ è la deformazione relativa allo Strain [7,11].

Di conseguenza si ha: $E = \sigma / \epsilon = \text{Stress} / \text{Strain}$; ossia Forza (per unità di area) / Deformazione (per unità di lunghezza). Il modulo di Young fornisce una misura indiretta della durezza del materiale elastico in esame; maggiore è il suo valore, più alta è la resistenza che offre alla deformazione tensile (stiffer material, not easy to bend). In altre parole, un modulo di Young relativamente piccolo indica che il materiale in oggetto è flessibile e richiede uno sforzo modesto per la sua deformazione; un modulo di Young grande indica, invece, che il materiale è rigido; lo sforzo per la sua deformazione deve essere di una certa intensità [11].

Il comportamento elastico ideale, non riscontrabile nei materiali biologici, è sempre reversibile, hookiano; l'allungamento dipende linearmente dall'intensità della forza applicata, per cui tutti gli oggetti riacquistano la loro lunghezza origi-

nale al cessare della forza stessa (ut tensio, sic vis). I materiali inoltre possono essere isotropi o anisotropi.

I materiali biologici raramente sono isotropi, con proprietà meccaniche omogenee in ogni direzione. Comunemente, al contrario, sono anisotropi, con proprietà meccaniche diverse nelle varie direzioni (fibre, cristalli) [11].

La cornea non si sottrae a questa regola. Essa è, infatti, un materiale biologico anisotropo, con caratteristiche meccaniche differenti e non indipendenti per ogni punto, le cui proprietà elastiche non rispondono alle leggi di Hooke.

Questo complica enormemente i modelli di calcolo, sia per caratterizzare biomeccanicamente la sua deformazione a sollecitazioni esterne, utile per la tonometria, sia per spiegare meccanicamente le modifiche tettoniche del suo profilo, indispensabili per una più puntuale chirurgia refrattiva.

La relazione grafica tra Stress-Strain di un materiale elastico è rappresentata da una linea retta (Fig. 2) [17→25].

La costante di proporzione che relaziona lo Stress e lo Strain è rappresentata dal modulo elastico di Young E . Il modulo di Young della cornea è stato misurato e varia, secondo differenti studi, tra 0.1 e 57MPa, valori molto ampi, in parte giustificati dai diversi metodi utilizzati nei test in vitro [25,26].

Hamilton e Pye, utilizzando l'algoritmo di Orssengo-Pye, più recentemente, su 100 occhi sani hanno trovato valori di E uguali a $0.29 \pm 0.06 \text{MPa}$ (tra 0.13 e 0.43MPa), con correlazioni positive tra la IOP misurata al tonometro di Goldmann [27]. Il Pascal (PA), o suoi multipli, Megapascal (MPa), sono un'unità di misura equivalenti a un Newton per m^2/mm^2 , grandezze più comunemente utilizzate per i tessuti biologici con piccole superfici come la cornea ($1 \text{MPa} = 1 \text{N}/\text{mm}^2$).

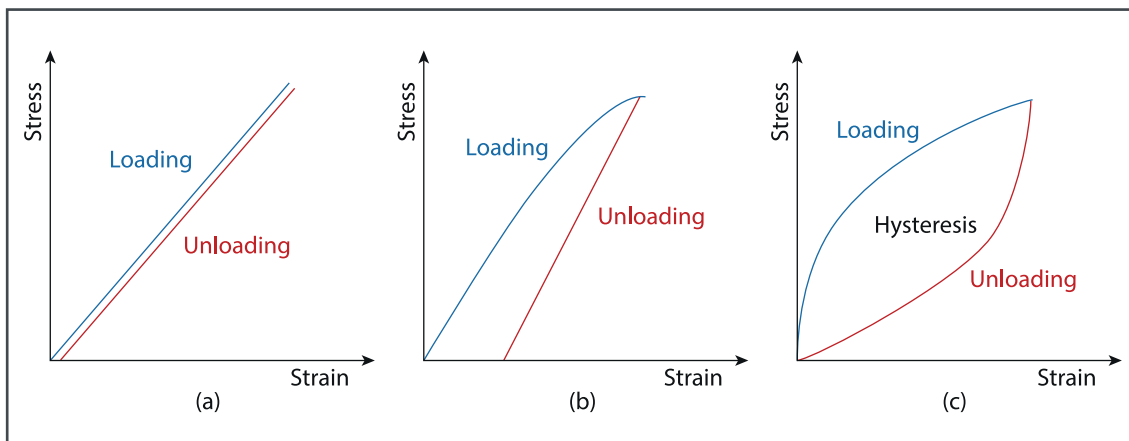


Fig. 2 - Ciclo di carico-scarico, loading-unloadig, per materiali elastici (a), plastici (b) e viscoelastici (c).

Nel comportamento viscoso il tessuto è caratterizzato dall'aver una velocità di deformazione più rapida del rilassamento, per cui i tempi di recupero della forma originale sono rallentati. Su queste caratteristiche è definita l'isteresi corneale.

Questo comportamento, intermedio tra quello di un solido elastico e di un fluido viscoso è dovuto alla struttura del materiale, all'intima configurazione istologica dei tessuti e, nel caso della cornea, principalmente alla matrice extracellulare [11,26].

I materiali biologici viscoelastici hanno un comportamento biomeccanico difficilmente riconducibile a modelli meccanici precostituiti semplici.

Nella Fig. 2 è mostrato il diagramma Stress/Strain per materiali con caratteristiche elastiche (a), plastiche (b) e viscoelastiche (c).

Per i materiali viscoelastici si nota il diverso tragitto, tra carico e scarico (loading e unloadig): lo spazio tra le due curve, proprio di ciascun materiale, è conosciuto come Hysteresis. Il termine deriva dal greco ὑστέρησις (hystéresis=ritardo); inizialmente coniato da James Alfred Ewing nel 1890, il termine ha esteso molto il suo originario significato, ed è utilizzato correntemente non solo in fisica, ma anche in biologia ed economia [11,26].

Motivazioni dello studio

Nella Terminology and Guidelines for Glaucoma dell'EGS, European Glaucoma Society, riguarda il rapporto tra IOP e spessore corneale afferma: *"Intraocular pressure and central corneal thickness CCT influences GAT readings. IOP correction algorithms based on CCT are not validated and should be avoided. There are different methods to measure CCT. The normal distribution (mean±SD) of ultrasonic CCT is 540±3µm. CCT variations after corneal refractive surgery make difficult to interpret tonometric readings. A record of pre-operative CCT and IOP is helpful to manage patients undergoing refractive surgery"* [26].

Fare il punto su come lo spessore corneale possa influire sul valore del tono oculare rilevato con metodiche esterne, che si basano sull'inflexione corneale secondaria a forze ponderate poste sulla sua superficie, si rende tuttavia necessario.

Il semplice dato di correlazione numerica, pur indicativo, tra spessore corneale nei tre millimetri centrali e tono rilevato, sembra ormai non più idoneo a poter indicare correttamente un valore tonometrico più veritiero.

Pur restando valido come semplice "alert" di sottostima in presenza di spessori corneali sottili o di sovrastima in presenza di spessori elevati, il dato pachimetrico centrale resta, allo stato delle

cose, solo un mero dato numerico.

Il valore incrementale dello spessore corneale dai tre millimetri centrali al limbus corneo-sclerale è un rilievo meccanico nuovo, integrato, più valido. Potrebbe offrire nuove conoscenze e migliorare la biomeccanica corneale, un riferimento non riconosciuto in letteratura, a nostro parere non meramente accessorio per comprendere meglio la flessibilità corneale, che resta ancora non pienamente esplorata.

Comunque razionalmente appare più efficace, intuitivamente stimolante, foriero di nuove determinazioni sui metodi tonometrici esterni applicati, tuttora gli unici utilizzabili nella pratica clinica.

Un razionale rapporto di integrazione delle caratteristiche tettoniche corneali complessivamente considerate sarà utile per sostituire la semplice correlazione tono/paki e le relative tabelle di conversione che sono integrate nei tono-pachimetri a soffio oggi in commercio.

Se questo nuovo dato meccanico sarà adeguatamente studiato e sviluppato, potrebbe essere un valido aiuto per individuare i valori incrementali determinati dalla struttura pachimetrica corne-

ale. Una casistica adeguata su grandi numeri, distinta per razza, età ed eventualmente sesso, renderà maggiormente sensibile il dato di conversione numerico ottenuto, più idonea ed accettata un'eventuale indicazione, conversione, correlazione della IOP allo spessore incrementale così rilevato.

Naturalmente il dato pachimetrico, per essere ancor più vero, dovrebbe essere preso a 360° su tutta la cornea e non solo nei settori nasale e temporale come è stato effettuato per semplicità in questo studio.

Materiali e metodi. Indagine statistica.

I casi in esame sono per il momento limitati. Lo studio ha coinvolto due gruppi di soggetti caucasici di ambo i sessi, età compresa tra 18 e 60 anni, anamnesi negativa per malattie sistemiche ed oculari, in particolare senza patologie corneali o congiuntivali in atto o pregresse, con Schirmer ≥ 15 mm in ambo gli occhi.

I soggetti in studio hanno effettuato visita oculistica completa con test di Schirmer, BUT, Amsler, Ishihara, topografia corneale, conta endoteliale, esame fotografico ultra-widefield e autofluore-

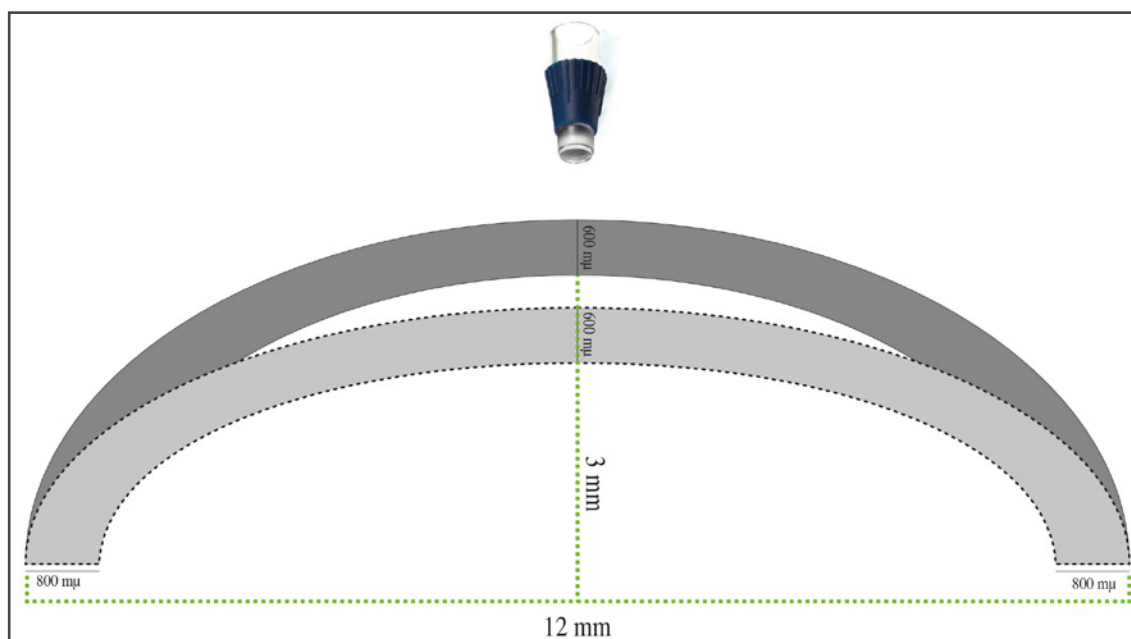


Fig. 3a - Possibile flessione di una cornea con 600µm di spessore in area pupillare e 800 µm al limbus.

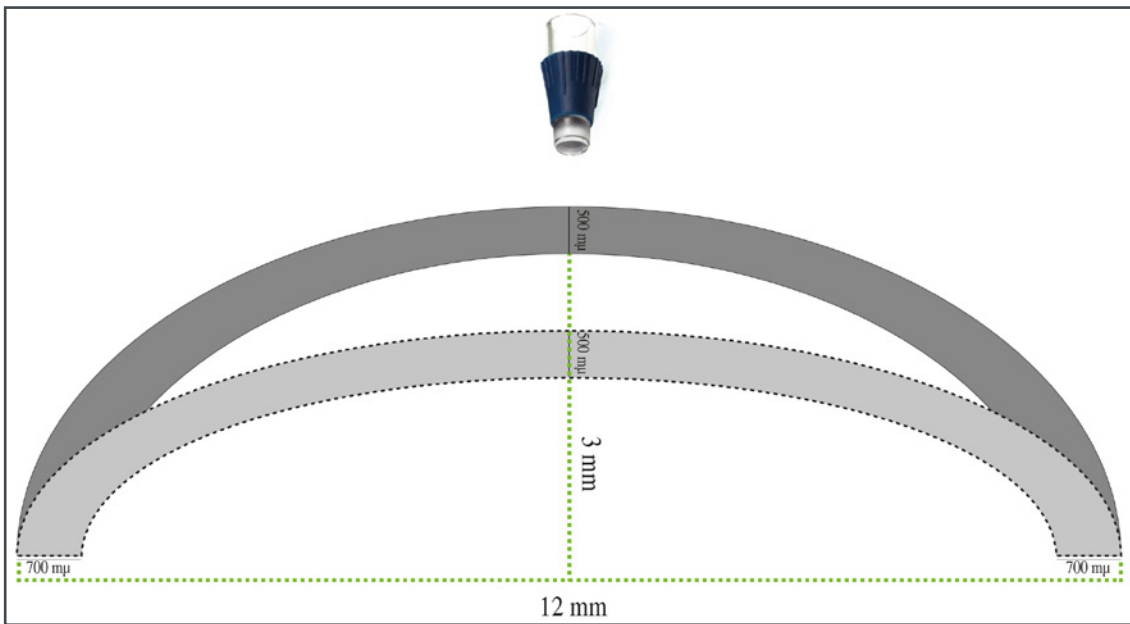


Fig. 3b - Possibile flessione di una cornea con 500 μ m di spessore in area pupillare e 700 μ m al limbus.

scenza con Clarus 500 (Carl Zeiss Meditec, Inc.) e campo visivo computerizzato 30.2 Humphrey 750 II (Carl Zeiss Meditec, Inc.).

Qualsiasi alterazione riscontrata negli esami strumentali, anche se ininfluente sulla funzionalità visiva, è stata sufficiente a far escludere dallo studio il soggetto esaminato.

Gli esami sono stati eseguiti dallo stesso operatore, con gli stessi devices e nello stesso lasso di tempo per ciascun soggetto.

I due gruppi, 40 occhi di 20 soggetti (20 occhi per ogni gruppo di 10 soggetti ciascuno), sono stati distinti in base alla pachimetria centrale nei tre millimetri in zona ottica: nel Gruppo con spessore di 500 μ m \pm 20 μ m, e con spessore di 600 μ m \pm 20 μ m [Fig. 3a; Fig. 3b].

Il valore pachimetrico è stato determinato con metodologia no-contact tramite tonometro a soffio (Nidek NT-530P) come valore di screening iniziale.

Individuati i valori pachimetrici target oggetto di studio, i soggetti sono stati ricontrollati con il Tomografo a Coerenza Ottica AngioPlex Cirrus 6000 Zeiss (Carl Zeiss Meditec, Inc.) utilizzando il Modulo Premier ChamberView con

applicazione della lente Corneal HD-OCT utile per scansionare il segmento anteriore per una larghezza di 15,5mm.

La modalità di scansione corneale per la pachimetria non è stata utilizzata perché l'indagine ad alta definizione si limita a 9mm.

Le acquisizioni venivano effettuate per ciascun soggetto tre volte; se non performanti o tra loro discordanti venivano scartate.

I due valori pachimetrici ottenuti con modalità no-contact tramite tonometro a soffio e tomografo sono stati confrontati, previa anestesia corneale di superficie, con la pachimetria ad ultrasuoni con sonda a contatto da 8MHz, metodica ritenuta gold standard (Tab. 2a; Tab. 2b).

Il tono oculare, rilevato inizialmente con tonometro a soffio, è stato rimisurato in seconda istanza con tonometria ad appianazione secondo Goldmann, valore ritenuto come riferimento.

I valori tonometrici, così come gli altri esami strumentali sono stati eseguiti in tutti i soggetti nello stesso arco temporale dallo stesso operatore; in particolare il rilievo tonometrico dalle 9.00 alle 12.00.

I valori pachimetrici sono stati misurati in area

PACHIMETRIA 500 µm (+/- 20 µm)															
ETÀ	SESSO	TONOMETRIA sec. goldmann	TONO/PAKI	PAKI US CENTRALE	PAKI OCT CENTRALE	PAKI OCT TEMPORALE	PAKI OCT NASALE	PAKI OCT TEMPORALE NASALE MEDIO	PAKI OCT SCARTO MEDIO PERIFERICO CENTRALE	ATA angle-to-angle width LUNGHEZZA (mm)	ACD anterior champer depth ALTEZZA (mm)	EQUIVALENTE SFERICO	AXL US		
Valore Medio 45,1	M6 - F4	mmHg	Valore Medio 14,62 485,80	Valore Medio 507,75	Valore Medio 499,70	Valore Medio 726,50	Valore Medio 728,40	Valore Medio 727,20	Valore Medio 227,50	Valore Medio 11,81	Valore Medio 2,895	Valore Medio 0	Valore Medio 22,795		
60	F	OD	15	16.6	480	510	510	710	740	725	215	11.4	2.8	-2	22.9
		OS	14	15.7	482	515	520	716	745	730	210	11.3	2.8	-1.75	23.4
36	M	OD	15,5	17.0	480	510	510	722	760	741	231	12.0	3.1	-2	22.7
		OS	17	18.9	485	515	510	690	735	712	202	12.1	3.1	-2	22.9
59	F	OD	15	16.0	495	510	497	700	700	700	203	11.0	2.4	-0.25	22.0
		OS	14	15.0	480	505	505	720	760	740	235	10.8	2.4	-0.25	22.5
18	M	OD	13	14.4	437	505	458	738	845	791	333	12.0	3.2	-2	23.2
		OS	13,5	14.9	440	508	470	635	689	662	192	12.0	3.2	-2	23.1
51	F	OD	12	13.0	480	490	496	704	654	679	183	11.9	3.0	+1	21.5
		OS	13	14.0	485	480	496	654	657	655	159	11.6	3.0	+1	21.7
58	M	OD	11	12.7	498	505	496	796	743	769	273	12.1	3.0	+0.50	24.3
		OS	12,5	14.8	500	510	484	798	753	775	291	12.0	3.0	+1.50	24.5
31	M	OD	14	15.5	486	512	497	786	753	769	272	12.0	3.1	+0.25	23.3
		OS	15	16.5	497	515	485	789	762	775	290	12.0	3.2	+0.25	23.6
53	M	OD	10,5	11.3	501	520	509	745	707	726	217	12.1	2.4	+2	23.6
		OS	10	10.6	505	515	509	718	690	704	195	12.4	2.5	+2	23.4
47	M	OD	11,5	13.0	495	510	496	748	728	738	242	12.0	2.9	+0.50	22.9
		OS	12	13.5	494	510	496	725	712	718	222	11.8	2.7	+0.25	23.0
38	F	14	OD	15.0	498	505	525	700	725	712	187	11.7	3.1	+1.50	22.4
		OS	13	14.0	498	505	525	736	710	723	198	12.0	3.0	+1.50	22.6

Tabella 2a - Dati dei 20 occhi di 10 pazienti con pachimetria 500 µm (+/- 20µm).

pupillare nei tre millimetri centrali con le tre metodiche indicate.

Per l'impossibilità di ottenere valori pachimetrici periferici attendibili e ripetibili con il tono-pachimetro a soffio e con gli ultrasuoni, il dato pachimetrico al limbus è stato rilevato solo con OCT. Con la tomografia, nell'intento di intercettare per quanto possibile sempre la stessa area corneale periferica in tutti gli esaminati, è stata misurata

inizialmente la distanza tra i due speroni sclerali del segmento anteriore, l'ATA angle-to-angle width; su tale retta sono stati sottratti 500 micron alle estremità nasale e temporale, ad ore 3 e ad ore 9, secondo la lateralità del bulbo.

Si è elevata da questo punto una linea retta con angolo a 90° in cornea fino all'incontro dell'endotelio corneale; si è infine innalzata una linea retta intrastromale ad incontrare la tangente alla

PACHIMETRIA 600 µm (+/- 20 µm)														
ETÀ	SESSO	TONOMETRIA sec. goldmann	TONO/PAKI	PAKI US CENTRALE	PAKI OCT CENTRALE	PAKI OCT TEMPORALE	PAKI OCT NASALE	PAKI OCT TEMPORALE NASALE MEDIO	PAKI OCT SCARTO MEDIO PERIFERICO CENTRALE	ATA angle-to-angle width LUNGHEZZA (mm)	ACD anterior champer depth ALTEZZA (mm)	EQUIVALENTE SFERICO	AXL US	
Valore Medio 39,0	M6 - F4	mmHg	Valore Medio 14,98 599,20	Valore Medio 610,25	Valore Medio 607,75	Valore Medio 841,55	Valore Medio 830,30	Valore Medio 727,20	Valore Medio 227,50	Valore Medio 1,898	Valore Medio 2,83	Valore Medio -0,76	Valore Medio 24,75	
60	M	OD	15	12.3 598	610	600	839	854	846	246	12.5	2.6	-2.00	22.30
		OS	14	13.6 600	615	600	835	860	847	247	11.2	2.3	-1.75	22.20
60	F	OD	15,5	12.2 604	615	613	860	869	864	251	11.2	2.1	-0.25	23.65
		OS	17	11.6 603	610	611	888	827	857	246	11.1	2.1	-0.50	24.07
60	M	OD	15	11.6 595	619	599	827	807	817	218	11.2	2.1	+0.75	22.64
		OS	14	15.8 598	620	598	824	820	822	224	10.8	1.78	+0.50	22.23
18	F	OD	13	14.1 605	600	595	800	798	799	204	12	3.1	-1.50	23.8
		OS	13,5	15.3 596	600	598	850	789	819	221	11.7	3.0	+0.50	23.9
19	M	OD	12	20.6 605	620	625	796	834	815	185	12.0	3.0	-1.75	22.5
		OS	13	19.1 604	615	636	852	852	852	216	12.0	3.4	-2.75	22.8
60	F	OD	11	18.0 605	610	625	877	827	852	227	11.5	2.66	-1.50	22.9
		OS	12,5	17.0 600	615	611	808	812	810	199	11.87	2.79	-1.75	23.1
37	F	OD	14	17.2 595	595	599	805	797	801	202	11.48	2.3	+0.25	22.83
		OS	15	18.4 600	602	598	800	812	806	208	11.11	2.3	+0.25	22.77
18	M	OD	10,5	14.9 598	610	611	852	837	844	233	12.9	3.0	-1.50	25.47
		OS	10	15.2 600	612	620	905	861	883	263	13.2	4.1	-0.75	25.45
18	M	OD	11,5	14.9 598	610	611	852	837	844	233	12.9	3.0	-1.50	25.47
		OS	12	15.2 600	612	620	905	861	883	263	13.2	4.1	-0.75	25.45
40	M	14	14	10.6 590	605	599	810	827	818	219	12.1	3.4	+0.25	23.27
		OS	13	12.0 590	610	586	846	825	835	249	12.0	3.4	+0.50	23.12

Tabella 2b - Dati dei 20 occhi di 10 pazienti con pachimetria 600 µm (+/- 20µm).

curvatura corneale epiteliale esterna (Fig. 4a, Fig. 4b).

Infine si è calcolato il valore pachimetrico endotelio-stroma-epitelio ad ore 3 e ad ore 9 di ciascuna cornea. Per dare una valenza statistica ai dati rilevati, per ciascun Gruppo (Gruppo 500µm±20µm e Gruppo 600µm±20µm) è stato ricavato un valore di spessore corneale centrale medio (somma di tutti i valori pachimetrici

diviso il numero degli esami) (Tab. 2a; Tab. 2b).

Per similitudine si è ricavato il valore pachimetrico periferico medio per i due gruppi, effettuando la somma della pachimetria nasale + temporale diviso 2 per ciascun soggetto; i valori ricavati sono stati sommati e divisi per il numero di tutti gli esaminati.

Si è ritenuto utile trovare inoltre lo scarto medio differenziale tra periferia e centro per ogni

DATI RILEVATI		
Gruppo 500µm (+/-20µm)		
Età media 45.1 anni (4 F e 6 M)		
Tono applanazione	Valore medio	14,62mmHg
Paki soffio	Valore medio	485,80µm
Paki US centrale	Valore medio	507,75µm
Paki OCT centrale	Valore medio	499,70µm
Paki OCT temporale	Valore medio	726,50µm
Paki OCT nasale	Valore medio	728,40µm
Paki OCT temp/nas	Valore medio	727,20µm
Paki OCT scarto medio periferico/centrale	Valore medio	227,50µm
ATA OCT	Valore medio	11,81mm
ACD OCT	Valore medio	2,895mm
Equivalentente sferico	Valore medio	0
AXL US	Valore medio	22,795

DATI RILEVATI		
Gruppo 600µm (+/-20µm)		
Età media 39 anni (4 F e 6 M)		
Tono applanazione	Valore medio	14,98mmHg
Paki soffio	Valore medio	599,20µm
Paki US centrale	Valore medio	610,25µm
Paki OCT centrale	Valore medio	607,75µm
Paki OCT temporale	Valore medio	841,55µm
Paki OCT nasale	Valore medio	830,30µm
Paki OCT temp/nas	Valore medio	835,70µm
Paki OCT scarto medio periferico/centrale	Valore medio	227,70µm
ATA OCT	Valore medio	11,898mm
ACD OCT	Valore medio	2,83mm
Equivalentente sferico	Valore medio	-0,76
AXL US	Valore medio	24,75mm

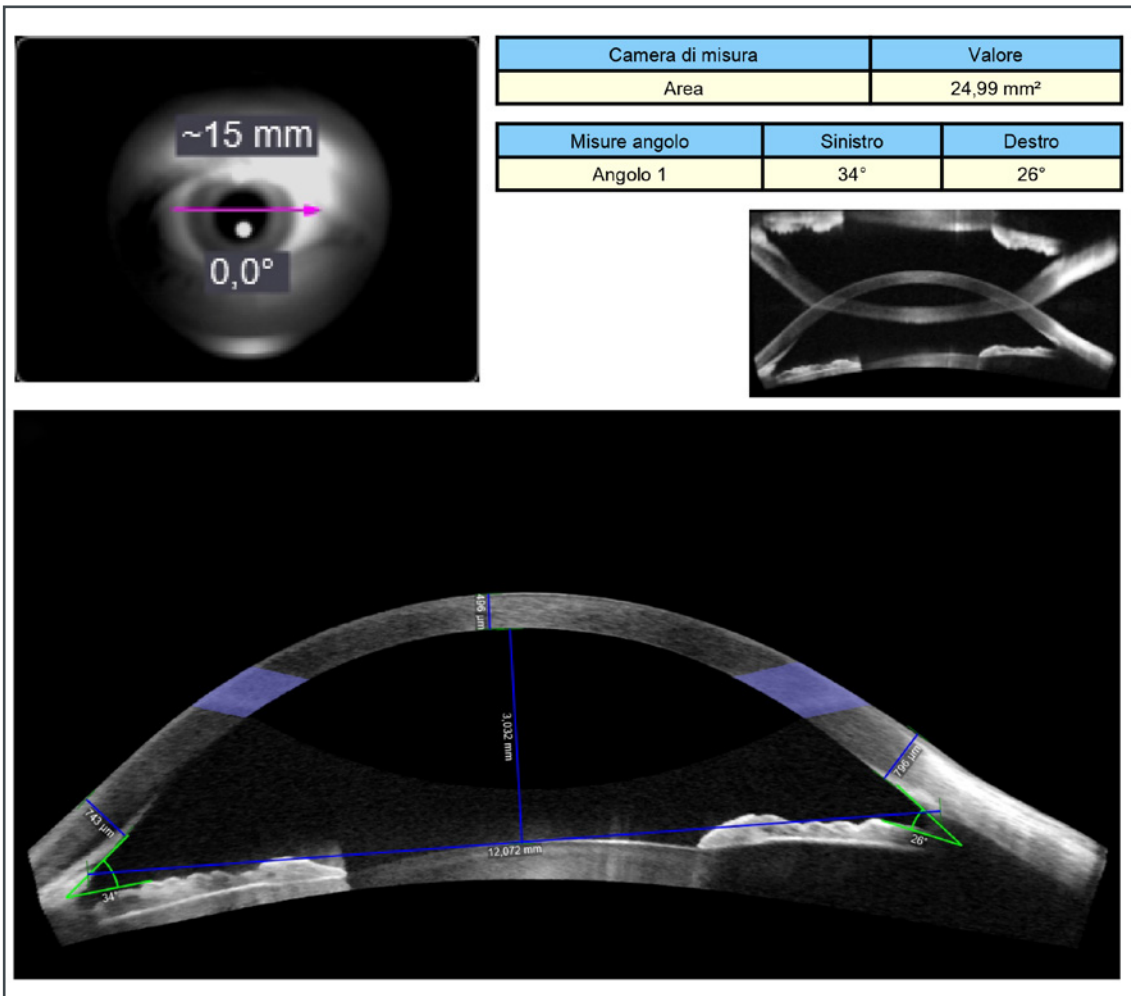


Fig. 4a - Esempio di OCT della camera anteriore di un occhio destro con i dati numerici utilizzati nello studio.

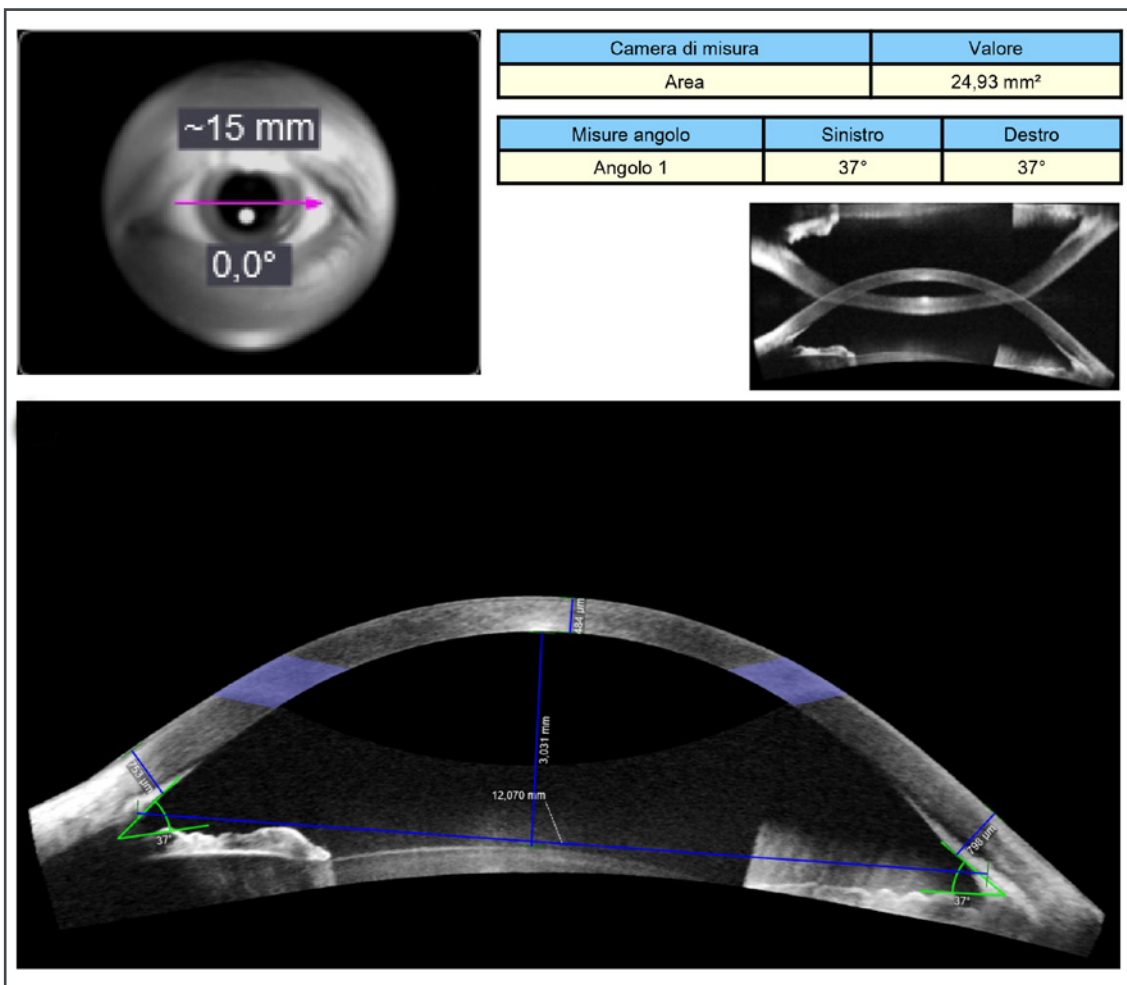


Fig. 4b - Esempio di OCT della camera anteriore di un occhio sinistro con i dati numerici utilizzati nello studio.

singolo soggetto e, aritmeticamente, il valore medio differenziale rappresentativo per i due gruppi.

Infine è stata valutata la variazione percentuale tra il dato pachimetrico OCT temporale e centrale ed il dato pachimetrico OCT nasale e centrale. I dati ottenuti, suddivisi nei due gruppi di indagine (Gruppo $500 \mu\text{m} \pm 20 \mu\text{m}$ e Gruppo $600 \mu\text{m} \pm 20 \mu\text{m}$), sono riportati nelle tabelle 3 e 4. I valori medi e le deviazioni standard dei dati ottenuti sono riportati, invece, nella tabella 5. I risultati evidenziano che per entrambi i dati considerati, i.e. variazione percentuale dato pachimetrico OCT temporale/centrale e variazione percentuale dato pachimetrico OCT nasale/centrale, il valore medio è sempre maggiore nel gruppo di pazienti con pachimetria da $500 \mu\text{m}$.

Al fine di verificare se tale differenza è da ritenersi statisticamente attendibile o se è semplicemente legata alla casualità dei campioni investigati, i dati ottenuti sono stati analizzati mediante il t-Test a variabili indipendenti.

Per applicare il test, è necessario assumere che i due campioni presi come riferimento della popolazione rispettino i requisiti di indipendenza, abbiano varianza simile e si distribuiscano secondo una funzione densità di probabilità normale (gaussiana).

I primi due requisiti risultano soddisfatti. Infatti, le varianze sono pressoché dello stesso ordine di grandezza ed i due campioni sono costituiti da gruppi di persone totalmente differenti e, di conseguenza, non esiste alcuna dipendenza nei dati pachimetrici dei due gruppi distinti.

Gruppo 500 µm	ETÀ	SESSO	Occhio	Variazione OCT temporale centrale (%)	Variazione OCT nasale centrale (%)
1	60	F	OD	39.22	45.10
			OS	37.69	43.27
2	36	M	OD	41.57	49.02
			OS	35.29	44.12
3	59	F	OD	40.85	40.85
			OS	42.57	50.50
4	18	M	OD	61.14	84.50
			OS	35.11	46.60
5	51	F	OD	41.94	31.85
			OS	31.85	32.46
6	58	M	OD	60.48	49.80
			OS	64.88	55.58
7	31	M	OD	58.15	51.51
			OS	62.68	57.11
8	53	M	OD	46.37	38.90
			OS	41.06	35.56
9	47	M	OD	50.81	46.77
			OS	46.17	43.55
10	38	F	OD	33.33	38.10
			OS	40.19	35.24

Tab. 3 - Variazione percentuale tra il dato pachimetrico OCT temporale e centrale ed il dato pachimetrico OCT nasale e centrale per il gruppo di pazienti con pachimetria da 500 µm.

Per verificare la normalità dei dati riportati nelle tabelle 3 e 4, invece, è stato necessario applicare il metodo della carta probabilistica.

Si tratta di un metodo grafico molto rapido per controllare la normalità di una distribuzione di dati, per confrontare fra loro due distribuzioni diverse e/o valutare graficamente media e scarto di una distribuzione qualunque.

Lo schema più frequentemente usato di carta probabilistica (grafico di probabilità normale GPN), è caratterizzato da una suddivisione lineare dell'asse delle ascisse, che riporta i dati delle misurazioni ottenute, mentre l'asse delle ordinate, dove si riporta la probabilità cumula-

ta, risulta distorto in modo che la distribuzione cumulativa di una Gaussiana, tracciata su tale diagramma, risulti una retta.

Questo grafico può essere utilizzato per ottenere una stima qualitativa dell'appartenenza di un campione di misure ad una distribuzione Gaussiana.

La sequenza delle operazioni da svolgere è di seguito riportata:

1. *Ordinare gli elementi del campione in senso crescente.*
2. *Calcolare media e scarto quadratico medio.*
3. *Calcolo della probabilità cumulata $F(x)$.*

Gruppo 600 μm	ETÀ	SESSO	Occhio	Variazione OCT temporale centrale (%)	Variazione OCT nasale centrale (%)
1	60	M	OD	39.83	42.33
			OS	39.17	43.33
2	60	F	OD	40.29	41.76
			OS	45.34	35.35
3	60	M	OD	38.06	34.72
			OS	37.79	37.12
4	18	F	OD	34.45	34.12
			OS	42.14	31.94
5	19	M	OD	27.36	33.44
			OS	33.96	33.96
6	60	F	OD	40.32	32.32
			OS	32.24	32.90
7	37	F	OD	34.39	33.06
			OS	33.78	35.79
8	18	M	OD	39.44	36.99
			OS	45.97	38.87
9	18	M	OD	39.44	36.99
			OS	45.97	38.87
10	40	M	OD	35.23	38.06
			OS	44.37	40.78

Tab. 4 - Variazione percentuale tra il dato pachimetrico OCT temporale e centrale ed il dato pachimetrico OCT nasale e centrale per il gruppo di pazienti con pachimetria da 600 μm .

	Variazione OCT temp_centrale (%)		Variazione OCT nasale_centrale (%)	
	Gruppo 500 μm	Gruppo 600 μm	Gruppo 500 μm	Gruppo 600 μm
Media	45.60	38.50	46.00	36.60
Deviazione standard	10.47	4.96	11.56	3.48

Tab. 5 - Valore medio e deviazione standard della variazione percentuale tra il dato pachimetrico OCT temporale e centrale ed il dato pachimetrico OCT nasale e centrale per i due gruppi di pazienti.

4. Individuare sulla carta probabilistica i punti di coordinate (media, 50%) e (media + scarto, 84.1%) per tracciare la retta di riferimento.
5. Riportare i dati $\{x_i, F(x_i)\}$ sulla carta probabilistica e stimare in maniera visiva la normalità del campione.

In tabella 6 sono riportati tutti i dati riordinati in senso crescente con i relativi valori di probabilità cumulata ricavati secondo il metodo di Benard.

In figura 5 sono riportati i grafici di probabilità normale relativi alla variazione percentuale del

ID Occhio	Variazione OCT temp_centrale (%)						Variazione OCT nasale_centrale (%)					
	Gruppo 500 µm			Gruppo 600 µm			Gruppo 500 µm			Gruppo 600 µm		
	valore	cumulata	<i>z</i> Chauvenet	valore	cumulata	<i>z</i> Chauvenet	valore	cumulata	<i>z</i> Chauvenet	valore	cumulata	<i>z</i> Chauvenet
1	31.85	0.03	-1.31	27.36	0.03	-2.24	31.85	0.03	-1.23	31.94	0.03	-1.35
2	33.33	0.08	-1.17	32.24	0.08	-1.26	32.46	0.08	-1.17	32.32	0.08	-1.24
3	35.11	0.13	-1.00	33.78	0.13	-0.95	35.24	0.13	-0.93	32.90	0.13	-1.07
4	35.29	0.18	-0.98	33.96	0.18	-0.91	35.56	0.18	-0.90	33.06	0.18	-1.03
5	37.69	0.23	-0.75	34.39	0.23	-0.82	38.10	0.23	-0.69	33.44	0.23	-0.92
6	39.22	0.28	-0.61	34.45	0.28	-0.81	38.90	0.28	-0.62	33.96	0.28	-0.77
7	40.19	0.33	-0.51	35.23	0.33	-0.66	40.85	0.33	-0.45	34.12	0.33	-0.72
8	40.85	0.38	-0.45	37.79	0.38	-0.14	43.27	0.38	-0.24	34.72	0.38	-0.55
9	41.06	0.43	-0.43	38.06	0.43	-0.08	43.55	0.43	-0.21	35.35	0.43	-0.37
10	41.57	0.48	-0.38	39.17	0.48	0.14	44.12	0.48	-0.16	35.79	0.48	-0.24
11	41.94	0.52	-0.35	39.44	0.52	0.19	45.10	0.52	-0.08	36.99	0.52	0.10
12	42.57	0.57	-0.29	39.44	0.57	0.19	46.60	0.57	0.05	36.99	0.57	0.10
13	46.17	0.62	0.06	39.83	0.62	0.27	46.77	0.62	0.07	37.12	0.62	0.14
14	46.37	0.67	0.08	40.29	0.67	0.37	49.02	0.67	0.26	38.06	0.67	0.41
15	50.81	0.72	0.50	40.32	0.72	0.37	49.80	0.72	0.33	38.87	0.72	0.64
16	58.15	0.77	1.20	42.14	0.77	0.74	50.50	0.77	0.39	38.87	0.77	0.64
17	60.48	0.82	1.43	44.37	0.82	1.19	51.51	0.82	0.48	40.78	0.82	1.19
18	61.14	0.87	1.49	45.34	0.87	1.38	55.58	0.87	0.83	41.76	0.87	1.47
19	62.68	0.92	1.63	45.97	0.92	1.51	57.11	0.92	0.96	42.33	0.92	1.64
20	64.88	0.97	1.84	45.97	0.97	1.51	84.50	0.97	3.33	43.33	0.97	1.92

Tab. 6 - Dati delle variazioni percentuali dei dati pachimetrici ordinati in senso crescente. Per ogni gruppo di dati la tabella riporta, inoltre, il dato cumulato ed il suo valore standardizzato *z*.

dato pachimetrico OCT temporale/centrale. In particolare, in figura 5a) sono riportati i dati relativamente al gruppo da 500 µm, mentre in figura 5b) i dati relativamente al gruppo da 600 µm. Le immagini evidenziano che, per entrambi i campioni, tutti i dati di frequenza relativa cumulata si adattano bene alla retta di riferimento, confermando l'ipotesi di distribuzione normale

per la variazione percentuale del dato pachimetrico OCT temporale/centrale. In figura 6 sono riportati i grafici di probabilità normale relativi alla variazione percentuale del dato pachimetrico OCT nasale/centrale. In particolare, in figura 6a) sono riportati i dati relativamente al gruppo da 500 µm, mentre in figura 6b) i dati relativamente al gruppo da 600

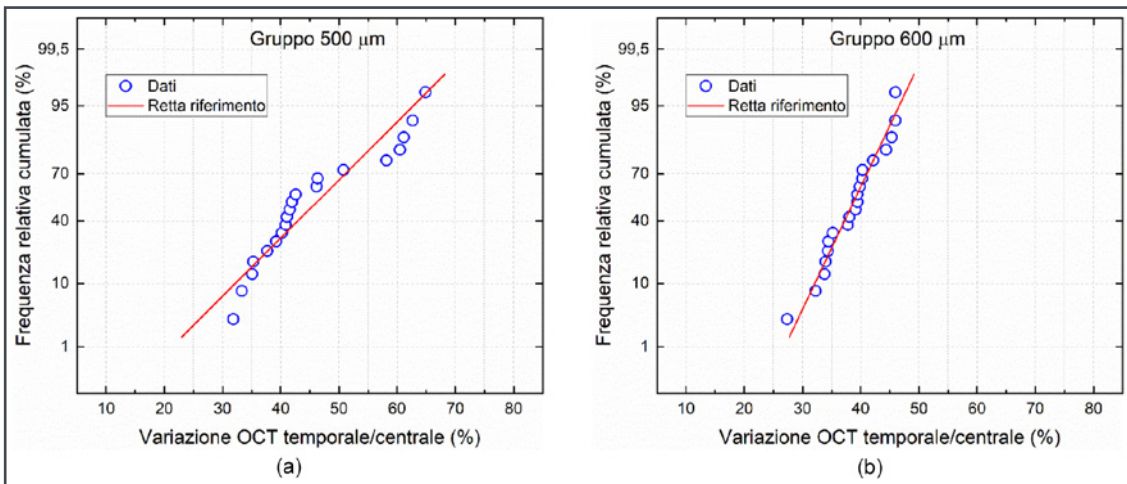


Fig. 5 - Andamento della probabilità normale della variazione percentuale tra il dato pachimetrico OCT temporale e centrale del gruppo di pazienti con dato pachimetrico a) da 500 μm e b) da 600 μm .

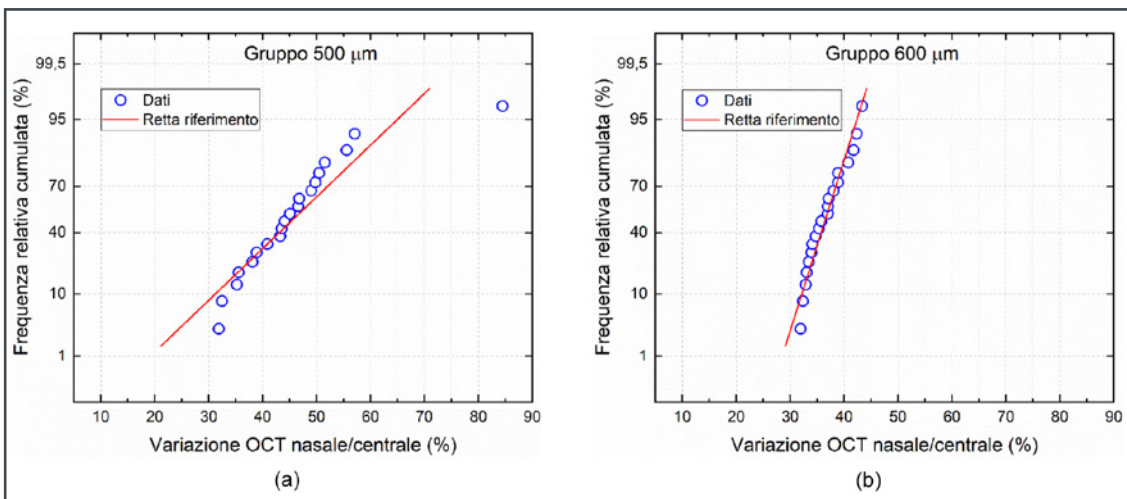


Fig. 6 - Andamento della probabilità normale della variazione percentuale tra il dato pachimetrico OCT nasale e centrale del gruppo di pazienti con dato pachimetrico a) da 500 μm e b) da 600 μm .

μm . In questo caso, le immagini evidenziano che, per il gruppo 600 μm , tutti i dati di frequenza relativa cumulata si adattano bene alla retta di riferimento, mentre per il gruppo 500 μm esiste un valore che, apparentemente, non appartiene al campione esaminato.

Per dare valenza statistica a tale assunzione è stato eseguito il test di Chauvenet sui dati misurati. In statistica, il criterio di Chauvenet fornisce un metodo per stabilire l'affidabilità di un dato rispetto agli altri osservati, cioè se il dato vada considerato come un outlier (termine utilizzato in statistica per definire, in un insieme

di osservazioni, un valore anomalo e aberrante, ossia un valore chiaramente distante dalle altre osservazioni disponibili).

Per un campione costituito da 20 elementi il criterio di Chauvenet raccomanda di non considerare appartenenti al campione tutti i dati che abbiano un valore del dato standardizzato $z \leq -2.24$ e $z \geq 2.24$. I dati di z , per ognuna delle misurazioni eseguite, sono riportati in tabella 6. I risultati confermano che il dato anomalo rappresentato in figura 2 effettivamente non appartiene al campione esaminato e, pertanto, è stato eliminato dal processo di analisi.

Per l'applicazione del t-Test si è partiti dall'ipotesi nulla secondo cui le medie delle due distribuzioni sono uguali. L'ipotesi alternativa, invece, è quella secondo cui le due medie sono differenti. Si è deciso di adottare come livello di significatività del test una probabilità $p=0.05$ (5%) che rappresenta una stima quantitativa della probabilità che le differenze osservate tra le due medie siano dovute al caso.

Per entrambi i dati investigati, i.e. variazione percentuale dei dati pachimetrici OCT temporale/centrale e nasale/centrale, il test ha fornito un valore $t=2.74$ e $t=3.48$, rispettivamente, che è maggiore rispetto al valore critico $t_{crit}=2.02$ fornito dalle tabelle del t-Test.

Pertanto, è possibile confutare l'ipotesi nulla e, di conseguenza, non è possibile affermare che i valori medi delle due distribuzioni sono paragonabili.

Considerazioni e conclusioni finali

Lontano dal voler trarre facili conclusioni, approntare tabelle di conversione o ricavare rapporti fissi tra tono oculare e pachimetria corneale, lo studio, pur se limitato ed iniziale, suggerisce alcune considerazioni.

- Lo spessore corneale centrale non dovrebbe essere misconosciuto nella determinazione del tono oculare;
- Lo spessore corneale differenziale centro-periferia, ancora non studiato, sembrerebbe importante nel determinare le proprietà elastiche flessionali della cornea alle forze esterne indentanti;

- La retta di regressione lineare tono-spessore finora proposta dovrebbe essere considerata non attendibile;
- La dipendenza tono-spessore dovuto allo spessore corneale integrato tra centro e periferia dovrebbe essere ulteriormente studiata, valutata ed eventualmente presa in considerazione rispetto al semplice valore pachimetrico centrale;
- L'aumento pachimetrico corneale riscontrato tra periferia e centro di oltre $200\mu\text{m}$ sembra un dato interessante, stabile e indipendentemente dallo spessore corneale in area pupillare;
- Le metodologie tonometriche no-contact si basano sul tempo corneale di carico e scarico (loading e unloading). Progettare un tonometro integrato ad un tomografo da camera anteriore, filmando con telecamera ultraveloce la dinamica di inflessione/deflessione della cupola corneale (tomografia dinamica), tenendo conto dei parametri strutturali complessivi della camera anteriore in 3D, aprirebbe la strada ad una nuova possibile valutazione on live del tono endoculare. I singoli parametri strutturali esaminati e presi in considerazione della cupola corneale, condivisi e ritenuti statisticamente validi da un data base statisticamente adeguato, magari suddiviso per età e razza, eventualmente tra loro integrati e correlati, permetterebbe di tracciare curve di attendibilità dentro le quali il dato tonometrico, così rilevato, troverebbe utili integrazioni e conferme [27].

REFERENCES

1. A. Lucente. *La tonometria e i tonometri. Oftalmologia Domani. N 2 Anno 2010.*
2. L. Ambrosio, P. A. Nettis, and L. Nicolais. *Soft Tissue, Springer, New York, NY, USA, 2002.*
3. A. Luce. *Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an Ocular Response Analyzer. Journal of Cataract and Refractive Surgery, vol. 31, no. 1, pp. 156–162, 2005.*

4. Nery Garcia-Porta et al. *Corneal Biomechanical Properties in Different Ocular Conditions and New Measurement Techniques*. ISRN Ophthalmology, Vol. 2014 Article ID 724546.
5. D. Ortiz, D. Piñero, M. H. Shabayek, F. Arnalich-Montiel, and J. L. Alió. *Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes*. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 33, no. 8, pp. 1371–1375, 2007.
6. Grise-Dulac, A. Saad, O. Abitbol et al. *Assessment of corneal biomechanical properties in normal tension glaucoma and comparison with open-angle glaucoma, ocular hypertension, and normal eyes*. *Journal of Glaucoma*, vol. 21, no. 7, pp. 486–489, 2012.
7. A. Lucente. *Lo spessore corneale come indice di valutazione del tono oculare*. *Bollettino di Oculistica nel 2004*.
8. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner J Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Kass MA. *The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma*. *Arch Ophthalmol*. 2002 Jun;120(6):714-20; discussion 829-30.
9. Bellezza AJ, Hart RT, Burgoyne CF. *The optic nerve head as a biomechanical structure: initial finite element modeling*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41:2991–3000.
10. J. Liu and C. J. Roberts. *Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis*. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 31, no. 1, pp. 146–155, 2005.
11. A. Lucente. *La tonometria biomeccanica*. *Oftalmologia domani - N. 1 - Anno 2015*.
12. Goldmann H., Schmidt T. *Über Applanationstonometrie*. *Ophthalmologica* 1957; 134:221-242.
13. Ehlers N., Hansen F. *Central corneal thickness in low-tension glaucoma*. *Acta Ophthalmol (Kbh)* 1974; 52:740-6.
14. Ehlers N., Bramsen T., Sperling S. *Applanation tonometry and central cornea thickness*. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1975; 53:34-43.
15. Whitacre M.M., Stein R.A. *Sources of error with use of Goldmann type tonometers*. *Survey of Ophthalmol* 1993; 38 (1):1-30.
16. Whintacre M.M., Stein R.A., Hassanein K. *The effect of corneal thickness on applanation tonometry*. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 592-6.
17. Nery Garcia-Porta et al. *Corneal Biomechanical Properties in Different Ocular Conditions and New Measurement Techniques*. ISRN Ophthalmology, Vol. 2014 Article ID 724546.
18. D. Ortiz, D. Piñero, M. H. Shabayek, F. Arnalich-Montiel, and J. L. Alió. *Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes*. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 33, no. 8, pp. 1371–1375, 2007.
19. Grise-Dulac, A. Saad, O. Abitbol et al. *Assessment of corneal biomechanical properties in normal tension glaucoma and comparison with open-angle glaucoma, ocular hypertension, and normal eyes*. *Journal of Glaucoma*, vol. 21, no. 7, pp. 486–489, 2012.
20. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Kass MA. *The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma*. *Arch Ophthalmol*. 2002 Jun;120(6):714-20; discussion 829-30.
21. J. Liu and C. J. Roberts. *Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis*. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 31, no. 1, pp. 146–155, 2005.
22. Fabio Vilella. (Matr. 105784) *Analisi agli elementi finiti della risposta meccanica della cornea umana al processo tonometrico*. Tesi di Laurea, Corso di Laurea in Ingegneria Meccanica, Anno Accademico 2013/2014, Università della Calabria, Relatore Luigi Bruno su proposta dottor A. Lucente.
23. H. Wang, P. L., Prendiville, P. J., McDonnell, and W. V. Chang. *An ultrasonic technique for the measurement of the elastic moduli of human cornea*. *Journal of Biomechanics*, vol. 29, no. 12, pp. 1633–1636, 1996.
24. A. Elsheikh, D. Wang, M. Brown, P. Rama, M. Campanelli, and D. Pye. *Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age*. *Current Eye Research*, vol. 32, no. 1, pp. 11–19, 2007.
25. Marco Cavalieri - Andrea Cavalieri. *Ponti - Analisi - Progettazione - Dimensionamento Quarta*, novembre 2021. Dario Flaccovio Editore.
26. *Br J Ophthalmol*: first published as 10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines on 21 October 2021. August 19, 20; 5th Edition.
27. Taye Mekonnen, Christian Zevallos-Delgado, Manmohan Singh, Salavat R. Aglyamov and Kirill V. Larin. *Multifocal acoustic radiation force-based reverberant optical coherence elastography for evaluation of ocular globe biomechanical properties* New imaging technique measures elasticity of multiple eye components simultaneously. *Journal of Biomedical Optics* 095001-1 September 2023 Vol. 28(9).