



**Politecnico  
di Torino**

## **Politecnico di Torino**

**Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica**

A.A. 2020/2021

Sessione di Laurea dicembre 2021

### **Tonometria e proprietà oculari: analisi delle proprietà termofisiche per un tonometro termofisico privo di contatto**

**Relatore:**

Prof. Umberto Lucia

**Candidato:**

Marica Radicchio

**Correlatori:**

Ing. Giulia Grisolia

Maurizio Bressan



# ABSTRACT

Intraocular pressure (IOP) is the force exerted by the aqueous humor on the internal surface area of the anterior eye. IOP value is regulated by production and drainage of aqueous humor continuously secreted from the ciliary epithelium of ciliary processes. Disruption of aqueous outflow results in elevation of IOP, the main risk factor for developing glaucoma, which is the second commonest cause of blindness globally, due to the retinal ganglion cell death. Consequently, IOP measurement and reduction are important in detection and treatment of glaucoma. Goldmann applanation tonometry (GAT) is the standard measurement method, but it is affected by corneal properties, such as central corneal thickness (CCT) and corneal curvature (CC), also changed by refractive surgery. In this study, the factors that significantly influence the IOP measurements in standard condition and for the most widely used tonometers were identified. In general, it was found that IOP is a dynamic variable with diurnal fluctuation that occurs daily, short-term fluctuation that occurs over days to weeks, and long-term fluctuation over months to years. However, the IOP readings are mostly affected by corneal thickness and biomechanical properties such as hysteresis and corneal rigidity. The purpose of this study was to use a different approach based on thermophysical analysis of corneal properties for studying IOP. Corneal temperature is involved in the aqueous humor dynamics, so the idea was to exploit the ocular infrared thermography as a possible non-contact and non-intrusive IOP measurement method. To investigate the relation between central corneal temperature ( $T_c$ ) and intraocular pressure, tonometric and thermal measurements were performed at the ophthalmologist clinic *Vercesi* in Tortona (Alessandria). Inverse proportionality between  $T_c$  and IOP was observed in a group of 9 patients. However, further investigations are needed to obtain clinically useful information.

**Keywords:** Intraocular pressure, glaucoma, corneal temperature, thermophysical analysis, tonometry, infrared thermography

# INDICE

I. INTRODUZIONE .....	1
1. Anatomia e fisiologia dell'occhio .....	3
1.1 Tonaca fibrosa .....	3
1.2 Tonaca vascolare .....	6
1.3 Tonaca nervosa .....	6
1.4 Corpo vitreo e umore acqueo .....	8
1.5 Palpebre .....	9
2. Dinamica dell'umore acqueo e pressione intraoculare (IOP) .....	11
2.1 Basi fisiche .....	13
2.2 Resistenza al deflusso: cause, conseguenze e trattamenti .....	17
3. Fattori che influenzano la IOP .....	20
3.1 Variazioni nel breve termine .....	20
3.2 Variazioni nel medio termine .....	21
3.3 Variazioni nel lungo termine .....	23
3.4 Dimensione oculare .....	23
3.5 Biomeccanica della cornea .....	25
3.5.1 Proprietà elastiche .....	26
3.5.2 Proprietà viscoelastiche .....	29
4. Strumenti e metodiche per la misura della IOP: potenzialità e limiti .....	31
4.1 Tonometria ad indentazione: tonometro di <i>Schiøtz</i> .....	31

4.2	Tonometria ad appianazione .....	33
4.2.1	Tonometria ad appianazione di Goldmann (GAT).....	34
4.2.2	Tonometro di Perkins.....	38
4.2.3	Pneumotonometro .....	38
4.2.4	Tono-pen.....	39
4.3	Tonometria dinamica a contorno di Pascal (DTC) .....	40
4.4	Tonometria senza contatto (NCT).....	41
4.4.1	Tonometria a soffio computerizzata: analizzatore di risposta oculare (ORA) 42	
5.	Il controllo della IOP in telemedicina: una risorsa per il paziente e una riduzione di costo per la struttura sanitaria .....	45
6.	Proprietà termofisiche dell'occhio e potenzialità per un tonometro non a contatto.....	48
7.	Misure termiche dell'occhio e relazione con la pressione intraoculare.....	56
7.1	Razionale e scopo della sperimentazione.....	56
7.2	Metodi e strumentazione .....	57
7.2.1	Termografia ad infrarossi.....	57
7.2.2	Caratteristiche della termocamera Optris PI 450i.....	69
7.2.3	Caratteristiche del tonometro Goldmann AT 900.....	71
7.2.4	Caratteristiche del tonometro a soffio Canon TX-10.....	73
7.3	Partecipanti e procedure della sperimentazione .....	74
7.4	Risultati .....	76

7.5	Discussione dei risultati .....	86
II.	CONCLUSIONI .....	IV
III.	ELENCO DELLE FIGURE.....	VII
IV.	ELENCO DELLE TABELLE .....	XIII
V.	BIBLIOGRAFIA .....	XV
VI.	RINGRAZIAMENTI.....	XXIV

# I. INTRODUZIONE

Il fluido contenuto nella camera anteriore dell'occhio è responsabile del mantenimento della forma del bulbo, esercitando al suo interno una pressione, quindi detta *IntraOcular Pressure* (IOP). Una IOP elevata è un fattore di rischio per il glaucoma, una neuropatia ottica progressiva caratterizzata dalla distruzione delle cellule e fibre gangliari, con conseguente perdita della vista. Si stima che circa il 2% della popolazione mondiale ne sia affetto, soprattutto in età compresa tra i 40 ed 80 anni [1]. Appare, dunque, evidente che diagnosticare e monitorare la progressione della malattia è fondamentale per poter agire tempestivamente, mediante trattamenti farmaceutici o chirurgici, mirati a ridurre la IOP, ed evitare, così, danni irreversibili del nervo ottico.

La procedura per misurare la pressione intraoculare è la tonometria, che si avvale, attualmente, di molteplici dispositivi basati su principi differenti. Agli inizi dell'800 la stima della IOP, mediante *tonometria digitale*, consisteva nella semplice palpazione, premendo il dito indice contro la cornea dell'occhio chiuso, risultando, pertanto, poco affidabile e riproducibile. Nel corso degli anni la tecnica si è evoluta notevolmente, anche se non esiste ancora un metodo clinico perfetto che fornisca una misurazione esatta. Ciò, è dovuto alle variazioni che si manifestano nel breve, medio e lungo termine, e a fattori biomeccanici oculari, come idratazione, spessore centrale, curvatura e rigidità corneale, che producono un'ulteriore variabilità tra soggetti. I medici devono pertanto scegliere la tecnica più appropriata bilanciando l'accuratezza, comodità e semplicità d'uso, ed il costo del tonometro [2].

La seguente trattazione intende analizzare i dispositivi tonometrici disponibili sul mercato, spiegandone i principi di funzionamento, le caratteristiche, i vantaggi e gli svantaggi. La misurazione della IOP mediante il tonometro ad appianazione di Goldmann è considerata il Gold standard a livello internazionale, ma l'accuratezza delle letture su cui si basa questa assunzione viene messa sempre più in discussione. In generale, gli errori risultano maggiormente legati alla geometria e alla biomeccanica oculare, evidenziando la necessità di introdurre una correzione nella valutazione della IOP. A tal fine numerosi studi hanno cercato di individuare una correlazione tra la pressione intraoculare e lo spessore centrale corneale, e in alcuni

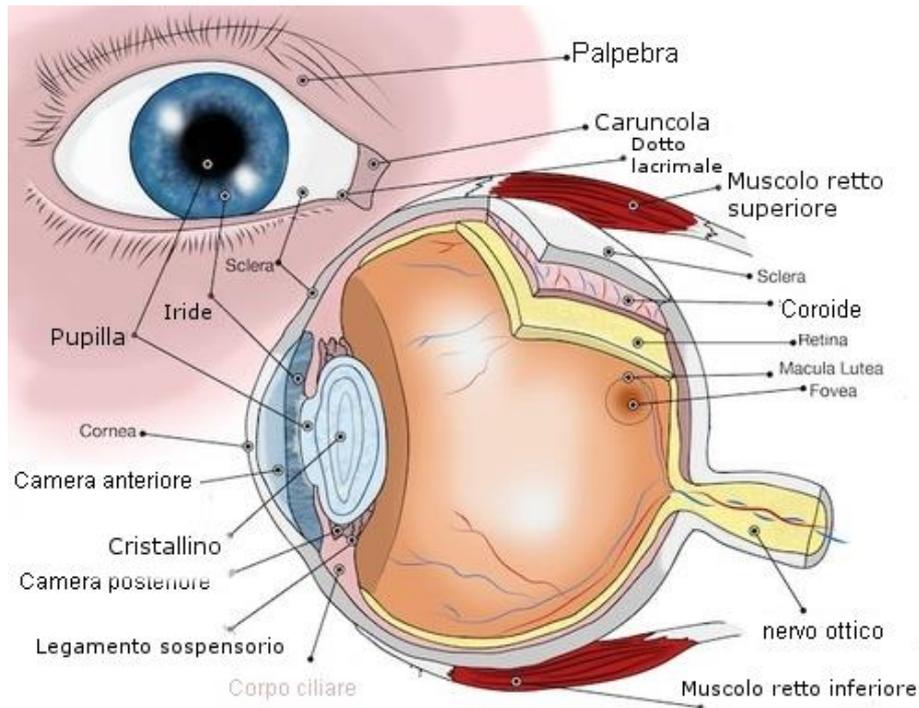
casi, il raggio di curvatura e l'età. Sono state sviluppate, infatti, diverse equazioni correttive che tengono conto dell'effetto combinato di tali fattori, ma non esiste ancora una correzione univoca. Inoltre, errori residui possono ancora persistere anche in maniera significativa, incoraggiando la richiesta di un metodo di misura non a contatto indipendente dai parametri oculari.

Mapstone [3] fu il primo ad introdurre nel campo dell'oftalmologia la termografia ad infrarossi, uno strumento diagnostico non invasivo. Tale tecnica, oggi utilizzata in numerose applicazioni mediche, permette di acquisire in tempo reale immagini relative alla distribuzione della temperatura superficiale di un tessuto. Nel 1970 Mapstone [4] e Wachtmeister [5] condussero esperimenti mirati ad individuare pattern termografici caratteristici, confrontando la temperatura della superficie esterna di occhi sani e patologici. Da allora, molti ricercatori hanno indagato sulla potenzialità diagnostica dei termogrammi, in grado di fornire informazioni relative a cambiamenti fisiologici e patologici dell'occhio.

Lo scopo del presente studio consiste nell'individuare una correlazione tra la temperatura della superficie corneale esterna e la IOP, che conduca allo sviluppo di uno strumento di misura differente rispetto a quelli attualmente in uso. A tal proposito sono state effettuate misure tonometriche e termografiche presso lo studio oculistico di Tortona del Dott. Antonio Vercesi.

# 1. Anatomia e fisiologia dell'occhio

L'occhio presenta una forma pressoché sferica ed è costituito da strutture solide, quali la parete oculare e il cristallino, e da due liquidi, umore acqueo e corpo vitreo. Procedendo dall'esterno verso l'interno, le tre membrane concentriche che caratterizzano la parete oculare sono la *tonaca fibrosa*, *vascolare* e *nervosa* (Fig. 1.1).



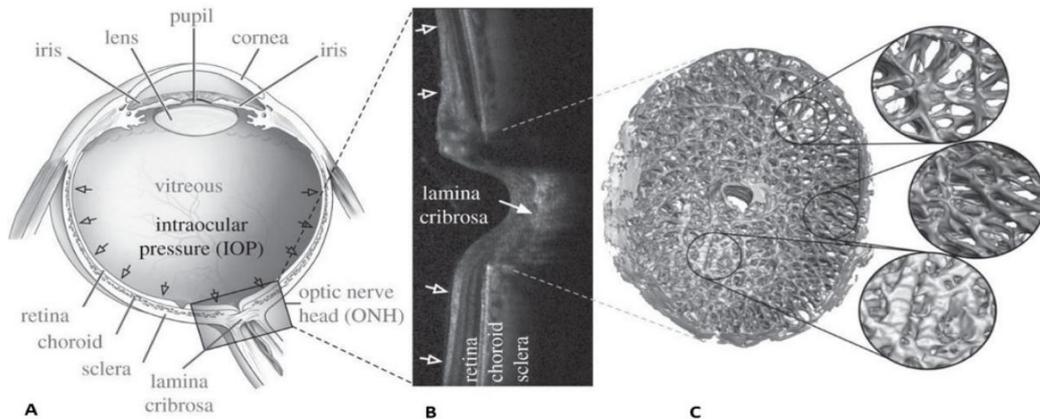
**Figura 1.1:** Struttura oculare.

## 1.1 Tonaca fibrosa

La membrana più superficiale, la *tonaca fibrosa*, è costituita, nel suo segmento posteriore, dalla sclera, e in quello anteriore, dalla cornea. La zona di confine tra sclera e cornea è il *limbus sclerocorneale*, che garantisce continuità tra le due strutture, senza variazioni di spessore della tonaca nell'insieme [6].

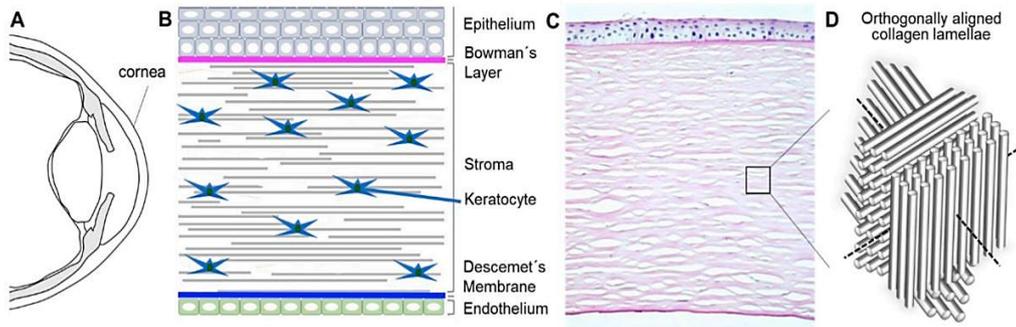
La *sclera* è una lamina biancastra con funzione strutturale e protettiva, caratterizzata dalla presenza di fori e un setto fibroso bucherellato (*lamina cribrosa*)

per il passaggio, rispettivamente, dei vasi arteriosi e venosi, e delle fibre del nervo ottico (Fig. 1.2) [7].



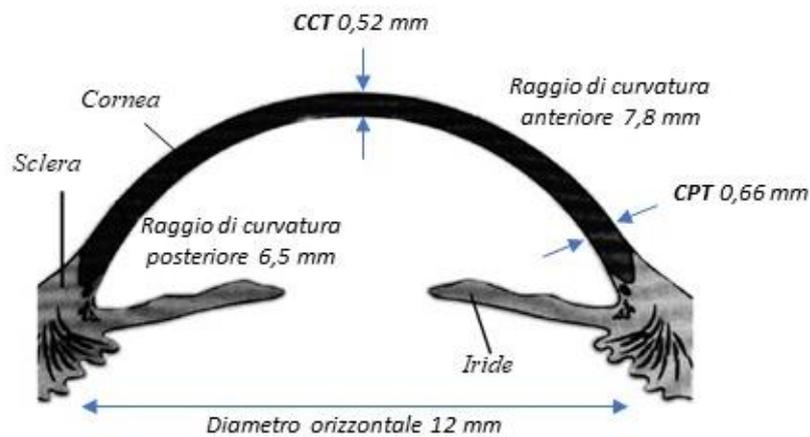
**Figura 1.2:** Anatomia dell'occhio (A); sezione trasversale della testa del nervo ottico (B); anatomia della lamina cribrosa (C). Riadattato da [8].

La **cornea**, permette il passaggio di luce, ed è, pertanto, un tessuto trasparente, privo di vasi sanguigni, ma ricco di fibre nervose sensitive. Si organizza in cinque strati, che dalla superficie alla profondità, sono: l'*epitelio corneale*, la *membrana di Bowman*, lo *stroma corneale*, la *membrana di Descemet* e l'*endotelio* (Fig. 1.3(B)) [6]. Lo stroma rappresenta il 90% del volume corneale e contiene principalmente fibrille di collagene di tipo I, elastina, proteoglicani, glicosamminoglicani, come cheratan solfato e dermatan solfato, e cheratociti, cellule fibroblastiche che regolano la sintesi e la disposizione delle fibre collagene (Fig. 1.3(D)). Le fibre stromali e i componenti della matrice extracellulare (ECM), infatti, devono presentare un'organizzazione ben precisa, al fine di garantire la trasparenza della cornea [9][10]. L'endotelio è composto da un singolo strato di cellule, mentre la membrana di Bowman è uno strato di collagene, privo di cellule, che, se danneggiato, può ripararsi formando tessuto cicatriziale, lasciando, però, delle opacità permanenti. Nello strato epiteliale e nella membrana di Descemet si osserva, invece, la presenza di collagene di tipo IV [11].



**Figura 1.3:** Anatomia e biochimica della cornea.

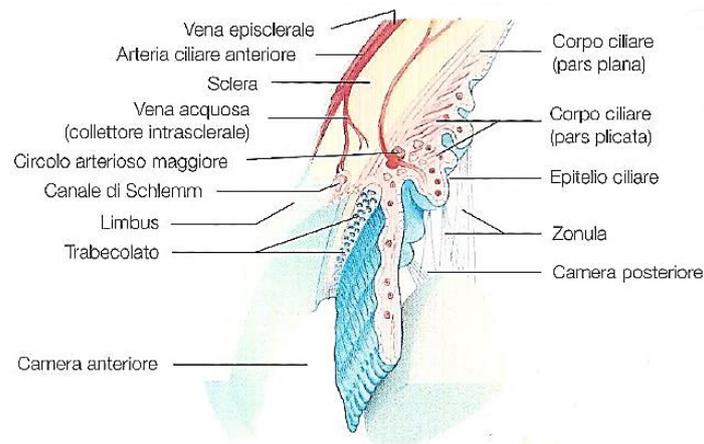
Geometricamente, la cornea assume una forma pressoché sferica con un raggio di curvatura anteriore di 7,8 mm e, posteriore, di circa 6,5 mm, poiché la faccia posteriore risulta più incurvata rispetto a quella anteriore; vista frontalmente, i diametri orizzontale e verticale, misurano rispettivamente 11-12 mm e 9-11 mm, mentre lo spessore cresce gradualmente dal centro alla periferia, poiché nello stroma periferico è presente una quantità maggiore di collagene [9]. In un occhio normale, lo spessore centrale corneale (*Corneal Central Thickness, CCT*) e quello relativo alla porzione periferica (*Peripheral Corneal Thickness, PCT*) sono mediamente pari a 0,52 mm e 0,66 mm, rispettivamente [12] (Fig. 1.4).



**Figura 1.4:** Geometria della cornea.

## 1.2 Tonaca vascolare

La membrana intermedia, anche detta *uvea*, comprende tre strutture, che procedendo verso l'interno sono: coroide, corpo ciliare e iride. La **coroide**, di colore brunastro, contiene la maggior parte della massa sanguigna dell'occhio, assicurando l'apporto ematico agli strati esterni della retina; anteriormente, è in continuità con il **corpo ciliare**, una struttura anulare costituita da una porzione posteriore liscia e piatta (*pars plana*), e da una porzione anteriore increspata, formata da numerosi processi ciliari (*pars plicata*) [7]. Lo stroma del corpo ciliare è costituito da tessuto connettivo ricco di vasi e fasci muscolari ed è rivestito da un doppio strato epiteliale, da cui ha origine l'umore acqueo: uno strato non pigmentato in contatto con il fluido nella camera posteriore, e uno pigmentato, in contatto con lo stroma (Fig. 1.5) [13].



**Figura 1.5:** *Corpo ciliare.*

Infine, l'**iride**, che è il segmento anteriore della *tonaca vascolare*, funziona come diaframma nell'occhio, aumentandone la profondità di campo grazie all'azione di due muscoli, lo sfintere e il dilatatore della pupilla.

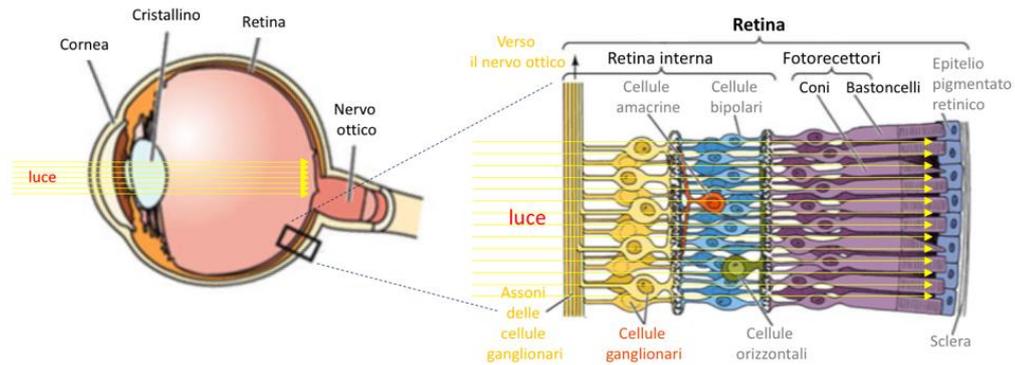
## 1.3 Tonaca nervosa

La **retina**, o *tonaca nervosa*, si estende dal punto di entrata del nervo ottico fino al margine pupillare dell'iride, ed è la membrana su cui l'immagine esterna viene proiettata capovolta, ed inviata poi al cervello dal nervo ottico, grazie a fotorecettori

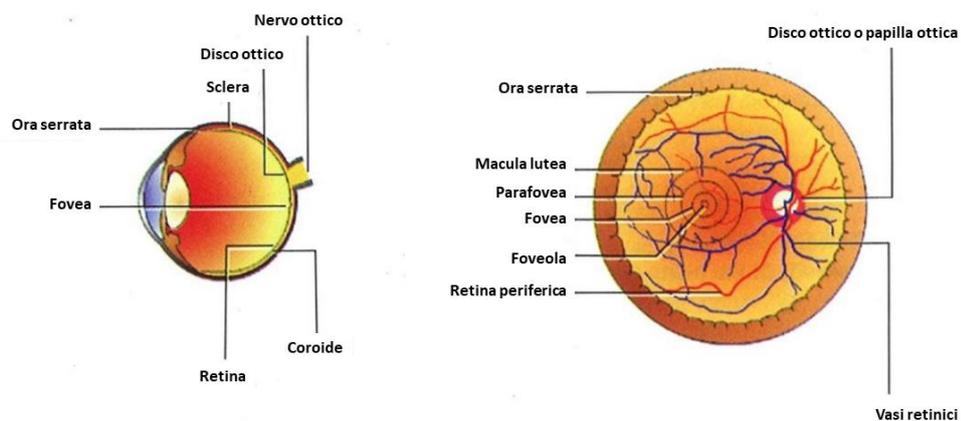
che trasformano il segnale luminoso in un impulso elettrico (Fig. 1.6). I fotorecettori contengono pigmenti che assorbono la luce: nei bastoncelli, il pigmento è la rodopsina o porpora visiva, in grado di attivarsi anche in condizioni di scarsa luminosità; i coni, invece, presentano il pigmento iodopsina, il cui spettro di assorbimento è tale da rendere i coni più sensibili alle alte luminosità e alla percezione dei colori. Il complesso processo fotochimico fa sì che venga generato un impulso nervoso, trasmesso alle cellule ganglionari della retina tramite le cellule bipolari. I prolungamenti assonici delle cellule ganglionari costituiscono il nervo ottico ed assicurano la conduzione dei potenziali d'azione alle strutture cerebrali.

Anatomicamente, la retina è suddivisa in tre parti: *ottica*, *ciliare* e *iridea*, rispettivamente adiacenti a corioide, corpo ciliare e iride. Le ultime due parti formano la *retina cieca*, così chiamata poiché unicamente di natura epiteliale e sprovvista di recettori. Solo la parte ottica possiede i fotorecettori e, lungo il suo spessore, è suddivisibile in due foglietti: esternamente, lo strato delle cellule pigmentate e, internamente, la porzione nervosa. Inoltre, come si osserva dalla Figura 1.7, nella retina è possibile distinguere:

- l'***ora serrata***: è il punto in cui la retina cambia la struttura assottigliandosi, costituendo il limite tra la parte ottica e ciliare della retina;
- la ***papilla ottica*** o ***testa del nervo ottico***: è il punto di convergenza degli assoni delle cellule ganglionari retiniche per la formazione del nervo ottico e il punto di emergenza dei vasi retinici; assume la forma di un disco circolare, o talvolta ellittico, presentando al suo centro una depressione nota come *escavazione fisiologica*;
- la ***macula lutea***: è una piccola parte della retina di forma leggermente ellittica, situata nella porzione laterale del fondo oculare. Centralmente, è costituita da una fossetta, detta *fovea centralis*, attraversata dall'asse visivo dell'occhio; in questa zona, infatti, si concentra la maggiore quantità di raggi luminosi, consentendo una visione distinta e precisa.



*Figura 1.6: Struttura della retina "ottica".*



*Figura 1.7: Anatomia della retina.*

## 1.4 Corpo vitreo e umore acqueo

Il guscio oculare delimita una grande cavità distinta in due parti dal cristallino: anteriormente, la *camera dell'acqueo*, divisa a sua volta dal diaframma irideo in *camera anteriore*, verso la cornea, e *camera posteriore*, verso il cristallino stesso; posteriormente, la *camera del vitreo*. In quest'ultima, è presente uno dei due liquidi, il *corpo vitreo*, che occupa la maggior parte del volume intraoculare; trasparente e incolore, assume una consistenza gelatinosa, essendo costituito per il 99% da acqua, sali, fibrille di collagene e acido ialuronico. Svolge una triplice funzione: *ottica*, consentendo la trasmissione della luce alla retina; *trofica*, trasportando sostanze nutritive da e verso la retina; *meccanica*, poiché ammortizza gli urti e contribuisce al sostegno delle pareti oculari [7].

Il secondo liquido, l'*umore acqueo*, anch'esso trasparente, è costituito da acqua, sali e sostanze organiche. Ricopre un ruolo fondamentale nel mantenimento del tono oculare, nel nutrimento e nella rimozione dei prodotti metabolici delle strutture che non hanno il proprio sistema vascolare, quali il cristallino e la cornea. Inoltre, essendo uno dei mezzi refrattivi dell'occhio, svolge una funzione ottica, contribuendo alla corretta messa a fuoco delle immagini [6].

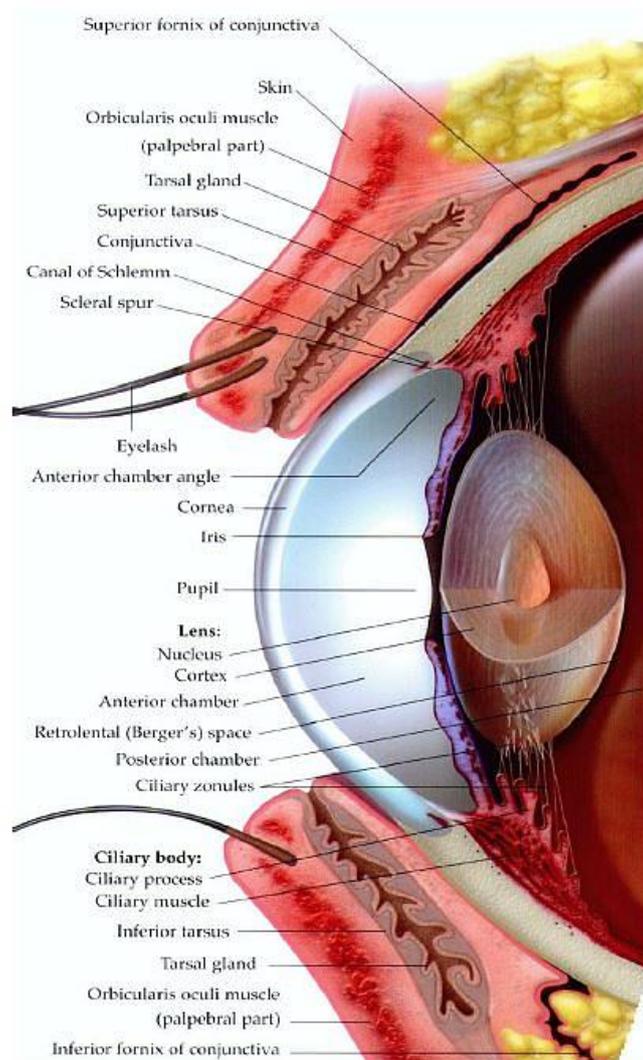
## 1.5 Palpebre

Le due palpebre (Fig. 1.8) sono sottili formazioni cutaneo-membranose che ricoprono e proteggono l'occhio mediante il processo di ammiccamento. Per la loro posizione, si distinguono in *palpebra inferiore* e *superiore*, quest'ultima più estesa e mobile rispetto all'altra; entrambe sono costituite, anteriormente, dal *muscolo orbicolare dell'occhio (parte palpebrale)* protetto da cute, e posteriormente, dalla *coniuntiva palpebrale*, che ricoprendo anche la superficie del bulbo oculare, forma due recessi detti *fornice congiuntivale superiore e inferiore*.

I *margini palpebrali* delimitano l'apertura attraverso la quale l'occhio anteriore viene a contatto con l'esterno, detta *rima palpebrale*, e si distinguono in una parte laterale o ciliare, e in una mediale o lacrimale; la prima è caratterizzata dalla presenza delle ciglia e ghiandole sebacee, mentre la seconda contiene il condotto lacrimale. In corrispondenza dell'incontro dei margini lacimali delle due palpebre, nel *lago lacrimale*, si trova un'escrescenza mucosa rosea, detta *caruncola lacrimale*, e la *piega semilunare*, considerata un resto vestigiale della membrana nittitante, una terza palpebra che si trova in alcune specie animali.

Lo strato fibroso che forma l'impalcatura scheletrica della palpebra, il tarso, contiene le *ghiandole tarsali di Meibomio*, responsabili della secrezione dei lipidi che rappresentano lo strato più esterno del film lacrimale, con funzione di difesa dell'epitelio corneale, di controllo dell'evaporazione del film lacrimale, mantenendo il corretto livello di idratazione della cornea. Sotto il tarso, applicato sulla congiuntiva, si trova, inoltre, uno strato muscolare liscio costituito da due lamine: i

*muscoli tarsali superiore e inferiore di Muller*, che regolano l'ampiezza della rima palpebrale [6].



**Figura 1.7:** Anatomia delle palpebre superiore e inferiore.

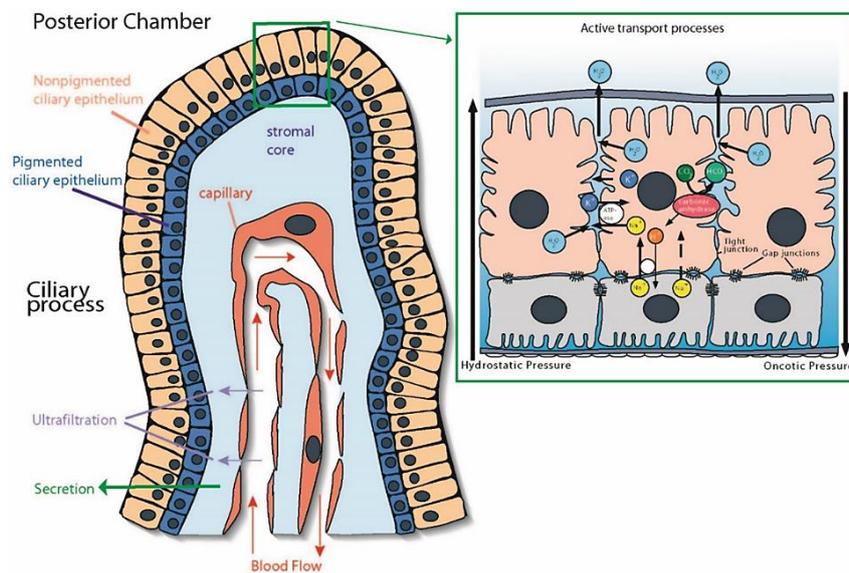
## 2. Dinamica dell'umore acqueo e pressione intraoculare (IOP)

L'umore acqueo è prodotto, principalmente, dalla secrezione attiva delle cellule epiteliali dei processi ciliari, e in misura minore, dai meccanismi passivi di diffusione e ultrafiltrazione (Fig. 2.1).

La **secrezione attiva**, responsabile dell'80-90% della formazione totale dell'umore acqueo, consiste nel trasporto transmembrana di anioni, cationi, e molecole d'acqua, tramite pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasi e acquaporine.

La **diffusione** avviene quando i soluti, specialmente sostanze lipidiche solubili, attraversano le porzioni lipidiche della membrana, guidati da un gradiente di concentrazione.

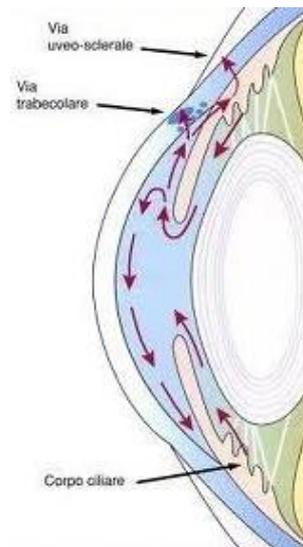
L'**ultrafiltrazione**, invece, è generata dal gradiente pressorio, idrostatico ed osmotico, a cavallo della parete capillare ciliare, che produce la fuoriuscita di ioni e molecole di piccola e media grandezza, attraverso le fenestrature dei vasi [13].



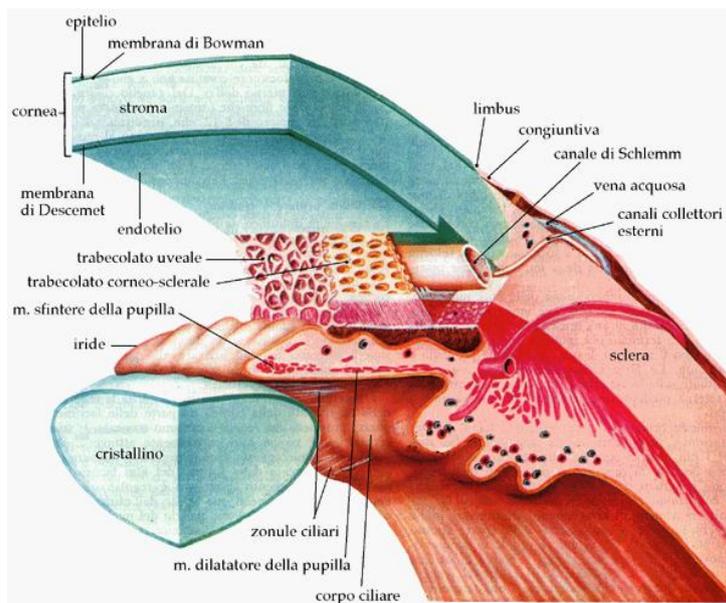
**Figura 2.1:** Processi di produzione di umore acqueo: secrezione attiva e passiva.

Il fluido prodotto, si riversa nella camera posteriore dell'occhio e, attraversando la pupilla giunge, poi, nella camera anteriore. Per garantire un ricambio costante, viene continuamente prodotto e riassorbito; infatti, a livello del *limbus sclerocorneale*, si trovano due vie di deflusso (Figure 2.2 e 2.3).

- Via **trabecolare** o “convenzionale”: il liquido si scarica attraverso una struttura spugnosa, detta trabecolato sclerocorneale, e passando nel canale di Schlemm, entra, infine, nella circolazione venosa (vene episclerali e ciliari anteriori).
- Via **uveo-sclerale** o “non convenzionale”: l’umor penetra negli interstizi dello stroma irideo e del corpo ciliare, riversandosi poi, nelle guaine linfatiche perivascolari di piccole vene tributarie delle vene vorticosose [6][14].



**Figura 2.2:** Vie di deflusso dell’umor acqueo.



**Figura 2.3:** Dettaglio anatomico della zona di deflusso.

La forza esercitata dall'umore acqueo sulla superficie interna dell'occhio anteriore è la **pressione intraoculare (IOP)**, che, per il corretto funzionamento delle strutture refrattive e sensoriali dell'occhio, deve essere compresa tra 12 e 20 mmHg [7].

## 2.1 Basi fisiche

Il volume totale  $V$  dell'occhio è ottenuto dalla somma dei volumi dei liquidi e delle strutture solide, che compongono il bulbo:  $V = U + V_1 + V_2 + V_3$ .

$U$  rappresenta il **volume totale di umore acqueo**, determinato dall'equilibrio tra sua produzione e riassorbimento; mentre,  $V_1$ ,  $V_2$  e  $V_3$ , indicano, rispettivamente, il **volume del corpo vitreo**, delle **strutture solide** e del **sangue nei vasi sanguigni della coroide**. Essendo il volume delle strutture solide costante, e, il corpo vitreo, un fluido incompressibile in un sistema chiuso,  $dV_1$  e  $dV_2$  risultano nulli. Inoltre, poiché per semplicità si intende considerare solo i processi più lenti  $dV_3 = 0$ , quindi,  $dV = dU$  [15].

Per ricavare le equazioni che regolano il moto del fluido intraoculare e giungere alla definizione di IOP, si ricorre ad un modello teorico di fluido ideale, supposto del tutto incompressibile e non viscoso, in un sistema aperto.

La differenza tra, la portata di fluido entrante nella camera posteriore,  $F_i$ , e, quella uscente dalla camera anteriore,  $F_o$ , rappresenta la variazione di  $U$  nell'unità di tempo:

$$\frac{dU}{dt} = F_i - F_o \quad (2.1)$$

La **portata uscente**, che caratterizza il processo di deflusso, è generata da una differenza di pressione idrostatica:

$$F_o = \frac{IOP - p_e}{R} \quad (2.2)$$

dove  $p_e$  rappresenta la *pressione nelle vene episclerali* (rete venosa attorno la sclera dell'occhio) ed  $R$ , la *resistenza idraulica d'uscita*. La pressione all'interno delle due camere, anteriore e posteriore, è assunta pressoché uguale, e pari alla pressione intraoculare IOP. Inoltre, la compliance della membrana che separa il corpo vitreo dall'umore acqueo fa sì che anche la pressione nella camera del vitreo coincida con la pressione nella camera dell'acqueo IOP.

Il fluido intraoculare, riversato nella camera posteriore, è separato dal sangue dei capillari ciliari, da un sistema complesso formato dalla parete capillare, dallo spazio interstiziale e dall'epitelio del corpo ciliare, come mostrato in Figura 2.1. Poiché ogni membrana è permeabile in maniera differente a diversi soluti, per semplicità si considera un'unica membrana equivalente, impermeabile alle molecole grandi, come le proteine, e semipermeabile alle molecole a basso peso molecolare [15].

La *portata entrante* è regolata dalle differenze di pressione osmotica ed idrostatica a cavallo della membrana equivalente, ed è descritta *dall'equazione di Starling*:

$$F_i = L_p [(p_a - IOP) - \sigma_p \Delta \Pi_p - \sigma_s \Delta \Pi_s] \quad (2.3)$$

dove  $L_p$  è il *coefficiente di filtrazione* che indica la permeabilità della membrana;  $p_a$  è la *pressione all'interno dei capillari del corpo ciliare*;  $\Delta \Pi_p$  e  $\Delta \Pi_s$  rappresentano le *differenze di pressione osmotica* prodotte, rispettivamente, da proteine e componenti a basso peso molecolare; mentre  $\sigma_p$  e  $\sigma_s$  sono i corrispondenti *coefficienti di riflessione*.

La differenza  $\Delta \Pi_p$  è funzione della concentrazione di proteine nel plasma,  $C_{p_1}$ , e nell'umore acqueo,  $C_{p_2}$ . Ma, rispetto al plasma, l'umore acqueo ha un contenuto proteico pressoché nullo, quindi  $C_{p_2} = 0$  e  $\sigma_p = 1$ . La differenza di pressione osmotica esercitata dalle proteine è dunque influenzata solo da  $C_{p_1}$  [15].

La differenza  $\Delta \Pi_s$  può essere descritta, invece, dall'*equazione di van 't Hoff*:

$$\Delta \Pi_s = \rho (C_1 - C_2) \quad (2.4)$$

dove,  $\rho$  è il prodotto tra la costante universale dei gas perfetti e la temperatura

assoluta, e,  $C_1$  e  $C_2$ , sono le **concentrazioni molari** delle componenti a basso peso molecolare, rispettivamente nel sangue e nel fluido intraoculare.

La **portata molare**  $Q_s$  delle sostanze a basso peso molecolare che attraversano la membrana, è regolata da tre meccanismi di trasporto; la somma, rispettivamente, delle componenti di flusso diffusivo, convettivo e attivo, è riportata nell'Eq.2.5:

$$Q_s = \xi_s(C_1 - C_2) + F_i(1 - \sigma_s)\bar{C} + J \quad (2.5)$$

con  $\bar{C} \approx (C_1 + C_2)/2$

dove  $\xi_s$  è la **permeabilità media** della membrana per le specie a basso peso molecolare.

Nel caso stazionario, il termine diffusivo può essere trascurato rispetto a quello convettivo, e il bilancio di flusso risulta:

$$F_i(1 - \sigma_s)\bar{C} + J = F_i C_2 \quad (2.6)$$

Uguagliando la portata di umore acqueo entrante a quella uscente si ottiene:

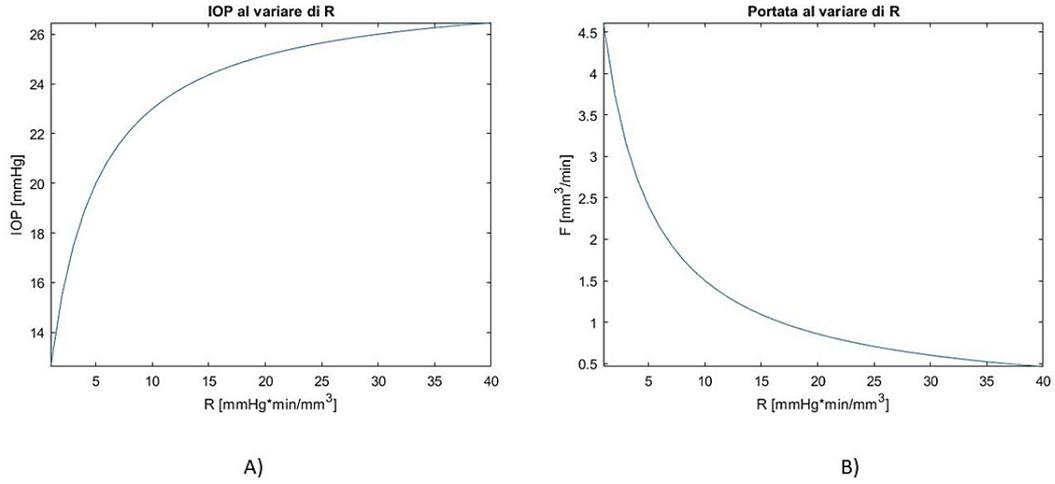
$$F_i = L_p[(p_a - IOP) - \Delta\Pi_p - \sigma_s\Delta\Pi_s] = \frac{IOP - p_e}{R} \quad (2.7)$$

da cui si ricavano la **pressione intraoculare IOP** (Eq.2.8) e la **portata volumetrica** di umore acqueo (Eq.2.9):

$$IOP = \frac{RL_p(p_a - \Delta\Pi_p - \sigma_s\Delta\Pi_s) + p_e}{RL_p + 1} \quad (2.8)$$

$$F = F_i = F_o = \frac{L_p}{RL_p + 1}(p_a - \Delta\Pi_p - \sigma_s\Delta\Pi_s - p_e) \quad (2.9)$$

Assumendo costanti gli altri parametri, si osserva che  $IOP$  ed  $F$  dipendono dalla resistenza d'uscita  $R$ , il cui valore può crescere in seguito ad un'alterazione strutturale delle vie di deflusso, determinando, quindi, l'aumento di  $IOP$  ed una riduzione della portata  $F$  (Fig. 2.4).



**Figura 2.4:** Pressione intraoculare IOP (A) e portata F di umore acqueo (B) al variare di R.

$$\begin{aligned} \text{Fissati: } p_a &= 35 \text{ mmHg}; p_e = 8 \text{ mmHg}; L_p = 0,3 \frac{\text{mm}^3}{\text{mmHg min}} \\ \Delta\Pi_p &= 25 \text{ mmHg}; \Delta\Pi_s = -450 \text{ mmHg}; \sigma_s = 0,04 \end{aligned}$$

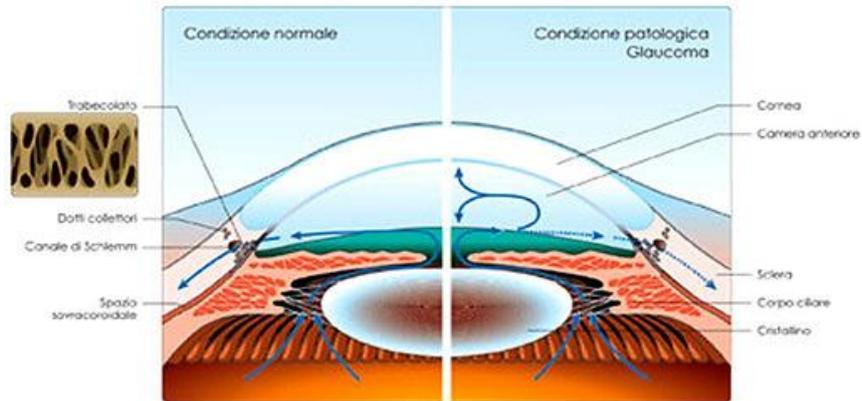
Affinché la IOP rientri nel range ottimale di variazione (12-20 mmHg), gli intervalli dei parametri analizzati fin ora, nel caso stazionario, assumono approssimativamente i seguenti valori (Tabella 2.1) [15] [16]:

$p_a$	30 – 35 mmHg
$p_e$	4 – 8 mmHg
$\Delta\Pi_p$	25 mmHg
$-\Delta\Pi_s$	400 – 450 mmHg
$\sigma_s$	0,02 – 0,2
$L_p$	$0,3 \frac{\text{mm}^3}{\text{mmHg min}}$
$R$	$2,5 - 5 \frac{\text{mmHg min}}{\text{mm}^3}$
$J$	$0,04 - 0,18 \frac{\mu\text{mol}}{\text{min}}$
$F_i$	$2,1 - 4 \frac{\text{mm}^3}{\text{min}}$

**Tabella 2.1:** Valori caratteristici dei parametri.

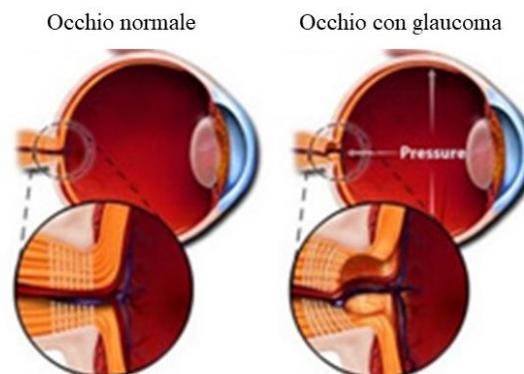
## 2.2 Resistenza al deflusso: cause, conseguenze e trattamenti

Un aumento di pressione, nella maggior parte dei casi, è generato da ostacoli del deflusso dell'umor acqueo nella camera anteriore, più che da un eccesso di produzione, e la persistenza di livelli elevati per lungo tempo può danneggiare le fibre nervose, contribuendo all'insorgenza del glaucoma (Fig. 2.5) [7].



**Figura 2.5:** A sinistra, la condizione normale; a destra, condizione patologica (glaucoma): un difetto di smaltimento provoca un accumulo di umor acqueo in camera anteriore, e quindi, un aumento della IOP.

Anche noto come “il ladro silenzioso della vista”, il glaucoma agisce in modo lento e progressivo, compromettendo l'acutezza visiva. I segnali d'allarme della malattia, quali l'aumento di IOP e una forte escavazione della papilla ottica (Fig. 2.6), non vengono avvertiti dal paziente; la sintomatologia, infatti, è spesso assente fino alla fase conclamata, nella quale compaiono i deficit del campo visivo ormai irreversibili.



**Figura 2.6:** A destra grave escavazione della papilla ottica in un occhio glaucomatoso, a sinistra l'escavazione fisiologica in un occhio normale.

Esistono principalmente quattro tipi di glaucoma, che pur presentando sintomi comuni, differiscono per l'eziopatogenesi:

- ***Glaucoma ad angolo aperto*** o ***glaucoma primario***: si tratta della forma più frequente con prevalenza variabile tra 0,2 e 2% nella popolazione caucasica, soprattutto in età adulta e senile; provoca una graduale riduzione della visione periferica a causa di alterazioni dei sistemi di deflusso, associate a molteplici fattori di rischio.
- ***Glaucoma ad angolo chiuso***: si manifesta all'improvviso in seguito ad una brusca ostruzione del deflusso, spesso associata a dolore oculare, nausea e visione sfocata.
- ***Glaucoma secondario***: si verifica in seguito ad alcune patologie come il diabete o l'ipertensione arteriosa, o come conseguenza dell'assunzione di farmaci, di alcune patologie tumorali oculari o endocraniche, malattie proliferative ed emorragiche, o per ferite e traumi oculari che comportano la chiusura dell'angolo.
- ***Glaucoma congenito***: interessa neonati o bambini molto piccoli, poiché è associato ad un'anomalia del bulbo oculare, che causa fotofobia e lacrimazione eccessiva.

Il rischio di sviluppare il glaucoma aumenta con la familiarità, la miopia, il diabete mellito, il ridotto spessore corneale centrale, i traumi, gli interventi chirurgici, le malattie oculari e la ridotta perfusione del nervo ottico. Alcuni studi [17][18][19] suggeriscono che, i glicosamminoglicani (GAG), presenti nella sostanza fondamentale della ECM del trabecolato sclerocorneale (*Trabecular Meshwork*, TM), sono in parte responsabili della maggiore resistenza al deflusso, poiché le forze osmotiche da essi esercitate possono indurre un edema, causando l'ostruzione della struttura trabecolare [13]. L'omeostasi pressoria e il controllo del deflusso di umor acqueo, infatti, avvengono a livello del TM che, normalmente, presenta un'organizzazione lamellare tale da garantire la minima resistenza al deflusso e, al tempo stesso, sopportare le sollecitazioni pressorie [20]. Nei soggetti sani gli enzimi catabolici rilasciati dai lisosomi sono in grado di prevenire le ostruzioni, grazie alla loro capacità di depolimerizzare i GAG; nei soggetti glaucomatosi, invece, l'azione enzimatica risulta inibita dai corticosteroidi e, l'interazione dei componenti della

matrice extracellulare con alcune proteine è responsabile della formazione di depositi. Si osserva quindi un inspessimento della ECM, nella parete interna del canale di Schlemm e nella porzione più esterna del TM, che rende difficoltoso il passaggio dell'umore acqueo. Pertanto, le attuali terapie farmacologiche per abbassare la IOP hanno lo scopo di facilitare il deflusso (agonisti delle prostaglandine) o diminuire la produzione di umore acqueo (inibitori dell'anidraasi carbonica). Analogamente, esistono terapie chirurgiche, come i trattamenti laser ablativi, che distruggono parzialmente il corpo ciliare al fine di diminuire la produzione di umore acqueo, e la trabeculoplastica, che modifica la rete trabecolare per diminuire la resistenza al deflusso. Altri interventi chirurgici, sono gli impianti, per dilatare il percorso di drenaggio, e gli shunt, che permettono di crearne di nuovi [13].

Si è osservato che tanto più la IOP risulta elevata, tanto più probabile è il peggioramento della malattia, ma riducendo la pressione intraoculare si assiste ad un rallentamento della sua progressione. Per questo risulta di fondamentale importanza la diagnosi precoce, accertata mediante misure tonometriche, e valutazione della papilla con oftalmoscopia o tramite sistemi più sofisticati di analisi computerizzata, che permettono la creazione di immagini tridimensionali.

### 3. Fattori che influenzano la IOP

La pressione intraoculare risente di diversi fattori, che possono indurre delle variazioni nel breve, medio e lungo termine. Inoltre, la dimensione oculare e le proprietà biomeccaniche della cornea, talvolta alterate da difetti visivi e interventi chirurgici, o per motivi fisiologici, producono un bias nella misura.

#### 3.1 Variazioni nel breve termine

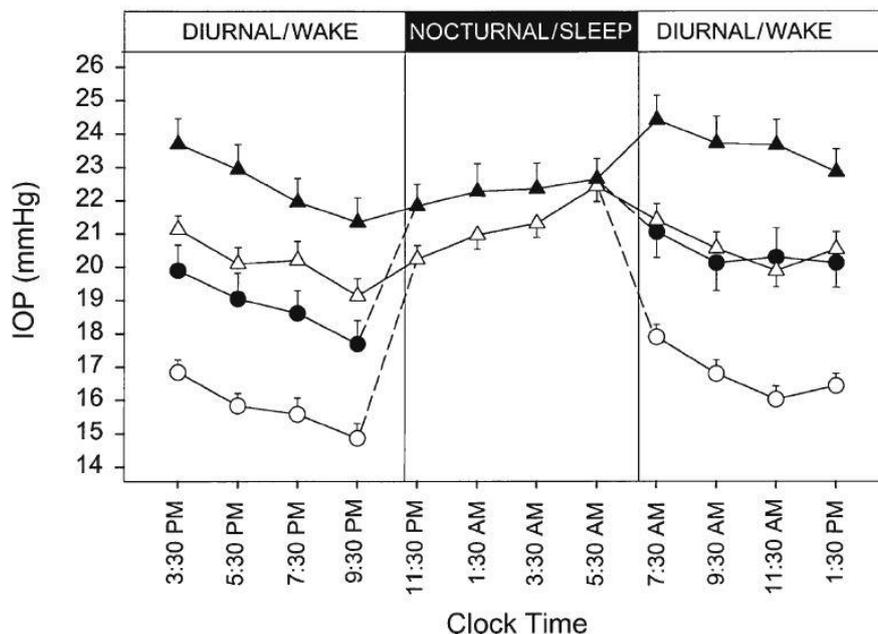
L'assunzione di acqua, l'attività fisica ad alta intensità, le variazioni della pressione arteriosa e della postura, la respirazione, il battito cardiaco e il movimento palpebrale, agiscono temporaneamente, producendo fluttuazioni nell'ordine dei secondi o minuti.

- *Assunzione di acqua*: ingerire in meno di 5 minuti, una quantità d'acqua proporzionale al peso del soggetto (10 ml/kg), provoca un aumento della IOP durante l'ora successiva, fino a 4,4 mmHg [21][22].
- *Pressione arteriosa*: un incremento di 10 mmHg della pressione arteriosa corrisponde ad un aumento della IOP di circa 1 mmHg [23];
- *Battito cardiaco*: durante la sistole, la IOP aumenta di 1-2 mmHg [24].
- *Attività fisica*: praticare attività fisica intensa, ma breve, comporta un aumento immediato della IOP, legato alla maggiore pressione sanguigna; mentre uno sforzo fisico prolungato, produce una riduzione della IOP proporzionale all'intensità dell'attività [25][26]. Questo fenomeno è probabilmente dovuto ai cambiamenti metabolici, come la produzione di acido lattico, un aumento dell'osmolalità del sangue e una diminuzione del pH.
- *Respirazione*: la IOP cresce leggermente durante l'inspirazione e, viceversa, diminuisce durante l'espiazione; pertanto, trattenere il respiro durante la misura, induce un aumento della pressione [24].
- *Postura*: il passaggio, dalla posizione seduta a supina, provoca un aumento della IOP [27].

- *Battito di ciglia*: un battito palpebrale genera un incremento della IOP di 1-2 mmHg, con un rapido ritorno al valore iniziale alla fine del movimento [24].

## 3.2 Variazioni nel medio termine

Le variazioni che si ripetono regolarmente ogni 24 ore, in numerosi processi fisiologici, rappresentano i cosiddetti *ritmi circadiani*. Così come avviene per l'attività sonno/veglia, la secrezione ormonale, la regolazione termica, ed altre attività biologiche, anche la produzione di umore acqueo segue un ritmo circadiano: normalmente, il flusso è pari a circa 3,0  $\mu\text{l}/\text{min}$  la mattina, 2,4  $\mu\text{l}/\text{min}$  nel pomeriggio, e scende a 1,5  $\mu\text{l}/\text{min}$  di notte [13]. La pressione intraoculare, al contrario, tende ad aumentare durante la notte. Per spiegare questo comportamento apparentemente contraddittorio, si deve tener conto della variazione di altri parametri: un incremento della pressione venosa episclerale ed una minore permeabilità delle vie di deflusso [24]. Inoltre, il cambiamento posturale da posizione seduta a supina, assunto per dormire, accentua l'incremento di IOP, sia nei soggetti sani che in quelli affetti da glaucoma (Fig.3.1) [28].



**Figura 3.1:** Monitoraggio IOP per 24 ore in pazienti sani (simboli vuoti) e con glaucoma (simboli pieni). I pazienti con glaucoma presentano una maggiore IOP sia in posizione seduta (cerchi) che supina (triangoli) rispetto al gruppo sano di controllo della stessa età. Fonte [28].

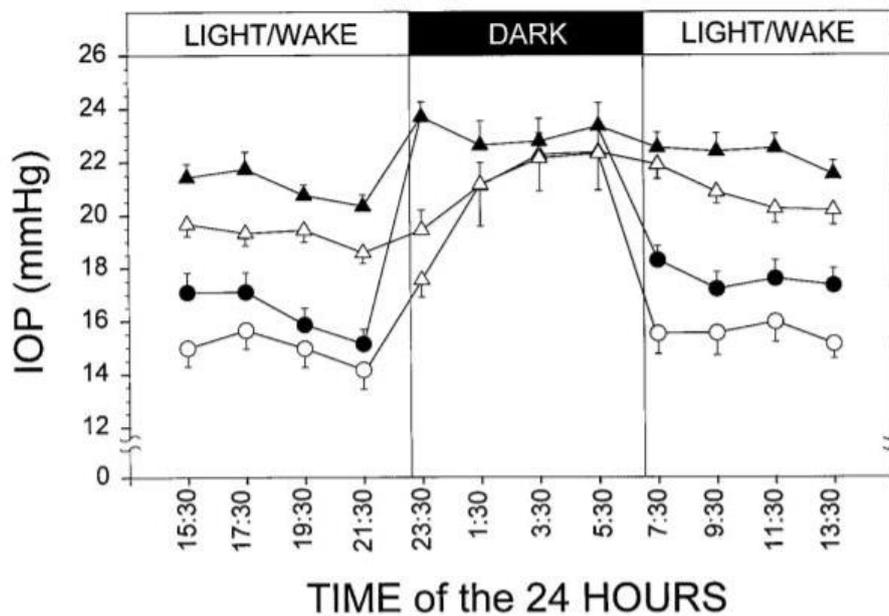
Nei casi patologici, quindi, una singola misurazione della IOP non è sufficiente a determinare la progressione della malattia; è, infatti, necessario effettuare una **curva tonometrica**, in modo da avere un quadro preciso dei valori pressori nel corso dell'intera giornata e stabilire quando si verifica il picco pressorio. Quest'ultimo, presenta un'elevata variabilità, soprattutto nei soggetti glaucomatosi, per i quali le curve tonometriche sono divise in:

- *morning-type*: sono le più frequenti, con picco pressorio tra le 6 e le 9 di mattina;
- *day-type*: picco nel pomeriggio;
- *night-type*: picco notturno;
- *flat*: assenza di picchi o picchi multipli [29].

Conoscere l'orario in cui avviene il picco pressorio consente di stabilire con più precisione il momento in cui valutare l'efficacia terapeutica [29].

### 3.3 Variazioni nel lungo termine

Nel lungo termine, la pressione intraoculare tende a crescere con l'età, poiché esiste una correlazione tra la IOP e l'indice di massa corporea, che generalmente, aumenta con l'età; un'altra possibile causa è attribuibile all'aumento riscontrato nel tempo della resistenza offerta dal trabecolato sclerocorneale [30] (Fig.3.2). Nei paesi temperati, esiste anche un ritmo circannuale della IOP, che assume valori più alti in inverno e più bassi in estate [24].

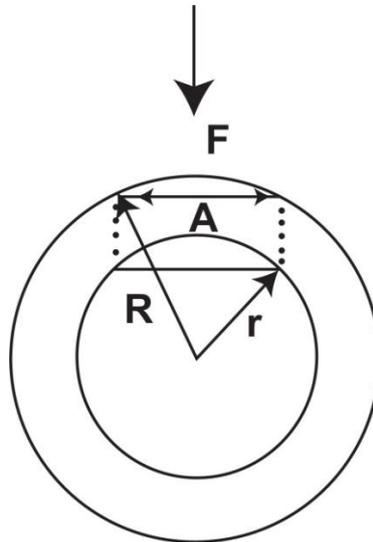


**Figura 3.2:** Monitoraggio IOP per 24 ore in pazienti giovani (simboli vuoti) e in pazienti con età compresa tra 50 e 69 anni (simboli pieni), in posizione seduta (cerchi) e supina (triangoli). Fonte [31].

### 3.4 Dimensione oculare

Per definizione la pressione è direttamente proporzionale alla forza  $F$ , che agisce perpendicolarmente su una superficie  $A$ , e inversamente proporzionale a quest'ultima. La misurazione della IOP richiede, in molti casi, l'appiattimento di un'area costante della cornea, applicando una forza, che, a seconda della dimensione oculare, assume un valore differente. Dalla Figura 3.3, infatti, si osserva che per appianare la stessa area corneale  $A$ , in un occhio più grande, è necessaria

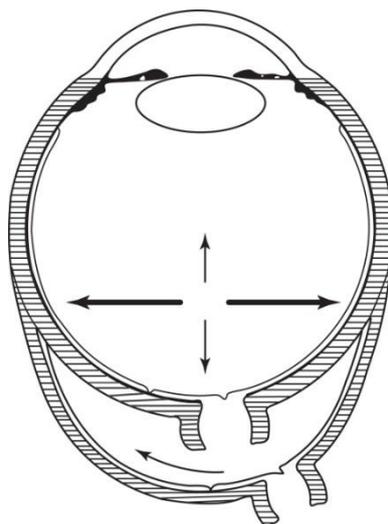
una forza  $F$  minore; in uno più piccolo, la forza richiesta è maggiore, poiché occorre spostare un volume più grande [32]. La pressione intraoculare, desunta dalla forza applicata, sarà, quindi, sottostimata nei pazienti con un globo di dimensione maggiore.



**Figura 3.3:** In un occhio più grande (raggio  $R$ ), è necessaria una forza minore  $F$  rispetto ad un occhio più piccolo (raggio  $r$ ), per appianare la stessa area  $A$ . Fonte [32].

Anche la lunghezza assiale, definita come la distanza misurata dall'apice anteriore della cornea alla superficie anteriore della retina, influenza la misura della IOP. Normalmente, l'occhio può essere considerato pressoché sferico, ma in presenza di difetti visivi, assume una forma allungata ellissoidale: l'occhio miope possiede, infatti, un diametro sagittale aumentato, mentre quello ipermetrope risulta accorciato.

Aumentando la pressione all'interno di un contenitore di forma qualsiasi, esso assume un profilo sferico, poiché la sfera rappresenta la figura tridimensionale con il minimo rapporto superficie/volume. Analogamente, un globo ellissoidale, nel tentativo di acquisire forma sferica, presenterà una IOP più efficace sulle pareti laterali che sull'asse antero-posteriore (Fig. 3.4), e di conseguenza, risulterà più facile da indentare o appianare, rispetto ad una forma già sferica.



**Figura 3.4:** IOP che agisce su un occhio allungato.

Dallo studio condotto da Mark et Al. [33], effettuato su 513 occhi adulti, è emerso che ad ogni millimetro di aumento della lunghezza assiale corrisponde una diminuzione di 0,29 unità ("mmHg") nella lettura tonometrica.

Si osserva, dunque, che globi grandi e/o allungati risultano maggiormente esposti ai rischi relativi ad un aumento della IOP, poiché la pressione stimata è ingannevolmente bassa.

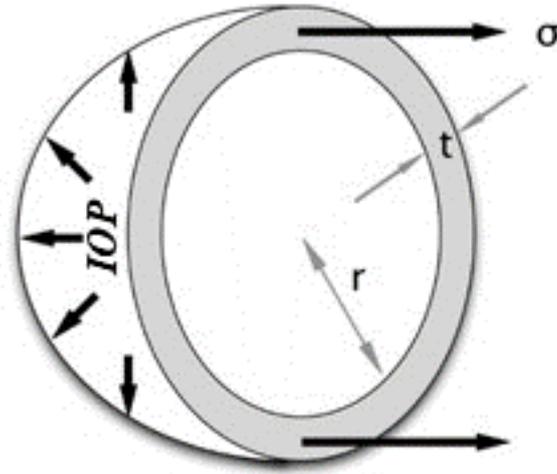
### 3.5 Biomeccanica della cornea

La *deformazione* della cornea alle sollecitazioni esterne e l'*isteresi corneale* forniscono una misura indiretta della pressione intraoculare. Pertanto, analizzare le proprietà biomeccaniche corneali, è utile a comprendere gli errori che possono presentarsi nella misura, come spesso capita nei casi in cui la cornea è alterata dalla chirurgia refrattiva, o possiede uno spessore fisiologicamente superiore o inferiore al normale.

La caratterizzazione meccanica deve essere effettuata considerando la cornea come un materiale viscoelastico: il collagene, l'elastina e i glicosamminoglicani, che compongono lo strato di Bowman e lo stroma, ne determinano l'elasticità; mentre, la sostanza fondamentale, costituita da proteoglicani, cheratociti e fibroblasti, è responsabile del comportamento viscoso, insieme all'epitelio corneale [34].

### 3.5.1 Proprietà elastiche

La membrana corneale può essere modellizzata come una semisfera cava di raggio  $r$ , con spessore  $t$ , sulla quale il fluido intraoculare esercita la pressione  $IOP$  (Fig. 3.5).

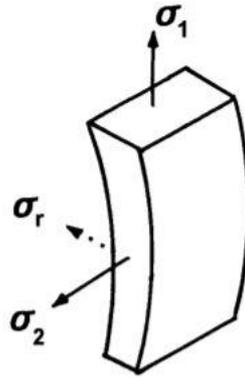


*Figura 3.5: Cornea modellizzata come un guscio sferico sottile di raggio  $r$  e spessore  $t$ , su cui agisce la pressione  $IOP$ . Riadattato da [35].*

Come mostrato in Figura 3.6, nella parete di un generico guscio sferico sottile in pressione, si generano due sollecitazioni principali,  $\sigma_1$  e  $\sigma_2$ , uguali e ortogonali tra loro, e una terza sollecitazione radiale,  $\sigma_r$ , di entità minore, e quindi trascurabile [36].

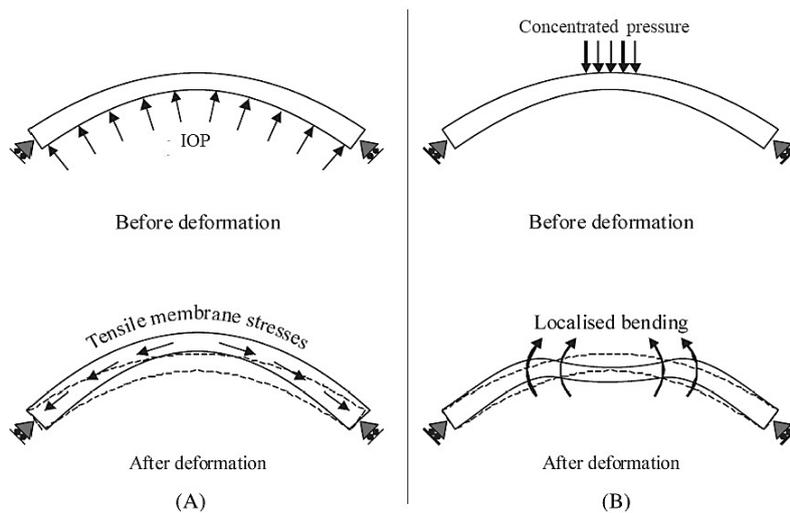
Per una membrana sottile, definita tale quando  $t < \frac{1}{10}r$ , lo stress circonferenziale  $\sigma = \sigma_1 = \sigma_2$  risulta:

$$\sigma = \frac{IOP \cdot r}{2t} \quad (3.1)$$



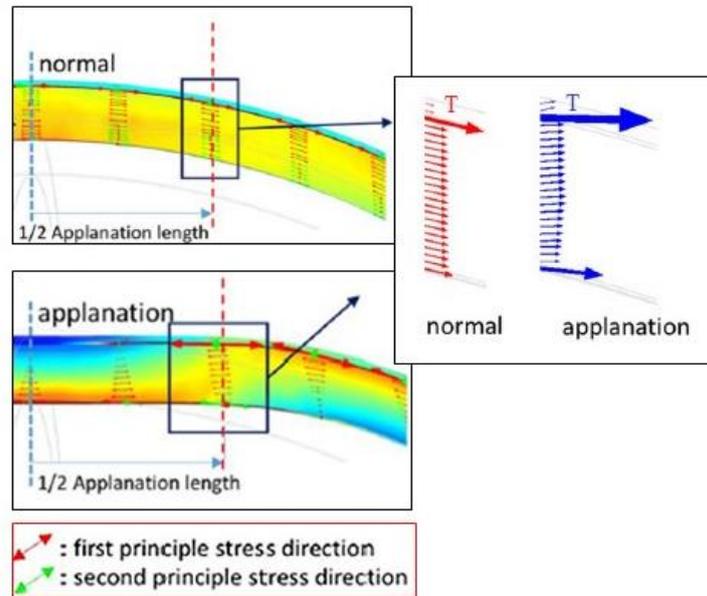
**Figura 3.6:** Sollecitazioni principali all'interno di un guscio sferico di raggio  $r$ , in pressione e a parete sottile. Riadattato da [36].

Lo stress circonferenziale o *hoop stress* agisce parallelamente alla superficie corneale, e in base alla direzione delle forze applicate su di essa, all'interno dello spessore, si distinguono stress di trazione (*tensile stress*) e di compressione (*compressive stress*) [37]. Quando agisce solo la IOP, la cornea è sottoposta principalmente ad uno stress membranale di trazione, che produce un'espansione corneale (Fig. 3.7(A)); se sulla superficie esterna, viene applicata una pressione concentrata, gli stress di compressione, che si generano nella porzione centrale superiore, e di trazione, nella porzione centrale inferiore, indicano lo stato flessionale in cui il tessuto corneale viene a trovarsi, quando si effettua un'indentazione (Fig. 3.7(B)) [38].



**Figura 3.7:** Comportamento corneale quando agisce solo la IOP (A) e quando viene applicata una pressione concentrata (B). Riadattato da [38].

Applicando, invece, una pressione distribuita su una superficie più ampia, come avviene nella tonometria ad appianazione (che verrà trattata in seguito nel dettaglio), la direzione delle sollecitazioni T, nella porzione corneale appianata, è orizzontale (Fig. 3.8).



**Figura 3.8:** Direzione delle sollecitazioni all'interno della cornea normale e appianata. Riadattato da [37].

Come già illustrato nel Capitolo 1 (Fig. 1.4), il raggio interno di curvatura della cornea  $r$  e lo spessore centrale corneale  $t$ , normalmente, risultano pari a 6,50 mm e 0,52 mm, rispettivamente. Questa condizione rende possibile l'ipotesi di parete "sottile" e valide le considerazioni fatte fin ora. Se, però, il guscio è "spesso", lo stress radiale  $\sigma_r$  non può essere trascurato, influenzando, di conseguenza, la misura della IOP.

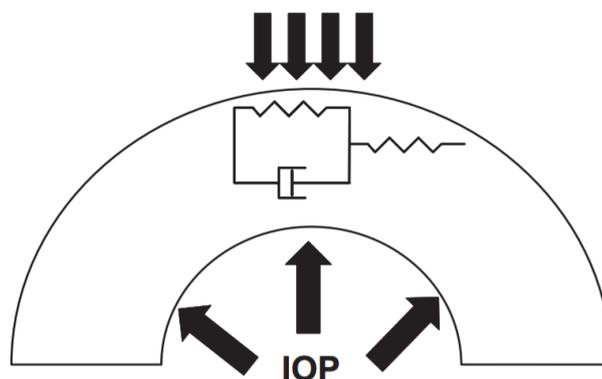
Un materiale elastico, sottoposto ad una sollecitazione, genera una corrispondente deformazione  $\varepsilon$ , definita dal rapporto adimensionale tra, la variazione di lunghezza,  $\Delta L$ , e, la lunghezza iniziale,  $L$ . Per valutare l'elasticità delle fibre di collagene, all'interno del tessuto corneale, quando sono sottoposte a trazione, si utilizza il modulo elastico di Young:  $E = \frac{F}{\varepsilon} = \frac{\text{Forza (per unità di area)}}{\text{Deformazione (per unità di lunghezza)}}$ , che, risulta compreso in un range molto ampio, tra 0.159 e 57 MPa [39], poiché dipende dalle modalità di misurazione e, dalla presenza di patologie, o trattamenti chirurgici, che

alterano la biomeccanica corneale. Inoltre, come dimostrano i risultati dei numerosi studi condotti [40- 50], la rigidità della cornea aumenta con l'età e con lo spessore centrale corneale; come effetto si ha che una cornea più sottile è più facile da deformare, mentre una cornea sana più spessa, contenente più fibre di collagene e sostanza fondamentale, presenta una maggiore resistenza alla deformazione. Inoltre, occorre tener presente che il modulo elastico non è costante, poiché la cornea è un materiale elastico non lineare; ma, per deformazioni molto piccole, anche i materiali elastici non lineari si deformano linearmente [51].

La seconda proprietà attribuibile ad un materiale elastico è il coefficiente di contrazione trasversale o coefficiente di Poisson, definito come il rapporto tra la deformazione trasversale e longitudinale. Sotto carichi di compressione tra 0,2 e 0,4 MPa si ottengono valori di Poisson per il tessuto corneale compresi tra 0,395 e 0,480 [52].

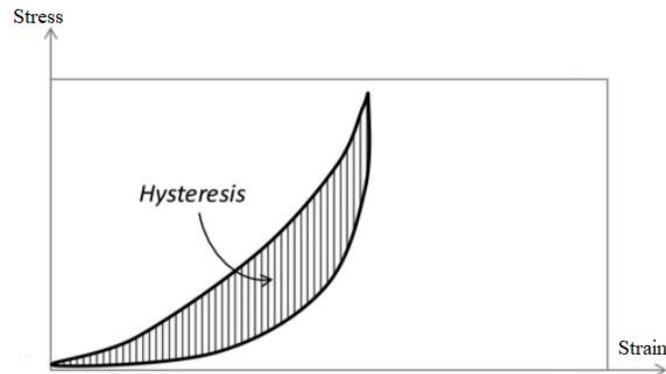
### 3.5.2 Proprietà viscoelastiche

Applicando un carico, la cornea si deforma istantaneamente in maniera elastica e, quando il carico viene rimosso, il progressivo rilassamento corneale nel tempo, indica un comportamento viscoelastico, che può essere approssimato dal modello meccanico di Kelvin-Voigt, costituito dal parallelo di una molla ed uno smorzatore; inserendo, in serie, una seconda molla, si tiene conto, invece, del comportamento puramente elastico [39] (Fig. 3.9).



*Figura 3.9: Approssimazione del comportamento viscoelastico della cornea. Riadattato da [39].*

Data la sua natura viscoelastica, la cornea assorbe e dissipa energia sotto forma di calore, durante un ciclo sforzo-deformazione. L'isteresi corneale (*Corneal Hysteresis*, CH) rappresenta, dunque, l'energia generata dal diverso tragitto delle curve di carico e scarico (Fig. 3.10).



**Figura 3.10:** Isteresi corneale.

Una bassa CH indica una cornea rigida, incapace di distribuire correttamente gli stress interni generati da un aumento di IOP sul segmento anteriore, i quali potrebbero essere trasmessi posteriormente, danneggiando il nervo ottico. Una probabile causa di una bassa CH potrebbe essere l'aumento del *cross-linking* del collagene corneale (CXL), un fenomeno tipico del normale processo di invecchiamento, che consiste nella formazione di legami “incrociati” tra le fibre che compongono lo stroma. Si osservano, infatti, valori di CH più bassi con l'avanzare dell'età e nei soggetti affetti da glaucoma, per i quali il CXL risulta accentuato per azione di alcuni enzimi, come il LOX e il TG2, e gli AGE (*Advanced Glycation End-product* o prodotto finale della glicazione avanzata) [11]. Valori normali di CH sono compresi tra 10,2 e 12,6 mmHg, con piccole variazioni nelle 24 ore [53-55]. Un'indagine condotta da *European Prospective Investigation of Cancer (EPIC)-Norfolk Study* [56] ha rilevato una CH media di 9,35 mmHg e 9,74 mmHg rispettivamente in uomini e donne di età superiore a 80 anni; similmente, in soggetti con età compresa tra 60 e 80 anni, Ortiz et al. [57] hanno riscontrato una CH pari a  $10,0 \pm 1,2$  mmHg, significativamente inferiore rispetto al gruppo costituito da bambini di età compresa tra 9 e 14 anni con una CH =  $11,1 \pm 1,1$  mmHg. Nei soggetti glaucomatosi è stato invece misurato un valore inferiore a 10 mmHg [58][59].

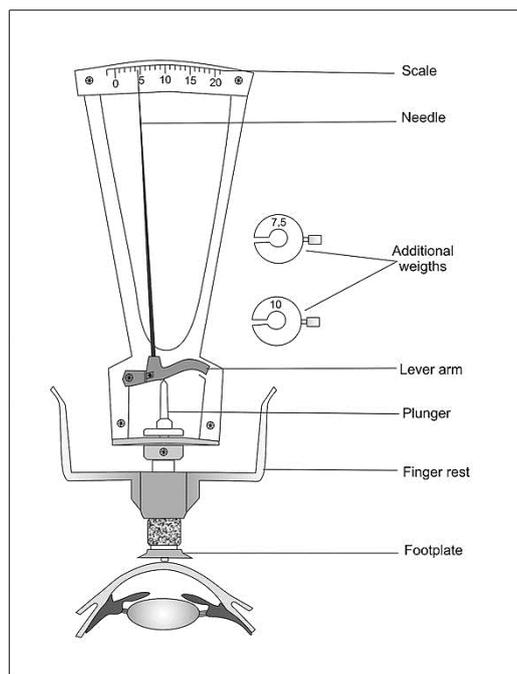
## 4. Strumenti e metodiche per la misura della IOP: potenzialità e limiti

La tonometria è la tecnica di misurazione della IOP, indispensabile per la diagnosi e la valutazione dell'efficacia terapeutica nel trattamento del glaucoma e di altre patologie oculari. Per la misura, possono essere utilizzate diverse metodiche, e strumenti, detti tonometri, che differiscono per principio di funzionamento, riproducibilità e semplicità d'esecuzione. Attualmente, la tonometria ad appianazione di Goldmann è considerata la tecnica Gold standard.

### 4.1 Tonometria ad indentazione: tonometro di *Schiøtz*

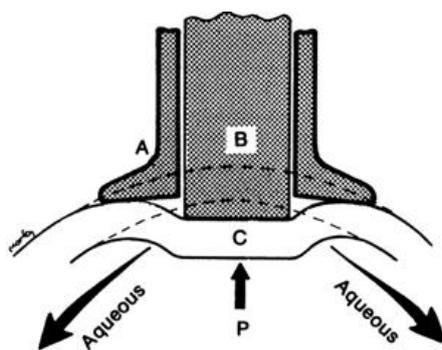
Il *tonometro di Schiøtz* rappresenta il primo tonometro ad indentazione, sviluppato dall'oftalmologo norvegese Hjalmar August Schiøtz.

Come mostrato in Figura 4.1, lo strumento è costituito da un supporto, per la presa, e da un pistone a base concava, che, inferiormente, poggia sull'occhio del paziente, e con l'estremità superiore, spinge un braccio di leva. Il movimento di questo meccanismo genera l'oscillazione di un ago, che indica, su una scala tarata, il valore di IOP. Per la calibrazione e la misura, si utilizzano dei pesi circolari con un foro centrale, in corrispondenza del quale, si incastrano attorno al pistone. Se con un peso da 5,5 g, il valore indicato sulla scala è inferiore a 2, occorre aggiungere un peso da 7,5 o 10 g [60].



**Figura 4.1:** *Tonometro di Schiøtz.*

Il pistone o indentatore, posizionato sulla superficie oculare con peso opportuno, deforma la cornea per effetto della gravità. La profondità di deformazione raggiunta, rappresenta una misura indiretta della pressione interna, che si oppone alla forza peso del pistone (Fig. 4.2). Maggiore è la pressione intraoculare, più risulta difficile spingere e indentare la cornea.



**Figura 4.2:** *Indentazione corneale.*

Poiché il tonometro di Schiøtz non fornisce una misura diretta di pressione, una tabella di conversione è associata allo strumento, per tradurre i valori indicati sulla scala, in mmHg (Tabella 4.1). Una minore deformazione corrisponde ad una maggiore IOP e ad un valore più basso sulla scala di Schiøtz.

Valori sulla scala	IOP (mmHg)		
	Peso 5,5 g	Peso 7,5 g	Peso 10 g
3	24,4	35,8	50,6
4	20,6	30,4	43,4
5	17,3	25,8	37,2
6	14,6	21,9	31,8
7	12,2	18,5	27,2
8	10,2	15,6	23,1
9	8,5	13,1	19,6
10	7,1	10,9	16,5

*Tabella 4.1: Tabella di conversione della scala di Schiøtz in mmHg.*

Il tonometro di Schiøtz è poco costoso, semplice da usare, richiede poca manutenzione, non prevede l'uso di batterie e di alcuna componente elettronica, ma permette di effettuare misure poco precise rispetto ad altri tonometri, poiché la forza esercitata dall'indentatore non è bilanciata soltanto dalla IOP, ma anche dalla forza esercitata dalla parete oculare verso la concavità. Risulta, pertanto, raramente utilizzato nell'oculistica moderna.

## 4.2 Tonometria ad appianazione

Il primo *tonometro ad appianazione* nasce nel XIX secolo dall'intuizione del medico russo Maklakoff, formalizzata pochi mesi dopo, da Armand Imbert (1850-1922) e Adolf Fick (1829-1901), i quali, indipendentemente l'uno dall'altro, hanno dimostrato come l'appianazione permetta di superare i limiti legati all'indentazione. La reazione T della parete corneale, infatti, si annulla, quando si utilizza un tonometro a superficie piana, e ne risulta che la forza esercitata dallo strumento uguaglia esattamente la pressione intraoculare (Fig.4.3).

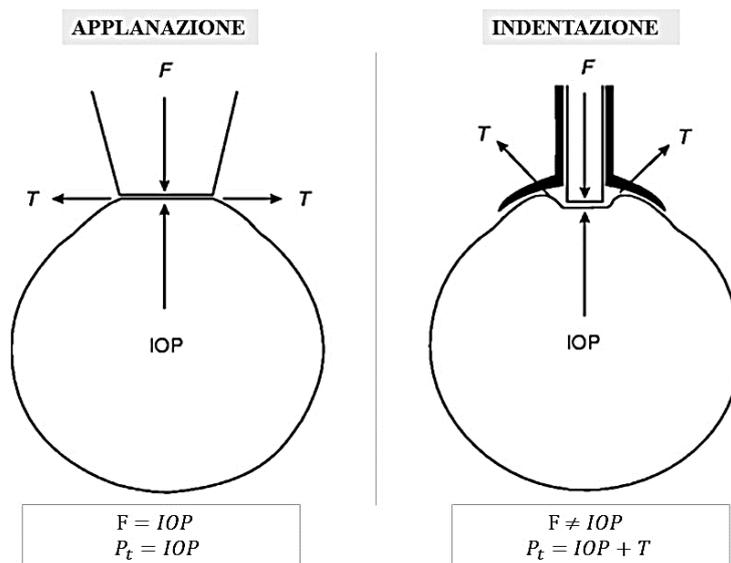


Figura 4.3: Confronto tra tonometria ad appianazione ed indentazione.

Alla base della moderna *tonometria ad appianazione*, vi è, dunque il **principio di Imbert-Fick**, secondo cui, la IOP è pari al rapporto tra, la forza necessaria ad appiattare la superficie oculare, e l'area di appiattamento, assunto l'occhio come una sfera ideale, asciutta, perfettamente elastica e flessibile, e con pareti sottili [61].

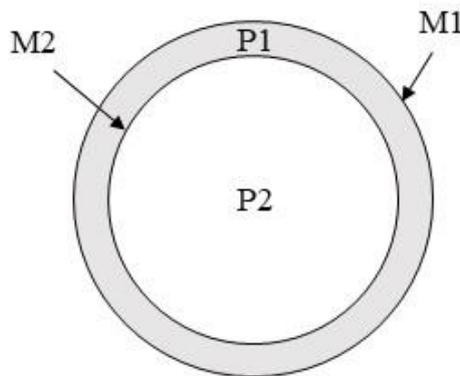
Il principio fisico, illustrato da Imbert e Fick e utilizzato nel tonometro di Schiøtz, deriva dalla semplice osservazione della **Terza Legge della Dinamica**: «Ad ogni azione corrisponde una reazione pari e contraria. Se qualcuno spinge una pietra col dito, anche il suo dito viene spinto dalla pietra» (Isaac Newton, *Philosophiae Naturalis Principia Mathematica*), presupponendo che la membrana sia senza spessore e rigidità. In realtà, la cornea è asferica, bagnata da un film lacrimale, non perfettamente flessibile o sottile; quindi, spessore, curvatura, diametro ed elasticità corneale, possono influenzare la misura della IOP, ed è fondamentale tenerne conto [61].

#### 4.2.1 Tonometria ad appianazione di Goldmann (GAT)

Noto per l'enorme contributo nell'oftalmologia, Hans Goldmann, ha perfezionato le precedenti intuizioni, realizzando il *tonometro di Goldmann*, ancora oggi

ampiamente utilizzato per la sua affidabilità, ma soprattutto per la semplicità e basso costo.

Per tener conto dello spessore e della rigidità corneale, fino ad allora trascurati, Goldmann ha modellizzato l'occhio mediante due membrane concentriche e non estensibili (Fig. 4.4): quella esterna, M1, rappresenta i due strati più superficiali della cornea, e quella interna, M2, i due più profondi. Lo stroma, interposto tra le due membrane, esercita una pressione P1; mentre, su M2, l'umore acqueo esercita la pressione P2=IOP [62].

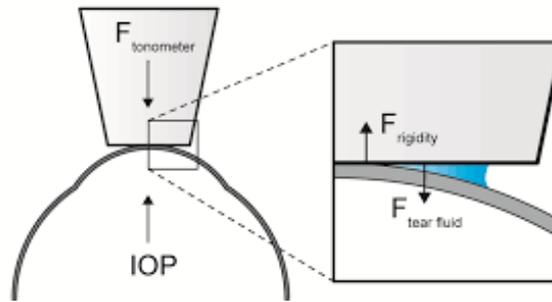


*Figura 4.4: Modello di Goldmann.*

Per misurare correttamente la IOP è, quindi, necessario eliminare la pressione P1, appiando M1, finché M2 non diventa anch'essa una superficie piana. Nello specifico, appianare la superficie oculare fino ad ottenere un diametro di 3,06 mm, permette di trascurare spessore e rigidità oculare, rendendo valida la legge di Imbert e Fick. Analizzando la Figura 4.5 si ricava l'Eq.4.1:

$$F_{tonometer} + F_{tear} = IOP + F_{rigidity} \quad (4.1)$$

nella quale, le forze relative alla rigidità corneale,  $F_{rigidity}$ , e al film lacrimale,  $F_{tear}$ , approssimativamente si equivalgono, e quindi si elidono, permettendo di determinare la IOP dalla forza  $F_{tonometer}$  applicata per appianare una superficie di circa  $7,35 \text{ mm}^2$  (diametro pari a 3,06 mm): una forza di 0,1 g corrisponde ad una IOP di 1 mmHg.

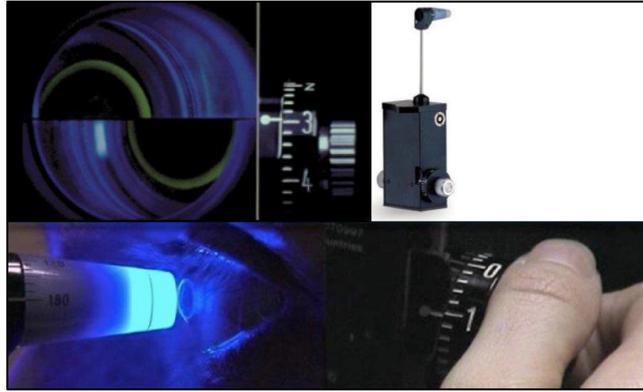


**Figura 4.5:** Le forze relative alla rigidità corneale e al film lacrimale approssimativamente si equivalgono, e quindi si elidono, permettendo di determinare la IOP dalla forza applicata.

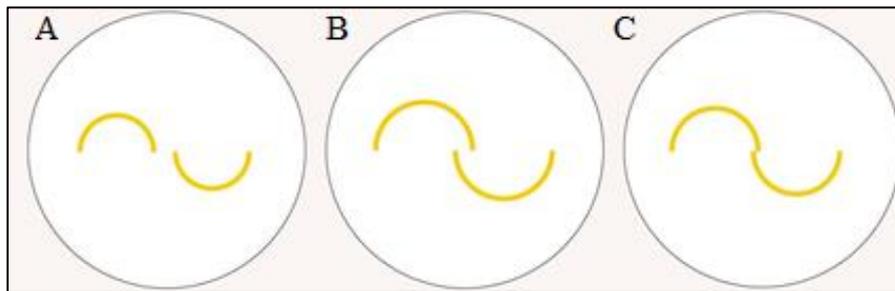
La misurazione della IOP con il metodo di Goldmann viene effettuata sul paziente in posizione seduta, con mento e fronte ben a contatto con i supporti di una lampada a fessura, sulla quale viene montato il tonometro (Fig. 4.6). Prima di procedere alla misura, la cornea è anestetizzata con un anestetico locale, e, a livello congiuntivale, viene applicata fluoresceina, un colorante che emette un'intensa fluorescenza di colore giallo-verde, quando eccitata da raggi nella gamma del blu. Un prisma conico, precedentemente disinfettato, è posizionato sulla testa del tonometro ed è portato a contatto con l'occhio, facendo avanzare la lampada a fessura. Illuminando la superficie appianata con un filtro blu, e utilizzando un ingrandimento 10x, è possibile osservare al microscopio due semicerchi verdi fluorescenti. La pressione esercitata sull'occhio viene regolata, ruotando una manopola, fino a che i bordi interni dei semicerchi di fluoresceina non si toccano, come mostrato in Figura 4.8(C). L'allineamento dei due archi indica che è stato raggiunto un appiattimento dell'area circolare della cornea con diametro di 3,06 mm e, a questo punto, è possibile ottenere il valore della pressione oculare, espressa in mmHg, moltiplicando il valore impostato sulla manopola per 10 [63].



**Figura 4.6:** Tonometro di Goldmann montato sulla lampada a fessura.



**Figura 4.7:** Manopola del tonometro ruotata per allineare i margini interni dei semicerchi.



**Figura 4.8:** Semicerchi visti attraverso il prisma di Goldmann.

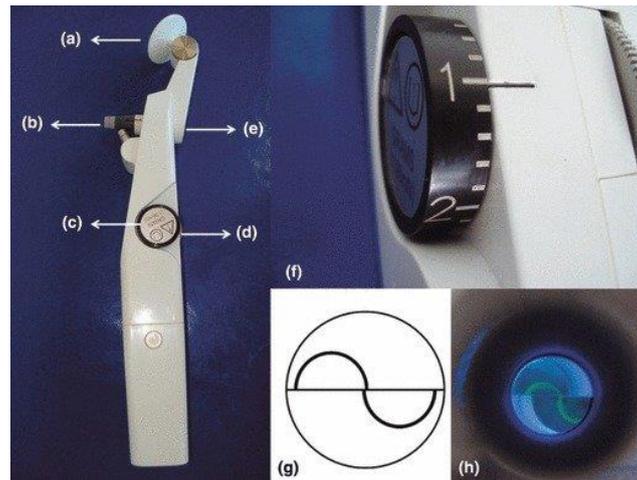
Il tonometro ad appianazione di Goldmann è, ad oggi, lo strumento più diffuso, utilizzato come riferimento per la valutazione di altri tonometri, nonostante presenti alcuni limiti.

Sebbene la tecnica fornisca una misura accurata, è basata sull'ipotesi di uno spessore corneale standard di 520  $\mu\text{m}$  [64]. Pertanto, in soggetti con uno spessore corneale maggiore, i valori misurati risultano superiori all'effettiva IOP; mentre, per cornee più sottili, valori inferiori alla reale IOP, costituiscono una sottostima di un potenziale glaucoma [65].

Inoltre, la possibilità di utilizzo solo in posizione seduta, il rischio di trasmettere, in caso di scarsa disinfezione, infezioni oculari, e una variabilità inter-osservatore di  $\pm 3$  mmHg [64], rappresentano ulteriori limitazioni.

## 4.2.2 Tonometro di Perkins

Il tonometro di Perkins (Fig. 4.9) sfrutta la tonometria ad appianazione di Goldmann con il vantaggio di essere portatile e di poter effettuare misure anche in posizione supina. Risulta, quindi, adatto ad essere utilizzato su pazienti allettati e in veterinaria, e per acquisire misure notturne, al fine di ottenere curve tonometriche sulle 24 ore.



**Figura 4.9:** Tonometro di Perkins.

(a) Appoggio per la fronte; (b) prisma di sdoppiamento; (c) scala; (d) manopola; (e) lente di visualizzazione; (f) dettaglio della scala (da 0 a 5); (g) disegno schematico della corretta formazione dei semicerchi fluorescenti; (h) immagine della formazione dei semicerchi visualizzati attraverso la lente, in uno studio in vivo su cani.

## 4.2.3 Pneumotonometro

Il pneumotonometro sfrutta la tonometria ad appianazione, utilizzando, però, un sensore pneumatico per la misura della IOP.

La punta della sonda, costituita da una membrana convessa fenestrata, con un diametro di 5 mm, è posta a contatto con la cornea anestetizzata. Il dispositivo emette un flusso d'aria, che attraversando la membrana, genera una pressione crescente fino ad appiattare la punta della sonda e la cornea. La pressione nella camera anteriore coincide con la pressione di spinta, che viene registrata da un sensore pneumatico. La membrana mantiene la deformazione per 5-10 secondi, fornendo, così, un monitoraggio in tempo reale nell'arco di questo breve periodo.

Il valore della IOP compare sul display del dispositivo, mentre la curva tonometrica viene tracciata su carta millimetrata per circa 5 o 10 s.

L'unità del pneumotonometro (Fig. 4.10) è portatile e non necessita di essere montata su una lampada a fessura. Rispetto alla GAT, la procedura di misurazione è più semplice, ma come gli altri tonometri ad appianazione, anche il pneumotonometro è suscettibile alle variazioni dello spessore corneale e richiede un'accurata disinfezione della punta della sonda, per evitare possibili infezioni [65].



*Figura 4.10: Pneumotonometro.*

#### 4.2.4 Tono-pen

Il tonometro *Tono-Pen*, introdotto negli anni '80, è un piccolo dispositivo portatile, facile da usare e alimentato da una batteria. La punta del tonometro (Fig. 4.11) è costituita da una superficie piana da cui sporge uno stantuffo molto piccolo, al quale è collegato un estensimetro che misura la forza necessaria per appiattire la cornea, poi convertita elettronicamente in mmHg.



*Figura 4.11: Tono-pen.*

Poiché il Tono- Pen si applica su un'area molto piccola della cornea, la misurazione della IOP può essere effettuata su qualsiasi zona corneale, risultando particolarmente utile in presenza di cicatrici o innesti corneali. Tuttavia, essendo progettato per stimare la IOP principalmente nella zona centrale della cornea, in caso di misurazione nella porzione periferica, caratterizzata da un maggiore spessore, si ottiene una sovrastima; lo stesso effetto si ha quando si applica una pressione eccessiva.

Le letture effettuate mediante Tono-Pen, all'interno dei normali intervalli di IOP, sono ben correlate con le misurazioni GAT, e la possibilità di applicare sulla punta delle coperture monouso, risparmia all'operatore l'operazione di disinfezione prima dell'uso e i rischi ad essa associati quando effettuata in maniera scorretta [65].

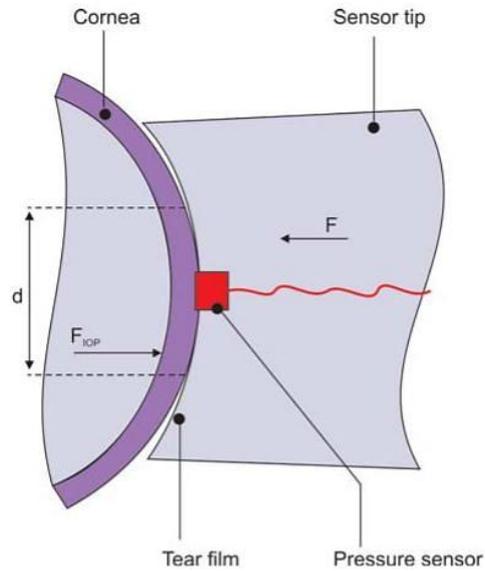
### 4.3 Tonometria dinamica a contorno di Pascal (DTC)

La necessità di ottenere una misura accurata della IOP, indipendentemente dalle proprietà corneali, ha condotto ad un approccio differente: la tonometria dinamica a contorno di Pascal (DTC), che sfrutta il principio della “corrispondenza del contorno”, anziché quello dell'aplanazione.

Il dispositivo, sviluppato nel 2002 dai medici Hartmut Kanngiesser e Yves Robert, presso lo *Swiss Federal Institute of Technology* e la *University Hospital of Zurich*, è costituito da una punta concava, anziché piana, che tiene conto dei fattori strutturali della cornea, ed elimina, così, i relativi errori nella misura della IOP. L'apice corneale, infatti, conservando la sua forma fisiologica, non è soggetto a sforzi di taglio o di flessione; pertanto, la pressione che agisce su entrambi i lati, interno ed esterno, essendo uguale, è direttamente misurabile attraverso un sensore piezoelettrico posizionato sulla superficie extraoculare (Fig. 4.12) [66].

Anche la DTC richiede l'utilizzo di un anestetico e il montaggio su una lampada a fessura (Fig. 4.13), come accade nella tecnica GAT; tuttavia, si differenzia vantaggiosamente da quest'ultima per una variabilità intra e inter-osservatore molto bassa e per la possibilità di poter essere applicata anche su pazienti sottoposti a

chirurgia refrattiva laser. La misura, infatti, non è influenzata dallo spessore corneale, ma la configurazione della punta, progettata per la forma di una cornea normale, produce una dipendenza dalla curvatura corneale [67].



*Figura 4.12: Principio della corrispondenza del contorno.*



*Figura 4.13: Tonometro dinamico a contorno di Pascal.*

#### 4.4 Tonometria senza contatto (NCT)

La tonometria senza contatto (NCT), nota anche come tonometria a soffio d'aria, funziona in modo simile alla tonometria ad appianazione, utilizzando aria compressa per appiattire l'apice corneale. Non richiede il contatto diretto con la

cornea, quindi non si effettua l'anestesia topica e alcuna procedura di disinfezione; perciò, risulta spesso utilizzata su bambini e pazienti non collaboranti. Per effettuare la misura, il dispositivo (Fig. 4.14) emette una colonna d'aria con intensità gradualmente crescente verso la cornea del soggetto, mentre sensori elettro-ottici altamente sensibili scansionano e rilevano il momento esatto dell'appiattimento corneale e interrompono l'impulso d'aria. Registrando il valore della forza al momento dell'appiattimento corneale è possibile calcolare la IOP in mmHg [65].



*Figura 4.14: Tonometro senza contatto (NTC).*

Anche la NTC, come la GAT, è influenzata da fattori biomeccanici corneali come la rigidità oculare e lo spessore corneale centrale, e, poiché la misura avviene rapidamente, risente anche delle variazioni che avvengono nel breve termine, come la respirazione, il battito cardiaco e il movimento palpebrale. È necessario, quindi, effettuare un minimo di tre misurazioni per ricavare una IOP media.

#### 4.4.1 Tonometria a soffio computerizzata: analizzatore di risposta oculare (ORA)

Nel 2005 è stata introdotta una promettente versione della NTC, l'*Analizzatore della Risposta Oculare* (ORA; Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, NY), un dispositivo in grado di acquisire, rispetto alla GAT, una misura della IOP meno sensibile allo spessore centrale corneale, offrendo, inoltre, una nuova metrica:

l'isteresi corneale, che rappresenta la viscoelasticità della cornea, nonché la sua capacità di assorbire e dissipare energia (Fig. 4.15).



**Figura 4.15:** Reichert Ocular Response Analyzer (ORA).

Per deformare la superficie della cornea, l'ORA utilizza un getto d'aria, applicato per un tempo sufficientemente breve, pari a circa 20 ms, al fine di garantire una misura insensibile alle variazioni a breve termine. L'impulso provoca dapprima un'appianazione e, successivamente, una concavità; quando la pressione dell'aria diminuisce, la cornea, ritorna nello stato appianato, per poi riacquistare la sua forma originale. Una luce nell'infrarosso viene riflessa sulla superficie corneale durante la perturbazione: quando la cornea è piatta, la luce è massimamente allineata con il rilevatore, generando un segnale di picco (Fig. 4.16(A)). Ciò consente al software ORA di rilevare le due appianazioni, in fase di deformazione e di rilassamento, e la pressione necessaria per ottenerle. La differenza tra la pressione di carico  $P_1$  e quella di scarico  $P_2$  rappresenta l'isteresi corneale (Fig. 4.16(B)) [68].

La IOP si calcola secondo l'Eq.4.2:

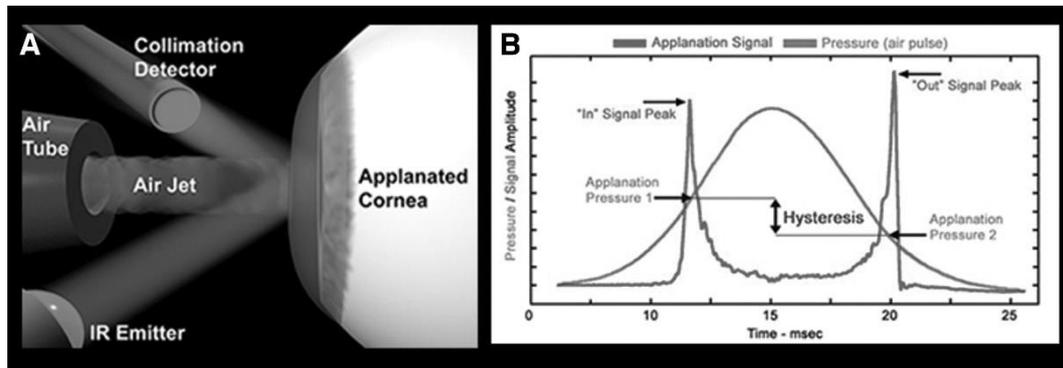
$$IOP = P_2 - kP_1 \quad (4.2)$$

dove  $k$  è una costante, che dallo studio condotto da Luce DA., risulta pari a 0,43 [69]. Inoltre, grazie alla rapida indentazione, è possibile misurare un altro parametro, detto *Corneal Resistance Factor* (CRF), che rappresenta la resistenza

meccanica della cornea, generata dalle forze elastiche e di taglio. Il valore di CRF si calcola sfruttando l'Eq.4.3:

$$CRF = K_1 \cdot (P_1 - 0,7P_2) + K_2 \quad (4.3)$$

con  $K_1$  e  $K_2$  costanti [70].



**Figura 4.16:** Il getto d'aria produce un'applanazione bidirezionale della cornea, rilevata da un sistema emettitore-ricevitore (A); la differenza tra  $P_1$  e  $P_2$  rappresenta l'isteresi corneale (B).

La macchina ORA rappresenta un potente strumento diagnostico, poiché grazie alla rapidità della procedura e al calcolo di un valore pressorio compensato senza l'influenza corneale, riduce la variabilità e, al tempo stesso, misura in maniera non invasiva le proprietà biomeccaniche corneali. Il monitoraggio in vivo è essenziale per valutare l'impatto dei trattamenti LASIK e PRK, e, nella diagnosi e terapia del cheratocono, una patologia oculare caratterizzata da un assottigliamento della cornea.

Osservando l'intensità dei due picchi e l'oscillazione della curva pressoria nel tempo si ottiene già una prima interpretazione dei risultati: un segnale molto oscillante e intenso è indice di una deformazione irregolare della cornea. Una valutazione accurata si ottiene con la versione 2.0 del software ORA, la quale permette di calcolare 37 parametri che descrivono la forma della curva di risposta, mentre il software 3.0 possiede anche un punteggio relativo al cheratocono [70].

## 5. Il controllo della IOP in telemedicina: una risorsa per il paziente e una riduzione di costo per la struttura sanitaria

Il significativo numero di malattie della vista costituisce un problema per la sanità mondiale. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stimato che vi sono oltre 161 milioni di persone con gravi problemi di vista e, di questi, 37 milioni sono ciechi bilateralmente e 124 milioni sono ipovedenti. Il glaucoma rappresenta la seconda causa di cecità nel mondo, mentre la degenerazione maculare legata all'età è la terza. La sfida dell'oftalmologia moderna è quindi quella di garantire un'adeguata prevenzione delle malattie che possono compromettere gravemente la vista. Generalmente, gli interventi di prevenzione si suddividono in:

- **prevenzione primaria**, che comprende tutte le azioni in grado di ostacolare l'insorgenza della malattia nella popolazione, combattendo le cause e i fattori predisponenti, adoperata attraverso progetti di educazione sanitaria, profilassi immunitaria, individuazione e correzione delle situazioni che predispongono alle malattie. In oftalmologia, si attuano controlli del visus nei bambini in età prescolare/scolare e la valutazione da parte del pediatra;
- **prevenzione secondaria**, che riguarda le misure utili a contenere l'aumento di casi di una malattia nella popolazione, limitandone la durata e la gravità. A tal fine, è necessaria una diagnosi precoce rivolta a soggetti ritenuti a rischio, mediante programmi di screening;
- **prevenzione terziaria**, applicata quando la patologia è già in atto, ha lo scopo di controllarne l'andamento, per evitare o limitare la comparsa di complicazioni. Gli strumenti utilizzati sono la terapia, il recupero e la riabilitazione.

La prevenzione primaria non è applicabile al glaucoma, poiché la malattia non è influenzata da fattori esterni modificabili, ma la prevenzione secondaria rappresenta l'arma vincente nel ridurre il numero dei casi di malattia. Può essere effettuata mediante programmi di screening intelligenti che prevedono la rilevazione della IOP nelle fasce di popolazione a rischio. Infatti, nonostante il glaucoma sia una

patologia multifattoriale, determinata da più fattori di rischio, la pressione intraoculare rappresenta il parametro più facilmente misurabile.

Nella diagnosi e nel management del glaucoma è importante valutare anche i cambiamenti morfologici della testa del nervo ottico e dello strato delle fibre nervose retiniche. A tal proposito, negli ultimi anni sono state sviluppati vari sistemi di imaging computerizzato, come l'*Heiderberg Retinal Tomograph* (HRT), il *GDx Nerve Fiber Analyzer* e la tomografia a coerenza ottica o *Optical Coherence Tomography* (OCT), in grado di fornire risultati oggettivi altamente riproducibili in accordo con le valutazioni cliniche. Tuttavia, l'affidabilità diagnostica non è ancora sufficientemente elevata e, se i risultati non sono correttamente interpretati, potrebbero anche fornire falsi positivi e falsi negativi, compromettendone l'utilità clinica. Inoltre, la qualità delle immagini può essere influenzata dall'opacità dei mezzi diottrici, dal movimento oculare, dal diametro della pupilla e dalla miopia. La diagnosi di glaucoma non può quindi essere basata esclusivamente sull'utilizzo di queste tecniche. Analogamente, la sola misura della IOP non è sufficiente per porre diagnosi o escludere la malattia, ma resta l'unico parametro realmente acquisibile in maniera semplice e veloce nei programmi di prevenzione di massa e nell'ambito terapeutico.

A tal proposito, misurare la pressione intraoculare tramite sistemi non a contatto portatili renderebbe più agevole soprattutto la prevenzione terziaria, sia dal punto di vista ospedaliero che dal punto di vista del paziente. I soggetti affetti da glaucoma vengono spesso sottoposti a curve tonometriche che prevedono la misurazione ripetuta della IOP più volte nell'arco di una giornata. Questo tipo di approccio aumenta il carico di lavoro degli oftalmologi, ma soprattutto costituisce una forma di disagio psicologico ed economico per il paziente, che deve recarsi più volte in ospedale assentandosi dal proprio impiego. Dimostrare l'esistenza di una correlazione tra la pressione oculare e la temperatura corneale porterebbe ad un progresso strumentale, costituito dallo sviluppo di un tonometro non a contatto basato sulla misura della temperatura tramite rilevazione della radiazione infrarossa. Offrire in dotazione al paziente un dispositivo portatile non invasivo permetterebbe l'acquisizione, dal proprio domicilio, di immagini termiche digitali convertite in valori pressori, inviati in modalità telematica al dossier sanitario

personale dell'utente con la possibilità di richiedere un teleconsulto e la telerefertazione. Senza compromettere le attività quotidiane dei pazienti, la IOP verrebbe monitorata da remoto, in modo che i medici possano osservare l'effetto di colliri o altri farmaci, e modificare il piano terapeutico per raggiungere una cura personalizzata in maniera più efficace e tempestiva. Il teleconsulto permetterebbe, così, di offrire assistenza anche a coloro che si trovano in situazioni geografiche particolari, e di diminuire i costi delle strutture sanitarie. Occorre, però, valutare gli aspetti normativi relativi all'applicazione delle tecnologie in telemedicina. Il teleconsulto pone, infatti, vari problemi di natura legale, come privacy e sicurezza dei dati clinici, validità legale del teleconsulto e problemi deontologici. Di seguito sono elencati i requisiti minimi che un progetto di telemedicina deve implementare per garantire il rispetto delle regole in tema di privacy e sicurezza dei dati.

- **Consenso** dell'interessato per il trattamento dei dati personali
- **Informativa**: il consenso deve essere preceduto da un'apposita informativa che descriva le finalità e le caratteristiche del trattamento, e informare sui diritti del paziente.
- **Governance del trattamento dei dati**: è necessario individuare i soggetti coinvolti nel trattamento dei dati, riconoscendo responsabilità e doveri collegati all'effettivo ruolo svolto (titolare del trattamento, responsabile, incaricato).
- **Misure di sicurezza**: il trattamento di dati sensibili deve essere accompagnato dall'implementazione di misure tecniche di sicurezza che assicurino la riservatezza dei dati, come sistemi di autenticazione e gestione delle credenziali di autenticazione, un sistema di autorizzazioni in base al ruolo dei soggetti coinvolti nell'erogazione della prestazione sanitaria, soluzioni volte alla protezione degli strumenti elettronici e dei dati da accessi non consentiti, trattamenti illeciti di dati, o malware e virus, ed infine, procedure per la custodia di copie di sicurezza al fine di garantire il ripristino dei dati [71].

A livello europeo, le tematiche della riservatezza dei dati personali e della privacy sono disciplinate dal Regolamento UE 2016/679, *General Data Protection Regulation* (GDPR).

## 6. Proprietà termofisiche dell'occhio e potenzialità per un tonometro non a contatto

Nonostante la tonometria offra svariati strumenti per la misurazione della IOP, l'eterogeneità della geometria corneale, l'anisotropia legata all'orientamento delle fibrille di collagene, e i problemi biomeccanici legati ad alcune malattie, come il cheratocono, o l'ectasia corneale post chirurgia refrattiva della cornea, rendono difficoltosa la costruzione di un modello che colleghi la morfologia del tessuto alle sue proprietà elastiche, al fine di applicare una adeguata correzione nella valutazione della IOP. Pertanto, la necessità di migliorare i risultati indirizza verso un nuovo approccio che analizzi le proprietà termofisiche della cornea e della camera anteriore oculare in relazione alla IOP.

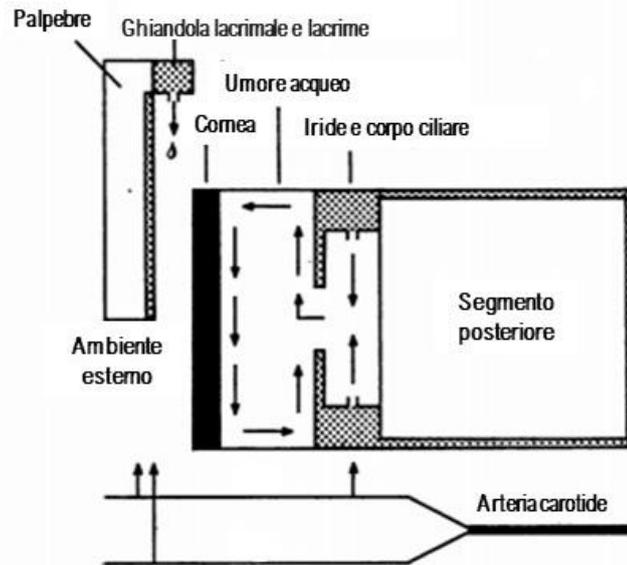
In generale, per un tessuto vivente esistono tre tipi di fonti termiche:

- il calore metabolico endogeno
- il calore metabolico esogeno convogliato attraverso il sistema vascolare
- il calore generato dall'ambiente interno, come un tessuto adiacente, o dall'ambiente esterno al corpo.

Per il corpo umano l'omeotermia è il risultato di molteplici meccanismi di scambio termico attraverso la pelle, ma la fonte principale di trasferimento è la circolazione sanguigna, responsabile del trasporto del 50-80% di calore. Nell'occhio invece, i vasi sanguigni sono presenti solo nella retina, coroide, iride e corpo ciliare, che costituiscono una piccola percentuale, pari al 5%, rispetto all'intero volume oculare. Pertanto, l'occhio rappresenta l'organo del corpo umano più vulnerabile ai cambiamenti termici [72].

La temperatura della cornea è regolata dalla somma di calore proveniente da diverse sorgenti, che possono essere positive, generando un aumento della temperatura, o negative, producendo un calo di temperatura. A causa della modesta attività metabolica e dell'assente vascolarizzazione, le principali fonti di calore a cui la cornea è sottoposta sono di tipo ambientale. Nello specifico, i fattori che influenzano la temperatura corneale, illustrati nella Figura 6.1, sono di seguito elencati.

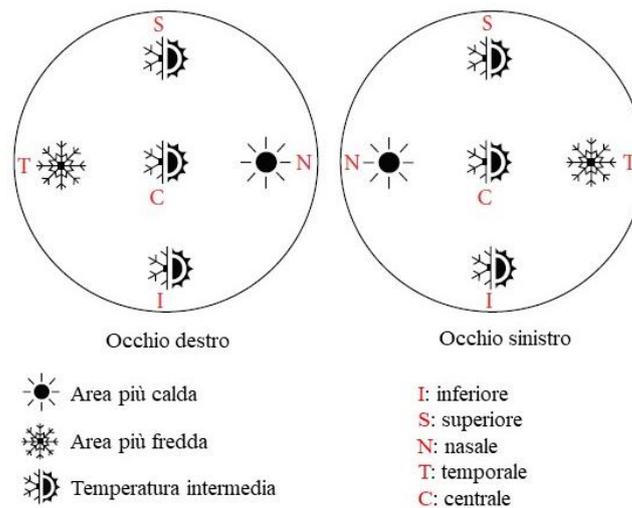
- L'*ambiente esterno*: una diminuzione della temperatura ambientale produce un calo lineare della temperatura corneale.
- Le *palpebre*: l'apertura delle palpebre favorisce l'interfacciamento con l'aria, e se la temperatura ambientale è inferiore a quella corneale, la perdita di calore avviene per convezione e irraggiamento; invece, con le palpebre chiuse, la cornea è a contatto con la congiuntiva palpebrale vascolare, e poiché il fornice congiuntivale si trova, solitamente, ad una temperatura maggiore rispetto a quella dell'ambiente, il calore passa dalla congiuntiva palpebrale alla cornea, per conduzione.
- Le *lacrime*: possiedono una temperatura approssimativamente pari a quella corporea e, una volta secrete dalle ghiandole lacrimali, vengono uniformemente distribuite sulla superficie della cornea attraverso la chiusura delle palpebre, costituendo così il film lacrimale e fornendo calore sia all'ambiente che alla cornea. Al contrario, l'evaporazione del film lacrimale produce un effetto di raffreddamento sulla cornea.
- L'*umore acqueo*: il riscaldamento della superficie endoteliale della cornea da parte dell'umore acqueo dipende dalla differenza di temperatura tra la cornea e il fluido intraoculare, che produce un flusso convettivo nella camera anteriore. Quando la cornea si è riscaldata la corrente di convezione cessa, interrompendo il trasferimento di calore. La fonte di calore positiva dell'acqueo è il tratto uveale anteriore, che comprende sia il calore endogeno prodotto dal metabolismo tissutale, che il calore metabolico esogeno trasmesso per convezione dal sistema vascolare. Pertanto, la temperatura del fluido all'interno della camera anteriore dipende dalla differenza tra la quantità di calore ceduta alla cornea e quella acquisita dalla fonte [73].



*Figura 6.1: Fonti di calore che determinano la temperatura della cornea. Riadattato da [74].*

Analizzati i fattori e le modalità di trasmissione del calore, che determinano la temperatura corneale, è utile considerare anche come si distribuisce sulla superficie corneale. Come mostrato nella Figura 6.2, la temperatura della cornea assume valori differenti a seconda della zona (inferiore, superiore, nasale, temporale e centrale), presentando, dunque, una distribuzione disomogenea. In entrambi gli occhi, la temperatura più bassa si osserva a livello temporale, mentre quella più alta nell'area nasale, con valori intermedi lungo l'asse longitudinale che attraversa la zona superiore, centrale e inferiore.

Nello studio condotto da Fabiani et al.[74] sono stati osservati valori medi della temperatura corneale pari a  $36,33 \pm 0,33$  °C, nell'occhio destro, e  $36,32 \pm 0,24$  °C, nell'occhio sinistro. Le misure sono state eseguite tra le 9:00 e le 11:00 del mattino, in posizione seduta, all'interno di una stanza con temperatura mantenuta a 25 °C, umidità del 42% ed illuminazione standard pari a 300 lux.



**Figura 6.2:** Distribuzione della temperatura della cornea.

La temperatura risulta coinvolta nella dinamica dell'umore acqueo e nel mantenimento della IOP e deve, quindi, essere introdotta come parametro utile al controllo della progressione del glaucoma ed altre patologie oculari. La secrezione di umore acqueo, infatti, aumenta con la temperatura, per il maggiore flusso sanguigno nel segmento anteriore dell'occhio, dovuto ai fenomeni di vasodilatazione e sovraregolazione dei processi metabolici nel corpo ciliare. Abbassando la temperatura si osserva, invece, l'effetto opposto, poiché il sistema simpatico viene stimolato provocando la vasocostrizione. Inoltre, ad alte temperature, la maggiore attività metabolica induce un aumento dello stress ossidativo e dei processi infiammatori, influenzando negativamente il deflusso di umore acqueo attraverso il TM, che aumenta la sua cellularità in risposta alle alte temperature, e viceversa alle basse temperature [74].

La variazione dei flussi di massa all'interno della camera anteriore provoca un'alterazione della IOP e, di conseguenza, delle proprietà elastiche della cornea. È stato dimostrato [75], infatti, che esiste una relazione tra la temperatura della cornea e il suo comportamento elastico e che vi è una relazione tra la IOP e lo spessore della cornea, che può essere valutata misurando la temperatura oculare anteriore.

Considerato l'occhio come un sistema aperto, si applica il primo principio della termodinamica (Eq.6.1):

$$\dot{Q} - \dot{W} = \frac{d}{dt} \left[ U + p_0 V + \int_V \rho (e_k + e_p) dV \right]_{CV} + \dot{m}_{out} (h + e_k + e_p)_{out} + \quad (6.1)$$

$$- \dot{m}_{in} (h + e_k + e_p)_{in}$$

dove  $\dot{Q}$  è la potenza termica scambiata tra la cornea e l'ambiente esterno,  $\dot{W}$  la potenza meccanica svolta dal tessuto,  $U$  è l'energia interna,  $p_0$  la pressione ambientale esterna,  $V$  il volume della camera anteriore,  $\rho$  è la densità dell'umore acqueo,  $\dot{m}$  la portata massica ed  $e$  rappresenta l'energia specifica, dove l'indice  $k$  sta per cinetica e  $p$  per potenziale, mentre  $h$  è l'entalpia specifica dell'umore acqueo. Il pedice  $in$  indica il contributo energetico entrante,  $out$  quello uscente, e  $CV$  sta per volume di controllo. L'energia cinetica e l'energia potenziale possono essere considerate nulle, e osservando il comportamento dell'occhio all'interno di una finestra temporale è possibile integrare nel tempo, ottenendo l'equazione che descrive il trasferimento di energia termica (Eq.6.2):

$$Q - W = (m_{out} - m_{in})c_v T_w + p_0 \Delta V + m_{out} c_p T_w - m_{in} c_p T_{in} \quad (6.2)$$

dove  $c_v$  e  $c_p$  sono rispettivamente i calori specifici a volume e pressione costante dell'umore acqueo,  $T_w$  la temperatura all'interno della camera anteriore,  $T_{in} = 37^\circ C$  è la temperatura del fluido in ingresso,  $m$  rappresenta la massa,  $T_0$  è la temperatura ambientale esterna, considerata tra  $-30^\circ C$  e  $40^\circ C$ , mentre  $\Delta V$  indica la variazione di volume dovuta al fluido intraoculare all'interno della camera anteriore. Poiché la camera anteriore scambia calore con l'ambiente attraverso la superficie corneale, si ha:

$$Q = -m_w c_v (T_w - T_0) \quad (6.3)$$

Sostituendo l'Eq.6.3 nell'Eq.6.2 si ottiene:

$$-W = (m_{out} - m_{in})c_v T_w + p_0 \Delta V + m_{out} c_p T_w - m_{in} c_p T_{in} + \quad (6.4)$$

$$+ m_w c_v (T_w - T_0)$$

Inoltre, poiché il lavoro svolto sulla superficie esterna della camera anteriore risulta:

$$W = -V \Delta IOP \quad (6.5)$$

la temperatura della camera anteriore è quindi descritta dall'Eq.6.6:

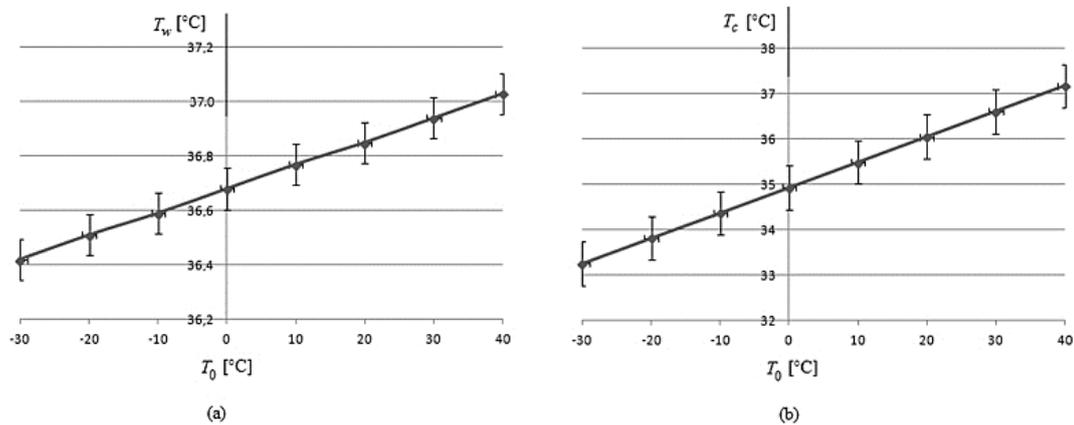
$$T_w = \frac{V}{c_w(2m_{out} - m_{in} + m_w)} \Delta IOP - \frac{IOP}{c_w(2m_{out} - m_{in} + m_w)} \Delta V + \frac{m_{in}T_{in} + m_w T_0}{2m_{out} - m_{in} + m_w} \quad (6.6)$$

dove  $c_w = c_p = c_v$  è il calore specifico dell'umore acqueo. In un occhio sano  $m_{out} \approx m_{in}$  e  $p_0 \approx IOP$ .

Poiché i meccanismi di trasferimento del calore sono, principalmente, la conduzione attraverso la cornea e la convezione con l'aria ambientale sulla superficie esterna della cornea, il valore della temperatura della cornea  $T_c$  può essere ottenuto come segue:

$$T_c = T_w - \frac{T_w - T_0}{\frac{s}{\lambda} + \frac{1}{\alpha}} \cdot \frac{s}{\lambda} \quad (6.7)$$

dove  $s$  rappresenta lo spessore medio della cornea pari a 0,5 mm,  $\lambda$  è la conduttività della cornea ( $0,6 \frac{W}{mK}$ ) ed  $\alpha$  è il coefficiente di scambio termico convettivo ( $50 \frac{W}{m^2K}$ ). Utilizzando le Equazioni 6.6 e 6.7 è possibile graficare l'andamento della temperatura all'interno della camera anteriore e quello della cornea rispetto alle variazioni della temperatura ambientale (Fig. 6.3).



**Figura 6.3:** Temperatura della camera anteriore  $T_w$  (a) e della cornea  $T_c$  (b) rispetto alla temperatura ambientale  $T_0$ . Fonte [75].

Il lavoro svolto sul sistema può essere riscritto utilizzando l'equazione estesa di Bernoulli (Eq.6.8):

$$W = \int p dV - p_0 \Delta V - W_\lambda - \Delta E_k - \Delta E_p \quad (6.8)$$

dove  $W_\lambda$  è il lavoro perso per irreversibilità,  $E_k$  è l'energia cinetica ed  $E_p$  è l'energia potenziale elastica della cornea. Sostituendo l'Eq.6.8 nell'Eq.6.4 e considerando che l'energia cinetica e il lavoro perso per irreversibilità siano nulli si ricava la variazione di energia potenziale elastica (Eq.6.9):

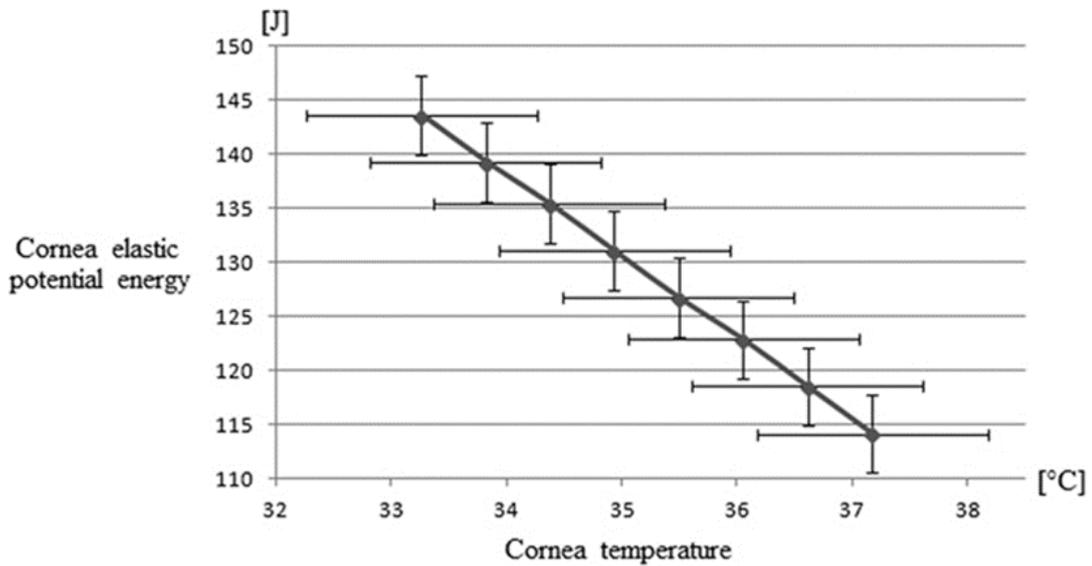
$$\Delta E_p = (m_{out} - m_{in})c_w T_w + m_{out}c_w T_w - m_{in}c_w T_{in} + m_w c_w (T_w - T_0) \quad (6.9)$$

Infine, sostituendo l'Eq.6.6 nell'Eq.6.9 si ottiene l'Eq.6.10:

$$\Delta E_p = Y \cdot s = (2m_{out} - m_{in})c_w \left( \frac{\Delta(V \cdot IOP)}{c_w(2m_{out} - m_{in} + m_w)} + \frac{m_{in}T_{in} + m_w T_0}{2m_{out} - m_{in} + m_w} \right) - m_{in}c_w T_{in} + m_w c_w \left[ \left( \frac{\Delta(V \cdot IOP)}{c_w(2m_{out} - m_{in} + m_w)} + \frac{m_{in}T_{in} + m_w T_0}{2m_{out} - m_{in} + m_w} \right) - T_0 \right] \quad (6.10)$$

dove  $Y$  è il modulo di Young, ed  $s$ , lo spessore della cornea.

Nella Figura 6.4 si osserva come l'energia potenziale elastica della cornea diminuisce al crescere della temperatura corneale  $T_c$  che, come si è visto, risulta dipendente dalla temperatura ambientale  $T_0$  e dalla temperatura all'interno della camera anteriore  $T_w$ .



**Figura 6.4:** Energia potenziale elastica della cornea in funzione della temperatura corneale. Fonte [75].

Il modello termofisico introdotto da Lucia U. et al. [75] dimostra che gli scambi di energia connessi agli scambi di massa sono responsabili delle variazioni delle proprietà elastiche della cornea e, quindi, della IOP; infatti, variazioni dello spessore corneale producono una variazione della IOP e/o della temperatura all'interno della camera anteriore.

## 7. Misure termiche dell'occhio e relazione con la pressione intraoculare

I risultati relativi al modello termofisico concordano con i dati di misure termografiche presenti in letteratura, confermando la dipendenza lineare della  $T_c$  dalla temperatura ambientale [73,74,76,77]. Tuttavia, l'esistenza di una correlazione tra la  $T_c$  e la IOP non è stata confermata, poiché, ad oggi, sono stati condotti pochi studi sull'argomento [74,78].

Al fine di analizzare tale relazione dal punto di vista sperimentale sono state effettuate misure termografiche e tonometriche presso lo studio oculistico Vercesi di Tortona.

### 7.1 Razionale e scopo della sperimentazione

La termografia a infrarossi (IR) è una tecnica diagnostica applicata in medicina nell'ambito della chirurgia cardiaca, dermatologia, oncologia e oftalmologia, basata sull'acquisizione non invasiva di immagini real-time relative alla distribuzione della temperatura superficiale dei tessuti corporei. A partire dagli anni '70 i sistemi di imaging termici sono stati adoperati nel campo oftalmico, al fine di individuare anomalie nella distribuzione di temperatura oculare e stabilire dei criteri diagnostici. Tuttavia, la bassa risoluzione che caratterizzava la termografia a quel tempo non permetteva di distinguere chiaramente l'occhio sui termogrammi. I progressi tecnologici degli ultimi anni hanno reso i sistemi termografici più accessibili, facili da utilizzare e in grado di fornire una rapida e accurata valutazione della temperatura superficiale. La non invasività del metodo ha, dunque, incoraggiato molti ricercatori ad utilizzare la termografia IR per l'analisi della fisiologia oculare, in sostituzione ad altre tecniche di imaging, e nello studio di patologie oculari. Esistono, infatti, numerosi studi [79-85] che evidenziano come la temperatura superficiale dell'occhio risulti alterata in seguito a stati patologici e trattamenti chirurgici oculari, ma non esiste ancora una relazione che colleghi in maniera diretta la temperatura corneale con la pressione intraoculare. Lo scopo di questa sperimentazione è, pertanto, quello di utilizzare la termografia IR e la

tonometria, al fine di ricavare una relazione analitica e dimostrare che con una misura termica è possibile misurare la pressione intraoculare.

## 7.2 Metodi e strumentazione

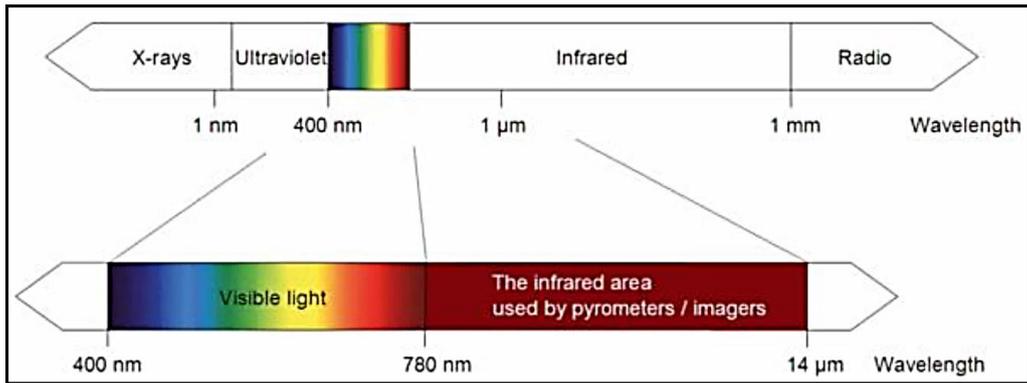
Le misure termiche e tonometriche sono state effettuate tramite una termocamera Optris PI 450i, e due tonometri, Haag-Sreit AT900 e Canon TX10. Il primo sfrutta la tonometria ad appianazione di Goldmann (GAT), mentre il secondo la tonometria senza contatto (NCT), delle quali si è ampiamente discusso nel capitolo 4. La termocamera, invece, permette di acquisire immagini della distribuzione di temperatura dell'oggetto in esame, assegnando un colore a ciascun livello di energia ad infrarossi rilevato; il risultato è un'immagine in scala di grigio o a colori (RGB), chiamata termogramma.

Di seguito sono analizzati i principi fisici alla base della termografia ad infrarossi e le caratteristiche degli strumenti utilizzati, allo scopo di comprendere il funzionamento della termocamera e valutare i risultati ottenuti tenendo in considerazione la bontà e le limitazioni dei metodi impiegati.

### 7.2.1 Termografia ad infrarossi

Nel 1800, Sir Frederick William Herschel scoprì l'esistenza della luce infrarossa facendo passare la luce solare attraverso un prisma di vetro, in modo da creare uno spettro. Mediante termometri con bulbi anneriti, Herschel misurò la quantità di calore in ogni colore, notando che la temperatura aumentava dal blu al rosso e che, collocando un termometro appena oltre la parte rossa dello spettro, in una regione dove non c'era luce visibile, la temperatura risultava ancora più alta. Si rese conto così, che ci doveva essere una luce non visibile al di là del rosso: l'infrarosso.

Per la misura della radiazione termica, la termografia IR sfrutta una lunghezza d'onda dell'infrarosso compresa tra 1 e 20  $\mu\text{m}$ , come mostrato in Figura 7.1.

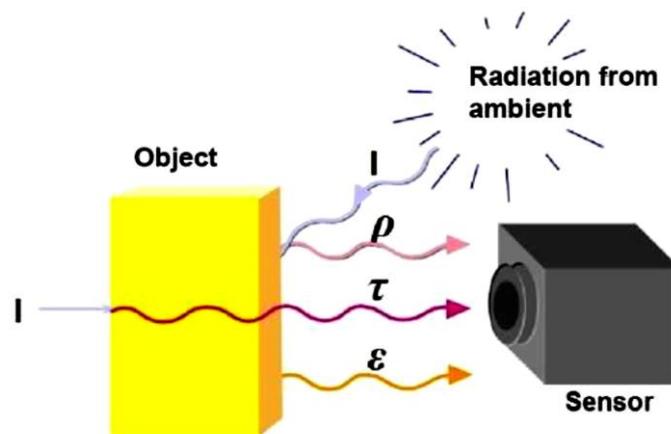


**Figura 7.1:** Spettro elettromagnetico e area utilizzata per la misurazione della temperatura.

L'intensità della radiazione infrarossa emessa da ciascun corpo dipende dalla temperatura e dalle caratteristiche del corpo emittente. L'emissività  $\varepsilon$  è una costante di ciascun materiale, utilizzata per descrivere la capacità del corpo di emettere energia infrarossa e può variare tra 0 e 1. L'emissione di radiazione termica comporta una perdita di energia da parte del corpo, compensata dal trasferimento di calore da parte dell'ambiente o dalla radiazione termica emessa da altri corpi. Come mostrato in Figura 7.2 l'energia incidente sulla superficie del corpo risulta pari alla somma dell'energia riflessa, emessa e trasmessa dall'oggetto in esame. Dall'Eq.7.1 deriva, dunque, l'Eq.7.2, secondo la quale la somma dei coefficienti di riflessione ( $\rho$ ), emissività ( $\varepsilon$ ) e trasmissione ( $\tau$ ) è pari a 1.

$$E_{inc} = E_{rifl} + E_{em} + E_{trasm} \quad (7.1)$$

$$1 = \rho + \varepsilon + \tau \quad (7.2)$$



**Figura 7.2:** Composizione della radiazione IR.

Un corpo nero è la sorgente di radiazione ideale con un'emissività pari a 1, al contrario di uno specchio che possiede un'emissività pari a 0,1. Infatti, si definisce corpo nero un corpo ideale che assorbe tutta la radiazione incidente su di esso, indipendentemente dai valori di frequenza da essa posseduti. Poiché nessuna componente frequenziale è riflessa o trasmessa, il corpo nero è in grado di emettere energia ad una qualsiasi lunghezza d'onda, in quanto in grado di assorbirla; esso presenta, quindi, la massima assorbività ed il massimo potere emissivo. Quando un corpo nero è in equilibrio alla temperatura  $T$  in un ambiente, assorbe ed emette uno specifico spettro continuo di lunghezze d'onda e intensità.

Il profilo spettrale di emissione di un corpo nero dipende soltanto dalla temperatura all'equilibrio in quell'ambiente; pertanto, la sua temperatura sarà direttamente correlata alle lunghezze d'onda della luce che emette. La radianza spettrale o potere emissivo monocromatico del corpo nero ad una data temperatura  $T$  e lunghezza d'onda  $\lambda$ , nell'unità di tempo e per unità di angolo solido è espressa dalla **legge di Planck** (Eq.7.3):

$$I(\lambda, T) = \frac{2\pi hc^2}{\lambda^5} \frac{1}{e^{\frac{hc}{\lambda kT}} - 1} [Wcm^{-2}\mu m^{-1}] \quad (7.3)$$

dove  $k$  è la costante di Boltzmann ( $1,381 \times 10^{-23} \frac{J}{K}$ ),  $h$  la costante di Planck ( $6,626 \times 10^{-34} Js$ ),  $c$  la velocità della luce ( $2,998 \cdot 10^8 \frac{m}{s}$ ) e  $T$  la temperatura assoluta. La Figura 7.3 mostra la variazione della radianza spettrale del corpo nero in funzione della temperatura.

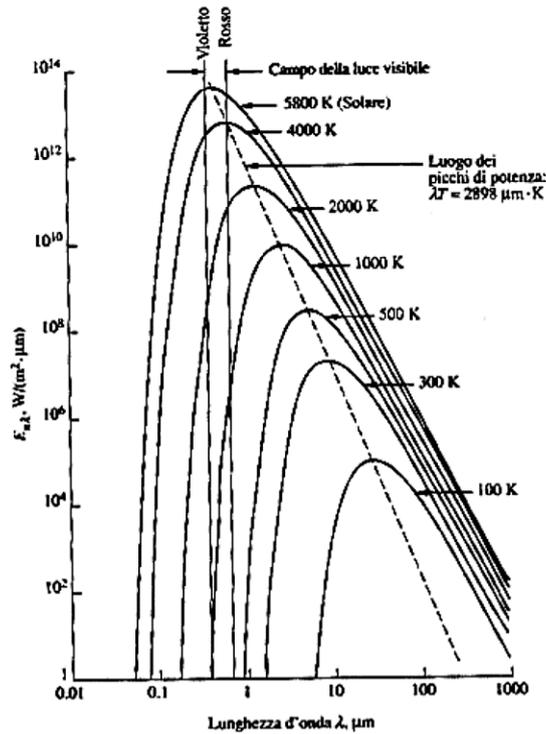


Figura 7.3: Radianza spettrale del corpo nero.

Derivando l'Eq.7.3 si ottiene la lunghezza d'onda  $\lambda_{max}$  a cui si ha il massimo di emissione, nota come *legge dello spostamento di Wien* (Eq.7.4):

$$\lambda_{max}(T) = \frac{2897,8}{T} [\mu m \cdot K] \quad (7.4)$$

La potenza totale emessa da un corpo nero alla temperatura assoluta T per unità di superficie emittente in un'unità di tempo, o emittanza, è data dalla *legge di Stefan-Boltzmann* (Eq.7.5), che si ottiene integrando sull'intero spettro il potere emissivo monocromatico:

$$E_n(T) = \sigma T^4 \left[ \frac{W}{m^2} \right] \quad (7.5)$$

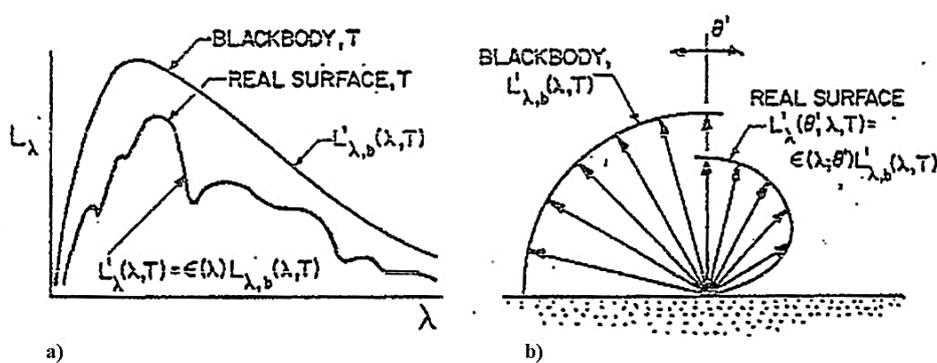
Una superficie reale, a differenza del corpo nero, non è né perfettamente assorbente né perfettamente emittente, e le sue caratteristiche radianti possono essere espresse utilizzando come riferimento il corpo nero. L'emissività di una superficie reale è, quindi, pari al rapporto tra il potere emissivo della superficie e quello di un corpo nero alla stessa temperatura (Eq.7.6).

$$\varepsilon = \frac{E(T)}{E_n(T)} = \frac{E(T)}{\sigma T^4} \quad (7.6)$$

Dall'Eq.7.6 si ricava, dunque, il potere emissivo di una superficie reale (Eq.7.7), inferiore rispetto alla quantità di radiazione emessa dal corpo nero (Fig.7.4 (a)):

$$E(T) = \varepsilon \sigma T^4 \left[ \frac{W}{m^2} \right] \quad (7.7)$$

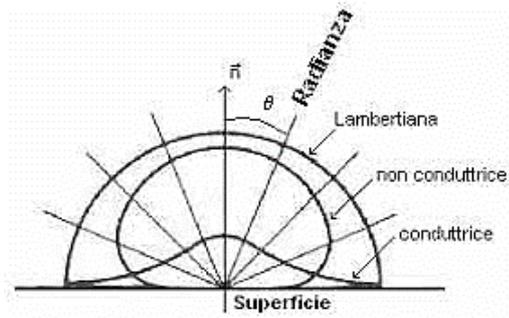
Mentre un corpo nero emette in maniera isotropa nello spazio, un corpo reale presenta un profilo di emissione non uniforme (Fig.7.4 (b)), che dipende dal materiale e dalla superficie.



**Figura 7.4:** Confronto tra l'emissione di un corpo nero e quella di una superficie reale: distribuzione spettrale (a) e distribuzione direzionale (b).

In particolare, si distinguono tre principali categorie di superfici (Fig.7.5):

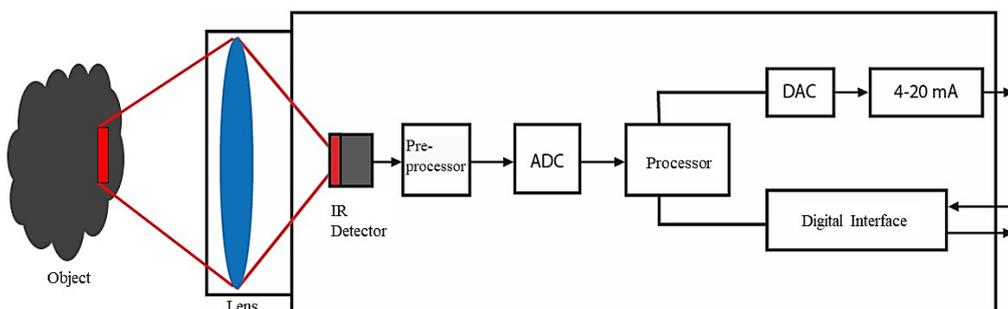
- *Superfici Lambertiane:* seguono la *legge del coseno di Lambert*, secondo cui la radianza emessa è costante al variare dell'angolo  $\theta$  (radiazione diffusa o isotropa), e l'intensità della radiazione emessa, misurata in una certa direzione, varia linearmente con il coseno dell'angolo compreso tra la direzione considerata e la normale alla superficie;
- *Superfici elettricamente conduttrici:* la radianza è più bassa in direzione normale alla superficie e cresce progressivamente all'aumentare di  $\theta$ ;
- *Superfici elettricamente non conduttrici:* la radianza è massima in direzione normale alla superficie e decresce all'aumentare di  $\theta$ .



**Figura 7.5:** Profilo di emissione di tre differenti tipologie di superfici.

La legge di Planck, la legge dello spostamento di Wien, la legge di Stefan-Boltzmann e il concetto di emissività rappresentano i principi fisici alla base del funzionamento della termografia a infrarossi. Il sistema di misura IR si compone, invece, dei seguenti elementi (Fig. 7.6):

- *Lente:* riceve la radiazione infrarossa emessa dalla superficie dell'oggetto di misura, direzionandola verso il detector;
- *Filtro spettrale:* seleziona l'intervallo di lunghezze d'onda che è rilevante per la misurazione della temperatura;
- *Detector:* converte la radiazione IR in un segnale elettrico;
- *Elettronica:* il segnale elettrico, proporzionale alla radiazione incidente, viene amplificato e processato. La linearizzazione produce un segnale d'uscita lineare di corrente di 0/4-20 mA o un segnale di tensione di 0-10 V, che viene visualizzato direttamente sul display come valore di temperatura. Inoltre, con l'ausilio di sensori di temperatura interni, la temperatura del dispositivo di misurazione viene rilevata e utilizzata per la compensazione degli influssi ambientali.



**Figura 7.6:** Schema a blocchi di un sistema di termografia IR.

Infatti, la radiazione che la termocamera riceve non proviene solo dall'oggetto d'interesse, ma anche da oggetti circostanti e dall'atmosfera (Fig.7.7). La radiazione emessa dal target viene in parte assorbita dall'atmosfera, risultando pertanto funzione della trasmittanza dell'atmosfera  $\tau_{atm}$ , come espresso nell'Eq.7.8:

$$E_{obj} = \varepsilon_{obj} \cdot \tau_{atm} \cdot \sigma \cdot (T_{obj})^4 \quad (7.8)$$

Anche la radiazione emessa dagli oggetti circostanti viene riflessa dall'oggetto target e rilevata dalla termocamera, secondo l'Eq.7.9:

$$E_{refl} = (1 - \varepsilon_{obj}) \cdot \tau_{atm} \cdot \sigma \cdot (T_{refl})^4 \quad (7.9)$$

Infine, l'Eq.7.10 esprime la radiazione IR emessa dall'atmosfera:

$$E_{atm} = (1 - \tau_{atm}) \cdot \sigma \cdot (T_{atm})^4 \quad (7.10)$$

Pertanto, l'energia totale misurata risulta (Eq.7.11):

$$E_{tot} = \varepsilon_{obj} \cdot \tau_{atm} \cdot \sigma \cdot (T_{obj})^4 + (1 - \varepsilon_{obj}) \cdot \tau_{atm} \cdot \sigma \cdot (T_{refl})^4 + (1 - \tau_{atm}) \cdot \sigma \cdot (T_{atm})^4 \quad (7.11)$$

Dall'Eq.7.11 si ricava l'Eq.7.12, che indica la temperatura dell'oggetto target:

$$T_{obj} = \sqrt[4]{\frac{E_{tot} - (1 - \varepsilon_{obj}) \cdot \tau_{atm} \cdot \sigma \cdot (T_{refl})^4 - (1 - \tau_{atm}) \cdot \sigma \cdot (T_{atm})^4}{\varepsilon_{obj} \cdot \tau_{atm} \cdot \sigma}} \quad (7.12)$$

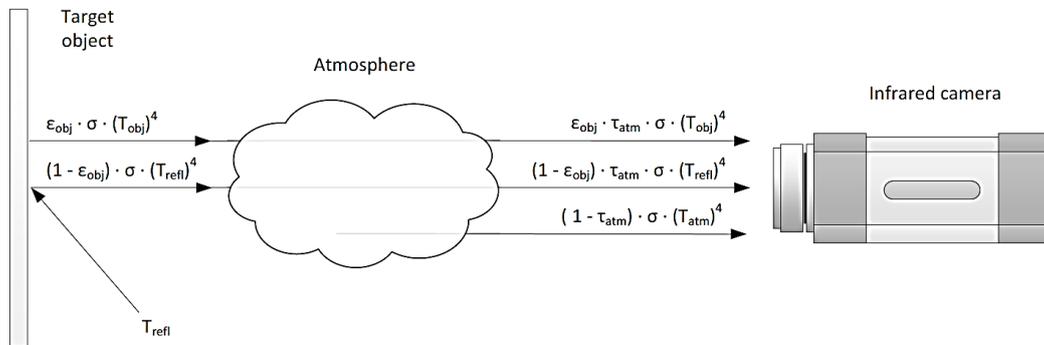
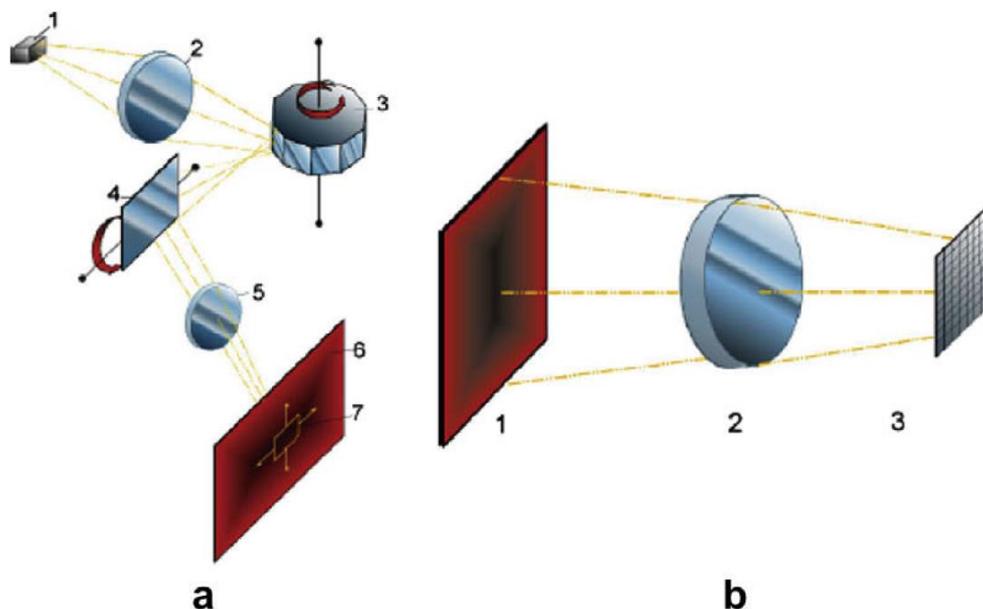


Figura 7.7: Energia totale ricevuta dalla termocamera. Fonte [86].

La trasmittanza dell'atmosfera è generalmente stimata utilizzando la distanza dell'oggetto dalla termocamera e l'umidità relativa ma, generalmente, questo valore è molto vicino a 1. La temperatura dell'atmosfera è misurata da sensori interni, ma essendo l'emittanza dell'atmosfera molto vicina a 0, questo parametro ha scarsa influenza sulla misura della temperatura. Al contrario, l'emissività dell'oggetto e la temperatura riflessa hanno un'influenza maggiore [86].

Per approfondire, invece, i sistemi di rilevazione IR occorre precisare che esistono due principali tipologie: *scanner* (array di scansione) e *focal plane array (FPA)*, quest'ultimo superiore all'altro in termini prestazionali. Lo scanner costruisce un'immagine 2D scansionando l'oggetto target mediante un detector costituito da un singolo elemento, due lenti e due specchi di deflessione orizzontale e verticale, come illustrato in Figura 7.7(a). Il FPA, invece, permette di ottenere direttamente un'immagine del campo visivo (*Field of View, FOV*) attraverso una lente e un detector costituito da più elementi (Fig. 3(b)).



**Figura 7.8:** Scanning array (a): rivelatore (1); lente (2); specchio di deflessione orizzontale (3); specchio di deflessione verticale (4); lente (5); oggetto (6); punto di misurazione (7). Focal plane array (b): oggetto con punti di misurazione (1); lente (2); rivelatori (3). Fonte [87].

I rivelatori IR sono costituiti da un array di elementi sensibili all'infrarosso di due tipi: *termici* e *fotonici*. I *rivelatori termici*, come il bolometro, rivelatori piroelettrici, termopile e celle di Golay rilevano il calore generato dalla radiazione

IR incidente sfruttando fenomeni che dipendono dalla temperatura e non dalla lunghezza d'onda, con tempi di risposta lenti [87].

- Il **bolometro** ha come elemento sensibile un resistore, il cui valore cambia quando viene assorbita la radiazione termica. La variazione della resistenza provoca una variazione di tensione sulla resistenza del bolometro. Per ottenere un'elevata sensibilità, è necessario utilizzare un materiale con un alto coefficiente di temperatura della resistenza. Nei bolometri che funzionano a temperatura ambiente vengono utilizzati sia il coefficiente di temperatura della resistenza dei metalli (bolometri a film nero e a film sottile) sia quello dei semiconduttori (bolometri a termistori).
- I **rilevatori piroelettrici** si basano sull'effetto piroelettrico. L'elemento rivelatore sensibile è costituito da un materiale piroelettrico con due elettrodi fissati mediante deposizione per evaporazione, che formano, così, un condensatore. La variazione di temperatura nell'elemento rivelatore, creata dall'assorbimento della radiazione infrarossa, provoca una variazione della carica superficiale. Il condensatore, alimentato a tensione costante, costituisce quindi una sorgente di corrente proporzionale alla variazione di temperatura del materiale.
- Le **termopile**, invece, si basano sull'effetto termoelettrico, secondo il quale quando si riscalda la giunzione di due metalli diversi, si produce una tensione elettrica proporzionale alla temperatura.
- Le **celle di Golay** sono dispositivi cilindrici contenenti gas xeno in cui un'estremità è realizzata con una sottile membrana, mentre l'altra è annerita in modo da favorire l'assorbimento di radiazione. L'energia assorbita riscalda il gas, che si dilata flettendo la membrana alla quale è collegato uno specchio, dalla cui deflessione si risale alla temperatura. In alcuni casi, infatti, la parete esterna della membrana è metallizzata, formando l'armatura mobile di un condensatore. Pertanto, attraverso una misura di capacità si determina la flessione della membrana che dipende dall'energia assorbita dal gas, e quindi si può risalire alla potenza della radiazione incidente.

I **rivelatori fotonici**, come il fotorivelatore IR a pozzo quantistico (QWIP) e il rivelatore mercurio-cadmio-tellururo, sfruttano l'effetto fotoelettrico; pertanto,

sono lunghezza d'onda dipendenti, possono rilevare la temperatura superficiale di un oggetto misurando l'energia della radiazione incidente in un intervallo specifico, e a differenza dei rivelatori termici, offrono tempi di risposta più rapidi. La maggior parte dei rivelatori fotonici funziona a temperatura criogenica, altrimenti il segnale rilevato sarebbe sommerso da rumore termico [87].

Inoltre, i detector FPA possono essere di tipo non raffreddato o raffreddati per evaporazione da elio liquido, azoto liquido, raffreddatori termoelettrici o sfruttando il ciclo Stirling. Il rivelatore più comunemente utilizzato nelle termocamere IR è il Focal Plane Array (FPA) basato su bolometri a film sottile. Il sensore ha in genere una dimensione da 20.000 a 1 milione di pixel, e ogni pixel è un microbolometro da  $17 \times 17 \mu\text{m}^2$  a  $35 \times 35 \mu\text{m}^2$ . Oggigiorno, le dimensioni tipiche dei rivelatori sono  $160 \times 120$ ,  $320 \times 240$  e  $640 \times 480$  pixel.

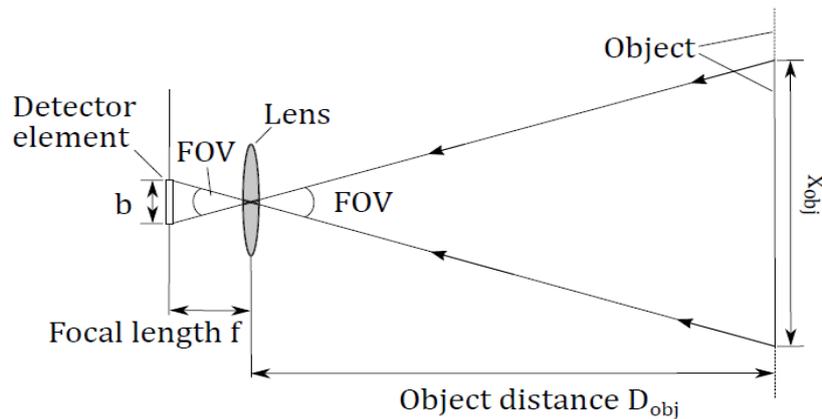
La dimensione del campo di misurazione, invece, è determinata dal campo visivo o **Field Of View (FOV)**, che indica l'angolo visivo di una lente (Fig.7.9). Data la dimensione del rivelatore  $b$  e la lunghezza focale  $f$ , il **FOV** può essere calcolato mediante l'Eq.7.13:

$$FOV = 2 \arctan\left(\frac{b}{2f}\right) \quad (7.13)$$

o secondo l'Eq.7.14:

$$FOV = 2 \arctan\left(\frac{x_{obj}}{2D_{obj}}\right) \quad (7.14)$$

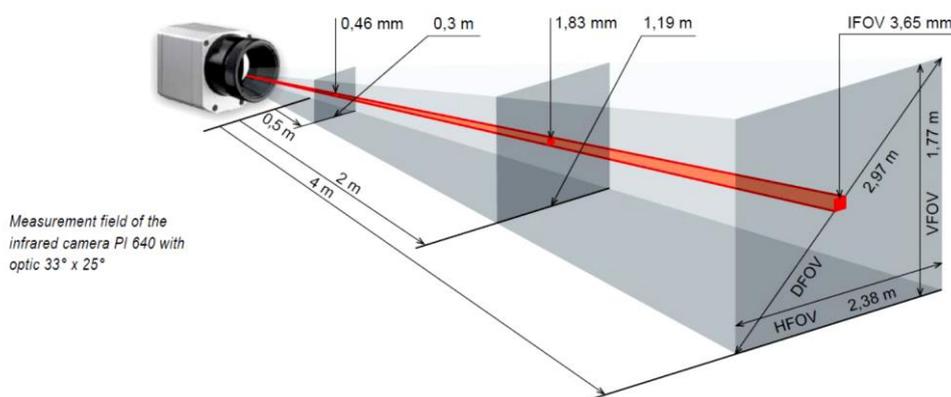
dove  $x_{obj}$  rappresenta la lunghezza dell'oggetto osservato e  $D_{obj}$  la distanza dallo stesso.



**Figura 7.9:** Angolo visivo di una lente (*Field of View, FOV*).

Nello specifico, come si osserva dalla Fig. 7.10, si distinguono il:

- **Campo visivo orizzontale (HFOV):** descrive le dimensioni orizzontali del campo di misurazione ed è calcolato in base alla dimensione orizzontale del sensore, alla distanza dall'oggetto da misurare e all'angolo visivo orizzontale dell'obiettivo;
- **Campo visivo verticale (VFOV):** descrive le dimensioni verticali del campo di misurazione ed è calcolato conoscendo l'angolo visivo verticale e la dimensione verticale del sensore.
- **Campo visivo diagonale (DFOV):** indica le dimensioni diagonali del campo di misura e può essere calcolato noti HFOV e VFOV.



**Figura 7.10:** Campo di misura di una termocamera Optris PI 640 con obiettivo 33° x 25°.

Noto il campo visivo (*FOV*) e il numero di pixel del sensore (*#pixel*), si definisce un altro parametro della termocamera, il campo visivo istantaneo o risoluzione

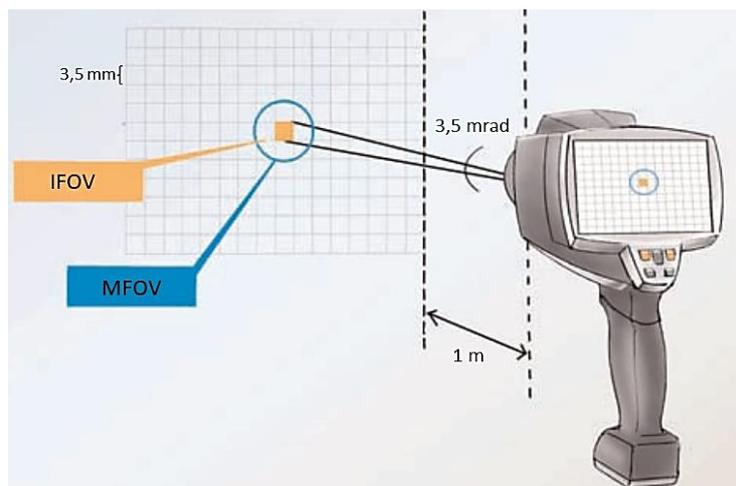
spaziale, **IFOV** (*Instantaneous Field of View*), che determina l'oggetto più piccolo che lo strumento è in grado di vedere ad una data distanza, espresso in mrad (Eq.7.15) o in mm (Eq.7.16).

$$IFOV_{(mrad)} = \frac{FOV}{\#pixel} \frac{3,14}{180} 1000 \quad (7.15)$$

$$IFOV_{(mm)} = \frac{IFOV_{(mrad)}}{1000} D_{obj} \quad (7.16)$$

Il risultato indica, dunque, la dimensione dello spot che la termocamera è in grado di misurare alla distanza  $D_{obj}$ , anche detto "rapporto spot/distanza" ( $IFOV_{(mm)}; D_{obj}$ ). Tuttavia, a causa del fenomeno della dispersione ottica, la radiazione proveniente da un'area molto piccola non fornisce al singolo elemento del sensore un'energia sufficiente a garantire un valore corretto di temperatura. Pertanto, occorre distinguere il più piccolo oggetto identificabile, *IFOV*, dal più piccolo oggetto misurabile, **Measurement Field of View (MFOV)**. Nella situazione ideale l'oggetto d'interesse proiettato dovrebbe coprire almeno un pixel, ma per ottenere letture accurate è consigliabile coprire un'area da 2 a 3 volte più grande del più piccolo oggetto identificabile (Fig.7.11). Solitamente, il campo visivo di misurazione risulta (Eq.7.17):

$$MFOV = 3 \cdot IFOV \quad (7.17)$$



**Figura 7.11:** Campo visivo di misurazione di 3x3 pixel (*Measurement Field of View, MFOV*).

## 7.2.2 Caratteristiche della termocamera Optris PI 450i

Nella sperimentazione si è utilizzata una termocamera Optris PI 450i (Fig.7.12), in grado di rilevare anche piccole differenze di temperatura nel range compreso tra -20°C e 900°C, e fornire immagini termografiche real-time ad alta velocità. Lo strumento possiede un sensore FPA non raffreddato costituito da 382 x 288 pixel/microbolometri e un filtro spettrale che seleziona l'intervallo di lunghezze d'onda del lontano infrarosso tra 8 e 14  $\mu\text{m}$ . La radiazione IR produce una diminuzione della resistenza elettrica di ogni cella bolometrica, proporzionalmente alla radiazione ricevuta, e la lettura del cambio della resistenza avviene 80 volte al secondo, permettendo di creare immagini radiometriche a 80 Hz. In alternativa è possibile impostare un frame rate di 27 Hz. Per le telecamere IR Optris, a seconda dell'obiettivo, l'angolo visivo va da 4° (teleobiettivo) a 90° (obiettivo grandangolare). In questo caso, la termocamera disponeva di una lente standard O29, con lunghezza focale pari a 13 mm e un *FOV* di 29° x 22° (*HFOV* x *VFOV*) corrispondente ad un *IFOV* di 1,3 mrad. Con un NETD (*Noise Equivalent Temperature Difference*) di 40 mK, la termocamera IR PI 450i trova applicazione nel controllo qualità dei prodotti e nella prevenzione medica. Il NETD è un indicatore della sensibilità del sensore: differenze di temperatura inferiori al NETD non vengono percepite, poiché inferiori al rumore di fondo. Inoltre, offre un'accuratezza di misura della temperatura di  $\pm 2$  °C o  $\pm 2\%$ . Tramite il software PIX Connect o l'App IRMobile l'utente può effettuare un'analisi dettagliata dell'immagine visualizzata sul display, e impostare i parametri radiometrici a seconda dell'oggetto da misurare.



**Figura 7.12:** Termocamera Optris PI 450i

Di seguito sono riportati dati generali (Tab.7.1) e riepilogate le specifiche di misura (Tab.7.2) della termocamera utilizzata.

<b><i>DATI GENERALI</i></b>	
<b><i>TEMPERATURA AMBIENTE</i></b>	0 - 70 °C
<b><i>UMIDITÀ RELATIVA</i></b>	10 – 95%
<b><i>MATERIALE INVOLUCRO</i></b>	Alluminio
<b><i>DIMENSIONI</i></b>	46 x 56 x 68 - 77 mm (in base alla lente e posizione di messa a fuoco)
<b><i>PESO</i></b>	237-251 g (in base alla lente)

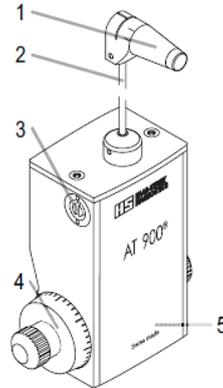
*Tabella 7.1: Dati generali della termocamera Optris PI 450i.*

<b><i>SPECIFICHE DI MISURA</i></b>	
<b><i>RANGE DI TEMPERATURA</i></b>	Da -20 a 900 °C
<b><i>RANGE SPETTRALE</i></b>	8 – 14 μm
<b><i>SENSORE</i></b>	UFPA, 382x288 pixel 80 Hz (switchabile a 27 Hz)
<b><i>LENTI (FOV)</i></b>	29° x 22° (F-number = 0,9)
<b><i>ACCURATEZZA</i></b>	±2 °C o ±2%
<b><i>COEFFICIENTE DI TEMPERATURA</i></b>	± 0,05 %/K
<b><i>SENSIBILITÀ TERMICA (NETD)</i></b>	40 mK
<b><i>EMISSIVITÀ</i></b>	0,1 – 1,1
<b><i>SOFTWARE/APP</i></b>	PIX Connect/IRmobile

*Tabella 7.2: Specifiche di misura della termocamera Optris PI 450i.*

### 7.2.3 Caratteristiche del tonometro Goldman AT 900

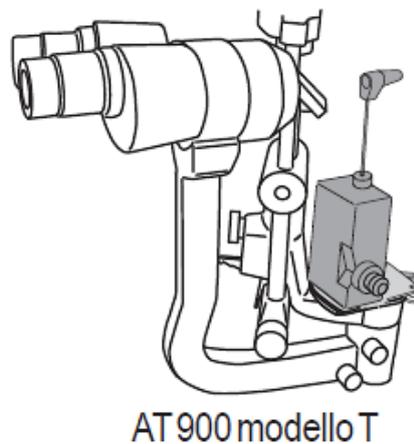
Il tonometro Goldman manuale utilizzato è un AT 900 modello T di Haag-Streit (Fig. 7.13).



**Figura 7.13:** Tonometro Goldman AT 900.

*Prisma di misurazione (1); Braccio della sonda (2); Punto di inserimento del peso di controllo (3); Manopola con tamburo di misurazione (4); Targhetta (5).*

Come mostrato in Figura 7.14 l'apparecchio viene inserito, con il perno della propria base, in uno dei fori presenti sulla piastra di guida sopra l'asse della lampada a fessura e, per l'osservazione attraverso l'oculare destro o sinistro, può assumere due posizioni sulla piastra. Il braccio della sonda sporge dal basso con il prisma di misurazione posizionato all'interno del percorso ottico del microscopio e dell'illuminazione.

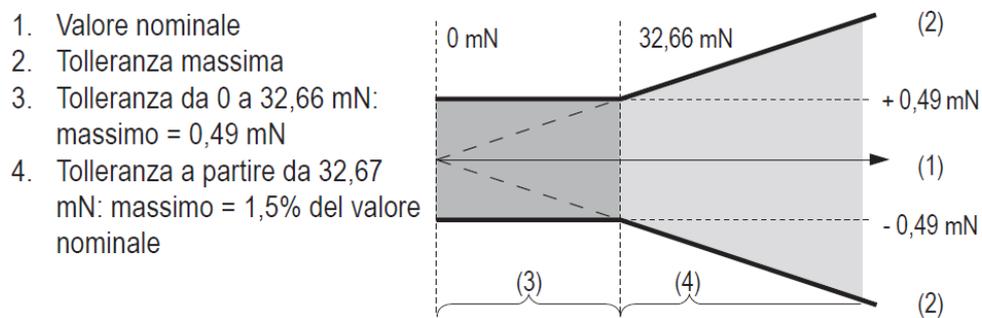


**Figura 7.14:** Tonometro ad applanazione di Goldman AT 900 modello T.

Di seguito sono riportati i dati tecnici del tonometro ad appianazione (Tabella 7.3 e Figura 7.15).

<b>DATI TECNICI</b>	
<b>GENERAZIONE DELLA FORZA DI MISURAZIONE</b>	Tramite il peso della leva
<b>MONTAGGIO</b>	Applicabile sulla piastra di guida su perni di rotazione per il braccio del microscopio e dell'illuminazione
<b>CAMPO DI MISURAZIONE</b>	0 — 80 mmHg
<b>TOLLERANZA DI MISURAZIONE</b>	Vedi Figura 7.15
<b>REVERSIBILITÀ</b>	$\leq 0,49$ mN
<b>PESO NETTO</b>	0,49 kg (senza accessori)

*Tabella 7.3: Dati tecnici tonometro ad appianazione di Goldmann AT900 modello T.*

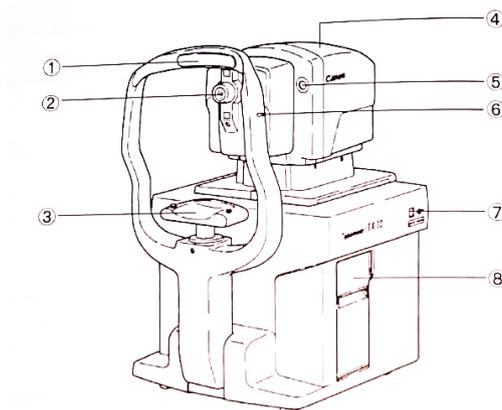


*Figura 7.15: Tolleranza di misurazione del tonometro AT900.*

I valori misurati risultano attendibili per una cornea di spessore compreso tra 530 e 560 micrometri, pertanto, un diverso spessore comporta variazioni della IOP misurata.

## 7.2.4 Caratteristiche del tonometro a soffio Canon TX-10

Il tonometro a soffio Canon TX-10 (Fig. 7.16) dispone di un sistema di allineamento completamente automatico, ma se preferibile, è possibile selezionare la modalità manuale. Il range di misura va da 0 a 60 mmHg, permettendo di eseguire un massimo di 10 misure per occhio. La distanza tra il soggetto e l'ugello, che fornisce il soffio d'aria, è approssimativamente di 11 mm.



**Figura 7.16:** Tonometro a soffio Canon TX-10.

*Appoggio per la fronte (1); ugello (2); appoggio per il mento (3); unità di misura mobile (4); target esterno da fissare durante la misura (5); regolatore di altezza (6); interruttore di sicurezza per bloccare l'unità di misura (7); stampante (8).*

Di seguito sono riportate le specifiche generali e di misura dello strumento (Tabella 7.4).

<b>SPECIFICHE</b>	
<b>CAMPO DI MISURA</b>	0 – 60 mmHg
<b>DISTANZA DI MISURA</b>	Circa 11 mm
<b>METODO DI MISURA</b>	Automatico o manuale
<b>RANGE DI OSSERVAZIONE</b>	15 (W) mm x 9 (L) mm
<b>MEMORIA</b>	Massimo 10 misure per occhio
<b>PESO</b>	Unità principale: 16 kg Unità mobile: 1,5 kg

**Tabella 7.4:** Specifiche generali e di misura del tonometro a soffio Canon TX-10.

I tonometri NTC disponibili sul mercato non offrono prestazioni simili tra loro, poiché in alcuni modelli si riscontrano ampi scostamenti rispetto alla tonometria di Goldmann, con scarsa sensibilità soprattutto alle alte pressioni. Al contrario, i tonometri *Xpert*, *Pulsair*, *AT550*, *ORA* e *Canon TX-10* risultano in accordo con il Gold Standard; infatti, dallo studio condotto da García-Resúa C. et al. [88], si osserva come il tonometro Canon TX-10 offra un'accuratezza simile al tonometro di Goldmann AT 900. Attraverso il metodo di Bland-Altman, che prevede la rappresentazione su un diagramma cartesiano della relazione tra i valori delle differenze di due misurazioni della stessa natura (asse delle ordinate) e la loro media (asse delle ascisse), è possibile valutare il grado di accordo dei due strumenti di misura. Assieme al grafico a dispersione risultante, si riportano anche la linea relativa al bias, calcolato come media delle differenze delle due misurazioni, e le linee corrispondenti ai limiti di concordanza del bias, o *Limits of agreement* (LoA;  $\text{bias} \pm 1,96 \times \text{deviazione standard delle differenze}$ ). I risultati indicano che:

- la pressione intraoculare misurata con il tonometro TX-10 è mediamente più bassa di 0,34 mmHg rispetto a quella misurata con il Gold Standard;
- la precisione, data dalla deviazione standard delle differenze fra le coppie di valori misurati con i due dispositivi, risulta essere pari a 2,25 mmHg;
- i limiti di concordanza vanno da -4,75 mmHg a 4,07 mmHg.

Poiché la variazione della media delle differenze entro l'intervallo di concordanza non è clinicamente importante, i due metodi possono essere considerati intercambiabili. Nello specifico, l'84% delle differenze ricade all'interno del limite clinicamente accettabile, assunto pari a  $\pm 3$  mmHg [88].

### 7.3 Partecipanti e procedure della sperimentazione

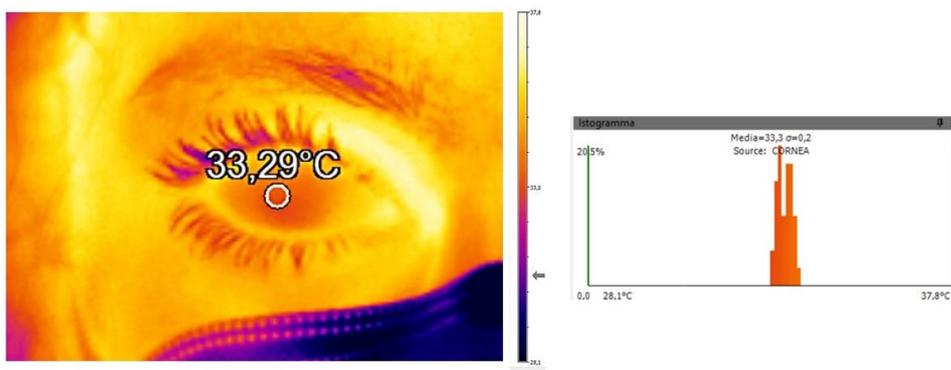
Il campione reclutato per il presente studio è formato da un totale di 9 soggetti, 2 uomini e 7 donne, di età compresa tra 25 e 82 anni, dei quali:

- 6 sani
- 2 con pseudofachia

- 1 con distacco posteriore di vitreo nell'occhio sinistro

La termocamera, dotata di un treppiedi, è stata posizionata su una superficie piana frontalmente al soggetto, seduto ad una distanza di 35 cm. Poiché non è stata utilizzata alcuna finestra protettiva per la lente, solitamente richiesta per misure in celle chiuse di reazione, forni e camere sottovuoto, il valore di trasmissività che tiene conto della perdita di radiazione in tali casi, è stato settato a 1. Il valore di emissività, invece, è stato impostato a 0,98 in base a precedenti studi sulla temperatura della cornea [73,89,90].

Le misure termografiche sono state effettuate in una stanza in cui la temperatura, misurata dal sensore interno della termocamera, si è mantenuta tra 18 e 24 °C. Ogni occhio è stato valutato separatamente, chiedendo al soggetto di non muoversi e tenere gli occhi ben aperti, evitando di sbattere le palpebre per 8 secondi. L'informazione termica è stata ricavata selezionando un'area di misura circolare, fissa per tutti i partecipanti e posizionata manualmente nel centro della cornea. All'interno dell'area selezionata si è scelto di visualizzare il valore medio di temperatura e il relativo istogramma. Per osservare differenze di colore nette ed evidenti, e concentrarsi sulla temperatura dell'oggetto di interesse, è stata utilizzata la "tavolozza del ferro" limitando la scala a valori compresi tra 28,1 e 37,8 °C. Un esempio di termogramma e istogramma dell'area di misura è mostrato nella Figura 7.17.



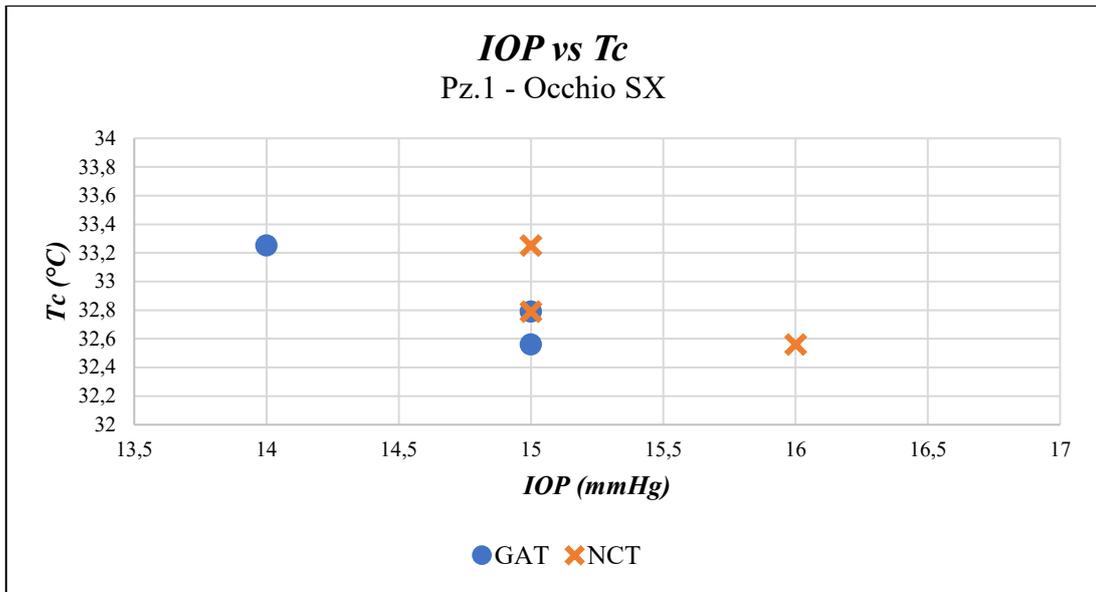
**Figura 7.17:** Esempio termogramma e relativo istogramma ottenuto tramite la termocamera Optris PI450i e il software PIX Connect.

Ogni paziente è stato sottoposto, presso lo studio oculistico Vercesi di Tortona, ad una curva tonometrica costituita da 3 misurazioni, effettuate ad una distanza

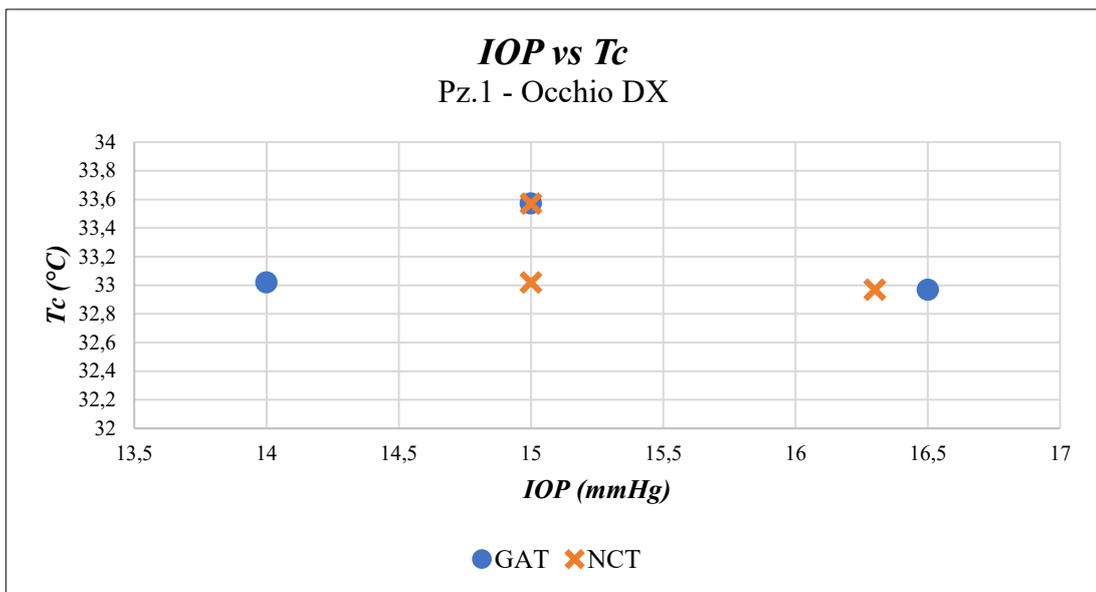
temporale di almeno 30 minuti. I valori di temperatura sono stati rilevati prima di ogni misura tonometrica, affinché i movimenti dell'umore acqueo dovuti all'appianazione, o le gocce di anestetico e di fluoresceina utilizzate, non incidessero sulla misura della temperatura. Inoltre, a causa della bassa sensibilità del tonometro Goldmann, l'esperimento è stato effettuato anche con il tonometro a soffio, meno soggetto agli errori legati all'operatore e in grado di fornire valori pressori decimali più accurati. Infine, per definire l'affidabilità della misurazione della pressione oculare tenendo conto dell'errore legato allo spessore corneale è stato eseguito anche un esame pachimetrico.

## 7.4 Risultati

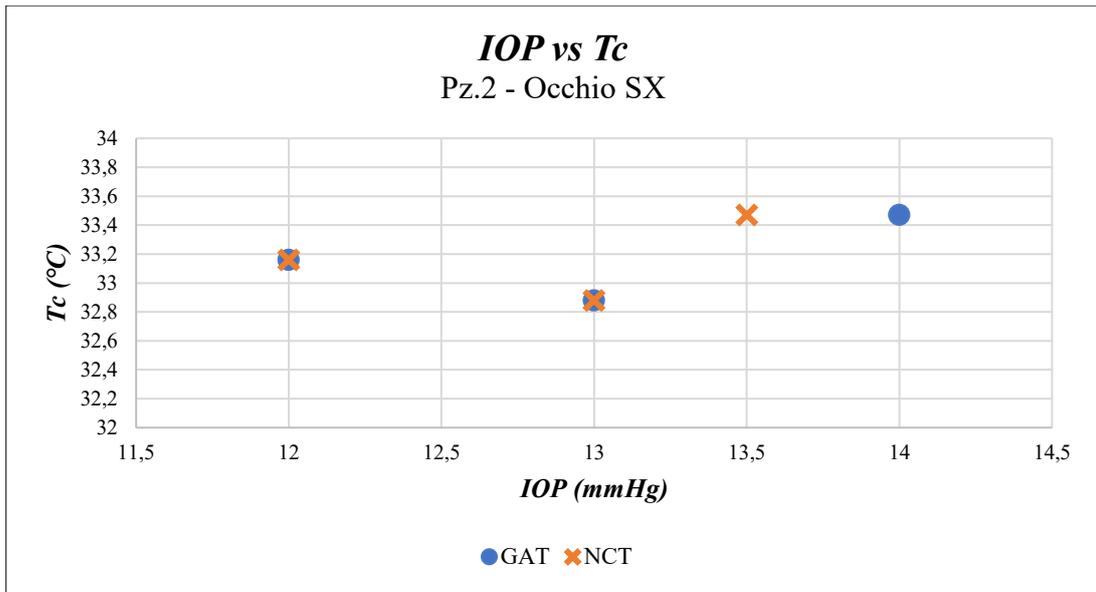
I soggetti analizzati presentano spessore corneale, destro e sinistro, rispettivamente pari a  $542,50 \pm 17,42$  e  $538,25 \pm 19,31$   $\mu\text{m}$  e, solo i pazienti 3 e 4 non rientrano entro il range indicato nel manuale del tonometro di Goldmann AT900 in grado di garantire misure affidabili. Nelle figure 7.18–7.35 sono riportati i grafici relativi ai risultati ottenuti dalle misurazioni con il tonometro di Goldmann (GAT) e con il tonometro non a contatto (NTC), associati ai valori di temperatura corneale ( $T_c$ ). La pressione intraoculare ottenuta con il metodo ad appianazione presenta un valore medio pari a  $13,21 \pm 1,84$  mmHg a sinistra, e  $13,06 \pm 2,30$  mmHg a destra; con il tonometro TX-10 sono stati ottenuti valori medi di *IOP* pari a  $13,10 \pm 1,73$  mmHg e  $12,81 \pm 2,27$  mmHg, rispettivamente per l'occhio sinistro e destro. La temperatura della cornea sinistra assume, invece, un valor medio pari a  $32,99 \pm 0,64$  °C, mentre quella destra risulta  $33,11 \pm 0,60$  °C. In genere, per una persona sana la temperatura corneale assume un valore compreso tra 32 e 35 °C; pertanto, i risultati concordano con quanto ci si aspettava.



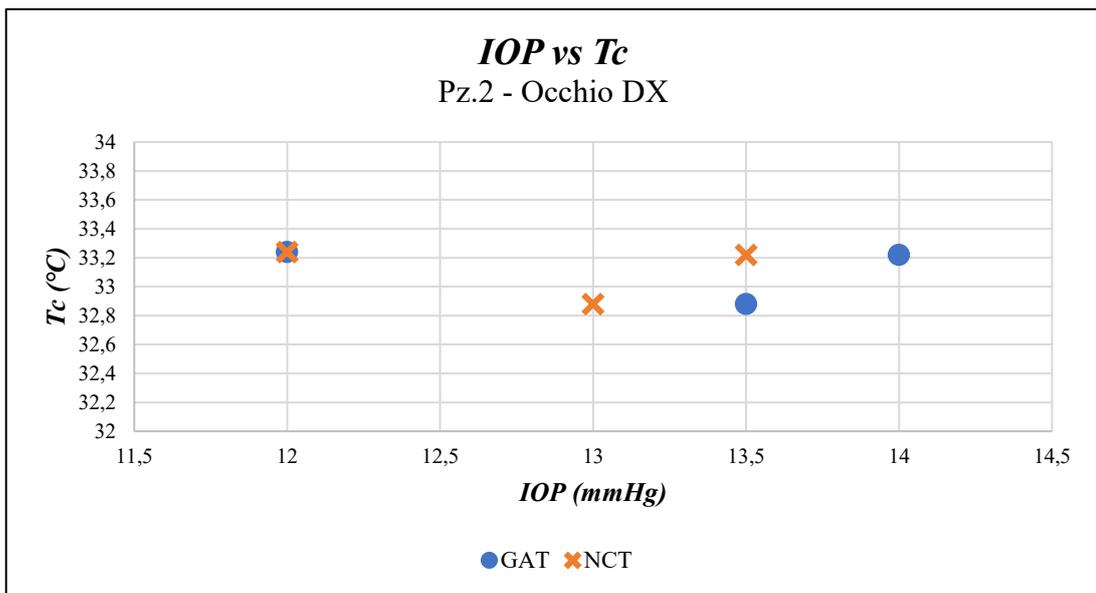
*Figura 7.18: Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale T<sub>c</sub> (°C) valutata sull'occhio sinistro di un paziente sano di 45 anni.*



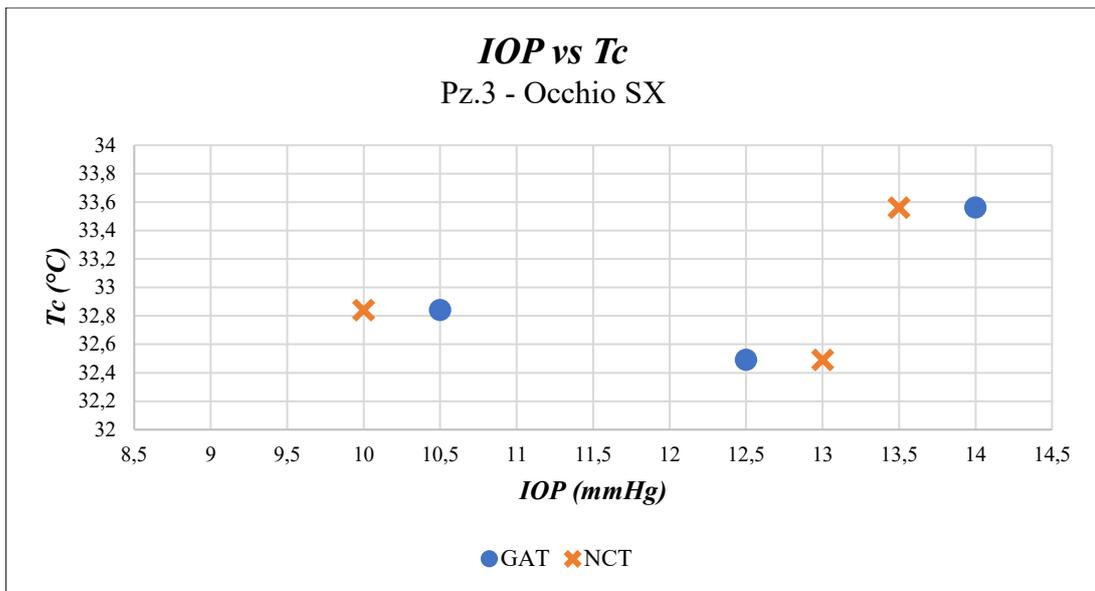
*Figura 7.19: Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale T<sub>c</sub> (°C) valutata sull'occhio destro di un paziente sano di 45 anni.*



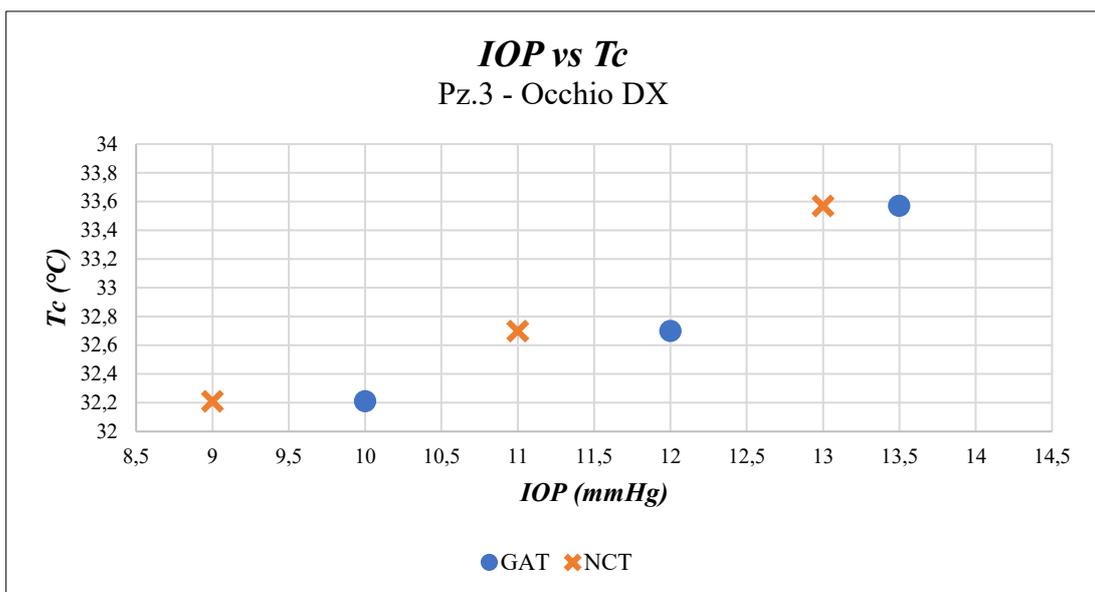
*Figura 7.20: Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale T<sub>c</sub> (°C) valutata sull'occhio sinistro di un paziente di 63 anni con distacco posteriore del vitreo.*



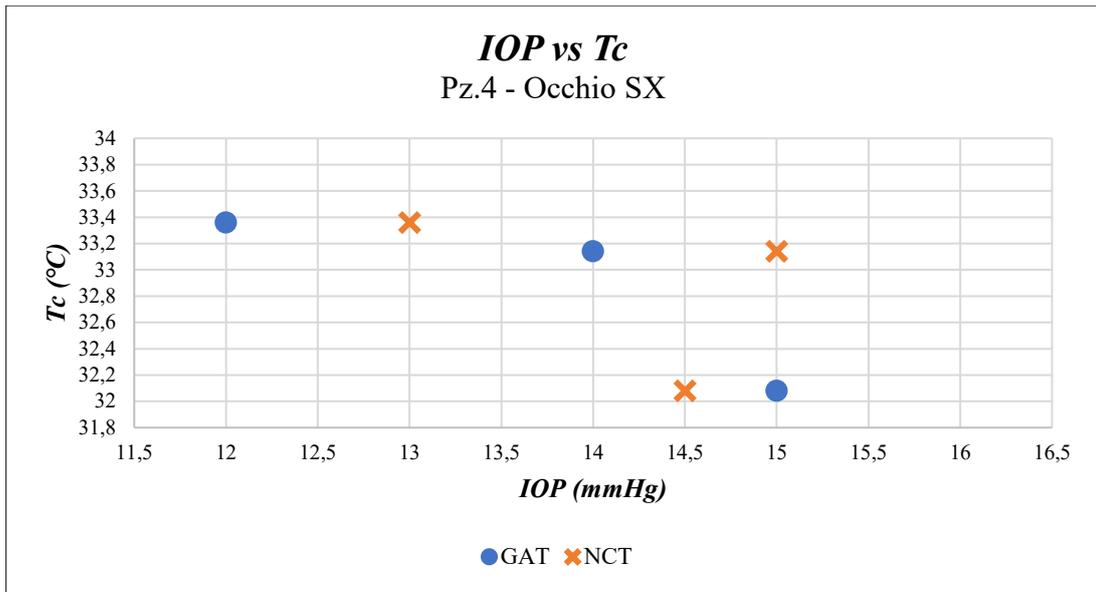
*Figura 7.21: Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale T<sub>c</sub> (°C) valutata sull'occhio destro di un paziente di 63 anni con distacco posteriore del vitreo nell'occhio sinistro.*



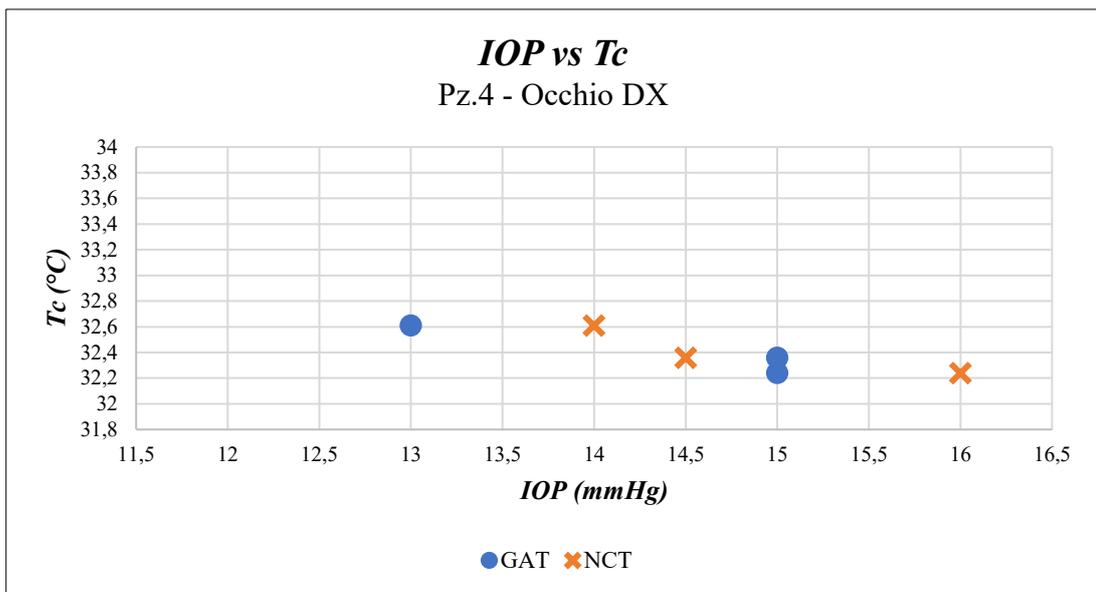
**Figura 7.22:** Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale T<sub>c</sub> (°C) valutata sull'occhio sinistro di un paziente sano di 51 anni.



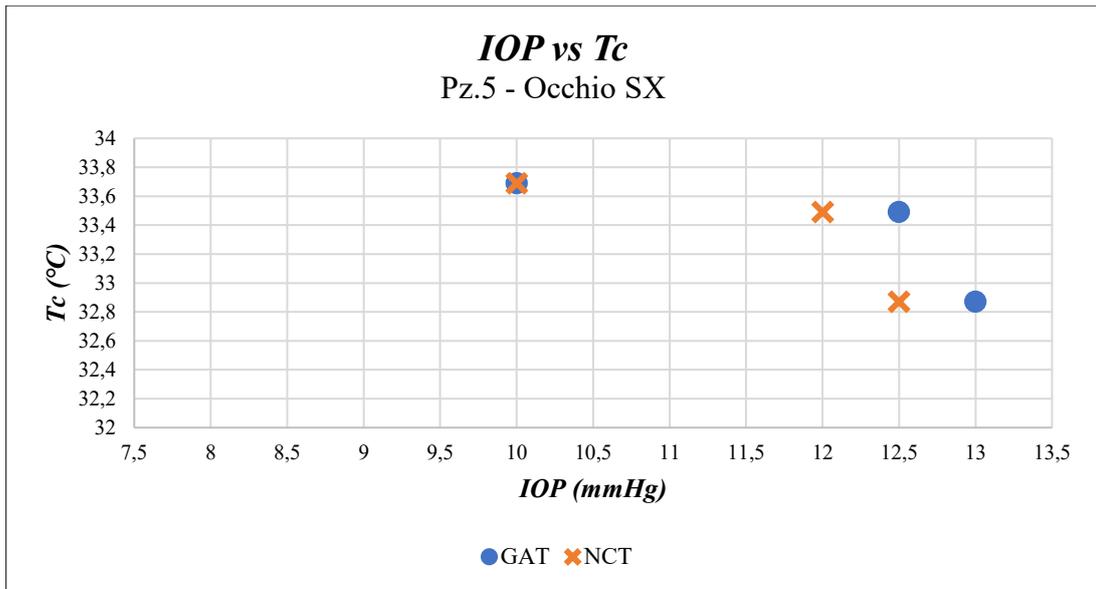
**Figura 7.23:** Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale T<sub>c</sub> (°C) valutata sull'occhio destro di un paziente sano di 51 anni.



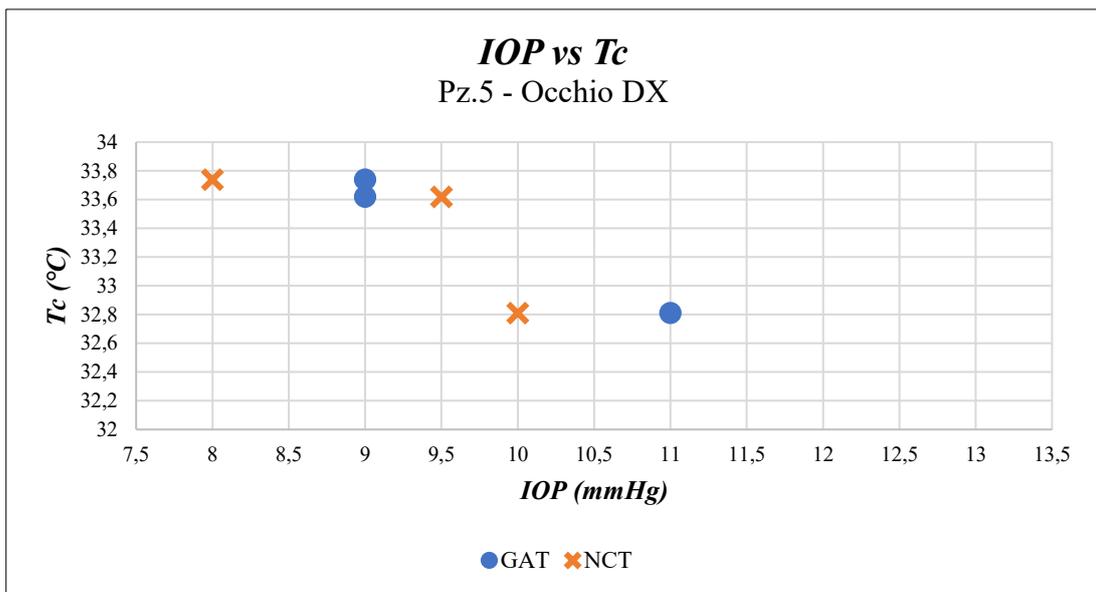
**Figura 7.24:** Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale T<sub>c</sub> (°C) valutata sull'occhio sinistro di un paziente di 80 anni con pseudofachia.



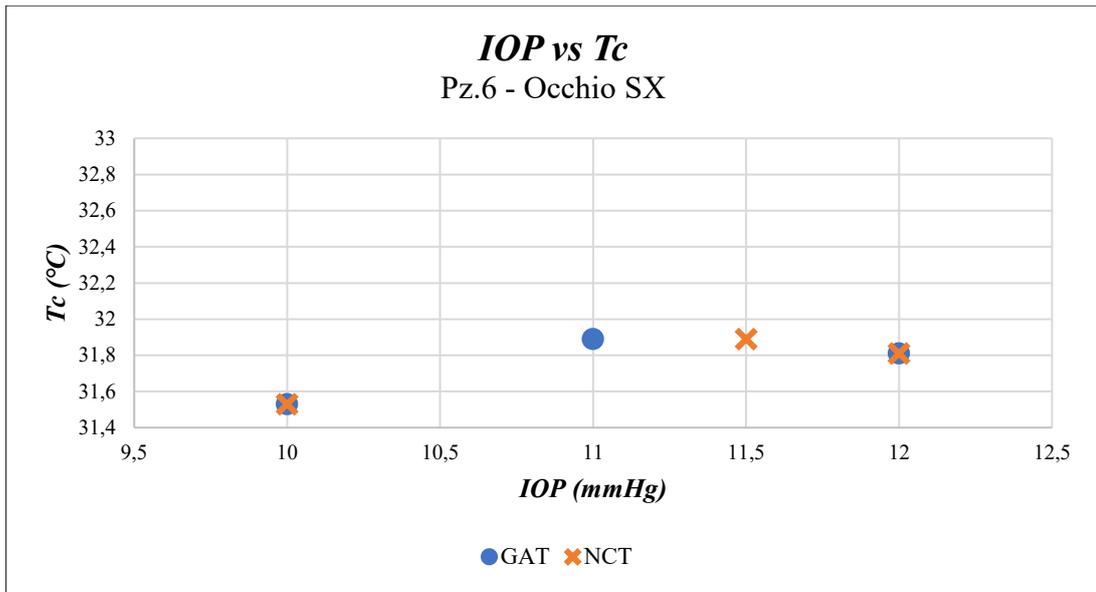
**Figura 7.25:** Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale T<sub>c</sub> (°C) valutata sull'occhio destro di un paziente di 80 anni con pseudofachia.



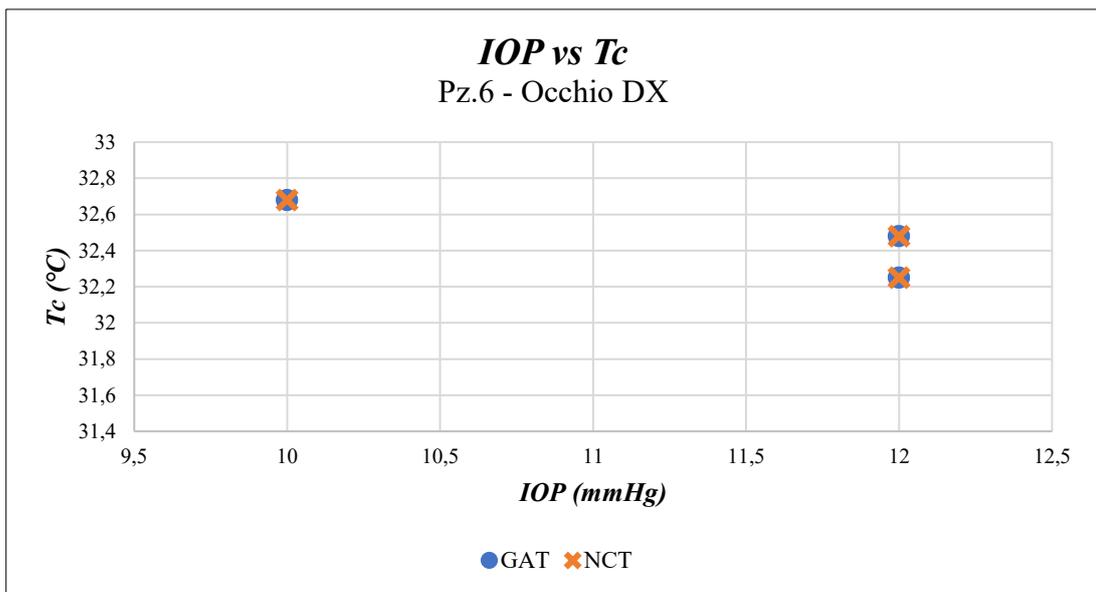
**Figura 7.26:** Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale T<sub>c</sub> (°C) valutata sull'occhio sinistro di un paziente di 82 anni con pseudofachia.



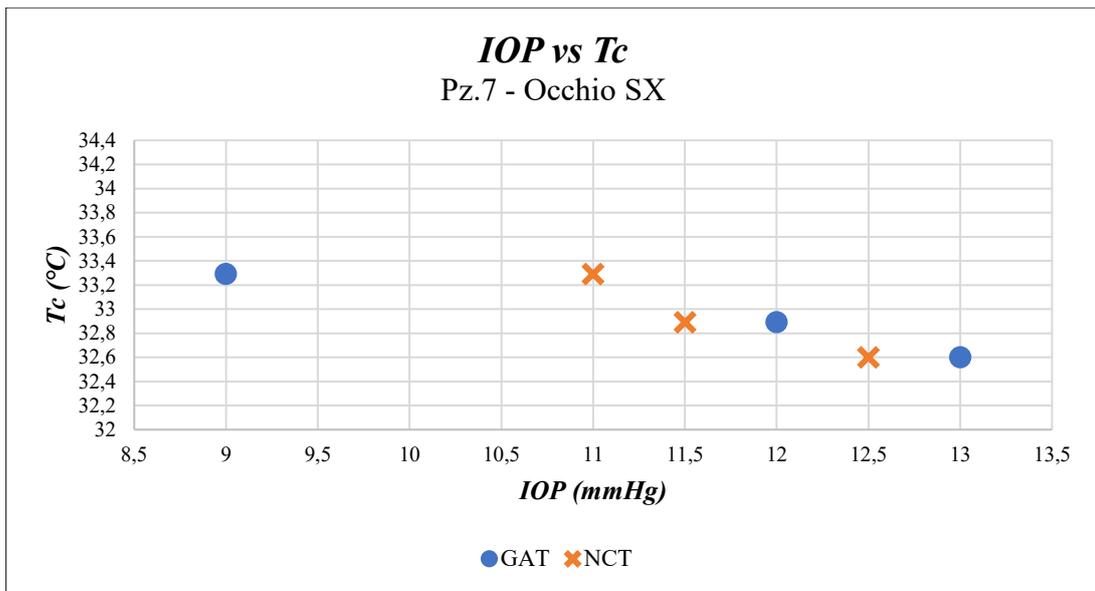
**Figura 7.27:** Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale T<sub>c</sub> (°C) valutata sull'occhio destro di un paziente di 82 anni con pseudofachia.



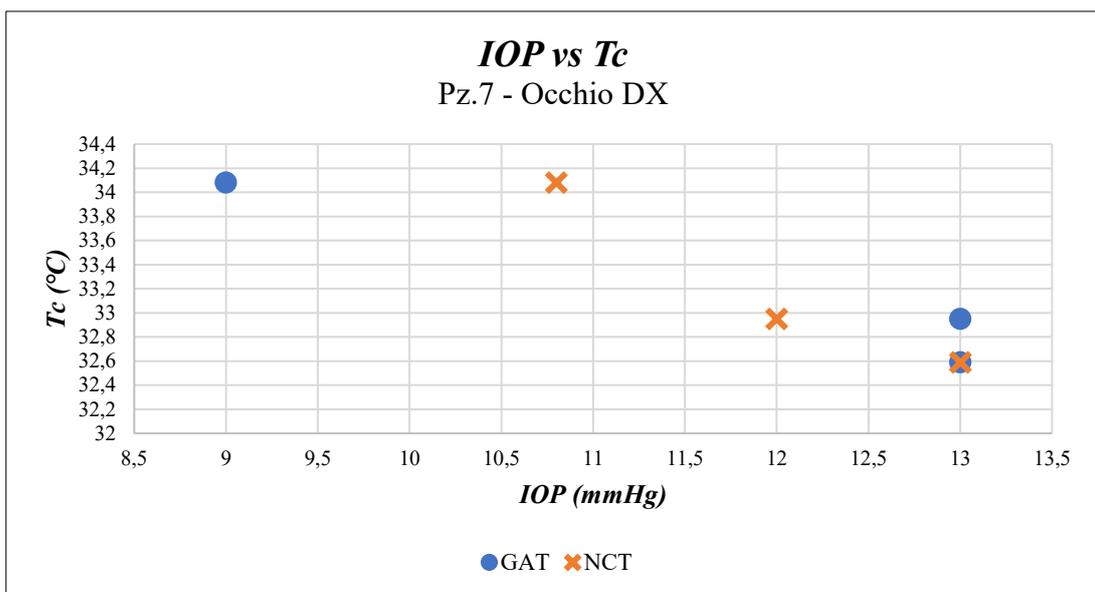
**Figura 7.28:** Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale T<sub>c</sub> (°C) valutata sull'occhio sinistro di un paziente sano di 44 anni.



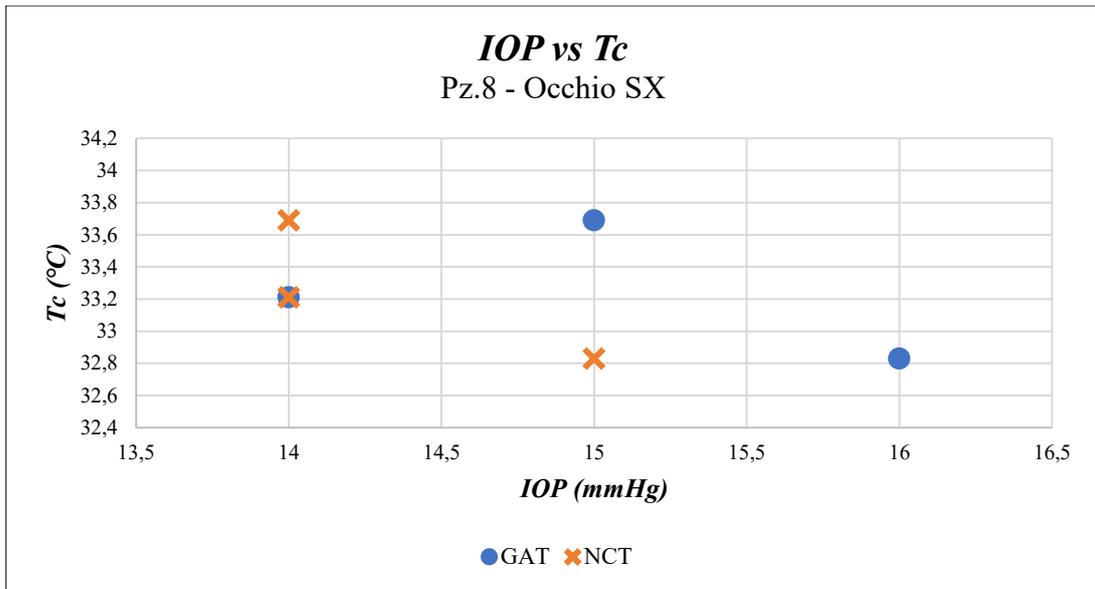
**Figura 7.29:** Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale T<sub>c</sub> (°C) valutata sull'occhio destro di un paziente sano di 44 anni.



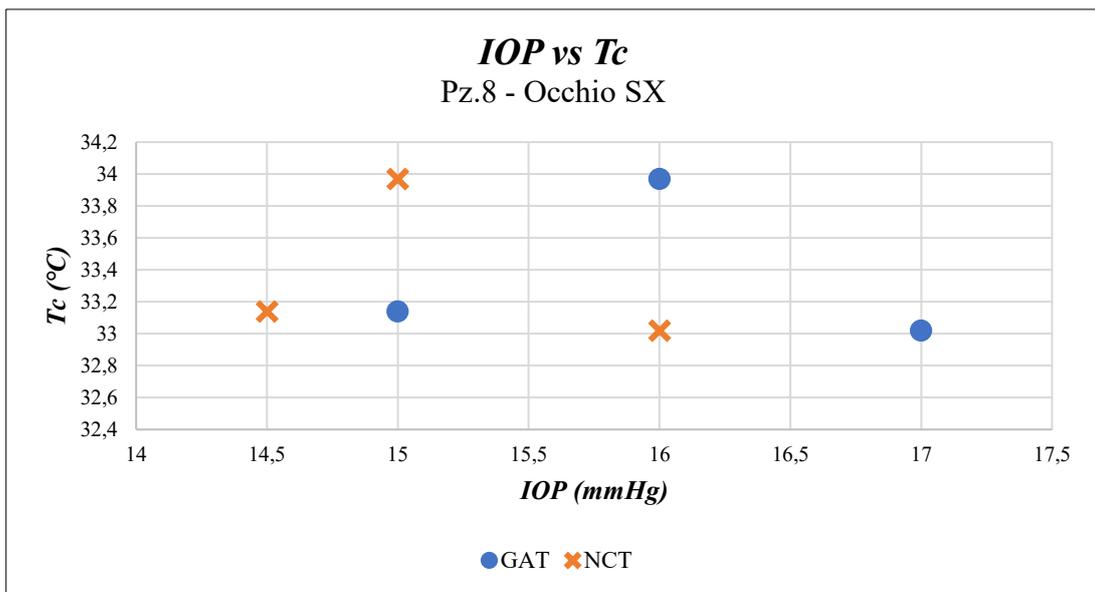
**Figura 7.30:** Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale T<sub>c</sub> (°C) valutata sull'occhio sinistro di un paziente sano di 25 anni.



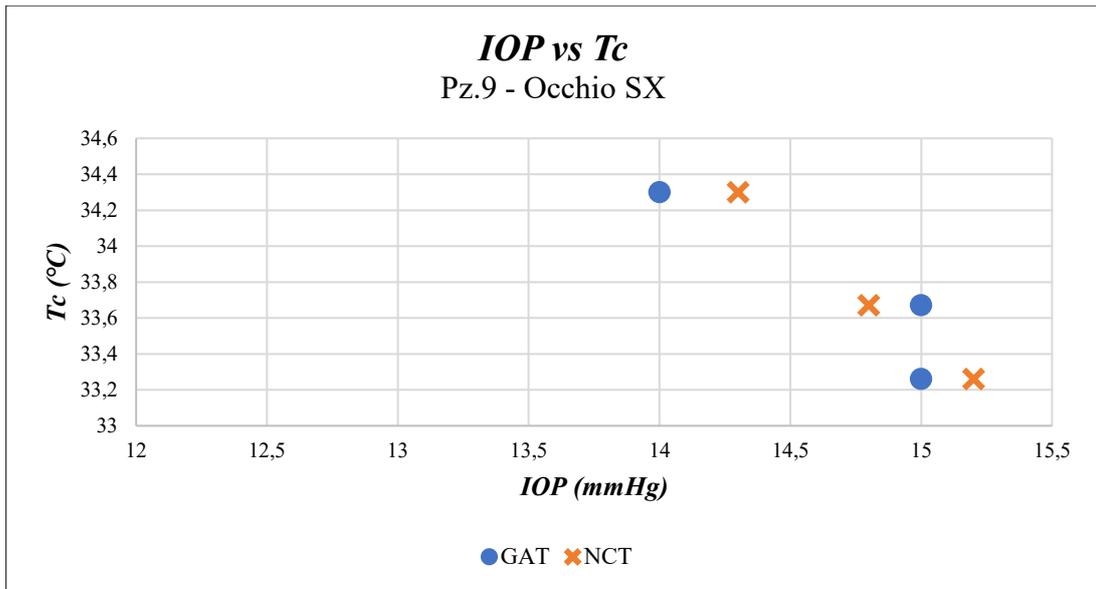
**Figura 7.31:** Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale T<sub>c</sub> (°C) valutata sull'occhio destro di un paziente sano di 25 anni.



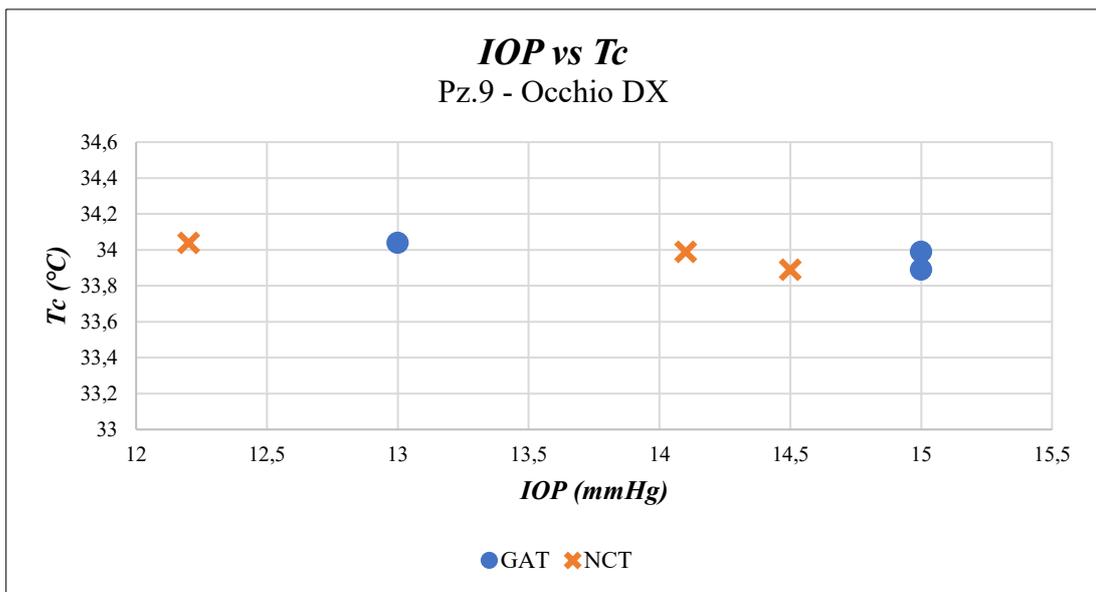
**Figura 7.32:** Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale T<sub>c</sub> (°C) valutata sull'occhio sinistro di un paziente sano di 41 anni.



**Figura 7.33:** Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale T<sub>c</sub> (°C) valutata sull'occhio destro di un paziente sano di 41 anni.



**Figura 7.34:** Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale T<sub>c</sub> (°C) valutata sull'occhio sinistro di un paziente sano di 60 anni.



**Figura 7.35:** Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale T<sub>c</sub> (°C) valutata sull'occhio destro di un paziente sano di 60 anni.

## 7.5 Discussione dei risultati

I dati raccolti non sono sufficienti a dimostrare una relazione funzionale tra la pressione intraoculare e la temperatura corneale, poiché esistono diverse fonti d'errore che inficiano sulle misure effettuate. Il tonometro ad appianazione di Goldmann presenta una distanza minima tra le incisioni della scala graduata sul tamburo di misurazione pari a 2 mmHg, per cui valori nel mezzo possono suscitare incertezza nell'operatore, che deve quantificare visivamente il dato rilevato. Inoltre, eventuali imprecisioni nel posizionamento dei semicerchi di lettura e il rischio di provocare piccole abrasioni corneali rappresentano ulteriori svantaggi nell'impiego di tale strumento. Il tonometro NCT utilizzato possiede, invece, una risoluzione di lettura di 0,1 mmHg e, poiché sono necessarie almeno 3 misurazioni per bilanciare gli effetti a breve termine, fornisce una media delle letture. Al contrario, per il tonometro ad appianazione di Goldmann è sufficiente una sola rilevazione, poiché la fase di sistole è visibile in fase di appianazione sotto forma di un'oscillazione dei semicerchi. Sebbene il tonometro non a contatto sia meno invasivo, più rapido e più facile da utilizzare, è soggetto anch'esso ad alcune limitazioni; il soggetto, infatti, tende a sbattere le palpebre toccando la sonda, fornendo così un valore di pressione più alto, similmente a quanto avviene durante l'ammiccamento. Per tale ragione, risulta diffusa l'affermazione di alcuni oculisti "lo strumento legge alto", contrariamente a quanto dimostrato nei numerosi studi comparativi; la letteratura, infatti, riporta risultati relativi ai tonometri non a contatto comparabili con quelli del Gold Standard. Questa discrepanza può essere dovuta al fenomeno di regressione verso la media, e alla tipologia di pazienti analizzati, poiché nel caso sperimentale risultano molto spesso "allenati" nel sottoporsi alle misure, al contrario di quanto avviene nel contesto clinico, che talvolta incontra pazienti meno collaborativi. Nella raccolta dati effettuata in questo studio non sono state rilevate IOP (con NCT) particolarmente in disaccordo con quelle ottenute mediante GAT, e valori d'allarme che conducessero al sospetto di glaucoma o che invalidassero la misura. Tuttavia, alcuni pazienti non hanno seguito attentamente le indicazioni dell'operatore, poiché non sono riusciti ad evitare l'ammiccamento nel tempo richiesto per la misura termica. Infatti, come si è visto nel capitolo 6, il battito palpebrale influenza non solo la misura tonometrica, ma anche quella termica,

provocando un innalzamento della temperatura corneale immediatamente dopo la chiusura palpebrale. Una maggiore collaborazione è stata osservata nei pazienti 5, 7 e 9, per i quali, inoltre, la temperatura ambientale non ha subito variazioni nel corso della curva tonometrica, rappresentando quindi il campione più attendibile. In essi si osserva infatti, una proporzionalità inversa tra la IOP e la  $T_c$ , suggerendo che migliorando le condizioni sperimentali è possibile giungere ad una relazione tra le due grandezze. Il controllo della temperatura, la luminosità e l'umidità dell'ambiente in cui si effettua la misura termica sono fondamentali per evitare errori legati agli influssi ambientali. L'innalzamento della temperatura dell'ambiente produce, infatti, un aumento lineare della temperatura corneale, mentre eventuali correnti d'aria inducono un abbassamento [77]. A tal proposito, occorre tener presente che la rilevazione di temperatura è stata effettuata su volontari che, per le norme di sicurezza Covid-19, indossavano una mascherina di protezione; pertanto, in alcuni casi il vapore del respiro che fuoriusciva dall'estremità superiore del dispositivo di protezione costituiva un problema.

## II. CONCLUSIONI

Nei casi in cui le condizioni di test e ambientali si sono mantenute costanti si è osservato che all'aumentare della pressione intraoculare la temperatura corneale diminuisce, come individuato già in un precedente studio sulle scimmie [84]. Affinché si possa giungere ad una funzione biunivoca tra IOP e  $T_c$ , risulta pertanto fondamentale migliorare le condizioni sperimentali e utilizzare strumenti di misura più accurati. Il presente lavoro di tesi fornisce dei risultati preliminari e rappresenta, dunque, un primo passo verso un nuovo approccio di misura della IOP, mirato ad agevolare la prevenzione secondaria e terziaria del glaucoma. Analizzate le proprietà termofisiche dell'occhio e individuati i limiti e le potenzialità dello studio effettuato, il fine ultimo è quello di riprogettare il setup sperimentale per ottenere risultati utili dal punto di vista clinico. Di seguito sono proposti procedure e strumenti su cui potranno basarsi indagini future.

- **Campione:** per una maggiore valenza statica è necessario disporre di un maggior numero di pazienti, includendo soggetti con ipertono. Poiché i valori di pressione rilevati nei 9 partecipanti risultano compresi tra 8 e 17 mmHg, occorrerebbe una valutazione della temperatura corneale in corrispondenza di valori più alti di IOP.
- **Condizioni ambientali e procedure:** noto l'impatto dei fattori ambientali occorre effettuare l'esperimento a temperatura, umidità ed illuminazione costanti, evitando correnti d'aria. Ad esempio, chiedere al paziente di poggiare mento e fronte su appositi supporti montati in corrispondenza dell'apertura di un contenitore a temperatura controllata contenente al suo interno il bolometro, garantirebbe l'isolamento e l'equilibrio termico.
- **Dispositivi di misura:** la termocamera utilizzata disponeva di una lente standard, che non ha permesso di lavorare a distanze ravvicinate; pertanto, al fine di restringere il campo di misura, e quindi ottenere un  $FOV$  in grado di catturare unicamente il target, si potrebbe utilizzare un'ottica microscopica. Ad esempio, con una termocamera Optris Xi 400 con ottica microscopica  $18^\circ \times 14^\circ$  ( $f=20$  mm) si raggiungerebbe una risoluzione spaziale da 81 a 99  $\mu\text{m}$  lavorando a distanze comprese tra 9 e 11 cm.

Tuttavia, occorre tener presente altri parametri fondamentali come la risoluzione e la precisione termica. Quest'ultima è in genere piuttosto bassa, nell'ordine di  $\pm 2$  °C, poiché la termografia solitamente non ha come obiettivo la misurazione della temperatura assoluta, ma l'indagine comparativa. Per applicazioni mediche nell'ambito di ricerca e sviluppo, che richiedono un elevato livello di dettaglio, esistono infatti, termocamere con valori di accuratezza inferiori a  $\pm 1$  °C o  $\pm 1\%$  della lettura.

Inoltre, in alcuni casi si è osservato che ad uno stesso valore di pressione corrispondevano due differenti temperature, probabilmente a causa della scarsa sensibilità del tonometro utilizzato. Una possibile soluzione sarebbe l'impiego di un dispositivo in grado di fornire letture con una risoluzione di 0,1 mmHg, come la versione digitale del tonometro ad appianazione di Goldmann AT900 (AT900D, Haag-Streit International), già presente in commercio. Il tonometro digitale si basa sullo stesso principio e metodo di misura del modello standard, con il vantaggio di fornire valori più accurati e con elevata riproducibilità. Questo strumento risulterebbe utile non solo ai fini della sperimentazione, ma anche per la corretta gestione terapeutica dei pazienti affetti da glaucoma, e in particolar modo per i soggetti borderline. Nel primo caso, una bassa sensibilità dello strumento renderebbe difficoltosa la valutazione dell'efficacia della terapia, poiché si avrebbero delle stime estremamente simili; nel secondo, stabilire il valore esatto di IOP risulta di fondamentale importanza, poiché da esso dipende l'avvio di un eventuale trattamento, che solitamente si attua quando si superano i 21 mmHg.

Sebbene il glaucoma venga affrontato tramite diverse metodiche d'indagine e provvedimenti terapeutici, la sensibilità e la specificità dei dati forniti dalle strumentazioni attualmente disponibili, nonché l'opportunità dei farmaci da adottare, rappresentano ad oggi una sfida per la bioingegneria.



### III. ELENCO DELLE FIGURE

<b>Figura 1.1:</b> Struttura oculare. ....	3
<b>Figura 1.2:</b> Anatomia dell'occhio (A); sezione trasversale della testa del nervo ottico (B); anatomia della lamina cribrosa (C). Riadattato da [8]. ....	4
<b>Figura 1.3:</b> Anatomia e biochimica della cornea. ....	5
<b>Figura 1.4:</b> Geometria della cornea. ....	5
<b>Figura 1.5:</b> Corpo ciliare. ....	6
<b>Figura 1.6:</b> Struttura della retina "ottica". ....	8
<b>Figura 1.7:</b> Anatomia delle palpebre superiore e inferiore. ....	10
<b>Figura 2.1:</b> Processi di produzione di umore acqueo: secrezione attiva e passiva. ....	11
<b>Figura 2.2:</b> Vie di deflusso dell'umore acqueo. ....	12
<b>Figura 2.3:</b> Dettaglio anatomico della zona di deflusso. ....	12
<b>Figura 2.4:</b> Pressione intraoculare IOP (A) e portata F di umore acqueo (B) al variare di R. Fissati: $p_a = 35 \text{ mmHg}$ ; $p_e = 8 \text{ mmHg}$ ; $L_p = 0,3 \text{ mm}^3\text{mmHg min}$ $\Delta\Pi_p = 25 \text{ mmHg}$ ; $\Delta\Pi_s = -450 \text{ mmHg}$ ; $\sigma_s = 0,04$ ...	16
<b>Figura 2.5:</b> A sinistra, la condizione normale; a destra, condizione patologica (glaucoma): un difetto di smaltimento provoca un accumulo di umore acqueo in camera anteriore, e quindi, un aumento della IOP. ....	17
<b>Figura 2.6:</b> A destra grave escavazione della papilla ottica in un occhio glaucomatoso, a sinistra l'escavazione fisiologica in un occhio normale. ....	17
<b>Figura 3.1:</b> Monitoraggio IOP per 24 ore in pazienti sani (simboli vuoti) e con glaucoma (simboli pieni). I pazienti con glaucoma presentano una maggiore IOP sia in posizione seduta (cerchi) che supina (triangoli) rispetto al gruppo sano di controllo della stessa età. Fonte [28]. ....	22

<b>Figura 3.2:</b> Monitoraggio IOP per 24 ore in pazienti giovani (simboli vuoti) e in pazienti con età compresa tra 50 e 69 anni (simboli pieni), in posizione seduta (cerchi) e supina (triangoli). Fonte [31].	23
<b>Figura 3.3:</b> In un occhio più grande (raggio $R$ ), è necessaria una forza minore $F$ rispetto ad un occhio più piccolo (raggio $r$ ), per appianare la stessa area $A$ . Fonte [32].	24
<b>Figura 3.4:</b> IOP che agisce su un occhio allungato.	25
<b>Figura 3.5:</b> Cornea modellizzata come un guscio sferico sottile di raggio $r$ e spessore $t$ , su cui agisce la pressione IOP. Riadattato da [35].	26
<b>Figura 3.6:</b> Sollecitazioni principali all'interno di un guscio sferico di raggio $r$ , in pressione $e$ a parete sottile. Riadattato da [36].	27
<b>Figura 3.7:</b> Comportamento corneale quando agisce solo la IOP (A) e quando viene applicata una pressione concentrata (B). Riadattato da [38].	27
<b>Figura 3.8:</b> Direzione delle sollecitazioni all'interno della cornea normale e appianata. Riadattato da [37].	28
<b>Figura 3.9:</b> Approssimazione del comportamento viscoelastico della cornea. Riadattato da [39].	29
<b>Figura 3.10:</b> Isteresi corneale.	30
<b>Figura 4.1:</b> Tonometro di Schiøtz.	32
<b>Figura 4.2:</b> Indentazione corneale.	32
<b>Figura 4.3:</b> Confronto tra tonometria ad appianazione ed indentazione.	34
<b>Figura 4.4:</b> Modello di Goldmann.	35
<b>Figura 4.5:</b> Le forze relative alla rigidità corneale e al film lacrimale approssimativamente si equivalgono, e quindi si elidono, permettendo di determinare la IOP dalla forza applicata.	36

<b>Figura 4.6:</b> Tonometro di Goldmann montato sulla lampada a fessura.....	36
<b>Figura 4.7:</b> Manopola del tonometro ruotata per allineare i margini interni dei semicerchi.....	37
<b>Figura 4.8:</b> Semicerchi visti attraverso il prisma di Goldmann.....	37
<b>Figura 4.9:</b> Tonometro di Perkins. (a) Appoggio per la fronte; (b) prisma di sdoppiamento;(c) scala; (d) manopola; (e) lente di visualizzazione; (f) dettaglio della scala (da 0 a 5); (g) disegno schematico della corretta formazione dei semicerchi fluorescenti; (h) immagine della formazione dei semicerchi visualizzati attraverso la lente, in uno studio in vivo su cani.....	38
<b>Figura 4.10:</b> Pneumotonometro.....	39
<b>Figura 4.11:</b> Tono-pen.....	39
<b>Figura 4.12:</b> Principio della corrispondenza del contorno.....	41
<b>Figura 4.13:</b> Tonometro dinamico a contorno di Pascal.....	41
<b>Figura 4.14:</b> Tonometro senza contatto (NTC).....	42
<b>Figura 4.15:</b> Reichert Ocular Response Analyzer (ORA).....	43
<b>Figura 4.16:</b> Il getto d'aria produce un'aplanazione bidirezionale della cornea, rilevata da un sistema emettitore-ricevitore (A); la differenza tra P1 e P2 rappresenta l'isteresi corneale (B). .....	44
<b>Figura 6.1:</b> Fonti di calore che determinano la temperatura della cornea. Riadattato da [74]......	50
<b>Figura 6.2:</b> Distribuzione della temperatura della cornea.....	51
<b>Figura 7.1:</b> Spettro elettromagnetico e area utilizzata per la misurazione della temperatura. ....	58
<b>Figura 7.2:</b> Composizione della radiazione IR. ....	58

<b>Figura 7.3:</b> Radianza spettrale del corpo nero. ....	60
<b>Figura 7.4:</b> Confronto tra l'emissione di un corpo nero e quella di una superficie reale: distribuzione spettrale (a) e distribuzione direzionale (b).....	61
<b>Figura 7.5:</b> Profilo di emissione di tre differenti tipologie di superfici. ....	62
<b>Figura 7.6:</b> Schema a blocchi di un sistema di termografia IR.....	62
<b>Figura 7.7:</b> Energia totale ricevuta dalla termocamera. Fonte [86]. ....	63
<b>Figura 7.8:</b> Scanning array (a): rivelatore (1); lente (2); specchio di deflessione orizzontale (3); specchio di deflessione verticale (4); lente (5); oggetto (6); punto di misurazione (7). Focal plane array (b): oggetto con punti di misurazione (1); lente (2); rivelatori (3). Fonte [87].....	64
<b>Figura 7.9:</b> Angolo visivo di una lente (Field of View, FOV). ....	67
<b>Figura 7.10:</b> Campo di misura di una termocamera Optris PI 640 con obiettivo 33° x 25. ....	67
<b>Figura 7.11:</b> Campo visivo di misurazione di 3x3 pixel (Measurement Field of View, MFOV).....	68
<b>Figura 7.12:</b> Termocamera Optris PI 450i.....	69
<b>Figura 7.13:</b> Tonometro Goldmann AT 900. Prisma di misurazione (1); Braccio della sonda (2); Punto di inserimento del peso di controllo (3); Manopola con tamburo di misurazione (4); Targhetta (5).....	71
<b>Figura 7.14:</b> Tonometro ad appianazione di Goldmann AT 900 modello T. ....	71
<b>Figura 7.15:</b> Tolleranza di misurazione del tonometro AT900. ....	72
<b>Figura 7.16:</b> Tonometro a soffio Canon TX-10. Appoggio per la fronte (1); ugello (2); appoggio per il mento (3); unità di misura mobile (4); target esterno da fissare durante la misura (5); regolatore di altezza (6); interruttore di sicurezza per bloccare l'unità di misura (7); stampante (8). ....	73

<b>Figura 7.17:</b> Esempio termogramma e relativo istogramma ottenuto tramite la termocamera Optris PI450i e il software PIX Connect. ....	75
Figura 7.18: Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale $T_c$ ( $^{\circ}\text{C}$ ) valutata sull'occhio sinistro di un paziente sano di 45 anni.....	77
<b>Figura 7.19:</b> Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale $T_c$ ( $^{\circ}\text{C}$ ) valutata sull'occhio destro di un paziente sano di 45 anni.....	77
Figura 7.20: Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale $T_c$ ( $^{\circ}\text{C}$ ) valutata sull'occhio sinistro di un paziente di 63 anni con distacco posteriore del vitreo. ....	78
<b>Figura 7.21:</b> Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale $T_c$ ( $^{\circ}\text{C}$ ) valutata sull'occhio destro di un paziente di 63 anni con distacco posteriore del vitreo nell'occhio sinistro. ....	78
<b>Figura 7.22:</b> Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale $T_c$ ( $^{\circ}\text{C}$ ) valutata sull'occhio sinistro di un paziente sano di 51 anni.....	79
<b>Figura 7.23:</b> Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale $T_c$ ( $^{\circ}\text{C}$ ) valutata sull'occhio destro di un paziente sano di 51 anni.....	79
<b>Figura 7.24:</b> Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale $T_c$ ( $^{\circ}\text{C}$ ) valutata sull'occhio sinistro di un paziente di 80 anni con pseudofachia. ....	80
<b>Figura 7.25:</b> Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale $T_c$ ( $^{\circ}\text{C}$ ) valutata sull'occhio destro di un paziente di 80 anni con pseudofachia. ....	80
<b>Figura 7.26:</b> Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale $T_c$ ( $^{\circ}\text{C}$ ) valutata sull'occhio sinistro di un paziente di 82 anni con pseudofachia. ....	81

<b>Figura 7.27:</b> Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale $T_c$ ( $^{\circ}\text{C}$ ) valutata sull'occhio destro di un paziente di 82 anni con pseudofachia. ....	81
<b>Figura 7.28:</b> Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale $T_c$ ( $^{\circ}\text{C}$ ) valutata sull'occhio sinistro di un paziente sano di 44 anni.....	82
<b>Figura 7.29:</b> Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale $T_c$ ( $^{\circ}\text{C}$ ) valutata sull'occhio destro di un paziente sano di 44 anni.....	82
<b>Figura 7.30:</b> Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale $T_c$ ( $^{\circ}\text{C}$ ) valutata sull'occhio sinistro di un paziente sano di 25 anni.....	83
<b>Figura 7.31:</b> Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale $T_c$ ( $^{\circ}\text{C}$ ) valutata sull'occhio destro di un paziente sano di 25 anni.....	83
<b>Figura 7.32:</b> Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale $T_c$ ( $^{\circ}\text{C}$ ) valutata sull'occhio sinistro di un paziente sano di 41 anni.....	84
<b>Figura 7.33:</b> Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale $T_c$ ( $^{\circ}\text{C}$ ) valutata sull'occhio destro di un paziente sano di 41 anni.....	84
<b>Figura 7.34:</b> Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale $T_c$ ( $^{\circ}\text{C}$ ) valutata sull'occhio sinistro di un paziente sano di 60 anni.....	85
<b>Figura 7.35:</b> Relazione tra la pressione intraoculare IOP (mmHg) e la temperatura corneale $T_c$ ( $^{\circ}\text{C}$ ) valutata sull'occhio destro di un paziente sano di 60 anni.....	85

## IV. ELENCO DELLE TABELLE

<b>Tabella 2.1:</b> Valori caratteristici dei parametri. ....	16
<b>Tabella 4.1:</b> Tabella di conversione della scala di Schiøtz in mmHg. ....	33
<b>Tabella 7.1:</b> Dati generali della termocamera Optris PI 450i. ....	70
<b>Tabella 7.2:</b> Specifiche di misura della termocamera Optris PI 450i. ....	70
<b>Tabella 7.3:</b> Dati tecnici tonometro ad applanazione di Goldmann AT900 modello T. ....	72
<b>Tabella 7.4:</b> Specifiche generali e di misura del tonometro a soffio Canon TX-10. ....	73



## V. BIBLIOGRAFIA

- [1] Yih-Chung Tham, Xiang Li et al., Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. *Ophthalmology*, **121** (11), pp. 2081-2090 (2014)
- [2] Elliot M. Kirstein, Ahmed Elsheikh, Pinakin Gunvant, Tonometry – Past, Present and Future, *Glaucoma - Current Clinical and Research Aspects*, Dr. Pinakin Gunvant (Ed.), ISBN: 978-953-307-263-0 (2011)
- [3] R. Mapstone, Measurement of Corneal Temperature. *Experimental Eye Research*, **7**, pp. 237–243 (1968)
- [4] R. Mapstone, Ocular thermography. *British Journal of Ophthalmology*, **54**, pp. 751–754 (1970)
- [5] L. Wachtmeister, Thermography in the diagnosis of diseases of the eye and the appraisal of therapeutic effects: a preliminary report. *Acta Ophthalmologica*, **48**, pp. 945–958 (1970)
- [6] Anastasi et al., *Trattato di Anatomia Umana*, Volume III (Edi.Ermes, Milano, 2007)
- [7] Marco Peduzzi, *Manuale di Oculistica*, Edizione 4 (McGraw-Hill, Milano 2008)
- [8] Michael J. A. Girard, Nicholas G. Strouthidis et al., In vivo optic nerve head biomechanics: performance testing of a three-dimensional tracking algorithm. *J R Soc Interface*, **10**, p. 20130459 (2013)
- [9] Mittanamalli S. Sridhar, Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol*, **66** (2), pp.190–194 (2018)
- [10] Keith M.Meek, Carlo Knupp, Corneal structure and transparency. *Progress in Retinal and Eye Research*, **49**, pp. 1-16 (2015)
- [11] Najiha Rahman, Evelyn O’Neill et al., Corneal Stiffness and Collagen Cross-Linking Proteins in Glaucoma: Potential for Novel Therapeutic Strategy.

*JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS*, **36** (8)  
(2020)

[12] Eeva-Liisa Martola, Jules L. Baum, Central and Peripheral Corneal Thickness - A Clinical Study. *Arch Ophthalmol*, **79** (1), pp.28-30 (1968)

[13] Manik Goel, Renata G. Picciani et al., Aqueous Humor Dynamics: A Review. *The Open Ophthalmology Journal*, **4**, pp.52-59 (2010)

[14] David W. Smith, Bruce S. Gardiner, Estimating outflow facility through pressure dependent pathways of the human eye. *PLoS ONE*, **12**(12): e0188769 (2017)

[15] G. A. Lyubimov, I. N. Moiseeva, A. A. Stein, Dynamics of the Intraocular Fluid: Mathematical Model and Its Main Consequences. *Fluid Dynamics*, **42** (5), pp. 684–694 (2007)

[16] J.W. Kiel, M. Hollingsworth et al., Ciliary Blood Flow and Aqueous Humor Production. *Prog Retin Eye Res*, **30** (1), pp. 1-17 (2011)

[17] Berggren L, Vrabec F., Demonstration of a coating substance in the trabecular meshwork of the eye and its decrease after perfusion experiments with different kinds of hyaluronidase. *Am J Ophthalmol*, **44**(2), pp. 200-208 (1957)

[18] Southren AL, Gordon GG et al., 5 beta-Dihydrocortisol: possible mediator of the ocular hypertension in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **26**(3), pp.393-395 (1985)

[19] Francois J., Corticosteroid glaucoma. *Ann Ophthalmol*, **9**(9), pp. 1075-1080 (1977)

[20] Murray A. Johnstone, The Aqueous Outflow System as a Mechanical Pump. *J Glaucoma*, **13**(5) (2004)

[21] Buckingham T., Young R., The rise and fall of intraocular pressure: the influence of physiological factors. *Ophthalmic Physiol. Opt.*, **6**, pp. 95-99 (1986)

- [22] Goldberg I., Clement C.I., The water drinking test. *Am. J. Ophthalmol*, **150**, pp. 447-449 (2010)
- [23] Bulpitt C.J., Hodes C., Everitt M.G., Intraocular pressure and systemic blood pressure in the elderly. *Br. J. Ophthalmol*, **59**, pp. 717-720 (1975)
- [24] Florent Aptel, Robert N.Weinreb et al., 24-h monitoring devices and nyctohemeral rhythms of intraocular pressure. *Progress in Retinal and Eye Research*, **55**, pp. 108-148 (2016)
- [25] Hamilton-Maxwell K.E., Feeney L., Walking for a short distance at a brisk pace reduces intraocular pressure by a clinically significant amount. *J. Glaucoma*, **21**, pp. 421-425 (2012)
- [26] Passo M.S., Goldberg L. et al., Exercise training reduces intraocular pressure among subjects suspected of having glaucoma. *Arch. Ophthalmol*, **109**, pp. 1096-1098 (1991)
- [27] John H. K. Liu, Daniel F. Kripke et al., Nocturnal Elevation of Intraocular Pressure in Young Adults. *IOVS*, **39**(13) (1998)
- [28] Amish B. Doshi, John H.K. Liu, Robert N. Weinreb. Circadian Changes in Intraocular Pressure. In Franz Grehn, Robert Stamper (Eds) *Glaucoma* (Springer, Berlino, 2009)
- [29] Paolo Fogagnolo, *Come e quando misurare la pressione intraoculare*. Relazione presentata al “2nd Siena Glaucoma Summer School”, Borgo Scopeto, Italia, 10-11 Giungo 2010
- [30] Armaly R.F., Age and sex correction of applanation pressure. *Arch. Ophthalmol*, **78**, pp. 480-484 (1967)
- [31] John H.K. Liu, Daniel F. Kripke et al., Twenty-Four–Hour Pattern of intraocular Pressure in the Aging Population. *IOVS*, **40**(12) (1999)
- [32] Mark H.H., The role of eye size in its pressure and motility. *Clin Ophthalmol*, **1**(2), pp.105–109 (2007)

- [33] Mark H.H., Robins KP, Mark T.L., Axial length in applanation tonometry. *J Cataract Refract Surg*, **28**, pp. 504–506 (2002)
- [34] Lucente Amedeo, La tonometria biomeccanica. *Oftalmologiadomani*, **1**, pp. 14-22 (2015)
- [35] Chung CW, Girard MJA, Jan N-J, Sigal IA., Use and misuse of Laplace’s Law in ophthalmology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **57**, pp.236–245 (2016)
- [36] Anthony J. Bellezza, Richard T. Hart, Claude F. Burgoyne, The Optic Nerve Head as a Biomechanical Structure: Initial Finite Element Modeling. *IOVS*, **41**(10) (2000)
- [37] Po-Jen Shih, I-Jong Wang et al., Biomechanical Simulation of Stress Concentration and Intraocular Pressure in Corneas Subjected to Myopic Refractive Surgical Procedures. *Scientific Reports*, **7**(13906) (2017)
- [38] Elsheikh A., Ross S., Alhasso D., Rama P., Numerical Study of the Effect of Corneal Layered Structure on Ocular Biomechanics. *Current Eye Research*, **34**(1), pp. 26-35 (2009)
- [39] Dianne H. Glass, Cynthia J. Roberts et al., A Viscoelastic Biomechanical Model of the Cornea Describing the Effect of Viscosity and Elasticity on Hysteresis. *IOVS*, **49**(9) (2008)
- [40] Elsheikh A., Wang D., Brown M., Rama P., Campanelli M., Pye D., Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age. *Curr Eye Res*, **32**, pp. 11–19 (2007)
- [41] Andreassen TT, Simonsen AH, Oxlund H., Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp Eye Res.*, **31**, pp. 35–441 (1980)
- [42] Djotyan GP, Kurtz RM, Fernandez DC, Juhasz T., An analytically solvable model for biomechanical response of the cornea to refractive surgery. *J Biomech Eng.*, **123**, pp. 440–445 (2001)

- [43] Hoeltzel D.A., Altman P. et al., Strip extensimetry for comparison of the mechanical response of bovine, rabbit, and human corneas. *J Biomech Eng*, **114**, pp. 202–215 (1992)
- [44] Hjortdal JO., Regional elastic performance of the human cornea. *J Biomech*, **29**, pp. 931–942 (1996)
- [45] Orssengo G.J., Pye D.C., Determination of the true intraocular pressure and modulus of elasticity of the human cornea in vivo. *Bull Math Biol.*, **61**, pp.551–572 (1999)
- [46] Seiler T., Matallana M. et al., Does Bowman’s layer determine the biomechanical properties of the cornea?. *Refract Corneal Surg.*, **8**, pp.139 –142 (1992)
- [47] Wollensak G., Spoerl E., Seiler T., Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg.*, **29**, pp. 1780–1785 (2003)
- [48] Woo S.L., Kobayashi A.S. et al., Nonlinear material properties of intact cornea and sclera. *Exp Eye Res.*, **14**, pp.29 –39 (1972)
- [49] Zeng Y., Yang J., Huang K, Lee Z., Lee X., A comparison of biomechanical properties between human and porcine cornea. *J Biomech.*, **34**, pp.533–537 (2001)
- [50] Hamilton K.E., Pye D.C., Young’s modulus in normal corneas and the effect on applanation tonometry. *Optometry and Vision Science*, **85**(6), pp. 445–450 (2008)
- [51] Sabine Kling, Farhad Hafez, Corneal biomechanics – a review. *Ophthalmic Physiol Opt*, **37**, pp. 240–252 (2017)
- [52] Eiichi Uchio, Shigeaki Ohno et al., Simulation model of an eyeball based on finite element analysis on a supercomputer. *Br J Ophthalmol*, **83**, pp. 1106–1111 (1999)

- [53] Shah S., Laiquzzaman M. et al., Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **48**, pp. 3026–3031 (2007)
- [54] Touboul, D., Roberts, C. et al. Correlations between corneal hysteresis, intraocular pressure, and corneal central pachymetry. *J. Cataract Refract. Surg.*, **34**, pp. 616–622 (2008)
- [55] Laiquzzaman, M., Bhojwani, R., et al., Diurnal variation of ocular hysteresis in normal subjects: relevance in clinical context. *Clin. Exp. Ophthalmol.*, **34**, pp.114–118 (2006)
- [56] Foster, P.J., Broadway, D.C. et al., Intraocular pressure and corneal biomechanics in an adult British population: the EPIC-Norfolk eye study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **52**, pp. 8179–8185 (2011)
- [57] Ortiz D., Pinero D. et al., Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *J. Cataract Refract. Surg.*, **33**, pp. 1371–1375 (2007)
- [58] Mangouritsas, G., Morphis, G. et al., Association between corneal hysteresis and central corneal thickness in glaucomatous and nonglaucomatous eyes. *Acta Ophthalmol.*, **87**, pp. 901–905 (2009)
- [59] Kaushik, S., Pandav, S.S. et al., Relationship between corneal biomechanical properties, central corneal thickness, and intraocular pressure across the spectrum of glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.*, **153**, pp. 840–849 (2012)
- [60] Cordero Ismael, Understanding and caring for a Schiötz tonometer. *Comm Eye Health*, **27**(87), p. 57 (2014)
- [61] Mark H.H., Armand Imbert, Adolf Fick, and their tonometry law. *Eye*, **26**, pp. 13–16 (2012)
- [62] Peter Frampton. *Tonometry: A Study in Biomechanical Modelling*. Thesis for the Ophthalmic Doctorate, Aston University, Birmingham, England, United Kingdom (2017)

- [63] Sue Stevens, Clare Gilbert, Nick Astbury, How to measure intraocular pressure: applanation tonometry. *Comm Eye Health*, **25**(79&80), p. 60 (2012)
- [64] Graham A Lee, Peng T Khaw et al., The corneal thickness and intraocular pressure story: where are we now?. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, **30**, pp. 334–337 (2002)
- [65] Umit Yolcu, Abdullah Ilhan, Ahmet Tas, Conventional Intraocular Pressure Measurement Techniques. In Parul Ichhpujani (Ed) *Glaucoma - Intraocular Pressure and Aqueous Dynamics* (InTechOpen, London, 2016)
- [66] Robert L. Stamper, Dynamic Contour Tonometry. *GLAUCOMA TODAY*, *MARCH/APRIL*, pp.30-32 (2004)
- [67] Claude Kaufmann, Lucas M. Bachmann, Michael A. Thiel, Comparison of Dynamic Contour Tonometry with Goldmann Applanation Tonometry. *IOVS*, **45**(9), pp. 3118-3121 (2004)
- [68] Felipe A. Medeiros, Robert N. Weinreb, Evaluation of the Influence of Corneal Biomechanical Properties on Intraocular Pressure Measurements. *J Glaucoma*, **15**, pp.364–370 (2006)
- [69] Luce DA., Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg.*, **31**, pp.156–162 (2005)
- [70] Naim Terai et al., Identification of Biomechanical Properties of the Cornea: The Ocular Response Analyzer. *Current Eye Research*, **37**(7), pp. 553–562 (2012)
- [71] Guarda P. et al., La gestione condivisa dei dati sanitari nei servizi di telemedicina: l'esperienza del progetto NATHCARE. Lavoro presentato al Congresso Nazionale Associazione Italiana di Telemedicina e Informatica Medica, Trento, Italia, 2014
- [72] Gokul K.C. *Mathematical model for temperature distribution in human eye*. Thesis for the award of the degree of Ph.D., Department of Natural Sciences, School of Science, Kathmandu University, Nepal (2015)

- [73] Mapstone R., Determinants of corneal temperature. *Br. J. Ophthalmol.*, **52**, pp. 729–741 (1968)
- [74] Fabiani C. et al., Relationship between corneal temperature and intraocular pressure in healthy individuals: A clinical thermographic analysis. *J. Ophthalmol.*, **2016**, ID 3076031 (2016)
- [75] Lucia, U. et al. Constructal approach to bio-engineering: the ocular anterior chamber temperature. *Sci. Rep.*, **6**, 31099; doi: 10.1038/srep31099 (2016)
- [76] Shafahi M., Vafai K., Human eye response to thermal disturbances. *J. Heat. Transf.*, **133**, p. 011009 (2011)
- [77] R.D. Freeman, I. Fatt, Environmental influences on ocular temperature, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, **12**, pp. 596–602 (1973)
- [78] Galassi F., Giambene B. et al., Evaluation of ocular surface temperature and retrobulbar haemodynamics by infrared thermography and colour Doppler imaging in patients with glaucoma. *Br J Ophthalmol*, **91**, pp. 878–881 (2007)
- [79] O. S. Zadorozhnyy et al., Infrared thermography of external ocular surface in patients with absolute glaucoma in transscleral cyclophotocoagulation: a pilot study. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*, **2**(481), pp. 23-26 (2018)
- [80] Galassi F., Giambene B. et al., Retrobulbar hemodynamics and corneal surface temperature in glaucoma surgery. *Int Ophthalmol*, **28**, pp. 399–405 (2008)
- [81] T.-C. Chang, Y.-L. Hsiao, S.-L. Liao, Application of digital infrared thermal imaging in determining inflammatory state and follow-up effect of methylprednisolone pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **246**, pp. 45–49 (2008)
- [82] S. Betney, P.B. Morgan, S.J. Doyle, N. Efron, Corneal temperature changes during photorefractive keratectomy. *Cornea*, **16**, pp. 158–161 (1997)

- [83] J.P. Craig, I. Singh et al., The role of tear physiology in ocular surface temperature. *Eye*, **14**, pp. 635–641 (2000)
- [84] C.R. Auker, L.M. Parver, S. Doyle, et al., Choroidal blood flow. I. Ocular tissue temperature as a measure of flow. *Archives of Ophthalmology*, **100**, pp.1323–1326 (1982)
- [85] Sodi A.A, Giambene B. et al., Ocular surface temperature in central retinal vein occlusion: preliminary data. *European Journal of Ophthalmology*, **17**, pp. 755–759 (2007)
- [86] Rub'en Usamentiaga et al., Infrared Thermography for Temperature Measurement and Non-Destructive Testing. *Sensors*, **14**, pp. 12305-12348 (2014)
- [87] Jen-Hong Tan et al., Infrared thermography on ocular surface temperature: A review. *Infrared Physics & Technology*, **52**, pp. 97–108 (2009)
- [88] García-Resúa C. et al., Reliability of the non-contact tonopachymeter Tonopachy NT-530P in healthy eyes. *Clin Exp Optom*, **96**, pp. 286–294 (2013)
- [89] F. Girardin et al., Relationship between corneal temperature and finger temperature. *Arch. Ophthalmol.*, **117**(2), pp. 166–169 (1999)
- [90] Jerome J. Maller et al., Using thermographic cameras to investigate eye temperature and clinical severity in depression. *Journal of Biomedical Optics*, **21**(2), p.026001 (2016)

## VI. RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il Dott. Antonio Vercesi per aver gentilmente messo a disposizione la Sua professionalità e il Suo tempo durante le misure effettuate presso il Suo studio, e il Prof. Umberto Lucia, per aver fornito un paziente e costante supporto durante la stesura della tesi.

