



**Politecnico
di Torino**

Politecnico di Torino

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica

A.A. 2024/2025

Sessione di Laurea Luglio 2025

**Analisi comparativa delle procedure di cross-linking corneale
con approfondimento sulla tecnica Enhanced-Fluence Pulsed-
Light Iontophoresis**

Relatori:

Prof. Umberto Lucia

Candidati:

Chiara Lopez

Correlatori:

Ing. Giulia Grisolia

Dott.ssa Mariarosa Astori

A mio nonno Renzo.

*Sei con me in ogni momento
e questo traguardo è anche merito tuo.*

Ti voglio bene.

INDICE

ABSTRACT	5
INTRODUZIONE	7
CAPITOLO 1: Cenni di anatomia dell'apparato visivo	9
1.1 Struttura dell'occhio	9
1.1.1 Umor acqueo ed umor vitreo	14
1.2 Recettori retinici e fototrasduzione	16
CAPITOLO 2: La cornea	21
2.1 Anatomia corneale	21
2.2 Focus sull'orientamento delle fibre di collagene	25
2.3 Geometria	28
2.4 Descrizione delle proprietà meccaniche dei materiali.....	31
2.5 Isteresi corneale e proprietà meccaniche della cornea.....	35
2.6 Cenni di ottica oculare	40
2.7 Potere diottrico della cornea	43
2.8 Principali difetti visivi.....	45
CAPITOLO 3: Cheratocono e Cross-Linking corneale.....	49
3.1 Caratteristiche cliniche.....	50
3.2 Istopatologia e sintomatologia.....	52
3.3 Diagnosi e classificazione.....	53
3.4 Cross-Linking corneale.....	58
3.4.1 Meccanismi fotochimici nel Cross-Linking corneale	60
3.4.2 Profilo tossicologico della riboflavina e dei raggi UV-A	64
3.5 Panoramica sulle procedure di intervento	65
3.5.1 Protocollo di Dresda (S-CXL).....	66
3.5.2 Protocolli “epithelium-on”, protocolli accelerati e ruolo dell'ossigeno.....	68
3.5.3 Iontoforesi (I-CXL).....	69
3.5.4 Enhanced-Fluence Pulsed-Light Iontophoresis (EF I-CXL).....	71
3.5.5 Cross-Linking corneale presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biaggio e Cesare Arrigo di Alessandria	73
3.5.6 Strumentazione e macchinari	75
CAPITOLO 4: Topografia corneale	83
4.1 Mappe topografiche	87

4.2	Indici topografici	90
4.2.1	Indici di sommario	91
4.2.2	Cheratometrie	92
4.2.3	Asfericità corneale	93
4.2.4	Analisi refrattiva	95
4.2.5	Screening del cheratocono.....	96
4.2.6	Indici di comparazione	97
CAPITOLO 5: Analisi dei risultati		103
5.1	Maximum keratometry: Kmax	104
5.2	Minimum Corneal Thickness: ThkMin	118
5.3	Coma	132
5.4	Symmetry Index Front: SIf	146
5.5	Corrected Distance Visual Acuity: CDVA.....	160
5.6	Confronto tra pazienti con trattamenti bilaterali differenti.....	174
CONCLUSIONI		177
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA		178
RINGRAZIAMENTI		183

ABSTRACT

Il Cross-Linking corneale (CXL) è una tecnica innovativa sviluppata per il trattamento delle patologie ectasiche della cornea, caratterizzate da un progressivo assottigliamento e deformazione del tessuto corneale. Tra queste, la forma più comune è il cheratocono (KC), una condizione che porta la cornea ad incurvarsi e a diventare asimmetrica nella parte centrale, assumendo progressivamente una forma conica. La modifica dei parametri elastici della cornea e la sua diminuzione di spessore portano, inevitabilmente, ad un indebolimento strutturale che altera la naturale trasparenza del tessuto corneale, compromettendo progressivamente la funzione visiva.

Il trattamento di CXL ha l'obiettivo di rafforzare i legami tra le fibre di collagene del tessuto corneale, alterati dalla progressione della patologia, utilizzando una combinazione di vitamina B2 (riboflavina) e radiazione UV-A. La riboflavina, fotoattivata dalla luce UV, stimola la formazione di legami crociati tra le fibre di collagene, con conseguente irrigidimento del tessuto e rallentamento della progressione ectasica.

Questa tesi ha l'obiettivo di analizzare e confrontare tre protocolli di CXL: il protocollo standard con rimozione dell'epitelio (CXL EPI-OFF), il trattamento transepiteliale con iontoforesi (CXL EPI-ON, I-CXL) e la tecnica innovativa di Enhanced-Fluence Pulsed-Light Iontophoresis (CXL EPI-ON, EF I-CXL). Sebbene l'EPI-OFF rappresenti il gold standard tra le procedure, è noto che comporti maggiori problematiche post-operatorie. Per questo motivo, sono state sviluppate tecniche alternative, meno invasive, con l'intento di ottenere risultati comparabili.

Il campione di pazienti è stato selezionato presso il Dipartimento di Oculistica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria. I dati analizzati, scelti sulla base di uno studio mirato sull'innovativa tecnica di EF I-CXL, sono stati estrapolati dalle mappe topografiche di ciascun paziente e fanno riferimento a quattro intervalli temporali: prima dell'intervento, a un mese, sei mesi e un anno dall'intervento.

Tra i parametri considerati sono presenti il valore di massima curvatura sagittale anteriore (Kmax), lo spessore corneale minimo (ThkMin), il valore di coma e l'acuità visiva corretta (CDVA), con l'obiettivo di valutare l'efficacia biomeccanica dei tre protocolli.

Sebbene i dati disponibili siano limitati, le osservazioni preliminari suggeriscono che la tecnica EF I-CXL possa rappresentare un buon compromesso tra efficacia e sicurezza, configurandosi come un approccio promettente all'interno delle metodiche transepiteliali.

Un ulteriore elemento di interesse è rappresentato dal dispositivo utilizzato per eseguire il trattamento di EF I-CXL, in grado di eseguire tutti e tre i protocolli di trattamento, permettendo così un'applicazione clinica modulabile in base allo stadio e alle caratteristiche del paziente.

Lo studio condotto presenta un carattere preliminare, dal momento che il dispositivo per l'esecuzione della tecnica EF I-CXL è stato disponibile presso la struttura solo per un periodo limitato di sei mesi. Questa circostanza ha inevitabilmente condizionato la numerosità del campione, in particolare per quanto riguarda alcuni stadi di gravità dell'ectasia.

In questa prospettiva, risulta auspicabile, per il futuro, poter disporre di un campione più ampio e omogeneamente distribuito tra i vari stadi della patologia, così da confermare e approfondire le potenzialità cliniche della tecnica EF I-CXL.

INTRODUZIONE

La cornea è una struttura trasparente e convessa anteriormente che, insieme alla sclera, costituisce la tunica fibrosa dell'occhio. Rappresenta la prima lente naturale attraversata dalla luce e, insieme al cristallino, forma il diottro oculare. Essa rappresenta la lente più importante dell'apparato visivo poiché responsabile di oltre il 70% della capacità di messa a fuoco e contribuisce in modo determinante alla formazione di immagini nitide sulla retina. La sua forma è definita prolata, con una curvatura maggiore al centro che diminuisce gradualmente verso la periferia. Inoltre, la cornea è caratterizzata da tessuto connettivo avascolare e trasparente in grado di contribuire a mantenere la forma del bulbo oculare contenendo i fluidi interni e resistendo alla pressione intraoculare (IOP) esercitata da questi. Queste caratteristiche di trasparenza e curvatura sferica nella zona centrale e leggermente più piatta verso la periferia, sono essenziali per garantire una visione nitida.

La cornea si compone di cinque strati noti come epitelio corneale, lamina di Bowman, stroma, membrana di Descemet ed endotelio corneale. Lo stroma forma il 75-90% dello spessore totale della cornea, rappresentando dunque lo strato principale. La disposizione ordinata delle fibrille di collagene all'interno della matrice glicoproteica dello stroma corneale conferisce alla cornea le sue proprietà viscoelastiche, fondamentali per garantirne trasparenza, resistenza, elasticità e capacità di assorbire e dissipare forze meccaniche.

Le patologie ectasiche, in grado di alterare la curvatura e lo spessore corneale, compromettono l'acuità visiva modificando la rifrazione della luce diretta verso il cristallino e la retina. Tra queste, la più diffusa è il cheratocono, una malattia non infiammatoria caratterizzata dal progressivo assottigliamento e deformazione della cornea, che diviene più curva ed asimmetrica nella parte centrale, fino ad assumere la forma di un cono.

Nonostante non siano ancora del tutto chiare le cause di questa malattia, è stato ormai scientificamente provato che, alla base, vi sia una degradazione delle fibre di collagene che costituiscono l'impalcatura di sostegno della cornea. Il fenomeno di assottigliamento descritto è più comune in età giovanile e può progredire anche per tutta la durata della vita del soggetto. Negli stadi più avanzati, il cheratocono può portare ad un'opacizzazione del cono corneale, il quale può, seppur raramente, perforarsi. Negli stadi comuni risulta comunque una patologia debilitante, dal momento che la deformazione corneale genera un astigmatismo irregolare (solitamente miopico) non sempre correggibile con occhiali o lenti a contatto.

I trattamenti chirurgici in uso fino ad oggi per il trattamento della patologia, pur migliorando la vista in diversi modi e con risultati variabili, sono finalizzati a regolarizzare la deformità della cornea, non trattando però la causa primaria delle patologie ectasiche (in particolar modo il cheratocono): il processo evolutivo di assottigliamento e sfiancamento del tessuto corneale. Per questo motivo, non impediscono la progressione del cheratocono.

Il trattamento di cross-linking Corneale (CXL) si propone di affrontare questa problematica di base. Come trattamento, esso ha maggiori probabilità di successo quando la cornea presenta ancora sufficiente spessore e quando l'ectasia non ha ancora interessato la zona ottica. Quando, invece, la cornea presenta uno spessore molto ridotto, l'ectasia ha raggiunto la zona ottica e l'astigmatismo risulta

non più correggibile con occhiali o lenti a contatto, le performance della tecnica inevitabilmente calano.

Il CXL può essere effettuato mediante rimozione dell'epitelio corneale (CXL EPI-OFF) e senza la rimozione dell'epitelio corneale (CXL EPI-ON). Tra queste, la tecnica che prevede la disepitelizzazione è attualmente considerata il trattamento gold standard del cheratocono progressivo.

Tuttavia, dal momento che la rimozione dell'epitelio comporta una serie di problematiche postoperatorie, è stata studiata una metodica electric-assisted di trasporto della riboflavina con epitelio in situ chiamata CXL assistito da iontoforesi (I-CXL).

Inoltre, un'ulteriore tecnica nota come Enhanced-Fluence Pulsed-Light Iontophoresis (EF I-CXL), è stata recentemente sviluppata per modificare ulteriormente il protocollo del trattamento I-CXL. Essa prevede il mantenimento dell'epitelio corneale, l'irraggiamento con una densità di potenza maggiore e l'utilizzo di una luce pulsata 1 secondo on e 1 secondo off.

L'obiettivo di questo lavoro di tesi magistrale è il confronto dei dati derivanti dal follow-up di pazienti che hanno subito l'intervento di cross-linking corneale mediante CXL standard e pazienti che, invece, si sono sottoposti ad intervento di cross-linking mediante I-CXL o EF I-CXL.

Il campione di pazienti su cui sono state svolte le indagini statistiche è stato estratto dal Dipartimento di Oculistica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria e verrà definito nell'apposito capitolo.

CAPITOLO 1: Cenni di anatomia dell'apparato visivo

L'occhio rappresenta l'organo sensoriale primario del sistema visivo, capace di acquisire informazioni sull'ambiente circostante tramite la luce. In particolare, la sua funzione consiste nel convertire gli stimoli luminosi in segnali elettrici che il sistema nervoso utilizza per inviare informazioni all'encefalo. Questo capitolo ha lo scopo di fornire una visione d'insieme dell'anatomia e della struttura del bulbo oculare, per poi focalizzarsi in modo approfondito sulla cornea.

1.1 Struttura dell'occhio

Il bulbo oculare è situato nella cavità orbitaria, la quale svolge nei suoi confronti una funzione di protezione. La parete del bulbo oculare è formata da tre tuniche concentriche che, dall'esterno verso l'interno, sono:

- 1) **Tonaca esterna (fibrosa):** composta dalla **sclera** e dalla **cornea**, entrambe di natura fibrosa e separate da una zona di transizione detta limbo [1]. La superficie del bulbo oculare è composta per il 93% dalla sclera e per il 7% dalla cornea. La sclera, robusta e opaca, protegge le strutture interne dell'occhio e funge da punto di ancoraggio per i muscoli oculari estrinseci, consentendo i movimenti dell'occhio. La cornea, invece, è la lente più potente del sistema visivo e si compone di cinque strati altamente organizzati. Essendo priva di vasi sanguigni, viene nutrita principalmente dai fluidi circostanti e dall'ossigeno atmosferico. La protezione della parte anteriore dell'occhio e della parte interna delle palpebre sono a carico di una sottile membrana chiamata **congiuntiva**, la quale contribuisce anche alla lubrificazione oculare [2].

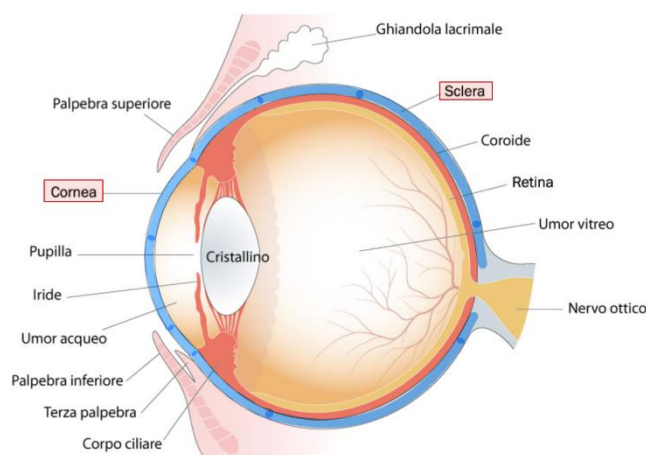


Figura 1.1: La zona evidenziata in blu mostra la struttura della tonaca media [2].

- 2) **Tonaca media (vascolare):** viene anche detta uvea ed è formata dalla **coroide**, dal **corpo ciliare**, dall'**iride** e dal **cristallino**. La tonaca media è lo strato intermedio del bulbo oculare, situata subito sotto la sclera. La sua composizione ricca di collagene la rende una membrana connettiva in grado di fornire supporto e nutrimento agli strati adiacenti, in particolar modo a quelli della retina sottostante. La coroide, fortemente vascolarizzata e pigmentata, svolge un ruolo cruciale nell'evitare la propagazione dei riflessi di luce poiché il pigmento al suo interno assorbe la luce in

eccesso, impedendo la dispersione dei raggi luminosi all'interno dell'occhio e contribuendo così a mantenere la visione più nitida. Essa presenta una faccia esterna convessa che aderisce debolmente all'interno della sclera ed una faccia interna, concava, adiacente allo strato pigmentato della retina. Grazie alla vascolarizzazione abbondante, il compito principale della coroide è quello di nutrire ed ossigenare la parte esterna della retina.

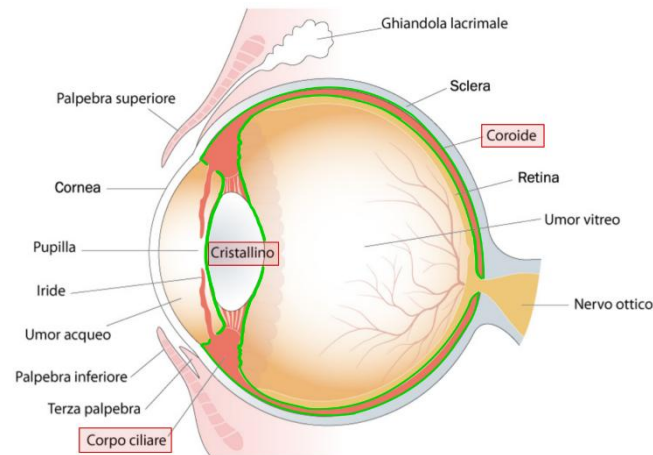


Figura 1.2: La zona contornata in verde mostra la tonaca media [2].

Il corpo ciliare, situato tra la coroide e l'iride, è rivestito da uno strato di retina "cieca", in quanto non partecipa alla visione. Esso comprende una parte anteriore detta corona ciliare ed una posteriore costituita da due anelli caratterizzati da pieghe radiali denominate processi ciliari. I processi ciliari, insieme al muscolo ciliare, sono i responsabili della produzione dell'**umor acqueo**, il quale ha un ruolo fondamentale nella gestione del corretto funzionamento dell'occhio, del suo nutrimento e della protezione dell'ambiente oculare [3].

L'iride è la responsabile del colore che caratterizza l'occhio di ciascun individuo; infatti, essa conferisce la tonalità in base alla quantità di melanina presente nel pigmento che la costituisce. È situata a diretto contatto col cristallino e presenta un foro centrale, la pupilla, attraverso il quale i raggi luminosi penetrano nell'occhio. Grazie all'azione di due gruppi muscolari (sfintere e dilatatore della pupilla), quest'ultima può variare le sue dimensioni, regolando così la quantità di luce che raggiunge la retina.

Dietro l'iride è situato il cristallino, una lente biconvessa e trasparente avente come funzione la messa a fuoco delle immagini sulla retina sottostante. Questa funzione di messa a fuoco prende il nome di **processo di accomodazione** e avviene grazie all'azione del muscolo ciliare, il quale modifica la curvatura del cristallino per adattarlo alla distanza degli oggetti. Quando si osservano oggetti vicini, il muscolo ciliare si contrae, riducendo la tensione sulle fibre zonulari (sottili filamenti elastici che collegano il cristallino all'anello ciliare e ne regolano la forma) e aumentando la curvatura del cristallino, che diventa, quindi, più convesso. Al contrario, per la visione di oggetti lontani, il muscolo ciliare si rilassa, le fibre zonulari si tendono e il cristallino si appiattisce, riducendo il suo potere diottrico [4].

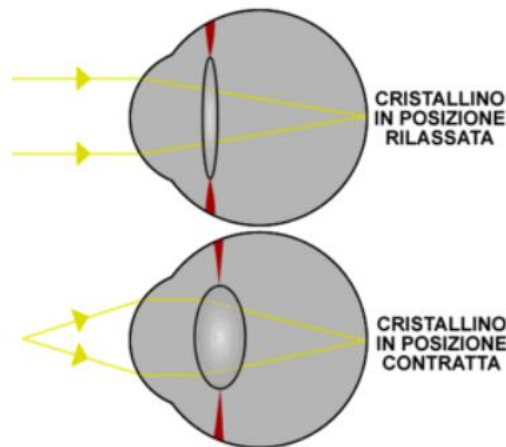


Figura 1.3: Differenza di curvatura del cristallino durante il processo di accomodazione [5].

- 3) **Tonaca interna (nervosa): la retina.** La parte più interna della superficie oculare è occupata dalla retina, una struttura trasparente composta da una decina di strati e coincidente con l'emergere del nervo ottico. Si tratta di un tessuto di origine nervosa che riveste quasi tutta la parete interna dell'occhio [6]. Essa è adibita alla raccolta delle informazioni visive che, successivamente, verranno inviate alla parte del cervello predisposta alla visione tramite il nervo ottico, sotto forma di impulsi elettrici. Questi impulsi verranno da noi percepiti, infine, come immagini. La retina viene divisa in tre porzioni: la **parte ottica** (applicata alla coroide), la **parte ciliare** (aderente al corpo ciliare) e la **parte iridea**. Le componenti ciliare e iridea formano la retina cieca, la quale è sprovvista di recettori ed è di natura esclusivamente epiteliale. La parte ottica è invece suddivisibile in due foglietti, rispettivamente lo strato delle cellule pigmentate (esterno) e la porzione nervosa (interna). Il primo contiene melanina e contribuisce a ridurre la dispersione della luce, il secondo contiene i fotorecettori ed altre cellule deputate alla trasmissione del segnale visivo [7].

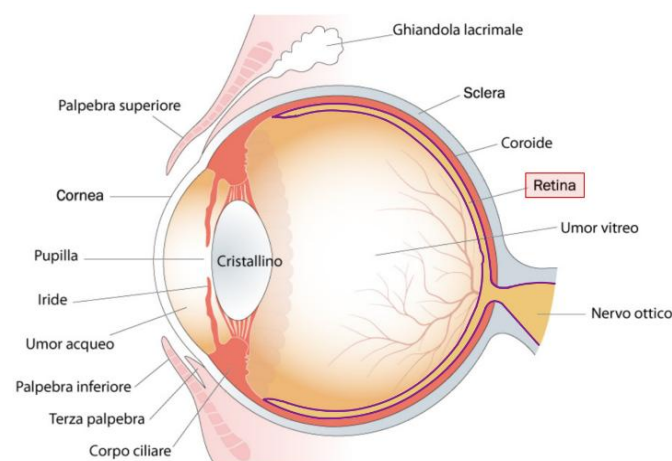


Figura 1.4: La zona contornata in viola mostra la tonaca interna, ovvero la retina [2].

È possibile distinguere tre regioni all'interno della retina:

- L'**ora serrata**: rappresenta il limite fra la parte ottica e ciliare della retina, è situata dietro la cornea ed è il punto in cui la retina inizia ad assottigliarsi.
- La **papilla ottica** (o disco ottico): è il punto di convergenza delle fibre nervose per la formazione del nervo ottico. È priva di fotorecettori ed è nota come punto cieco.
- La **macula lutea**: è una regione leggermente ellittica nel polo posteriore dell'occhio. Al suo centro si trova la fovea, una piccola depressione specializzata nella visione centrale ad alta risoluzione, grazie alla presenza di una grande densità di coni e alla quasi totale assenza di bastoncelli (i fotorecettori retinici). Questa configurazione permette una percezione dettagliata e precisa degli oggetti su cui si fissa lo sguardo, essenziale per attività come la lettura e il riconoscimento dei volti. La fovea è inoltre priva di vasi sanguigni nella zona centrale, riducendo la dispersione della luce e migliorando la nitidezza visiva.

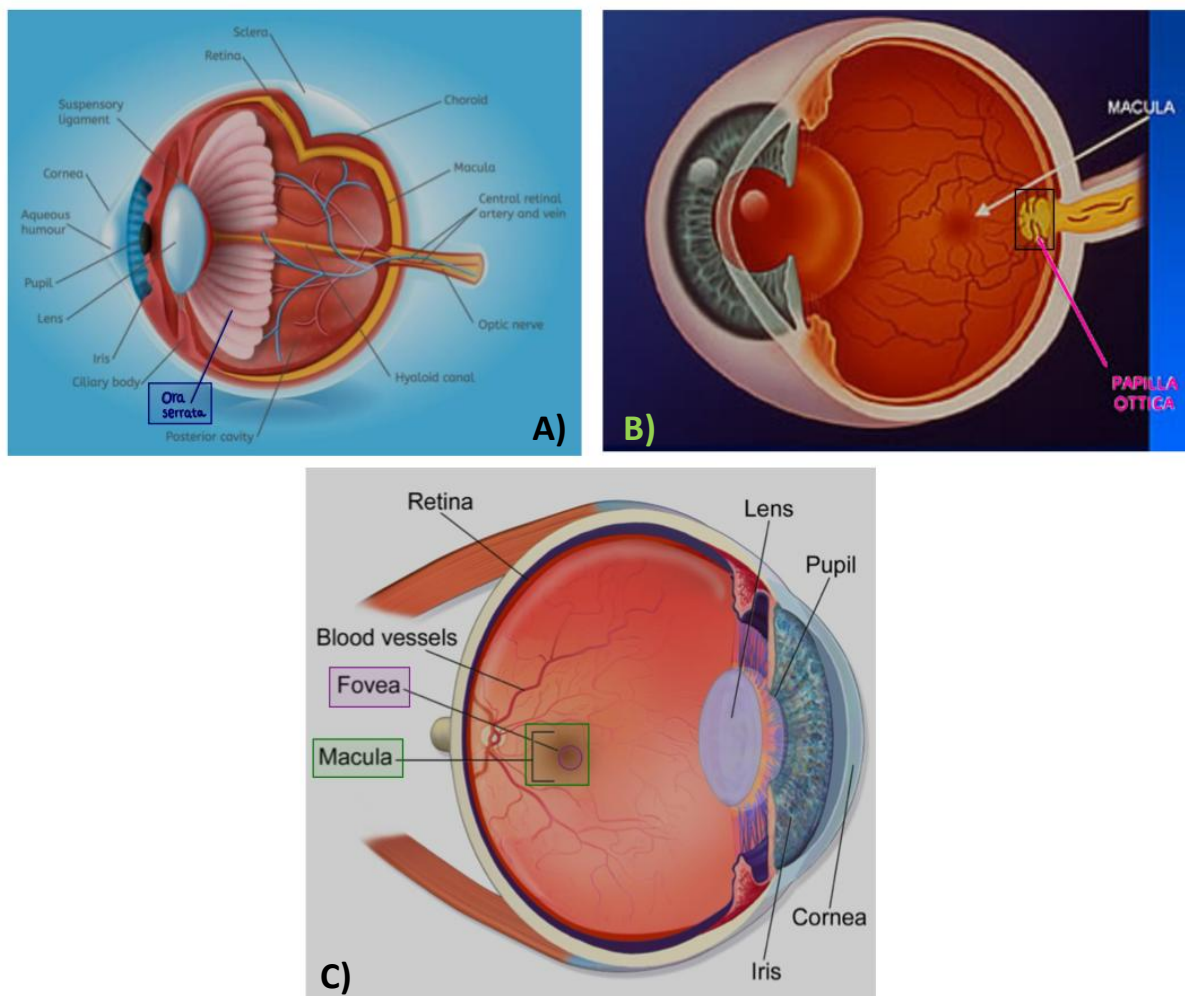


Figura 1.5: (A) Ora serrata; (B) Papilla ottica; (C) Macula lutea e fovea.

Le cellule adibite alla ricezione della luce sono diversamente sensibili alle radiazioni luminose e vengono distinte in **coni** e **bastoncelli**.

I coni sono di tre tipi, con pigmenti sensibili a tre diverse bande di frequenza (o lunghezze d'onda λ in nm) della radiazione elettromagnetica, corrispondenti al giallo (cono L, $\lambda \sim 580$ nm), al verde (cono M, $\lambda \sim 530$ nm) e all'indaco (cono S, $\lambda \sim 440$ nm). Questi vengono spesso semplificati chiamandoli rosso, verde e blu e sono necessari per discriminare i colori in condizioni di luce diurna (visione fotopica).

I bastoncelli, invece, sono di un unico tipo e contengono un solo pigmento: la rodopsina. Essi sono molto più sensibili alla luce rispetto ai coni e sono i responsabili della visione in bianco e nero e della visione notturna (visione scotopica). Nel complesso, i bastoncelli risultano essere presenti in quantità di circa 10-25 volte superiore rispetto ai coni: i bastoncelli sono circa 75-150 milioni, mentre i coni sono approssimativamente 6-7 milioni.

Oltre ai fotorecettori, localizzati nello strato più esterno della retina, sono presenti diversi tipi di cellule nervose che svolgono un ruolo chiave nella trasmissione e nella prima elaborazione del segnale visivo:

- **Cellule orizzontali:** sono situate nello strato immediatamente adiacente ai fotorecettori e modulano le connessioni tra fotorecettori e cellule bipolari.
- **Cellule bipolari:** rappresentano un passaggio essenziale nella catena neuronale retinica. Ricevono segnali sinaptici dai coni e dai bastoncelli e li trasmettono alle cellule gangliari, situate in uno strato più interno della retina.
- **Cellule gangliari:** si tratta di neuroni multipolari i cui assoni convergono per formare il nervo ottico. Ricevono l'informazione visiva elaborata dagli strati precedenti e la inviano al cervello per l'elaborazione finale [3].
- **Cellule amacrine:** si tratta di cellule prive di assone che stabiliscono sinapsi con le cellule bipolari e gangliari, svolgendo una funzione di modulazione [8].

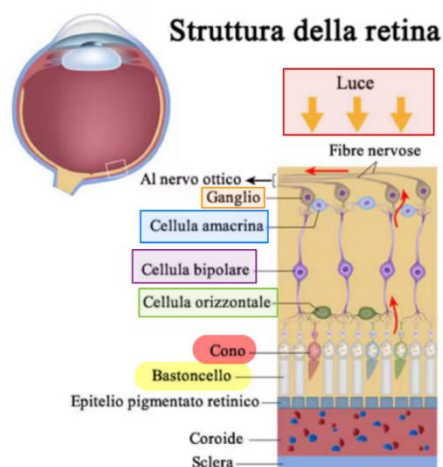


Figura 1.6: Vengono messi in evidenza i diversi tipi di neuroni della retina sensoriale ed i fotorecettori.

1.1.1 Umor acqueo ed umor vitreo

La restante parte del bulbo oculare è composta da due sostanze che riempiono tre camere poste al suo interno:

- **Camera anteriore:** situata tra la parte inferiore della cornea e l'iride.
- **Camera posteriore:** è significativamente più piccola della camera anteriore ed è limitata anteriormente dall'iride e posteriormente dal cristallino [9].
- **Camera vitrea:** collocata dietro il cristallino.

Le prime due camere sono riempite dall'umor acqueo, un fluido endoculare di tipo salino, prodotto dall'epitelio del corpo ciliare, mentre la camera vitrea contiene l'umor vitreo (o corpo vitreo), una sostanza gelatinosa che rappresenta circa due terzi del volume oculare e che garantisce consistenza e forma al bulbo.

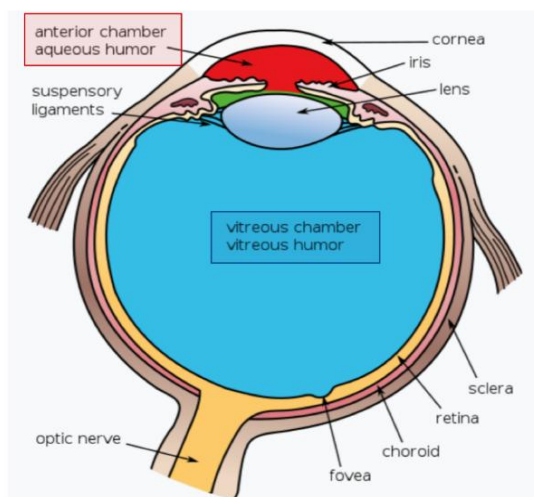


Figura 1.7: La figura mostra l'umor acqueo situato nella camera anteriore (rosso) e nella camera posteriore (verde) dell'occhio. L'umor vitreo si trova nella camera vitrea (blu).

L'**umor acqueo**, composto principalmente da acqua con una minima quantità di sali e sostanze proteiche disciolte, riempie lo spazio compreso tra cornea e cristallino. Grazie alla sua lieve pressione sulla parete corneale interna, questo fluido contribuisce a mantenere la forma della cornea e a dare volume al bulbo oculare. Poiché genera una certa pressione intraoculare (IOP), l'umor acqueo viene continuamente prodotto (circa 2-3 $\mu\text{L}/\text{minuto}$) e riassorbito per mantenere una pressione stabile, che in un soggetto sano varia tra 12 e 20 mmHg. La pressione intraoculare è determinata dalla velocità con la quale l'umor acqueo viene prodotto e riassorbito.

Dopo la sua produzione a carico dei processi ciliari, l'umor acqueo passa dalla camera posteriore a quella anteriore attraverso il forame pupillare. Successivamente, il fluido si sposta lateralmente verso l'angolo irido-corneale, dove attraversa la rete trabecolare (una struttura spugnosa caratterizzata da pori progressivamente più ristretti, noti come spazi del Fontana), per poi immettersi nel canale di Schlemm. Questo canale convoglia l'umor acqueo nel circolo venoso, in particolare nelle vene episclerali e ciliari anteriori, garantendo così il suo drenaggio [10].

Il meccanismo di drenaggio si basa sul gradiente di pressione intraoculare: l'umor acqueo, spinto dalla pressione interna, attraversa i pori della rete trabecolare fino a raggiungere il seno venoso della sclera. Se il deflusso attraverso il seno venoso viene ostacolato, la pressione all'interno del globo oculare aumenta, con il rischio di sviluppare patologie come il glaucoma, condizione che, nel tempo, danneggia gli assoni delle cellule gangliari e, conseguentemente, il nervo ottico.

In sintesi, il principale compito dell'umor acqueo è quello di mantenere la pressione intraoculare entro limiti fisiologici, garantendo sia il nutrimento che la depurazione delle cellule oculari attraverso l'eliminazione dei prodotti di scarto delle reazioni metaboliche [3].

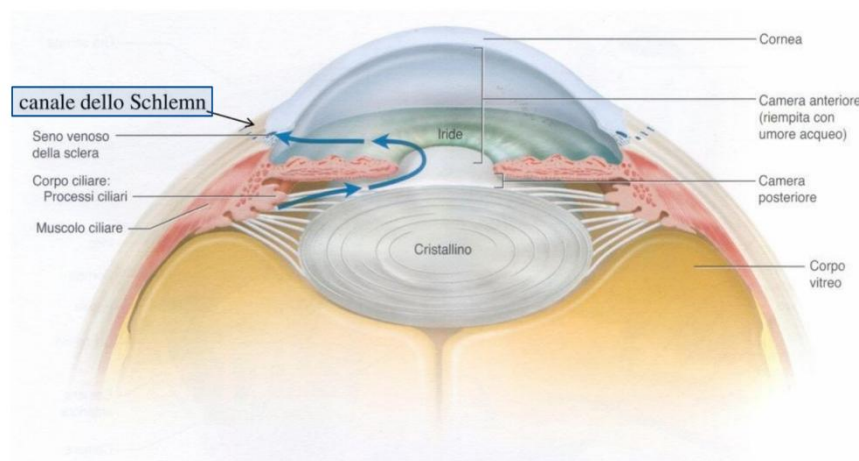


Figura 1.8: Percorso dell'umor acqueo.

Il **corpo vitreo** è una massa gelatinosa, trasparente e incolore che occupa circa quattro quinti dell'occhio umano, riempiendo la camera vitrea, ovvero lo spazio compreso tra la superficie posteriore del cristallino e la retina. Esso è costituito per il 99% da acqua e contiene una notevole quantità di acido ialuronico prodotto dalle cellule ialocitarie del vitreo, cellule presenti al suo interno che contribuiscono al mantenimento del vitreo rimuovendo detriti cellulari. Le principali funzioni del corpo vitreo sono:

- **Sostegno:** riempie il bulbo oculare, mantenendone la forma.
- **Protezione:** ammortizza gli urti che potrebbero danneggiare le strutture interne.
- **Visione:** essendo trasparente, permette il passaggio della luce verso la retina.

Durante lo sviluppo embrionale, all'interno del corpo vitreo transita l'arteria ialoidea. Questa arteria, successivamente, va in atrofia generando il canale ialoideo e residui che possono rimanere liberi nel vitreo. Questi residui possono manifestarsi nel campo visivo come "mosche volanti" o fili, fenomeni noti come miodesopsie.

Nel corso della maturazione del sistema visivo, l'umor vitreo tende a disidratarsi, comportando il suo distacco dalle pareti interne dell'occhio, cioè il distacco posteriore del vitreo dalla retina neurosensoriale. Questo distacco, che si manifesta spesso con la percezione di lampi o stelline, è un fenomeno fisiologico legato all'invecchiamento. Durante l'esame oculistico, il medico dilata la pupilla

con gocce e utilizza una lente per l'oftalmoscopia indiretta per osservare il fondo dell'occhio e verificare la presenza di eventuali distacchi vitrei. Se il vitreo, distaccandosi, trascina parti della retina formando opercoli o micro-rotture, è possibile che si renda necessario un intervento laser per riparare le piccole lacerazioni e prevenire danni di maggiore entità [11].

1.2 Recettori retinici e fototrasduzione

Il meccanismo della visione ha inizio quando la luce colpisce la retina, dove viene convertita in un segnale elettrico. Questo impulso viene poi trasmesso lungo le vie ottiche fino alla corteccia occipitale e qui viene elaborato e trasformato in immagine. La retina rappresenta, quindi, il primo livello di elaborazione della radiazione luminosa e contiene due tipi principali di fotorecettori: coni e bastoncelli.

In genere, nei sistemi sensoriali, l'attivazione di un recettore da parte di uno stimolo adeguato determina la depolarizzazione della membrana cellulare, con conseguente generazione di un potenziale d'azione e rilascio del neurotrasmettitore verso i neuroni adiacenti. A differenza di altri recettori sensoriali, tuttavia, i fotorecettori retinici non generano potenziali d'azione. L'attivazione da parte della luce induce invece variazioni graduali del potenziale di membrana, che si traducono in variazioni corrispondenti del rilascio di neurotrasmettitore verso i neuroni postsinaptici.

Quando un fotorecettore, sia esso un cono o un bastoncello, viene esposto alla luce, non si verifica una depolarizzazione come in molti altri neuroni, bensì un'iperpolarizzazione della sua membrana. In condizioni di buio, infatti, il fotorecettore si trova in uno stato depolarizzato, con un potenziale di membrana attorno a -40 mV. Con l'aumentare dell'intensità luminosa, questo potenziale diventa progressivamente più negativo, raggiungendo valori prossimi a -65 mV, oltre i quali la risposta si satura.

Anche se questo comportamento appare controintuitivo, l'aspetto fondamentale è che vi sia una relazione costante tra il livello di illuminazione e la quantità di neurotrasmettitore rilasciato. Tale rilascio è regolato dai canali del calcio (Ca^{2+}): in assenza di luce, quando il fotorecettore è depolarizzato, un numero maggiore di canali è aperto, con conseguente rilascio abbondante di neurotrasmettitore; con l'arrivo della luce, la chiusura dei canali riduce invece il rilascio del neurotrasmettitore.

In condizioni di buio, il fotorecettore si trova in uno stato di depolarizzazione costante, reso possibile dalla presenza, nella porzione esterna della cellula, di canali ionici aperti che permettono l'ingresso di ioni sodio (Na^+) e calcio (Ca^{2+}). Questo flusso ionico verso l'interno riduce la carica negativa della cellula. L'attività di questi canali è regolata dalla concentrazione di cGMP (guanosina monofosfato ciclica): al buio, i livelli di cGMP sono elevati e mantengono i canali aperti; alla luce, invece, la quantità di cGMP diminuisce, provocando la chiusura dei canali che blocca l'ingresso degli ioni positivi e determina l'iperpolarizzazione della membrana, con conseguente riduzione del rilascio di neurotrasmettitore.

L'intero processo ha inizio quando un fotone viene catturato da un fotopigmento situato nella membrana del segmento esterno del fotorecettore (vedi Figura 1.9).

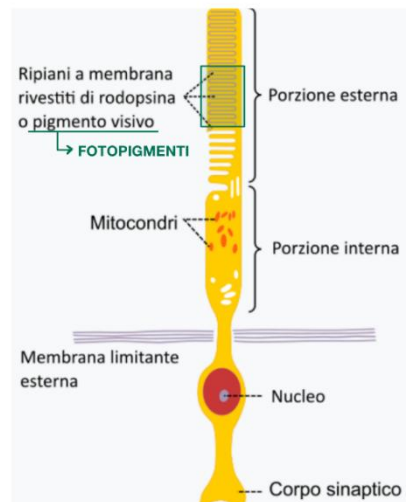


Figura 1.9: Struttura di un bastoncello.

Questo fotopigmento è costituito da un cromoforo (un retinale derivato dalla vitamina A e sensibile alla luce) legato a una proteina di nome opsina, che regola l'assorbimento della luce a specifiche lunghezze d'onda. La varietà di opsine presenti nei diversi tipi di fotorecettori è ciò che determina le differenze funzionali tra coni e bastoncelli. Nei bastoncelli, il fotopigmento prende il nome di rodopsina, ed è localizzato all'interno della membrana dei dischi che compongono il segmento esterno del fotorecettore (Figura 1.10).

La rodopsina è composta da una parte proteica (l'opsina) e da una molecola organica chiamata 11-cis retinale. Quando arriva la radiazione luminosa, questa colpisce la rodopsina e viene assorbita dall'11-cis retinale che, grazie alla luce subisce un cambiamento e si isomerizza diventando retinale tutto-trans. Questo fa avvenire un cambiamento conformazionale anche nell'opsina e, come conseguenza, tutta la molecola di rodopsina si converte in seguito all'interazione con la luce.

Si attiva, quindi, una proteina G detta trasducina, la quale si lega alla rodopsina modificata e, appena si forma questo legame, viene attivato un enzima di membrana noto come fosfodiesterasi (PDE). Questo enzima idrolizza il cGMP riducendone la concentrazione e provocando la chiusura dei canali ionici.

Questo meccanismo è in grado di amplificare fortemente il segnale luminoso: una singola molecola di rodopsina attivata dalla luce può stimolare fino a 800 molecole di trasducina, e ciascuna fosfodiesterasi attivata è in grado di degradare numerose molecole di cGMP. Di conseguenza, anche l'assorbimento di un solo fotone può determinare la chiusura di circa 200 canali ionici, provocando una variazione del potenziale di membrana pari a circa 1 mV.

In questo processo, un ruolo fondamentale è svolto dalla concentrazione intracellulare di ioni calcio (Ca^{2+}): la chiusura dei canali cGMP causa un calo del Ca^{2+} , stimolando la produzione di nuovo cGMP e aumentando l'affinità dei canali rimanenti per questa molecola.

Infine, per interrompere la cascata di fototrasduzione e ripristinare la sensibilità alla luce del fotopigmento, entrano in gioco specifici meccanismi: una proteina chiamata arrestina si lega alla rodopsina attivata, bloccandone l'attività. A questo punto, il retinale nella forma tutto-trans si separa dall'opsina e viene trasferito all'epitelio pigmentato retinico, dove viene riconvertito nella sua forma

originale 11-cis. Successivamente, viene trasportato di nuovo nel fotorecettore per ricombinarsi con l'opsina e ricostituire la rodopsina, permettendo così un nuovo ciclo di fototrasduzione [12].

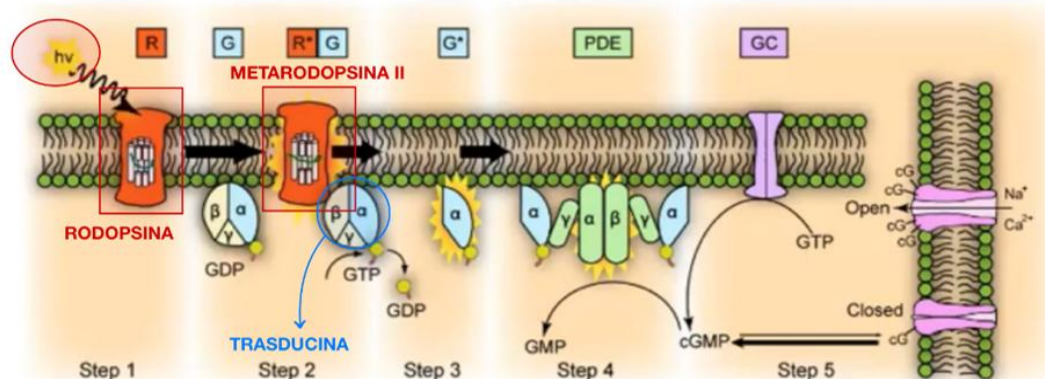


Figura 1.10: Focus sul singolo disco del bastoncello e sulle molecole coinvolte nella fototrasduzione.

Il meccanismo di fototrasduzione nei coni è molto simile a quello dei bastoncelli. La differenza principale si trova nel fotopigmento coinvolto, che nei coni si chiama iodopsina. Rodopsina e iodopsina presentano differenti picchi di assorbanza: la rodopsina ha un massimo di assorbimento intorno a 500 nm, mentre le iodopsine dei coni si suddividono in tre tipi, ciascuno sensibile a una diversa lunghezza d'onda dello spettro visibile. In particolare, i coni sensibili al blu assorbono a circa 419 nm, quelli al verde a circa 533 nm, e quelli al rosso intorno ai 564 nm. Questa organizzazione dei coni è essenziale per la percezione dei colori. Quando una luce monocromatica con una determinata lunghezza d'onda colpisce l'occhio, stimola in modo selettivo uno o più tipi di coni. Il sistema nervoso centrale elabora il grado relativo di attivazione dei tre gruppi di coni e lo traduce in una precisa percezione cromatica. In altre parole, la combinazione dei segnali provenienti dai tre tipi di fotorecettori consente al cervello di interpretare correttamente i colori dello spettro visivo [3].

Dopo la stimolazione dei fotorecettori retinici, l'impulso nervoso inizia il suo percorso attraverso la via ottica. I segnali vengono trasmessi dalle cellule bipolari ai neuroni gangliari della retina, i cui assoni formano il nervo ottico. Ogni nervo ottico trasporta le informazioni visive di un solo occhio fino al chiasma ottico, una struttura ovale situata nella parte inferiore dell'encefalo. Qui, le fibre provenienti dalla metà nasale di ciascuna retina si incrociano, mentre quelle della metà temporale proseguono senza incrociarsi. Questo incrocio parziale, denominato chiasma ottico [13], crea una forma a X allungata (mostrata in Figura 1.11) e consente alle informazioni del campo visivo sinistro di essere elaborate dall'emisfero cerebrale destro e viceversa.

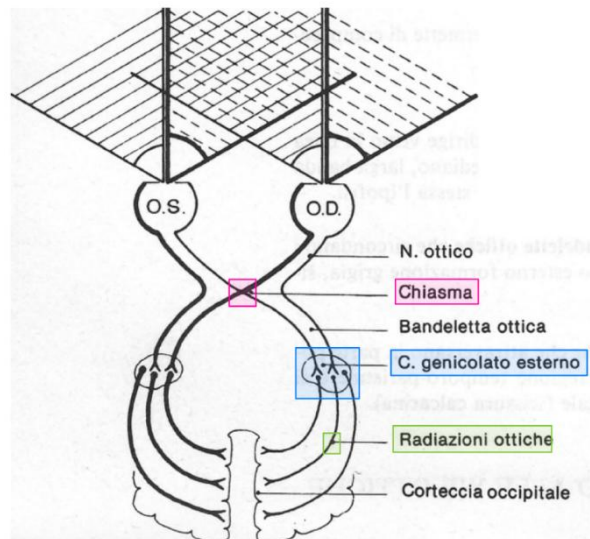


Figura 1.11: Rappresentazione delle vie ottiche.

Superato il chiasma ottico, i segnali viaggiano lungo il tratto ottico fino al corpo genicolato laterale del talamo, una struttura essenziale per la selezione e la rielaborazione preliminare delle informazioni visive. Qui, l'impulso viene modulato e trasmesso attraverso le radiazioni ottiche di Gratiolet, un fascio di fibre nervose che proietta direttamente alla corteccia visiva primaria. Quest'ultima rappresenta il primo centro corticale responsabile dell'elaborazione delle informazioni visive grezze, come il riconoscimento dei contrasti, delle forme e dei movimenti. Successivamente, queste informazioni vengono inviate alle aree visive secondarie, dove vengono integrate e arricchite per il riconoscimento degli oggetti, dei colori e della profondità. Oltre all'elaborazione diretta dell'immagine, la corteccia visiva è strettamente connessa ad altre aree cerebrali tramite fasci di fibre nervose. Le connessioni con la superficie laterale del lobo occipitale permettono di associare le immagini percepite ai ricordi visivi, facilitando il riconoscimento degli oggetti già noti [14] [15].

CAPITOLO 2: La cornea

La cornea è una struttura avascolare trasparente che, insieme alla sclera, costituisce la tunica fibrosa dell'occhio. La sua superficie anteriore è rivestita dal film lacrimale, mentre quella posteriore delimita la camera anteriore, riempita di umore acqueo. Alla periferia, si continua con la sclera e la congiuntiva, mentre il punto di transizione tra cornea e sclera è chiamato limbus. La cornea costituisce la prima lente naturale attraversata dalla luce quando questa penetra nell'occhio, contribuendo alla messa a fuoco delle immagini sulla retina [3] [16]. Nello specifico, essa è responsabile di oltre il 70% della capacità di focalizzazione, mentre la componente restante è affidata al cristallino, la lente interna dell'occhio. Per ottenere un'immagine nitida sul piano retinico, è indispensabile che la cornea sia trasparente e che mantenga la sua forma definita “prolata”, con una curvatura sferica nella zona centrale e leggermente più piatta verso la periferia [17].

Esistono alcune patologie, note come ectasie, che alterano la struttura e lo spessore della cornea, rendendola progressivamente più sottile e irregolare, con un conseguente peggioramento dell'acuità visiva, tanto più marcato quanto maggiore è la deformazione. Tra le ectasie più comuni rientrano il cheratocono e quelle che si sviluppano a seguito di interventi di chirurgia refrattiva [18].

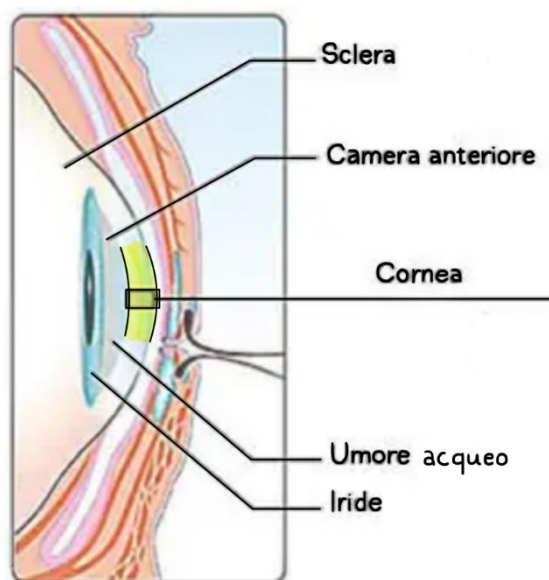


Figura 2.1: Cornea e zone limitrofe.

2.1 Anatomia corneale

La superficie anteriore della cornea ha un raggio di curvatura medio di circa 7,2 mm, mentre la superficie posteriore è più curva, con un raggio di circa 6,8 mm. Lo spessore corneale varia in base alla posizione: al centro è di circa 520 μm , mentre in periferia aumenta fino a circa 650 μm [19].

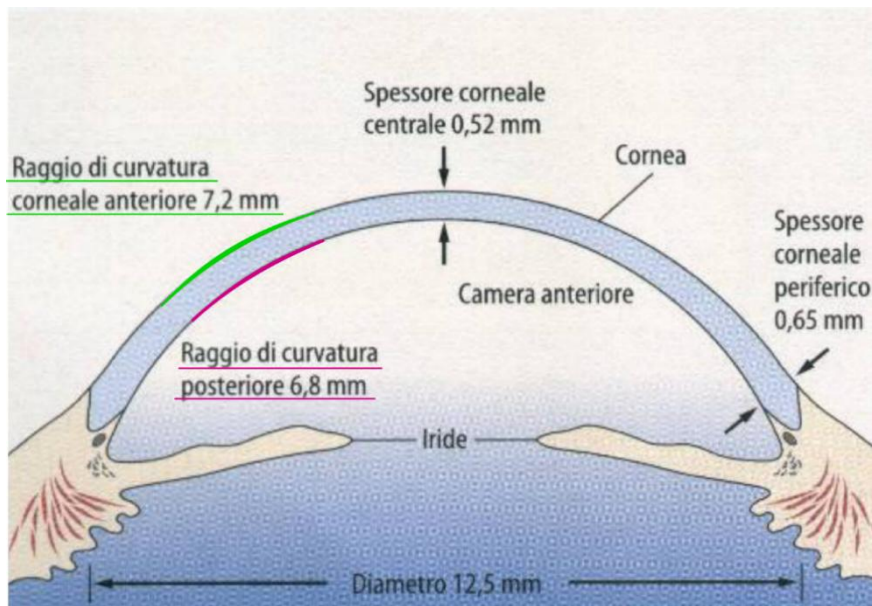


Figura 2.2: Anatomia macroscopica della cornea.

La sezione istologica della cornea permette di distinguere cinque strati:

- 1) **Epitelio corneale:** è lo strato più esterno della cornea, ha uno spessore di circa $50\text{ }\mu\text{m}$ e costituisce circa un decimo dello spessore corneale totale. Su di esso si distribuisce il film lacrimale, con cui intrattiene una stretta relazione funzionale. Nella sua porzione centrale, è composto da 5-7 strati di cellule, suddivise in tre gruppi principali, ciascuno con caratteristiche morfologiche e funzionali specifiche:
 - **Cellule basali:** sono quelle situate più in profondità e poggiano sulla membrana basale epiteliale, la quale aderisce allo strato successivo, ovvero lo strato di Bowman. Formano un unico strato di cellule colonnari, ricche di organuli e mitoticamente attive. Sono le uniche cellule epiteliali in grado di dividersi, e rappresentano quindi la fonte di rinnovamento per le cellule alate e superficiali.
 - **Cellule alate:** sono situate al di sopra delle cellule basali e costituiscono 2-3 strati di cellule intermedie, così chiamate per la loro morfologia a forma di “ala”.
 - **Cellule squamose:** occupano lo strato più esterno dell’epitelio. Sono organizzate in 2-3 strati di cellule piatte e poligonali, con un diametro di $40\text{-}60\text{ }\mu\text{m}$ e uno spessore di $2\text{-}6\text{ }\mu\text{m}$.

Le cellule epiteliali corneali hanno una vita media di 7-10 giorni, al termine della quale vanno incontro a involuzione, apoptosi e desquamazione, rendendo l’epitelio un tessuto ad elevato turnover cellulare.

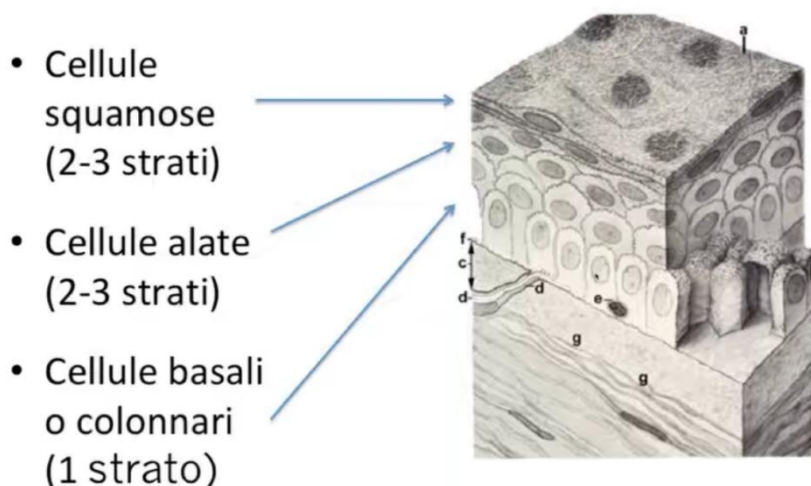


Figura 2.3: Distribuzione cellulare all'interno dell'epitelio corneale [20].

- 2) **Strato di Bowman:** è una struttura composta da una densa aggregazione di collagene (prevalentemente di tipo I e V) e proteoglicani, con uno spessore di circa 12 μm . Pur trovandosi tra l'epitelio e lo stroma, non è considerata una vera membrana: si tratta infatti di una zona acellulare derivante dalla parte più anteriore dello stroma corneale. Questa lamina uniforme e compatta contribuisce a mantenere la curvatura e la stabilità della cornea. Tuttavia, in caso di danno, non è in grado di rigenerarsi e il processo di guarigione può portare alla formazione di tessuto cicatriziale.
- 3) **Stroma:** lo stroma corneale, di spessore pari a circa 500 μm , costituisce la parte principale della cornea, rappresentando circa l'85% del suo spessore totale. È una struttura trasparente, proprietà garantita dalla precisa organizzazione delle fibre di collagene al suo interno e della matrice extracellulare (ECM). Le fibre di collagene sono organizzate in fasci paralleli, detti fibrille, che a loro volta formano circa 200-250 lamelle sovrapposte. All'interno di ciascuna lamella, le fibrille sono disposte parallelamente, mentre tra lamelle adiacenti si dispongono perpendicolarmente, creando una struttura tridimensionale ordinata che garantisce resistenza meccanica, elasticità e trasparenza. Ogni lamella presenta una larghezza fino a 0,2 mm e uno spessore di circa 2 μm e, nella porzione centrale della cornea, la loro disposizione regolare determina la tipica architettura stratificata dello stroma. Inoltre, le dimensioni molto ridotte dello spessore delle fibrille di collagene contribuiscono a garantire la trasparenza della struttura, unitamente alla regolare spaziatura mantenuta dai proteoglicani della matrice extracellulare.

Tra le lamelle sono presenti i cheratociti, cellule piatte e allungate che svolgono un ruolo essenziale nel mantenimento dell'omeostasi dello stroma, sintetizzando collagene, glicosaminoglicani e metalloproteinasi. Queste cellule, più abbondanti nello stroma anteriore, contribuiscono alla resistenza meccanica del tessuto.

La matrice extracellulare è composta principalmente da collagene di tipo I, III, V e VI, e da glicosaminoglicani come cheratansolfato, condroitinsolfato e dermatansolfato.

Nella sua porzione posteriore, lo stroma è delimitato dalla membrana di Descemet, che rappresenta la membrana basale dell'endotelio corneale.

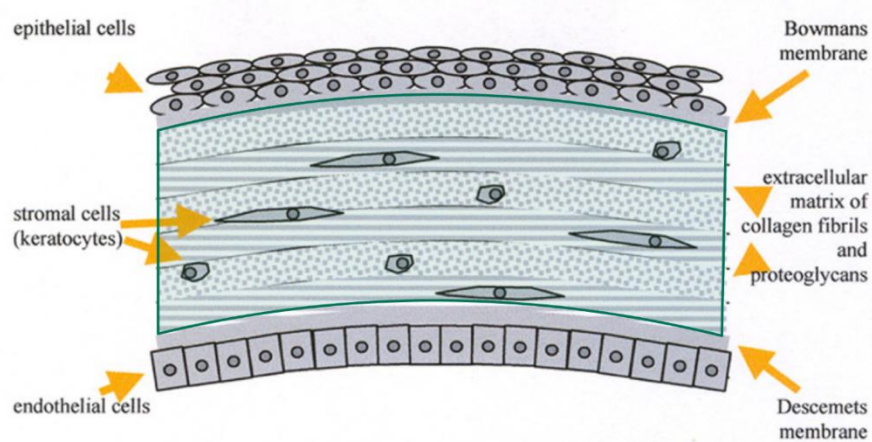


Figura 2.4: In verde è evidenziato lo stroma corneale.

- 4) **Membrana di Descemet:** si tratta di una struttura elastica di spessore pari a circa $7\text{ }\mu\text{m}$ e composta da collagene di tipo IV e laminina. La membrana di Descemet inizia a formarsi nell'utero intorno all'ottava settimana di gestazione e, a differenza dello strato di Bowman, viene prodotta continuamente per tutta la vita dalle cellule endoteliali, motivo per cui il suo spessore aumenta progressivamente con l'età, raggiungendo i $10\text{ }\mu\text{m}$.
- 5) **Endotelio corneale:** rappresenta lo strato più interno della cornea ed è costituito da un singolo strato di cellule dello spessore di circa $5\text{ }\mu\text{m}$. Le cellule endoteliali presentano una tipica forma esagonale e sono attivamente coinvolte nei processi metabolici. La loro principale funzione è mantenere l'equilibrio idrico della cornea, grazie all'azione di una pompa endoteliale che regola il passaggio dei fluidi. Osservato dal lato posteriore, questo strato cellulare mostra una disposizione ordinata simile ad un mosaico a nido d'ape (vedi Figura 2.5).

Nel corso della vita, la densità cellulare dell'endotelio corneale subisce una progressiva riduzione, particolarmente marcata tra la seconda e l'ottava decade. Alla nascita si registra una densità di circa 3500 cellule/mm^2 , che tende a diminuire gradualmente fino a circa 2600 cellule/mm^2 in età avanzata. In parallelo, si osserva una diminuzione della percentuale di cellule con morfologia esagonale, che passa da circa il 75% al 60%, indice di un'alterazione dell'architettura regolare dell'endotelio.

Queste modifiche morfologiche sono accompagnate da un aumento di pleomorfismo (ovvero, variazioni nella forma delle cellule) e di polimegatismo (variazioni nella loro dimensione). In condizioni fisiologiche, la perdita cellulare a livello dell'endotelio centrale avviene con un ritmo medio dello 0,6% all'anno durante l'età adulta [16].

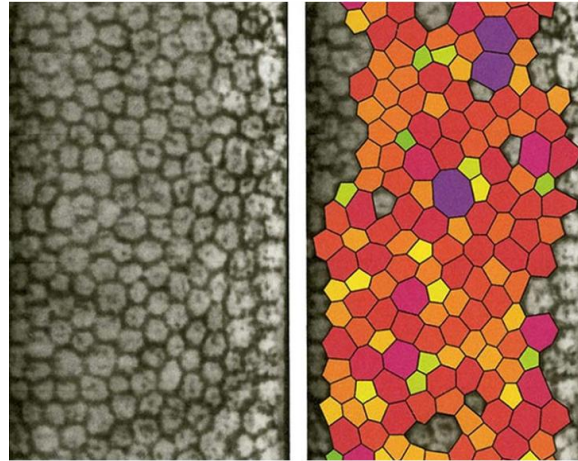


Figura 2.5: Struttura a mosaico endoteliale, visualizzata con esame di microscopia endoteliale [21].

2.2 Focus sull'orientamento delle fibre di collagene

Come evidenziato in precedenza, lo stroma corneale costituisce circa l'85-90% del tessuto della cornea, conferendole proprietà essenziali quali trasparenza, avascolarizzazione e resistenza meccanica, fondamentali per il mantenimento della sua forma. I cheratociti presenti nello stroma, cellule che originano dalla cresta neurale, sintetizzano i componenti della matrice extracellulare e regolano la disposizione delle fibrille di collagene e la formazione delle lamelle stromali.

Nel contesto della cornea, il collagene è la proteina predominante della matrice extracellulare e il suo principale elemento strutturale sono le fibrille. Le fibrille sono costituite principalmente dai collagene di tipo I e V: il tipo I, ovvero la proteina più abbondante nello stroma corneale, dà origine a fibrille dal diametro molto ridotto, mentre il collagene V, che costituisce il 10-20% del totale, agisce come regolatore dell'assemblaggio fibrillare [3].

Le proprietà strutturali delle proteine dipendono dalla loro struttura a catena polipeptidica, costituita da sequenze specifiche di amminoacidi.

Con amminoacido, si intende una molecola organica costituita da un gruppo amminico ($-NH_2$) e un gruppo carbossilico ($-COOH$). Un amminoacido nel quale questi due gruppi funzionali sono legati allo stesso atomo di carbonio, definito α -carbonio, viene chiamato α -amminoacido ed è il costituente della struttura primaria delle proteine. La formula generale per gli α -amminoacidi è NH_2CHR_1COOH , dove il gruppo R (catena laterale dell'amminoacido) determina le specifiche proprietà chimico-fisiche.

Attraverso una **reazione di condensazione**, il gruppo $-COOH$ di un amminoacido in una catena polipeptidica si unisce al gruppo $-NH_2$ di un altro, formando un legame covalente (legame ammidico) e liberando una molecola d'acqua, generando la sequenza polipeptidica [22].

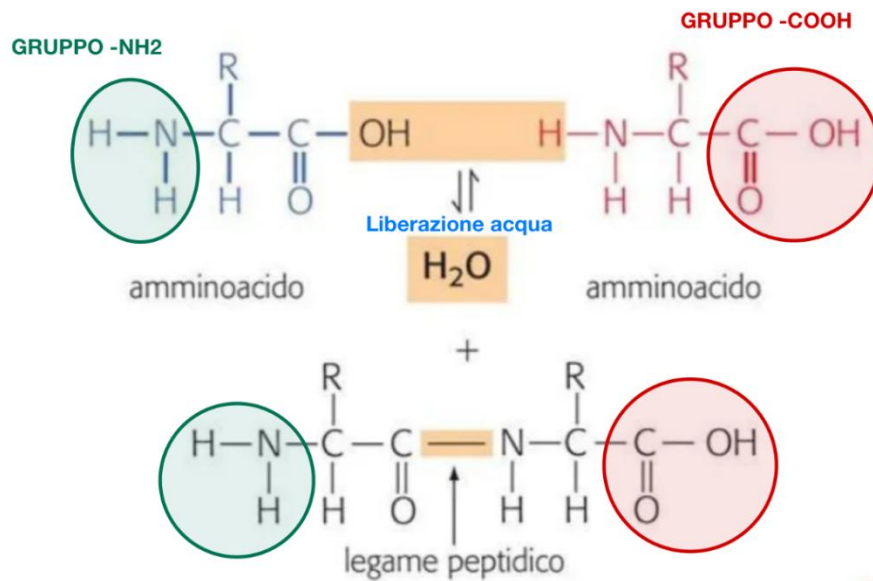


Figura 2.6: Reazione di condensazione tra il gruppo -COOH ed il gruppo -NH₂ che prevede la liberazione di una molecola d'acqua.

La sintesi del collagene avviene attraverso diversi passaggi:

- 1) **Sintesi proteica e formazione del procollagene:** i cheratociti sintetizzano le catene polipeptidiche che si organizzano in una struttura tridimensionale preliminare, il procollagene, caratterizzato dalla presenza di propeptidi terminali.
- 2) **Conversione in tropocollagene:** la rimozione enzimatica dei propeptidi terminali trasforma il procollagene nel tropocollagene, la forma matura dotata di una struttura a tripla elica.
- 3) **Aggregazione in fibrille:** le molecole di tropocollagene si allineano e aggregano lateralmente, attraverso legami covalenti, per formare le fibrille, unità strutturali fondamentali del collagene.
- 4) **Formazione di fibre:** infine, le fibrille si raggruppano ulteriormente in fibre di collagene, strutture macroscopiche che conferiscono al tessuto connettivo la sua tipica resistenza e integrità meccanica.

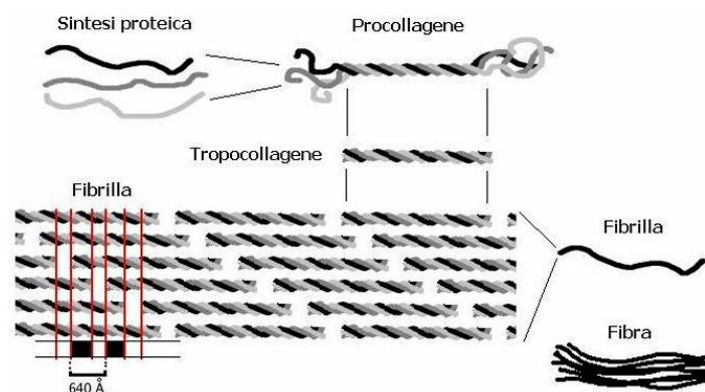


Figura 2.7: Biosintesi del collagene [23].

Studi condotti da Komai e Ushiki, basati su osservazioni di microscopia elettronica a scansione (SEM), hanno evidenziato che le fibrille collagene nello stroma mostrano un diametro uniforme compreso tra 25 e 35 nm e sono situate parallelamente le une alle altre, con una certa regolarità nello spazio, formando fasci lamellari. Nello stroma, costituito da strati sovrapposti di lamelle di fibrille collagene, le lamelle variano in larghezza (da circa 0,5 a circa 250 μm) e spessore (da circa 0,2 a 2,5 μm), tendendo a diventare più larghe e spesse nella regione posteriore. Le lamelle anteriori hanno, invece, una forma appiattita a nastro (larghezza 0,5-30 μm , spessore 0,2-1,2 μm), mentre quelle posteriori appaiono come ampie lamine larghe 100-200 μm e spesse 1-2,5 μm . Anche la disposizione lamellare varia a seconda della profondità: nella regione anteriore, le lamelle presentano orientamenti eterogenei, spesso ramificati e intrecciati in maniera irregolare; al contrario, nella regione posteriore esse risultano organizzate in modo più ordinato e sono sovrapposte in maniera quasi parallela alla superficie corneale [24].

Inoltre, le lamelle anteriori risultano fortemente interconnesse e integrate nello strato di Bowman, risultando generalmente più dense, mentre quelle centrali, meno intrecciate e maggiormente idratate, si dispongono in modo sovrapposto. Tale configurazione non solo supporta la trasparenza, ma contribuisce anche al mantenimento della resistenza meccanica della cornea [25].

Studi basati su tecniche di diffrazione a raggi X, come quelli di Keith M. Meek (citati in [3]), hanno rivelato che le fibrille stromali seguono direzioni preferenziali, in particolare seguono una disposizione ortogonale lungo i due principali assi meridiani superiore-inferiore (SI) e nasale-temporale (NT). Questa distribuzione è specifica della regione centrale della cornea e coinvolge circa il 66% delle lamelle, localizzate in un settore di 45° lungo le direzioni NT e SI. Il restante 33% risulta orientato in maniera casuale nei settori circostanti. Tali orientamenti, quantificati per la prima volta da Daxer e Fratzl (citati in [3]), favoriscono una distribuzione equilibrata delle tensioni interne in risposta alla pressione intraoculare e possono influenzare la curvatura complessiva del tessuto. Inoltre, nelle regioni periferiche, in prossimità del limbus, le fibrille modificano la loro disposizione, assumendo un orientamento circonferenziale.

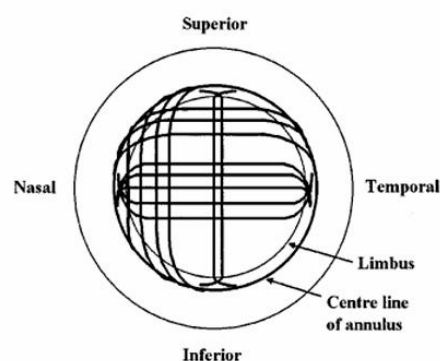


Figura 2.8: Visuale dall'alto dell'orientamento delle fibrille di collagene.[26]

In conclusione, la trasparenza del tessuto corneale è attribuita principalmente alla disposizione regolare delle fibrille di collagene all'interno di ciascuna lamella. Al contrario, l'orientamento relativo degli

strati lamellari attraverso lo spessore dell'intera cornea rappresenta un elemento cruciale nel determinare le sue proprietà biomeccaniche.

Oltre al collagene, lo stroma contiene anche proteoglicani, che si presentano come filamenti proteici disposti perpendicolarmente alle fibrille grazie alle catene di glicosaminoglicani (GAGs) covalentemente attaccate alla loro porzione globulare. I principali tipi di proteoglicani sono l'osteoglicina e la decorina e queste molecole risultano fondamentali per preservare il corretto ordinamento spaziale delle fibrille. Sebbene le interazioni tra proteoglicani e fibrille siano relativamente deboli, l'assetto strutturale complessivo è estremamente robusto, infatti la cornea è in grado di gonfiarsi e di ritornare alla normale idratazione senza che l'organizzazione del collagene venga compromessa [3].

2.3 Geometria

Oltre alla descrizione anatomica e funzionale, è di grande interesse rappresentare la geometria della cornea mediante modelli matematici. Lo scopo del presente paragrafo è fornire un modello utile a descriverne la configurazione geometrica.

La cornea ha un diametro medio, in piano, compreso tra 10 e 13 mm ed è caratterizzata da una superficie anteriore convessa che divide l'epitelio dai fluidi lacrimali e una posteriore concava che separa l'endotelio dall'umor acqueo [22].

La superficie anteriore è ellittica con asse orizzontale maggiore di quello verticale; invece, quella posteriore è di forma più sferica. La variazione delle curvature nella superficie anteriore e posteriore determina uno spessore della cornea non uniforme. Infatti, lo spessore raggiunge il valore massimo di circa 1 mm nella regione periferica, ovvero il limbus, mentre assume il valore minimo pari a circa 0.6 mm nella regione centrale [27].

Il fatto che la superficie posteriore abbia forma sferica, è da attribuirsi all'azione della pressione intraoculare sulla superficie, mentre la forma ellittica della superficie anteriore è dovuta alla rigidità del limbus, che obbliga tale regione ad assumere una configurazione non sferica.

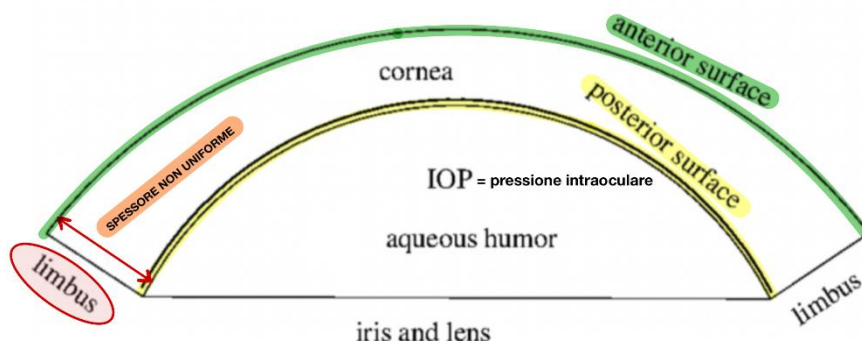


Figura 2.9: Schematizzazione della sfericità della superficie posteriore e dell'asfericità della superficie anteriore.

In larga misura, a causa della rapida variazione della curvatura corneale in prossimità del limbus, la definizione analitica della forma delle superfici interne ed esterne della cornea risulta abbastanza complessa.

Per fornire una descrizione matematica adeguata, è opportuno distinguere due regioni:

- 1) **Zona ottica:** è la parte centrale, circolare, con raggio di dimensioni circa 3 mm. È responsabile della corretta messa a fuoco dei raggi luminosi sulla retina e, avendo un ruolo di fondamentale importanza, deve essere approssimata mediante equazioni molto precise.
- 2) **Zona anulare periferica:** non richiede una descrizione particolarmente accurata.



Figura 2.10: Visione frontale della zona ottica, della zona periferica della cornea e rappresentazione delle direzioni dei meridiani principali (SI e NT) [28].

La zona ottica delle cornee emmetropi (condizione visiva "normale") o miopiche può essere ragionevolmente ben descritta da una semplice equazione, come quella degli ellissoidi. In un sistema di riferimento cilindrico (ρ , θ , z), l'equazione di un ellissoide è data da:

$$z = R_z \sqrt{1 - \frac{\rho^2}{R^2}} \quad (1)$$

$$R = (1 + Q)R_z \quad (2)$$

Dove:

- Q è la costante conica.
- R è la curvatura massima nella direzione radiale.
- R_z è la curvatura nella direzione z .

Secondo i dati clinici, la maggior parte delle cornee emmetropi può essere descritta da ellissoidi prolatai, cioè con $R_z > R$ (la curvatura diminuisce gradualmente dal centro verso la periferia), mentre poche cornee sono meglio rappresentate da ellissoidi oblatti, cioè con $R_z < R$.

Diversi autori hanno successivamente proposto di caratterizzare la geometria della cornea con parametri aggiuntivi, in modo da tenere conto delle due diverse asfericità. Può dunque essere rappresentata da un'equazione biconica in coordinate cilindriche:

$$z(\rho, \theta; R_x, R_y, Q_x, Q_y, \alpha, z_0) = z_0 - \frac{\rho^2 A}{1 + \sqrt{1 - \rho^2 B}} \quad (3)$$

Con:

$$A = \frac{\cos^2(\theta - \alpha)}{R_x} + \frac{\sin^2(\theta - \alpha)}{R_y} \quad (4)$$

$$B = (Q_x + 1) \frac{\cos^2(\theta - \alpha)}{R_x^2} + (Q_y + 1) \frac{\sin^2(\theta - \alpha)}{R_y^2} \quad (5)$$

Dove:

- R_x e R_y sono le curvature massime dei meridiani principali.
- α è l'angolo formato dal meridiano più ripido con la direzione NT.
- Q_x e Q_y sono i parametri di asfericità nelle direzioni α e $\alpha + \frac{\pi}{2}$. La costante di asfericità Q indica il discostamento della curva dalla circonferenza descritta dal raggio apicale. Una cornea sana, in quanto assimilabile ad un ellissoide prolato, è caratterizzata da una costante di asfericità variabile tra -1 e 0. Cornee patologiche, invece, presentano una deviazione del parametro Q da questo range di valori.

La funzione descritta dall'Eq. 3 raggiunge il valore massimo z_0 per $\rho = 0$ [27].

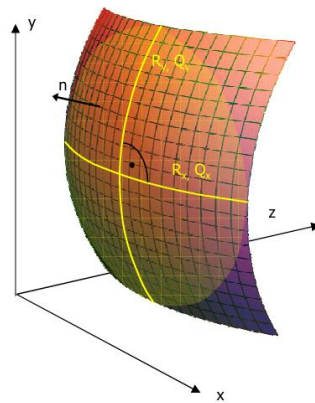


Figura 2.11: Illustrazione delle curvature massime R_x ed R_y lungo i meridiani principali e dei parametri di asfericità Q_x e Q_y nelle due direzioni [29].

2.4 Descrizione delle proprietà meccaniche dei materiali

Lo scopo di questo paragrafo è quello di introdurre la trattazione di alcuni concetti fondamentali per la descrizione del comportamento meccanico dei tessuti biologici, utili per lo studio delle proprietà meccaniche della cornea.

Sollecitando mediante l'applicazione di una forza un tessuto biologico, questo si deformerà in risposta al carico ad esso applicato.

Lo stress, ovvero il carico, è definito come forza applicata per unità di area. A seconda della direzione di applicazione della forza, esso può essere suddiviso in tre tipi, indicati di seguito [30]:

- 1) **Trazione:** è lo stress subito dal materiale quando si applica ad esso un allungamento. È rappresentato dalla lettera greca σ ed è uguale alla forza applicata per unità di area: $\sigma = F/A$.
- 2) **Compressione:** si verifica nel momento in cui il carico agisce verso l'interno, compattando il materiale. Anche questa sollecitazione è definita come forza per unità di area: $\sigma = F/A$.
- 3) **Sollecitazione di taglio:** lo stress di taglio si verifica quando una forza viene applicata parallelamente alla superficie del materiale, causando lo scorrimento di uno strato di materiale sull'altro. È rappresentato dalla formula: $\tau = F/A$.

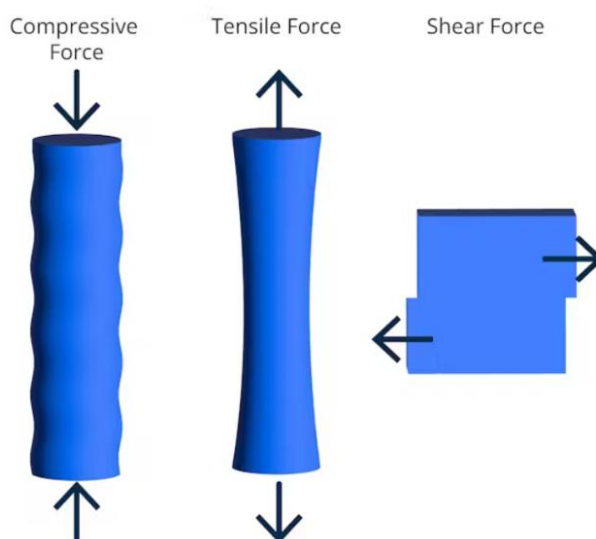


Figura 2.12: Schematizzazione della direzione della forza agente in caso di compressione, trazione e taglio [30].

La curva sforzo-deformazione (σ - ϵ) si ottiene mediante un test di trazione uniassiale, grazie al quale è possibile analizzare il comportamento meccanico del materiale. Nella curva σ - ϵ , l'asse delle ordinate rappresenta lo stress (σ), definito come la forza applicata divisa per l'area su cui essa agisce, mentre l'asse delle ascisse indica la deformazione (ϵ), ossia il cambiamento dimensionale del campione.

Nel test di trazione uniassiale, lo stress si calcola dividendo la forza esercitata per l'area della sezione trasversale, mentre la deformazione si esprime tramite la formula:

$$\varepsilon = \frac{\Delta L}{L} \quad (6)$$

Dove:

- ΔL rappresenta la variazione di lunghezza del campione.
- L è la lunghezza originale del campione.

Quando il materiale si comporta in maniera **elastica** e **lineare**, il rapporto costante tra stress e deformazione, evidenziato dalla pendenza della parte iniziale della curva in Figura 2.13, viene definito modulo elastico o **modulo di Young** (E). Questo parametro quantifica la rigidità del materiale, ovvero la sua capacità di resistere alla forza applicata.

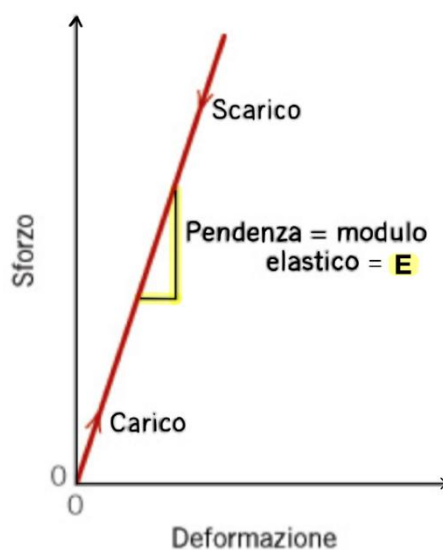


Figura 2.13: Rappresentazione del modulo di Young per un materiale elastico lineare.

La curva sforzo-deformazione può essere suddivisa in diverse regioni:

- 1) **Zona del comportamento elastico:** si tratta della fase iniziale della curva σ - ε . In questa zona, la deformazione subita dal materiale è proporzionale al carico applicato e, quando il carico viene rimosso, il materiale torna alla sua forma originale. Questo comportamento è descritto dalla **Legge di Hooke** (Eq. 7) che afferma che lo stress è direttamente proporzionale alla deformazione nella regione elastica:

$$\sigma = E\varepsilon \quad (7)$$

Dove:

- σ rappresenta lo stress [Pa].
- ε rappresenta la deformazione $\Delta L/L$.
- E rappresenta il modulo di Young [Pa].

- 2) **Punto di snervamento**: si tratta di un punto nella curva sforzo-deformazione al di sopra del quale il materiale subisce una deformazione permanente. Questo punto, mostrato in Figura 2.14, divide la regione elastica dalla regione successiva, quella plastica. Una volta attraversato il punto di snervamento, il materiale inizierà a deformarsi in modo permanente.
- 3) **Zona del comportamento plastico**: in questa regione il materiale subisce una deformazione permanente. A questo punto, la relazione tra sforzo e deformazione non è più lineare, dunque il comportamento del materiale non è più descrivibile mediante la Legge di Hooke.

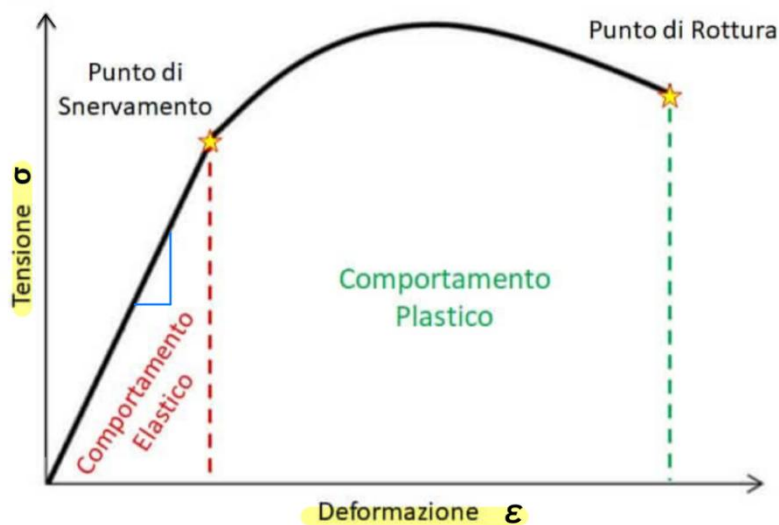


Figura 2.14: Curva sforzo deformazione e rappresentazione della zona del comportamento elastico e della zona del comportamento plastico.

È stato dunque detto che, in un materiale elastico, la risposta a una sollecitazione normale è immediata e segue la legge di Hooke: lo sforzo interno è pari al prodotto del modulo di Young per la deformazione e, al termine dell'applicazione della forza, il materiale ritorna esattamente alla sua forma originaria, senza dissipare energia. In altre parole, durante un ciclo di carico e scarico, il percorso seguito dalla curva sforzo-deformazione risulta identico.

Al contrario, un **materiale viscoelastico** (come il tessuto corneale) manifesta proprietà meccaniche che variano nel tempo, evidenziate da fenomeni quali stress relaxation, creep e isteresi. In questi materiali, il percorso di scarico differisce da quello di carico: durante il ciclo meccanico, non tutta l'energia immagazzinata viene recuperata, parte di essa viene dissipata. La differenza tra l'area sottesa alla curva di carico e quella della curva di scarico rappresenta l'energia dissipata in un singolo ciclo e la forma della curva di scarico varia in funzione del grado di carico applicato.

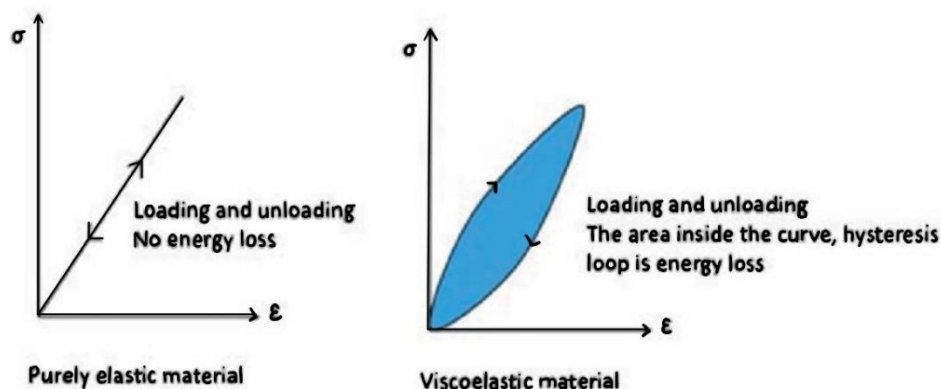


Figura 2.15: A sinistra, ciclo di carico e scarico di un materiale puramente elastico. A destra, ciclo di isteresi di un materiale viscoelastico.

Il creep viscoelastico e lo stress relaxation sono due fenomeni distinti che evidenziano il comportamento tempo-dipendente dei materiali viscoelastici:

- **Creep viscoelastico:** quando un materiale viscoelastico viene sottoposto a uno stress costante (ad esempio, una pressione continua, come l'IOP per quanto riguarda la cornea), esso inizia a deformarsi immediatamente, ma la deformazione non si ferma: continua ad aumentare progressivamente con il passare del tempo. Questo incremento graduale della deformazione, nonostante il carico costante, è ciò che si definisce creep.
- **Stress relaxation:** in una prova di stress relaxation, la situazione è invertita: il materiale viene inizialmente deformato fino a una certa misura, e tale deformazione viene mantenuta costante. Pur mantenendo la stessa deformazione, lo stress interno non rimane costante, ma diminuisce lentamente nel tempo. Questo decremento graduale della tensione è noto come stress relaxation [25].

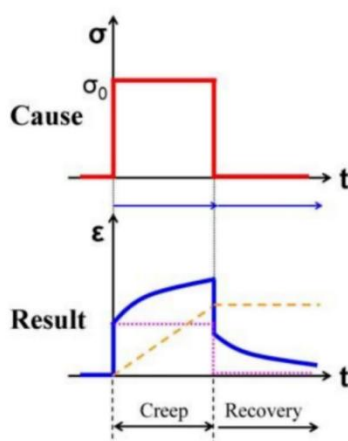


Figura 2.16: Schematizzazione dei fenomeni di creep e stress relaxation [31].

Entrambi i fenomeni riflettono la natura viscoelastica dei materiali, che combinano caratteristiche elastiche (risposta iniziale immediata) e viscosi (evoluzione della risposta nel tempo).

2.5 Isteresi corneale e proprietà meccaniche della cornea

La biomeccanica corneale è una disciplina che studia la deformazione e l'equilibrio del tessuto corneale in risposta all'applicazione di forze esterne. Le proprietà meccaniche di un tessuto molle, come la cornea, dipendono strettamente dalla natura biochimica e fisica dei suoi componenti, nonché dalle loro proporzioni relative.

Nel caso specifico della cornea, il collagene, presente principalmente nello strato di Bowman e nello stroma, rappresenta il principale determinante dell'elasticità del tessuto. Al contrario, il comportamento viscoso della cornea è attribuito alla matrice extracellulare, costituita prevalentemente da proteoglicani e da cellule come i cheratociti.

Anche l'epitelio corneale, che rappresenta circa il 10% dello spessore corneale centrale, può contribuire alle proprietà viscoelastiche della cornea. Va sottolineato che questo strato è facilmente deformabile e rappresenta la superficie di riferimento per la maggior parte delle misurazioni biomeccaniche effettuate sulla cornea.

La biomeccanica corneale è stata studiata in vitro misurando la curva sforzo-deformazione e il modulo di Young su cornee isolate. Un dispositivo molto utile in questa branca è stato commercializzato nel 2005 e prende il nome di **Ocular Response Analyzer (ORA)**, un tonometro non a contatto che utilizza un impulso d'aria rapido per deformare la cornea e un sistema elettro-ottico per registrarne la deformazione.

L'isteresi corneale (CH) rappresenta una misura indiretta della resistenza della cornea alla deformazione indotta da forze esterne come, ad esempio, l'impulso d'aria insufflato dal tonometro ORA. Questo dispositivo eroga un getto d'aria che aumenta progressivamente in intensità, appiattendolo la cupola corneale fino a causarne una lieve introflessione verso la camera anteriore; a questo punto, l'intensità del getto si riduce e il profilo corneale, passando per il punto di completa appianazione, riprende la sua conformazione naturale.

Durante i 20 millisecondi successivi all'appianazione, il sistema ottico del dispositivo ORA controlla i 3 millimetri centrali della cornea, registrando due picchi di pressione intraoculare, P1 e P2, rispettivamente corrispondenti ai momenti di appianazione in andata (Peak1) e in ritorno (Peak2), come mostrato in Figura 2.17. Pertanto, i valori P1 e P2 rappresentano la pressione necessaria per appiattare la cornea durante il ciclo di carico e scarico [32].

Contemporaneamente all'emissione del getto d'aria, la cornea viene illuminata da una sorgente ad infrarossi (IR). La deformazione causata dal getto d'aria altera il profilo del raggio IR riflesso, che viene catturato da un detector.

La linea blu nel grafico in Figura 2.17 indica l'andamento della pressione dell'aria insufflata, mentre quella rossa rappresenta il segnale luminoso rilevato dal sensore. Durante l'insufflazione, la cornea si deforma, passando dalla sua forma convessa a una configurazione piatta, condizione nella quale riflette

in modo ottimale il raggio infrarosso incidente; ciò genera un segnale massimo, identificato come Peak1 all'istante di tempo Time1.

Quando il dispositivo viene spento, l'inerzia del pistone fa sì che la pressione continui ad aumentare fino a raggiungere il valore massimo (Pmax), spingendo la cornea a deformarsi ulteriormente fino ad assumere una forma concava in corrispondenza di Pmax. Successivamente, con il calo della pressione, la cornea si rilassa e tende a riprendere la sua forma originale convessa, passando nuovamente per una condizione piatta e generando il picco Peak2 all'istante Time2.

È importante notare che il valore di pressione misurato al primo picco (P1) differisce da quello registrato al secondo picco (P2). Questa discrepanza, riscontrabile tra le fasi di carico e scarico, è dovuta alle proprietà viscoelastiche della cornea (isteresi corneale), che comportano una diminuzione della pressione di appiattimento durante il rilassamento. Se il tessuto fosse puramente elastico, i due valori coinciderebbero [22].

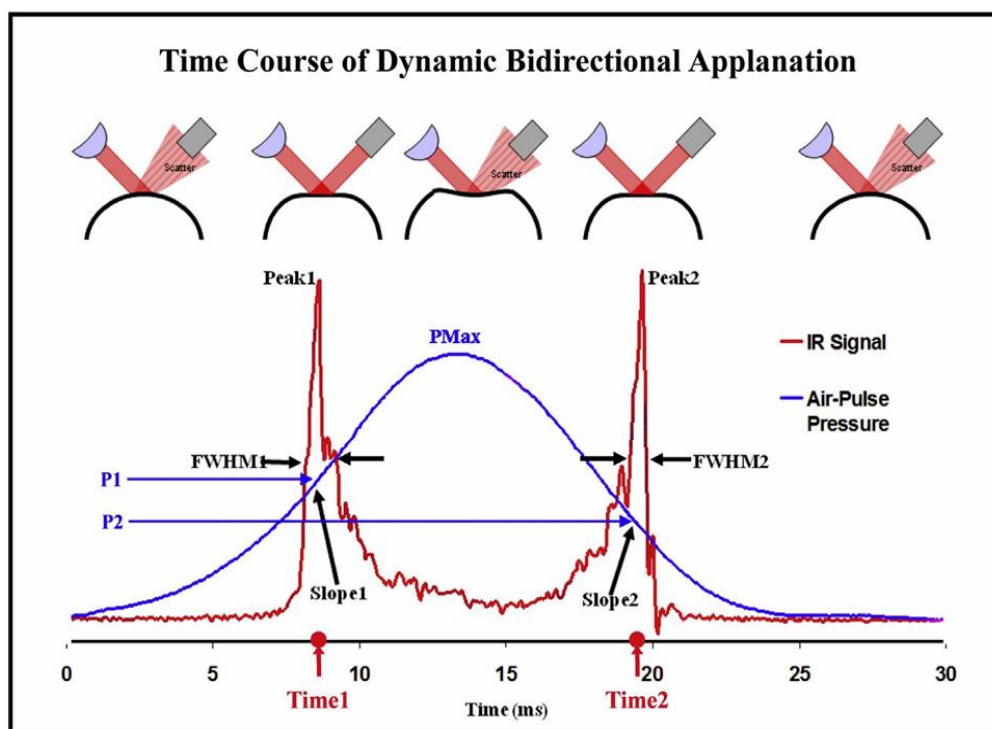


Figura 2.17: In alto: deformazione della cornea attraverso il tonometro ORA. In basso: in blu la pressione del getto d'aria e in rosso il segnale IR rilevato dal detector [33].

Infine, i parametri FWHM1 e FWHM2, che rappresentano le larghezze a metà altezza dei picchi Peak1 e Peak2, quantificano la velocità con cui la cornea attraversa il processo di appiattimento in entrambe le direzioni.

Le pressioni P1 e P2 rappresentano, rispettivamente, i valori registrati durante la fase di carico e quella di scarico, e la loro differenza viene definita **isteresi corneale** (CH). Questo parametro, che quantifica la risposta viscoelastica della cornea alla forza applicata e riflette le caratteristiche biomeccaniche del tessuto, viene descritto dall'equazione:

$$CH = a[P_1 - P_2] \quad (8)$$

Dove:

- a è una costante di calibrazione.
- P_1 indica la pressione di carico.
- P_2 indica la pressione di scarico.

Diversi studi hanno dimostrato che un valore ridotto di isteresi corneale CH è associato a un maggior rischio di evoluzione di malattie oculari. Infatti, è stato evidenziato che cornee con un basso valore di CH presentano una ridotta capacità di assorbire l'energia meccanica, caratteristica che le rende più vulnerabili a sviluppare patologie come il cheratocono o il glaucoma. Ciò conferma il ruolo dell'isteresi come potenziale biomarcatore del rischio di instabilità biomeccanica corneale.

Un ulteriore parametro ottenibile mediante l'appiattamento corneale con getto d'aria è il **Corneal Resistance Factor (CRF)**, il quale rappresenta un indicatore della resistenza complessiva della cornea ed è espresso dalla formula:

$$CRF = (P_1 - 0.7 P_2) \quad (9)$$

Si tratta di un indice significativamente correlato allo **spessore corneale centrale (CCT)** ed è stato suggerito che sia principalmente legato alle proprietà elastiche della cornea. Nello specifico, un CRF basso è indicativo di una minore rigidità strutturale della cornea rispetto ai valori considerati normali.

Un altro parametro che influenza fortemente le proprietà meccaniche della cornea è la **pressione intraoculare (IOP)**. Ogni curva rappresentata nella Figura 2.18 mostra un ipotetico andamento corneale. In rosso ed in giallo sono rappresentate le cornee con morbidezza maggiore, mentre in verde e in blu quelle più rigide. Una curva che rappresenta una cornea morbida con IOP elevata avrà una rigidità apparente più elevata di una cornea più rigida, ma con una pressione intraoculare inferiore (due punti neri). Le cornee più morbide, per qualsiasi valore di IOP, saranno caratterizzate da una rigidità minore di quelle rigide.

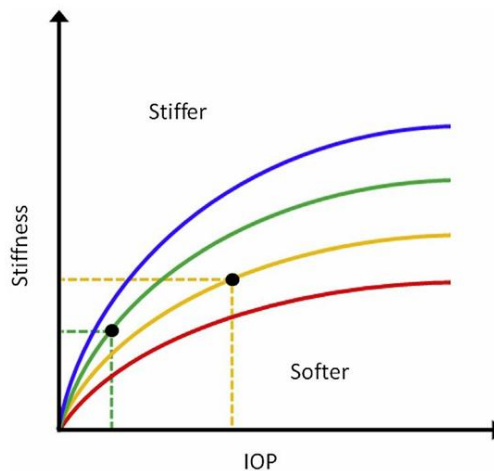


Figura 2.18: Rigidità corneale in funzione della pressione intraoculare [33].

Bisogna, inoltre, ricordare che ogni strato della cornea contribuisce, in misura diversa, alla sua resistenza biomeccanica complessiva. Infatti, pur non influenzando direttamente la rigidità, l'epitelio e l'endotelio corneale giocano un ruolo molto importante poiché regolano il livello di idratazione del tessuto. Il grado di idratazione non incide soltanto sulla trasparenza della cornea, ma anche sul suo modulo elastico: una maggiore idratazione comporta un modulo elastico inferiore [22].

Il **modulo di Young** del tessuto corneale, parametro che rappresenta una misura della sua rigidità, può variare in un ampio intervallo compreso tra 0,01 e 10,00 MPa. Questa significativa variabilità è attribuibile alla natura viscoelastica della cornea e alla sua dipendenza da fattori come l'età e il grado di idratazione. Con l'avanzare dell'età, infatti, si osserva un aumento del diametro delle fibrille stromali e un incremento della reticolazione tra di esse, fenomeni dovuti in gran parte all'accumulo di prodotti finali della glicazione non enzimatica. Questi cambiamenti strutturali portano a un irrigidimento del tessuto corneale, sebbene l'entità di tale effetto non sia ancora stata quantificata con precisione.

Uno studio condotto da Elsheikh et al. ha testato diverse cornee umane suddividendole in fasce d'età e applicando il metodo dell'insufflazione. In questo approccio, l'uso combinato di raggio laser e telecamere digitali ha permesso un monitoraggio non a contatto e in tempo reale del comportamento meccanico della cornea. L'obiettivo dello studio era determinare la variazione del modulo di Young in funzione della pressione di insufflazione, simulando così l'effetto della pressione intraoculare (IOP), con particolare attenzione alla dipendenza dall'età.

Per l'analisi matematica dei risultati sono state fatte diverse semplificazioni. In primis, è stata adottata l'ipotesi di omogeneità del materiale, una semplificazione necessaria data la scarsa conoscenza attuale del contributo biomeccanico dei singoli strati della cornea. Un'ulteriore assunzione riguarda la topografia sferica della cornea, scelta per facilitare la modellazione geometrica e l'elaborazione analitica.

Inoltre, i test sono stati condotti con due diverse velocità di applicazione della pressione, selezionate per simulare condizioni di carico statico e dinamico. Anche questa è un'approssimazione, poiché la cornea può essere sottoposta a velocità di carico anche fuori da questi intervalli. Si ritiene, tuttavia, che i risultati ottenuti possano comunque fornire informazioni utili per la modellazione numerica.

I dati sperimentali hanno mostrato che la relazione tra modulo di Young (E) e IOP è quasi lineare, nonostante la complessità del tessuto corneale. Inoltre, i risultati hanno confermato un marcato effetto dell'età, con un aumento della rigidità corneale nei campioni più anziani, come mostrato in Figura 2.19.

Infine, la valutazione dell'effetto della velocità di insufflazione ha rivelato che a carichi più rapidi corrispondono valori maggiori di E , come previsto per un materiale viscoelastico come la cornea (vedi Figura 2.20) [34].

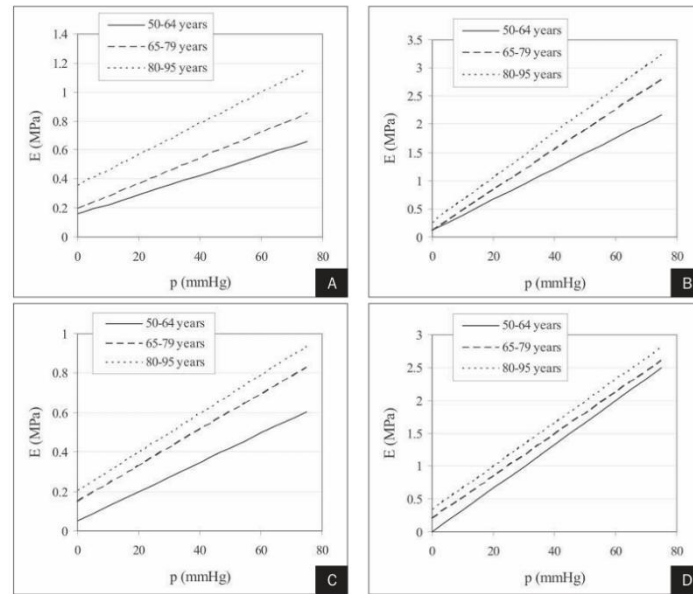


Figura 2.19: Diagrammi E-p per fasce d'età. A e B velocità di applicazione della pressione elevata (37.5 mmHg/min); C e D bassa velocità di applicazione della pressione (3.75 mmHg/min) [34].

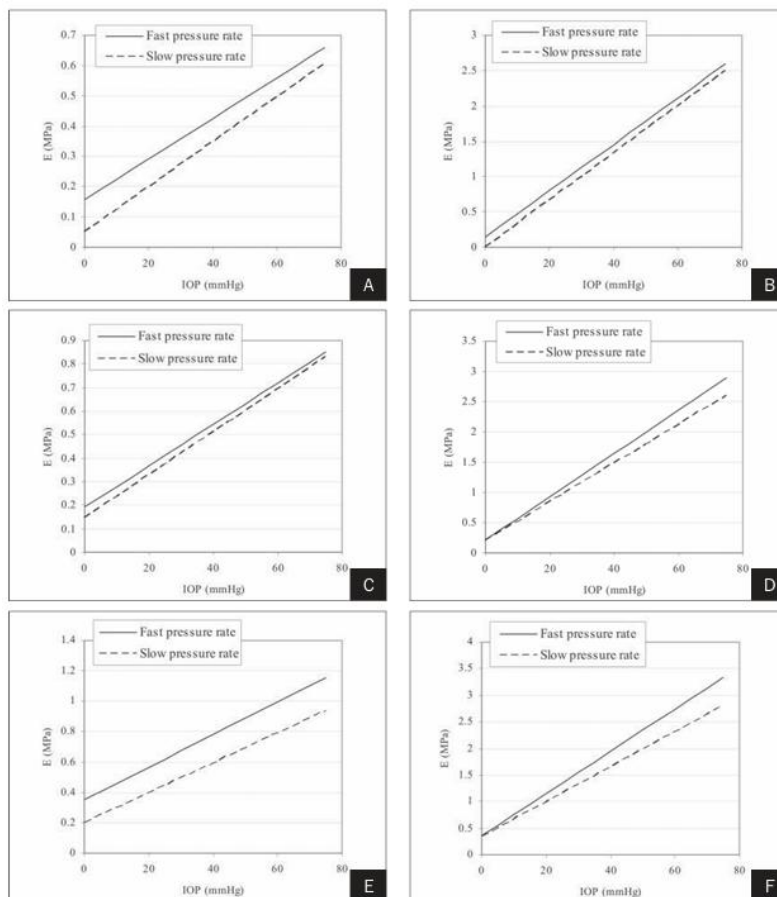


Figura 2.20: Effetto della velocità di applicazione della pressione sulle relazioni E - IOP. A e B: fascia d'età 50-64 anni; C e D: fascia d'età 65-79 anni; E ed F: fascia d'età 80-95 anni [34].

In conclusione, la possibilità di analizzare le proprietà biomeccaniche della cornea rappresenta un'importante innovazione in ambito diagnostico. Questa capacità permette non solo di distinguere tra occhi sani e affetti da patologie, ma anche di individuare precocemente cornee strutturalmente deboli, potenzialmente predisposte allo sviluppo di forme ectasiche.

2.6 Cenni di ottica oculare

La comprensione del potere diottrico della cornea necessita un richiamo delle leggi fondamentali dell'ottica.

Definiamo l'indice di rifrazione n come il rapporto tra la velocità della luce nel vuoto (c) e la velocità con cui la luce si propaga in un mezzo (v):

$$n = \frac{c}{v} \quad (10)$$

dove $c = 3 \times 10^8$ m/s.

L'indice di rifrazione è sempre maggiore o pari a 1 e costituisce una caratteristica del mezzo che dipende dalla lunghezza d'onda della luce.

Quando una superficie di separazione tra due mezzi, caratterizzati dagli indici di rifrazione n_1 e n_2 , viene colpita da un raggio di luce in un punto, si verifica il fenomeno della **riflessione**. In corrispondenza di questo punto, il raggio incidente forma con la normale alla superficie un angolo θ_i . La riflessione fa sì che il raggio deviato mantenga un angolo θ_i' uguale a θ_i ; in altre parole, il raggio riflesso forma con la normale lo stesso angolo del raggio incidente [35].

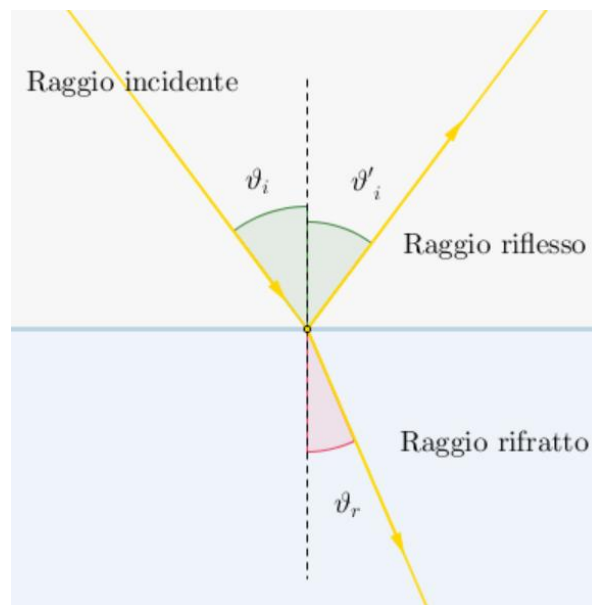


Figura 2.21: Fenomeno della riflessione [36].

Nel caso in cui il mezzo su cui il raggio incide sia trasparente, si manifesta anche il fenomeno della **rifrazione**. In questo evento, il raggio penetra nel secondo mezzo e la sua direzione viene modificata. L'angolo θ_r , formato dal raggio rifratto e dalla normale alla superficie, risulta essere correlato all'angolo di incidenza secondo la legge di Snell per la rifrazione, espressa dalla seguente relazione:

$$n_1 \sin \theta_1 = n_2 \sin \theta_2 \quad (11)$$

Dove:

- n_1 è l'indice di rifrazione del mezzo da cui arriva il raggio incidente.
- n_2 è l'indice di rifrazione del mezzo trasparente.
- θ_1 è l'angolo di incidenza (ossia l'angolo formato dal raggio incidente con la normale alla superficie di separazione).
- θ_2 è l'angolo di rifrazione (ossia l'angolo formato dal raggio rifratto con la normale).

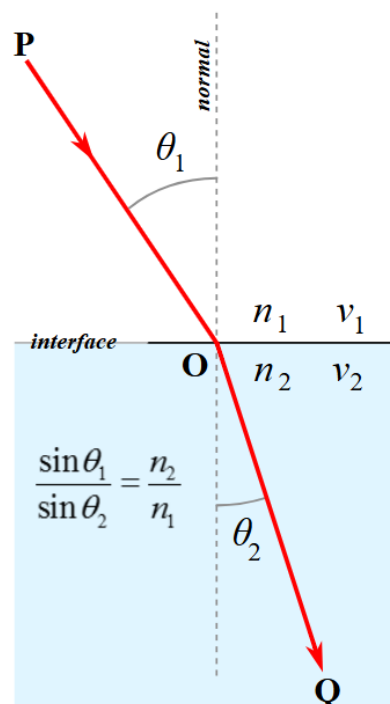


Figura 2.22: Fenomeno della rifrazione [37].

L'occhio umano può essere definito come un sistema diottrico, ossia un insieme di lenti con diversi indici di rifrazione che lavorano insieme per concentrare i raggi luminosi sulla retina. I principali componenti che realizzano questo processo sono la cornea, l'umor acqueo, il cristallino e il corpo vitreo. In particolare, sia la cornea che il cristallino agiscono come lenti convergenti: queste lenti ricevono raggi paralleli e li fanno convergere lungo l'asse ottico in un punto chiamato fuoco; al contrario, una lente divergente devia i raggi paralleli facendoli apparire come se provenissero da un punto (fuoco) sull'asse ottico [38].

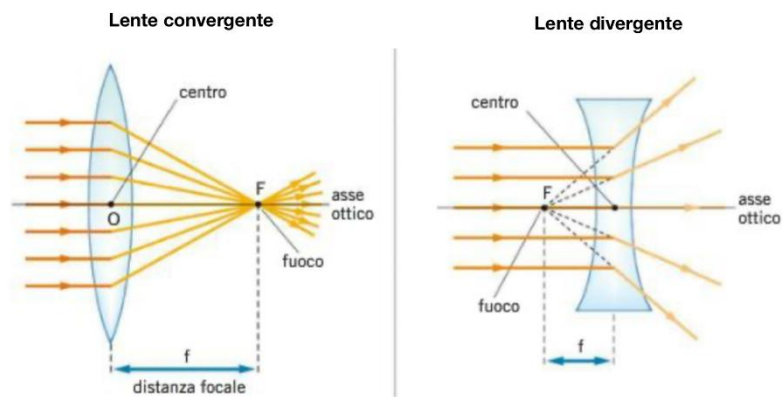


Figura 2.23: A sinistra il comportamento di una lente convergente; a destra di una lente divergente [39].

Il potere diottrico, misurato in diottrie, di una lente o di un sistema di lenti esprime la capacità di focalizzare la luce ed è definito come l'inverso della distanza focale, ovvero la distanza tra il centro della lente e il punto in cui essa mette a fuoco la luce. Per quanto riguarda l'occhio, rappresenta una misura di quanto questo sia in grado di far convergere i raggi luminosi per focalizzarli sulla retina e, in un occhio normale (emmetrope) e rilassato, è pari a circa 62 diottrie (+/- 0.5), corrispondenti ad una lunghezza focale di circa 16 mm [40].

Dopo aver attraversato l'aria, i raggi luminosi passano attraverso diverse strutture trasparenti (il film lacrimale, la cornea, l'umor acqueo, il cristallino e l'umor vitreo) prima di giungere alla retina, dove si forma l'immagine. Grazie alla sua curvatura e all'elevato indice di rifrazione, la cornea riveste un ruolo fondamentale nel meccanismo della visione. Quest'ultima, che si comporta come una lente menisco (ovvero, una lente caratterizzata da una superficie anteriore fortemente convessa e una posteriore leggermente concava), devia efficacemente i raggi luminosi provenienti dall'aria, facendoli convergere in un punto specifico noto come fuoco principale. La distanza tra la cornea e questo fuoco è definita lunghezza focale e ne quantifica, come detto poco sopra, il potere diottrico. Complessivamente, il potere refrattivo della cornea contribuisce per circa il 70% alla potenza diottrica totale dell'occhio.

Altri elementi chiave del sistema visivo includono l'indice di rifrazione dei vari mezzi e la lunghezza assiale del bulbo oculare, che è la distanza tra la cornea e la retina e che, in un occhio adulto, misura in media 23-24 mm. Questo parametro è essenziale per il calcolo del potere delle lenti correttive nella correzione dei difetti visivi [3].

Il cristallino, situato internamente, aggiunge un contributo variabile al potere refrattivo complessivo. Esso è in grado di modificare la propria curvatura attraverso il processo di accomodazione, regolato dalla contrazione del muscolo ciliare, che riduce la tensione sul legamento sospensorio e sulla capsula del cristallino. In uno stato non accomodato, il cristallino fornisce circa 10-12 diottrie, mentre in quello accomodato il suo potere può aumentare fino a 18-20 diottrie. Questa variazione, definita potere accomodativo (pari a circa 6-8 diottrie), è fondamentale per mettere a fuoco oggetti posti a distanze diverse, poiché gli oggetti situati a meno di 6 metri emettono raggi non paralleli che, senza la dovuta accomodazione, convergerebbero oltre il piano retinico, provocando una visione sfocata per vicino. Il

punto prossimo indica la distanza minima di un oggetto visibile senza accomodazione, mentre il punto remoto rappresenta la distanza massima visibile senza correzione.

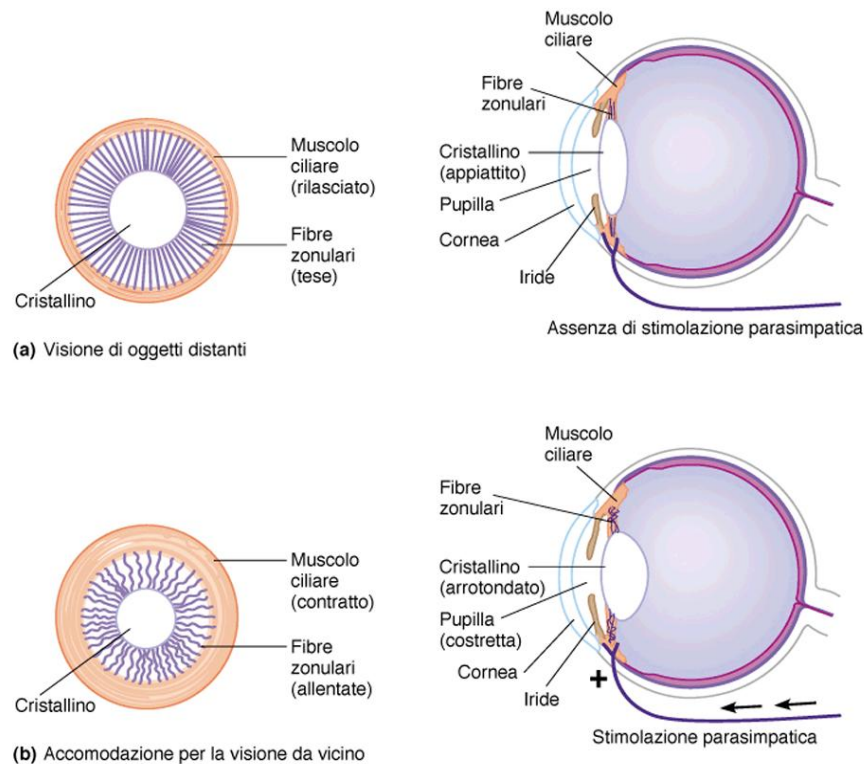


Figura 2.24: Processo di accomodazione: (a) visione per lontano; (b) visione per vicino [38].

In sintesi, la combinazione del potere diottrico fisso della cornea e del potere variabile del cristallino consente all'occhio di adattare la messa a fuoco e garantire una visione nitida in diverse condizioni di illuminazione e distanza.

2.7 Potere diottrico della cornea

Come detto sopra, il potere refrattivo di una lente è inversamente proporzionale alla sua lunghezza focale misurata in metri, cioè alla distanza che separa il fuoco dal centro della lente. Inoltre, il potere refrattivo complessivo di un sistema ottico composto da più diottri si ottiene sommando algebricamente il potere refrattivo di ciascun diottero [38]. Il potere diottrico delle singole superfici viene calcolato come [3]:

$$D = \frac{n_2 - n_1}{R} \quad (12)$$

Dove:

- D è la misura in diottrie (m^{-1}).

- n_1 rappresenta l'indice di rifrazione del primo mezzo.
- n_2 è l'indice di rifrazione del secondo mezzo.
- R è il raggio di curvatura della superficie di riferimento.

Risulta quindi facile ricavare il potere diottrico totale della cornea, essendo questo dato dalla somma algebrica dei poteri rifrattivi della superficie esterna e interna di quest'ultima.

Per il calcolo è necessario conoscere specifici dati geometrici corneali:

- R_{ext} : raggio di curvatura della superficie esterna della cornea, ovvero della cornea anteriore ($R_{ext} = 7,7$ mm).
- R_{int} : raggio di curvatura della superficie interna della cornea, ovvero della cornea posteriore ($R_{int} = 6,8$ mm).
- n_{cornea} : indice di rifrazione della cornea, pari a 1,376.

Sono noti anche gli indici di rifrazione dell'aria e dell'umor acqueo, rispettivamente pari a 1 e 1,336 [22].

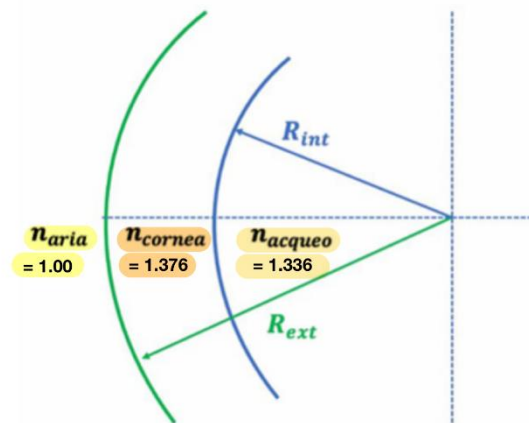


Figura 2.25: In verde è mostrata la superficie corneale anteriore e in blu quella posteriore.

Dunque, il potere diottrico convergente (poiché capace di far convergere i raggi luminosi verso un punto) della superficie anteriore, composta dall'aria e dalla cornea, è pari a:

$$D_1 = \frac{n_{cornea} - n_{aria}}{r_1} = \frac{1,376 - 1}{7,7 \times 10^{-3}} = 48,83 \text{ D} \quad (13)$$

Mentre il potere diottrico divergente (poiché in grado di far divergere i raggi luminosi) della superficie posteriore, composta dall'umore acqueo e dalla cornea è pari a:

$$D_2 = \frac{n_{umor_acqueo} - n_{cornea}}{6,8 \times 10^{-3}} = -5,88 \text{ D} \quad (14)$$

Si ottiene quindi una potenza diottrica totale della cornea pari a $D_1 + D_2 = 42,95 \text{ D}$.

Se nel calcolo viene considerato anche lo spessore corneale, uguale mediamente a 0,5 mm in una cornea sana, si avrà:

$$D_{12} = 48,83 - 5,88 - \frac{0,5}{1,376 \times 1000} \times 48,83 \times (-5,88) = 43,05 \text{ D} \quad (15)$$

Quindi, la cornea rappresenta una componente essenziale del sistema ottico dell'occhio. La sua superficie anteriore, che rappresenta l'interfaccia tra l'aria e l'occhio, possiede il più elevato potere di rifrazione (circa 48 D) e contribuisce per circa due terzi alla potenza refrattiva totale dell'occhio. Se si considera l'effetto combinato delle superfici anteriore e posteriore, il potere diottrico complessivo della cornea risulta essere intorno a 43 D, ovvero circa il 70% della capacità refrattiva totale dell'occhio.

2.8 Principali difetti visivi

Durante il processo della visione, i raggi di luce che attraversano il cristallino e la cornea vengono messi a fuoco sulla retina. Un occhio privo di anomalie di rifrazione è definito emmetrope. In condizioni di emmetropia, i raggi paralleli provenienti da un oggetto posto all'infinito si concentrano esattamente sulla retina, formando un punto immagine che coincide con il fuoco principale del sistema ottico oculare. Per “distanza infinita” si intende un oggetto posto oltre i 5 metri, distanza che per l'occhio umano è sufficientemente grande affinché i raggi che provengono da essa possano essere considerati paralleli [41]. Questo stato si ottiene quando la curvatura della cornea e la lunghezza assiale del bulbo oculare sono tali da garantire la perfetta convergenza dei raggi sulla retina.

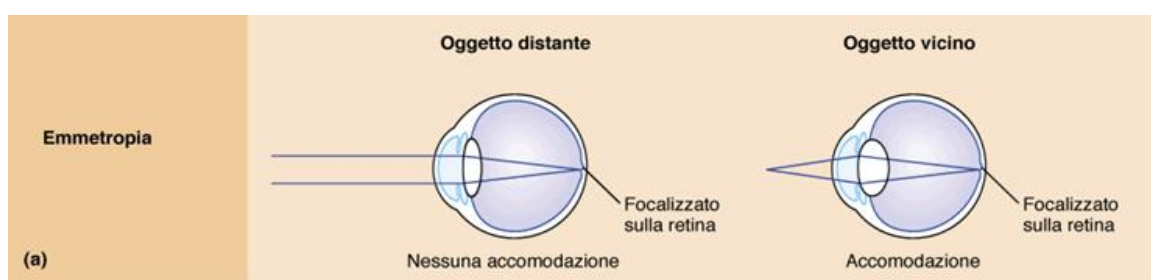


Figura 2.26: Schematizzazione di un occhio emmetrope [38].

Gli errori di rifrazione si manifestano quando la struttura dell'occhio non è in grado di mettere a fuoco correttamente la luce, con il risultato che le immagini appaiono sfocate. In pratica, i raggi luminosi provenienti da un oggetto distante non vengono focalizzati precisamente sulla retina, causando problemi visivi. Tra i difetti di rifrazione più comuni troviamo la miopia, l'ipermetropia, l'astigmatismo e la presbiopia.

- 1) **Miopia:** la miopia è un difetto refrattivo in cui la visione degli oggetti distanti risulta sfocata. In un occhio miope, la potenza diottrica è eccessiva rispetto alla lunghezza del bulbo oculare, oppure il bulbo stesso risulta troppo allungato. Di conseguenza, i raggi luminosi provenienti da oggetti lontani vengono messi a fuoco prima di raggiungere la retina. Sebbene il cristallino possa appiattirsi per ridurre la convergenza, questo meccanismo non compensa adeguatamente il difetto anatomico. Per correggere la miopia, si usano lenti divergenti (concave) con potere diottrico negativo, che spostano il punto di messa a fuoco all'indietro, in modo da collocare l'immagine direttamente sulla retina e migliorare la nitidezza della visione per gli oggetti distanti [42].

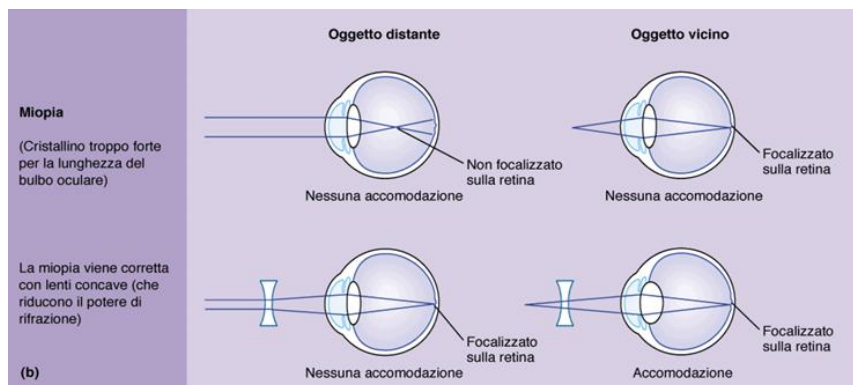


Figura 2.27: Schematizzazione della visione per lontano e per vicino in un occhio miope e correzione con lenti concave [38].

- 2) **Ipermetropia:** l'ipermetropia è l'opposto della miopia e si verifica quando l'occhio possiede un potere refrattivo insufficiente o il bulbo oculare è troppo corto. Questo difetto, che può derivare da una cornea eccessivamente piatta o da un cristallino mal formato, provoca una messa a fuoco degli oggetti vicini dietro la retina, risultando in una visione sfocata per gli oggetti prossimi. Al contrario, le immagini degli oggetti distanti vengono messe a fuoco correttamente poiché basta contrarre leggermente il cristallino. Per correggere l'ipermetropia si utilizzano lenti convergenti (convesse) con potere diottrico positivo [42].

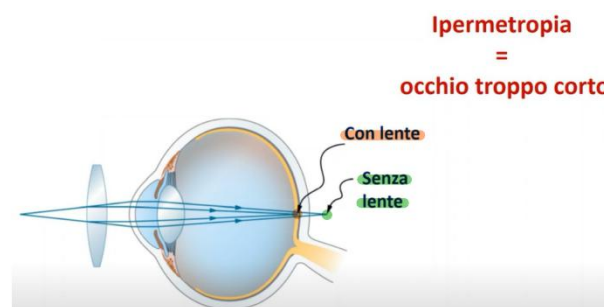


Figura 2.28: Schematizzazione messa a fuoco in un occhio ipermetrope.

- 3) **Astigmatismo:** si tratta di un difetto refrattivo dovuto a una curvatura anomala della cornea, che anziché essere sferica come in un occhio emmetrope, risulta ovoidale. In questa condizione, i meridiani corneali non possiedono lo stesso potere refrattivo e ciò fa sì che la messa a fuoco dell'immagine avvenga in due punti distinti sulla retina, risultando in una visione offuscata o

distorta, sia per vicino che per lontano [43]. Per correggere questo disturbo visivo, vengono generalmente utilizzate lenti cilindriche o toriche, progettate con due curvature differenti sui meridiani perpendicolari in modo da compensare le differenze refrattive [42]. Un astigmatismo marcato è spesso associato al cheratocono.



Figura 2.29: Differenza di rifrazione dei raggi luminosi in un occhio emmetrope ed uno astigmatico [44].

- 4) **Presbiopia:** si tratta di una condizione legata all'invecchiamento in cui si osserva una fisiologica perdita di elasticità del cristallino. Con il passare degli anni, in particolare a partire dai 40 fino a circa 60 anni, il cristallino perde gradualmente la sua flessibilità, determinando una riduzione della capacità di accomodazione necessaria per mettere a fuoco gli oggetti vicini. Di conseguenza, la messa a fuoco per la visione da vicino risulta compromessa e, per vedere un oggetto nitidamente, questo deve essere allontanato. Pur essendo il meccanismo di focalizzazione simile a quello riscontrato nell'ipermetropia, la presbiopia si manifesta specificamente con difficoltà nella visione degli oggetti prossimi. Inoltre, l'ampiezza accomodativa può variare in funzione dell'età, dell'assunzione di determinati farmaci e dell'esposizione a sostanze tossiche. La correzione di questo difetto avviene tipicamente tramite lenti convergenti, che compensano la diminuzione del potere refrattivo del cristallino [45].

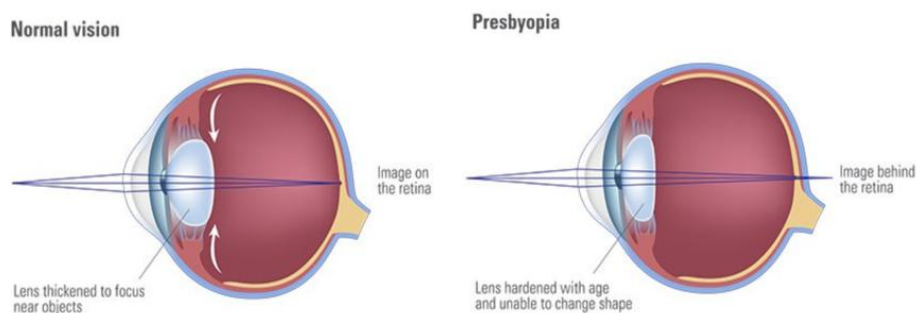


Figura 2.30: Differenza di messa a fuoco in un occhio emmetrope ed uno presbite [46].

CAPITOLO 3: Cheratocono e Cross-Linking corneale

Il termine “cheratocono” deriva dal greco “kerato” (cornea) e “konos” (cono) e indica una patologia degenerativa e non infiammatoria della superficie corneale. Si manifesta come un progressivo assottigliamento dello stroma centrale e paracentrale e da uno sfiancamento conico del profilo corneale, problematiche che conducono il paziente all’insorgenza di un astigmatismo miopico irregolare, con conseguente diminuzione dell’acuità visiva.

Si tratta di una patologia rara con un’**incidenza** di approssimativamente 1 su 2000 individui, con numerosi autori concordi sul bilancio di 54 casi su 100000 persone. Tuttavia, risulta difficile stabilire con esattezza il numero poiché esistono varianti asintomatiche e subcliniche della malattia. Nella maggior parte dei casi, il cheratocono colpisce entrambi gli occhi (90%-95% dei casi), ma si manifesta generalmente in tempi diversi. L’evoluzione della patologia può essere rapida o lenta ed è solitamente rara nell’infanzia. In genere, si manifesta tra i 12 ed i 15 anni di età, evolve fino ai 25-30 anni e tende a stabilizzarsi dopo i 35-40 anni [47].

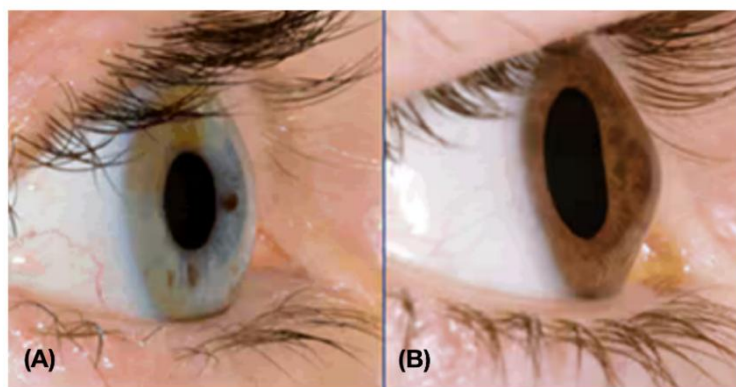


Figura 3.1: (A) Cornea sana; (B) cornea affetta da cheratocono.

Sebbene le cause esatte del cheratocono non siano ancora del tutto chiarite, è stato scientificamente dimostrato che alla base della patologia vi sia una degradazione delle fibre di collagene, fondamentali per il sostegno e il rinforzo della cornea, con conseguente perdita dei legami intermolecolari. Infatti, la patologia è caratterizzata da un’architettura corneale dello stroma differente rispetto a quella fisiologica, nella quale lo spazio tra le fibrille risulta inferiore o assente ed i legami covalenti tra le fibre ridotti.



Figura 3.2: (1A) Fibre di collagene in una cornea sana; (1B) assottigliamento delle fibre di collagene e riduzione dei legami in una cornea affetta da cheratocono.

L'**eziologia** del cheratocono rimane tutt'ora poco chiara, anche se questa patologia risulta spesso presente in più membri della stessa famiglia, il che lascia pensare ad una forte correlazione genetica.

Oltre alla predisposizione familiare, sono stati evidenziati altri fattori di rischio per lo sviluppo di questa ectasia come il frequente sfregamento degli occhi e condizioni come eczema, asma e allergie [48]. Secondo queste teorie, traumi a livello epiteliale derivanti dallo sfregamento oculare possono causare il rilascio di interleuchina 1 (IL-1) da parte dell'epitelio corneale [49] [50]. In seguito a questo rilascio, i cheratociti iniziano a diventare ipersensibili all'IL-1 a causa della sovraespressione dei relativi recettori. Questo fenomeno determina un rilascio anomalo di enzimi proteolitici e un aumento dell'apoptosi, portando così alla perdita progressiva di cheratociti e, di conseguenza, alla riduzione della massa stromale e allo sfiancamento della cornea. È stato infatti osservato che nei soggetti affetti da cheratocono i cheratociti esprimono un numero di recettori per l'IL-1 circa quattro volte superiore rispetto a quelli dei soggetti sani. Tali evidenze suggeriscono che una delle cause del cheratocono possa essere l'apoptosi cheratocitaria mediata da IL-1, con conseguente deplezione dello stroma [51].

3.1 Caratteristiche cliniche

L'evoluzione di questa patologia implica alterazioni a livello cellulare e strutturale che coinvolgono tutti gli strati della cornea, con effetti particolarmente marcati nella regione centrale.

Le alterazioni più precoci si manifestano con la formazione di depositi nella membrana di Bowman e nello stroma superficiale, che determinano discontinuità a livello tissutale. In risposta a questi danni, i cheratociti stromali, fibroblasti specializzati deputati al mantenimento della matrice extracellulare, vengono attivati e migrano verso l'area lesionata, nel tentativo di ripristinare l'integrità strutturale attraverso la produzione di nuove fibre di collagene. Tuttavia, nel cheratocono, questa risposta risulta disfunzionale: i cheratociti attivati rilasciano enzimi che degradano l'ECM e, in alcuni casi, si differenziano in miofibroblasti, promuovendo fenomeni cicatriziali. Ciò comporta non solo un'alterazione della trasparenza e dell'architettura stromale, ma anche una progressiva riduzione del numero di cheratociti e cellule epiteliali, con conseguente calo della densità cellulare e ulteriore compromissione della resistenza meccanica e della regolarità della curvatura corneale [3].

Per quanto riguarda l'epitelio corneale, si osserva una riduzione dello spessore accompagnata da rotture che favoriscono la migrazione delle cellule basali. Contestualmente, si verifica un ispessimento della membrana basale dovuto ad un accumulo di ferritina. Questi eventi portano alla formazione del caratteristico **anello di Fleischer**, una struttura di colore giallo-verdastro localizzata alla base del cono (vedi Figura 3.3), causata dal deposito di emosiderina, un pigmento ferroso derivante dalla degradazione dell'emoglobina, che riflette le alterazioni cellulari e metaboliche in corso.

Nelle fasi tardive del cheratocono vengono coinvolti anche gli strati corneali più profondi, come lo stroma posteriore e la membrana di Descemet. In queste zone si verificano fenomeni di diastasi fibrillare (ovvero separazione e scivolamento delle fibrille) che si manifestano clinicamente con le classiche **strie di Vogt**: sottili linee simili a graffi, generalmente verticali, localizzate lungo il meridiano di maggiore curvatura dello stroma (vedi Figura 3.3). Queste striature biancastre possono risultare più evidenti con l'uso di lenti a contatto rigide e tendono a scomparire temporaneamente sotto una leggera pressione palpebrale [51].

Possono anche verificarsi fenomeni di tipo cicatriziale nella regione tra lo stroma superficiale sub-epiteliale e lo stroma profondo pre-descemetico, fenomeni che causano veri e propri leucomi (opacità) corneali nella zona centrale e paracentrale. Queste alterazioni contribuiscono ad intaccare la trasparenza corneale e, in aggiunta alle irregolarità nella curvatura della cornea, peggiorano il deficit visivo [52].

Nella fase acuta del cheratocono, il danno all'endotelio porta a un rapido insorgere di **edema** stromale ed epiteliale, associato a una retrazione ectasica dei margini liberi della membrana di Descemet, che assume un aspetto arrotolato (rolling). Questo fenomeno può essere accompagnato dal **segno di Munson**, una deformazione angolare della palpebra inferiore visibile quando lo sguardo si sposta dall'alto verso il basso, che evidenzia la protrusione del cono (vedi Figura 3.3). Nelle forme più gravi, con coni particolarmente pronunciati, la deformazione palpebrale assume una forma a V [22].

In stadi avanzati, la patologia può evolvere nel cosiddetto **idrope corneale**, caratterizzato da un edema pronunciato dovuto alla rottura della lamina di Descemet, che permette all'umore acqueo di penetrare nello stroma e nell'epitelio [53]. Questo fenomeno può causare intenso dolore oculare e fotofobia, ma si tratta di un evento raro che si verifica principalmente in stadi molto avanzati della malattia, spesso in seguito a fattori esterni come lo sfregamento oculare.

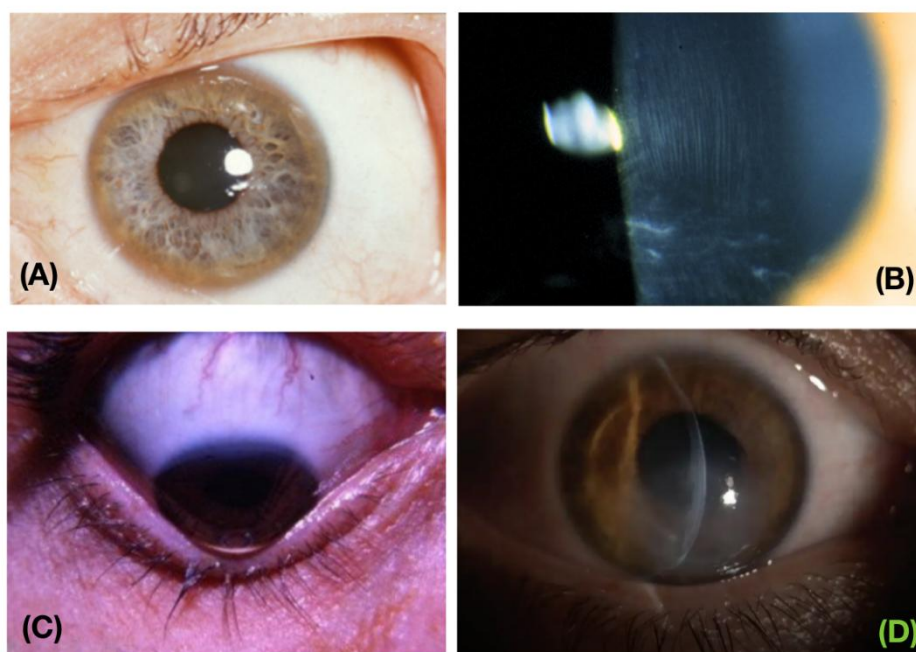


Figura 3.3: (A) Anello di Fleischer; (B) Strie di Vogt; (C) Segno di Munson; (D) Idrope corneale.

Questa combinazione di alterazioni, dalla formazione di depositi pigmentari e linee sottili fino a cicatrici profonde e rotture strutturali, spiega la perdita di trasparenza, la ridotta resistenza meccanica e la tipica conformazione conica della cornea nel cheratocono, evidenziando la complessità della patologia.

3.2 Istopatologia e sintomatologia

Studi condotti da Yue et al. e Critchfield et al. (citati in [54]) hanno evidenziato una riduzione del contenuto proteico totale e un aumento della componente non proteica nelle cornee affette da cheratocono, mentre uno studio condotto da Zhou et al. ha confermato un accumulo anomalo di proteoglicani nello stroma delle cornee cheratoconiche [54].

Nelle cornee sane, il principale proteoglicano presente è il cheratansolfato, mentre il dermatansolfato rappresenta una quota minore della componente glicosaminoglicanica. Funderburgh et al. (citati in [55]) hanno riscontrato una riduzione dell'antigenicità del cheratansolfato nelle cornee cheratoconiche, suggerendo una modificazione strutturale delle sue molecole. In particolare, è stato osservato che le catene di cheratansolfato risultano meno numerose o più corte, pur mantenendo invariata la quantità della proteina core.

Lo studio di Sawaguchi et al. ha dimostrato che, nello stroma delle cornee cheratoconiche cicatriziali, i proteoglicani presentano alterazioni significative: è stato rilevato un aumento degli epitopi immunoreattivi del dermatansolfato e una diminuzione di quelli del cheratansolfato solfato. Queste modifiche suggeriscono che le alterazioni osservate possano essere in parte correlate alla presenza di cicatrici.

Dal punto di vista funzionale, è noto che il dermatansolfato ha una maggiore capacità di legare l'acqua rispetto al cheratansolfato. Un'elevata concentrazione locale di dermatansolfato è stata quindi associata a un'eccessiva idratazione del tessuto cicatriziale corneale. In linea con queste osservazioni, le cornee cheratoconiche risultano più idratate (con una percentuale di peso secco inferiore) rispetto a quelle dei soggetti sani [55].

Il fatto che la quantità totale di proteine presente nelle cornee affette da cheratocono sia inferiore rispetto a quella dei soggetti sani, sebbene in alcuni casi la sintesi proteica proceda regolarmente, ha portato a formulare l'ipotesi che l'anomalia nel cheratocono possa risiedere nel processo degradativo delle macromolecole. Dati recenti supportano questa ipotesi, dimostrando un aumento dei livelli di enzimi degradativi nei campioni corneali affetti da cheratocono rispetto a quelli sani o con altre patologie corneali.

Anche altri studi più recenti supportano questa teoria, dimostrando un aumento degli enzimi degradativi, come le catepsine B e G, nei campioni corneali affetti da cheratocono rispetto a quelli sani o con altre patologie corneali. Il ruolo di questi enzimi è quello di degradare proteoglicani e collagene, due componenti fondamentali della matrice extracellulare dello stroma corneale, la zona colpita da assottigliamento e cicatrici nel cheratocono. Attualmente, i meccanismi che regolano l'espressione delle catepsine nella cornea sana, e come questi vengano alterati nel cheratocono, non sono ancora completamente compresi. Una recente scoperta emersa da uno studio condotto da Whitelock et al. (citato in [54]) e di potenziale interesse, risulta la sovraespressione nel cheratocono di un fattore di trascrizione chiamato Sp1 e le regioni promotrici dei geni delle catepsine B e G contengono proprio siti di legame per Sp1.

Lo stroma, strato corneale maggiormente interessato dalla patologia, mostra evidenti segni di degradazione delle componenti extracellulari. Numerosi reperti istologici rivelano una riduzione del

numero di cheratociti, delle fibrille per lamella e dello spessore complessivo delle lamelle stromali, nonché un anomalo assemblaggio delle fibrille di collagene.

Già nella seconda decade di vita, i cheratociti iniziano a funzionare in modo anomalo, producendo un eccesso di enzimi degradanti, come le proteasi (proteine che catalizzano la rottura del legame peptidico tra il gruppo carbossilico ed ammidico delle proteine), e una riduzione dei relativi inibitori, creando uno squilibrio tra la sintesi e la degradazione delle fibre.

Tale squilibrio porta a una progressiva alterazione della disposizione lamellare, determinando una perdita di trasparenza e resistenza meccanica, oltre a un assottigliamento dello stroma. Inoltre, si osserva una marcata riorganizzazione delle lamelle, sia in senso verticale che orizzontale, accompagnata da una diminuzione della distanza tra fibrille e da un aumento dei proteoglicani [3]. Questi mutamenti, uniti al probabile spostamento laterale delle lamelle a causa del gradiente di pressione sulla cornea, contribuiscono ulteriormente alla perdita centrale di massa [48].

Per quanto concerne la **sintomatologia**, nelle fasi iniziali i sintomi del cheratocono possono essere facilmente confusi con quelli della miopia, manifestandosi principalmente con una visione sfocata, in particolare da lontano. Questa condizione è generalmente correggibile con occhiali e l'acuità visiva può risultare normale in assenza di evidenti anomalie cliniche, tanto che il disturbo rischia di non essere individuato senza un'approfondita analisi topografica della cornea.

Con il progredire della patologia, la deformazione corneale dovuta all'irregolarità della curvatura altera il potere refrattivo dell'organo ottico. Ciò si traduce in una qualità della visione peggiore e con la comparsa di una "sbavatura" o distorsione delle immagini, soprattutto nelle ore notturne. In alcuni casi, le immagini possono apparire sdoppiate o le linee rette notevolmente distorte e spesso i pazienti lamentano la necessità di socchiudere gli occhi per ottenere una visione più nitida. Questo peggioramento visivo è dovuto alla comparsa di un astigmatismo irregolare, che compromette la messa a fuoco degli oggetti a qualsiasi distanza [51].

Nel corso dell'evoluzione del cheratocono, il calo della qualità visiva diventa progressivamente invalidante, tanto che la frequente necessità di aggiornare la prescrizione degli occhiali risulta evidente. In stadi intermedi, la correzione con lenti a contatto viene spesso preferita, anche se, con il tempo, queste possono risultare meno tollerate o insufficienti per compensare i difetti refrattivi. Inoltre, nei casi più avanzati, la formazione di cicatrici corneali ostacola il passaggio della luce, causando un fastidioso abbagliamento e ulteriori distorsioni delle immagini [47].

3.3 Diagnosi e classificazione

Riuscire a diagnosticare il cheratocono in fase precoce non sempre è facile poiché, come detto in precedenza, spesso negli stadi iniziali viene colpito un solo occhio ed i sintomi possono essere confusi con altre alterazioni refrattive.

Per una corretta e precoce diagnosi della patologia sono fondamentali visite oculistiche di routine nell'età dello sviluppo (3-16 anni) con cadenza annuale o semestrale in caso di familiarità [51].

Esistono una serie di esami diagnostici in grado di individuare la malattia ancor prima della comparsa dei sintomi. Tra questi:

- **Retinoscopia:** è un esame che analizza il modo in cui un fascio di luce viene proiettato e riflesso sulla retina, valutando il percorso che la luce compie all'interno dell'occhio. L'operatore osserva come il riflesso si modifica inclinando la fonte luminosa avanti e indietro. In presenza di cheratocono, può comparire un caratteristico riflesso a forbice, ovvero due fasci luminosi che si incrociano e si allontanano, simili al movimento delle lame di una forbice, indicativo di un'alterazione della curvatura corneale.
- **Esame con lampada a fessura:** se dalla retinoscopia emerge il sospetto di cheratocono, si può procedere con questo esame. Il medico dirige un fascio di luce nell'occhio ed utilizza un microscopio a bassa potenza per visualizzare le strutture oculari e cercare potenziali difetti della cornea o di altre parti dell'occhio. L'esame con la lampada a fessura valuta la forma della superficie corneale e cerca altre caratteristiche specifiche del cheratocono, come il segno di Fleisher. Il test può essere ripetuto dopo la somministrazione di un collirio midriatico per dilatare le pupille e visualizzare la parte posteriore della cornea [56].
- **Pachimetria:** misura lo spessore corneale tramite una mappa dettagliata che evidenzia i valori punto per punto, permettendo di identificare il punto più sottile della superficie corneale.
- **Topografia corneale:** fornisce una rappresentazione grafica della curvatura e dell'elevazione della superficie anteriore della cornea, utile per valutare eventuali irregolarità morfologiche.
- **Tomografia corneale:** analizza in profondità la cornea, rilevando dati relativi alla forma, allo spessore su più livelli, alla curvatura, all'elevazione, nonché alla trasparenza e alla densità tissutale. Consente anche di valutare la profondità della camera anteriore e l'ampiezza dell'angolo irido-corneale.
- **Pupillometria:** misura con precisione il diametro della pupilla in diverse condizioni di illuminazione, permettendo di calcolare il diametro pupillare medio, parametro essenziale nelle valutazioni refrattive, soprattutto in presenza di irregolarità corneali.
- **Aberrometria:** sia corneale che totale, consente di individuare e quantificare le aberrazioni ottiche, ovvero le distorsioni del fronte d'onda visivo causate da alterazioni della forma corneale, che compromettono la qualità dell'immagine percepita.
- **Tomografia a coerenza ottica (OCT):** consiste in un esame diagnostico per immagini ad alta risoluzione, non invasivo, che consente di ottenere scansioni dettagliate sia della cornea che della retina. Grazie a questa tecnologia è possibile analizzare lo spessore e la conformazione della cornea, oltre a valutare in modo approfondito la struttura della retina, compresa la macula e il nervo ottico. L'OCT permette di eseguire una segmentazione precisa della retina, rivelando eventuali alterazioni patologiche strato per strato, e di localizzare con accuratezza la fovea [3].

Inoltre, consente di osservare le variazioni di spessore della macula da punto a punto e di analizzare le cellule ganglionari, rendendo possibile l'individuazione precoce di danni maculari o retinici, come quelli causati dal glaucoma, una patologia cronica e progressiva che interessa il nervo ottico [57]. L'OCT si conferma, dunque, uno strumento prezioso sia per la diagnosi che per il monitoraggio di numerose condizioni patologiche a carico della cornea e della retina.

Tra questi, il gold standard per la diagnosi del cheratocono è la topografia corneale alla quale sarà dedicato il capitolo successivo.

Una volta eseguita la diagnosi, si procede con la classificazione della patologia in base alla sua gravità. I metodi per classificare lo stadio di evoluzione del cheratocono sono diversi, anche se le più utilizzate sono la classificazione di Amsler, quella di Krumeich e quella di Rama.

- **Classificazione di Amsler:** suddivide la patologia in 4 stadi evolutivi, come mostrato in Tabella 3.1 [47].

<i>STADIO</i>	<i>CURVATURA</i>	<i>ANGOLO DI AMSLER</i>	<i>CORREZIONE</i>
1 (evidente)	45-48 D	Angolo di 1-3 gradi	Occhiali
2 (evidente)	48-53 D	Angolo di 3-9 gradi	Lenti a contatto
3 (classico)	>53 D	Mal definibile	Lenti a contatto
4 (eclatante)	Non definibili	Mal definibile	Mal definibile

Tabella 3.1: Classificazione di Amsler.

La **cheratometria** è una tecnica diagnostica utilizzata in ambito oculistico per misurare la curvatura della superficie anteriore della cornea e per valutare l'entità dell'astigmatismo. Lo strumento impiegato per questo esame è l'oftalmometro, che sfrutta il principio per cui la parte anteriore della cornea agisce come uno specchio, riflettendo la luce e permettendo così la misurazione della sua curvatura.

L'oftalmometro è composto da un arco metallico lungo il quale scorrono due mire colorate in tonalità complementari (verde e rosso), ciascuna attraversata orizzontalmente da una linea scura. Queste mire vengono proiettate sulla cornea e l'immagine riflessa viene analizzata per determinare la forma e le eventuali irregolarità della sua superficie [58].

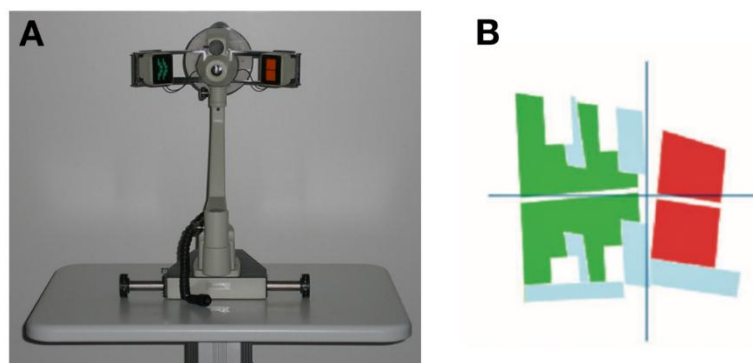


Figura 3.4: (A) Oftalmometro per cheratometria; (B) Angolo di Amsler.

L'angolo di Amsler è un parametro osservabile durante l'esame oftalmometrico e si riferisce all'inclinazione anomala tra le mire dell'oftalmometro, che normalmente dovrebbero risultare allineate. Questo angolo aumenta con il progredire della patologia e rappresenta un segno caratteristico delle forme più avanzate.

- **Stadio 1:** è caratterizzato dalla presenza di astigmatismo obliquo, mostrato da una lieve asimmetria delle mire. La curvatura della superficie corneale è compresa tra 45 e 48 diottrie e l'angolo di Amsler tra 1 e 3 gradi.
 - **Stadio 2:** all'astigmatismo si aggiunge la miopia. L'asimmetria delle mire peggiora e la curvatura della superficie corneale risulta compresa tra 48 e 53 diottrie. L'angolo di Amsler è compreso tra 3 e 9 gradi.
 - **Stadio 3:** la grande deformazione rende impossibile quantificare l'astigmatismo mediante oftalmometro. La curvatura corneale supera le 53 diottrie e tramite esame al biomicroscopio è possibile evidenziare diverse alterazioni come opacità dell'apice corneale e striature.
 - **Stadio 4:** è possibile osservare l'ectasia anche ad occhio nudo e l'assottigliamento stromale, a questo punto, risulta molto marcato [3].
- **Classificazione di Krumeich:** anch'essa classifica lo sviluppo del cheratocono in 4 fasi, mostrate nella Tabella 3.2 [47] [3].

<i>KC</i>	<i>STADIO 1</i>	<i>STADIO 2</i>	<i>STADIO 3</i>	<i>STADIO 4</i>
Miopia e astigmatismo	< 5 D	< 5 D < 8 D	< 8 D < 10 D	Non misurabile
K readings	< 48 D	< 53 D	> 53 D	> 55 D
Cicatrici corneali	Strie di Vogt No cicatrici	Strie di Vogt No cicatrici	Strie di Vogt No cicatrici	Cicatrici
Pachimetria	> 500 μm	> 400 μm	200 – 400 μm	< 200 μm

Tabella 3.2: Classificazione di Krumeich.

Questa classificazione si basa sulla valutazione del grado di astigmatismo, potere diottrico, trasparenza della cornea e pachimetria corneale.

Il termine 'K readings' si riferisce ai valori di curvatura della superficie anteriore della cornea, rilevati attraverso l'esame topografico. Questi parametri, espressi in diottrie, forniscono informazioni essenziali sulla morfologia corneale e verranno approfonditi nel capitolo seguente.

- **Classificazione di Rama:** si basa sulla valutazione della possibilità di correzione del difetto visivo causato dal cheratocono ed è particolarmente utile per individuare un eventuale intervento chirurgico.
 - **Cheratocono in fase refrattiva:** si manifesta inizialmente con un astigmatismo relativamente regolare, spesso accompagnato da una lieve miopia. In questa fase, il difetto visivo può essere corretto efficacemente con occhiali, garantendo una buona acuità visiva. Tuttavia, con il progredire della malattia e l'aumento dell'irregolarità dell'astigmatismo, gli occhiali non risultano più sufficienti a garantire una visione nitida. In questi casi, diventa necessario ricorrere all'uso di lenti a contatto, che offrono una correzione più efficace.
 - **Cheratocono in fase evolutiva:** in questa fase avanzata della patologia, occhiali o lenti a contatto non riescono più a garantire una qualità visiva soddisfacente, oppure le lenti non sono ben tollerate dal paziente. Di conseguenza, si rende necessario valutare un intervento chirurgico [59].

A completamento del quadro, si riportano di seguito ulteriori classificazioni presenti in letteratura, di minore rilevanza clinica, ma utili a fornire una panoramica più esaustiva.

- **Classificazione morfologica (Buxton):** classifica la malattia in base alla forma e alla posizione del cono in cheratocono nipple, ovale e cheratoglobulo (globulare):
 - **Nipple:** il cono presenta un diametro ≤ 5 mm, una morfologia rotonda ed è localizzato nella zona centrale o paracentrale della cornea, con maggiore frequenza nel quadrante infero-nasale. In questi casi, la correzione visiva tramite lenti a contatto risulta solitamente piuttosto agevole.
 - **Cheratocono ovale:** il cono presenta un diametro maggiore di 5 mm e si localizza nella zona paracentrale o periferica, tipicamente nel quadrante infero-temporale della cornea. La correzione tramite lenti a contatto risulta più complessa.
 - **Cheratoglobulo:** il cono si estende su circa il 75% della cornea. La correzione con lenti a contatto risulta particolarmente complessa, salvo in rari casi [60].
- **Classificazione cheratometrica:** questo sistema suddivide il cheratocono in quattro gradi basandosi sulla potenza corneale centrale, come mostrato in Tabella 3.3 [48].

<i>STADIO</i>	<i>TIPO</i>	<i>POTERE DIOTTRICO</i>
I	Lieve	< 45 D
II	Moderato	Tra 46 D e 52 D
III	Avanzato	Tra 53 e 59 D
IV	Grave	> 59 D

Tabella 3.3: Classificazione cheratometrica.

- **Classificazione di Hom:** classifica il cheratocono in quattro gradi in base ai segni clinici ed alla progressione della malattia [48]:
 - **Preclinico:** non vengono rilevati segni di cheratocono.
 - **Lieve:** si osserva un lieve assottigliamento corneale e il riflesso a forbice.
 - **Moderato:** si evidenzia una scarsa qualità visiva e assottigliamento della cornea, senza la presenza di cicatrici.
 - **Severo:** il cheratocono include cicatrici corneali e l'assottigliamento corneale è grave.

3.4 Cross-Linking corneale

Il primo approccio per tentare di limitare i danni indotti dall'ectasia corneale sulla visione consiste nella correzione dei difetti visivi, specialmente l'astigmatismo, tramite l'utilizzo di occhiali o lenti a contatto. Queste soluzioni sono solitamente parziali e spesso non sono in grado di garantire al paziente una qualità visiva sufficiente allo svolgimento delle attività quotidiane. Fino a tempi relativamente recenti, gli interventi chirurgici per il trattamento del cheratocono consistevano in:

- **Impianto con anelli intrastromali di plastica (INTACS)** nello spessore corneale: si tratta di una procedura che prevede l'inserzione nello spessore della cornea di due semi-anelli di materiale inerte con l'obiettivo di rimodellare la curvatura della cornea, al fine di migliorarne la regolarità e, di conseguenza, favorire una migliore qualità visiva. Tuttavia, si tratta di una tecnica non priva di rischi: può infatti comportare complicanze come infezioni, rigetto dei segmenti, estrusione o perfino perforazioni della cornea. Inoltre, i risultati visivi ottenuti sono spesso limitati, a fronte della presenza permanente di materiali plastici all'interno del tessuto corneale. L'applicazione di anelli intrastromali può essere effettuata solo in condizioni di cheratocono non avanzato e, se necessario, gli inserti possono essere rimossi rendendo la tecnica praticamente reversibile [61].

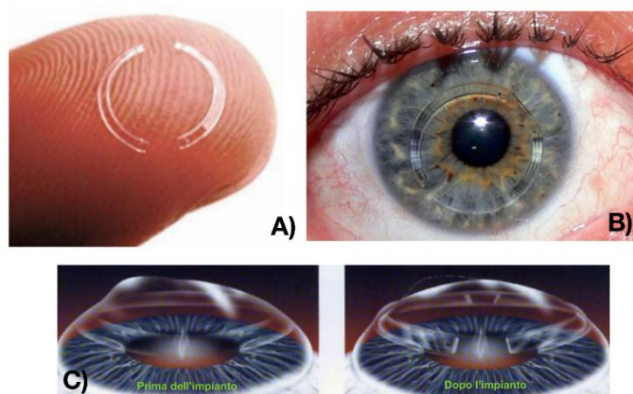


Figura 3.5: A) Anello intrastromale; B) Cornea con impianto di anello intrastromale; C) Cheratocono pre e post impianto di anelli intrastromali.

- Sostituzione della porzione di cornea interessata dall'ectasia mediante **trapianto corneale**, che può essere parziale (lamellare) o coinvolgere l'intero spessore della cornea: questa procedura rappresenta l'unica opzione terapeutica efficace nei casi avanzati di cheratocono per ottenere un visus accettabile. Tuttavia, esso non garantisce l'assenza di elevati astigmatismi postoperatori, così come non può assicurare il raggiungimento di un visus di dieci decimi. Il decorso postoperatorio è generalmente lungo: i punti di sutura devono rimanere in sede per periodi che possono variare da sei mesi fino a oltre un anno. Durante questo tempo può rendersi necessario rimuovere o sostituire alcuni punti per correggere eventuali alterazioni dell'astigmatismo postoperatorio. Anche quando l'intervento ha successo, esiste sempre il rischio di rigetto del tessuto trapiantato, anche a distanza di molto tempo dall'intervento. Il rigetto può portare a un'opacizzazione completa della cornea, dolori cronici e complicazioni aggiuntive come glaucoma o cataratta. Nel caso in cui si verifichi un rigetto, il trapianto può essere ripetuto, ma la probabilità di successo scende al 50% a 5 anni. Inoltre, poiché il tessuto trapiantato da donatore subisce stress legati al prelievo, alla conservazione e all'intervento chirurgico, la sua durata è spesso inferiore rispetto alla vita del paziente, rendendo probabile la necessità di ulteriori trapianti nel corso degli anni. Un'ulteriore criticità si presenta nel caso in cui si debba affrontare un'altra chirurgia oculare, come ad esempio quella per la cataratta. Anche se il lembo trapiantato appare stabile ed in buone condizioni, potrebbe non resistere all'intervento e richiedere un ulteriore trapianto.

Tutti i trattamenti e le tecniche finora utilizzati, sebbene in grado di migliorare la qualità visiva in maniera più o meno significativa, non intervengono sulla causa alla base delle patologie ectasiche come il cheratocono, ovvero il progressivo assottigliamento e sfiancamento del tessuto corneale. Di conseguenza, non sono in grado di arrestare l'evoluzione della malattia.

In questo contesto si inserisce il cross-linking corneale (CXL), una procedura che mira proprio a contrastare la progressione del cheratocono rafforzando la struttura della cornea. Il trattamento risulta più efficace quando viene eseguito nelle fasi iniziali della patologia, ovvero quando la cornea mantiene ancora uno spessore adeguato, l'ectasia non si è ancora estesa in zona ottica e l'astigmatismo può ancora essere corretto con occhiali o lenti a contatto [62].

Il cross-linking corneale è un trattamento minimamente invasivo, approvato dalla Food and Drug Administration nel 2016, indicato per rallentare o arrestare la progressione del cheratocono. Si tratta di una terapia innovativa il cui obiettivo è rinforzare la struttura della cornea, aumentandone la resistenza meccanica e contrastando il progressivo assottigliamento e sfiancamento tipico di questa patologia.

La procedura si basa sull'azione combinata della riboflavina (Rf) e della luce ultravioletta di tipo A (UV-A), la cui lunghezza d'onda si colloca nell'intervallo compreso tra 315 e 400 nm [3]. La loro interazione genera la formazione di legami crociati (cross links) tra le fibre di collagene dello stroma corneale e questo processo, noto come fotopolimerizzazione, permette di stabilizzare e irrigidire la cornea, rendendola più resistente e strutturalmente stabile [63].

Sebbene la reazione fotochimica attivata dal trattamento porti a un rafforzamento e a una maggiore organizzazione delle fibre collagene, è importante tenere presente che il normale turnover tissutale

può, nel tempo, sostituire le lamelle reticolate. Ciò può comportare una possibile recidiva dell'ectasia, ma in caso di necessità il trattamento può essere ripetuto a distanza di alcuni anni [22].

Per quanto riguarda la procedura, prima dell'intervento è necessario sospendere (se usate) l'utilizzo delle lenti a contatto per un periodo stabilito da medico oculista.

L'intervento di cross-linking corneale consta di tre fasi principali:

- **Preparazione:** in ambiente sterile, si somministra al paziente un collirio anestetico.
- **Impregnazione della cornea:** si instillano gocce di un collirio a base di riboflavina, il quale deve penetrare negli strati intermedi della cornea.
- **Irradiazione:** il tessuto corneale viene esposto ad un fascio di luce UV-A in modo da generare nuovi ponti di legame tra le fibre di collagene stromali.

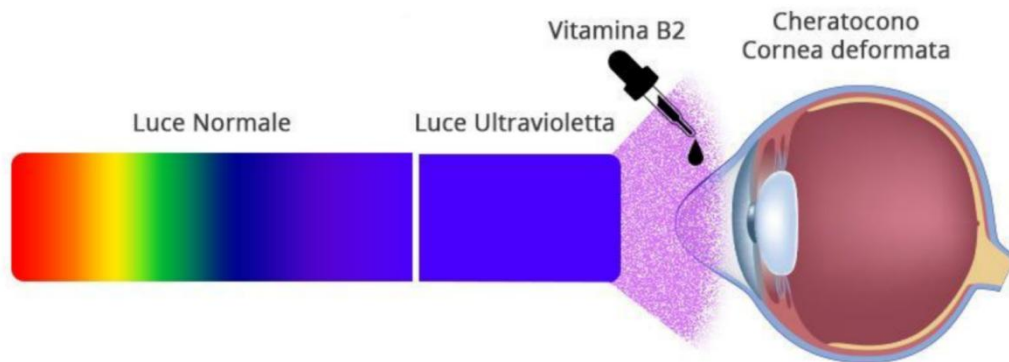


Figura 3.6: Rappresentazione schematica delle fasi fondamentali dell'intervento di cross-linking corneale [64].

Grazie alla formazione di questi legami si instaura, immediatamente dopo l'intervento, un processo di consolidamento della cornea, che prosegue anche per diversi mesi dopo il trattamento [65].

3.4.1 Meccanismi fotochimici nel Cross-Linking corneale

La riboflavina, conosciuta anche come vitamina B2, è una vitamina appartenente al gruppo B. Si tratta di un composto eterociclico ottenuto da una molecola di flavina a cui è legata una catena formata da ribitolo, un derivato del ribosio [66]. Si presenta come una sostanza di colore giallo, da cui il nome "flavina", dal latino *flavus*, che significa appunto "giallo". Le flavine, di cui la riboflavina fa parte, sono composti organici capaci di partecipare, quando si trovano nella loro forma ridotta, a reazioni di ossidoriduzione, accettando o cedendo elettroni [3].

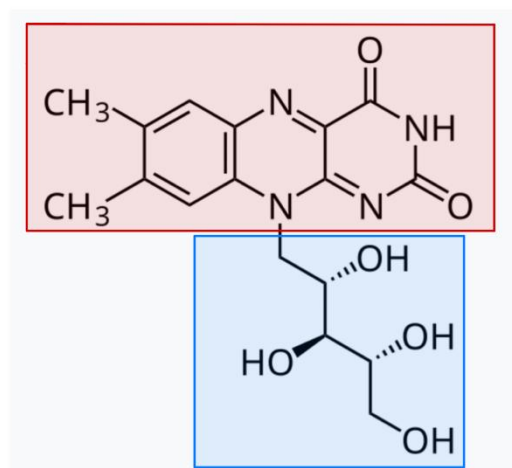


Figura 3.7: Rappresentazione della riboflavina. In rosso la molecola di flavina, in blu il ribitolo.

La vitamina B2 è una molecola termostabile e idrosolubile, dotata di proprietà fluorescenti quando esposta alla luce ultravioletta. Nella sua forma ossidata, presenta diversi picchi di assorbimento nello spettro UV, in corrispondenza delle lunghezze d'onda di circa 221-227 nm, 265-270 nm e 365-370 nm [67]. L'assorbimento della radiazione elettromagnetica a queste frequenze determina l'eccitazione della molecola. Tuttavia, le prime due bande cadono nella regione UV-C, nota per la sua elevata energia e il potenziale dannoso per i tessuti oculari, motivo per cui non vengono utilizzate nel cross-linking corneale [68]. La lunghezza d'onda impiegata nella pratica clinica è invece 370 nm, che rientra nella banda UV-A e consente un'efficace attivazione fotochimica della riboflavina, mantenendo al contempo un adeguato margine di sicurezza per le strutture oculari, a patto che lo spessore corneale sia adeguato al momento dell'intervento (vedi Paragrafo 3.4.2). Anche la radiazione UV-A potrebbe provocare danni allo strato endoteliale se non opportunamente controllata e, per evitare che ciò avvenga, durante la procedura è necessario instillare regolarmente la riboflavina. In questo modo, viene garantito l'assorbimento superficiale della luce UV-A, riducendone la penetrazione verso gli strati più profondi [22].

L'ossigeno gioca un ruolo fondamentale nell'efficacia del trattamento di cross-linking, in quanto il processo di rafforzamento della cornea si basa sull'interazione tra la riboflavina attivata dalla luce UV-A, la disponibilità di ossigeno e l'intensità dell'irraggiamento. Per ottenere una reticolazione ottimale delle fibre stromali e, di conseguenza, un aumento stabile della rigidità corneale, è indispensabile che lo stroma contenga una quantità adeguata di ossigeno [63].

A seconda della disponibilità di ossigeno, la reazione fotochimica può seguire due percorsi: un primo meccanismo di tipo I (anaerobico) che si instaura in condizioni di basse concentrazioni di ossigeno e un meccanismo di tipo II (aerobico), favorito in maggior presenza di ossigeno. Si può dunque affermare che la riboflavina, una volta esposta alla radiazione, agisce da fotosensibilizzatore attraverso una combinazione di reazioni di tipo I e II, che portano alla formazione di legami crociati tra le molecole del collagene. Questi meccanismi coinvolgono substrati donatori di elettroni, come le ammine presenti nello stroma corneale, che partecipano direttamente alle reazioni chimiche alla base del processo di cross-linking.

Di seguito, sono illustrati i passaggi fondamentali dell'analisi cinetica della reticolazione corneale descritti da Pavel Kamaev et al. [69] [22].

L'irraggiamento con il fascio UV-A è in grado di portare la Rf a uno stato eccitato di Rf singoletto:



con I_{abs} si intende la luce assorbita a 370 nm da Rf e con Rf_1^* la riboflavina singoletto eccitata. La riboflavina singoletto eccitata può tornare indietro a riboflavina stabile con una costante cinetica k_1 :



Oppure può convertirsi in Rf tripletto eccitata ($^3Rf^*$), più stabile e reattiva e responsabile della successiva interazione con l'ossigeno molecolare [65]:



A questo punto, la Rf tripletto eccitata reagisce con il substrato. A seconda della concentrazione di ossigeno locale nello stroma, come precedentemente detto, il processo di cross-linking può seguire due strade diverse:

- **Meccanismo di tipo I:** si verifica quando la riboflavina assorbe la luce UV, passando da uno stato fondamentale a uno stato eccitato, inizialmente singoletto e successivamente tripletto. Questo intermedio altamente reattivo, in condizioni di carenza di ossigeno, interagisce direttamente con il substrato (SH) generando radicali o ioni radicalici. Nel primo caso, ovvero la generazione di radicali, si verifica il trasferimento da parte del substrato di un atomo di idrogeno; la generazione di ioni radicalici avviene, invece, quando il substrato trasferisce un elettrone. In questo processo, la riboflavina eccitata si riduce, mentre il substrato si ossida, diventando un radicale libero ($S\cdot$) in grado di partecipare alla formazione di legami covalenti tra le proteine stromali (cross-linking). In questo meccanismo, il processo porta alla formazione di perossido di idrogeno (H_2O_2) come prodotto finale. Tuttavia, questo composto è meno efficace nella creazione dei legami crociati tra le fibre di collagene e può risultare tossico per le cellule.
- **Meccanismo di tipo II:** si verifica in presenza di un ambiente ricco di ossigeno. In questo meccanismo, la riboflavina in stato eccitato reagisce con l'ossigeno per formare ossigeno molecolare singoletto. Questo elemento è molto più efficiente nel favorire una reticolazione controllata e funzionale delle fibre di collagene. Va però considerato che, durante l'irradiazione

UV-A continua, la quantità di ossigeno disponibile nello stroma si esaurisce rapidamente: le condizioni aerobiche, infatti, durano meno di un minuto. Successivamente, si verifica un passaggio forzato a un ambiente anaerobico, che attiva il meccanismo di tipo I e porta quindi alla produzione di perossido di idrogeno, con i rischi citotossici che ne conseguono [22].

Nei primi 10-15 secondi di irradiazione con raggi UV-A si instaura una fase aerobica, corrispondente al meccanismo di tipo II. La riboflavina nello stato tripletto (Rf_3^*) trasferisce energia all'ossigeno molecolare presente nello stroma corneale (3O_2), trasformandolo in ossigeno singoletto (1O_2), una forma altamente reattiva di ossigeno e utile per la formazione di legami crociati. Il tutto avviene ad una specifica velocità di reazione, indicata con il parametro k_6 .



L'ossigeno singoletto, noto ROS (specie reattiva dell'ossigeno), interagisce con il substrato SH, portando alla formazione del substrato ossidato So_x . Questo processo è fondamentale perché permette la creazione di legami covalenti tra le fibre di collagene presenti nello stroma corneale. L'intera reazione avviene ad una specifica velocità di reazione, indicata con k_7 .



Trascorsi i primi 10-15 secondi di esposizione, l'ossigeno presente nello stroma viene completamente consumato, e la reazione tra il substrato e la riboflavina diventa meno efficiente poiché non è più guidata dalle specie reattive dell'ossigeno.

A questo punto, si instaura il meccanismo di tipo I, con le problematiche ad esso associate citate poco sopra. Al contrario, nel meccanismo di tipo II, la reazione si sviluppa più rapidamente, non genera sottoprodotti dannosi, e l'ossidazione del substrato avviene direttamente tramite l'ossigeno singoletto, rendendo il processo più sicuro ed efficace [22].

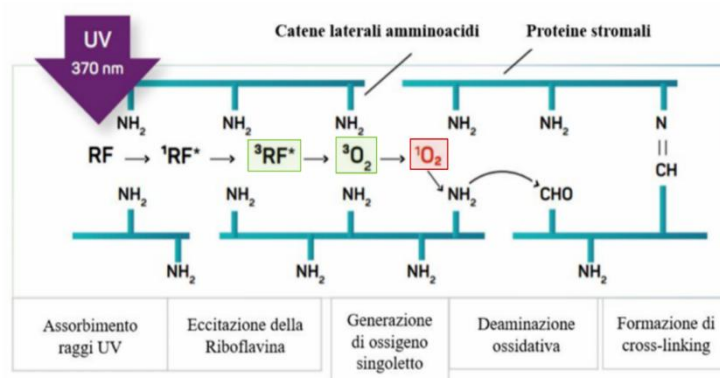


Figura 3.8: Reazione fotochimica di cross-linking.

Durante il trattamento di cross-linking corneale, dunque, la cornea viene esposta a luce UV-A a 370 nm, una lunghezza d'onda scelta per massimizzare l'assorbimento della radiazione da parte della riboflavina precedentemente diffusa nello stroma a una concentrazione adeguata. Questo processo attiva una reazione fotochimica che porta alla formazione di specie reattive dell'ossigeno, in particolare ossigeno singoletto. Esso interagisce con i gruppi terminali amminici delle catene laterali del collagene ($-NH_2$) presenti nel substrato, innescando una reazione conosciuta come deaminazione ossidativa, dalla quale si origina un gruppo aldeidico ($-CHO$). Quest'ultimo, a sua volta, si combina con il gruppo amminico terminale di una fibra vicina, dando luogo alla formazione di un legame covalente stabile tra le fibre di collagene, processo che prende il nome di cross-linking.

Nell'intervento di cross-linking corneale, quindi, la riboflavina svolge due ruoli fondamentali:

- 1) Agisce come fotosensibilizzatore, attivandosi in seguito all'irradiazione UV-A e generando specie reattive dell'ossigeno, le quali innescano la formazione di legami covalenti tra le fibre di collagene dello stroma corneale.
- 2) La vitamina B2 diffonde progressivamente attraverso la cornea, generando un gradiente di concentrazione. Inizialmente si accumula nello stroma anteriore, per poi distribuirsi anche negli strati più profondi. Questa distribuzione, insieme alla limitata capacità di penetrazione dei raggi UV-A, contribuisce a proteggere lo stroma posteriore dalla fotostimolazione e a preservare le strutture oculari più interne, come il cristallino e la retina, dal potenziale danno ossidativo indotto dai radicali liberi. Dunque, la riboflavina agisce anche come filtro ottico per la luce UV-A: assorbendo parte dell'irradiazione ultravioletta, contribuisce a ridurre la penetrazione della radiazione, limitandone l'effetto citotossico e proteggendo le strutture oculari profonde [52][51][3].

3.4.2 Profilo tossicologico della riboflavina e dei raggi UV-A

I raggi ultravioletti possono causare danni strutturali in base alla loro lunghezza d'onda, intensità e durata dell'irradiazione. L'esposizione diretta ai raggi UV può comportare fotocheratite (infiammazione della cornea), danni alle cellule endoteliali, cataratta e, nei casi più gravi, danni alla retina. Tuttavia, durante il trattamento di cross-linking con UV-A è raro che si verifichino danni simili poiché, come detto nel paragrafo precedente, la riboflavina agisce come agente di protezione nei confronti delle strutture oculari.

Il grado di schermatura fornito dalla riboflavina nei confronti dei raggi UV-A è regolato dalla Legge di Beer-Lambert, che descrive una relazione lineare tra la concentrazione della soluzione (in questo caso, riboflavina) e la sua capacità di assorbire la luce, ovvero la sua assorbanza [63].

Questa legge stabilisce che la quantità di luce assorbita (A) è determinata dal prodotto della concentrazione (C) della sostanza che assorbe la radiazione UV, dal suo coefficiente di assorbimento molare (ϵ) e dallo spessore (l) del tessuto che la luce deve attraversare [3].

$$A = C \varepsilon l \quad (21)$$

A livello sperimentale, questa relazione è valida per basse concentrazioni di riboflavina poiché il coefficiente di assorbimento delle soluzioni di riboflavina aumenta linearmente fino a una concentrazione dello 0,04%, per poi stabilizzarsi e rimanere costante per concentrazioni più elevate. Di conseguenza, in ambito clinico, l'utilizzo di riboflavina alla concentrazione standard dello 0,1% rende improbabile il rischio di danni dovuti all'esposizione diretta ai raggi UV-A.

Tuttavia, l'interazione tra riboflavina e raggi UV-A attiva i processi di fotopolimerizzazione che producono radicali liberi tossici, capaci di provocare danni rilevanti, soprattutto a carico dei cheratociti e delle cellule endoteliali.

In uno studio clinico condotto da Caporossi et al., (citato in [63]) su un campione di 10 occhi sottoposti a trattamento con riboflavina e UV-A, è stata osservata apoptosi dei cheratociti fino a profondità comprese tra 270 e 350 μm . Tale effetto, tuttavia, è risultato temporaneo, poiché dopo sei mesi si è registrata una completa ripopolazione dei cheratociti, con un ritorno alla normale densità cellulare nello stroma corneale.

Wollensak et al. (citati in [63]) hanno evidenziato che un'irradiazione con UV-A a 0,35 mW/cm^2 può risultare nociva per le cellule endoteliali se la profondità di penetrazione supera i 400 μm . Analogamente, Kymionis et al. (citati in [63]) hanno segnalato una diminuzione significativa della densità delle cellule endoteliali in seguito al trattamento CXL standard con rimozione dell'epitelio (trattato nel paragrafo 3.5.1), eseguito su 14 occhi con spessore corneale compreso tra 340 e 399 μm .

Di conseguenza, è stata proposta l'adozione di una soglia minima di 400 μm di spessore corneale come criterio di sicurezza per l'applicazione del CXL con rimozione dell'epitelio. Garantire uno spessore corneale di almeno 400 μm risulta, infatti, cruciale per evitare danni alle strutture intraoculari, come l'endotelio corneale.

Dato il rischio di tossicità nei confronti delle cellule endoteliali, una delle sfide principali nel trattamento di cross-linking corneale riguarda il trattamento di pazienti con malattia avanzata, dove lo spessore corneale è inferiore a 400 μm . Per superare questa difficoltà, sono state proposte diverse soluzioni, come la modifica della formulazione di riboflavina, l'utilizzo di tecniche ausiliarie per migliorare la penetrazione della vitamina e la personalizzazione dell'irradiazione UV-A per favorire la formazione di legami crociati.

3.5 Panoramica sulle procedure di intervento

Il trattamento di cross-linking corneale è stato sviluppato nel 1998 presso l'Università di Dresda, in Germania, con la formulazione del protocollo convenzionale, noto come protocollo di Dresda. Successivamente, nel 2004, viene introdotto in Italia [22]. Questo approccio, denominato anche CXL standard o S-CXL, è considerato il gold standard della procedura ed è definito approccio "Epi-Off" perché prevede la rimozione dell'epitelio corneale prima del trattamento.

La disepitelizzazione corneale garantisce il raggiungimento delle massime concentrazioni di riboflavina nello stroma corneale, dal momento che nella cornea le cellule epiteliali sono dotate di giunzioni strette che ostacolano il passaggio dei fluidi. Tuttavia, la rimozione dell'epitelio corneale comporta una serie di problematiche postoperatorie che hanno fatto nascere l'esigenza di formulare nuovi protocolli.

Sono quindi state sviluppate procedure note come "epithelium-on" ("Epi-On") che mantengono intatto l'epitelio corneale e aggirano la sua funzione barriera arricchendo la riboflavina con appositi potenziatori chimici (enhancer) in grado di facilitarne la penetrazione. Nonostante ciò, studi a lungo termine condotti da Arance-Gil et al. (citati in [63]) indicano che questi protocolli risultano meno efficaci rispetto al protocollo standard con disepitelizzazione.

Per superare tali limitazioni, è stato introdotto il cross-linking corneale con iontoforesi (I-CXL) come tecnica ausiliaria nei protocolli epithelium-on. In questa modalità si applica un campo elettrico che favorisce la diffusione della riboflavina, molecola dotata di carica negativa, attraverso l'epitelio e lo stroma corneale [63].

Parallelamente, sono state esplorate diverse combinazioni tra densità di potenza della radiazione UV e durata dell'irraggiamento, dando origine ai cosiddetti "protocolli accelerati", che mirano a ridurre i tempi di trattamento mantenendo l'efficacia clinica.

Alla luce di queste innovazioni, diventa fondamentale individuare la combinazione più efficace tra metodiche di imbibizione e strategie di irraggiamento, così da ottenere il massimo beneficio clinico con la massima sicurezza per il paziente.

3.5.1 Protocollo di Dresda (S-CXL)

Il cross-linking corneale con rimozione dell'epitelio prevede l'utilizzo di una soluzione 0,1% di riboflavina-5-fosfato e 20% di destrano T-500 in combinazione con una sorgente di luce UV-A alla lunghezza d'onda di 365-370 nm [70].

La composizione della soluzione di riboflavina gioca un ruolo importante nella determinazione dell'efficacia del trattamento di CXL. A tal proposito, il destrano viene addizionato alla riboflavina per mantenere l'equilibrio osmotico.

L'osmolarità è una grandezza che misura la concentrazione delle soluzioni, in particolare il numero totale di molecole e ioni presenti in un litro di soluzione. È definita come numero di osmoli per litro di soluzione, dove l'osmole è l'unità di misura del numero di particelle che contribuiscono alla pressione osmotica della soluzione [71].

Nel contesto della soluzione oftalmica utilizzata durante l'intervento di cross-linking, è importante che la sua osmolarità sia simile a quella dello stroma corneale, per evitare alterazioni strutturali della cornea durante il trattamento.

Una soluzione standard di riboflavina al 0,1% con destrano T500 al 20% ha un'osmolarità di circa 400 mosmol/l, che è compatibile con l'osmolarità dello stroma corneale umano, pari a 380-420 mosmol/l [72].

Dunque, il destrano al 20% aumenta l'osmolarità della soluzione di riboflavina, rendendola iso-osmolare rispetto allo stroma [73]. Questo significa che la soluzione così formulata mantiene stabile il bilancio idrico della cornea priva di epitelio, creando condizioni ottimali per l'efficacia e la sicurezza del trattamento e non provocando il rigonfiamento (edema) dello stroma corneale.

Tuttavia, la presenza del destrano è associata ad un effetto oncotico, ovvero la capacità di una sostanza di aumentare la pressione osmotica in una soluzione. Essendo il destrano un polimero idrosolubile, esso attrae acqua nelle aree in cui è presente e, quando viene applicato sulla superficie corneale senza epitelio, l'effetto oncotico determina un trasporto di acqua fuori dallo stroma. Questo riduce la quantità di acqua presente nel tessuto stromale, con una conseguente riduzione dello spessore corneale. Una riduzione troppo marcata dello spessore corneale potrebbe mettere a rischio le cellule endoteliali corneali, sensibili alla radiazione UV utilizzata nel trattamento CXL. Infatti, come detto in precedenza, se la cornea è troppo sottile, le cellule endoteliali potrebbero essere esposte a una dose eccessiva di radiazione, compromettendo la loro funzione protettiva [74].

Per i pazienti con cheratocono che hanno cornee con spessore inferiore a 400 μm , può essere invece utilizzata una soluzione ipotonica di riboflavina senza destrano per aumentare lo spessore corneale durante il CXL. In questo modo lo stroma può aumentare temporaneamente di spessore, ma resta comunque necessario un periodo di osservazione più lungo per valutare se questa tecnica possa offrire gli stessi risultati clinici del cross-linking eseguito con la soluzione iso-osmolare di riboflavina e destrano, tipicamente usata in cornee con spessore normale.

Per quanto riguarda l'intervento, esso prevede la somministrazione di anestesia topica sulla superficie oculare, seguita dalla rimozione dell'epitelio corneale centrale per un diametro di 7-9 mm mediante l'utilizzo di una spatolina o spazzolino con imbibizione alcolica. Per rimuovere l'epitelio si ricorre all'ausilio di uno strumento di nome blefarostato, un dispositivo utilizzato per mantenere aperte e ferme le palpebre.

Si procede poi con la fase di imbibizione corneale nella quale si applicano gocce della soluzione di riboflavina instillate ogni 2 minuti per 30 minuti, al fine di impregnare del tutto la cornea.

Infine, si procede con l'irraggiamento attraverso radiazione UV-A alla lunghezza d'onda di 370 nm, con un'intensità fissa di 3 mW/cm^2 per un totale di 30 minuti, suddivisi in 6 passaggi da 5 minuti ciascuno. Durante l'irradiazione le gocce di riboflavina vengono instillate nell'occhio del paziente ogni 2-5 minuti.

L'esposizione del tessuto corneale alla radiazione UV per 30 minuti, con una densità di potenza di 3 mW/cm^2 e un diametro del fascio di 9 mm, consente di raggiungere una densità di dose energetica (fluence) di 5,4 J/cm^2 , valore ritenuto necessario per ottenere l'irrigidimento dello stroma corneale [63].

Questo valore si ottiene moltiplicando la densità di potenza per la durata dell'esposizione UV. Per calcolare la dose totale, quindi l'energia totale somministrata sull'area trattata, si moltiplica la densità di dose per l'area irradiata ($5,4 \text{ J}/\text{cm}^2 \cdot \pi r^2$) [3].

Al termine del trattamento è previsto l'utilizzo di una lente a contatto a scopo terapeutico, accompagnata da una terapia topica a base di antibiotico e corticosteroide. La lente viene mantenuta

in sede per alcuni giorni e successivamente rimossa dal medico, generalmente entro 3-5 giorni dall'intervento [62].

Come detto in precedenza, l'epitelio corneale agisce come una barriera, limitando la penetrazione della radiazione ultravioletta negli strati più profondi dello stroma. Da solo, l'epitelio è in grado di assorbire oltre il 30% dei raggi UV-A e questa percentuale supera l'85% quando l'epitelio è impregnato di riboflavina, ostacolando così l'efficacia dell'irradiazione [65].

Il protocollo di Dresda prevede la rimozione dell'epitelio corneale proprio per ovviare a questa limitazione, consentendo così alla riboflavina di penetrare efficacemente in sede. Tuttavia, sebbene questa tecnica migliori l'assorbimento della riboflavina, essa è associata ad alcuni rischi come cheratite infettiva, haze corneale (opacità centrale corneale), assottigliamento corneale e dolore postoperatorio, con conseguente prolungamento del recupero visivo e maggiore disagio per il paziente [75].

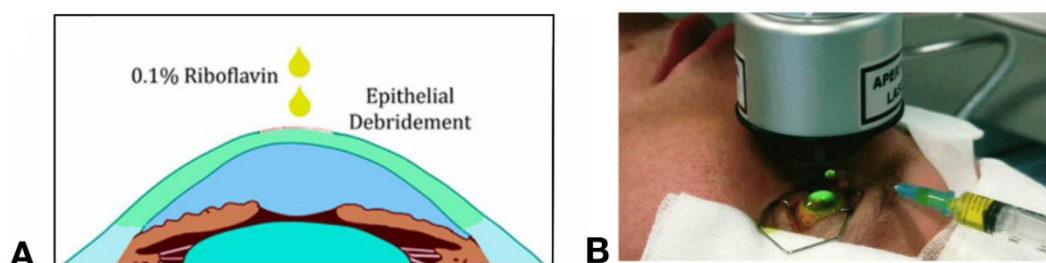


Figura 3.9: (A) Schematizzazione del protocollo di Dresda; (B) Somministrazione goccia a goccia della riboflavina con ausilio del blefarostato.

3.5.2 Protocolli “epithelium-on”, protocolli accelerati e ruolo dell'ossigeno

Al fine di ridurre le complicanze postoperatorie associate alla rimozione dell'epitelio corneale, sono stati sviluppati protocolli che prevedono il mantenimento dello stesso, noti come protocolli “epithelium-on”, nei quali la riboflavina viene somministrata direttamente sull'epitelio intatto.

I protocolli accelerati sono stati sviluppati per somministrare una maggiore irradianza UV-A in un tempo più breve, al fine di ridurre il disagio provato dal paziente. Sono state proposte diverse combinazioni irradianza-tempo per raggiungere la dose cumulativa di $5,4 \text{ J/cm}^2$: 3 mW/cm^2 per 30 minuti, 18 mW/cm^2 per 5 minuti o 9 mW/cm^2 per 10 minuti.

Queste combinazioni si basano sulla legge di reciprocità di Bunsen-Roscoe, secondo la quale il tempo di esposizione e l'intensità dell'irradiazione possono essere modificati senza alterare l'effetto complessivo, a condizione che l'energia totale somministrata rimanga invariata [76].

Tuttavia, diversi studi clinici condotti da Peyman et al., Choi et al. e Kirigiz et al. citati in [63], hanno evidenziato che un'esposizione a bassa intensità, ma più prolungata, come nel caso del protocollo di Dresda, favorisce la formazione di un numero maggiore di legami crociati tra le fibre collagene grazie alla riboflavina.

Queste osservazioni sono state ulteriormente confermate da studi ex-vivo condotti da Wernli et al., Hammer et al., Lin e Cheng et al. citati in [63], i quali hanno dimostrato che, oltre i 9 mW/cm^2 , la

risposta alla dose UV-A non è lineare. Di conseguenza, i protocolli accelerati possono dare risultati diversi a seconda della densità di potenza utilizzata.

Nonostante le attuali evidenze suggeriscano che una bassa irradianza favorisca la produzione di più legami crociati, non è stato ancora identificato con certezza quale sia il regime UV-A ideale per bloccare in modo efficace la progressione del cheratocono [63].

Come spiegato nel paragrafo 3.4.1, nel trattamento di cross-linking corneale l'irradiazione della riboflavina induce la formazione di radicali liberi, i quali promuovono la creazione di nuovi legami covalenti tra le fibrille di collagene, contribuendo così al rafforzamento biomeccanico della cornea. Tuttavia, affinché questa reazione avvenga in modo efficace, è essenziale la presenza di una quantità sufficiente di ossigeno. La ridotta disponibilità di ossigeno, infatti, rappresenta probabilmente il principale limite all'efficacia del trattamento di cross-linking corneale.

Dunque, nonostante il mantenimento dell'epitelio aumenti lo spessore della cornea ed offra protezione alle cellule endoteliali sottostanti, la sua naturale funzione di barriera limita fortemente l'assorbimento della riboflavina e la penetrazione degli UV-A, oltre alla disponibilità di ossigeno. Infatti, un epitelio intatto risulta svantaggioso poiché agisce come barriera alla diffusione di ossigeno; inoltre, l'elevata richiesta di ossigeno propria dell'epitelio ne riduce ulteriormente la disponibilità, causando una rapida deplezione che interrompe il processo di reticolazione e determina un irrigidimento biomeccanico inferiore rispetto al trattamento con epitelio rimosso [74].

Di conseguenza, alcune modifiche al protocollo di Dresda come la riduzione del tempo di esposizione mediante l'utilizzo di una fluence elevata o l'adozione di protocolli epithelium-on, possono creare un microambiente ipossico nello stroma corneale. In tali condizioni, l'ossigeno non riesce a diffondere in modo adeguato nei tessuti, compromettendo la formazione dei legami crociati mediati dall'ossigeno e, di conseguenza, l'efficacia biomeccanica del trattamento.

Risulta, quindi, evidente che una semplice modifica dei parametri di esposizione, come la variazione di durata o di intensità, non sia sufficiente a garantire l'efficacia del trattamento. È pertanto necessario sviluppare protocolli specifici e mirati, che tengano conto della dinamica dell'ossigeno e assicurino una sua adeguata disponibilità durante tutta la procedura.

3.5.3 Iontoforesi (I-CXL)

La iontoforesi (dal greco *iòntos*, “ione”, e *phòresis*, “trasporto”) è una tecnica mininvasiva che consente il trasferimento unidirezionale di molecole elettricamente cariche all'interno dei tessuti biologici, sfruttando un campo elettrico a bassa intensità. Si tratta di una metodica sviluppata per migliorare la penetrazione della riboflavina nello stroma corneale nei protocolli epithelium-on.

Il trattamento prevede l'utilizzo di due elettrodi collegati a un generatore di corrente continua a bassa potenza. La procedura si esegue in anestesia topica e l'elettrodo positivo (anodo), solitamente in forma di cerotto, viene posizionato sulla fronte del paziente, mentre l'elettrodo negativo (catodo), contenuto in uno specifico anello di policarbonato a suzione, viene applicato direttamente sull'occhio da trattare. Quest'ultimo viene riempito con una formulazione di riboflavina sviluppata appositamente per la somministrazione iontoforetica (Ricrolin+) [77].

Rispetto alle soluzioni precedenti, note come Ricrolin e Ricrolin TE, il Ricrolin+ è caratterizzato dall'assenza di destrano e cloruro di sodio (NaCl). Questa nuova soluzione, in quanto priva di destrano, risulta ipotonica ed al suo interno sono addizionate delle sostanze enhancer (trometamolo) per facilitare la penetrazione della riboflavina. Dunque, per ottenere un'efficace imbibizione stromale, non è necessario rimuovere l'epitelio corneale poiché gli enhancer facilitano il passaggio della vitamina B2 attraverso le giunzioni strette presenti nelle cellule epiteliali della cornea.

Inizialmente, il Ricrolin era impiegato nel cross-linking con rimozione dell'epitelio, il Ricrolin TE veniva destinato all'approccio Epi-On, mentre il Ricrolin+ era utilizzato per il trattamento di I-CXL. Tuttavia, attualmente la soluzione Ricrolin+ si caratterizza per la sua versatilità d'uso nelle tre principali tecniche di CXL [51].

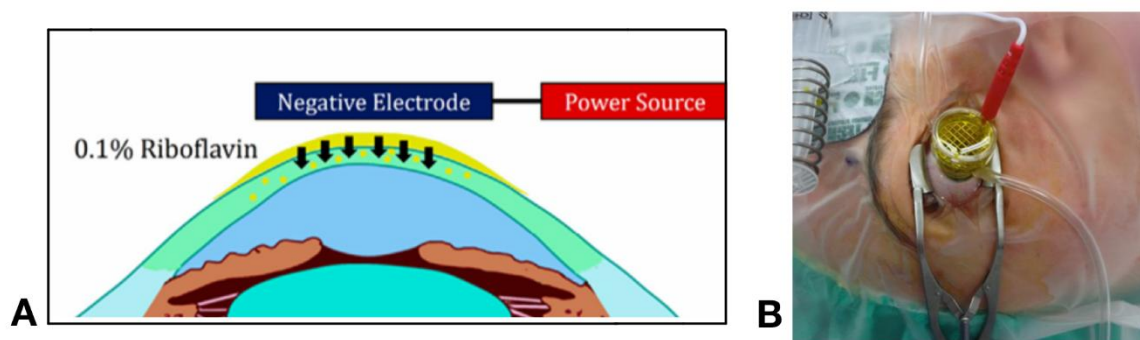


Figura 3.10: (A) Schematizzazione della tecnica di iontoforesi; (B) Elettrodo positivo sulla fronte ed elettrodo negativo sulla superficie oculare durante la procedura.

La riboflavina, molecola dotata di carica negativa a pH fisiologico, viene applicata sul catodo. Quando si attiva la corrente, che nel caso della iontoforesi ha un'intensità tipica di 1 mA/min, si genera un flusso elettrico tra i due elettrodi che induce la migrazione degli ioni negativi della riboflavina verso il polo positivo. Questo processo, basato su una forza elettromotrice, consente alla riboflavina di attraversare l'epitelio corneale integro e di penetrare rapidamente nello stroma. Inoltre, studi sull'uomo hanno dimostrato che l'adozione di un'intensità di corrente di 1 mA/min è del tutto sicura e non comporta alcun danno alla cornea né alle altre strutture oculari più sensibili [78].

La concentrazione stromale di riboflavina ottenuta mediante iontoforesi risulta inferiore rispetto a quella raggiunta con i protocolli epithelium-off, ma superiore rispetto ai protocolli epithelium-on che non impiegano la iontoforesi e ricorrono al solo utilizzo di sostanze enhancer [74].

La durata del trattamento viene gestita in modo automatico dal software del generatore, che interrompe il processo di imbibizione non appena si raggiungono i 5 minuti previsti, tempo sufficiente affinché avvenga la diffusione di riboflavina.

Al termine dei 5 minuti per la fase di assorbimento della vitamina B2, si effettua il lavaggio della superficie oculare mediante BSS (soluzione salina bilanciata a pH fisiologico e concentrazione di sale isotonica) o soluzione fisiologica. Infine, si esegue la fase d'irraggiamento UV-A utilizzando un protocollo standard o accelerato.

L'utilizzo della iontoforesi con protocollo accelerato riduce di molto le tempistiche complessive dell'intervento. Infatti, sono necessari solamente 5 minuti per l'assorbimento della riboflavina e 9 minuti per l'irradiazione a 10 mW/cm², mentre nei protocolli tradizionali S-CXL è richiesta la rimozione dell'epitelio seguita da 30 minuti di irraggiamento con una potenza di 3 mW/cm² [3].

Anche in questo caso, al termine del trattamento è previsto l'utilizzo di una lente a contatto morbida a scopo terapeutico, accompagnata da una terapia topica a base di antibiotico e corticosteroide. La lente viene mantenuta in sede per alcuni giorni e successivamente rimossa dal medico oculista, generalmente entro 3-5 giorni dall'intervento [62].

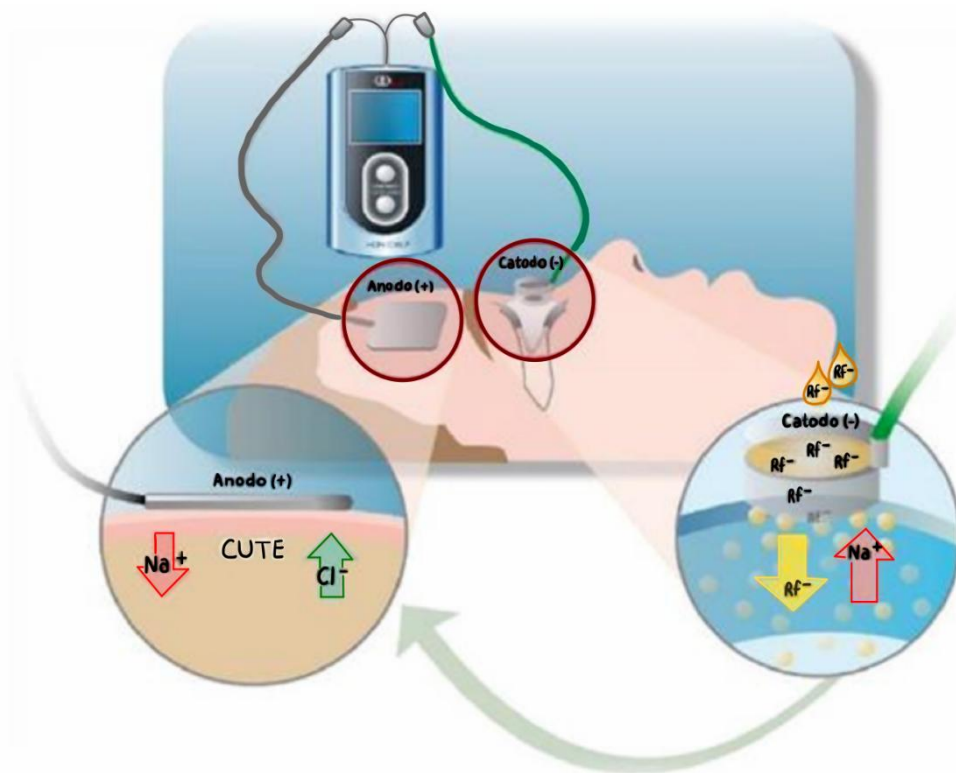


Figura 3.11: Focus su anodo e catodo durante il trattamento di cross-linking corneale con iontoforesi [79].

3.5.4 Enhanced-Fluence Pulsed-Light Iontophoresis (EF I-CXL)

Come detto precedentemente, l'ossigeno gioca un ruolo fondamentale durante la reazione tra riboflavina e raggi UV-A. Tuttavia, nei protocolli epithelium-on, la penetrazione dell'ossigeno nello stroma risulta ostacolata dalla barriera rappresentata dall'epitelio stesso, il quale assorbe circa dieci volte più ossigeno rispetto allo stroma [63]. Questo squilibrio crea un ambiente stromale povero di ossigeno e, di conseguenza, l'efficacia del trattamento di cross-linking con riboflavina nei protocolli epithelium-on risulta compromessa.

Nel contesto del trattamento con iontoforesi, studi condotti da Peyman et al., Choi et al. e Kirgiz et al., citati in [63], hanno evidenziato che, proprio a causa della limitata disponibilità di ossigeno,

l'irradiazione continua ad alta intensità non è in grado di garantire un irrigidimento corneale efficace indotto dalla riboflavina.

Per ovviare a questa limitazione, è stata quindi proposta l'irradiazione UV-A a impulsi che consente il ripristino dell'ossigeno nello stroma corneale durante le pause tra un impulso luminoso e l'altro, migliorando così l'efficacia del trattamento di cross-linking [76]. L'emissione pulsata della luce UV durante il trattamento dovrebbe, quindi, riattivare la reazione fotodinamica di tipo II, aumentando temporaneamente la disponibilità di ossigeno. Questo processo favorisce la generazione di ossigeno singoletto, il quale gioca un ruolo fondamentale nella formazione dei legami intermolecolari tra le fibre di collagene [80].

La prima modifica introdotta da Mazzotta et al. al protocollo I-CXL originale è stata l'aumento della dose di energia UV-A somministrata, passando da 5,4 a 7 J/cm². Successivamente, è stata adottata l'irradiazione UV-A a impulsi, con l'obiettivo di favorire l'efficacia del trattamento grazie a una parziale compensazione della ridotta disponibilità di ossigeno. Questa nuova metodica, denominata EF I-CXL (Enhanced-Fluence Pulsed-Light Iontophoresis, ovvero iontoforesi a luce pulsata ad alta fluenza), è stata ideata per potenziare l'efficacia complessiva del trattamento epithelium-on, partendo dal presupposto che la scarsa diffusione dell'ossigeno rappresenti un limite alla risposta biomeccanica

Il protocollo del trattamento EF I-CXL prevede, circa 10 minuti prima dell'inizio, l'instillazione di un anestetico topico, seguita dall'applicazione di uno speculum palpebrale e dall'asciugatura della superficie oculare mediante una micro-spugna.

Successivamente, sull'occhio del paziente viene posizionato l'anello di suzione per la iontoforesi. Si procede quindi con la fase di imbibizione stromale, durante la quale viene somministrata la soluzione di riboflavina Ricrolin+ (riboflavina allo 0,1%) mediante un generatore elettrico impostato a 1 mA per una durata di 5 minuti.

Al termine dei 5 minuti di imbibizione, la soluzione in eccesso viene aspirata con una siringa e la superficie oculare viene sciacquata per 30 secondi con soluzione salina sterile, rimuovendo tutta la riboflavina residua sulla superficie corneale, evitando così una ulteriore attenuazione dell'energia di irradiazione.

Infine, si passa alla fase di esposizione alla luce pulsata UV-A, con una fluence ottimizzata al 30% (7 J/cm²) e una potenza UV-A impostata a 18 mW/cm², per un tempo di esposizione di 6,28 minuti, durante i quali la luce pulsata viene emessa con un ciclo di 1 secondo acceso/1 secondo spento, per un totale di 12,56 minuti di irradiazione UV-A. Il tempo complessivo del trattamento è inferiore a 20 minuti.

Durante la fase di esposizione alla radiazione, la superficie epiteliale viene lavata con soluzione salina ogni 2 minuti e, al termine dell'irradiazione, la superficie corneale viene trattata con antibiotici e coperta con una lente a contatto terapeutica morbida per 48 ore [81].

TABLE 1 EF I-CXL Method	
Parameter	Variable
Treatment target	Keratoconus stabilization
Fluence (total) (J/cm ²)	7
Soak time and interval (minutes)	Iontophoresis (5 minutes)
Intensity (mW)	18
Epithelium status	On
Chromophore	Riboflavin
Chromophore carriers	Trometamol, Na-EDTA, no dextran
Chromophore osmolarity	Hypotonic
Chromophore concentration	0.1%
Epithelial rinsing	30 seconds with BSS
Light source	New KXL I (Avedro)
Irradiation mode (interval)	Pulsed (1 sec on – 1 sec off)
Protocol modifications	I-CXL
Protocol abbreviation	EF I-CXL
EF I-CXL = enhanced-fluence pulsed-light iontophoresis corneal cross-linking; BSS = balanced salt solution	

Figura 3.12: Protocollo del trattamento EF I-CXL condotto da Mazzotta et al. [81].

3.5.5 Cross-Linking corneale presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biaggio e Cesare Arrigo di Alessandria

- **Protocollo epithelium-off:** presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biaggio e Cesare Arrigo di Alessandria, la dottoressa Astori e la sua equipe medica valutano il trattamento di cross-linking corneale mediante rimozione dell'epitelio idoneo a pazienti con età inferiore ai 24-25 anni e con spessore corneale superiore a 400 µm.

Il protocollo prevede innanzitutto l'instillazione di un agente miotico, generalmente pilocarpina al 2%, con l'obiettivo di ridurre il diametro pupillare e limitare al massimo il passaggio della luce. Successivamente, si somministra un anestetico topico, come lidocaina o benoxinato, per ridurre il dolore del paziente durante la rimozione dell'epitelio. Si procede quindi con la disinfezione della superficie oculare mediante iodopovidone oftalmico (Oftasteril).

Una volta completate queste fasi preparatorie, si passa alla disepitelizzazione della cornea, seguita dalla fase di imbibizione stromale per sgocciolamento con una soluzione (Ricrolin+) di riboflavina allo 0,1% e trometamolo, una sostanza definita "enhancer" poiché in grado di aumentare la permeabilità delle giunzioni intraepiteliali strette e favorire la diffusione della riboflavina attraverso l'epitelio [63].

Dopo 15 minuti di imbibizione, la superficie corneale viene irradiata con intensità continua e protocollo accelerato tramite l'emettitore VEGA CBM X-LINKER, a una potenza di 10 mW/cm^2 per 9 minuti, raggiungendo una dose totale di $5,4 \text{ J/cm}^2$. Al termine del trattamento, sull'occhio viene applicata una lente a contatto terapeutica per attenuare il dolore postoperatorio e favorire la guarigione. Una volta dimesso, il paziente dovrà applicare un antibiotico con funzione cicatrizzante.



Figura 3.13: Intervento di CXL Epi-Off su un paziente di 22 anni affetto da cheratocono al 4 stadio presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo. (A) Rimozione dell'epitelio corneale; (B) Fase di imbibizione; (C) Fase di irraggiamento.

- **Protocollo epithelium-on con iontoforesi:** questo trattamento è indicato per pazienti di età superiore ai 25 anni e con uno spessore corneale di almeno 350 μm .

La fase di imbibizione (di durata pari a circa 5 minuti) corneale avviene grazie al processo di elettroforesi che induce il movimento del farmaco, una soluzione di riboflavina allo 0,1% e trometamolo (Ricrolin+), attraverso la cornea. Segue la fase di irradiazione con intensità continua attraverso l'emettitore VEGA CBM X-LINKER, alla potenza di 10 mW/cm^2 per una durata di 9 minuti, somministrando una dose totale di 5,4 J/cm^2 . Anche in questo caso, il trattamento si conclude con l'applicazione di una lente a contatto morbida per l'attenuazione del dolore.

- **Protocollo epithelium-on mediante Enhanced-Fluence-Pulsed-Light Iontophoresis:** come la iontoforesi, anche questo trattamento prevede l'imbibizione della cornea mediante elettroforesi. La soluzione è composta da riboflavina 0,1% e trometamolo (Ricrolin+) e la procedura dura 5 minuti. La superficie corneale viene poi irradiata con luce pulsata utilizzando l'emettitore CF X-LINKER, il quale emette radiazione UV-A pulsata con una lunghezza d'onda di $370 \pm 5 \text{ nm}$ e una potenza di 18 mW/cm^2 , con un ciclo di 1 secondo on e 1 secondo off, per un tempo totale di 12 minuti e 56 secondi, somministrando una dose complessiva di 7 J/cm^2 . La Figura 3.14 mostra il set-up necessario, descritto nel paragrafo 3.5.6.



Figura 3.14: Intervento di EF I-CXL presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biaggio e Cesare Arrigo.

3.5.6 Strumentazione e macchinari

La strumentazione per effettuare il trattamento I-CXL presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biaggio e Cesare Arrigo di Alessandria prevede:

- **Generatore I-ON CXL:** si tratta di un dispositivo in grado di generare una corrente di 0,5 o 1,0 mA per la somministrazione iontoforetica di Ricrolin+ e dotato di una batteria da 9 V [82]. Lo schermo del generatore mostra tre righe di informazioni: nella parte superiore viene visualizzata in tempo reale la corrente totale erogata in Ampere; al centro è indicato il valore dell'amperaggio applicato; nella parte inferiore compare la percentuale di completamento del trattamento (vedi Figura 3.15). Il dispositivo è inoltre provvisto di un allarme acustico che avvisa il personale sanitario in caso di eventuali anomalie.



Figura 3.15: Generatore I- ON CXL [82].

- **Polo positivo per elettroforesi:** costituito da una patch da posizionare sulla fronte del paziente (vedi Figura 3.16).
- **Polo negativo per elettroforesi:** costituito da un anello in gomma, progettato per aderire alla superficie corneale del paziente, contenente al suo interno una griglia metallica del diametro di 8 mm (vedi Figura 3.16) [22].
- **Siringa:** contenente la soluzione di riboflavina e trometamolo (vedi Figura 3.16).
- **Emettitore:** Durante lo svolgimento di questo lavoro di tesi magistrale, il Dipartimento di Oculistica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria era dotato dell'emettitore CSO VEGA CBM X-LINKER.

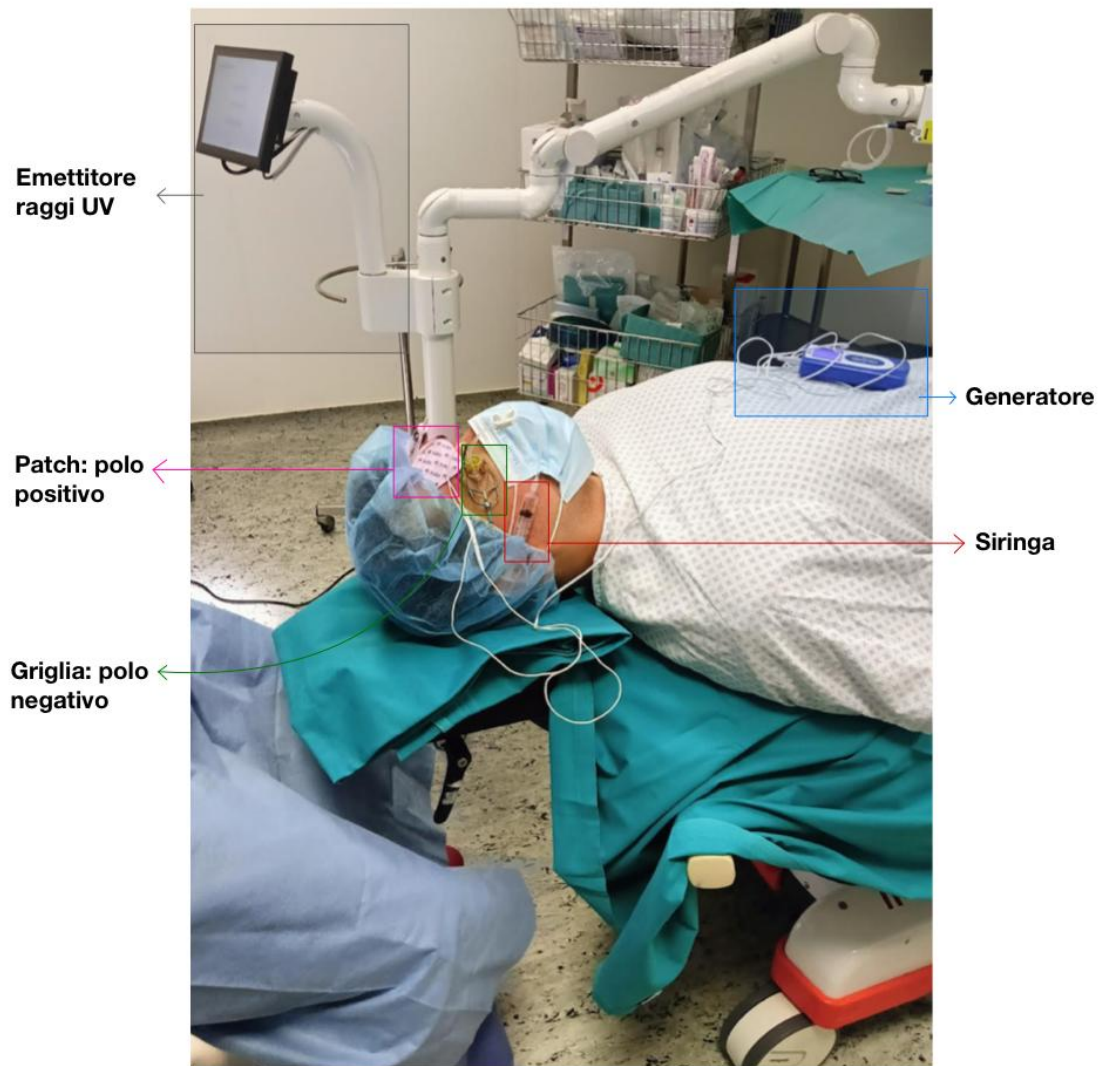


Figura 3.16: Set-up necessario per il trattamento di I-CXL presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria.

Il dispositivo CSO VEGA CBM X-LINKER è uno strumento medico elettronico impiegato per il trattamento di cross-linking corneale, progettato per emettere luce ultravioletta a una lunghezza d'onda di 370 ± 5 nm con intensità costante pari a 10 mW/cm^2 . Funziona in modalità continua, senza possibilità di emissione pulsata, in quanto non dispone dell'opzione "custom" che permetterebbe di personalizzare il trattamento in base alle esigenze del singolo paziente.

Lo strumento è composto, come mostrato in Figura 3.17, da una testa ottica dotata di una microtelecamera integrata a colori (7), la quale rende possibile il controllo in tempo reale del trattamento sul monitor (1). È, inoltre, dotato di un braccio snodabile (2) con manopola di bloccaggio (5) provvisto di base (3), stativo su ruote (4) e presenta un comando a pedale (6).

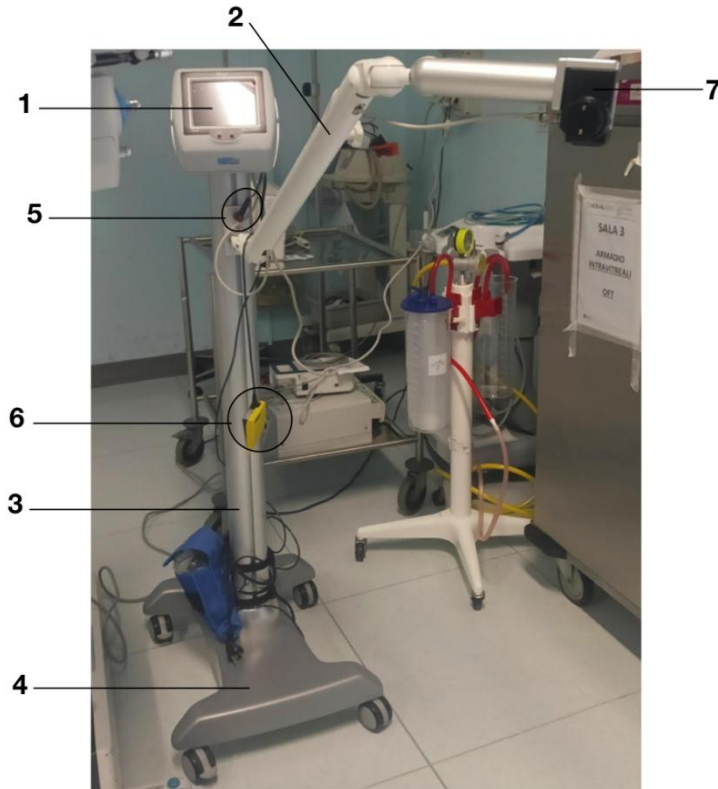


Figura 3.17: Dispositivo CSO VEGA CBM X-LINKER presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria.

Prima di iniziare il trattamento, si verifica la corretta capacità di emissione della testa ottica utilizzando uno strumento denominato UV Light Meter, illustrato in Figura 3.18. Poiché il protocollo prevede un'irradiazione con una potenza di 10 mW, il controllo deve restituire un valore compreso entro il range accettabile di 10 ± 1 mW, a garanzia della precisione e sicurezza del trattamento.

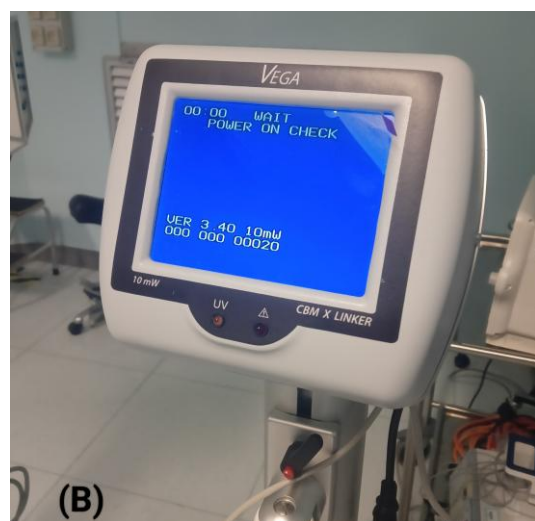


Figura 3.18: (A) Misurazione della capacità di emissione della testa ottica con UV Light Meter. (B) Processo visualizzato sul monitor del dispositivo CSO VEGA CBM X-LINKER.

Il sistema di emissione UV impiegato nel trattamento è basato su una sorgente LED che opera nello spettro dell'ultravioletto di tipo A (UV-A) a intensità luminosa continua. La radiazione viene trasmessa dalla testa ottica del dispositivo, la quale consente di regolare il diametro dell'area irradiata sulla cornea, da un minimo di 4 mm fino a un massimo di 11 mm [83], tramite un'apposita manopola, mostrata in Figura 3.19. Il dispositivo è inoltre dotato di un sistema composto da due LED rossi per la collimazione del fascio e da un LED verde che serve come riferimento visivo per aiutare il paziente a mantenere lo sguardo fisso durante il trattamento [3].

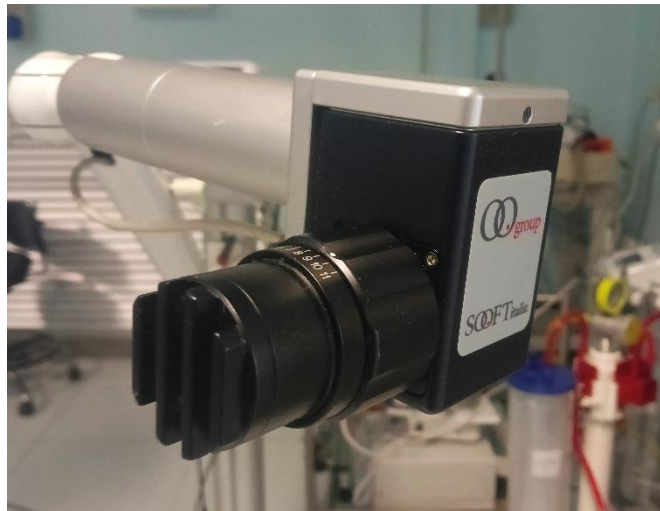


Figura 3.19: Manopola per la selezione dell'area di irraggiamento.

Presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria, l'emettitore mostrato in Figura 3.17 è configurato per irradiare una zona corneale circolare di 9 mm di diametro con radiazione a lunghezza d'onda di 370 ± 5 nm, potenza di 10 mW/cm² e per una durata di 9 minuti, raggiungendo così una densità di dose per area di 5,4 J/cm².

Tuttavia, una limitazione significativa del dispositivo consiste nell'impossibilità di personalizzare il trattamento, in quanto è progettato per funzionare esclusivamente in modalità continua. Questa caratteristica può rappresentare un problema durante le procedure Epi-Off, dove la rimozione dell'epitelio espone lo stroma al rischio di surriscaldamento e disidratazione, con conseguente opacizzazione e assottigliamento della cornea. Al contrario, un apparecchio dotato anche di modalità pulsata consente momenti di pausa tra gli impulsi, facilitando il raffreddamento della cornea e riducendo il rischio di disidratazione [22].

Per superare i limiti sopra citati, è stato introdotto un nuovo dispositivo per il cross-linking corneale:

- **CF X-LINKER:** si tratta dello strumento più evoluto e completo attualmente presente sul mercato per il trattamento del cheratocono e delle ectasie corneali. Il CF X-LINKER si distingue per la sua straordinaria **versatilità**, in quanto in base al quadro clinico specifico consente di selezionare protocolli predefiniti oppure impostare manualmente tutti i parametri

di emissione, durata del trattamento e modalità di irraggiamento, sia continua che pulsata. Garantisce elevati standard di **sicurezza**, essendo un dispositivo marcato CE e indicato anche per cornee con spessore minimo di 300 μm . Il sistema integra un software avanzato con **connettività wireless**, che permette un supporto tecnico da remoto rapido ed efficace. La gestione dei dati clinici è resa semplice e sicura grazie alla possibilità di salvare lo storico dei trattamenti e i profili dei pazienti su dispositivi USB esterni. L'**accuratezza** del trattamento è assicurata dalla testa ottica dotata di bullseye con bolla, che consente di verificare costantemente il corretto livellamento al suolo. Infine, l'**usabilità** è ottimizzata da un monitor da 10 pollici ad alta risoluzione (1920x1200 pixel), capace di visualizzare in modo fedele le immagini trasmesse dalla telecamera a colori.

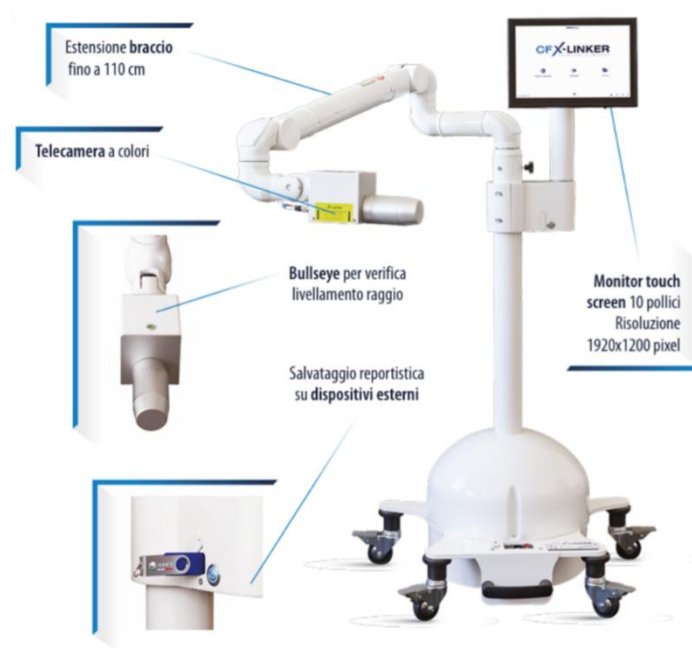


Figura 3.20: CF X-LINKER [84].

I protocolli che questo dispositivo è in grado di eseguire sono:

- **Protocollo di Dresda (S-CXL)**: disepitelizzazione, imbibizione passiva per una durata di 30 minuti ed irraggiamento con intensità di 3 mW/cm^2 mediante luce continua per altri 30 minuti.
- **Iontoforesi standard (I-CXL)**: imbibizione mediata da elettroforesi per una durata di 5 minuti, seguita da irraggiamento con luce continua a 10 mW/cm^2 per 9 minuti.
- **Iontoforesi plus (EF I-CXL)**: imbibizione mediata da elettroforesi per una durata di 5 minuti, seguita da irraggiamento con luce pulsata 1 secondo on ed 1 secondo off a 18 mW/cm^2 , per una durata di 12 minuti.

- **Custom fast:** prevede il mantenimento dell'epitelio corneale e una fase di imbibizione passiva della durata di 15 minuti, seguita da un'irradiazione modulata secondo i valori topo-pachimetrici del paziente. Il software calcola automaticamente i parametri del trattamento personalizzato grazie a un modello matematico che integra i dati topografici e pachimetrici della cornea, garantendo un approccio altamente personalizzato.
- **Cross-linking per il trattamento delle cheratiti:** imbibizione passiva per una durata di 2 minuti e modalità di irraggiamento customizzabile [84].

		DISEPITELIZZAZIONE	IMBIBIZIONE		IRRAGGIAMENTO	
			MODALITÀ	DURATA	INTENSITÀ	DURATA
DRESDA		✓	passiva	30'	3 mW luce continua	30'
IONTOFORESI	STANDARD	–	iontoforesi	5'	10 mW luce continua	9'
	PLUS*	–	iontoforesi	5'	18 mW luce pulsata 1on/off	12'
CUSTOM FAST		–	passiva	15'	secondo valori topo-pachimetrici	
CHERATITI		–	passiva	2'	customizzabile	
PRESET		full custom				

Figura 3.21: Protocolli selezionabili [84].

Presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria, l'emettitore è programmato per irradiare una zona circolare della cornea con un diametro di 9 mm, impiegando radiazioni UV-A con lunghezza d'onda di 370 ± 5 nm. L'emissione avviene a una potenza di 18 mW/cm² in modalità pulsata per una durata complessiva di 12 minuti e 56 secondi, erogando una dose totale pari a 7 J/cm².

CAPITOLO 4: Topografia corneale

La topografia corneale rappresenta il gold standard per la diagnosi e il monitoraggio del cheratocono, specialmente nei casi precoci o asintomatici, nei quali la superficie corneale non presenta i tipici segni dell'ectasia.

Si tratta di una tecnica di imaging avanzata non invasiva che consente di mappare la curvatura della superficie corneale, rappresentandola attraverso mappe codificate a colori. Queste mappe evidenziano le variazioni del raggio di curvatura e, di conseguenza, del potere refrattivo nei diversi punti della cornea [85].

In passato, la diagnosi del cheratocono si basava principalmente su due strumenti. Il primo era la pachimetria centrale a ultrasuoni, che misurava lo spessore corneale in un solo punto. Tuttavia, questo punto spesso non coincideva con la zona più sottile della cornea. Il secondo era la topografia corneale computerizzata basata sul disco di Placido. Questo metodo analizzava solo la superficie anteriore della cornea, coprendo circa il 50-60% dell'area totale, non fornendo informazioni né sulla periferia corneale né sulla superficie posteriore.

Con l'introduzione della chirurgia refrattiva e, successivamente, del cross-linking corneale, è emersa la necessità di strumenti più sensibili in grado di identificare anche minimi segni di instabilità corneale prima della comparsa di alterazioni evidenti.

Le moderne tecniche di imaging, come la tomografia Scheimpflug (descritta a breve), permettono un'analisi tridimensionale della cornea, fornendo dati sia sull'anatomia anteriore che posteriore, oltre a mappe dettagliate dello spessore corneale [86].

Presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria, il topografo-pachimetro corneale **Sirius (CSO)** rappresenta lo strumento di riferimento per la diagnosi e il follow-up del cheratocono.

Il dispositivo Sirius rappresenta un avanzato sistema di analisi del segmento anteriore dell'occhio, che integra in modo sinergico due tecnologie: la topografia a riflessione ottica tramite Disco di Placido e la tomografia Scheimpflug.

- **Topografia corneale:** è una tecnica basata sulla proiezione di anelli concentrici sulla cornea che sfrutta i riflessi di questi anelli per mappare con elevata precisione la curvatura della superficie corneale anteriore. Durante l'esame, il paziente viene fatto sedere di fronte al macchinario, con mento e fronte posizionati su appositi supporti, e gli viene chiesto di fissare un punto luminoso posto al centro degli anelli. Questo consente allo strumento, noto anche come cheratoscopio a Disco di Placido, di acquisire i dati necessari per elaborare una mappa dettagliata della morfologia corneale, utile per la diagnosi e il monitoraggio di diverse condizioni oculari.

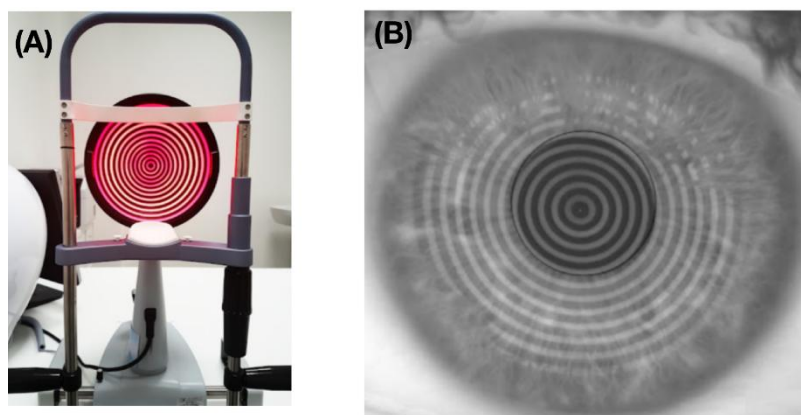


Figura 4.1: (A) Disco di Placido; (B) Cheratoscopia: osservazione delle immagini del disco di Placido riflesse sulla cornea.

Mediante l'esame di topografia corneale, dunque, si può visionare la cosiddetta **cheratoscopia**, ovvero le immagini del disco di Placido riflesse sulla cornea. In base alla conformazione del profilo corneale del paziente, la distanza tra gli anelli del disco di Placido varia. Infatti, se la superficie della cornea presenta un raggio di curvatura minore gli anelli appariranno più vicini, viceversa se la superficie ha un raggio di curvatura maggiore, la distanza tra gli anelli aumenta [22].

Nella topografia corneale, il riflesso degli anelli viene acquisito da una telecamera digitale e successivamente elaborato da un computer, che genera una mappa colorimetrica. In questa mappa, le zone con una curvatura minore sono rappresentate con tonalità fredde (come il blu), mentre le aree più curve appaiono con tonalità calde (come il rosso) [87]. Questa tecnica si rivela particolarmente utile per identificare e monitorare anomalie della superficie corneale, come quelle riscontrabili in condizioni di cheratocono o in presenza di astigmatismo marcato.

Affinché le immagini ottenute siano attendibili, è necessaria la sospensione da parte del paziente dell'uso delle lenti a contatto per un periodo di tempo indicato dal medico prima dell'esecuzione dell'esame topografico. Infatti, per poter generare correttamente la mappa topografica, è necessario evitare qualsiasi tipo di deformazione corneale che può essere causata proprio dall'utilizzo continuo di lenti [88].

Tuttavia, mediante questa tecnica è possibile l'analisi della sola superficie anteriore della cornea. Non avendo a disposizione le informazioni riguardanti la superficie corneale posteriore non è, pertanto, possibile fornire una valutazione pachimetrica completa. Per questo motivo, i moderni topografi combinano la topografia a riflessione ottica con disco di Placido alla tomografia di Scheimpflug, la quale permette di mappare anche la superficie posteriore corneale [3].

- **Tomografia di Scheimpflug:** il principio di Scheimpflug, che descrive la relazione geometrica tra il piano dell'oggetto, il piano della lente e il piano dell'immagine in un sistema ottico, si applica quando il piano dell'oggetto non è parallelo al piano dell'immagine. Risulta, in questo caso, possibile tracciare una tangente obliqua che interseca i piani dell'immagine, dell'oggetto

e della lente. Il punto di intersezione viene chiamato **intersezione di Scheimpflug** e rappresenta il punto in cui l'immagine risulta essere meglio a fuoco [89].

Per comprendere meglio il principio di Scheimpflug, vengono di seguito descritte due possibili situazioni:

- 1) **Piano oggetto parallelo al piano della lente:** quando il piano oggetto dell'acquisizione fotografica è parallelo al piano della lente, il piano immagine risulterà anch'esso parallelo, permettendo all'immagine di essere completamente a fuoco su quest'ultimo. In altre parole, se l'oggetto è parallelo alla lente, l'immagine sarà a fuoco perché anche il piano immagine è parallelo.

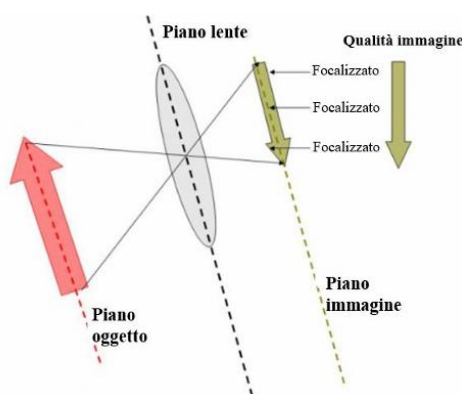


Figura 4.2: La messa a fuoco risulta nitida poiché piano oggetto, piano lente e piano immagine sono paralleli [90].

- 2) **Piano oggetto non parallelo al piano della lente:** se l'immagine risulta distorta sul piano immagine, significa che il piano dell'oggetto non è parallelo al piano della lente. In questa condizione, non è possibile mettere a fuoco l'intera immagine su un piano immagine parallelo alla lente.

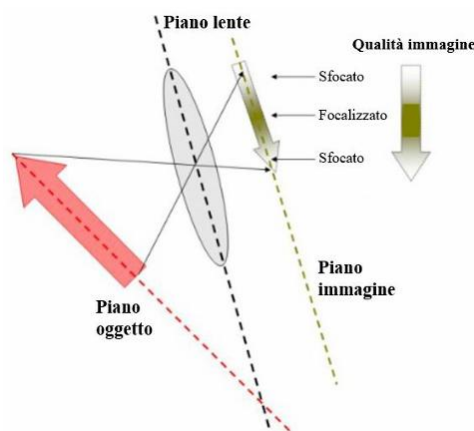


Figura 4.3: Piano oggetto e piano immagine non sono paralleli. Ne risulta una scarsa messa a fuoco [90].

Come detto sopra, il principio di Scheimpflug afferma che, quando il piano oggetto non è parallelo al piano della lente, le rette passanti per i tre piani si intersecano in un punto chiamato punto di Scheimpflug.

Manipolando dunque l'inclinazione del piano immagine rispetto al piano della lente, è possibile ottenere una messa a fuoco uniforme su tutta la superficie dell'oggetto, anche quando questo è disposto in modo obliquo rispetto all'obiettivo.

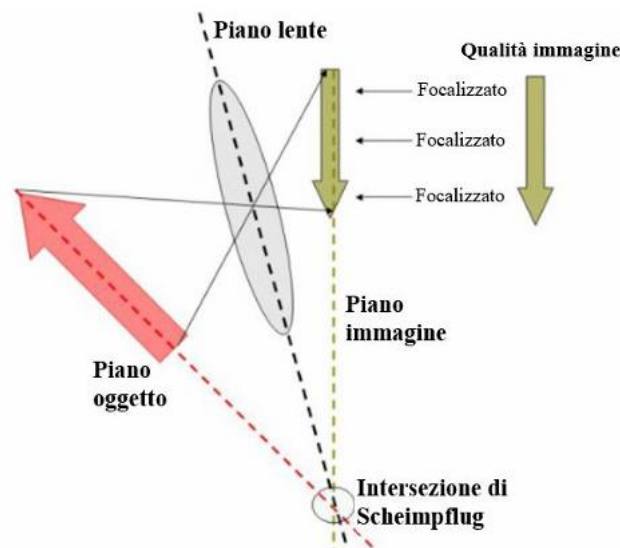


Figura 4.4: Piano oggetto e piano immagine non sono paralleli; tuttavia, il piano immagine viene manovrato e ne risulta una messa a fuoco generale [90].

Questa tecnologia viene applicata in ambito oftalmologico attraverso l'impiego di una camera Scheimpflug, che ruota attorno al proprio asse acquisendo circa 25 sezioni bidimensionali durante una rotazione completa di 90°. La combinazione di queste immagini consente di ricostruire una mappa tridimensionale dettagliata dell'intera cornea, fornendo informazioni essenziali non solo sulla curvatura della sua superficie, ma anche sull'altimetria e sulla pachimetria corneale [3][22]. Infatti, la tomografia Scheimpflug consente di localizzare il punto di minimo spessore e di valutare la progressione pachimetrica verso la periferia, parametri fondamentali per distinguere tra cornee normali e cornee con tendenza ectasica [86].

Dunque, il topografo Sirius integra le due tecnologie appena descritte consentendo un'analisi completa della cornea e del segmento anteriore dell'occhio. In particolare, questo sistema è in grado di acquisire, in modalità ad alta risoluzione e in appena 1-2 secondi, oltre 35.000 punti sulla superficie anteriore della cornea e circa 30.000 sulla superficie posteriore. Inoltre, è stato dimostrato che il dispositivo garantisce misurazioni precise e ripetibili della curvatura corneale (sia anteriore che posteriore), dello spessore corneale e della profondità della camera anteriore, sia in occhi sani che in quelli affetti da cheratocono [89].

L'integrazione di queste metodologie garantisce un quadro diagnostico esaustivo, fondamentale per rilevare precocemente eventuali anomalie, supportare una pianificazione chirurgica accurata e migliorare il monitoraggio delle patologie oculari.



Figura 4.5: Topografo CSO Sirius e visuale delle mappe colorimetriche [91].

4.1 Mappe topografiche

Una volta ottenute le immagini dalla camera Scheimpflug e dal sistema a disco di Placido, il software del topografo le elabora per generare sul monitor le mappe topografiche della cornea. Queste mappe vengono rappresentate attraverso una scala cromatica in cui ogni colore corrisponde a un determinato valore di curvatura espresso in diottrie.

Le scale topografiche determinano come i dati numerici di curvatura vengono trasformati in colori e si suddividono principalmente in tre categorie:

- **Scala assoluta:** questa scala assegna a ciascun colore sempre lo stesso valore diottrico. Questo approccio consente un confronto più standardizzato tra diversi pazienti o tra esami successivi, facilitando l'identificazione di anomalie macroscopiche. Tuttavia, risulta meno sensibile alle variazioni minime, poiché rappresenta l'intero intervallo diottrico misurabile dallo strumento.
- **Scala normalizzata (o relativa):** adatta la scala cromatica al range di curvatura specifico della cornea analizzata, basandosi sulla differenza tra i valori minimo e massimo rilevati. Questa scala consente, quindi, di catturare piccole variazioni di curvatura, offrendo un risultato più dettagliato. Dal momento che la scala relativa adatta l'intervallo di misurazione diottrica a ciascuna cornea, essa risulta più sensibile ai piccoli cambiamenti e più adatta ad un'analisi personalizzata della morfologia corneale.

- **Scala regolabile:** consente all'operatore di impostare manualmente i valori minimo e massimo della scala e la risoluzione di ogni intervallo cromatico [92][93].

L'oftalmologo, dunque, seleziona la scala più appropriata in base al contesto clinico, in modo da ottenere le informazioni diagnostiche più utili.

Il sistema Sirius (CSO) genera diverse tipologie di mappe, tutte basate sulla scala colorimetrica di Klyce/Wilson. In questa scala, i colori verdi rappresentano il cosiddetto "sea level", ovvero la migliore superficie sferica di riferimento (Best Fit Sphere - BFS) che approssima la forma della cornea. Le tonalità calde (come giallo, arancione e rosso) si collocano al di sopra di questa superficie di riferimento e indicano aree corneali più elevate, con maggiore curvatura o minore spessore. Al contrario, i colori freddi, come azzurro e blu, si trovano al di sotto del sea level e segnalano regioni più depresse, più piatte, più profonde o con maggiore spessore. L'intensità della colorazione è proporzionale alla distanza della superficie corneale dalla BFS, evidenziando così le variazioni topografiche [3].

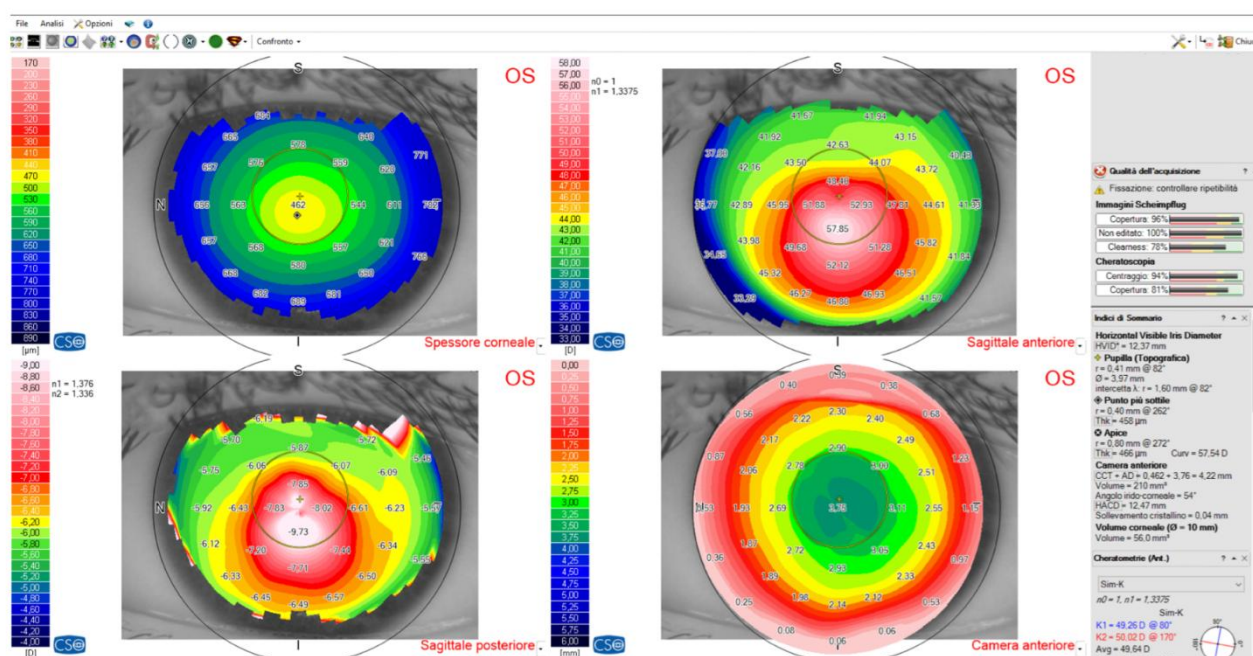


Figura 4.6: Mappe topografiche della cornea dell'occhio sinistro di un paziente affetto da cheratocono al 4 stadio presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biaggio e Cesare Arrigo di Alessandria. Le mappe topografiche rappresentate sono relative allo spessore corneale, alla curvatura sagittale anteriore, a quella sagittale posteriore e alla camera anteriore.

Tra le mappe corneali restituite dai moderni topografi, come il CSO Sirius, si trovano:

- **Mappa sagittale anteriore/posteriore:** questa mappa rappresenta, punto per punto, la distribuzione della curvatura sagittale anteriore/posteriore (nota anche come curvatura assiale) espressa in millimetri o diottrie, a seconda delle impostazioni selezionate (vedi Figura 4.6). Misura la curvatura di ogni punto della superficie corneale lungo la direzione assiale rispetto al centro, assumendo che i centri di curvatura siano allineati sull'asse ottico e che la superficie

corneale abbia una geometria sferica. Questo approccio genera un evidente effetto di smussamento nelle zone periferiche della cornea, con una rappresentazione della curvatura che risulta più estesa rispetto all'effettiva area interessata dal cono. La mappa fornisce comunque valori molto affidabili nella zona centrale, fino a circa 3-4 mm di raggio. [3][93][94].

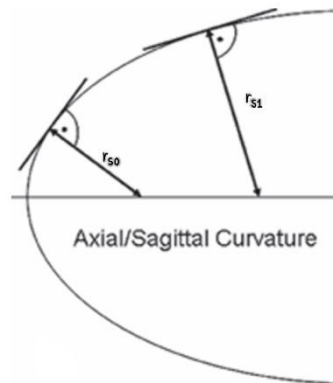


Figura 4.7: La figura mostra, per due punti della superficie corneale, il calcolo effettuato per determinare la curvatura della superficie corneale lungo la direzione assiale rispetto al centro [95].

- **Mappa tangenziale anteriore/posteriore:** questa mappa rappresenta, punto per punto, la distribuzione della curvatura tangenziale anteriore/posteriore della cornea in millimetri o diottrie, secondo l'impostazione scelta (vedi Figura 4.9). Come detto sopra, in riferimento alla scala Klyce/Wilson, i colori caldi indicano le zone con curvatura più accentuata, mentre i colori freddi le zone con curvatura più piatta. Il punto di curvatura massima è indicato dal simbolo di una croce [94]. A differenza della mappa assiale, quella tangenziale non si basa sull'assunzione che la cornea abbia una forma sferica, ma ricostruisce la superficie utilizzando raggi di curvatura locali, i cui centri non si trovano sull'asse ottico. La curvatura viene calcolata sulla base della tangente in ogni punto della superficie, permettendo di rilevare con maggiore sensibilità anche minime variazioni locali e fornendo una rappresentazione più accurata, soprattutto nelle aree periferiche della cornea [3] [93].

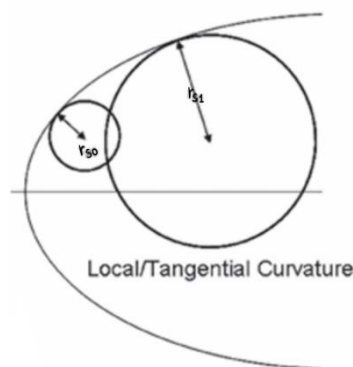


Figura 4.8: La figura mostra, per due punti della superficie corneale, come viene effettuato il calcolo per ricavare la mappa tangenziale [95].

- **Mappa di elevazione anteriore/posteriore:** questa mappa rappresenta l'altezza, in micrometri, della superficie anteriore/posteriore della cornea come differenza rispetto ad una superficie di riferimento sferica (best-fit). La superficie di riferimento è selezionata in modo da minimizzare l'errore quadratico medio dell'elevazione corneale. In riferimento alla scala Klyce/Wilson, i colori caldi sono associati alle aree che giacciono al di sopra della superficie di riferimento ed i colori freddi indicano le aree che giacciono al di sotto della superficie di riferimento (vedi Figura 4.9) [3][94].
- **Mappa di spessore corneale:** questa mappa rappresenta, punto per punto, la distribuzione dello spessore corneale in micrometri (vedi Figura 4.6). In riferimento alla scala Klyce/Wilson, i colori caldi sono associati alle zone più sottili ed i colori freddi alle zone più spesse (vedi Figura 4.9) [94].

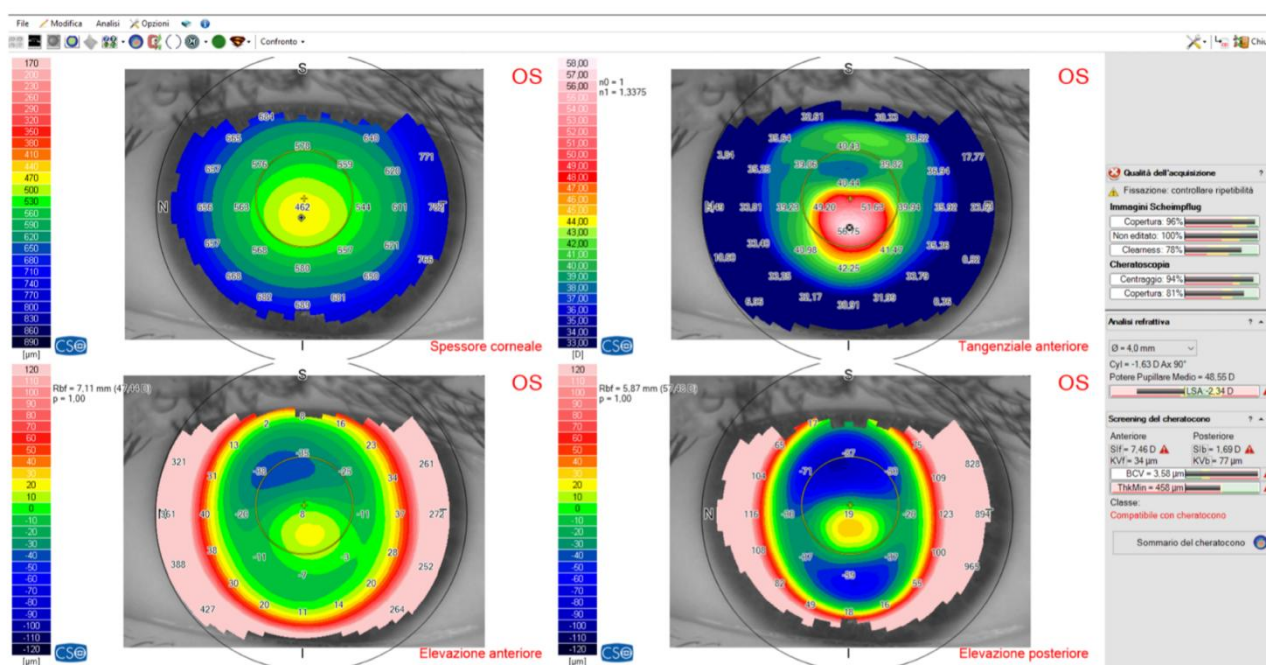


Figura 4.9: Mappe topografiche della cornea dell'occhio sinistro di un paziente affetto da cheratocono al 4 stadio presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biaggio e Cesare Arrigo di Alessandria. Le mappe topografiche rappresentate sono relative allo spessore corneale, alla curvatura tangenziale anteriore, all'elevazione anteriore e all'elevazione posteriore.

4.2 Indici topografici

Gli indici topografici sono parametri quantitativi che accompagnano le mappe corneali e ne facilitano l'interpretazione, offrendo un supporto oggettivo alla valutazione clinica. Mediante gli indici topografici, è quindi possibile quantificare il grado di irregolarità della superficie corneale, sia a livello locale che globale. A partire da tali dati, numerosi studi clinici hanno cercato di definire valori soglia utili a distinguere tra cornee normali e patologiche, e a classificare i diversi stadi di gravità del cheratocono. Tuttavia, un limite importante di questi indici risiede nel fatto che sono strettamente legati

al topografo per cui sono stati progettati, rendendo difficile l'applicazione diretta ad altri strumenti. Gli indici topografici possono essere organizzati in categorie e di seguito vengono illustrati quelli più rilevanti per una caratterizzazione approfondita della cornea in esame [93].

4.2.1 Indici di sommario

- **HVID (Horizontal Visible Iris Diameter):** rappresenta la dimensione del limbus in mm lungo la direzione orizzontale e deriva dall'immagine cheratoscopica [95]. Dal momento che si riferisce alla distanza orizzontale tra i bordi del limbus corneale, viene anche chiamato "Horizontal White-to-White" (WTW) [96].
- **Pupilla (topografica):** rappresenta il diametro della pupilla e le coordinate del centro pupillare rispetto alla superficie corneale. Il centro della pupilla è indicato sulle mappe con il simbolo di una croce.
- **Punto più sottile:** indica il punto più sottile della cornea in termini di posizione e valore. L'operatore può scegliere se rappresentare le coordinate di tale punto in forma polare o cartesiana. "Thk" rappresenta lo spessore corneale in corrispondenza di questo punto.
- **Apice:** indica il valore e la posizione del punto più curvo nella mappa tangenziale anteriore. Anche in questo caso, l'operatore può selezionare la rappresentazione mediante coordinate cartesiane o polari.
- **Camera anteriore:**
 - **CCT + AD:** CCT (Central Corneal Thickness) rappresenta lo spessore della cornea nel punto centrale, AD (Aqueous Depth) rappresenta la profondità della camera anteriore, ovvero la distanza tra la superficie posteriore della cornea e la superficie anteriore del cristallino, in corrispondenza del vertice corneale. Quindi, CCT + AD rappresenta la somma dello spessore centrale della cornea e della profondità della camera anteriore.
 - **Volume:** rappresenta il volume della porzione della camera anteriore delimitata dalla superficie posteriore della cornea, dall'iride e dal cristallino, in una zona di 12 mm di diametro.
 - **Angolo irido-corneale:** l'angolo irido-corneale è la struttura anatomica tra la cornea e l'iride nella camera anteriore dell'occhio. Questo indice rappresenta la media degli angoli misurati per i meridiani la cui posizione angolare rientra nell'intervallo di $\pm 25^\circ$ rispetto al meridiano orizzontale.
 - **HACD (Horizontal Anterior Chamber Diameter):** rappresenta il diametro orizzontale della camera anteriore, calcolato come distanza tra i vertici degli angoli irido-corneali.

- **Sollevamento cristallino:** rappresenta la differenza tra la posizione del cristallino e il piano irido-corneale. Un valore negativo indica che il cristallino si trova al di sopra del piano irido-corneale.
- **Volume corneale:** volume della cornea entro un diametro di 10 mm [94].



Figura 4.10: Sezione Indici di Sommario.

4.2.2 Cheratometrie

La cheratometria è una tecnica di misurazione della curvatura della superficie anteriore della cornea, utile per valutare il potere refrattivo corneale. La Simulated Keratometry (Sim-K) rappresenta la simulazione delle letture che si otterrebbero con un cheratometro, ovvero la curvatura sagittale media dal 4° all'8° anello di Placido [94].

K1 indica la curvatura in mm e @ l'orientamento del meridiano più piatto; K2 indica la curvatura in mm e @ l'orientamento del meridiano più curvo (entrambi in mm o diottrie, a seconda delle impostazioni scelte). L'indice Avg indica la curvatura media dei meridiani principali e Cyl indica la toricità corneale (differenza in diottrie fra K1 e K2).

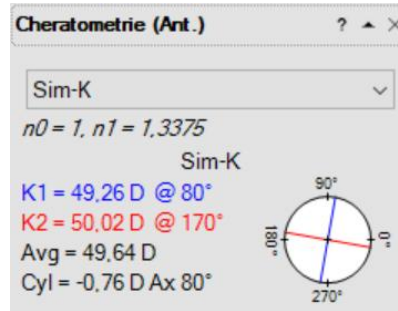


Figura 4.11: Sezione Cheratometrie anteriori.

Oltre ai valori Sim-K, il topografo fornisce anche le curvature e gli orientamenti dei meridiani principali nelle zone di diametro 3 mm, 5 mm e 7 mm, sia per la superficie anteriore che per la superficie posteriore della cornea, offrendo così un'analisi più completa della morfologia corneale [3].

Cheratometrie		n0 = 1 n1 = 1,3375
Sim-k	K1 = 45,46 D @ 55° K2 = 50,41 D @ 145° Avg = 47,81 D Cyl = -4,95 D Ax 55°	
Anteriore Ø=3mm	K1 = 44,50 D @ 58° K2 = 53,75 D @ 148° Avg = 48,69 D Cyl = -9,25 D Ax 58°	
Anteriore Ø=5mm	K1 = 45,08 D @ 57° K2 = 50,98 D @ 147° Avg = 47,85 D Cyl = -5,91 D Ax 57°	
Anteriore Ø=7mm	K1 = 45,04 D @ 57° K2 = 48,87 D @ 147° Avg = 46,88 D Cyl = -3,83 D Ax 57°	
Cheratometrie		n1 = 1,376 n2 = 1,336
Posteriore Ø=3mm	K1 = -6,59 D @ 47° K2 = -8,49 D @ 137° Avg = -7,42 D Cyl = +1,90 D Ax 47°	
Posteriore Ø=5mm	K1 = -6,54 D @ 48° K2 = -7,50 D @ 138° Avg = -6,99 D Cyl = +0,96 D Ax 48°	
Posteriore Ø=7mm	K1 = -6,56 D @ 53° K2 = -6,92 D @ 143° Avg = -6,73 D Cyl = +0,36 D Ax 53°	

Figura 4.12: Cheratometrie anteriori e posteriori per diversi valori di diametro [3].

4.2.3 Asfericità corneale

Questa sezione fornisce gli indici di forma per le due superfici corneali (anteriore e posteriore) e per due differenti diametri, selezionabili dall'operatore. Questi indici descrivono la superficie asfero-torica migliore per approssimare i campioni della superficie corneale misurata all'interno della zona delimitata dal diametro scelto.

Il modello asfero-torico utilizzato per approssimare i campioni corneali misurati è definito attraverso i seguenti parametri:

- **Rs (Steep Radius):** rappresenta il raggio apicale (in mm o diottrie) del meridiano più ripido della superficie asfero-torica che meglio approssima la superficie misurata entro il diametro scelto.
- **Rf (Flat Radius):** rappresenta il raggio apicale (in mm o diottrie) del meridiano più piatto della superficie asfero-torica che meglio approssima la superficie misurata entro il diametro scelto.
- **Asfericità (p):** descrive il grado di deviazione della superficie corneale dalla forma sferica ideale ed indica come cambia la curvatura dalla zona centrale a quella periferica.

$$p = \frac{b^2}{a^2} \quad (22)$$

dove:

- a = semiasse minore di un'ellisse.
- b = semiasse maggiore di un'ellisse.

Se $p = 1$, la curvatura è sferica ($a = b$); se $p < 1$, la cornea è prolata (ovvero, si appiattisce verso la periferia); se $p > 1$, la cornea è obblata [97].

- **RMS/A (Errore quadratico medio per unità di superficie):** il valore RMS (Root Mean Square) rappresenta la deviazione della superficie analizzata dalla superficie asfero-torica di miglior adattamento. Se il valore di RMS è basso, significa che la superficie corneale, nell'area delimitata dal diametro dato, è molto regolare. Viceversa, più il valore di RMS è alto, più la superficie corneale è irregolare. RMS/A rappresenta lo scarto quadratico medio per unità di area [94].

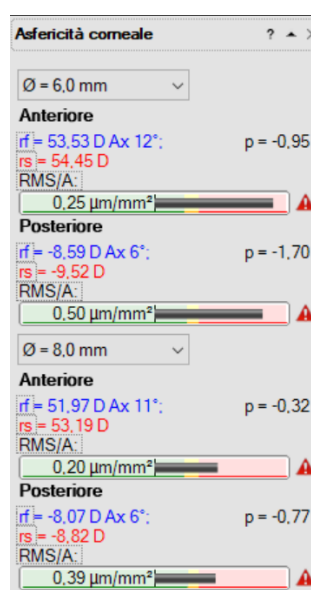


Figura 4.13: Sezione Asfericità corneale.

4.2.4 Analisi refrattiva

In questa sezione, gli indici vengono calcolati basandosi sul fronte d'onda della cornea, cioè su come la luce si comporta mentre passa attraverso la cornea del paziente. Il calcolo viene effettuato in corrispondenza della pupilla del paziente e può essere eseguito per diametri compresi tra 2,5 e 7 mm. Sia la superficie anteriore che quella posteriore vengono prese in considerazione e viene eseguito un tracciamento dei raggi come descritto di seguito.

Si simula il percorso di un fascio di luce che entra nell'occhio passando per la pupilla d'ingresso, parallelamente all'asse dello strumento. Per capire come la luce cambia direzione (cioè, come si rifrange), si usa la legge di Snell, che tiene conto della differenza di densità tra i vari materiali attraversati dalla luce.

Quando la luce entra nella parte anteriore della cornea, passa dall'aria (indice di rifrazione $n_1 = 1,0$) allo stroma corneale ($n_2 = 1,376$).

Poi, la luce attraversa la parte posteriore della cornea, passando dallo stroma ($n_2 = 1,376$) all'umore acqueo ($n_3 = 1,336$), il liquido che si trova all'interno dell'occhio.

Ogni volta che cambia mezzo, la direzione della luce cambia secondo la legge di Snell, e questo consente di calcolare come la cornea influisce sulla visione [94].

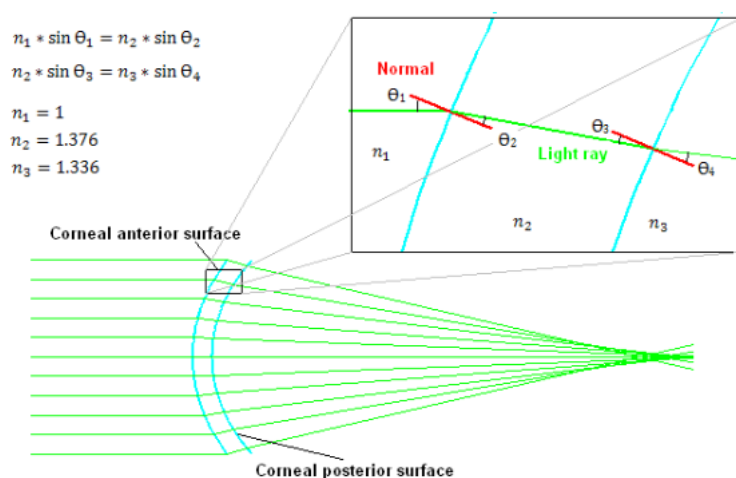


Figura 4.14: Rappresentazione del percorso della luce ed applicazione della legge di Snell [94].

Tra i parametri compresi in questa sezione si trovano:

- **Cyl:** indica il cilindro corneale espresso in diottrie.
- **Potere pupillare medio:** indica il potere corneale equivalente espresso in diottrie.
- **LSA (Longitudinal Spherical Aberration):** rappresenta l'aberrazione sferica longitudinale della cornea, espressa in diottrie.

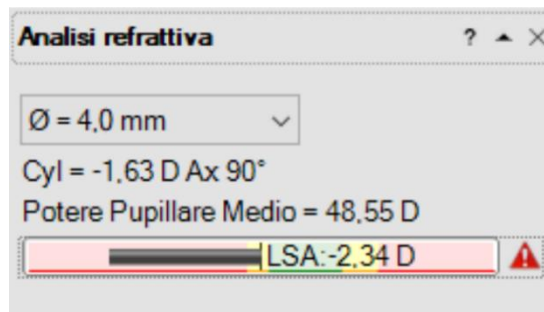


Figura 4.15: Sezione Analisi refrattiva.

4.2.5 Screening del cheratocono

Il software visualizza una serie di indici che descrivono la morfologia corneale, utili per la diagnosi del cheratocono e per il monitoraggio nel tempo. Di seguito, gli indici appartenenti a questa sezione [94]:

- **SIf (Symmetry Index Front):** questo indice descrive la simmetria della curvatura anteriore della cornea ed è espresso in diottrie. La mappa tangenziale anteriore viene suddivisa in due zone circolari centrate lungo l'asse verticale, una situata nell'emisfero inferiore e l'altra nell'emisfero superiore. Le due zone hanno raggio di $\pm 1,5$ mm e centro su $x = 0$ mm. Si calcolano i valori medi delle curvature all'interno di ciascuna zona circolare e, successivamente, si esegue la differenza tra questi due valori per ottenere l'indice SIf [22]. Questo parametro, dunque, misura l'asimmetria verticale: valori positivi indicano che l'emisfero inferiore è più curvo di quello superiore, mentre valori negativi indicano che l'emisfero superiore è più curvo di quello inferiore.
- **SIb (Symmetry Index back):** rappresenta lo stesso calcolo del SIf, ma riferito alla curvatura tangenziale posteriore. Il segno viene invertito per mantenere la coerenza di lettura con l'indice anteriore.
- **KVf (Keratoconus Vertex Front):** indica il punto più elevato dell'ectasia sulla superficie corneale anteriore.
- **KVb (Keratoconus Vertex back):** indica il punto più elevato dell'ectasia sulla superficie corneale posteriore.
- **BCV (Baiocchi-Calossi-Versaci):** valuta la presenza, la posizione e la gravità di un'ectasia corneale attraverso un'analisi delle aberrazioni ottiche. Le cornee dei pazienti affetti da cheratocono presentano specifiche aberrazioni che tendono a manifestarsi con maggiore frequenza in direzioni preferenziali (infero-temporale). Nelle cornee sane, tali valori sono generalmente prossimi allo zero, mentre nelle cornee ectasiche aumentano progressivamente in relazione alla presenza di cheratocono, sospetto o conclamato, e alla sua gravità. L'indice è composto da due valori distinti:

- **BCVf (front)**: analizza la superficie anteriore della cornea.
- **BCVb (back)**: analizza la superficie posteriore della cornea.

L'indice BCV o BCV vettoriale è la somma vettoriale di BCVf e BCVb.

- **ThkMin**: indice che rappresenta il punto più sottile della cornea.

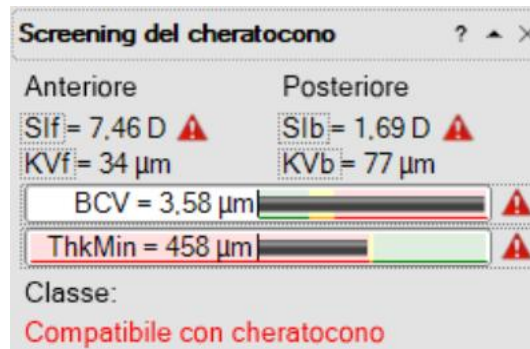


Figura 4.16: Sezione Screening del cheratocono.

4.2.6 Indici di comparazione

Come riferimento per la selezione degli indici utilizzati nel confronto tra le tre tecniche, è stato considerato uno studio condotto da Mazzotta et al., in cui sono stati trattati 12 occhi di 10 pazienti affetti da cheratocono progressivo di stadio 2, secondo la classificazione di Krumeich, presso il Centro Crosslinking di Siena [98][81].

In questo studio è stata impiegata la tecnica di iontoforesi per la fase di imbibizione stromale, utilizzando la soluzione di riboflavina Ricrolin+, erogata mediante un generatore elettrico impostato a 1 mA per 5 minuti, su un'area corneale di 0,8 mm. La fluence totale è stata ottimizzata al 30%, corrispondente a 7 J/cm², mentre la potenza UV-A è stata impostata a 18 mW/cm² per un tempo di 6,28 minuti in modalità pulsata (1 secondo acceso / 1 secondo spento), per una durata totale di irradiazione UV-A pari a 12,56 minuti.

L'impiego del protocollo EF I-CXL è motivato dalla volontà di stabilizzare l'ectasia corneale, ridurre il dolore postoperatorio legato alla disepitelizzazione, limitare i rischi infettivi associati alla rimozione dell'epitelio e prevenire le complicanze correlate al processo di guarigione epiteliale.

I parametri utilizzati nello studio di Mazzotta et al. sono stati adottati come riferimento metodologico per la valutazione degli esiti del trattamento di cross-linking corneale con le tre diverse tecniche, applicate ai pazienti trattati presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria.

Poiché, come evidenziato nel paragrafo 4.2, ogni topografo corneale restituisce un insieme specifico di indici, non tutti i parametri riportati nello studio originale erano disponibili tra i dati forniti dal topografo CSO Sirius. Di conseguenza, la selezione degli indici da includere nell'analisi è stata

effettuata privilegiando quelli comuni e compatibili tra i due sistemi. Alcuni parametri non disponibili sono stati esclusi, mentre uno è stato adattato, ove possibile, per garantire coerenza metodologica e permettere un confronto clinico significativo.

Di seguito, i parametri considerati nell'analisi:

- **Maximum keratometry (Kmax):** rappresenta la curvatura sagittale massima anteriore della cornea ed è uno dei parametri più utilizzati per rilevare la progressione ectasica, oltre a essere regolarmente impiegato come indicatore dell'efficacia del cross-linking. Per rilevare il valore di Kmax, è necessario posizionare il cursore sulla mappa sagittale anteriore e individuare il valore in diottrie più alto. Tuttavia, questo indice presenta alcune limitazioni, in quanto non considera il contributo della superficie corneale posteriore. Inoltre, l'ectasia può avanzare significativamente anche senza variazioni di Kmax o, in alcuni casi, con una sua riduzione. Per questi motivi, esso verrà affiancato dall'analisi di altri parametri [99].
- **Minimum corneal thickness (MCT):** è il valore del minimo spessore corneale rilevato durante l'esame topografico e viene espresso in micrometri. Corrisponde all'indice denominato "ThkMin" nel paragrafo 4.2.5.
- **Coma:** la coma è un tipo di aberrazione ottica che può essere valutata nella sezione "Sommario Zernike" del topografo CSO Sirius. Mentre la topografia corneale analizza la forma della cornea, l'aberrometria misura le distorsioni del fronte d'onda, ovvero le imperfezioni ottiche che compromettono la qualità della visione.

Poiché la cornea è responsabile di oltre il 70% della capacità refrattiva dell'occhio, ogni sua deformazione ha un impatto rilevante sulla qualità visiva. Sebbene anche il cristallino contribuisca alle aberrazioni oculari, quelle corneali risultano generalmente le più influenti.

Il fronte d'onda corneale può essere calcolato a partire dai dati di elevazione ottenuti dalla topografia. Esso rappresenta il modo in cui la luce viene modificata attraversando la cornea. Se la cornea fosse perfettamente regolare, i raggi luminosi uscirebbero paralleli, generando un fronte d'onda piatto e privo di aberrazioni. In caso di cornea distorta, invece, i raggi deviano e il fronte d'onda si altera, producendo aberrazioni come il coma [100].

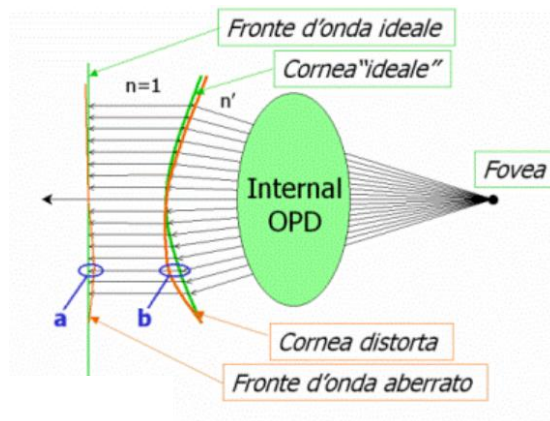


Figura 4.17: Confronto tra fronte d'onda ideale e fronte d'onda aberrato [100].

L'immagine mostra il confronto tra una cornea ideale e una cornea distorta, evidenziando l'effetto sul fronte d'onda della luce che raggiunge la fovea. Nella cornea ideale, rappresentata in verde, i raggi luminosi escono paralleli e formano un fronte d'onda piatto. Al contrario, in una cornea distorta, rappresentata in arancione, i raggi vengono deviati in modo irregolare, generando un fronte d'onda aberrato.

Dopo il calcolo del fronte d'onda corneale mediante i dati di elevazione, il sistema lo scompone in formule matematiche complesse chiamate polinomi di Zernike. Dunque, le aberrazioni vengono visualizzate come aberrazioni totali e scomposte nelle loro componenti mediante un set di 36 polinomi di Zernike. I risultati vengono mostrati sia come valori numerici sia come rappresentazioni grafiche, e si riferiscono a diversi diametri pupillari selezionabili (da 2 a 8 mm, con intervalli di 0,5 mm) [94].

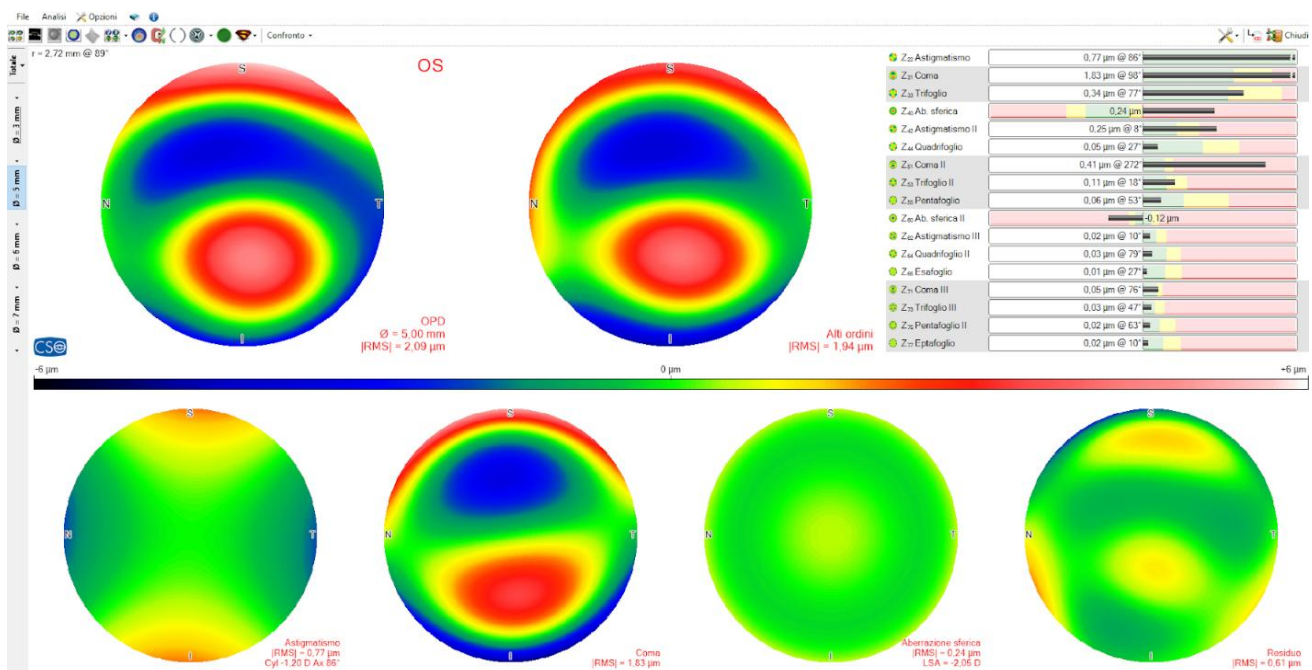


Figura 4.18: Rappresentazione delle aberrazioni corneali nella sezione Sommario di Zernike di un paziente affetto da cheratocono al 4 stadio presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biaggio e Cesare Arrigo di Alessandria.

La coma è un'aberrazione ottica che si verifica quando la luce attraversa una superficie prolata il cui centro di curvatura è decentrato rispetto all'asse ottico. In altre parole, la zona di massima curvatura non coincide con l'asse visivo ma è spostata lateralmente. Da quel punto in poi, la curvatura si riduce gradualmente verso la periferia, ma in maniera asimmetrica: un lato della superficie è più ripido rispetto all'altro. Questo crea una distribuzione asimmetrica con un punto di massima e uno di minima curvatura, posti in posizione opposta.

Una simile conformazione è tipica della cornea affetta da cheratocono, una delle condizioni che più frequentemente genera questo tipo di aberrazione [101].

La voce riportata nella Figura 4.19 “ Z_{31} Coma: $1.83\ \mu\text{m}$ @ 98° ”, si riferisce proprio a un polinomio di Zernike, in particolare ai termini z_3^{+1} (coma orizzontale) e z_3^{-1} (coma verticale). Il numero 3 indica l’ordine (in genere più è alto, più l’aberrazione è complessa), mentre il ± 1 indica la direzione dell’aberrazione [102].

Nel caso rappresentato in figura, si indica la presenza di coma orizzontale di ampiezza $1.83\ \mu\text{m}$, orientato a 98 gradi rispetto all’asse orizzontale. Questo valore mostra quanto e in che direzione la luce viene deformata, influenzando la qualità visiva.

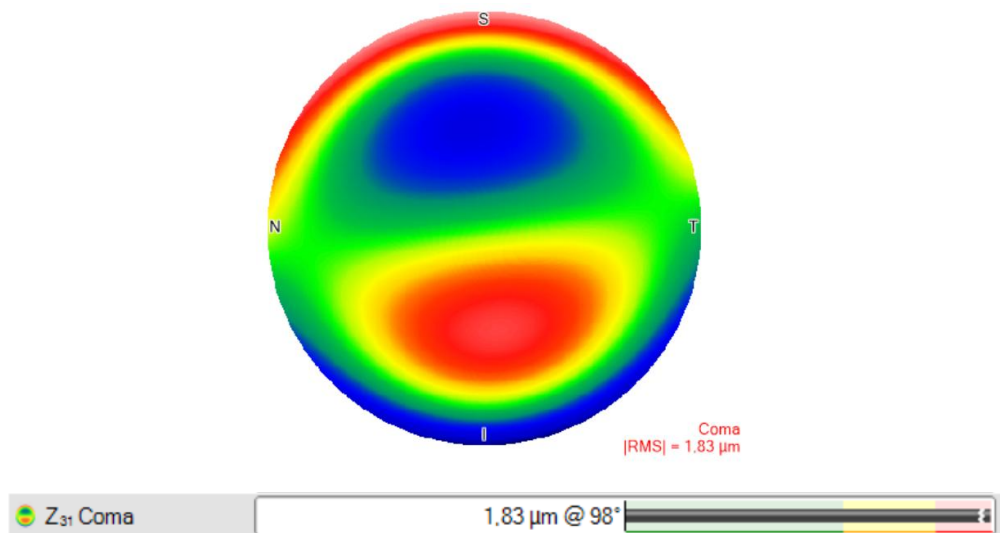


Figura 4.19: Focus sull’aberrazione di coma, estratta dalla Figura 4.18.

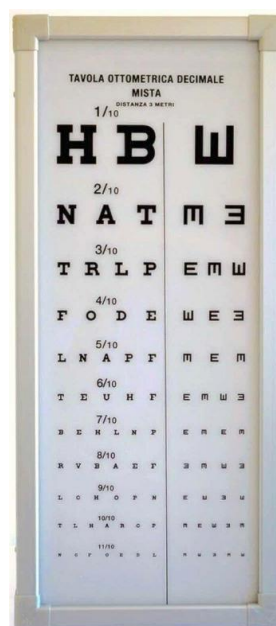
- **Topographic Symmetry Index (SI):** gli studi condotti da Mazzotta et al. [98] [81] fanno riferimento a un indice denominato Symmetry Index (SI), impiegato come parametro per la valutazione della simmetria corneale, con particolare utilità nel monitoraggio dell’efficacia del trattamento cross-linking. Tale indice, tuttavia, non risulta esplicitamente riportato nei report topografici utilizzati nella presente analisi. Nel contesto dello studio degli indici topografici condotto dal Dott. A. Varotto [97], l’indice SI viene descritto come la differenza tra la curvatura tangenziale media anteriore, espressa in diottrie, calcolata in due aree semicircolari simmetriche poste rispettivamente nell’emisfero superiore e inferiore della cornea. Un valore positivo di SI indica una maggiore curvatura nell’emisfero inferiore, mentre un valore negativo segnala una curvatura più accentuata nell’emisfero superiore.

Nella scelta di un indice per valutare la simmetria corneale, dunque, è stato adottato nella presente analisi il parametro SIf (Symmetry Index Front), fornito dal software Phoenix del topografo Sirius (CSO) e descritto nel paragrafo 4.2.5

Per il calcolo dell’indice SIf, come precedentemente descritto, la mappa tangenziale anteriore viene suddivisa in due zone circolari simmetriche lungo l’asse verticale, separando così la cornea in un emisfero superiore e uno inferiore. L’indice si ottiene calcolando la differenza tra le curvature medie nelle due zone: valori positivi indicano una maggiore curvatura nell’emisfero inferiore, mentre valori negativi riflettono una maggiore curvatura in quello

Nei pazienti affetti da cheratocono, l'alterazione morfologica della cornea tende a manifestarsi con maggiore frequenza e gravità nell'emisfero inferiore. La patologia si localizza, infatti, tipicamente nella porzione inferiore della cornea, determinando un incremento della curvatura rispetto alla zona superiore. Considerando che circa il 90% dei disordini caratterizzati da assottigliamento corneale interessa l'emisfero inferiore, risulta coerente che quest'area presenti una curvatura significativamente più accentuata [103]. Pertanto, è auspicabile che questo indice diminuisca o rimanga stabile nel tempo.

- Presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria, il parametro CDVA viene registrato utilizzando la scala decimale. Pertanto, per garantire coerenza con i dati clinici raccolti, nell'analisi comparativa verrà utilizzata questa unità di misura e non la scala logMAR.



101

L'ottotipo (in Figura 4.20), noto anche come tavola ottometrica, è uno strumento fondamentale per svolgere l'esame dell'acutezza visiva, noto come Visus. Questo esame deve essere eseguito a distanze standard, generalmente di 3 o 5 metri, come indicato per ciascun modello di ottotipo. Uno degli ottotipi più comuni è l'ottotipo di Monoyer, pensato per l'uso a 3 metri. Durante la visita, viene valutato un occhio alla volta, coprendo l'altro con il palmo della mano o con un apposito occlusore. Se il paziente utilizza occhiali o lenti a contatto per la visione da lontano, il test va effettuato con la correzione abituale.

Accanto a ciascuna riga dell'ottotipo è indicato un valore in decimi, che rappresenta il livello di visione corrispondente. Ad esempio, se il paziente riesce a leggere l'ultima riga più piccola, si dice comunemente che ha 10/10 di Visus con quell'occhio [106].

CAPITOLO 5: Analisi dei risultati

Il presente paragrafo si propone di analizzare i risultati ottenuti nel corso dello studio. Come anticipato, il campione analizzato è stato selezionato presso il Dipartimento di Oculistica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria. I dati raccolti riguardano 47 pazienti, di cui 10 hanno subito l'intervento in entrambi gli occhi, per un totale di 57 cornee trattate. Per ciascuna cornea è stato identificato lo stadio di gravità del cheratocono secondo la classificazione di Krumeich, basata sul valore del parametro Kmax rilevato nella visita preoperatoria. In particolare:

- **Stadio 1:** $K_{max} < 48$ D.
- **Stadio 2:** $K_{max} < 53$ D.
- **Stadio 3:** $K_{max} > 53$ D.
- **Stadio 4:** $K_{max} > 55$ D.

L'età dei pazienti inclusi nello studio varia tra i 16 e i 75 anni, con una distribuzione di 32 soggetti di sesso maschile e 15 di sesso femminile.

Le osservazioni sono state effettuate, ove possibile, in quattro momenti temporali: pre-intervento, 1 mese dopo l'intervento, 6 mesi dopo e 12 mesi post-intervento. Tuttavia, le date delle visite di follow-up possono presentare uno scarto temporale, trattandosi di controlli clinici eseguiti in base alla disponibilità dei pazienti, e non nell'ambito di uno studio sperimentale programmato.

La principale limitazione dello studio risiede nella scarsa numerosità del campione, dovuta a diversi fattori: la bassa incidenza del cheratocono, il fatto che non tutti i pazienti affetti si sottopongono a trattamento chirurgico, e la disponibilità dei dati, limitata a una sola struttura ospedaliera. In particolare, in alcuni stadi della patologia, sono disponibili solo due o pochi più casi, rendendo l'analisi di tipo preliminare e limitando la possibilità di applicare test statistici robusti.

Un'ulteriore restrizione è rappresentata dalla presenza, per un periodo limitato di soli sei mesi presso la struttura, del macchinario CF X-LINKER necessario all'esecuzione della tecnica EF I-CXL, circostanza che ha ulteriormente contenuto il numero di pazienti trattati con questa metodica innovativa.

Alla luce di tali vincoli, si è optato per un'analisi descrittiva, basata sull'andamento delle medie, sulle deviazioni standard e sulle variazioni percentuali rispetto al baseline. I grafici, realizzati in Microsoft Excel, sono stati rappresentati come grafici a linee con barre di errore, così da rappresentare l'andamento medio dei parametri nel tempo, unitamente alla variabilità interindividuale, espressa mediante la deviazione standard.

5.1 Maximum keratometry: Kmax

Di seguito vengono riportati i dati relativi al parametro Kmax suddivisi per stadio di gravità del cheratocono ed operazione effettuata dal paziente.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	Kmax PRE [D]	Kmax 1 M POST [D]	Kmax 6 M POST [D]	Kmax 12 M POST [D]
1	1993	03/06/19	EPI-OFF	1	47.81 (10/04/19)	50.39 (09/07/19)	47.94 (14/01/20)	47.87 (06/07/20)
2	1998	10/10/22	EPI-OFF	1	47.21 (20/09/22)	48.34 (28/11/22)	47.08 (05/06/23)	47.03 (08/04/24)
3	1991	29/06/20	EPI-OFF	1	47.91 (17/06/20)	47.71 (07/09/20)	47.52 (16/10/20)	46.80 (17/05/21)
4 (OS)	2002	28/01/19	EPI-OFF	1	47.20 (12/11/18)	47.77 (01/04/19)	48.08 (23/07/19)	/
5	1993	03/06/19	EPI-OFF	1	47.72 (15/04/19)	47.29 (10/07/19)	46.03 (03/12/19)	46.22 (08/06/20)
6	2002	24/06/19	EPI-OFF	1	47.81 (21/06/19)	48.73 (26/08/19)	/	47.21 (17/06/20)
MEDIA ± SD					47.61 ± 0.29	48.37 ± 1.01	47.33 ± 0.74	47.03 ± 0.54

Tabella 5.1: Tabella relativa al Kmax dello stadio 1, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	Kmax PRE [D]	Kmax 1 M POST [D]	Kmax 6 M POST [D]	Kmax 12 M POST [D]
7	1978	29/05/23	IONTO	1	47.89 (25/05/23)	47.90 (10/07/23)	48.09 (13/11/23)	48.32 (06/05/24)
8	1963	24/02/20	IONTO	1	46.90 (20/01/20)	/	/	47.12 (08/03/21)
MEDIA ± SD					47.40 ± 0.50	47.90 ± 0.00	48.09 ± 0.00	47.72 ± 0.60

Tabella 5.2: Tabella relativa al Kmax dello stadio 1, operazione IONTO.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	Kmax PRE [D]	Kmax 1 M POST [D]	Kmax 6 M POST [D]	Kmax 12 M POST [D]
9	1985	18/03/24	EF I-CXL	1	47.60 (19/02/24)	48.44 (26/04/24)	47.55 (13/09/24)	48.06 (17/03/25)
10	1995	08/04/24	EF I-CXL	1	47.30 (04/04/24)	47.36 (10/05/24)	47.32 (21/10/24)	47.93 (17/03/25)
MEDIA ± SD					47.45 ± 0.15	47.90 ± 0.54	47.44 ± 0.11	48.00 ± 0.07

Tabella 5.3: Tabella relativa al Kmax dello stadio 1, operazione EF I-CXL.

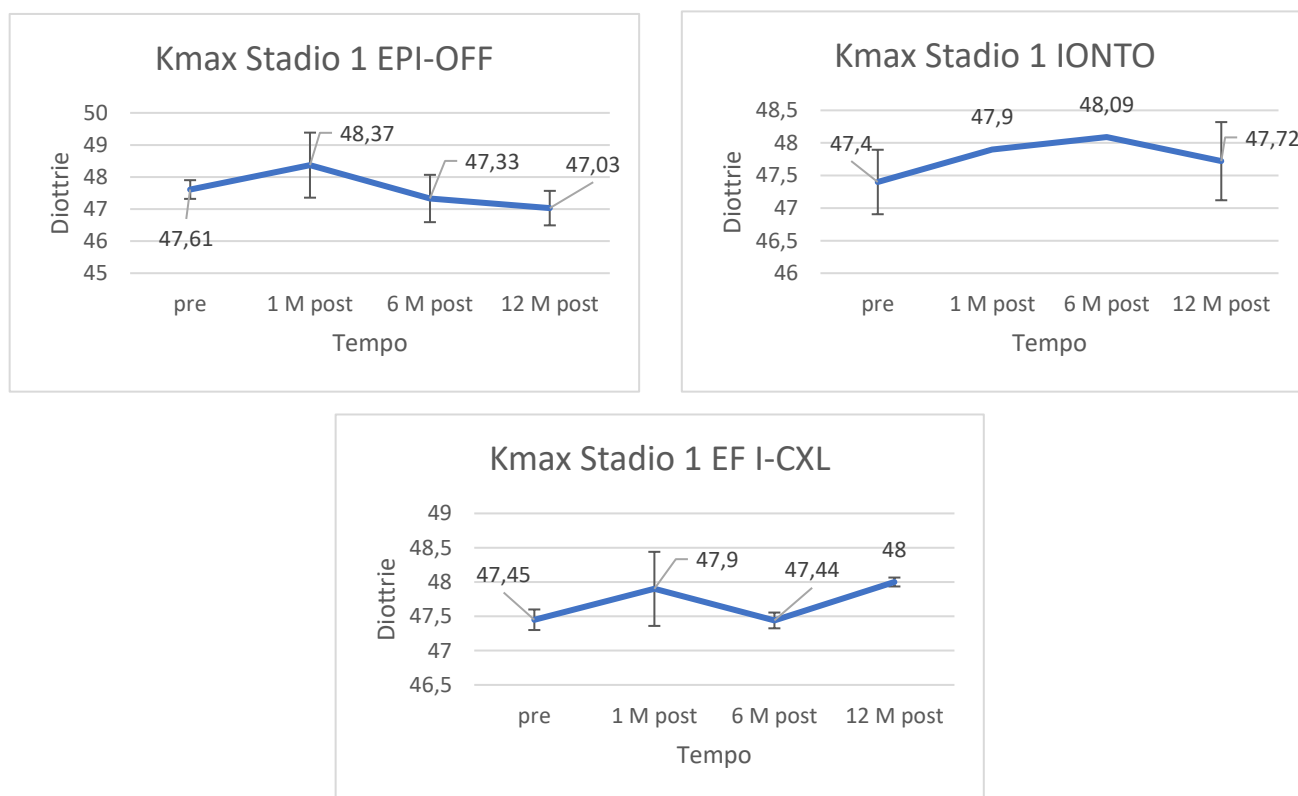


Figura 5.1: Rappresentazione grafica dell'andamento della media ± SD per lo stadio 1.

Nel confronto tra le tre tecniche per il trattamento del cheratocono in stadio 1, si osservano andamenti differenti del valore di Kmax nel tempo. Tutte e tre le tecniche mostrano, nell'immediato postoperatorio, un aumento del parametro e ciò può essere dovuto ad una risposta infiammatoria dopo il trattamento.

La tecnica Epi-Off mostra, dal sesto mese, una progressiva riduzione che porta il valore medio sotto il baseline, suggerendo un effetto di stabilizzazione nel medio-lungo termine.

Al contrario, la iontoforesi evidenzia un lieve aumento costante del Kmax, indicando un'efficacia meno marcata ma senza mai evidenziare peggioramenti significativi. Bisogna, inoltre, sottolineare che in questo gruppo di osservazione sono presenti solo due pazienti, dei quali per uno mancano i dati relativi agli intervalli 1 mese e 6 mesi.

Anche la tecnica EF I-CXL mostra un andamento simile: dopo un lieve aumento a 1 mese, si registra un ritorno al valore di partenza a 6 mesi. Ciò potrebbe essere indice di un assestamento più rapido. Tuttavia, il parametro presenta un nuovo rialzo a 12 mesi, senza però indicare un peggioramento del Kmax medio al di sopra della diottria.

È bene sottolineare la differenza di numerosità dei tre gruppi in analisi: 6 pazienti trattati con tecnica Epi-Off, 2 pazienti trattati con iontoforesi e 2 pazienti trattati con la tecnica EF I-CXL.

In generale, il trattamento Epi-Off si conferma il più efficace in termini di riduzione della curvatura corneale, rappresentando il gold standard di riferimento nel trattamento del cheratocono. I protocolli transepiteliali (iontoforesi standard ed EF I-CXL), invece, mostrano un effetto meno marcato, sebbene entrambi risultino utili nel contenere l'aumento del Kmax. Infatti, un peggioramento del parametro Kmax risulta evidente quando il parametro aumenta di almeno 1 D, cosa che non accade in nessuna circostanza.

Tuttavia, è noto che l'ectasia può progredire anche in assenza di variazioni significative del Kmax, o persino in presenza di una sua riduzione. Per questo motivo, si rende necessario analizzare anche altri parametri.

Per quanto concerne l'aumento o la riduzione percentuale del valore di Kmax per i singoli pazienti, definiamo l'**indice cheratometrico** con una delle seguenti formule, a seconda degli intervalli temporali considerati:

$$Kmax_{1M}\% = \frac{Kmax_{1M} - Kmax_{PRE}}{Kmax_{PRE}} \cdot 100 \quad (23)$$

$$Kmax_{6M}\% = \frac{Kmax_{6M} - Kmax_{PRE}}{Kmax_{PRE}} \cdot 100 \quad (24)$$

$$Kmax_{12M}\% = \frac{Kmax_{12M} - Kmax_{PRE}}{Kmax_{PRE}} \cdot 100 \quad (25)$$

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Kmax _{1M} %	Kmax _{6M} %	Kmax _{12M} %
1	EPI-OFF	1	5.40	0.27	0.13
2	EPI-OFF	1	2.39	-0.28	-0.38
3	EPI-OFF	1	-0.42	-0.81	-2.32
4 (OS)	EPI-OFF	1	1.21	1.86	/
5	EPI-OFF	1	-0.90	-3.54	-3.14
6	EPI-OFF	1	1.92	/	-1.25

Tabella 5.4: Tabella relativa all'indice cheratometrico dello stadio 1, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Kmax _{1M} %	Kmax _{6M} %	Kmax _{12M} %
7	IONTO	1	0.02	0.42	0.90
8	IONTO	1	/	/	-0.47

Tabella 5.5: Tabella relativa all'indice cheratometrico dello stadio 1, operazione IONTO.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Kmax _{1M} %	Kmax _{6M} %	Kmax _{12M} %
9	EF I-CXL	1	1.76	-0.11	0.97
10	EF I-CXL	1	0.13	0.04	1.33

Tabella 5.6: Tabella relativa all'indice cheratometrico dello stadio 1, operazione EF I-CXL.

Dovendo l'indice Kmax diminuire o rimanere stabile nel tempo, il successo della terapia è indicato da un valore di indice cheratometrico negativo o prossimo allo zero.

Dall'analisi dell'indice cheratometrico nei pazienti con cheratocono in stadio 1, emerge che la tecnica Epi-Off mostra il maggior numero di miglioramenti a un anno dall'intervento, sebbene sia anche quella con il campione più ampio. Su 6 pazienti, due mostrano un miglioramento del valore di Kmax superiore alla diottria, mentre gli altri 4 presentano un andamento stabile.

La tecnica della iontoforesi presenta valori prossimi allo zero in tutti gli intervalli disponibili, suggerendo una buona stabilità del parametro nel tempo.

I pazienti trattati con EF I-CXL mostrano un andamento leggermente più variabile, ma senza evidenti peggioramenti: in nessun caso l'incremento del Kmax supera 1 diottria.

Complessivamente, dunque, tutte le tecniche appaiono in grado di contenere l'evoluzione della patologia nello stadio iniziale e la tecnica Epi-Off risulta quella maggiormente efficace in termini di riduzione della massima curvatura sagittale anteriore.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	Kmax PRE [D]	Kmax 1 M POST [D]	Kmax 6 M POST [D]	Kmax 12 M POST [D]
11	1994	25/03/19	EPI-OFF	2	50.99 (19/02/19)	51.62 (13/05/19)	50.39 (16/09/19)	50.43 (17/06/20)
12 (OD)	2003	26/09/22	EPI-OFF	2	48.22 (14/09/22)	49.68 (20/10/22)	47.51 (08/05/23)	46.69 (04/09/23)
13	1999	04/06/18	EPI-OFF	2	52.94 (01/06/18)	52.64 (20/08/18)	52.27 (17/12/18)	52.36 (11/03/19)
14	1984	28/10/19	EPI-OFF	2	50.38 (17/09/19)	51.81 (03/12/19)	51.24 (10/02/20)	53.13 (20/11/20)
15	1984	03/06/19	EPI-OFF	2	50.34 (21/05/19)	52.93 (24/07/19)	50.23 (06/12/19)	/
16 (OS)	2007	29/05/23	EPI-OFF	2	48.83 (05/05/23)	47.97 (06/07/23)	47.55 (20/11/23)	47.52 (25/03/24)
17	1977	29/10/18	EPI-OFF	2	48.29 (15/10/18)	49.78 (10/12/18)	48.99 (07/06/19)	48.91 (14/10/19)
18	2003	25/03/19	EPI-OFF	2	52.13 (11/03/19)	55.97 (13/05/19)	53.99 (16/09/19)	52.08 (16/06/20)
19	1999	28/09/20	EPI-OFF	2	50.92 (21/09/20)	52.22 (02/11/20)	50.58 (12/04/21)	50.53 (27/09/21)
MEDIA $\pm$ SD					50.34 $\pm$ 1.55	51.62 $\pm$ 2.17	50.31 $\pm$ 1.99	50.21 $\pm$ 2.18

Tabella 5.7: Tabella relativa al Kmax dello stadio 2, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	Kmax PRE [D]	Kmax 1 M POST [D]	Kmax 6 M POST [D]	Kmax 12 M POST [D]
20	1996	15/11/21	IONTO	2	51.89 (25/10/21)	51.27 (31/01/22)	51.98 (27/04/22)	52.72 (17/10/22)
21 (OD)	1984	05/07/21	IONTO	2	50.06 (24/06/21)	50.24 (16/08/21)	50.08 (28/02/22)	49.98 (07/11/22)
22	1959	26/02/24	IONTO	2	50.01 (23/02/24)	50.51 (08/04/24)	50.73 (11/09/24)	51.76 (10/03/25)
23	1998	31/01/24	IONTO	2	50.85 (19/12/23)	52.37 (11/03/24)	51.90 (12/07/24)	50.99 (24/02/25)

24	1943	28/10/18	IONTO	2	49.81 (25/09/18)	50.17 (03/12/18)	49.92 (02/04/19)	49.73 (13/01/20)
25 (OS)	1997	31/01/24	IONTO	2	52.87 (03/01/24)	54.91 (23/02/24)	52.72 (10/07/24)	53.19 (17/03/25)
26	1997	31/01/24	IONTO	2	48.52 (17/01/24)	48.47 (04/03/24)	48.52 (09/07/24)	/
27	1987	26/06/24	IONTO	2	49.01 (20/05/24)	49.40 (16/09/24)	48.95 (30/12/24)	49.04 (10/02/25)
28	1978	04/06/18	IONTO	2	51.73 (01/06/18)	51.92 (27/07/18)	51.13 (10/12/18)	51.18 (08/07/19)
29	1982	24/05/21	IONTO	2	51.40 (10/05/21)	53.16 (29/06/21)	/	51.67 (11/04/22)
MEDIA ± SD					50.62 ± 1.30	51.24 ± 1.81	50.66 ± 1.34	51.14 ± 1.30

Tabella 5.8: Tabella relativa al Kmax dello stadio 2, operazione IONTO.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	Kmax PRE [D]	Kmax 1 M POST [D]	Kmax 6 M POST [D]	Kmax 12 M POST [D]
30 (OD)	1999	08/04/24	EF I-CXL	2	50.12 (04/04/24)	50.02 (29/05/24)	49.92 (28/10/24)	50.40 (28/04/25)
31 (OD)	2001	08/04/24	EF I-CXL	2	52.61 (04/04/24)	52.72 (10/05/24)	51.78 (21/10/24)	51.02 (09/06/25)
21 (OS)	1984	18/03/24	EF I-CXL	2	49.55 (13/03/24)	49.90 (26/04/24)	49.29 (30/09/24)	49.51 (24/03/25)
32 (OD)	1990	08/04/24	EF I-CXL	2	49.22 (03/04/24)	51.14 (03/06/24)	49.71 (14/10/24)	49.73 (30/06/25)
30 (OS)	1999	24/04/24	EF I-CXL	2	48.41 (04/04/24)	49.20 (29/05/24)	48.40 (28/10/24)	48.99 (28/04/25)
MEDIA ± SD					49.98 ± 1.43	50.60 ± 1.23	49.82 ± 1.11	49.93 ± 0.71

Tabella 5.9: Tabella relativa al Kmax dello stadio 2, operazione EF I-CXL.

Nel cheratocono in stadio 2, tutte e tre le tecniche mostrano nel complesso una buona stabilità del parametro Kmax medio nel tempo.

La tecnica Epi-Off evidenzia un picco a 1 mese seguito da un progressivo ritorno ai valori basali, con una media finale leggermente inferiore a quella iniziale.

Anche la tecnica EF I-CXL mostra un andamento simile, con fluttuazioni minime e una sostanziale stabilità tra il pre e i 12 mesi post trattamento.

La tecnica della iontoforesi, invece, evidenzia una maggiore variabilità e una tendenza all'aumento del Kmax nel lungo termine, anche se i valori restano entro 1 D rispetto al baseline. Globalmente, le tecniche Epi-Off e EF I-CXL sembrano garantire una stabilizzazione più efficace nel primo anno, anche se per poterlo affermare con certezza sarebbero necessari campioni più ampi per tutti i gruppi di controllo.

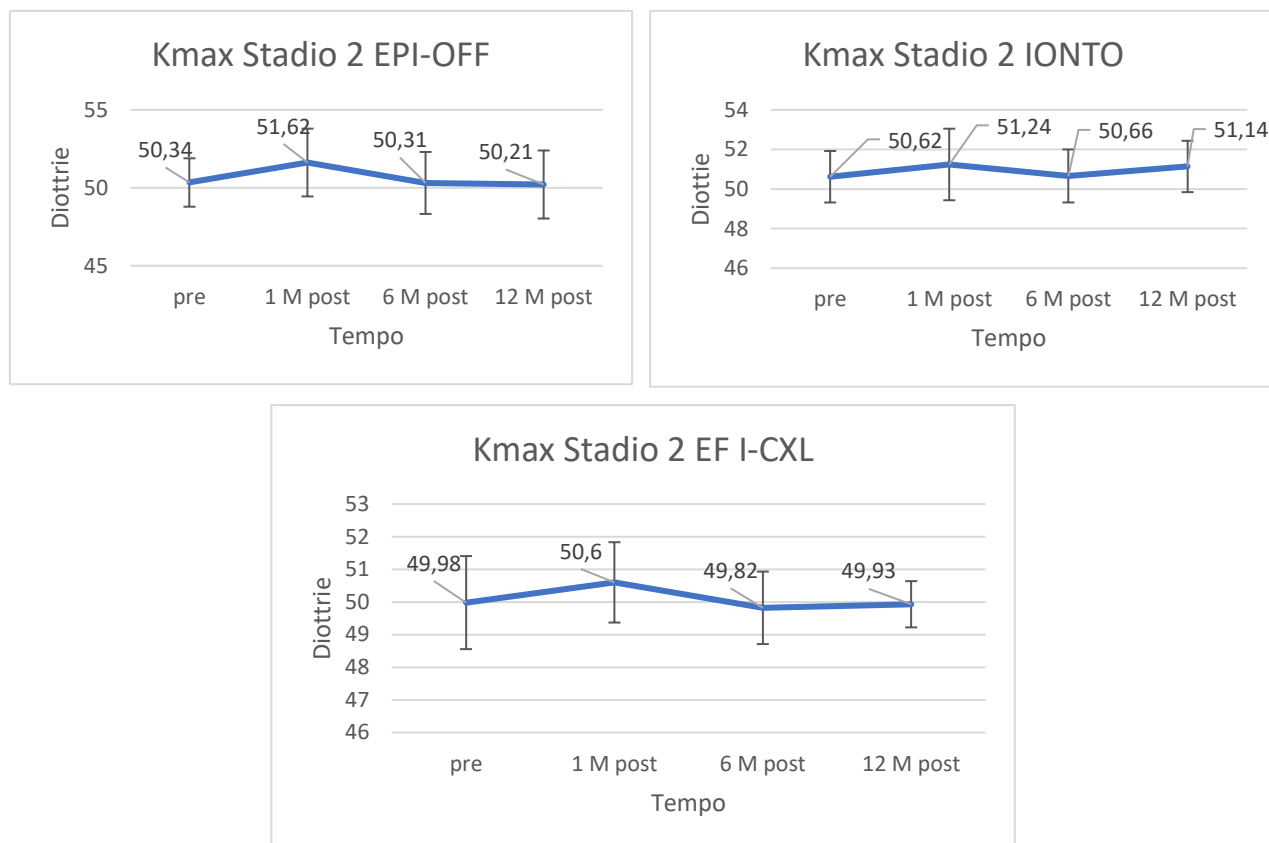


Figura 5.2: Rappresentazione grafica dell'andamento della media $\pm$ SD per lo stadio 2.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Kmax _{1M} %	Kmax _{6M} %	Kmax _{12M} %
11	EPI-OFF	2	1.24	-1.18	-1.10
12 (OD)	EPI-OFF	2	3.03	-1.47	-3.17
13	EPI-OFF	2	-0.57	-1.27	-1.10
14	EPI-OFF	2	2.84	1.71	5.46
15	EPI-OFF	2	5.15	-0.22	/
16 (OS)	EPI-OFF	2	-1.76	-2.62	-2.68
17	EPI-OFF	2	3.09	1.45	1.28
18	EPI-OFF	2	7.37	3.57	-0.10
19	EPI-OFF	2	2.55	-0.67	-0.77

Tabella 5.10: Tabella relativa all'indice cheratometrico dello stadio 2, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Kmax1M%	Kmax6M%	Kmax12M%
20	IONTO	2	-1.19	0.17	1.60
21 (OD)	IONTO	2	0.36	0.04	-0.16
22	IONTO	2	1.00	1.44	3.50
23	IONTO	2	2.99	2.06	0.28
24	IONTO	2	0.72	0.22	-0.16
25 (OS)	IONTO	2	3.86	-0.28	0.61
26	IONTO	2	-0.10	0.00	/
27	IONTO	2	0.80	-0.12	0.06
28	IONTO	2	0.37	-1.16	-1.06
29	IONTO	2	3.42	/	0.53

Tabella 5.11: Tabella relativa all'indice cheratometrico dello stadio 2, operazione IONTO.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Kmax1M%	Kmax6M%	Kmax12M%
30 (OD)	EF I-CXL	2	-0.20	-0.40	0.56
31 (OD)	EF I-CXL	2	0.21	1.58	-3.02
21 (OS)	EF I-CXL	2	0.71	-0.52	-0.08
32 (OD)	EF I-CXL	2	3.90	1.00	1.04
30 (OS)	EF I-CXL	2	1.63	-0.02	1.20

Tabella 5.12: Tabella relativa all'indice cheratometrico dello stadio 2, operazione EF I-CXL.

Per quanto concerne l'analisi dell'indice cheratometrico, nel gruppo Epi-Off, su 9 pazienti 2 registrano un miglioramento dell'indice Kmax di almeno 1 D, uno mostra un peggioramento di 2,75 D, mentre gli altri si mantengono stabili nel tempo.

Dei 10 pazienti trattati con iontoforesi, solo uno mostra un peggioramento evidente pari a 1,75 D, mentre gli altri possono essere considerati stabili.

Infine, nel gruppo EF I-CXL, l'efficacia risulta eterogenea: su 5 pazienti trattati, uno mostra un miglioramento a 12 mesi pari a 1,59 D, mentre gli altri possono essere considerati stabili.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	Kmax PRE [D]	Kmax 1 M POST [D]	Kmax 6 M POST [D]	Kmax 12 M POST [D]
33 (OD)	1997	21/01/19	EPI-OFF	3	54.85 (14/01/19)	/	53.22 (19/08/19)	53.40 (03/12/19)
34	1993	04/10/21	EPI-OFF	3	53.01 (30/09/21)	54.60 (22/11/21)	53.69 (19/05/22)	52.70 (17/10/22)
35	1992	25/02/19	EPI-OFF	3	54.18 (11/02/19)	57.12 (08/04/19)	55.59 (19/07/19)	53.53 (21/07/20)
36	1998	24/05/21	EPI-OFF	3	54.57 (07/05/21)	55.38 (15/07/21)	54.08 (29/11/21)	54.96 (01/08/22)

MEDIA $\pm$ SD					54.15 $\pm$ 0.70	55.70 $\pm$ 1.05	54.15 $\pm$ 0.89	53.64 $\pm$ 0.82
-------------------	--	--	--	--	------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------

Tabella 5.13: Tabella relativa al Kmax dello stadio 3, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	Kmax PRE [D]	Kmax 1 M POST [D]	Kmax 6 M POST [D]	Kmax 12 M POST [D]
37	1953	25/11/19	IONTO	3	53.43 (18/11/19)	51.86 (08/01/20)	53.08 (17/06/20)	53.65 (09/08/21)
38	1998	04/03/23	IONTO	3	/	53.47 (31/03/23)	53.65 (21/08/23)	54.49 (09/07/24)
39	2003	13/11/23	IONTO	3	53.34 (23/10/23)	53.07 (23/02/24)	54.10 (19/04/24)	54.95 (11/11/24)
MEDIA $\pm$ SD					53.39 $\pm$ 0.04	52.80 $\pm$ 0.68	53.61 $\pm$ 0.42	54.36 $\pm$ 0.54

Tabella 5.14: Tabella relativa al Kmax dello stadio 3, operazione IONTO.

Per quanto riguarda lo stadio 3, non sono presenti pazienti trattati mediante tecnica EF I-CXL.

Nel gruppo trattato mediante tecnica Epi-Off, si osserva un picco a 1 mese post-intervento seguito da una progressiva riduzione, fino a tornare sotto il valore iniziale al controllo a 12 mesi, suggerendo una potenziale efficacia nel contenere la progressione della malattia.

Al contrario, con la iontoforesi si evidenzia inizialmente un calo a 1 mese (indice di un possibile effetto infiammatorio meno marcato), ma successivamente il Kmax torna a crescere, superando il valore preoperatorio al follow-up annuale di quasi una diottria. Questo comportamento potrebbe indicare una minore stabilità dell'effetto terapeutico della iontoforesi in questo stadio avanzato della patologia.

Bisogna, comunque, sottolineare la ridotta numerosità dei due campioni: 4 pazienti per il gruppo trattato mediante Epi-Off e 3 per il gruppo trattato mediante iontoforesi. Per poter giungere a conclusioni definitive, pertanto, è necessario un campione più ampio per entrambi i gruppi di controllo.

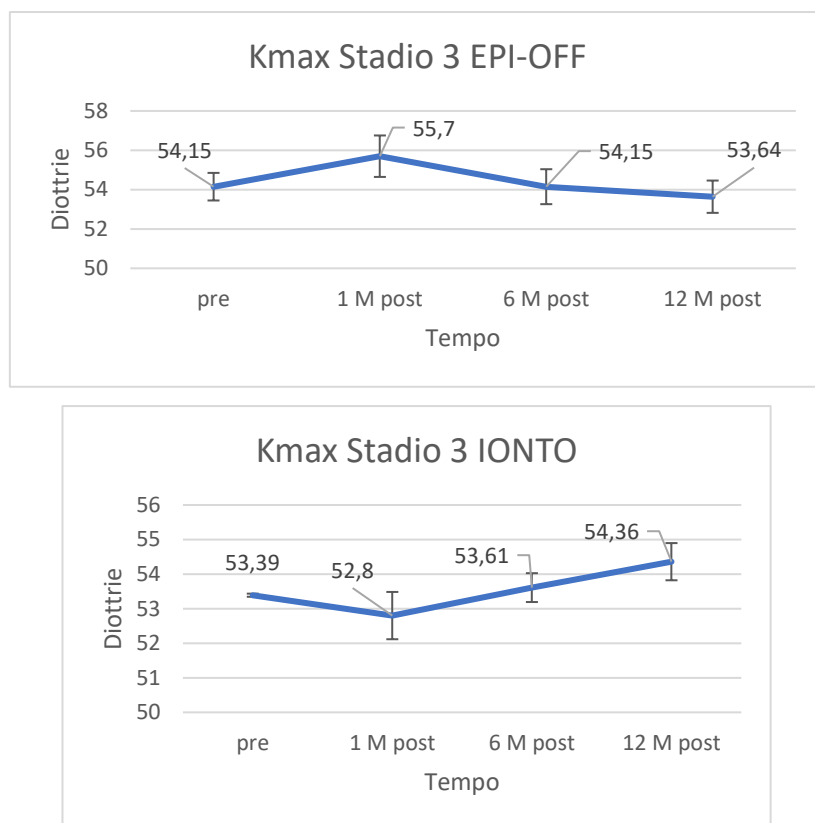


Figura 5.3: Rappresentazione grafica dell'andamento della media $\pm$ SD per lo stadio 3.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Kmax _{1M} %	Kmax _{6M} %	Kmax _{12M} %
33 (OD)	EPI-OFF	3	/	-2.97	-2.64
34	EPI-OFF	3	3.00	1.28	-0.58
35	EPI-OFF	3	5.43	2.60	-1.20
36	EPI-OFF	3	1.48	-0.90	0.71

Tabella 5.15: Tabella relativa all'indice cheratometrico dello stadio 3, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Kmax _{1M} %	Kmax _{6M} %	Kmax _{12M} %
37	IONTO	3	-2.94	-0.66	0.41
38	IONTO	3	/	/	/
39	IONTO	3	-0.51	1.42	3.02

Tabella 5.16: Tabella relativa all'indice cheratometrico dello stadio 3, operazione IONTO.

I dati relativi all'indice cheratometrico confermano l'andamento osservato nei grafici precedenti. Nei trattamenti mediante tecnica Epi-Off, la variazione percentuale del Kmax mostra una riduzione significativa a 12 mesi: tre indici su quattro sono minori di zero ed uno è prossimo allo zero. Uno dei

4 pazienti trattati mostra una diminuzione del Kmax pari a 1,45 D, mentre gli altri possono essere considerati stabili.

Al contrario, tra i pazienti trattati con iontoforesi si osservano valori meno coerenti: su un totale di 3 pazienti, uno peggiora del +3,02% (aumento del Kmax di 1,61 D), per uno non è presente il Kmax pre-intervento ma dal timepoint 1 mese al timepoint 12 mesi peggiora di 1,02 D e l'ultimo paziente può essere considerato stabile.

Complessivamente, dunque, la tecnica Epi-Off sembra garantire maggiore stabilità nel tempo rispetto alla iontoforesi per i pazienti in stadio 3, sempre secondo i limitati dati a disposizione.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	Kmax PRE [D]	Kmax 1 M POST [D]	Kmax 6 M POST [D]	Kmax 12 M POST [D]
16 (OD)	2007	30/01/23	EPI-OFF	4	58.95 (25/01/23)	61.16 (01/03/23)	56.52 (07/08/23)	57.09 (25/03/24)
12 (OS)	2003	14/03/22	EPI-OFF	4	57.84 (21/02/22)	57.88 (12/04/22)	56.18 (14/09/22)	56.75 (27/02/23)
40	1996	28/10/19	EPI-OFF	4	56.14 (19/08/19)	57.62 (29/11/19)	54.87 (15/06/20)	53.18 (25/11/20)
33 (OS)	1997	26/11/18	EPI-OFF	4	55.81 (22/10/18)	57.35 (14/01/19)	55.91 (19/08/19)	56.95 (03/12/19)
41	1994	11/06/18	EPI-OFF	4	60.63 (01/06/18)	60.73 (10/09/18)	60.75 (03/12/18)	59.34 (19/12/19)
4 (OD)	2002	11/06/18	EPI-OFF	4	/	54.86 (20/08/18)	53.51 (12/11/18)	54.37 (23/07/19)
42 (OD)	2004	13/09/21	EPI-OFF	4	60.30 (06/09/21)	/	59.74 (09/05/22)	59.83 (26/09/22)
MEDIA ± SD					58.28 ± 1.87	58.27 ± 2.14	56.78 ± 2.39	56.79 ± 2.23

Tabella 5.17: Tabella relativa al Kmax dello stadio 4, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	Kmax PRE [D]	Kmax 1 M POST [D]	Kmax 6 M POST [D]	Kmax 12 M POST [D]
43 (OD)	1997	26/02/24	IONTO	4	55.77 (05/02/24)	56.64 (22/04/24)	56.55 (26/06/24)	56.90 (20/06/25)
44	1992	14/06/23	IONTO	4	61.41 (09/06/23)	61.86 (14/07/23)	59.67 (11/12/23)	62.34 (09/07/24)

45	1976	13/06/22	IONTO	4	55.06 (20/05/22)	55.29 (22/07/22)	55.19 (24/10/22)	56.06 (29/05/23)
46	1953	28/03/22	IONTO	4	55.68 (28/02/22)	55.25 (02/05/22)	55.80 (26/09/22)	55.22 (27/02/23)
47	1974	14/06/21	IONTO	4	57.60 (11/06/21)	57.37 (22/07/21)	56.58 (13/12/21)	56.84 (10/10/22)
25 (OD)	1997	27/11/23	IONTO	4	54.60 (27/10/23)	57.36 (03/01/24)	55.29 (06/05/24)	55.84 (11/09/24)
MEDIA ± SD					56.69 ± 2.31	57.30 ± 2.22	56.51 ± 1.51	57.20 ± 2.37

Tabella 5.18: Tabella relativa al Kmax dello stadio 4, operazione IONTO.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	Kmax PRE [D]	Kmax 1 M POST [D]	Kmax 6 M POST [D]	Kmax 12 M POST [D]
31 (OS)	2001	18/03/24	EF I-CXL	4	56.58 (04/03/24)	57.12 (04/04/24)	55.83 (21/10/24)	55.78 (09/06/25)
32 (OS)	1990	18/03/24	EF I-CXL	4	56.50 (09/02/24)	58.59 (03/04/24)	57.29 (14/10/24)	57.21 (30/06/25)
43 (OS)	1997	18/03/24	EF I-CXL	4	56.21 (06/03/24)	56.36 (22/04/24)	55.85 (25/11/24)	56.30 (20/06/25)
MEDIA ± SD					56.43 ± 0.16	57.36 ± 0.93	56.32 ± 0.68	56.43 ± 0.59

Tabella 5.19: Tabella relativa al Kmax dello stadio 4, operazione EF I-CXL.

Nei pazienti affetti da cheratocono in stadio 4, l'andamento medio dell'indice Kmax nel gruppo trattato con tecnica Epi-Off mostra una netta diminuzione a 12 mesi dall'intervento, pari a 1,49 D.

I pazienti trattati con la tecnica della iontoforesi mostrano variazioni contenute nel tempo, con un lieve aumento a 12 mesi che però rientra ampiamente nell'intervallo di errore.

Il gruppo trattato con la tecnica EF I-CXL presenta un andamento simile, con un picco a 1 mese seguito da una stabilizzazione ai valori di partenza a un anno dall'intervento.

Complessivamente, tutti i trattamenti sembrano contribuire a contenere la progressione della malattia anche negli stadi più avanzati.

È importante sottolineare la differenza di numerosità in questi campioni: 7 pazienti trattati con tecnica Epi-Off, 6 pazienti trattati con iontoforesi e 3 pazienti trattati con la tecnica EF I-CXL. Sarebbe auspicabile un'analisi su un campione più ampio per quest'ultimo gruppo, che mostra un controllo del Kmax potenzialmente più efficace rispetto alla tecnica della iontoforesi standard.

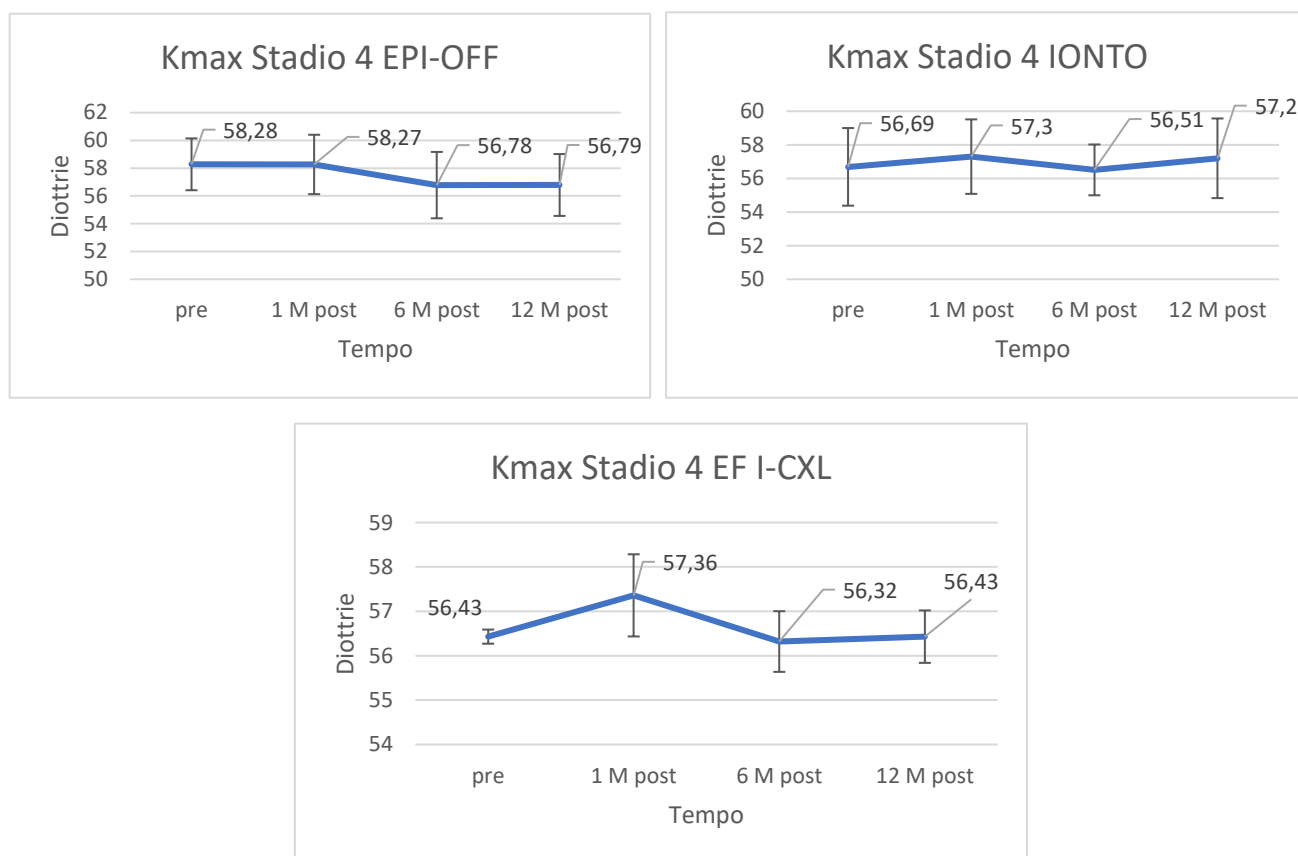


Figura 5.4: Rappresentazione grafica dell'andamento della media $\pm$ SD per lo stadio 4.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Kmax _{1M} %	Kmax _{6M} %	Kmax _{12M} %
16 (OD)	EPI-OFF	4	3.75	-4.12	-3.16
12 (OS)	EPI-OFF	4	0.07	-2.87	-1.88
40	EPI-OFF	4	2.64	-2.26	-5.27
33 (OS)	EPI-OFF	4	2.76	0.18	2.04
41	EPI-OFF	4	0.16	0.20	-2.13
4 (OD)	EPI-OFF	4	/	/	/
42	EPI-OFF	4	/	-0.93	-0.78

Tabella 5.20: Tabella relativa all'indice cheratometrico dello stadio 4, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Kmax _{1M} %	Kmax _{6M} %	Kmax _{12M} %
43 (OD)	IONTO	4	1.56	1.40	2.03
44	IONTO	4	0.73	-2.83	1.51
45	IONTO	4	0.42	0.24	1.82
46	IONTO	4	-0.77	0.22	-0.83
47	IONTO	4	-0.40	-1.77	-1.32
25 (OD)	IONTO	4	5.05	1.26	2.27

Tabella 5.21: Tabella relativa all'indice cheratometrico dello stadio 4, operazione IONTO.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Kmax _{1M} %	Kmax _{6M} %	Kmax _{12M} %
31 (OS)	EF I-CXL	4	0.95	-1.33	-1.41
32 (OS)	EF I-CXL	4	3.70	1.40	1.26
43 (OS)	EF I-CXL	4	0.27	-0.64	0.16

Tabella 5.22: Tabella relativa all'indice cheratometrico dello stadio 4, operazione EF I-CXL.

Sulla base dei dati relativi all'indice cheratometrico, i pazienti con cheratocono in stadio 4 trattati con tecnica Epi-Off mostrano una maggiore variabilità, ma nel complesso 3 su 7 evidenziano una riduzione significativa dell'indice Kmax a 12 mesi, pari a più di 1 D. Un paziente, invece, peggiora di 1,14 D (+2,04 %), mentre gli altri possono essere considerati stabili.

La iontoforesi ha dato esiti più eterogenei: 3 pazienti su 6 mostrano un incremento del Kmax ≥ 1 D, suggerendo una progressione in alcuni casi. Gli altri tre, invece, mantengono un andamento stabile.

Il gruppo EF I-CXL, seppur con soli 3 pazienti, mostra un contenimento dell'aumento del Kmax nel tempo, con valori prossimi allo zero o in lieve miglioramento. Tuttavia, come precedentemente detto, per una valutazione più solida dell'efficacia di quest'ultima tecnica sarebbe necessario un campione più ampio.

In conclusione, relativamente all'andamento del parametro Kmax, indicatore della curvatura massima della superficie sagittale anteriore della cornea e quindi della progressione del cheratocono, possiamo affermare che la tecnica Epi-Off risulta, nei diversi stadi della malattia, la più efficace nel ridurre o stabilizzare questo indice nel tempo.

I protocolli transepiteliali, come la iontoforesi standard e l'EF I-CXL, mostrano nel complesso una buona capacità di contenimento della progressione, con un'efficacia maggiore nei primi stadi e una maggiore variabilità nei casi più avanzati. Tuttavia, i dati suggeriscono che l'EF I-CXL potrebbe offrire un controllo del Kmax più stabile rispetto alla iontoforesi convenzionale, pur necessitando di ulteriori conferme su campioni più numerosi. Globalmente, tutte le tecniche si dimostrano utili nel rallentare o stabilizzare l'evoluzione del cheratocono.

5.2 Minimum Corneal Thickness: ThkMin

Di seguito vengono riportati i dati relativi al parametro ThkMin (minimo spessore corneale) suddivisi per stadio di gravità del cheratocono ed operazione effettuata dal paziente.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Thk PRE [μm]	Thk 1 M POST [μm]	Thk 6 M POST [μm]	Thk 12 M POST [μm]
1	1993	03/06/19	EPI-OFF	1	497 (10/04/19)	466 (09/07/19)	438 (14/01/20)	431 (06/07/20)
2	1998	10/10/22	EPI-OFF	1	507 (20/09/22)	435 (28/11/22)	485 (05/06/23)	502 (08/04/24)
3	1991	29/06/20	EPI-OFF	1	496 (17/06/20)	398 (07/09/20)	407 (16/10/20)	436 (17/05/21)
4 (OS)	2002	28/01/19	EPI-OFF	1	440 (12/11/18)	425 (01/04/19)	442 (23/07/19)	/
5	1993	03/06/19	EPI-OFF	1	470 (15/04/19)	386 (10/07/19)	419 (03/12/19)	455 (08/06/20)
6	2002	24/06/19	EPI-OFF	1	497 (21/06/19)	404 (26/08/19)	/	436 (17/06/20)
MEDIA ± SD					484.50 ± 22.88	419.00 ± 26.63	438.20 ± 26.63	452.00 ± 26.31

Tabella 5.23: Tabella relativa al ThkMin dello stadio 1, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Thk PRE [μm]	Thk 1 M POST [μm]	Thk 6 M POST [μm]	Thk 12 M POST [μm]
7	1978	29/05/23	IONTO	1	481 (25/05/23)	489 (10/07/23)	508 (13/11/23)	486 (06/05/24)

8	1963	24/02/20	IONTO	1	463 (20/01/20)	/	/	469 (08/03/21)
MEDIA ± SD					472.00 ± 9.00	489.00 ± 0.00	508.00 ± 0.00	477.50 ± 8.50

Tabella 5.24: Tabella relativa al ThkMin dello stadio 1, operazione IONTO.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Thk PRE [µm]	Thk 1 M POST [µm]	Thk 6 M POST [µm]	Thk 12 M POST [µm]
9	1985	18/03/24	EF I-CXL	1	498 (19/02/24)	492 (26/04/24)	496 (13/09/24)	488 (17/03/25)
10	1995	08/04/24	EF I-CXL	1	492 (04/04/24)	490 (10/05/24)	490 (21/10/24)	483 (17/03/25)
MEDIA ± SD					495.00 ± 3.00	491.00 ± 1.00	493.00 ± 3.00	485.50 ± 2.50

Tabella 5.25: Tabella relativa al ThkMin dello stadio 1, operazione EF I-CXL.

Nel confronto tra le tre tecniche per lo stadio 1, il parametro ThkMin medio evidenzia comportamenti differenti.

La tecnica Epi-Off mostra una significativa riduzione dello spessore corneale minimo a 1 mese dall'intervento (- 65.5 µm), con successivo recupero parziale nei mesi successivi, senza tuttavia tornare ai valori basali. Questo andamento è coerente con la disepitelizzazione e il naturale processo di riepitelizzazione e rimodellamento stromale. Infatti, dopo l'intervento, il paziente avverte un intenso dolore la prima notte, che diminuisce giorno per giorno, in quanto l'epitelio si riforma generalmente nell'arco di circa una settimana.

Al contrario, la iontoforesi determina un incremento dello spessore nei primi mesi, verosimilmente legato a un edema transitorio (osservato anche in altri studi, come in quello di L. Gualdi et al. [107]) che si riduce gradualmente fino a ristabilizzarsi.

La tecnica EF I-CXL presenta anch'essa stabilità: lo spessore si mantiene pressoché costante con variazioni minime, senza segni di assottigliamento patologico.

Complessivamente, tutte e tre le tecniche risultano sicure in termini di mantenimento dello spessore corneale, con un andamento più controllato e prevedibile nelle procedure transepiteliali.

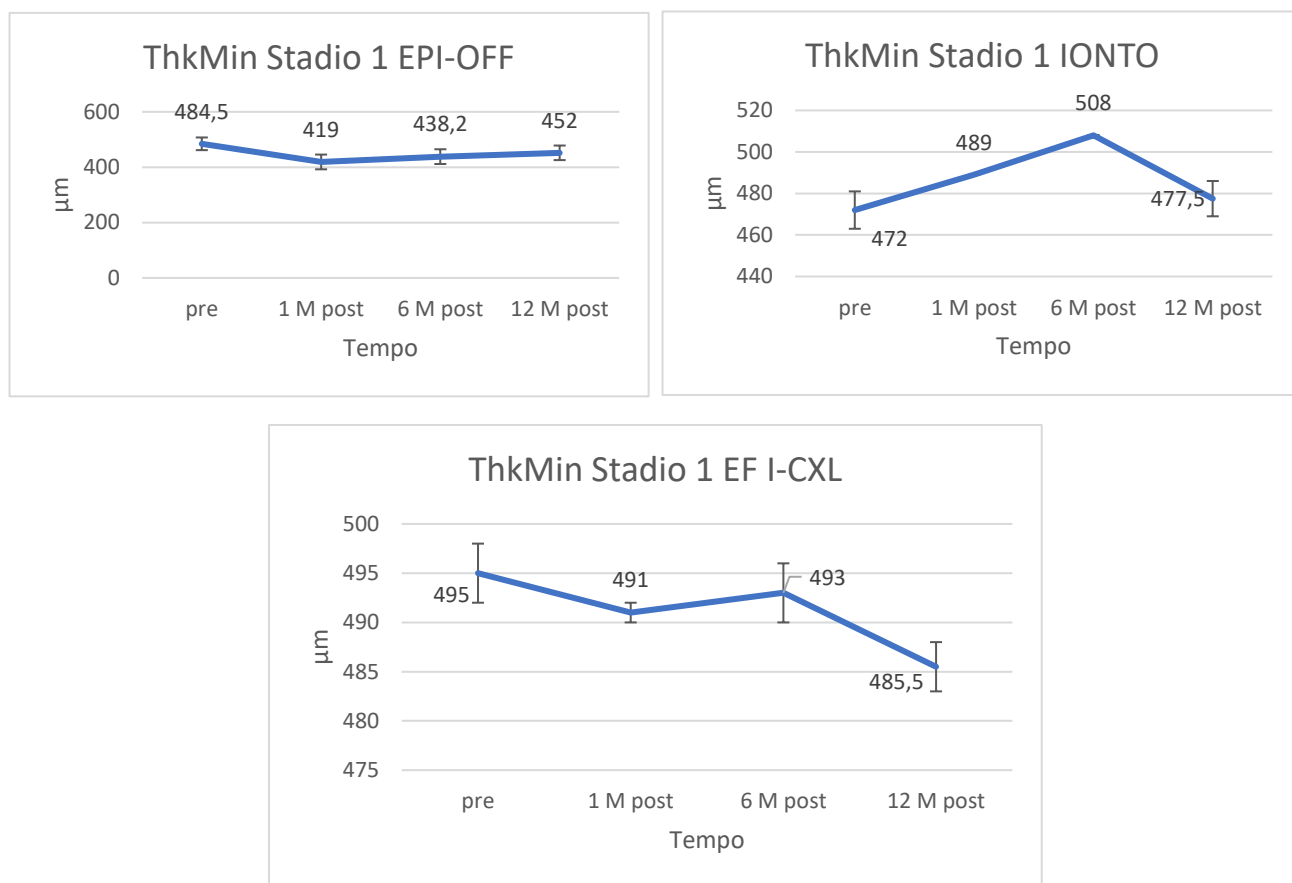


Figura 5.5: Rappresentazione grafica dell'andamento della media $\pm$ SD per lo stadio 1.

Per quanto concerne l'aumento o la riduzione percentuale del valore di minimo spessore corneale per i singoli pazienti, definiamo l'**indice pachimetrico** con una delle seguenti formule, a seconda degli intervalli temporali considerati:

$$ThkMin_{1M}\% = \frac{ThkMin_{1M} - ThkMin_{PRE}}{ThkMin_{PRE}} \cdot 100 \quad (26)$$

$$ThkMin_{6M}\% = \frac{ThkMin_{6M} - ThkMin_{PRE}}{ThkMin_{PRE}} \cdot 100 \quad (27)$$

$$ThkMin_{12M}\% = \frac{ThkMin_{12M} - ThkMin_{PRE}}{ThkMin_{PRE}} \cdot 100 \quad (28)$$

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	ThkMin _{1M} %	ThkMin _{6M} %	ThkMin _{12M} %
1	EPI-OFF	1	-6.24	-11.87	-13.28
2	EPI-OFF	1	-14.20	-4.34	-0.99
3	EPI-OFF	1	-19.76	-17.94	-12.10
4 (OS)	EPI-OFF	1	-3.41	0.45	/
5	EPI-OFF	1	-17.87	-10.85	-3.19
6	EPI-OFF	1	-18.71	/	-12.27

Tabella 5.26: Tabella relativa all'indice pachimetrico per lo stadio 1, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	ThkMin _{1M} %	ThkMin _{6M} %	ThkMin _{12M} %
7	IONTO	1	1.66	5.61	1.04
8	IONTO	1	/	/	1.30

Tabella 5.27: Tabella relativa all'indice pachimetrico per lo stadio 1, operazione IONTO.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	ThkMin _{1M} %	ThkMin _{6M} %	ThkMin _{12M} %
9	EF I-CXL	1	-1.20	-0.40	-2.01
10	EF I-CXL	1	-0.41	-0.41	-1.83

Tabella 5.28: Tabella relativa all'indice pachimetrico per lo stadio 1, operazione EF I-CXL.

Uno studio condotto da A. Salman et al. [108] suggerisce un cut-off pari al 5% come indice di peggioramento in termini di pachimetria corneale. Nel confronto tra le tecniche nel cheratocono in stadio 1, l'intervento Epi-Off mostra una marcata riduzione dell'indice pachimetrico. Su un campione di 6 pazienti, a un anno dall'intervento la metà mostra una netta diminuzione (-13,28%, -12,10% e -12,27%), mentre gli altri 3 si mantengono al di sotto del 5%.

I trattamenti con iontoforesi evidenziano invece un lieve aumento iniziale del parametro, probabilmente legato a un modesto edema transitorio postoperatorio, con successivo assestamento nel tempo. Nessun paziente registra una diminuzione dello spessore corneale.

La tecnica EF I-CXL mostra diminuzioni percentuali modeste, tutte al di sotto del 5%.

Complessivamente, la riduzione osservata nel gruppo Epi-Off è coerente con la natura del trattamento, mentre le tecniche transepiteliali sembrano garantire una maggiore conservazione della struttura corneale. Sarebbe utile, nell'ottica di un'indagine futura, avere a disposizione un campione più omogeneo e numeroso per poter effettuare un'analisi statistica in grado di rilevare eventuali differenze significative negli intervalli temporali considerati.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Thk PRE [μm]	Thk 1 M POST [μm]	Thk 6 M POST [μm]	Thk 12 M POST [μm]
11	1994	25/03/19	EPI-OFF	2	427 (19/02/19)	376 (13/05/19)	371 (16/09/19)	371 (17/06/20)
12 (OD)	2003	26/09/22	EPI-OFF	2	504 (14/09/22)	421 (20/10/22)	424 (08/05/23)	431 (04/09/23)
13	1999	04/06/18	EPI-OFF	2	461 (01/06/18)	396 (20/08/18)	413 (17/12/18)	414 (11/03/19)
14	1984	28/10/19	EPI-OFF	2	504 (17/09/19)	395 (03/12/19)	412 (10/02/20)	435 (20/11/20)
15	1984	03/06/19	EPI-OFF	2	508 (21/05/19)	370 (24/07/19)	404 (06/12/19)	/
16 (OS)	2007	29/05/23	EPI-OFF	2	470 (05/05/23)	392 (06/07/23)	406 (20/11/23)	427 (25/03/24)
17	1977	29/10/18	EPI-OFF	2	443 (15/10/18)	365 (10/12/18)	390 (07/06/19)	395 (14/10/19)
18	2003	25/03/19	EPI-OFF	2	475 (11/03/19)	386 (13/05/19)	427 (16/09/19)	448 (16/06/20)
19	1999	28/09/20	EPI-OFF	2	469 (21/09/20)	399 (02/11/20)	393 (12/04/21)	430 (27/09/21)
MEDIA ± SD					473.44 ± 26.53	388.89 ± 16.10	404.44 ± 16.61	418.88 ± 23.27

Tabella 5.29: Tabella relativa al ThkMin dello stadio 2, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Thk PRE [μm]	Thk 1 M POST [μm]	Thk 6 M POST [μm]	Thk 12 M POST [μm]
20	1996	15/11/21	IONTO	2	467 (25/10/21)	453 (31/01/22)	461 (27/04/22)	457 (17/10/22)
21 (OD)	1984	05/07/21	IONTO	2	471 (24/06/21)	478 (16/08/21)	479 (28/02/22)	479 (07/11/22)
22	1959	26/02/24	IONTO	2	432 (23/02/24)	433 (08/04/24)	447 (11/09/24)	441 (10/03/25)
23	1998	31/01/24	IONTO	2	528 (19/12/23)	507 (11/03/24)	518 (12/07/24)	520 (24/02/25)

24	1943	28/10/18	IONTO	2	507 (25/09/18)	492 (03/12/18)	493 (02/04/19)	495 (13/01/20)
25 (OS)	1997	31/01/24	IONTO	2	436 (03/01/24)	417 (23/02/24)	421 (10/07/24)	427 (17/03/25)
26	1997	31/01/24	IONTO	2	462 (17/01/24)	460 (04/03/24)	462 (09/07/24)	/
27	1987	26/06/24	IONTO	2	536 (20/05/24)	541 (16/09/24)	531 (30/12/24)	534 (10/02/25)
28	1978	04/06/18	IONTO	2	352 (01/06/18)	370 (27/07/18)	345 (10/12/18)	347 (08/07/19)
29	1982	24/05/21	IONTO	2	455 (10/05/21)	453 (29/06/21)	/	457 (11/04/22)
MEDIA ± SD					464.60 ± 50.62	460.40 ± 45.71	461.89 ± 52.43	461.89 ± 52.56

Tabella 5.30: Tabella relativa al ThkMin dello stadio 2, operazione IONTO.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Thk PRE [µm]	Thk 1 M POST [µm]	Thk 6 M POST [µm]	Thk 12 M POST [µm]
30 (OD)	1999	08/04/24	EF I-CXL	2	459 (04/04/24)	454 (29/05/24)	461 (28/10/24)	460 (28/04/25)
31 (OD)	2001	08/04/24	EF I-CXL	2	432 (04/04/24)	436 (10/05/24)	433 (21/10/24)	439 (09/06/25)
21 (OS)	1984	18/03/24	EF I-CXL	2	474 (13/03/24)	471 (26/04/24)	472 (30/09/24)	477 (24/03/25)
32 (OD)	1990	08/04/24	EF I-CXL	2	481 (03/04/24)	458 (03/06/24)	466 (14/10/24)	466 (30/06/25)
30 (OS)	1999	24/04/24	EF I-CXL	2	465 (04/04/24)	460 (29/05/24)	465 (28/10/24)	/
MEDIA ± SD					462.20 ± 16.87	455.80 ± 11.39	459.40 ± 13.66	460.50 ± 13.83

Tabella 5.31: Tabella relativa al ThkMin dello stadio 2, operazione EF I-CXL.

Nel secondo stadio della patologia, la tecnica Epi-Off mostra una marcata riduzione dello spessore medio a 1 mese (di quasi 85 µm), seguita da un progressivo recupero nei mesi successivi, con un valore medio di circa 418 µm a 12 mesi.

Il gruppo di controllo operato con la tecnica della iontoforesi mostra, invece, dati compatibili con uno spessore che resta pressoché invariato nel tempo, suggerendo un impatto minimo sulla struttura corneale.

Anche la tecnica EF I-CXL evidenzia una buona stabilità del ThkMin, con leggere variazioni che rientrano nell'intervallo di errore.

In generale, anche in questo stadio le tecniche transepiteliali risultano meno invasive, mantenendo uno spessore più stabile rispetto alla tecnica Epi-Off, che comporta una riduzione iniziale più significativa, ma recuperata parzialmente nel tempo.

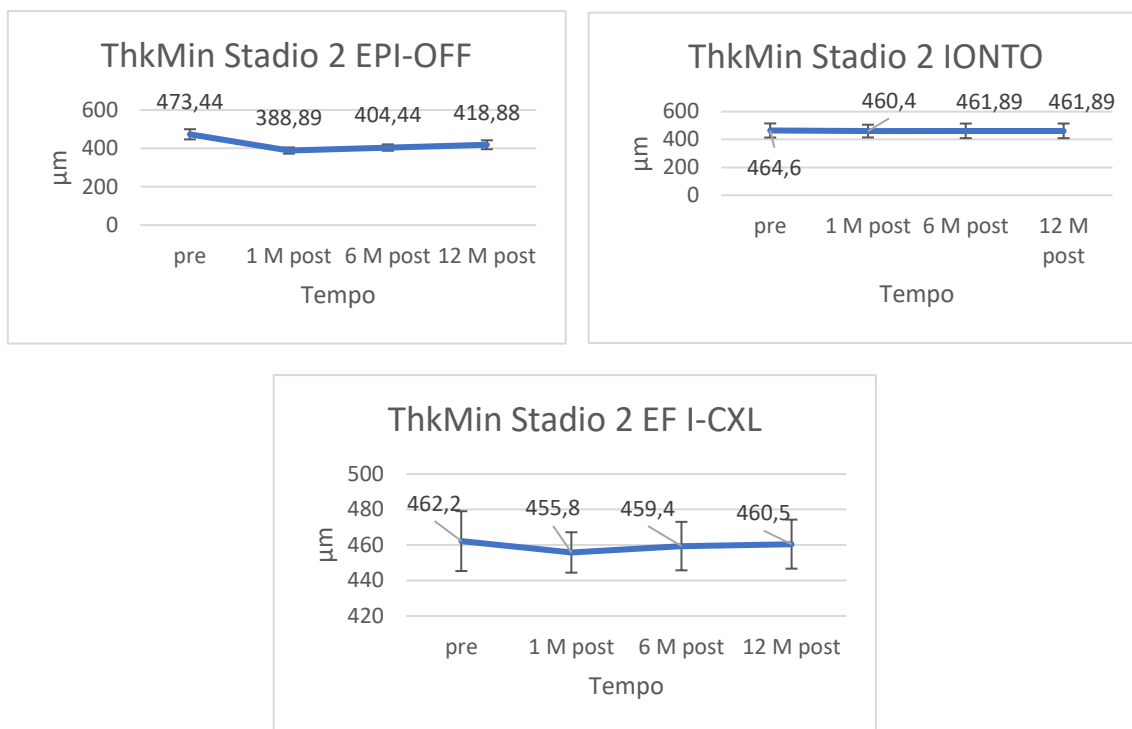


Figura 5.6: Rappresentazione grafica dell'andamento della media $\pm$ SD per lo stadio 2.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	ThkMin _{1M} %	ThkMin _{6M} %	ThkMin _{12M} %
11	EPI-OFF	2	-11.94	-13.11	-13.11
12 (OD)	EPI-OFF	2	-16.47	-15.87	-14.48
13	EPI-OFF	2	-14.10	-10.41	-10.20
14	EPI-OFF	2	-21.63	-18.25	-13.69
15	EPI-OFF	2	-21.17	-20.47	/
16 (OS)	EPI-OFF	2	-16.60	-13.62	-9.15
17	EPI-OFF	2	-17.61	-11.96	-10.84
18	EPI-OFF	2	-18.74	-10.11	-5.68
19	EPI-OFF	2	-14.93	-16.20	-8.32

Tabella 5.32: Tabella relativa all'indice pachimetrico per lo stadio 2, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	ThkMin _{1M} %	ThkMin _{6M} %	ThkMin _{12M} %
20	IONTO	2	-3.00	-1.28	-2.14
21 (OD)	IONTO	2	1.49	1.70	1.70

22	IONTO	2	0.23	3.47	2.08
23	IONTO	2	-3.98	-1.89	-1.52
24	IONTO	2	-2.96	-2.76	-2.37
25 (OS)	IONTO	2	-4.36	-3.44	-2.06
26	IONTO	2	-0.43	0.00	/
27	IONTO	2	0.93	-0.93	-0.37
28	IONTO	2	5.11	-1.99	-1.42
29	IONTO	2	-0.44	/	0.44

Tabella 5.33: Tabella relativa all'indice pachimetrico per lo stadio 2, operazione IONTO.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	ThkMin _{1M} %	ThkMin _{6M} %	ThkMin _{12M} %
30 (OD)	EF I-CXL	2	-1.09	0.44	0.22
31 (OD)	EF I-CXL	2	0.93	0.23	1.62
21 (OS)	EF I-CXL	2	-0.63	-0.42	0.63
32 (OD)	EF I-CXL	2	-4.78	-3.12	-3.12
30 (OS)	EF I-CXL	2	-1.08	0.00	/

Tabella 5.34: Tabella relativa all'indice pachimetrico per lo stadio 2, operazione EF I-CXL.

L'analisi dell'andamento dell'indice pachimetrico nei pazienti in stadio 2 evidenzia una netta riduzione dello spessore corneale nei pazienti trattati con tecnica Epi-Off, con un decremento medio marcato già al primo mese postoperatorio, seguito da un parziale recupero nei mesi successivi, pur mantenendosi sempre inferiore rispetto al valore iniziale. Su 9 pazienti, a 12 mesi tutti presentano una riduzione superiore al 5%.

La tecnica della iontoforesi mostra, invece, un comportamento molto più stabile con variazioni che oscillano entro un intervallo molto contenuto. A un anno dall'intervento tutti e 10 i pazienti hanno mantenuto uno spessore pressoché costante.

La tecnica EF I-CXL conferma la sua stabilità: le variazioni di ThkMin sono ridotte e apparentemente poco significative nel tempo. Come per la iontoforesi, nessun paziente presenta una diminuzione superiore al 5%.

In sintesi, la tecnica Epi-Off comporta una riduzione più evidente dello spessore corneale, mentre le tecniche transepiteliali risultano meno invasive e maggiormente conservative nei confronti del tessuto corneale.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Thk PRE [μm]	Thk 1 M POST [μm]	Thk 6 M POST [μm]	Thk 12 M POST [μm]
33 (OD)	1997	21/01/19	EPI-OFF	3	493 (14/01/19)	/	403 (19/08/19)	409 (03/12/19)

34	1993	04/10/21	EPI-OFF	3	493 (30/09/21)	416 (22/11/21)	436 (19/05/22)	441 (17/10/22)
35	1992	25/02/19	EPI-OFF	3	430 (11/02/19)	373 (08/04/19)	357 (19/07/19)	368 (21/07/20)
36	1998	24/05/21	EPI-OFF	3	444 (07/05/21)	393 (15/07/21)	417 (29/11/21)	450 (01/08/22)
MEDIA $\pm$ SD					465.00 $\pm$ 28.43	394.00 $\pm$ 17.57	403.25 $\pm$ 29.16	417.00 $\pm$ 32.13

Tabella 5.35: Tabella relativa al ThkMin dello stadio 3, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Thk PRE [μ m]	Thk 1 M POST [μ m]	Thk 6 M POST [μ m]	Thk 12 M POST [μ m]
37	1953	25/11/19	IONTO	3	418 (18/11/19)	421 (08/01/20)	411 (17/06/20)	424 (09/08/21)
38	1998	04/03/23	IONTO	3	/	439 (31/03/23)	449 (21/08/23)	445 (09/07/24)
39	2003	13/11/23	IONTO	3	436 (23/10/23)	435 (23/02/24)	425 (19/04/24)	431 (11/11/24)
MEDIA $\pm$ SD					427.00 $\pm$ 9.00	431.67 $\pm$ 7.72	428.33 $\pm$ 15.69	433.33 $\pm$ 8.73

Tabella 5.36: Tabella relativa al ThkMin dello stadio 3, operazione IONTO.

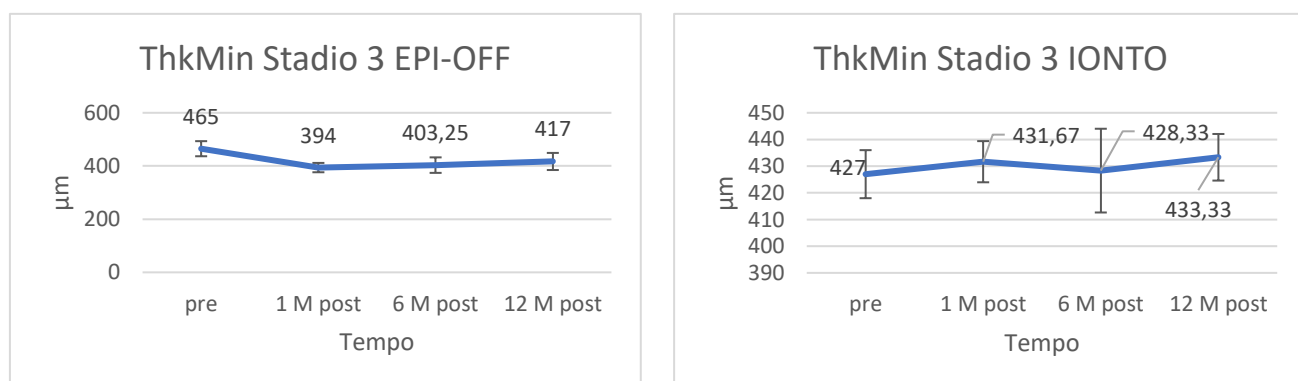


Figura 5.7: Rappresentazione grafica dell'andamento della media $\pm$ SD per lo stadio 3.

Come detto precedentemente, non sono presenti pazienti affetti da cheratocono in stadio 3 e trattati con la tecnica EF I-CXL.

Nel cheratocono in stadio 3, il trattamento con tecnica Epi-Off mostra un andamento coerente con quanto osservato negli stadi precedenti: si evidenzia una marcata riduzione dello spessore corneale minimo medio già a 1 mese dall'intervento, seguita da un progressivo recupero parziale nei mesi successivi, seppur senza raggiungere i valori preoperatori.

Al contrario, il gruppo trattato con iontoforesi mostra una maggiore stabilità del parametro, con minime variazioni nei diversi intervalli temporali e valori che si mantengono prossimi a quelli pre-intervento.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	ThkMin _{1M} %	ThkMin _{6M} %	ThkMin _{12M} %
33 (OD)	EPI-OFF	3	/	-18.26	-17.04
34	EPI-OFF	3	-15.62	-11.56	-10.55
35	EPI-OFF	3	-13.26	-16.98	-14.42
36	EPI-OFF	3	-11.49	-6.08	1.35

Tabella 5.37: Tabella relativa all'indice pachimetrico per lo stadio 3, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	ThkMin _{1M} %	ThkMin _{6M} %	ThkMin _{12M} %
37	IONTO	3	0.72	-1.67	1.44
38	IONTO	3	/	/	/
39	IONTO	3	-0.23	-2.52	-1.15

Tabella 5.38: Tabella relativa all'indice pachimetrico per lo stadio 3, operazione IONTO.

Nel cheratocono in stadio 3, la tecnica Epi-Off mostra una marcata riduzione percentuale dello spessore corneale minimo, specialmente nel primo mese post-intervento, per poi recuperare parzialmente nei mesi successivi, pur rimanendo sempre inferiori al baseline. Su un totale di 4 pazienti, 3 presentano a un anno dall'intervento una riduzione dello spessore corneale maggiore del 5%.

Al contrario, nei pazienti trattati con iontoforesi, le variazioni risultano molto più contenute, con percentuali che oscillano intorno allo zero. Per un paziente non sono presenti i dati relativi alle variazioni percentuali a causa dell'assenza del dato in fase preoperatoria; tuttavia, si può affermare che dal mese post-intervento a un anno dopo i suoi valori si mantengono stabili.

È bene ricordare che, in questo stadio come negli altri, la numerosità dei campioni è limitata e le osservazioni non possono che essere preliminari. Nel terzo stadio, per esempio, i pazienti operati con rimozione dell'epitelio sono 4, mentre quelli trattati con iontoforesi sono 3.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Thk PRE [μm]	Thk 1 M POST [μm]	Thk 6 M POST [μm]	Thk 12 M POST [μm]
16 (OD)	2007	30/01/23	EPI-OFF	4	438 (25/01/23)	344 (01/03/23)	364 (07/08/23)	381 (25/03/24)
12 (OS)	2003	14/03/22	EPI-OFF	4	458 (21/02/22)	401 (12/04/22)	395 (14/09/22)	417 (27/02/23)
40	1996	28/10/19	EPI-OFF	4	491 (19/08/19)	446 (29/11/19)	467 (15/06/20)	481 (25/11/20)
33 (OS)	1997	26/11/18	EPI-OFF	4	467 (22/10/18)	396 (14/01/19)	366 (19/08/19)	410 (03/12/19)
41	1994	11/06/18	EPI-OFF	4	434 (01/06/18)	370 (10/09/18)	383 (03/12/18)	395 (19/12/19)
4 (OD)	2002	11/06/18	EPI-OFF	4	/	343 (20/08/18)	347 (12/11/18)	351 (23/07/19)
42	2004	13/09/21	EPI-OFF	4	459 (06/09/21)	/	450 (09/05/22)	439 (26/09/22)
MEDIA ± SD					457.83 ± 18.92	383.33 ± 35.94	396.00 ± 42.18	410.57 ± 38.69

Tabella 5.39: Tabella relativa al ThkMin dello stadio 4, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Thk PRE [μm]	Thk 1 M POST [μm]	Thk 6 M POST [μm]	Thk 12 M POST [μm]
43 (OD)	1997	26/02/24	IONTO	4	465 (05/02/24)	466 (22/04/24)	458 (26/06/24)	455 (20/06/25)
44	1992	14/06/23	IONTO	4	462 (09/06/23)	461 (14/07/23)	463 (11/12/23)	472 (09/07/24)
45	1976	13/06/22	IONTO	4	412 (20/05/22)	406 (22/07/22)	415 (24/10/22)	410 (29/05/23)
46	1953	28/03/22	IONTO	4	398 (28/02/22)	365 (02/05/22)	383 (26/09/22)	385 (27/02/23)
47	1974	14/06/21	IONTO	4	406 (11/06/21)	388 (22/07/21)	403 (13/12/21)	402 (10/10/22)
25 (OD)	1997	27/11/23	IONTO	4	427 (27/10/23)	414 (03/01/24)	414 (06/05/24)	417 (11/09/24)

MEDIA $\pm$ SD					428.33 $\pm$ 26.35	416.67 $\pm$ 36.54	422.67 $\pm$ 28.78	423.50 $\pm$ 30.31
-------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabella 5.40: Tabella relativa al ThkMin dello stadio 4, operazione IONTO.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Thk PRE [μ m]	Thk 1 M POST [μ m]	Thk 6 M POST [μ m]	Thk 12 M POST [μ m]
31 (OS)	2001	18/03/24	EF I-CXL	4	417 (04/03/24)	407 (04/04/24)	415 (21/10/24)	421 (09/06/25)
32 (OS)	1990	18/03/24	EF I-CXL	4	452 (09/02/24)	446 (03/04/24)	447 (14/10/24)	448 (30/06/25)
43 (OS)	1997	18/03/24	EF I-CXL	4	457 (06/03/24)	446 (22/04/24)	458 (25/11/24)	453 (20/06/25)
MEDIA $\pm$ SD					442.00 $\pm$ 17.80	433.00 $\pm$ 18.38	440.00 $\pm$ 18.24	440.67 $\pm$ 14.06

Tabella 5.41: Tabella relativa al ThkMin dello stadio 4, operazione EF I-CXL.

Per quanto concerne i pazienti affetti da cheratocono di stadio 4, nel gruppo trattato con Epi-Off, si osserva una marcata riduzione dello spessore corneale medio a 1 mese (diminuzione di quasi 75 μ m), seguita da un progressivo recupero fino a 12 mesi, pur senza raggiungere il valore basale.

La iontoforesi mostra una riduzione iniziale molto meno evidente, seguita da una stabilità quasi completa negli intervalli temporali successivi, suggerendo un impatto minore sullo spessore corneale.

Infine, la tecnica EF I-CXL evidenzia un lieve calo iniziale nello spessore medio e una successiva ripresa molto prossima ai valori preoperatori già a 6 mesi, mantenuta fino a 12 mesi, denotando una buona conservazione dello spessore corneale.

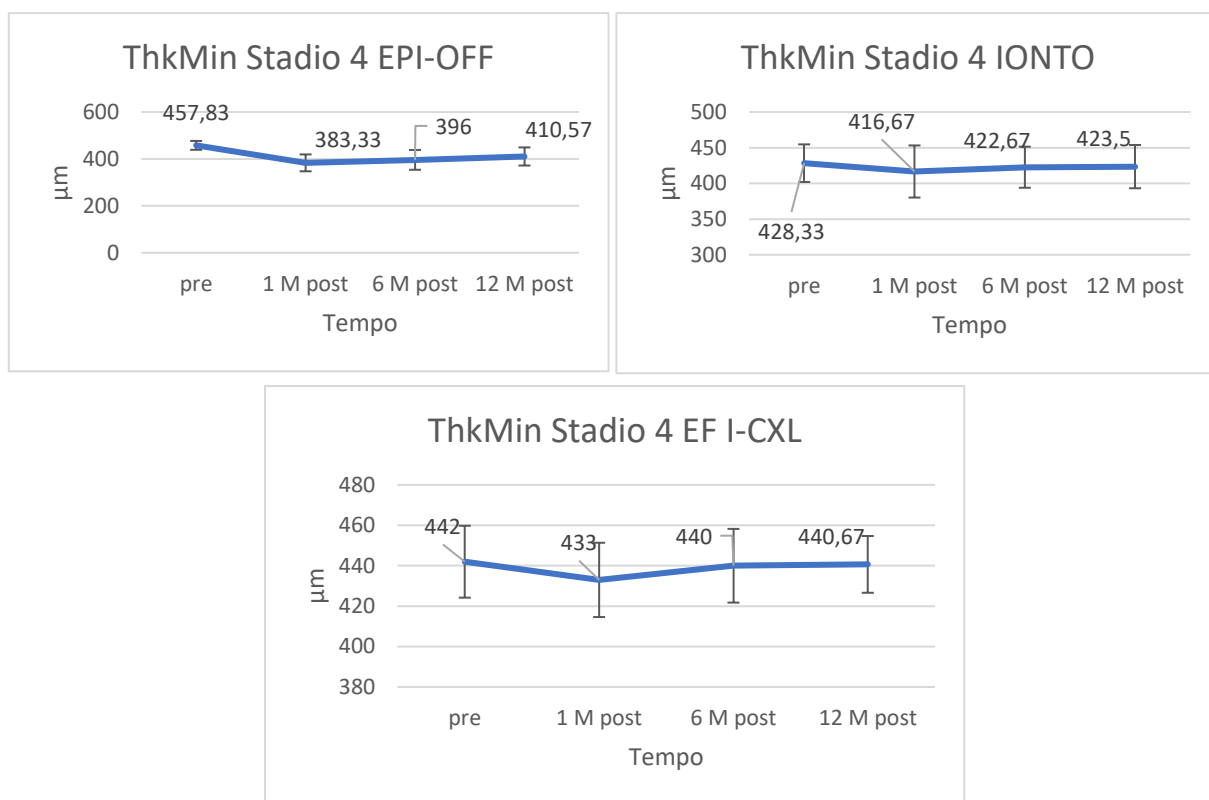


Figura 5.8: Rappresentazione grafica dell'andamento della media $\pm$ SD per lo stadio 4.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	ThkMin _{1M} %	ThkMin _{6M} %	ThkMin _{12M} %
16 (OD)	EPI-OFF	4	-21.46	-16.89	-13.01
12 (OS)	EPI-OFF	4	-12.45	-13.76	-8.95
40	EPI-OFF	4	-9.16	-4.89	-2.04
33 (OS)	EPI-OFF	4	-15.20	-21.63	-12.21
41	EPI-OFF	4	-14.75	-11.75	-8.99
4 (OD)	EPI-OFF	4	/	/	/
42	EPI-OFF	4	/	-1.96	-4.36

Tabella 5.42: Tabella relativa all'indice pachimetrico per lo stadio 4, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	ThkMin _{1M} %	ThkMin _{6M} %	ThkMin _{12M} %
43 (OD)	IONTO	4	0.22	-1.51	-2.15
44	IONTO	4	-0.22	0.22	2.16
45	IONTO	4	-1.46	0.73	-0.49
46	IONTO	4	-8.29	-3.77	-3.27
47	IONTO	4	-4.43	-0.74	-0.99
25 (OD)	IONTO	4	-3.04	-3.04	-2.34

Tabella 5.43: Tabella relativa all'indice pachimetrico per lo stadio 4, operazione IONTO.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	ThkMin _{1M} %	ThkMin _{6M} %	ThkMin _{12M} %
31 (OS)	EF I-CXL	4	-2.40	-0.48	0.96
32 (OS)	EF I-CXL	4	-1.33	-1.11	-0.88
43 (OS)	EF I-CXL	4	-2.41	0.22	-0.88

Tabella 5.44: Tabella relativa all'indice pachimetrico per lo stadio 4, operazione EF I-CXL.

Nel cheratocono in stadio 4, la tecnica Epi-Off mostra una marcata riduzione dell'indice pachimetrico a 1 mese (oscilla dal -9% fino al -21%), che tende a ridursi progressivamente nel tempo, pur mantenendosi negativo in tutti i pazienti analizzati. Sui 7 pazienti del campione, per uno non è presente il dato preoperatorio ma possiamo affermare che dal mese 1 al mese 12 sia presente un lieve aumento di spessore. A 12 mesi dall'intervento, 4 pazienti su 7 mostrano una diminuzione superiore al 5%.

La iontoforesi, invece, mostra un andamento stabile con, a un anno dall'intervento, diminuzioni che non arrivano al -3,5%.

Infine, anche il gruppo EF I-CXL presenta variazioni minime, con valori generalmente prossimi allo zero.

In tutte e tre le tecniche, ad ogni modo, è lecito aspettarsi una riduzione dello spessore corneale minimo subito dopo l'operazione, in quanto il CXL induce una ristrutturazione e compattazione del collagene che modifica la morfologia corneale. Successivamente, nel giro di alcuni mesi, si osserva una parziale ricrescita dello spessore, grazie ai processi di riepitelizzazione e rimodellamento stromale [109].

In conclusione, l'analisi del parametro ThkMin nei quattro stadi di cheratocono evidenzia un comportamento coerente tra le tecniche: la Epi-Off comporta una riduzione più marcata dello spessore corneale, soprattutto nei primi mesi, con successivo recupero parziale; le tecniche transepiteliali mostrano maggiore stabilità, con variazioni contenute e trascurabili. Tali evidenze confermano la maggiore invasività della tecnica Epi-Off e suggeriscono un miglior profilo conservativo per le tecniche transepiteliali, particolarmente indicate nei casi con spessori corneali ridotti o nelle fasi meno avanzate della patologia. Come per il parametro Kmax, è bene sottolineare la natura preliminare di tale analisi dovuta alla numerosità dei campioni.

Inoltre, sarebbe utile disporre di un campione più omogeneo e numeroso in modo da poter effettuare un'analisi statistica volta a rilevare eventuali differenze significative tra i diversi intervalli temporali considerati.

5.3 Coma

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Coma PRE [μm]	Coma 1 M POST [μm]	Coma 6 M POST [μm]	Coma 12 M POST [μm]
1	1993	03/06/19	EPI-OFF	1	0.63 (10/04/19)	0.83 (09/07/19)	0.80 (14/01/20)	0.57 (06/07/20)
2	1998	10/10/22	EPI-OFF	1	0.89 (20/09/22)	1.34 (28/11/22)	1.00 (05/06/23)	0.88 (08/04/24)
3	1991	29/06/20	EPI-OFF	1	0.86 (17/06/20)	0.95 (07/09/20)	1.06 (16/10/20)	0.91 (17/05/21)
4 (OS)	2002	28/01/19	EPI-OFF	1	0.30 (12/11/18)	0.31 (01/04/19)	0.28 (23/07/19)	/
5	1993	03/06/19	EPI-OFF	1	0.50 (15/04/19)	0.69 (10/07/19)	0.39 (03/12/19)	0.36 (08/06/20)
6	2002	24/06/19	EPI-OFF	1	0.95 (21/06/19)	1.23 (26/08/19)	/	0.83 (17/06/20)
MEDIA ± SD					0.69 ± 0.23	0.89 ± 0.34	0.71 ± 0.32	0.71 ± 0.21

Tabella 5.45: Tabella relativa al Coma dello stadio 1, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Coma PRE [μm]	Coma 1 M POST [μm]	Coma 6 M POST [μm]	Coma 12 M POST [μm]
7	1978	29/05/23	IONTO	1	1.03 (25/05/23)	1.02 (10/07/23)	0.92 (13/11/23)	1.27 (06/05/24)
8	1963	24/02/20	IONTO	1	0.39 (20/01/20)	/	/	0.33 (08/03/21)
MEDIA ± SD					0.71 ± 0.32	1.02 ± 0.00	0.92 ± 0.00	0.80 ± 0.47

Tabella 5.46: Tabella relativa al Coma dello stadio 1, operazione IONTO.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Coma PRE [μm]	Coma 1 M POST [μm]	Coma 6 M POST [μm]	Coma 12 M POST [μm]
9	1985	18/03/24	EF I-CXL	1	0.61 (19/02/24)	0.66 (26/04/24)	0.65 (13/09/24)	0.51 (17/03/25)
10	1995	08/04/24	EF I-CXL	1	0.51 (04/04/24)	0.47 (10/05/24)	0.52 (21/10/24)	0.56 (17/03/25)
MEDIA ± SD					0.56 ± 0.05	0.57 ± 0.10	0.59 ± 0.07	0.54 ± 0.03

Tabella 5.47: Tabella relativa al Coma dello stadio 1, operazione EF I-CXL.

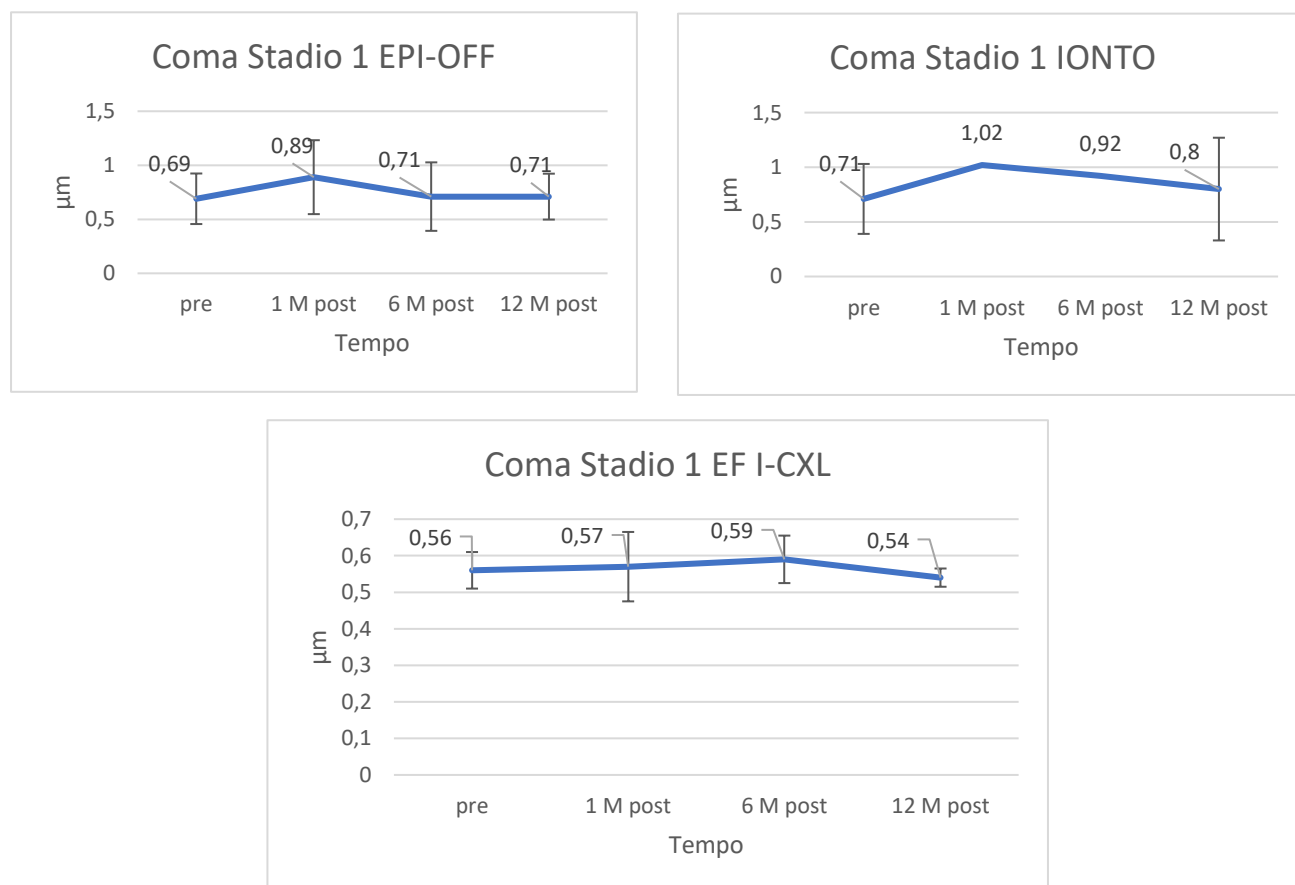


Figura 5.9: Rappresentazione grafica dell'andamento della media ± SD per lo stadio 1.

Nel confronto tra le tre tecniche di cross-linking nello stadio 1 di cheratocono, il parametro Coma mostra comportamenti differenti.

La tecnica Epi-Off evidenzia un lieve incremento nell'andamento medio delle aberrazioni da coma a un mese dall'intervento, seguito da una riduzione che porta i valori a stabilizzarsi attorno al livello basale a 6 e 12 mesi.

Un andamento simile si osserva nella iontoforesi, anche se per questo gruppo di controllo bisogna ricordare che sono presenti solo due pazienti di cui, per uno di essi, sono mancanti i dati relativi al timepoint 1 e 6 mesi.

Al contrario, la tecnica EF I-CXL risulta la più stabile: le variazioni del parametro coma sono contenute in tutti i timepoint, con un andamento quasi piatto e un lieve miglioramento a un anno.

Per quanto concerne l'aumento o la riduzione percentuale del parametro relativo all'aberrazione da coma per i singoli pazienti, definiamo l'**indice aberrometrico** con una delle seguenti formule, a seconda degli intervalli temporali considerati:

$$Coma_{1M}\% = \frac{Coma_{1M} - Coma_{PRE}}{Coma_{PRE}} \cdot 100 \quad (29)$$

$$Coma_{6M}\% = \frac{Coma_{6M} - Coma_{PRE}}{Coma_{PRE}} \cdot 100 \quad (30)$$

$$Coma_{12M}\% = \frac{Coma_{12M} - Coma_{PRE}}{Coma_{PRE}} \cdot 100 \quad (31)$$

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Coma _{1M} %	Coma _{6M} %	Coma _{12M} %
1	EPI-OFF	1	31.75	26.98	-9.52
2	EPI-OFF	1	50.56	12.36	-1.12
3	EPI-OFF	1	10.47	23.26	5.81
4 (OS)	EPI-OFF	1	3.33	-6.67	/
5	EPI-OFF	1	38.00	-22.00	-28.00
6	EPI-OFF	1	29.47	/	-12.63

Tabella 5.48: Tabella relativa all'indice aberrometrico per lo stadio 1, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Coma _{1M} %	Coma _{6M} %	Coma _{12M} %
7	IONTO	1	-0.97	-10.68	23.30
8	IONTO	1	/	/	-15.38

Tabella 5.49: Tabella relativa all'indice aberrometrico per lo stadio 1, operazione IONTO.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Coma _{1M} %	Coma _{6M} %	Coma _{12M} %
9	EF I-CXL	1	8.20	6.56	-16.39
10	EF I-CXL	1	-7.84	1.96	9.80

Tabella 5.50: Tabella relativa all'indice aberrometrico per lo stadio 1, operazione EF I-CXL.

Nel confronto tra le tecniche per il cheratocono in stadio 1, le variazioni percentuali dell'aberrazione da coma mostrano andamenti differenti. La tecnica Epi-Off evidenzia un comportamento piuttosto eterogeneo tra i pazienti: sebbene molti presentino un incremento del parametro nel primo mese post-operatorio (fino al +50%), in alcuni casi si osserva un'importante riduzione già a 6 o 12 mesi, con un miglioramento finale in quasi l'intero campione. Su 6 pazienti, a un anno dall'intervento il parametro diminuisce rispetto al preoperatorio in 4 individui.

Nella tecnica della iontoforesi, un paziente presenta un aumento del valore di coma pari al 23,3%, mentre l'altro una diminuzione del -15,38%. Per poter giungere a conclusioni servirebbe, dunque, un controllo più ampio. Ricordiamo che il campione relativo alla tecnica iontoforesi è meno solido, in quanto presenta solo due pazienti e per uno mancano due timepoint.

Anche per la tecnica EF I-CXL sono presenti solo due pazienti, ma per entrambi sono disponibili tutti i timepoint. Un paziente mostra una diminuzione del parametro pari al 16,39%, mentre l'altro un lieve aumento del 9,8%.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Coma PRE [μm]	Coma 1 M POST [μm]	Coma 6 M POST [μm]	Coma 12 M POST [μm]
11	1994	25/03/19	EPI-OFF	2	0.39 (19/02/19)	0.65 (13/05/19)	0.57 (16/09/19)	0.32 (17/06/20)
12 (OD)	2003	26/09/22	EPI-OFF	2	0.49 (14/09/22)	1.03 (20/10/22)	0.62 (08/05/23)	0.40 (04/09/23)
13	1999	04/06/18	EPI-OFF	2	1.63 (01/06/18)	1.48 (20/08/18)	1.42 (17/12/18)	1.49 (11/03/19)
14	1984	28/10/19	EPI-OFF	2	0.65 (17/09/19)	1.04 (03/12/19)	0.91 (10/02/20)	1.03 (20/11/20)
15	1984	03/06/19	EPI-OFF	2	0.88 (08/04/19)	1.49 (24/07/19)	0.90 (06/12/19)	/
16 (OS)	2007	29/05/23	EPI-OFF	2	0.79 (05/05/23)	1.29 (06/07/23)	0.60 (20/11/23)	0.45 (25/03/24)
17	1977	29/10/18	EPI-OFF	2	0.93 (15/10/18)	1.23 (10/12/18)	1.07 (07/06/19)	0.96 (14/10/19)

18	2003	25/03/19	EPI-OFF	2	1.16 (11/03/19)	1.31 (13/05/19)	1.10 (16/09/19)	0.90 (16/06/20)
19	1999	28/09/20	EPI-OFF	2	1.02 (21/09/20)	1.46 (02/11/20)	0.19 (12/04/21)	0.72 (27/09/21)
MEDIA ± SD					0.88 ± 0.35	1.22 ± 0.26	0.82 ± 0.34	0.78 ± 0.37

Tabella 5.51: Tabella relativa al Coma dello stadio 2, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Coma PRE [μm]	Coma 1 M POST [μm]	Coma 6 M POST [μm]	Coma 12 M POST [μm]
20	1996	15/11/21	IONTO	2	1.24 (25/10/21)	1.00 (31/01/22)	1.34 (27/04/22)	1.37 (17/10/22)
21 (OD)	1984	05/07/21	IONTO	2	0.77 (24/06/21)	1.00 (16/08/21)	1.02 (28/02/22)	1.08 (07/11/22)
22	1959	26/02/24	IONTO	2	0.73 (23/02/24)	0.82 (08/04/24)	0.70 (11/09/24)	1.03 (10/03/25)
23	1998	31/01/24	IONTO	2	0.65 (19/12/23)	0.65 (11/03/24)	0.90 (12/07/24)	0.70 (24/02/25)
24	1943	28/10/18	IONTO	2	0.98 (25/09/18)	0.19 (03/12/18)	1.17 (02/04/19)	0.62 (13/01/20)
25 (OS)	1997	31/01/24	IONTO	2	1.67 (03/01/24)	1.96 (23/02/24)	1.61 (10/07/24)	1.79 (17/03/25)
26	1997	31/01/24	IONTO	2	1.18 (17/01/24)	1.15 (04/03/24)	1.14 (09/07/24)	/
27	1987	26/06/24	IONTO	2	0.99 (20/05/24)	1.04 (16/09/24)	0.88 (30/12/24)	1.15 (10/02/25)
28	1978	04/06/18	IONTO	2	0.92 (01/06/18)	0.96 (27/07/18)	0.88 (10/12/18)	0.80 (08/07/19)
29	1982	24/05/21	IONTO	2	1.15 (10/05/21)	1.29 (29/06/21)	/	1.32 (11/04/22)
MEDIA ± SD					1.03 ± 0.28	1.01 ± 0.43	1.07 ± 0.26	1.10 ± 0.35

Tabella 5.52: Tabella relativa al Coma dello stadio 2, operazione IONTO.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Coma PRE [μm]	Coma 1 M POST [μm]	Coma 6 M POST [μm]	Coma 12 M POST [μm]
30 (OD)	1999	08/04/24	EF I-CXL	2	1.04 (04/04/24)	1.04 (29/05/24)	1.06 (28/10/24)	1.13 (28/04/25)
31 (OD)	2001	08/04/24	EF I-CXL	2	0.90 (04/04/24)	1.04 (10/05/24)	0.71 (21/10/24)	0.47 (09/06/25)
21 (OS)	1984	18/03/24	EF I-CXL	2	0.80 (13/03/24)	1.20 (26/04/24)	1.11 (30/09/24)	1.11 (24/03/25)
32 (OD)	1990	08/04/24	EF I-CXL	2	0.80 (03/04/24)	1.12 (03/06/24)	0.76 (14/10/24)	0.97 (30/06/25)
30 (OS)	1999	24/04/24	EF I-CXL	2	0.89 (04/04/24)	1.02 (29/05/24)	0.95 (28/10/24)	/
MEDIA ± SD					0.89 ± 0.09	1.08 ± 0.07	0.92 ± 0.16	0.92 ± 0.27

Tabella 5.53: Tabella relativa al Coma dello stadio 2, operazione EF I-CXL.

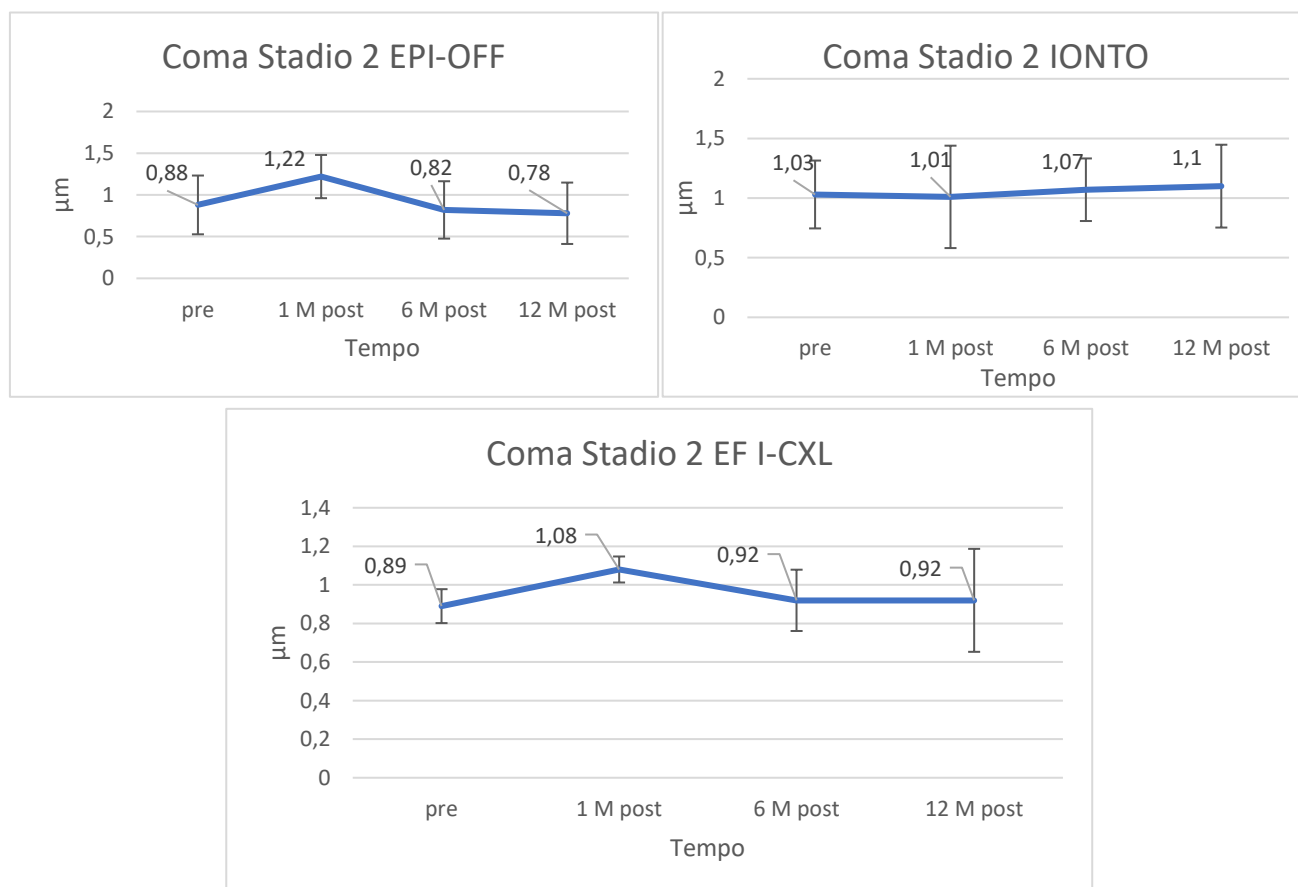


Figura 5.10: Rappresentazione grafica dell'andamento della media ± SD per lo stadio 2.

La tecnica Epi-Off presenta un picco evidente nell'andamento medio del parametro a 1 mese post-operatorio (da 0,88 a 1,22 μm), seguito da una progressiva riduzione nei mesi successivi, con valori che a 12 mesi risultano inferiori rispetto al baseline, suggerendo un possibile miglioramento della regolarità corneale nel lungo periodo.

Al contrario, la iontoforesi mostra un andamento leggermente peggiorativo, con un incremento graduale del valore di coma che a 12 mesi supera leggermente quello preoperatorio, lasciando ipotizzare un impatto minore su questa aberrazione.

La tecnica EF I-CXL segue una traiettoria simile all'Epi-Off, con un picco iniziale al primo mese e successiva riduzione fino a stabilizzarsi, ma con valori medi complessivamente inferiori e più contenuti rispetto alla iontoforesi standard. Tuttavia, è bene ricordare che, rispetto ai gruppi Epi-Off e iontoforesi (rispettivamente composti da 9 e 10 pazienti), il campione rappresentativo della tecnica EF I-CXL è meno numeroso (5 pazienti).

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Coma _{1M} %	Coma _{6M} %	Coma _{12M} %
11	EPI-OFF	2	66.67	46.15	-17.95
12 (OD)	EPI-OFF	2	110.20	26.53	-18.37
13	EPI-OFF	2	-9.20	-12.88	-8.59
14	EPI-OFF	2	60.00	40.00	58.46
15	EPI-OFF	2	69.32	2.27	/
16 (OS)	EPI-OFF	2	63.29	-24.05	-43.04
17	EPI-OFF	2	32.26	15.05	3.23
18	EPI-OFF	2	12.93	-5.17	-22.41
19	EPI-OFF	2	43.14	-81.37	-29.41

Tabella 5.54: Tabella relativa all'indice aberrometrico per lo stadio 2, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Coma _{1M} %	Coma _{6M} %	Coma _{12M} %
20	IONTO	2	-19.35	8.06	10.48
21 (OD)	IONTO	2	29.87	32.47	40.26
22	IONTO	2	12.33	-4.11	41.10
23	IONTO	2	0.00	38.46	7.69
24	IONTO	2	-80.61	19.39	-36.73
25 (OS)	IONTO	2	17.37	-3.59	7.19
26	IONTO	2	-2.54	-3.39	/
27	IONTO	2	5.05	-11.11	16.16
28	IONTO	2	4.35	-4.35	-13.04
29	IONTO	2	12.17	/	14.78

Tabella 5.55: Tabella relativa all'indice aberrometrico per lo stadio 2, operazione IONTO.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Coma _{1M} %	Coma _{6M} %	Coma _{12M} %
30 (OD)	EF I-CXL	2	0.00	1.92	8.65
31 (OD)	EF I-CXL	2	15.56	-21.11	-47.78

21 (OS)	EF I-CXL	2	50.00	38.75	38.75
32 (OD)	EF I-CXL	2	40.00	-5.00	21.25
30 (OS)	EF I-CXL	2	14.61	6.74	/

Tabella 5.56: Tabella relativa all'indice aberrometrico per lo stadio 2, operazione EF I-CXL.

Per quanto riguarda l'analisi delle variazioni percentuali, la tecnica Epi-Off evidenzia un andamento generalmente positivo. Su 9 pazienti, a un anno dall'intervento, si verifica una riduzione del parametro in 6 di essi, mentre uno mostra un aumento del 3,23% e uno mostra un aumento del 58,46%. Per un paziente, invece, manca il dato relativo al timepoint 12 mesi, ma dal primo mese al sesto si verifica un aumento del 2,27%.

Su 10 pazienti trattati con la tecnica iontoforesi, a un anno dall'intervento 2 mostrano una riduzione evidente del parametro (rispettivamente, -36,73% e -13,04%). In 2 pazienti, invece, si verifica un aumento inferiore all'8%. Per un paziente manca il timepoint a 12 mesi, ma si osserva una diminuzione nei primi 6. I restanti 5 pazienti, invece, mostrano aumenti più evidenti, due dei quali superano il +40%.

Nel gruppo trattato con la tecnica EF I-CXL, dei 5 pazienti operati solo uno mostra una notevole diminuzione del parametro (-47,78%).

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Coma PRE [μm]	Coma 1 M POST [μm]	Coma 6 M POST [μm]	Coma 12 M POST [μm]
33 (OD)	1997	21/01/19	EPI-OFF	3	1.98 (14/01/19)	/	1.52 (19/08/19)	1.35 (03/12/19)
34	1993	04/10/21	EPI-OFF	3	0.72 (30/09/21)	1.01 (22/11/21)	0.73 (19/05/22)	1.01 (17/10/22)
35	1992	25/02/19	EPI-OFF	3	1.64 (11/02/19)	2.10 (08/04/19)	1.71 (19/07/19)	1.31 (21/07/20)
36	1998	24/05/21	EPI-OFF	3	1.40 (07/05/21)	1.78 (15/07/21)	1.43 (29/11/21)	1.62 (01/08/22)
MEDIA ± SD					1.44 ± 0.46	1.63 ± 0.46	1.35 ± 0.37	1.32 ± 0.22

Tabella 5.57: Tabella relativa al Coma dello stadio 3, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Coma PRE [μm]	Coma 1 M POST [μm]	Coma 6 M POST [μm]	Coma 12 M POST [μm]
37	1953	25/11/19	IONTO	3	1.19 (18/11/19)	0.74 (08/01/20)	0.47 (17/06/20)	1.03 (09/08/21)
38	1998	04/03/23	IONTO	3	/	1.31 (31/03/23)	1.33 (21/08/23)	1.40 (09/07/24)
39	2003	13/11/23	IONTO	3	1.75 (23/10/23)	1.59 (23/02/24)	1.71 (19/04/24)	1.73 (11/11/24)
MEDIA $\pm$ SD					1.47 $\pm$ 0.28	1.21 $\pm$ 0.35	1.17 $\pm$ 0.52	1.39 $\pm$ 0.29

Tabella 5.58: Tabella relativa al Coma dello stadio 3, operazione IONTO.

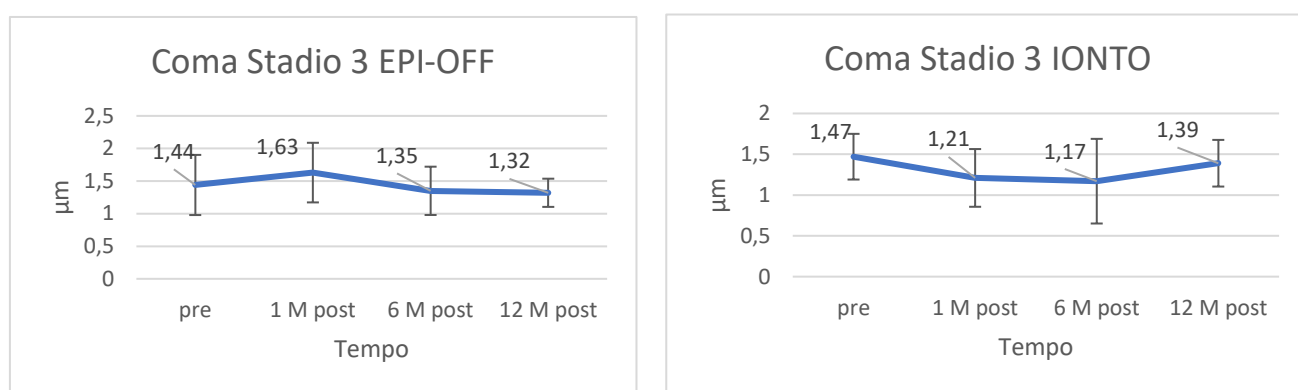


Figura 5.11: Rappresentazione grafica dell'andamento della media $\pm$ SD per lo stadio 3.

Per quanto riguarda lo stadio 3, come detto in precedenza, non è presente un campione di controllo relativo al trattamento EF I-CXL. Gli andamenti medi del parametro relativo all'aberrazione da coma sembrano favorevoli in entrambi i gruppi in esame, con una media a 12 mesi dall'intervento inferiore al valore di partenza sia nei gruppi trattato con rimozione dell'epitelio, sia in quello trattato con iontoforesi.

Il gruppo Epi-Off presenta un iniziale lieve incremento del coma a 1 mese postoperatorio, seguito da un progressivo miglioramento, con valori che a 12 mesi risultano inferiori rispetto al baseline.

La iontoforesi, invece, mostra un calo iniziale più marcato già a 1 mese, con un successivo lieve aumento fino a 12 mesi, pur mantenendosi mediamente inferiore al valore preoperatorio.

È importante sottolineare la limitata numerosità dei campioni per lo stadio 3, con solo 4 pazienti trattati con tecnica Epi-Off e 3 con iontoforesi. Ciò rende le osservazioni riferite a questo stadio esclusivamente indicative e prive di valore statistico, limitandone l'interpretazione a considerazioni di tipo qualitativo e descrittivo.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Coma _{1M} %	Coma _{6M} %	Coma _{12M} %
33 (OD)	EPI-OFF	3	/	-23.23	-31.82

34	EPI-OFF	3	40.28	1.39	40.28
34	EPI-OFF	3	28.05	4.27	-20,12
36	EPI-OFF	3	27.14	2.14	15.71

Tabella 5.59: Tabella relativa all'indice aberrometrico per lo stadio 3, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Coma _{1M} %	Coma _{6M} %	Coma _{12M} %
37	IONTO	3	-37.82	-60.50	-13.45
38	IONTO	3	/	/	/
39	IONTO	3	-9.14	-2.29	-1.14

Tabella 5.60: Tabella relativa all'indice aberrometrico per lo stadio 3, operazione IONTO.

Nell'analisi delle variazioni percentuali delle aberrazioni da coma nello stadio 3, nei pazienti trattati con tecnica Epi-Off si registra inizialmente un incremento marcato del coma: su 4 pazienti, 3 registrano a un mese dall'operazione un aumento superiore al 25% mentre per uno non è disponibile il dato al timepoint 1 mese. A un anno dall'intervento, 2 pazienti mostrano un miglioramento evidente (uno del -31,82%, l'altro del -20,12%), mentre gli altri 2 pazienti mostrano un comportamento opposto (peggioramento del 40,28% e del 15,71%).

Al contrario, la tecnica con iontoforesi mostra una tendenza più omogenea: le variazioni percentuali sono quasi sempre negative, indicando una riduzione del coma post-operatorio, in particolare nei primi 6 mesi. Per uno dei 3 pazienti manca il timepoint preoperatorio, ma da 1 mese a 12 mesi dall'intervento mostra un aumento del parametro.

Nonostante la limitata numerosità dei campioni, questi dati suggeriscono che la iontoforesi potrebbe favorire una maggiore regolarizzazione delle aberrazioni ad alto ordine nello stadio 3, a fronte di un andamento più instabile e meno prevedibile nella tecnica Epi-Off.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Coma PRE [μm]	Coma 1 M POST [μm]	Coma 6 M POST [μm]	Coma 12 M POST [μm]
16 (OD)	2007	30/01/23	EPI-OFF	4	1.90 (25/01/23)	2.61 (01/03/23)	1.72 (07/08/23)	1.47 (25/03/24)
12 (OS)	2003	14/03/22	EPI-OFF	4	1.83 (21/02/22)	1.90 (12/04/22)	1.60 (14/09/22)	1.74 (27/02/23)
40	1996	28/10/19	EPI-OFF	4	1.82 (19/08/19)	2.03 (29/11/19)	1.94 (15/06/20)	1.46 (25/11/20)
33 (OS)	1997	26/11/18	EPI-OFF	4	2.61 (22/10/18)	2.22 (14/01/19)	2.26 (19/08/19)	2.25 (03/12/19)
41	1994	11/06/18	EPI-OFF	4	2.69 (01/06/18)	2.57 (10/09/18)	2.62 (03/12/18)	2.47 (19/12/19)

4 (OD)	2002	11/06/18	EPI-OFF	4	/	1.69 (20/08/18)	1.41 (12/11/18)	1.34 (23/07/19)
42	2004	13/09/21	EPI-OFF	4	1.32 (06/09/21)	/	1.41 (09/05/22)	1.06 (26/09/22)
MEDIA ± SD					2.03 ± 0.48	2.17 ± 0.34	1.85 ± 0.42	1.68 ± 0.47

Tabella 5.61: Tabella relativa al Coma dello stadio 4, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Coma PRE [µm]	Coma 1 M POST [µm]	Coma 6 M POST [µm]	Coma 12 M POST [µm]
43 (OD)	1997	26/02/24	IONTO	4	1.95 (05/02/24)	1.99 (22/04/24)	1.93 (26/06/24)	2.02 (20/06/25)
44	1992	14/06/23	IONTO	4	2.64 (09/06/23)	2.63 (14/07/23)	2.77 (11/12/23)	2.71 (09/07/24)
45	1976	13/06/22	IONTO	4	1.65 (20/05/22)	1.82 (22/07/22)	1.73 (24/10/22)	1.74 (29/05/23)
46	1953	28/03/22	IONTO	4	0.78 (28/02/22)	0.24 (02/05/22)	0.34 (26/09/22)	0.74 (27/02/23)
47	1974	14/06/21	IONTO	4	2.15 (11/06/21)	2.14 (22/07/21)	1.98 (13/12/21)	2.03 (10/10/22)
25 (OD)	1997	27/11/23	IONTO	4	1.80 (27/10/23)	2.25 (03/01/24)	2.06 (06/05/24)	2.02 (11/09/24)
MEDIA ± SD					1.83 ± 0.56	1.85 ± 0.76	1.80 ± 0.73	1.88 ± 0.59

Tabella 5.62: Tabella relativa al Coma dello stadio 4, operazione IONTO.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Coma PRE [µm]	Coma 1 M POST [µm]	Coma 6 M POST [µm]	Coma 12 M POST [µm]
31 (OS)	2001	18/03/24	EF I-CXL	4	1.21 (04/03/24)	1.07 (04/04/24)	1.01 (21/10/24)	0.41 (09/06/25)

32 (OS)	1990	18/03/24	EF I-CXL	4	2.02 (09/02/24)	2.62 (03/04/24)	2.00 (14/10/24)	1.94 (30/06/25)
43 (OS)	1997	18/03/24	EF I-CXL	4	1.90 (06/03/24)	1.83 (22/04/24)	1.68 (25/11/24)	1.90 (16/06/25)
MEDIA ± SD					1.71 ± 0.36	1.84 ± 0.63	1.56 ± 0.41	1.42 ± 0.71

Tabella 5.63: Tabella relativa al Coma dello stadio 4, operazione EF I-CXL.

Nel cheratocono di stadio 4 trattato con la tecnica Epi-Off, il comportamento medio delle aberrazioni da coma sembra rimanere stabile nel postoperatorio per poi diminuire al di sotto del valore preoperatorio a un anno dall'intervento.

Il gruppo di pazienti operati con la tecnica della iontoforesi presenta un andamento medio sostanzialmente stabile nel tempo, anche se il valore medio finale risulta superiore al baseline.

Infine, il gruppo operato con tecnica EF I-CXL evidenzia un andamento regolare: dopo un lieve incremento iniziale, si osserva una progressiva riduzione delle aberrazioni, che raggiunge il minimo valore a 12 mesi.

Complessivamente, nell'ambito delle tecniche transepiteliali, la EF I-CXL sembra promuovere la regolarizzazione ottica in termini di aberrazioni da coma, anche se bisogna ricordare che il campione di riferimento è costituito da appena 3 pazienti. Sarebbe, quindi, auspicabile poter svolgere ulteriori indagini su campioni più ampi per confermare o meno tale tendenza.

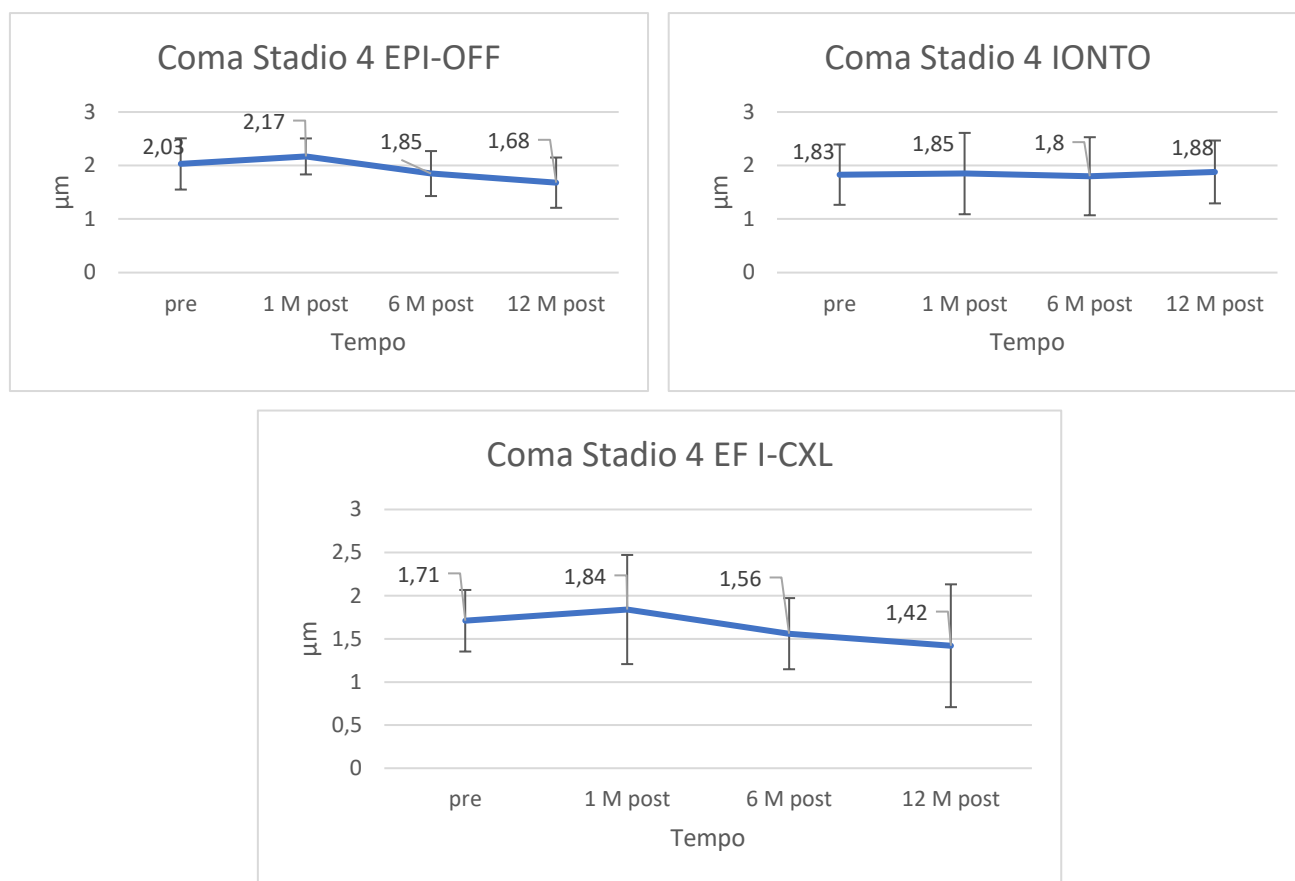


Figura 5.12: Rappresentazione grafica dell'andamento della media $\pm$ SD per lo stadio 4.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Coma _{1M} %	Coma _{6M} %	Coma _{12M} %
16 (OD)	EPI-OFF	4	37.37	-9.47	-22.63
12 (OS)	EPI-OFF	4	3.83	-12.57	-4.92
40	EPI-OFF	4	11.54	6.59	-19.78
33 (OS)	EPI-OFF	4	-14.94	-13.41	-13.79
41	EPI-OFF	4	-4.46	-2.60	-8.18
4 (OD)	EPI-OFF	4	/	/	/
42	EPI-OFF	4	/	6.82	-19.70

Tabella 5.64: Tabella relativa all'indice aberrometrico per lo stadio 4, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Coma _{1M} %	Coma _{6M} %	Coma _{12M} %
43 (OD)	IONTO	4	2.05	-1.03	3.59
44	IONTO	4	-0.38	4.92	2.65
45	IONTO	4	10.30	4.85	5.45
46	IONTO	4	-69.23	-56.41	-5.13
47	IONTO	4	-0.47	-7.91	-5.58
25 (OD)	IONTO	4	25.00	14.44	12.22

Tabella 5.65: Tabella relativa all'indice aberrometrico per lo stadio 4, operazione IONTO.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Coma _{1M} %	Coma _{6M} %	Coma _{12M} %
31 (OS)	EF I-CXL	4	-11.57	-16.53	-66.12
32 (OS)	EF I-CXL	4	29.7	-0.99	-3.96
43 (OS)	EF I-CXL	4	-3.68	-11.58	0.00

Tabella 5.66: Tabella relativa all'indice aberrometrico per lo stadio 4, operazione EF I-CXL.

Per quanto riguarda l'analisi delle variazioni percentuali del parametro relativo alle aberrazioni da coma nel gruppo Epi-Off, a un anno dall'intervento su 7 pazienti tutti mostrano una diminuzione del parametro.

Nel gruppo trattato con la tecnica della iontoforesi, a un anno dall'intervento su 6 pazienti 2 mostrano valori negativi e gli altri 4 registrano aumenti pari, rispettivamente, a +3,59%, +2,65%, +5,45% e +12,22%.

Per quanto riguarda la tecnica EF I-CXL, invece, su 3 pazienti a un anno dall'intervento un paziente mostra un netto miglioramento (-66,12%), uno un miglioramento meno marcato (-3,96%) ed uno ha un valore di aberrazione da coma uguale a quello in fase preoperatoria.

In conclusione, l'analisi dei dati relativi alle aberrazioni da coma nei pazienti sottoposti a cross-linking corneale mediante tre differenti tecniche evidenzia come la tecnica Epi-Off si confermi la più efficace, sia in termini di miglioramento medio del parametro sia per numero di casi con variazione positiva. In particolare, si osserva un andamento caratteristico con un possibile incremento iniziale del coma nel primo mese post-operatorio, seguito da una progressiva riduzione che, nella maggior parte dei casi, porta a un miglioramento significativo a 12 mesi, soprattutto negli stadi 2 e 4 della patologia.

La tecnica della iontoforesi mostra un comportamento più eterogeneo: sebbene in alcuni casi, come nello stadio 3, si registrino miglioramenti significativi, l'elevata variabilità interindividuale limita la possibilità di trarre conclusioni definitive senza un campione più numeroso e omogeneo.

Infine, la tecnica EF I-CXL si dimostra particolarmente promettente nello stadio 4, dove tutti i casi analizzati hanno mostrato un miglioramento del parametro coma. Tuttavia, anche in questo caso, la scarsa numerosità del campione (solo 10 cornee trattate) rappresenta un limite per l'interpretazione dei dati e impone cautela nelle conclusioni.

Inoltre, anche in questo caso, sarebbe utile disporre di un campione adatto ad un'analisi statistica volta a rilevare eventuali differenze significative tra i diversi intervalli temporali considerati.

5.4 Symmetry Index Front: SIf

Di seguito vengono riportati i dati relativi al parametro SIf (Symmetry Index Front) suddivisi per stadio di gravità del cheratocono ed operazione effettuata dal paziente. È bene ricordare che è auspicabile che tale indice diminuisca o rimanga, al più, costante negli intervalli temporali successivi al trattamento.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	SIf PRE [D]	SIf 1 M POST [D]	SIf 6 M POST [D]	SIf 12 M POST [D]
1	1993	03/06/19	EPI-OFF	1	3.81 D (10/04/19)	5.39 (09/07/19)	4.65 (14/01/20)	4.12 (06/07/20)
2	1998	10/10/22	EPI-OFF	1	4.07 (20/09/22)	5.85 (28/11/22)	4.61 (05/06/23)	4.13 (08/04/24)
3	1991	29/06/20	EPI-OFF	1	5.82 (17/06/20)	8.36 (07/09/20)	7.08 (16/10/20)	6.14 (17/05/21)
4 (OS)	2002	28/01/19	EPI-OFF	1	1.35 (12/11/18)	1.54 (01/04/19)	1.52 (23/07/19)	/
5	1993	03/06/19	EPI-OFF	1	2.27 (15/04/19)	2.65 (10/07/19)	1.66 (03/12/19)	1.59 (08/06/20)
6	2002	24/06/19	EPI-OFF	1	3.38 (21/06/19)	4.36 (26/08/19)	/	3.59 (17/06/20)
MEDIA ± SD					3.45 ± 1.41	4.69 ± 2.22	3.90 ± 2.10	3.91 ± 1.45

Tabella 5.67: Tabella relativa al SIf dello stadio 1, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	SIf PRE [D]	SIf 1 M POST [D]	SIf 6 M POST [D]	SIf 12 M POST [D]
7	1978	29/05/23	IONTO	1	6.00 (25/05/23)	6.29 (10/07/23)	5.94 (13/11/23)	7.00 (06/05/24)
8	1963	24/02/20	IONTO	1	3.94 (20/01/20)	/	/	3.60 (08/03/21)
MEDIA ± SD					4.97 ± 1.03	6.29 ± 0.00	5.94 ± 0.00	5.30 ± 1.70

Tabella 5.68: Tabella relativa al SIf dello stadio 1, operazione IONTO.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Sif PRE [D]	Sif 1 M POST [D]	Sif 6 M POST [D]	Sif 12 M POST [D]
9	1985	18/03/24	EF I-CXL	1	3.54 (19/02/24)	3.33 (26/04/24)	3.32 (13/09/24)	3.09 (17/03/25)
10	1995	08/04/24	EF I-CXL	1	3.28 (04/04/24)	3.21 (10/05/24)	3.31 (21/10/24)	3.70 (17/03/25)
MEDIA $\pm$ SD					3.41 $\pm$ 0.13	3.27 $\pm$ 0.06	3.32 $\pm$ 0.01	3.40 $\pm$ 0.31

Tabella 5.69: Tabella relativa al Sif dello stadio 1, operazione EF I-CXL.

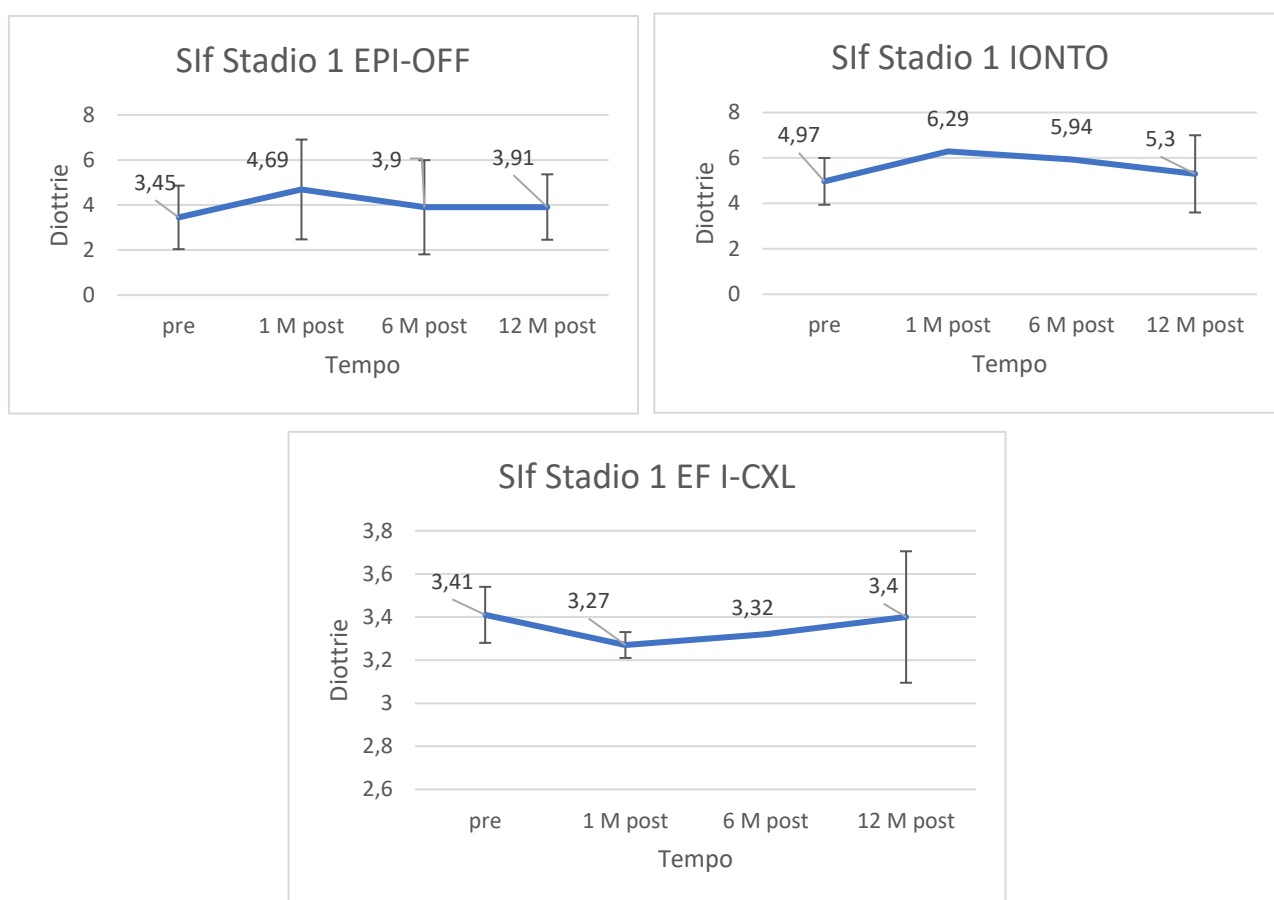


Figura 5.13: Rappresentazione grafica dell'andamento della media $\pm$ SD per lo stadio 1.

Per quanto concerne l'analisi dell'andamento medio dell'indice Sif, la tecnica Epi-Off mostra un incremento iniziale dell'indice a un mese dall'intervento (da 3,45 D a 4,69 D), seguito da una riduzione che si stabilizza nei mesi successivi, mantenendo un valore più prossimo al basale a 12 mesi (3,91 D).

Come precedentemente detto, per il gruppo relativo alla tecnica della iontoforesi sono presenti solo due pazienti, di cui per uno mancano i dati relativi agli intervalli temporali 1 mese e 6 mesi. Dal

timepoint iniziale a quello a un anno dall'intervento, si registra un lieve aumento del parametro (+0,33 D), comunque inferiore rispetto al caso Epi-Off.

La tecnica EF I-CXL si distingue invece per una maggiore stabilità: i valori dell'indice SIf risultano pressoché invariati nel tempo, con variazioni minime e una traiettoria complessivamente più piatta, suggerendo un impatto favorevole nel contenimento della progressione dell'ectasia.

Relativamente all'analisi dell'aumento o riduzione percentuale del parametro per i singoli pazienti, definiamo l'**indice di asimmetria frontale** con una delle seguenti formule, a seconda degli intervalli temporali considerati:

$$SIf_{1M}\% = \frac{SIf_{1M} - SIf_{PRE}}{SIf_{PRE}} \cdot 100 \quad (32)$$

$$SIf_{6M}\% = \frac{SIf_{6M} - SIf_{PRE}}{SIf_{PRE}} \cdot 100 \quad (33)$$

$$SIf_{12M}\% = \frac{SIf_{12M} - SIf_{PRE}}{SIf_{PRE}} \cdot 100 \quad (34)$$

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	SIf _{1M} %	SIf _{6M} %	SIf _{12M} %
1	EPI-OFF	1	41.47	22.05	8.14
2	EPI-OFF	1	43.73	13.27	1.47
3	EPI-OFF	1	43.64	21.65	5.50
4 (OS)	EPI-OFF	1	14.07	12.59	/
5	EPI-OFF	1	16.74	-26.87	-29.96
6	EPI-OFF	1	28.99	/	6.21

Tabella 5.70: Tabella relativa alla all'indice di asimmetria frontale per lo stadio 1, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	SIf _{1M} %	SIf _{6M} %	SIf _{12M} %
7	IONTO	1	4.83	-1.00	16.67
8	IONTO	1	/	/	-8.63

Tabella 5.71: Tabella relativa all'indice di asimmetria frontale per lo stadio 1, operazione IONTO.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Sif _{1M} %	Sif _{6M} %	Sif _{12M} %
9	EF I-CXL	1	-5.93	-6.21	-12.71
10	EF I-CXL	1	-2.13	0.91	12.80

Tabella 5.72: Tabella relativa all'indice di asimmetria frontale per lo stadio 1, operazione EF I-CXL.

L'analisi dell'andamento dell'indice di asimmetria frontale mostra, nel gruppo trattato con tecnica Epi-Off, un aumento considerevole (dal +12,59% al +43,73%) in tutti i pazienti, eccetto uno, a 1 e 6 mesi dall'intervento. Tuttavia, a un anno dall'operazione, il parametro si riduce in modo significativo: tutti i pazienti mostrano comunque un aumento rispetto al timepoint, anche se più contenuto, ed uno mostra una diminuzione dell'indice pari al -26,96%, suggerendo un progressivo assestamento della struttura corneale nel lungo termine.

Per la tecnica della iontoforesi, ricordiamo che il campione in esame è composto da soli due pazienti. Il primo paziente, in un anno, passa da un indice Sif pari a 6 D ad un indice pari a 7 D (+16,67%), mentre il secondo mostra una diminuzione pari al -8,63%, passando da un Sif di 3,94 D ad un Sif di 3,6 D.

Anche nella tecnica EF I-CXL, per la quale il campione è sempre composto da due pazienti, mostra un andamento simile: un paziente mostra una netta diminuzione dell'indice di asimmetria frontale a un anno dall'intervento (-12,71%), mentre l'altro passa da un Sif di 3,28 D ad un Sif di 3,70 D (+12,80%).

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Sif PRE [D]	Sif 1 M POST [D]	Sif 6 M POST [D]	Sif 12 M POST [D]
11	1994	25/03/19	EPI-OFF	2	1.11 (19/02/19)	0.97 (13/05/19)	1.26 (16/09/19)	0.56 (17/06/20)
12 (OD)	2003	26/09/22	EPI-OFF	2	3.45 (14/09/22)	5.81 (20/10/22)	3.72 (08/05/23)	3.06 (04/09/23)
13	1999	04/06/18	EPI-OFF	2	12.03 (01/06/18)	12.01 (20/08/18)	10.95 (17/12/18)	11.67 (11/03/19)
14	1984	28/10/19	EPI-OFF	2	2.72 (17/09/19)	3.33 (03/12/19)	3.93 (10/02/20)	4.40 (20/11/20)
15	1984	03/06/19	EPI-OFF	2	4.70 (21/05/19)	6.50 (24/07/19)	5.58 (06/12/19)	/
16 (OS)	2007	29/05/23	EPI-OFF	2	3.58 (05/05/23)	4.64 (06/07/23)	2.57 (20/11/23)	2.56 (25/03/24)
17	1977	29/10/18	EPI-OFF	2	7.19 (15/10/18)	8.40 (10/12/18)	7.42 (07/06/19)	7.43 (14/10/19)

18	2003	25/03/19	EPI-OFF	2	4.47 (11/03/19)	4.04 (13/05/19)	4.16 (16/09/19)	3.08 (16/06/20)
19	1999	28/09/20	EPI-OFF	2	5.32 (21/09/20)	6.46 (02/11/20)	5.11 (12/04/21)	5.05 (27/09/21)
MEDIA $\pm$ SD					4.95 $\pm$ 2.97	5.80 $\pm$ 2.98	4.97 $\pm$ 2.69	4.73 $\pm$ 3.23

Tabella 5.73: Tabella relativa al Sif dello stadio 2, operazione EF I-CXL.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Sif PRE [D]	Sif 1 M POST [D]	Sif 6 M POST [D]	Sif 12 M POST [D]
20	1996	15/11/21	IONTO	2	4.38 (25/10/21)	3.87 (31/01/22)	4.43 (27/04/22)	4.47 (17/10/22)
21 (OD)	1984	05/07/21	IONTO	2	6.94 (24/06/21)	7.77 (16/08/21)	8.30 (28/02/22)	8.03 (07/11/22)
22	1959	26/02/24	IONTO	2	2.71 (23/02/24)	3.53 (08/04/24)	2.71 (11/09/24)	4.06 (10/03/25)
23	1998	31/01/24	IONTO	2	3.11 (19/12/23)	2.56 (11/03/24)	4.04 (12/07/24)	3.21 (24/02/25)
24	1943	28/10/18	IONTO	2	6.19 (25/09/18)	5.44 (03/12/18)	6.04 (02/04/19)	5.75 (13/01/20)
25 (OS)	1997	31/01/24	IONTO	2	11.76 (03/01/24)	13.72 (23/02/24)	11.73 (10/07/24)	11.96 (17/03/25)
26	1997	31/01/24	IONTO	2	4.15 (17/01/24)	4.11 (04/03/24)	3.94 (09/07/24)	/
27	1987	26/06/24	IONTO	2	6.53 (20/05/24)	6.59 (16/09/24)	6.20 (30/12/24)	7.05 (10/02/25)
28	1978	04/06/18	IONTO	2	5.30 (01/06/18)	5.10 (27/07/18)	4.80 (10/12/18)	4.45 (08/07/19)
29	1982	24/05/21	IONTO	2	6.73 (10/05/21)	7.34 (29/06/21)	/	7.35 (11/04/22)
MEDIA $\pm$ SD					5.78 $\pm$ 2.45	6.00 $\pm$ 3.03	5.80 $\pm$ 2.60	6.26 $\pm$ 2.55

Tabella 5.74: Tabella relativa al Sif dello stadio 2, operazione IONTO.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Sif PRE [D]	Sif 1 M POST [D]	Sif 6 M POST [D]	Sif 12 M POST [D]
30 (OD)	1999	08/04/24	EF I-CXL	2	4.53 (04/04/24)	4.42 (29/05/24)	4.58 (28/10/24)	4.62 (28/04/25)
31 (OD)	2001	08/04/24	EF I-CXL	2	3.76 (04/04/24)	3.04 (10/05/24)	1.77 (21/10/24)	1.39 (09/06/25)
21 (OS)	1984	18/03/24	EF I-CXL	2	7.77 (13/03/24)	8.91 (26/04/24)	8.45 (30/09/24)	8.33 (24/03/25)
32 (OD)	1990	08/04/24	EF I-CXL	2	5.18 (03/04/24)	5.81 (03/06/24)	4.30 (14/10/24)	5.22 (30/06/25)
30 (OS)	1999	24/04/24	EF I-CXL	2	3.87 (04/04/24)	4.35 (29/05/24)	4.15 (28/10/24)	/
MEDIA ± SD					5.02 ± 1.47	5.31 ± 2.00	4.65 ± 2.25	4.89 ± 2.46

Tabella 5.75: Tabella relativa al Sif dello stadio 2, operazione EF I-CXL.

Nel confronto tra le tre tecniche di cross-linking nello stadio 2, il gruppo Epi-Off evidenzia un lieve incremento del valore medio a 1 mese post-operatorio (da 4,95 a 5,8 D), seguito da una graduale riduzione fino a un valore inferiore al baseline a 12 mesi (4,73 D), suggerendo una discreta efficacia nel contenere l'asimmetria corneale nel lungo periodo.

La iontoforesi mostra un andamento più variabile: dopo un iniziale lieve incremento (da 5,78 a 6 D), il valore si stabilizza ma a 12 mesi risulta in lieve peggioramento rispetto al preoperatorio (6,26 D).

La tecnica EF I-CXL presenta una curva stabile con lievi oscillazioni che diminuisce in un anno rispetto al valore medio preoperatorio. Complessivamente, il trattamento transepiteliale EF I-CXL sembra favorire una buona stabilità dell'indice di asimmetria nel tempo, anche se le analisi hanno natura preliminare a causa della numerosità dei campioni.

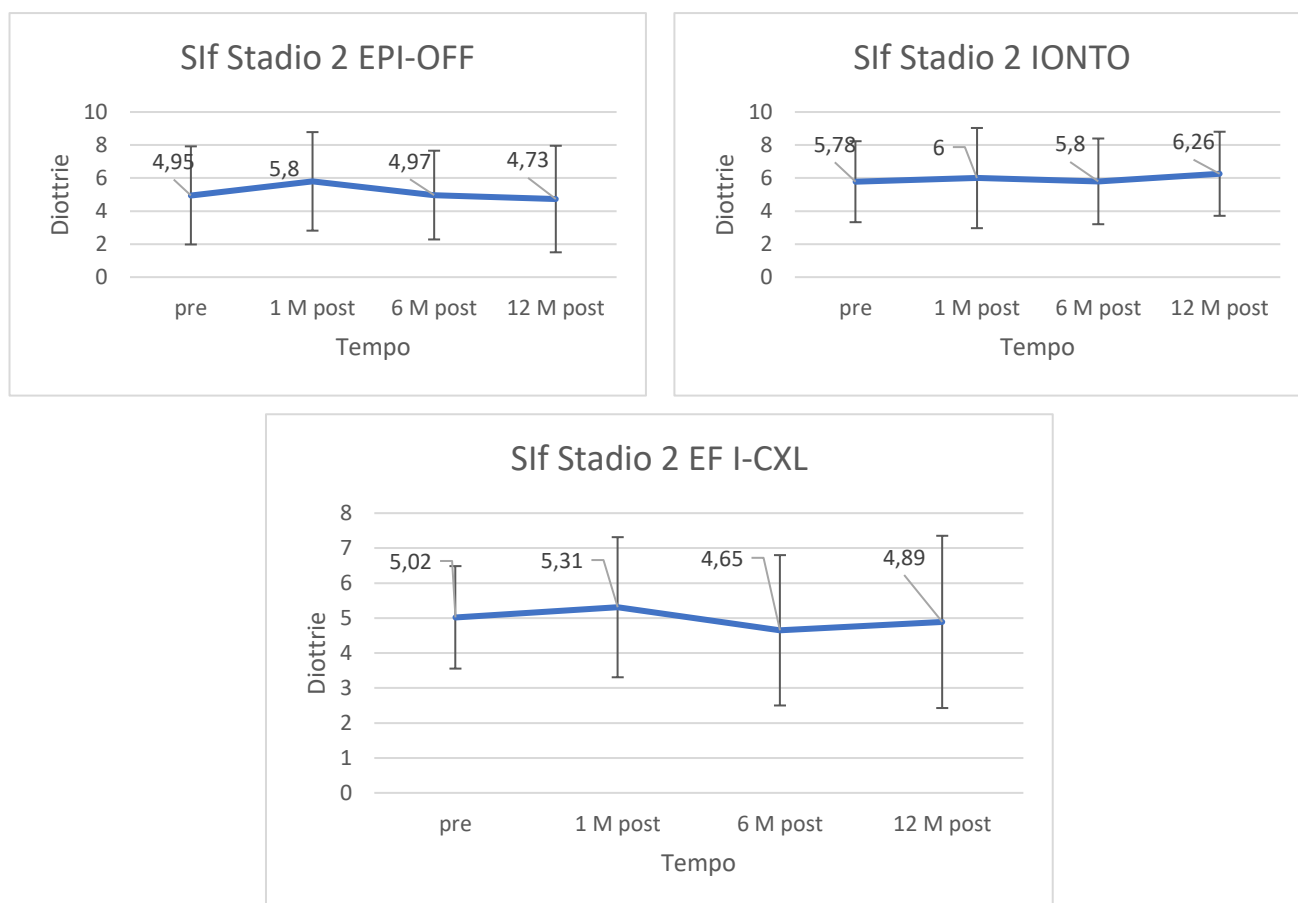


Figura 5.14: Rappresentazione grafica dell'andamento della media $\pm$ SD per lo stadio 2.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Sif _{1M} %	Sif _{6M} %	Sif _{12M} %
11	EPI-OFF	2	-12.61	13.51	-49.55
12 (OD)	EPI-OFF	2	68.41	7.83	-11.30
13	EPI-OFF	2	-0.17	-8.98	-2.99
14	EPI-OFF	2	22.43	44.49	61.76
15	EPI-OFF	2	38.30	18.72	/
16 (OS)	EPI-OFF	2	29.61	-28.21	-28.49
17	EPI-OFF	2	16.83	3.2	3.34
18	EPI-OFF	2	-9.62	-6.94	-31.10
19	EPI-OFF	2	21.43	-3.95	-5.08

Tabella 5.76: Tabella relativa all'indice di asimmetria frontale per lo stadio 2, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Sif _{1M} %	Sif _{6M} %	Sif _{12M} %
20	IONTO	2	-11.64	1.14	2.05
21 (OD)	IONTO	2	11.96	19.60	15.71
22	IONTO	2	30.26	0.00	49.82
23	IONTO	2	-17.68	29.90	3.22
24	IONTO	2	-12.12	-2.42	-7.11
25 (OS)	IONTO	2	16.67	-0.26	1.70
26	IONTO	2	-0.96	-5.06	/
27	IONTO	2	0.92	-5.05	7.96

28	IONTO	2	-3.77	-9.43	-16.04
29	IONTO	2	9.06	/	9.21

Tabella 5.77: Tabella relativa all'indice di asimmetria frontale per lo stadio 2, operazione IONTO.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Sif _{1M} %	Sif _{6M} %	Sif _{12M} %
30 (OD)	EF I-CXL	2	-2.43	1.10	1.99
31 (OD)	EF I-CXL	2	-19.15	-52.93	-63.03
21 (OS)	EF I-CXL	2	14.67	8.75	7.21
32 (OD)	EF I-CXL	2	12.16	-16.99	0.77
30 (OS)	EF I-CXL	2	12.40	7.24	/

Tabella 5.78: Tabella relativa all'indice di asimmetria frontale per lo stadio 2, operazione EF I-CXL.

L'analisi delle variazioni dell'indice di asimmetria frontale nello stadio 2 mostra andamenti piuttosto eterogenei tra le tecniche.

Nel gruppo Epi-Off, a un anno dall'intervento, su 9 pazienti 6 mostrano una diminuzione (-49,55%, -11,30%, -2,99%, -28,49%, -31,10% e -5,08%). 1 paziente mostra un aumento del +3,34%, mentre uno mostra un aumento considerevole pari al +61,76% indice di peggioramento.

Nel gruppo trattato mediante la tecnica della iontoforesi, a un anno dall'intervento, solo 2 pazienti su 10 mostrano una diminuzione dell'indice pari, rispettivamente, a -7,11% e -16,04%.

Nel gruppo EF I-CXL, un paziente su 5 raggiunge una riduzione del Sif superiore al 60% e tre pazienti presentano aumenti del 1,99%, 7,21% e 0,77%. Per un paziente non è presente il timepoint a 12 mesi, ma al sesto mese l'aumento dell'indice di asimmetria frontale risulta pari al 7,23%.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Sif PRE [D]	Sif 1 M POST [D]	Sif 6 M POST [D]	Sif 12 M POST [D]
33 (OD)	1997	21/01/19	EPI-OFF	3	12.30 (14/01/19)	/	11.19 (19/08/19)	10.56 (03/12/19)
34	1993	04/10/21	EPI-OFF	3	3.11 (30/09/21)	3.77 (22/11/21)	3.94 (19/05/22)	3.61 (17/10/22)
35	1992	25/02/19	EPI-OFF	3	9.36 (11/02/19)	11.23 (08/04/19)	10.12 (19/07/19)	9.10 (21/07/20)
36	1998	24/05/21	EPI-OFF	3	9.42 (07/05/21)	10.52 (15/07/21)	9.58 (29/11/21)	10.50 (01/08/22)

MEDIA $\pm$ SD					8.55 $\pm$ 3.36	8.51 $\pm$ 1.12	8.71 $\pm$ 2.81	8.44 $\pm$ 2.85
-------------------	--	--	--	--	---------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------

Tabella 5.79: Tabella relativa al Sif dello stadio 3, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Sif PRE [D]	Sif 1 M POST [D]	Sif 6 M POST [D]	Sif 12 M POST [D]
37	1953	25/11/19	IONTO	3	6.44 (18/11/19)	3.29 (08/01/20)	3.38 (17/06/20)	5.46 (09/08/21)
38	1998	04/03/23	IONTO	3	/	7.01 (31/03/23)	7.06 (21/08/23)	7.74 (09/07/24)
39	2003	13/11/23	IONTO	3	8.03 (23/10/23)	7.94 (23/02/24)	7.90 (19/04/24)	7.73 (11/11/24)
MEDIA $\pm$ SD					7.24 $\pm$ 0.80	6.08 $\pm$ 2.00	6.11 $\pm$ 1.96	6.98 $\pm$ 1.07

Tabella 5.80: Tabella relativa al Sif dello stadio 3, operazione IONTO.

Nel confronto tra le due tecniche analizzate per lo stadio 3, il gruppo trattato con tecnica Epi-Off presenta valori medi stabili nel tempo, con un leggero incremento a 6 mesi (da 8,55 D a 8,71 D) seguito da una riduzione a 12 mesi rispetto al preoperatorio.

Al contrario, nel gruppo trattato con iontoforesi si osserva una riduzione marcata del Sif già a un mese dall'intervento (da 7,24 D a 6,08 D), seguita da un progressivo e lieve rialzo nei mesi successivi, con un valore a 12 mesi inferiore a quello di partenza.

Anche in questo caso, tuttavia, è opportuno considerare la scarsa numerosità dei campioni (4 pazienti per il gruppo Epi-Off e 3 per il gruppo iontoforesi), che limita la possibilità di generalizzare i risultati.

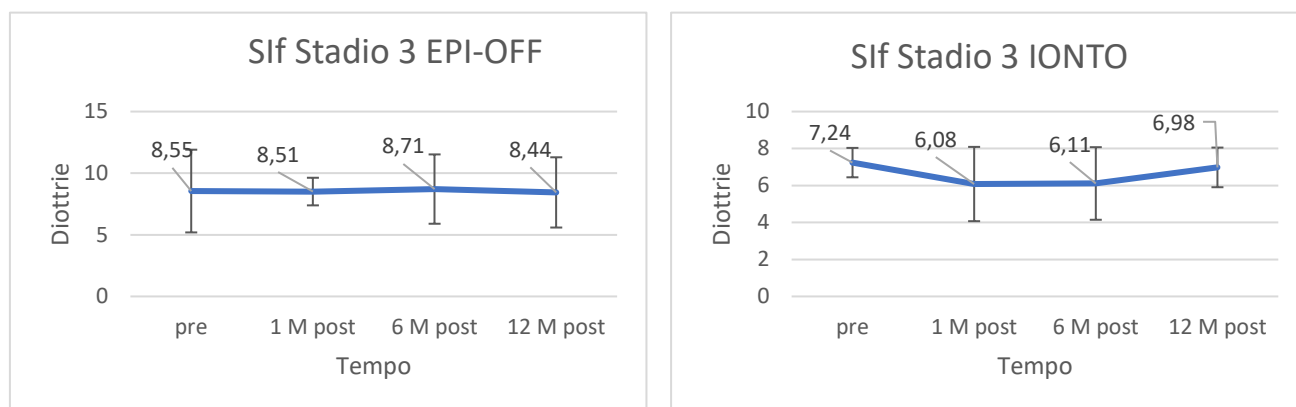


Figura 5.15: Rappresentazione grafica dell'andamento della media $\pm$ SD per lo stadio 3.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Sif _{1M} %	Sif _{6M} %	Sif _{12M} %
33 (OD)	EPI-OFF	3	/	-9.02	-14.15
34	EPI-OFF	3	21.22	26.69	16.08
35	EPI-OFF	3	19.98	8.12	-2.78
36	EPI-OFF	3	11.68	1.70	11.46

Tabella 5.81: Tabella relativa all'indice di asimmetria frontale per lo stadio 3, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Sif _{1M} %	Sif _{6M} %	Sif _{12M} %
37	IONTO	3	-48.91	-47.52	-15.22
38	IONTO	3	/	/	/
39	IONTO	3	-1.12	-1.62	-3.74

Tabella 5.82: Tabella relativa all'indice di asimmetria frontale per lo stadio 3, operazione IONTO.

L'analisi delle variazioni dell'indice di asimmetria frontale nello stadio 3, nel gruppo trattato con tecnica Epi-Off, evidenzia che 2 pazienti mostrano un aumento del Sif a un anno. Gli altri 2 presentano una tendenza al miglioramento, con riduzioni fino al -14,15%.

Nel gruppo trattato con iontoforesi, invece, l'andamento è più omogeneamente favorevole: un paziente mostra una riduzione marcata già a 1 mese (-48,91%), mantenuta anche nei timepoint successivi, e un altro registra variazioni minime ma sempre negative. Per un paziente non era disponibile il timepoint pre-intervento, ma dal primo mese postoperatorio a 12 mesi registra un aumento del Sif da 7,01 D a 7,74 D (+10,41%).

Questi dati suggeriscono che, nello stadio 3, la iontoforesi potrebbe favorire una maggiore regolarizzazione dell'asimmetria corneale, mentre la tecnica Epi-Off presenta un comportamento più variabile e meno prevedibile nel lungo termine. Anche in questo caso, tuttavia, le ridotte dimensioni campionarie impongono cautela nell'interpretazione.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Sif PRE [D]	Sif 1 M POST [D]	Sif 6 M POST [D]	Sif 12 M POST [D]
16 (OD)	2007	30/01/23	EPI-OFF	4	6.78 (25/01/23)	9.27 (01/03/23)	5.64 (07/08/23)	5.52 (25/03/24)
12 (OS)	2003	14/03/22	EPI-OFF	4	7.46 (21/02/22)	7.99 (12/04/22)	7.16 (14/09/22)	7.62 (27/02/23)
40	1996	28/10/19	EPI-OFF	4	8.23 (19/08/19)	8.77 (29/11/19)	9.49 (15/06/20)	7.22 (25/11/20)
33 (OS)	1997	26/11/18	EPI-OFF	4	13.42 (22/10/18)	13.05 (14/01/19)	13.12 (19/08/19)	13.36 (03/12/19)
41	1994	11/06/18	EPI-OFF	4	14.95 (01/06/18)	14.65 (10/09/18)	15.20 (03/12/18)	14.67 (19/12/19)
4 (OD)	2002	11/06/18	EPI-OFF	4	/	7.07 (20/08/18)	6.67 (12/11/18)	5.32 (23/07/19)
42	2004	13/09/21	EPI-OFF	4	6.40 (06/09/21)	/	6.91 (09/05/22)	5.94 (26/09/22)
MEDIA ± SD					9.54 ± 3.36	10.13 ± 2.75	9.17 ± 3.38	8.52 ± 3.58

Tabella 5.83: Tabella relativa al Sif dello stadio 4, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Sif PRE [D]	Sif 1 M POST [D]	Sif 6 M POST [D]	Sif 12 M POST [D]
43 (OD)	1997	26/02/24	IONTO	4	9.39 (05/02/24)	9.74 (22/04/24)	9.24 (26/06/24)	9.22 (20/06/25)
44	1992	14/06/23	IONTO	4	9.21 (09/06/23)	8.61 (14/07/23)	11.80 (11/12/23)	9.20 (09/07/24)
45	1976	13/06/22	IONTO	4	6.72 (20/05/22)	7.55 (22/07/22)	7.30 (24/10/22)	7.88 (29/05/23)
46	1953	28/03/22	IONTO	4	5.43 (28/02/22)	5.03 (02/05/22)	4.93 (26/09/22)	5.35 (27/02/23)
47	1974	14/06/21	IONTO	4	8.82 (11/06/21)	8.76 (22/07/21)	8.74 (13/12/21)	8.77 (10/10/22)
25 (OD)	1997	27/11/23	IONTO	4	8.53 (27/10/23)	9.47 (03/01/24)	8.55 (06/05/24)	8.68 (11/09/24)

MEDIA $\pm$ SD					8.02 $\pm$ 1.45	8.19 $\pm$ 1.58	8.43 $\pm$ 2.07	8.18 $\pm$ 1.34
-------------------	--	--	--	--	---------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------

Tabella 5.84: Tabella relativa al Sif dello stadio 4, operazione IONTO.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	STADIO	Sif PRE [D]	Sif 1 M POST [D]	Sif 6 M POST [D]	Sif 12 M POST [D]
31 (OS)	2001	18/03/24	EF I-CXL	4	4.18 (04/03/24)	3.27 (04/04/24)	2.64 (21/10/24)	1.46 (09/06/25)
32 (OS)	1990	18/03/24	EF I-CXL	4	10.09 (09/02/24)	11.62 (03/04/24)	9.81 (14/10/24)	8.91 (30/06/25)
43 (OS)	1997	18/03/244	EF I-CXL	4	9.15 (06/03/24)	9.61 (22/04/24)	9.29 (25/11/24)	9.95 (16/06/25)
MEDIA $\pm$ SD					7.81 $\pm$ 2.59	8.17 $\pm$ 3.56	7.25 $\pm$ 3.26	6.77 $\pm$ 3.78

Tabella 5.85: Tabella relativa al Sif dello stadio 4, operazione EF I-CXL.

Nel cheratocono in stadio 4, la tecnica Epi-Off presenta un iniziale lieve aumento del Sif medio a un mese, seguito da una progressiva riduzione del valore medio fino a 12 mesi, suggerendo un miglioramento dell'asimmetria corneale nel lungo termine (da 9,54 D a 8,52 D).

La iontoforesi, invece, evidenzia un andamento tendenzialmente stabile con variazioni minime. Il valore medio dell'indice Sif passa da 8,02 D a 8,18 D.

La tecnica EF I-CXL mostra una curva discendente più marcata a partire dal primo mese, con un calo continuo fino a un anno dall'intervento, indicando un potenziale effetto positivo sulla simmetria corneale, sebbene su un campione numericamente ristretto.

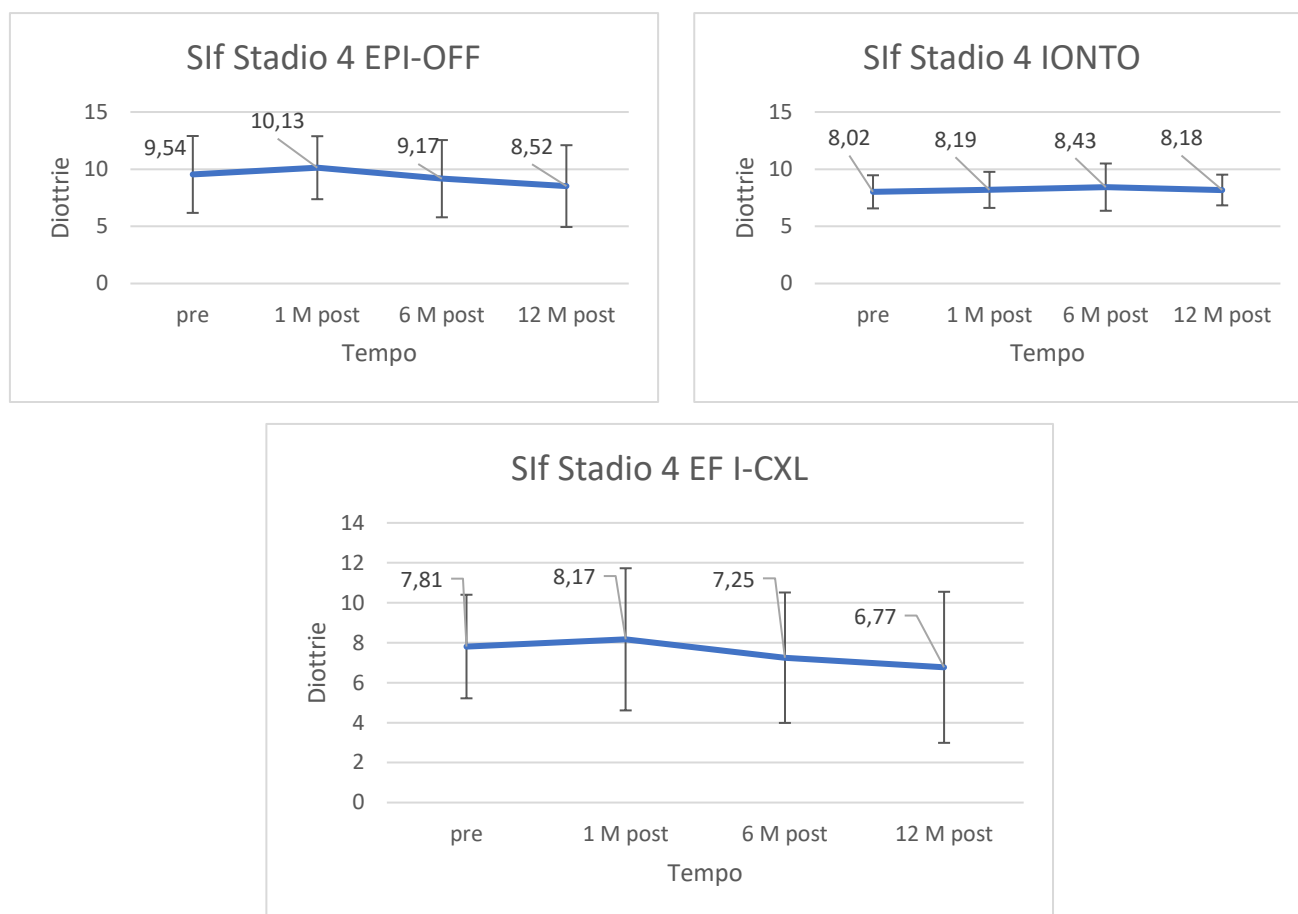


Figura 5.16: Rappresentazione grafica dell'andamento della media $\pm$ SD per lo stadio 4.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Sif _{1M} %	Sif _{6M} %	Sif _{12M} %
16 (OD)	EPI-OFF	4	36.73	-16.81	-18.58
12 (OS)	EPI-OFF	4	7.10	-4.02	2.14
40 (OD)	EPI-OFF	4	6.56	15.31	-12.27
33 (OS)	EPI-OFF	4	-2.76	-2.24	-0.45
41 (OS)	EPI-OFF	4	-2.01	1.67	-1.87
4 (OD)	EPI-OFF	4	/	/	/
42 (OD)	EPI-OFF	4	/	7.97	-7.19

Tabella 5.86: Tabella relativa all'indice di asimmetria frontale per lo stadio 4, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Sif _{1M} %	Sif _{6M} %	Sif _{12M} %
43 (OD)	IONTO	4	3.73	-1.60	-1.81
44	IONTO	4	-6.51	28.12	-0.11
45	IONTO	4	12.35	8.63	17.26
46	IONTO	4	-7.37	-9.21	-1.47
47	IONTO	4	-0.68	-0.91	-0.57
25 (OD)	IONTO	4	11.02	0.23	1.76

Tabella 5.87: Tabella relativa all'indice di asimmetria frontale per lo stadio 4, operazione IONTO.

ID PAZ.	TIPO OPER.	ST.	Sif _{1M} %	Sif _{6M} %	Sif _{12M} %
31 (OS)	EF I-CXL	4	-21.77	-36.84	-65.07
32 (OS)	EF I-CXL	4	15.16	-2.78	-11.69
43 (OS)	EF I-CXL	4	5.03	1.53	8.74

Tabella 5.88: Tabella relativa all'indice di asimmetria frontale per lo stadio 4, operazione EF I-CXL.

Nel confronto tra le tre tecniche di cross-linking nello stadio 4 di cheratocono, si osservano comportamenti differenti per quanto riguarda le variazioni percentuali dell'indice di asimmetria frontale.

Nella tecnica Epi-Off, a un anno dall'intervento, 5 pazienti su 7 mostrano una riduzione percentuale (rispettivamente, -18,58%, -12,27%, -0,45%, -1,87% e -7,19%). Un paziente registra un aumento pari al 2,14% e per un paziente non è disponibile il dato relativo al timepoint preoperatorio, ma da 1 mese a 6 mesi post-intervento registra una diminuzione pari a -24,75%.

Nella tecnica della iontoforesi, in 4 pazienti su 6 si verifica una riduzione dell'indice a 12 mesi. Un paziente registra un aumento del +1,76%, mentre un paziente peggiora sensibilmente passando da un Sif pari a 6,72 D ad un Sif di 7,88D (+17,26%).

La tecnica EF I-CXL mostra invece una tendenza più definita verso la riduzione dell'indice: due dei tre pazienti trattati riportano una diminuzione del Sif%, uno dei quali superiore al -65% e l'altro pari al -11,69%, indicando una possibile efficacia nel promuovere la regolarità corneale anche nei casi più avanzati. Il terzo paziente mostra, invece, un aumento pari al +8,74% a un anno dall'intervento. Sebbene il campione sia limitato, questi dati suggeriscono che le tecniche transepiteliali, in particolare la EF I-CXL, potrebbero garantire una maggiore stabilità e un impatto positivo sull'asimmetria corneale nello stadio più avanzato della patologia.

Complessivamente, sulla base dei risultati ottenuti nei quattro stadi analizzati, la tecnica Epi-Off risulta la più efficace, sia in termini di miglioramento medio dell'indice Sif, sia per percentuale di casi con variazione positiva. Nonostante presenti talvolta un andamento altalenante nei primi mesi post-operatori, mostra nel tempo una netta tendenza al miglioramento, soprattutto negli stadi 2 e 4.

La tecnica con iontoforesi si dimostra utile in alcuni casi, in particolare nello stadio 3, ma mostra un comportamento più variabile e una percentuale complessiva di miglioramento inferiore, limitando la possibilità di trarre conclusioni definitive.

La tecnica EF I-CXL evidenzia una buona performance, con risultati promettenti in più stadi e buone medie, ma la limitata numerosità del campione impone cautela nella valutazione complessiva.

Anche in questo caso, un campione più ampio e omogeneo permetterebbe di effettuare un'analisi statistica approfondita, utile a identificare differenze significative tra i vari intervalli temporali.

5.5 Corrected Distance Visual Acuity: CDVA

Di seguito sono riportate le tabelle relative al parametro Uncorrected Distance Visual Acuity (CDVA) dei pazienti, suddivise in base allo stadio della patologia e alla tipologia di intervento effettuato.

Nei casi in cui non viene indicata una data specifica, il dato si riferisce alla rilevazione effettuata durante la prima visita presso la struttura ospedaliera.

Quando nella cartella clinica era presente una notazione del tipo "8-9/10 cc." (con correzione), il valore è stato approssimato per difetto (8/10 cc.). Inoltre, per alcuni pazienti erano disponibili esclusivamente i dati relativi all'UDVA (Uncorrected Distance Visual Acuity) e non alla CDVA. Tali pazienti sono stati pertanto analizzati separatamente nella valutazione dell'acutezza visiva, pur mantenendo la suddivisione in base allo stadio della patologia.

Per altri pazienti, invece, i dati disponibili risultavano di natura mista, con misurazioni di CDVA in alcuni intervalli temporali e di UDVA in altri. Anche questi casi sono stati considerati separatamente rispetto al resto del campione.

L'analisi di questo parametro si differenzia da quella adottata per le altre variabili, in quanto la misurazione dell'acutezza visiva è soggetta a numerose variabilità individuali. Per questo motivo, non sarebbe stato metodologicamente corretto esprimere i risultati in termini di valori medi, poiché tali medie non avrebbero rappresentato adeguatamente l'andamento reale dei singoli casi. Si è pertanto preferito adottare una rappresentazione grafica mediante grafici a colonne, che consente di visualizzare in modo più chiaro e diretto l'evoluzione dell'acutezza visiva nel tempo per ciascun paziente.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	VISUS	VISUS	VISUS	VISUS
1	1993	03/06/19	EPI-OFF	1	10/10 cc. (11/03/19)	10/10 cc. (09/07/19)	/	12/10 cc. (06/07/20)
2	1998	10/10/22	EPI-OFF	1	8/10 cc. (20/09/22)	8/10 cc. (28/11/22)	9/10 cc. (05/06/23)	10/10 cc. (08/04/24)
3	1991	29/06/20	EPI-OFF	1	4/10 cc.	5/10 cc. (07/09/20)	5/10 cc. (16/10/20)	8/10 cc. (17/05/21)
5	1993	03/06/19	EPI-OFF	1	4/10 cc.	9/10 cc. (10/07/19)	9/10 cc. (03/12/19)	9/10 cc. (08/06/20)
6	2002	24/06/19	EPI-OFF	1	8/10 cc. (21/06/19)	/	/	10/10 cc. (17/06/20)

Tabella 5.89: Tabella relativa al parametro UDVA dello stadio 1, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	VISUS	VISUS	VISUS	VISUS
4 (OS)	2002	28/01/19	EPI-OFF	1	10/10 nat. (12/11/18)	9/10 nat. (01/04/19)	9/10 nat. (23/07/19)	10/10 nat. (12/02/20)

Tabella 5.90: Tabella relativa al parametro UDVA dello stadio 1, operazione EPI-OFF.

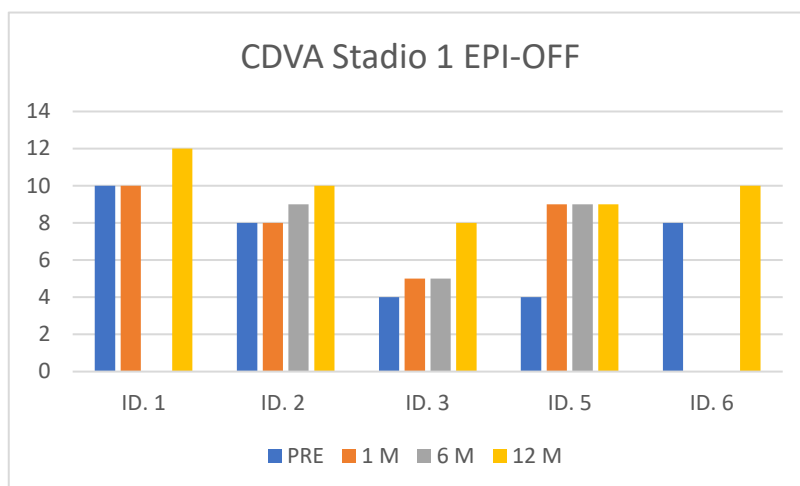


Figura 5.17: Rappresentazione grafica dell'andamento del CDVA per lo stadio 1, operazione EPI-OFF.

Il grafico mostra l'andamento del parametro CDVA nei pazienti affetti da cheratocono di stadio 1 sottoposti a intervento Epi-Off, nei quattro momenti di osservazione. È possibile osservare un miglioramento progressivo della visione corretta in tutti i pazienti del gruppo. Il paziente ID. 1 presenta un visus ottimale già in fase preoperatoria (10/10), mantenuto nel tempo e ulteriormente migliorato a 12 mesi (12/10). Il paziente ID. 2 mostra un visus iniziale di 8/10 con un miglioramento graduale fino a raggiungere 10/10 a 12 mesi. Il paziente ID. 3 parte da un visus più basso (4/10) ma mostra un recupero costante fino a 8/10. Il paziente ID. 5 registra un miglioramento rapido già a 1 mese dall'intervento (da 4/10 a 9/10), mantenuto stabile nei successivi controlli. Il paziente ID. 6 presenta dati incompleti negli intervalli temporali intermedi, ma mostra comunque un visus migliorato a 12 mesi (10/10 rispetto agli 8/10 iniziali).

Per quanto riguarda, invece, il paziente ID. 4 (descritto in tabella 5.90), dopo un leggero calo a 1 mese e 6 mesi, a 12 mesi dall'intervento recupera il visus di partenza pari a 10/10 senza correzione.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	VISUS	VISUS	VISUS	VISUS
7	1978	29/05/23	IONTO	1	3/10 cc. (25/05/23)	/	3/10 cc. (13/11/23)	4/10 cc. (11/11/24)

8	1963	24/02/20	IONTO	1	8/10 cc. (12/02/20)	/	/	10/10 cc. (08/03/21)
---	------	----------	-------	---	-------------------------------	---	---	--------------------------------

Tabella 5.91: Tabella relativa al parametro CDVA dello stadio 1, operazione IONTO.

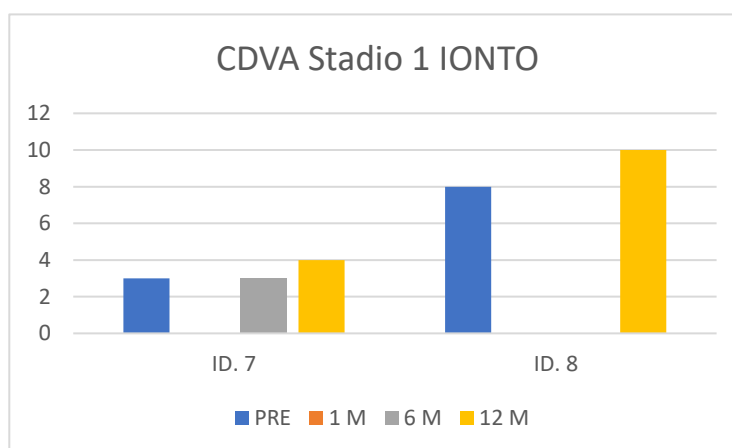


Figura 5.18: Rappresentazione grafica dell'andamento del CDVA per lo stadio 1, operazione IONTO.

Per quanto riguarda, invece, il gruppo trattato con la tecnica della iontoforesi, il paziente ID. 7 presenta un visus iniziale piuttosto basso (3/10), che rimane invariato a circa 6 mesi dall'intervento e mostra un lieve miglioramento a distanza di oltre un anno (4/10). Questo andamento suggerisce una risposta modesta, in termini di acuità visiva, al trattamento.

Il paziente ID. 8, invece, parte da un visus significativamente migliore (8/10) già prima dell'intervento, e mantiene una buona stabilità nel lungo periodo, con un visus di 10/10 a un anno di distanza. In questo caso, la terapia sembra aver contribuito al mantenimento e al potenziale miglioramento della capacità visiva.

Nel complesso, si osserva una differente evoluzione postoperatoria tra i due pazienti: uno con un recupero limitato, l'altro con una stabilità visiva molto buona, evidenziando il fatto che il campione in esame è molto ridotto in termini di numero di pazienti.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	VISUS	VISUS	VISUS	VISUS
9	1985	18/03/24	EF I-CXL	1	8/10 cc. (19/02/24)	10/10 cc. (26/04/24)	10/10 cc. (13/09/24)	/

Tabella 5.92: Tabella relativa al parametro CDVA dello stadio 1, operazione EF I-CXL.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	VISUS	VISUS	VISUS	VISUS
10	1995	08/04/24	EF I-CXL	1	4/10 nat.	9/10 nat. (10/05/24)	/	10/10 nat. (17/03/25)

Tabella 5.93: Tabella relativa al parametro UDVA dello stadio 1, operazione EF I-CXL.

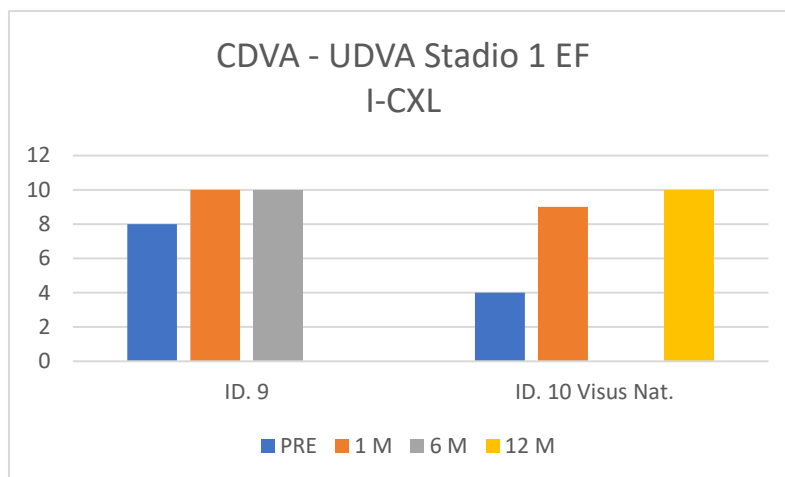


Figura 5.19: Rappresentazione dell'andamento del CDVA e UDVA per lo stadio 1, operazione EF I-CXL.

Passando alla tecnica EF I-CXL, il paziente ID. 9 presenta una buona acutezza visiva corretta già in fase preoperatoria (8/10 cc.), che migliora rapidamente nel primo mese (10/10 cc.) e si mantiene stabile anche a distanza di sei mesi. Il follow-up a 12 mesi non è, tuttavia, disponibile. Questo andamento suggerisce una risposta favorevole al trattamento, con un miglioramento immediato e una rapida stabilizzazione.

Il paziente ID. 10, invece, presenta un visus non corretto di partenza più basso (4/10 nat.) ma mostra un recupero evidente già dopo un mese, arrivando a 9/10, e raggiunge il visus massimo (10/10 nat.) a 12 mesi. Nonostante si tratti di dati non corretti (visione naturale), l'incremento è netto e progressivo, a indicare un miglioramento funzionale significativo senza l'uso di correzione ottica.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	VISUS	VISUS	VISUS	VISUS
11	1994	25/03/19	EPI-OFF	2	6/10 cc. (19/02/19)	/	8/10 cc. (09/12/19)	10/10 cc. (17/06/20)
12 (OD)	2003	26/09/20	EPI-OFF	2	10/10 cc. (14/09/22)	9/10 cc. (20/10/22)	10/10 cc. (08/05/23)	10/10 cc. (04/09/23)
13	1999	04/06/18	EPI-OFF	2	7/10 cc. (07/05/18)	9/10 cc. (20/08/18)	10/10 cc. (01/10/18)	10/10 cc. (11/03/19)

14	1984	28/10/19	EPI-OFF	2	6/10 cc. (17/09/19)	5/10 cc. (03/12/19)	9/10 cc. (10/02/20)	9/10 cc. (20/11/20)
15	1984	03/06/19	EPI-OFF	2	9/10 cc. (04/05/19)	8/10 cc. (06/09/19)	10/10 cc. (06/12/19)	/
16 (OS)	2007	29/05/23	EPI-OFF	2	9/10 cc. (05/05/23)	9/10 cc. (06/07/23)	10/10 cc. (20/11/23)	10/10 cc. (25/03/24)
17	1977	29/10/18	EPI-OFF	2	8/10 cc. (30/05/16)	8/10 cc. (10/12/18)	9/10 cc. (07/06/19)	8/10 cc. (14/10/19)
18	2003	25/03/19	EPI-OFF	2	9/10 cc. (29/03/19)	9/10 cc. (13/05/19)	9/10 cc. (16/09/19)	10/10 cc. (18/11/19)
19	1999	28/09/20	EPI-OFF	2	5/10 cc. (20/07/20)	6/10 cc. (02/11/20)	10/10 cc. (04/02/21)	10/10 cc. (16/08/21)

Tabella 5.94: Tabella relativa al parametro CDVA dello stadio 2, operazione EPI-OFF.

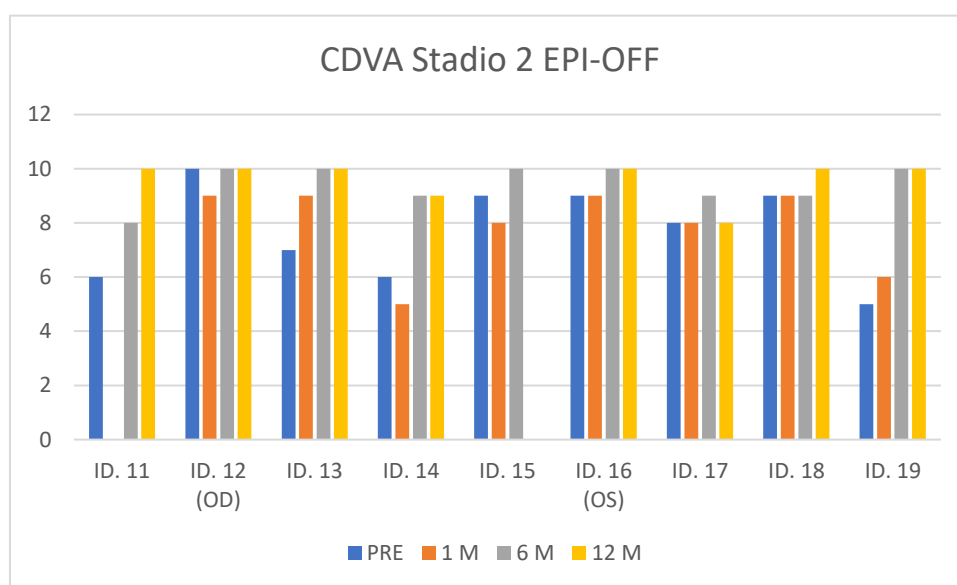


Figura 5.20: Rappresentazione grafica dell'andamento del CDVA per lo stadio 2, operazione EPI-OFF.

Per quanto riguarda lo stadio 2, nel complesso si evidenzia un miglioramento progressivo della visione corretta nella maggior parte dei pazienti. In particolare, i soggetti ID. 11, 12, 13, 15, 16, 18 e 19, raggiungono o mantengono un visus ottimale (10/10), indicando una risposta molto favorevole.

Tra questi, alcuni pazienti come ID. 13 e 18, mostrano valori iniziali già elevati e mantengono buoni livelli visivi nel follow-up, mentre ID. 19, pur partendo da un visus più ridotto (5/10), registra un miglioramento graduale fino a 10/10 a 12 mesi, dimostrando un recupero completo, così come il paziente ID. 11 che parte da un visus di 6/10 ed arriva a 10/10.

Il paziente ID. 14 parte invece da un visus di 6/10 e raggiunge, a un anno dall'intervento, 9/10, mentre il paziente ID. 17 rimane stabile a 8/10.

In sintesi, il grafico conferma che il trattamento Epi-Off è efficace anche nei pazienti in stadio 2, con una tendenza generale al miglioramento o alla stabilizzazione del parametro CDVA, particolarmente evidente entro 6-12 mesi dall'intervento.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	VISUS	VISUS	VISUS	VISUS
21 (OD)	1984	05/07/21	IONTO	2	6/10 cc. (09/07/21)	9/10 cc. (28/02/22)	/	10/10 cc. (07/11/22)
22	1959	26/02/24	IONTO	2	10/10 cc. (11/12/23)	9/10 cc. (06/05/24)	9/10 cc. (06/09/24)	/
23	1998	31/01/24	IONTO	2	4/10 cc. (19/12/23)	5/10 cc. (11/03/24)	8/10 cc. (12/07/24)	/
24	1943	28/10/18	IONTO	2	3/10 cc. (25/09/18)	4/10 cc. (03/12/18)	6/10 cc. (27/01/19)	/
25 (OS)	1997	31/01/24	IONTO	2	8/10 cc. (03/01/24)	9/10 cc. (23/02/24)	10/10 cc. (10/07/24)	/
26	1997	31/01/24	IONTO	2	5/10 cc.	9/10 cc. (04/03/24)	9/10 cc. (09/07/24)	/
27	1987	26/06/24	IONTO	2	9/10 cc. (03/06/24)	10/10 cc. (23/07/24)	/	10/10 cc. (10/02/25)
28	1978	04/06/18	IONTO	2	8/10 cc.	10/10 cc. (27/07/18)	10/10 cc. (10/12/18)	9/10 cc. (08/07/19)

Tabella 5.95: Tabella relativa al parametro CDVA dello stadio 2, operazione IONTO.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	VISUS	VISUS	VISUS	VISUS
20	1996	15/11/21	IONTO	2	8/10 nat. (25/10/21)	/	10/10 nat. (27/04/22)	10/10 nat. 2023
29	1982	24/05/21	IONTO	2	7/10 nat. (10/05/21)	9/10 nat. (29/06/21)	/	8/10 nat. (11/04/22)

Tabella 5.96: Tabella relativa al parametro UDVA dello stadio 2, operazione IONTO.

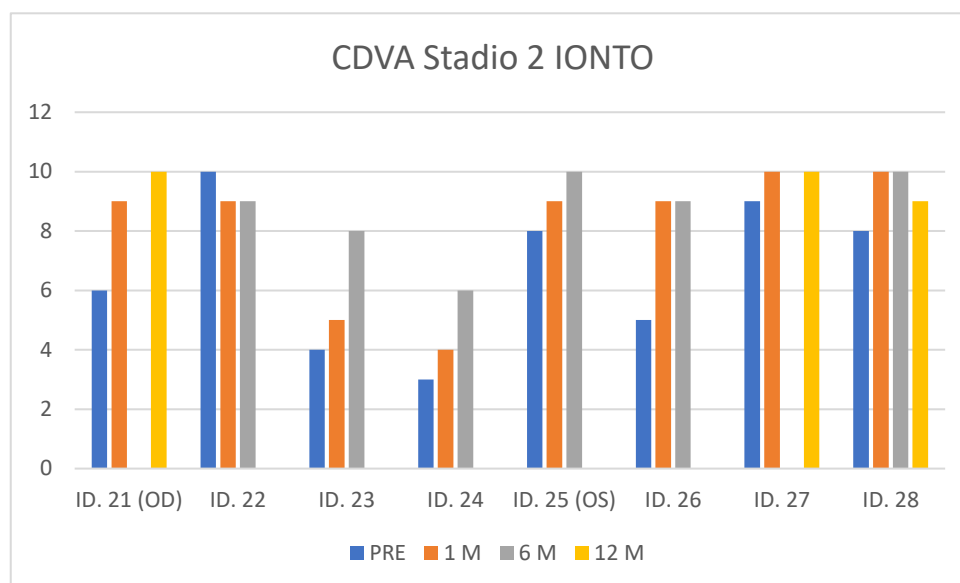


Figura 5.21: Rappresentazione grafica dell'andamento del CDVA per lo stadio 2, operazione IONTO.

Per quanto riguarda i pazienti di stadio 2 trattati con la tecnica della iontoforesi, nel complesso, l'andamento evidenzia una variabilità individuale più marcata rispetto al gruppo Epi-Off. Alcuni pazienti, come ID. 21, 25 e 27, mostrano un'evoluzione molto positiva, con visus che raggiunge o mantiene i 10/10 già entro i primi 6 mesi, confermando l'efficacia del trattamento in questi casi.

Tuttavia, in altri pazienti come ID. 23 e 24, il miglioramento è più contenuto: i valori restano inferiori a 9/10 anche dopo 12 mesi, con progressi comunque buoni considerando che il paziente ID. 23 passa da 4/10 a 8/10 in sei mesi. In particolare, il paziente ID. 24 presenta un visus iniziale piuttosto ridotto (3/10), che migliora solo leggermente a 6 mesi (6/10), suggerendo una risposta più debole al trattamento, ma comunque positiva.

Il paziente ID. 22, partito da un visus elevato (10/10), mostra un lieve calo a 6 mesi (9/10), ma si mantiene comunque su valori funzionalmente buoni. Anche ID. 26 parte da un visus intermedio (5/10) e raggiunge valori ottimali già a 1 mese (9/10), con stabilità nel tempo.

Il paziente ID. 28, invece, presenta un visus iniziale pari a 8/10, che migliora a 10/10 a sei mesi per poi tornare ad un valore di 9/10, comunque indice di miglioramento.

In sintesi, la terapia con iontoforesi nello stadio 2 mostra risultati positivi in diversi pazienti, con stabilizzazione o miglioramento del visus. Tuttavia, rispetto al gruppo trattato con EPI-OFF, si nota una maggiore eterogeneità nella risposta.

I pazienti ID. 20 e ID. 29 (tabella 5.96), hanno un andamento simile: il primo parte da un visus naturale già elevato pari a 8/10 e raggiunge i 10/10, mentre il secondo parte da 7/10 ma, a un anno dall'intervento, ne acquista solo uno arrivando a 8/10.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	VISUS	VISUS	VISUS	VISUS
30 (OD)	1999	08/04/24	EF I-CXL	2	8/10 cc. (13/03/24)	9/10 cc. (29/05/24)	10/10 cc. (28/10/24)	10/10 cc. (28/04/25)
31 (OD)	2001	08/04/24	EF I-CXL	2	2/10 cc. (04/04/24)	8/10 cc. (10/05/24)	9/10 cc. (12/07/24)	/
21 (OS)	1984	18/03/24	EF I-CXL	2	8/10 cc. (13/03/24)	8/10 cc. (08/05/24)	10/10 cc. (09/07/24)	10/10 cc. (24/03/25)
32 (OD)	1990	08/04/24	EF I-CXL	2	10/10 cc. (03/04/24)	/	/	10/10 cc. (30/06/25)
30 (OS)	1999	24/04/24	EF I-CXL	2	10/10 cc. (13/03/24)	9/10 cc. (29/05/24)	10/10 cc. (26/08/24)	10/10 cc. (28/04/25)

Tabella 5.97: Tabella relativa al parametro CDVA dello stadio 2, operazione EF I-CXL.

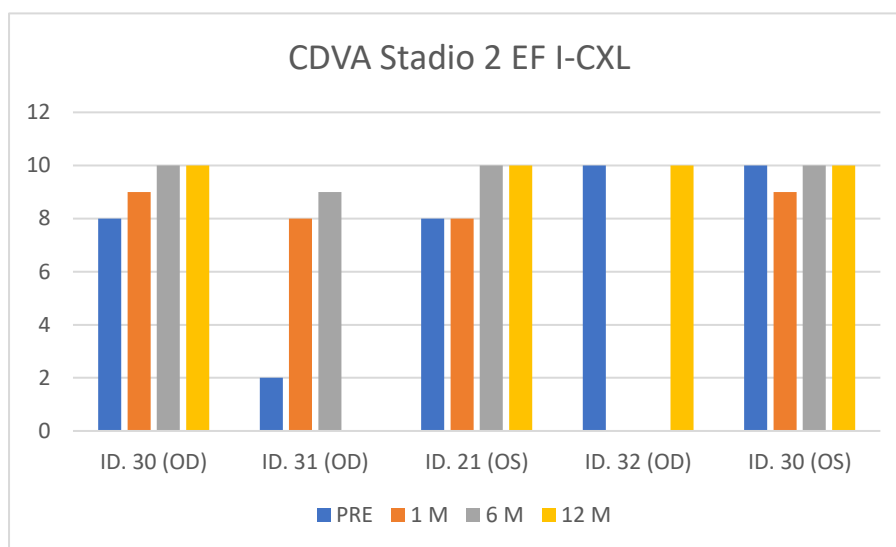


Figura 5.22: Rappresentazione grafica dell'andamento del CDVA per lo stadio 2, operazione EF I-CXL.

Nei pazienti di stadio 2 operati con la tecnica EF I-CXL, nel complesso, il trattamento mostra buoni risultati di stabilizzazione o miglioramento del visus, con una risposta generalmente favorevole entro i 12 mesi.

Il paziente ID. 30 (occhio destro) parte da un visus già discreto (8/10), che migliora a 10/10 già a 6 mesi e si mantiene stabile. ID. 31 mostra il recupero più marcato: da un visus preoperatorio molto basso (2/10), raggiunge 9/10 a 6 mesi e lo mantiene a 12 mesi, suggerendo una risposta molto positiva alla terapia.

Il paziente ID. 21, parte da un visus intermedio (8/10) e raggiunge 10/10 entro 6 mesi, mantenendolo a un anno. ID. 32 mostra invece un visus già ottimale preoperatorio (10/10), che si mantiene invariato nei mesi successivi, confermando l'efficacia del trattamento nel garantire la stabilità visiva.

Infine, ID. 30 (occhio sinistro) presenta un lieve calo a 1 mese (da 10/10 a 9/10), ma il visus torna a 10/10 entro 6 mesi e rimane stabile. In sintesi, i dati mostrano che il trattamento EF I-CXL nei pazienti in stadio 2 è efficace sia nel migliorare i casi con visus inizialmente compromesso, sia nel mantenere risultati ottimali nei pazienti già stabili, con un decorso clinico favorevole e costante nel tempo.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	VISUS	VISUS	VISUS	VISUS
33 (OD)	1997	21/01/19	EPI-OFF	3	4/10 cc. (04/12/18)	/	9/10 cc. (19/08/19)	10/10 cc. (03/12/19)
35	1992	25/02/19	EPI-OFF	3	3/10 cc.	8/10 cc. (08/04/19)	10/10 cc. (19/07/19)	9/10 cc. (11/11/19)
36	1998	24/05/201	EPI-OFF	3	6/10 cc. (07/05/21)	/	8/10 cc. (12/10/21)	8/10 cc. (01/08/22)

Tabella 5.98: Tabella relativa al parametro CDVA dello stadio 3, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	VISUS	VISUS	VISUS	VISUS
34	1993	04/10/21	EPI-OFF	3	5/10 nat. (30/09/21)	8/10 nat. (22/11/21)	/	/

Tabella 5.99: Tabella relativa al parametro UDVA dello stadio 3, operazione EPI-OFF.

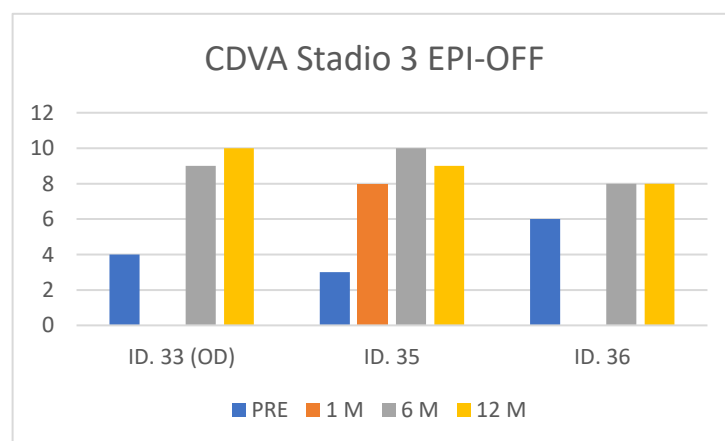


Figura 5.23: Rappresentazione grafica dell'andamento del CDVA per lo stadio 3, operazione EPI-OFF.

Nel gruppo di pazienti di stadio 3 trattati con tecnica Epi-Off, i dati mostrano un miglioramento evidente della capacità visiva in tutti i pazienti, nonostante la maggiore gravità della patologia rispetto agli stadi precedenti.

Il paziente ID. 33 parte da un visus ridotto (4/10), ma raggiunge 9/10 a 6 mesi e 10/10 a 12 mesi, mostrando una risposta molto favorevole alla terapia. Anche il paziente ID. 35 evidenzia un recupero importante: da 3/10 nel preoperatorio, migliora rapidamente fino a 8/10 già a 1 mese, raggiungendo il picco di 10/10 a 6 mesi e mantenendo un buon livello (9/10) a 12 mesi. ID. 36 parte da un valore intermedio (6/10) e mostra un recupero più graduale ma stabile, con visus di 8/10 mantenuto sia a 6 che a 12 mesi.

Per quanto riguarda, invece, il paziente ID. 34, si registra un visus di partenza di 5/10 naturali che arriva, già dal primo mese postoperatorio, a 8/10 naturali indicando un rapido recupero di acuità visiva. Sono, tuttavia, mancanti i dati relativi ai due timepoint successivi.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	VISUS	VISUS	VISUS	VISUS
37	1953	25/11/19	IONTO	3	2/10 cc. (18/11/19)	9/10 cc. (08/01/20)	6/10 cc. (17/06/20)	10/10 cc. (09/08/21)
38	1998	04/03/23	IONTO	3	4/10 cc. (23/02/23)	4/10 cc. (03/04/23)	/	8/10 cc. (09/07/24)

Tabella 5.100: Tabella relativa al parametro CDVA dello stadio 3, operazione IONTO.

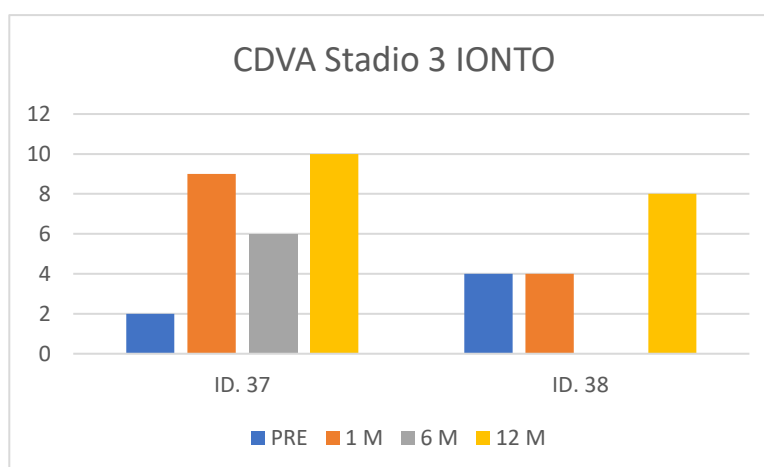


Figura 5.24: Rappresentazione grafica dell'andamento del CDVA per lo stadio 3, operazione IONTO.

Nel gruppo relativo allo stadio 3 trattato con la tecnica della iontoforesi, il paziente ID. 37 evidenzia un miglioramento molto marcato: parte da un visus estremamente ridotto (2/10), raggiunge 9/10 già a 1 mese, con una leggera flessione a 6 mesi (6/10), per poi stabilizzarsi a 10/10 a 12 mesi. Questo

andamento, seppur con una fluttuazione temporanea, mostra una risposta clinica eccellente al trattamento, con pieno recupero visivo funzionale nel lungo termine.

Il paziente ID. 38, invece, presenta un decorso più stabile ma con un miglioramento più contenuto. Parte da un visus di 4/10 preoperatorio, resta invariato a 1 mese, ma migliora fino a 8/10 a 12 mesi. Anche in questo caso si osserva una risposta favorevole, seppur più graduale.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	VISUS	VISUS	VISUS	VISUS
16 (OD)	2007	30/01/23	EPI-OFF	4	4/10 cc.	3/10 cc. (05/05/23)	4/10 cc. (06/09/23)	5/10 cc. (27/03/24)
12 (OS)	2003	14/03/22	EPI-OFF	4	7/10 cc. (25/02/22)	7/10 cc. (27/06/22)	6/10 cc. (14/09/22)	8/10 cc. (08/05/23)
33 (OS)	1997	26/11/18	EPI-OFF	4	7/10 cc. (30/11/18)	7/10 cc. (14/01/19)	9/10 cc. (19/08/19)	10/10 cc. (03/12/19)
41	1994	11/06/18	EPI-OFF	4	3/10 cc.	6/10 cc. (10/09/18)	8/10 cc. (03/12/18)	8/10 cc. (19/12/19)
4 (OD)	2002	11/06/18	EPI-OFF	4	5/10 cc. (14/05/18)	/	10/10 cc. (12/11/18)	8/10 cc. (23/07/19)
42	2004	13/09/22	EPI-OFF	4	7/10 cc. (15/06/21)	3/10 cc. (13/01/22)	4/10 cc. (20/06/22)	8/10 cc. (26/09/22)

Tabella 5.101: Tabella relativa al parametro CDVA dello stadio 4, operazione EPI-OFF.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	VISUS	VISUS	VISUS	VISUS
40	1996	28/10/19	EPI-OFF	4	5/10 nat.	5/10 nat. (29/11/19)	10/10 cc. (15/06/20)	10/10 cc. (25/11/20)

Tabella 5.102: Tabella relativa al parametro UDVA/CDVA dello stadio 4, operazione EPI-OFF.

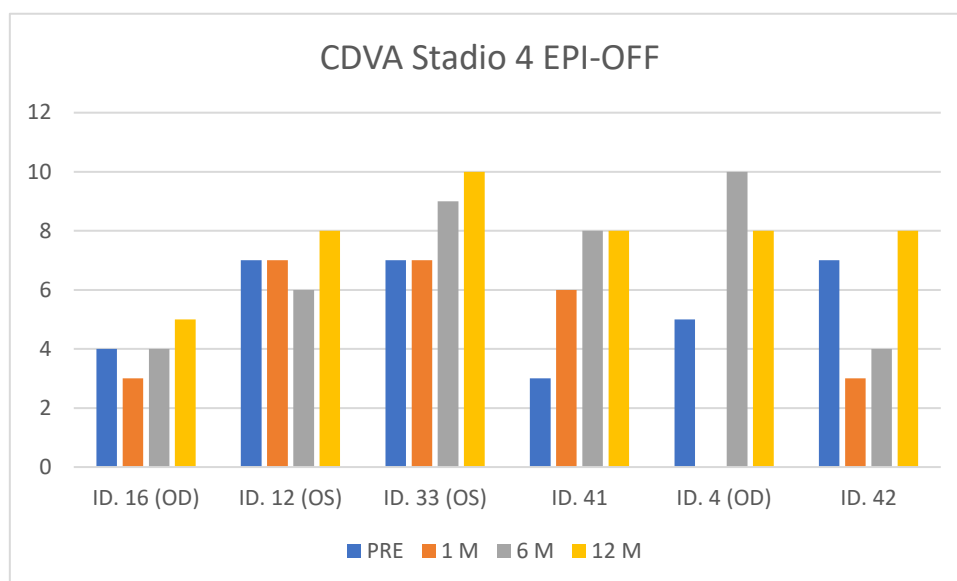


Figura 5.25: Rappresentazione grafica dell'andamento del CDVA per lo stadio 4, operazione EPI-OFF.

Il quadro complessivo evidenzia una notevole eterogeneità nella risposta al trattamento, riflettendo probabilmente la maggiore complessità e gravità strutturale delle cornee in questo stadio avanzato.

Il paziente ID. 16 presenta un visus iniziale molto ridotto (4/10), che migliora solo in parte nei mesi successivi fino a 5/10 a un anno. ID. 12 parte da un visus moderato (7/10), con un andamento pressoché stabile nei follow-up, e un miglioramento a 8/10 a 12 mesi, suggerendo una risposta discreta. ID. 33 mostra un decorso molto positivo: da un visus di 7/10 nel preoperatorio, migliora gradualmente fino a raggiungere 10/10 a 12 mesi, indicativo di un recupero eccellente anche in uno stadio avanzato. ID. 41, invece, evidenzia un miglioramento costante da un valore iniziale molto basso (3/10) fino a 8/10 a 6 mesi, mantenuto a 12 mesi, mostrando una buona efficacia del trattamento anche in condizioni inizialmente compromesse. ID. 4 (OD) mostra un significativo incremento: da 5/10 preoperatorio a 10/10 a 6 mesi, con lieve calo a 8/10 a un anno, ma comunque con esito complessivamente positivo. ID. 42, infine, parte da 7/10, peggiora lievemente a 1 mese, ma recupera progressivamente fino a tornare a 8/10 a 12 mesi.

Per quanto riguarda, invece, il paziente ID. 40, il visus preoperatorio senza correzione è pari a 5/10 e raggiunge, a un anno dall'intervento, 10/10 con correzione.

In sintesi, nei pazienti in stadio 4, il trattamento EPI-OFF può ancora produrre miglioramenti visivi significativi, seppur con una maggiore variabilità individuale. I casi più compromessi mostrano recuperi progressivi, mentre quelli con visus già discreto tendono a stabilizzarsi o migliorare. Questi risultati suggeriscono che, anche negli stadi più avanzati, il trattamento può offrire benefici clinicamente rilevanti.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	VISUS	VISUS	VISUS	VISUS
43 (OD)	1997	26/02/24	IONTO	4	8/10 cc. (06/03/24)	8/10 cc. (22/04/24)	8/10 cc. (26/06/24)	/
44	1992	14/06/23	IONTO	4	1/10 cc. (14/06/23)	/	/	2/10 cc. (09/04/24)
45	1976	13/06/22	IONTO	4	5/10 cc. (20/05/22)	7/10 cc. (22/07/22)	7/10 cc. (12/09/22)	/
46	1953	28/03/22	IONTO	4	7/10 cc. (13/03/22)	8/10 cc. (22/07/22)	8/10 cc. (26/09/22)	/
47	1974	14/06/21	IONTO	4	5/10 cc. (11/06/21)	10/10 cc. (22/07/21)	9/10 cc. (13/12/21)	9/10 cc. (16/05/22)
25 (OD)	1997	27/11/23	IONTO	4	4/10 cc.	7/10 cc. (03/01/24)	7/10 cc. (06/05/24)	8/10 cc. (11/09/24)

Tabella 5.103: Tabella relativa al parametro CDVA dello stadio 4, operazione IONTO.

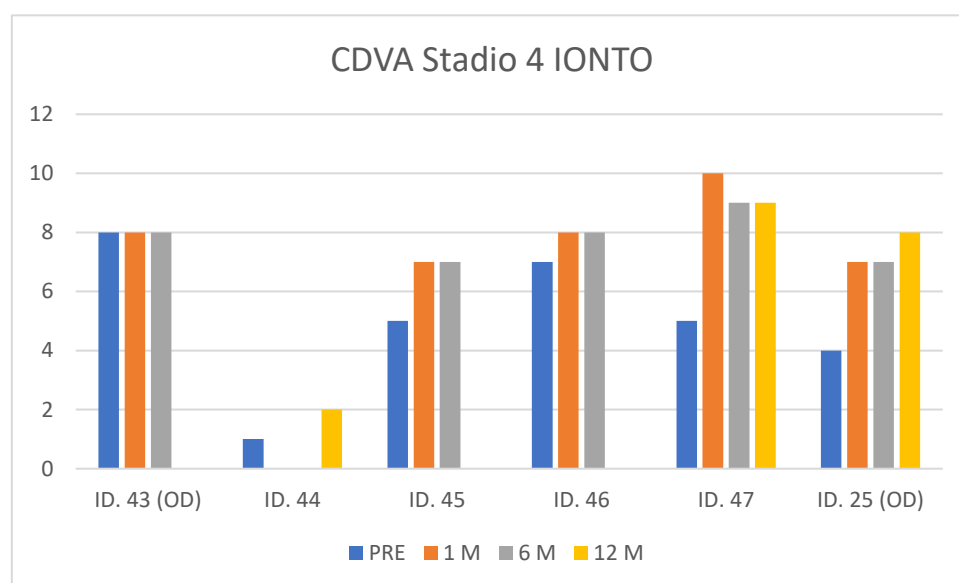


Figura 5.26: Rappresentazione grafica dell'andamento del CDVA per lo stadio 4, operazione IONTO.

Nel gruppo di pazienti affetti da cheratocono di stadio 3 ed operati con la tecnica della iontoforesi, i risultati mostrano una risposta variabile al trattamento, ma complessivamente positiva, anche in questo stadio avanzato della patologia.

Il paziente ID. 43 parte da un visus già elevato (8/10), che rimane stabile nei follow-up fino a 6 mesi, senza ulteriori miglioramenti, ma con mantenimento del risultato, indicativo di un effetto stabilizzante.

ID. 44 mostra una situazione iniziale molto compromessa (1/10), con un lieve miglioramento a 12 mesi (2/10), che tuttavia risulta clinicamente limitato. ID. 45 migliora da 5/10 a 7/10 nei primi 6 mesi, suggerendo una risposta stabile. Tuttavia, manca il dato relativo al timepoint 12 mesi. Anche ID. 46 parte da un visus discreto (7/10) e raggiunge gli 8/10, indicando stabilità visiva nel lungo periodo e un lieve miglioramento. ID. 47 presenta una progressione molto favorevole, passando da 5/10 a 10/10 già a un mese, con lieve calo successivo ma comunque mantenimento di un visus elevato (9/10). ID. 25 migliora da 4/10 a 8/10 nell'arco di 12 mesi, mostrando una risposta graduale e molto positiva.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	VISUS	VISUS	VISUS	VISUS
31 (OS)	2001	18/03/24	EF I-CXL	4	2/10 cc. (04/03/24)	2/10 cc. (04/04/24)	8/10 cc. (12/07/24)	/
43 (OS)	1997	18/03/24	EF I-CXL	4	8/10 cc. (06/03/24)	9/10 cc. (22/04/24)	10/10 cc. (25/11/24)	/

Tabella 5.104: Tabella relativa al parametro CDVA dello stadio 4, operazione EF I-CXL.

ID PAZ.	ETA'	DATA OPER.	TIPO OPER.	ST.	VISUS	VISUS	VISUS	VISUS
32 (OS)	1990	18/03/24	EF I-CXL	4	4/10 nat.	7/10 nat. (03/04/24)	9/10 cc. (14/10/24)	10/10 cc. (30/06/25)

Tabella 5.105: Tabella relativa al parametro UDVA/CDVA dello stadio 4, operazione EF I-CXL.

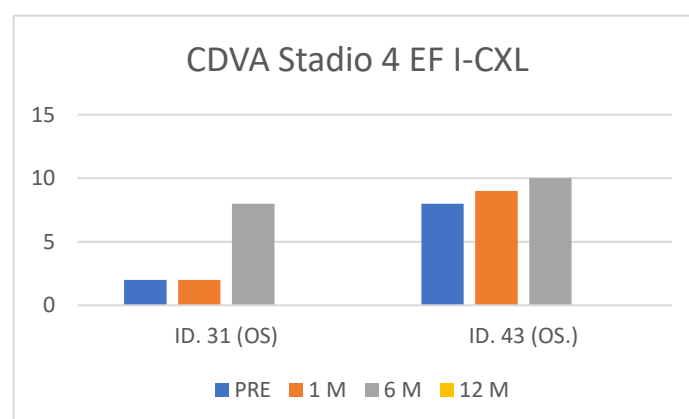


Figura 5.27: Rappresentazione grafica dell'andamento del CDVA per lo stadio 4, operazione EF I-CXL.

Nel gruppo di pazienti affetti da cheratocono in stadio 4 e trattati con la tecnica EF I-CXL, si può notare che il paziente ID. 31 parte da un visus fortemente compromesso (2/10), che rimane stabile nel primo mese, ma mostra un netto miglioramento a 6 mesi, raggiungendo 8/10. Questo dato suggerisce una risposta tardiva ma significativa al trattamento, con un potenziale di recupero anche nei casi inizialmente molto gravi.

Il paziente ID. 43 parte invece da una situazione favorevole di visus (8/10) e mostra un miglioramento progressivo, fino a raggiungere 10/10 a 6 mesi.

Per entrambi i pazienti manca, tuttavia, il dato relativo al timepoint a 12 mesi dall'intervento.

Infine, il paziente ID. 32 parte da un visus senza correzione pari a 4/10 e raggiunge, a un anno dall'intervento, 10/10 con correzione.

In sintesi, sebbene il numero di pazienti sia limitato, i dati suggeriscono che EF I-CXL può risultare efficace anche nello stadio 4, sia nei casi molto compromessi che in quelli con visus già discreto, offrendo miglioramenti sensibili e stabilità nel tempo.

5.6 Confronto tra pazienti con trattamenti bilaterali differenti

Un'ultima analisi di potenziale interesse riguarda i pazienti che si sono sottoposti a CXL corneale su due occhi con operazioni differenti.

Per quanto riguarda i pazienti ID. 4, 12, 16, 25, 30, 31, 32 e 33, questi hanno effettuato l'operazione per entrambe le cornee mediante la stessa tecnica.

Al contrario, i pazienti ID. 21 e ID. 43 si sono sottoposti a operazioni differenti:

- **Paziente ID. 21:** occhio destro affetto da cheratocono in stadio 2 operato mediante tecnica della iontoforesi ed occhio sinistro affetto da cheratocono in stadio 2 operato con tecnica EF I-CXL.
 - **Kmax:** nell'occhio operato con la tecnica della iontoforesi, il Kmax a un anno dall'intervento diminuisce di 0,08 D e ciò indica la stabilità del parametro a seguito dell'intervento. Nell'occhio trattato con la tecnica EF I-CXL il Kmax mostra una diminuzione di 0,04 D e, anche in questo caso, si può affermare che rimanga stabile.
 - **ThkMin:** nell'occhio operato con iontoforesi, il minimo spessore corneale a un anno dall'intervento aumenta di 8 μm , variazione che conferma la stabilizzazione a seguito del trattamento. Lo stesso si può dire dell'occhio trattato con la tecnica EF I-CXL, il cui valore di ThkMin mostra un aumento di 3 μm .
 - **Coma:** nell'occhio operato con iontoforesi, il parametro relativo al coma a un anno dall'intervento aumenta del 40,26%, mentre nell'occhio operato con la tecnica EF I-CXL si verifica un aumento del 38,75%. Entrambi gli occhi mostrano un peggioramento

del parametro relativo alle aberrazioni da coma, con una differenza modesta tra i due andamenti e non clinicamente quantificabile.

- **Sif:** nell'occhio operato con iontoforesi, il parametro Sif mostra un aumento 15,71% a un anno dall'intervento, mentre nell'occhio trattato con la tecnica EF I-CXL si registra un aumento pari al 7,21%. L'occhio trattato con EF I-CXL presenta, dunque, un incremento dell'indice di asimmetria frontale inferiore della metà rispetto al controlaterale, suggerendo una migliore stabilità morfologica della cornea rispetto a quello trattato con iontoforesi.
- **CDVA:** nell'occhio operato con iontoforesi, il parametro CDVA passa da 6/10 a 10/10, mentre nell'occhio operato con tecnica EF I-CXL si registra un miglioramento da 8/10 a 10/10. Sebbene l'occhio trattato con EF I-CXL partisse da una condizione visiva migliore, il miglioramento più marcato si osserva con la iontoforesi poiché il visus iniziale era decisamente inferiore. Tuttavia, entrambi gli occhi raggiungono una visione ottimale (10/10), indicando che le due tecniche risultano, per questo paziente, equivalenti nel garantire un buon esito visivo finale.
- **Paziente ID. 43:** occhio destro affetto da cheratocono in stadio 4 operato mediante tecnica della iontoforesi ed occhio sinistro affetto da cheratocono in stadio 4 operato mediante tecnica EF I-CXL.
 - **Kmax:** nell'occhio operato con la tecnica della iontoforesi, il Kmax a un anno dall'intervento aumenta di 1,13 D, valore che supera l'incremento di 1 D considerato peggiorativo. Nell'occhio trattato con la tecnica EF I-CXL, invece, il Kmax mostra un aumento di 0,09 D, indice di stabilità del parametro nel tempo.
 - **ThkMin:** nell'occhio operato con iontoforesi, il minimo spessore corneale a un anno dall'intervento diminuisce di 10 µm, mentre nell'occhio operato con tecnica EF I-CXL si registra una diminuzione di 4 µm. Queste leggere variazioni sono indice di un mantenimento dello spessore corneale a seguito dell'operazione.
 - **Coma:** nell'occhio operato con iontoforesi, il parametro relativo al coma a un anno dall'intervento aumenta del 3,59%, mentre nell'occhio operato con la tecnica EF I-CXL si verifica un mantenimento del valore preoperatorio.
 - **Sif:** nell'occhio operato con iontoforesi, il parametro Sif mostra una leggera diminuzione pari a -1,81% a un anno dall'intervento, mentre nell'occhio trattato con la tecnica EF I-CXL si registra un aumento pari all'8,74%. Il trattamento con iontoforesi mostra un miglior controllo della simmetria corneale rispetto alla tecnica EF I-CXL in questo caso specifico.

- **CDVA:** nell'occhio operato con iontoforesi, il parametro CDVA passa parte da 8/10 e si mantiene costante fino a 6 mesi dopo l'operazione, anche se manca il controllo a un anno. L'occhio operato con la tecnica EF I-CXL mostra, invece, un progressivo miglioramento passando da 8/10 a 10/10 in 6 mesi. Anche in questo caso, manca il controllo a un anno dall'intervento.

Nel confronto tra i due pazienti trattati con tecniche differenti su occhi controlaterali, emerge che entrambe le tecniche risultano valide nel contenere la progressione della patologia. La tecnica EF I-CXL mostra, tuttavia, performance più costanti e favorevoli in termini di regolarità corneale, controllo della progressione e stabilità morfologica, risultando complessivamente più efficace.

CONCLUSIONI

Il presente studio rappresenta un'analisi preliminare basata su un numero limitato di pazienti, con particolare carenza in alcuni stadi della patologia. La ridotta numerosità del campione, unita a dati incompleti in determinati intervalli temporali, ha impedito l'esecuzione di un'analisi statistica strutturata. Questo ha limitato la possibilità di verificare la significatività dei cambiamenti osservati nei parametri considerati.

Un'analisi statistica approfondita, resa possibile da un campione più ampio e omogeneo, sarebbe fondamentale non solo per determinare la significatività delle variazioni rilevate nel tempo, in particolare per indici come il SIF e il coma che spesso presentano variazioni modeste ma clinicamente rilevanti, ma anche per esplorare eventuali correlazioni tra i diversi parametri.

Tutte le tecniche di cross-linking analizzate hanno mostrato un'efficacia potenziale nel rallentare la progressione del cheratocono. In particolare, la tecnica EF I-CXL si è dimostrata promettente, con risultati incoraggianti in termini di contenimento della massima curvatura sagittale anteriore, mantenimento dello spessore corneale minimo e riduzione delle aberrazioni, soprattutto nello stadio più avanzato della malattia. Tuttavia, i dati relativi a questa tecnica restano limitati: nei soli sei mesi in cui la strumentazione è stata disponibile, sono stati trattati solo 7 pazienti (10 cornee). Sarà quindi fondamentale ampliare la casistica per poter confermare le tendenze osservate e valutare con maggiore affidabilità il profilo di efficacia della metodica.

Va inoltre considerato che le modificazioni biomeccaniche corneali possono proseguire per oltre un anno dopo il trattamento di cross-linking, rendendo il periodo di follow-up relativamente breve un ulteriore limite dello studio.

Nonostante i limiti evidenziati, i risultati preliminari risultano incoraggianti e meritevoli di essere confermati attraverso studi più ampi, in grado di consolidarne la validità clinica.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- [1] [Online]. Available: <https://it.wikipedia.org/wiki/Occhio>.
- [2] «L'anatomia dell'occhio umano – Vision Future,» [Online]. Available: <https://visionfuture.it/anatomia-occhio-umano/>.
- [3] F. Deriu, «Cross-linking: risposta elastica corneale a sollecitazioni termiche», Tesi magistrale, Politecnico di Torino, 2023.
- [4] «L'accomodazione oculare – Vision Future,» [Online]. Available: <https://visionfuture.it/accomodazione-oculare/>.
- [5] [Online]. Available: <https://lenti-contatto.1000lenti.it/accomodazione-oculare-di-cosa-si-tratta/>
- [6] «Retina,» [Online]. Available: <https://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/retina.html>.
- [7] [Online]. Available: <https://it.wikipedia.org/wiki/Retina>.
- [8] [Online]. Available: <https://www.tesionline.it/appunti/medicina-e-chirurgia/il-sistema-nervoso/retina-cellule-gangliari-e-amacrine>.
- [9] [Online]. Available: <https://www.dynoptic.ch/it/da-sapere/l-occhio/anatomia/camere-oculari>.
- [10] D. K. Sunderland and A. Sapra, «Physiology, Aqueous Humor Circulation,» StatPearls Publishing, 2025. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553209/>.
- [11] Dr. E. Ghinelli, «Il corpo vitreo,» [Online]. Available: <https://www.youtube.com/watch?v=IfYdWhh2fvI>.
- [12] Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., et al., «Neuroscience,» (2nd ed.). Sunderland, MA: Sinauer Associates, section: Phototransduction, 2001.
- [13] «Che cos'è il chiasma ottico?,» [Online]. Available: <https://www.clinicabaviera.it/blog/salute-degli-occhi/che-cose-il-chiasma-ottico/>.
- [14] «Il meccanismo della visione, come e perché vediamo | L'occhio e la Vista | SOI – Società Oftalmologica Italiana,» [Online]. Available: <https://www.sedesoi.com/occhio-vista-meccanismo/>.
- [15] «Le vie ottiche,» [Online]. Available: <https://traumatica.altervista.org/le-vie-ottiche.html>.
- [16] M. S. Sridhar, «Anatomy of cornea and ocular surface,» Indian Journal of Ophthalmology, 2018, 66(2):190-194, doi: 10.4103/ijo.IJO_646_17.
- [17] «Cheratocono, trattamento UVA cross-linking corneale,» [Online]. Available: <https://www.ospedalebambinogesu.it/>.
- [18] «Cornea, quando serve il trapianto,» [Online]. Available: <https://www.humanitas.it/>.
- [19] «La Cornea,» [Online]. Available: <https://www.schalcon.com/>.
- [20] Hogan et al., 1971, Histology of the Human Eye, Fig. 3.20, WB Saunders Company.
- [21] «Contacellule Endoteliale,» [Online]. Available: <https://www.clioculistica.it/>.
- [22] L. Troisi, «Metodo di valutazione dell'efficacia di intervento del cross-linking,» Tesi magistrale, Politecnico di Torino, 2024.
- [23] «Collagene,» [Online]. Available: <https://it.wikipedia.org/wiki/Collagene>
- [24] Y. Komai and T. Ushik, «The Three-Dimensional Organization of Collagen Fibrils in the Human Cornea and Sclera,» Investigative Ophthalmology & Visual Science, 1991.
- [25] A. Russo, «Valutazione del comportamento biomeccanico corneale: analisi sperimentale e computazionale di test di insufflazione,» Tesi magistrale, Università degli Studi di Padova, 2023.

- [26] R. H. Newton e K. M. Meek, «The Integration of the Corneal and Limbal Fibrils in the Human Eye,» *Biophys. J.*, vol. 75, fasc. 5, pp. 2508–2512, nov. 1998, doi: 10.1016/S0006-3495(98)77695 7.
- [27] A. Pandolfi, «Computational Biomechanics of the Human Cornea,» in *Computational Modeling in Biomechanics*, S. De, F. Guilak, e M. Mofrad R. K., A c. di, Springer Netherlands, 2010, pp. 435–466. doi: 10.1007/978-90-481-3575-2_15.
- [28] D. Conti e E. M. Soriano, «Effetto del cross-linking terapeutico sulla biomeccanica corneale: indagine sperimentale in-vitro e modellazione numerica,» Tesi Magistrale, Politecnico di Milano, 2018.
- [29] Jens Einighammer, «VirtualEye – Simulation der Bildentstehung am menschlichen Auge mit Anwendung in der refraktiven Chirurgie,» Tesi di dottorato, Università di Tubinga, 2006.
- [30] «Comprensione della curva sforzo-deformazione: concetti chiave, vantaggi e applicazioni,» [Online]. Available: <https://kdmfab.com/it/curva-sforzo-deformazione>.
- [31] <https://www.researchgate.net/figure/Creep-and-stress-relaxation-of-viscoelastic-materials>.
- [32] N. Garcia-Porta, P. Fernandes, A. Queiros, J. Salgado-Borges, M. Parafita-Mato and J. M. González-Méjome «Corneal Biomechanical Properties in Different Ocular Conditions and New Measurement Techniques,» *ISRN Ophthalmology*, Vol. 2014 Article ID 724546, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/724546>.
- [33] C. J. Roberts, «Concepts and misconceptions in corneal biomechanics,» *J. Cataract Refract. Surg.*, vol. 40, fasc. 6, pp. 862–869, giu. 2014, doi: 10.1016/j.jcrs.2014.04.019.
- [34] A. Elsheikh, D. Wang and D. Pye, «Determination of the Modulus of Elasticity of the Human Cornea,» *J. Refract. Surg.*, vol. 23, fasc. 8, pp. 808–818, ott. 2007, doi: 10.3928/1081-597X 20071001-11.
- [35] A. Bettucci, «Ottica: riflessione e rifrazione della luce,» *Complementi di Fisica – XX lezione*, Dipartimento di Scienze di Base e Applicate per l’Ingegneria Sapienza Università di Roma, 2023.
- [36] «L’ottica geometrica e le sue leggi,» [Online]. Available: <https://library.weschool.com/>.
- [37] «Indice di rifrazione,» [Online]. Available: [https:// it.wikipedia.org/wiki/Indice_di_rifrazione](https://it.wikipedia.org/wiki/Indice_di_rifrazione).
- [38] Università degli Studi di Verona, «Ottica geometrica,» [Online]. Available: <https://www.corsi.univr.it/documenti/OccorrenzaIns/matdid/matdid297728.pdf>
- [39] «Lenti convergenti e lenti divergenti,» [Online]. Available: <https://bachecaesperimenti.blogspot.com/>.
- [40] [Online]. Available: <https://it.wikipedia.org/wiki/Diottria>.
- [41] «Emmetropia,» [Online]. Available: <https://it.wikipedia.org/wiki/Emmetropia>.
- [42] «I vizi di refrazione,» [Online]. Available: <https://www.grvision.com/i-vizi-di-refrazione/>.
- [43] «Astigmatismo: come si vede, cause e come si corregge,» [Online]. Available: <https://www.grupposandonato.it/>.
- [44] «Astigmatismo, difetto visivo da vicino e da lontano,» [Online]. Available: [https:// https://mythril.it/](https://mythril.it/).
- [45] [Online]. Available: <https://www.humanitas.it/malattie/presbiopia/>.
- [46] «Presbiopia – Oculistica Falchi Paolo Siracusa,» [Online]. Available: <https://www.oculistafalchipaolo.it/>.
- [47] D. Buccoliero, «Risultati funzionali e studio con microscopia confocale in pazienti sottoposti a Cross-Linking corneale transepiteliale,» Tesi di Dottorato, Università degli Studi di Catania, 2011.
- [48] J. Santodomingo-Rubido, S.J. Vincent, G. Carracedo, A. Suzaki, C. Villa-Collar, S.J. Vincent, J.S. Wolffsohn, «Keratoconus: An updated review,» *Contact Lens and Anterior Eye*, 2022.

- [49] S. Buson, «Tecniche applicative di lenti a contatto per cheratocono», Tesi di Laurea, Università degli Studi di Padova, 2014.
- [50] M. Romero-Jiménez, J. Santodomingo-Rubido and J. S. Wolffsohn, «Keratoconus: A review,» *Contact Lens & Anterior Eye*, 2010, Volume 33, Issue 4, Pages 157–166.
- [51] F. Sabrina, «Cheratocono: problematiche cliniche, diagnostiche e terapeutiche in relazione alle proprietà fisiche della cornea», Tesi magistrale, Politecnico di Torino, 2018.
- [52] Dott. L. Motta, «Confronto dei risultati visivi e topografici in pazienti con cheratocono sottoposti a Cross-Linking corneale: tecnica tradizionale vs transepiteliale,» Tesi di Dottorato, Università degli Studi di Catania, 2011.
- [53] A. Manganotti, «Alcuni segni clinici che identificano il cheratocono,» [Online]. Available: <https://amedeolucente.it/>.
- [54] L. Zhou, S. Sawaguchi, S.S. Twining, J. Sugar, R. S. Feder and B.Y. J. T. Yue, «Expression of Degradative Enzymes and Protease Inhibitors in Corneas with Keratoconus,» *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 39, No. 7, June 1998.
- [55] S. Sawaguchi, B. Y. J. T. Yue, I. Chang, J. Sugar and J. Robin, «Proteoglycan Molecules in Keratoconus Corneas,» *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 32, No. 6, May 1991.
- [56] «Cheratocono,» [Online]. Available: <https://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/cheratocono.html>
- [57] [Online]. Available: https://www.amedeolucente.it/pdf/CIRRUS_HD-OCT_brochure_it.pdf.
- [58] [Online]. Available: <https://www.fruscella.net/visita-oculistica/cheratometria/>.
- [59] «Cheratocono: eziologia, sintomi e segni, correzione,» [Online]. Available: <https://www.scuoladiottica.it/2018/03/12/cheratocono-eziologia-sintomi-segni-correzione/>.
- [60] M. Romero-Jiménez, J. Santodomingo-Rubido and J. S. Wolffsohn, «Keratoconus: A review,» *Contact Lens & Anterior Eye*, 2010, Volume 33, Issue 4, Pages 157–166.
- [61] A. i. Cheratoconici, «Cheratocono e la sua terapia,» [Online]. Available: <https://www.assocheratocono.org/images/INFOinVISTA.pdf>.
- [62] «Scheda informativa per intervento di UV-A Cross-Linking Corneale (CXL),» [Online]. Available: <https://www.centrovista.it/wp-content/uploads/2020/05/consenso-cxl-cross-linking-corneale.pdf>.
- [63] D. Wu, D. Ka-Ann Lim, B. Xiao Hong Lim, N. Wong, F. Hafezi, R. Manotosh and C. Hong Long Lim, «Corneal Cross-Linking: The Evolution of Treatment for Corneal Diseases,» *Review, Frontiers in Pharmacology*, 2021, doi: 10.3389/fphar.2021.686630.
- [64] Dott. Luca Buzzonetti, «Cross-linking corneale per cheratocono,» [Online]. Available: <https://oculista-roma.it/>.
- [65] M. G. Zoda, «Analisi clinica sugli effetti del trattamento con Cross-Linking corneale mediato da riboflavina e raggi UV-A per la stabilizzazione del cheratocono,» Tesi di Laurea Magistrale, Politecnico di Torino, 2022.
- [66] [Online]. Available: <https://it.wikipedia.org/wiki/Riboflavina>.
- [67] K. Makdoui, «Ultraviolet Light A (UVA) Photoactivation of Riboflavin as a Potential Therapy for Infectious Keratitis,» Örebro University, 2011.
- [68] «Health effects of UV-C lamp radiation,» Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks SCHEER, 2017, [Online]. Available: <https://health.ec.europa.eu>.
- [69] M. D. F. e. a. Pavel Kamaev, «Photochemical Kinetics of Corneal Cross-Linking with Riboflavin,» *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012.

- [70] M. M. e. a. F. Cifariello, «Epi-Off versus Epi-On Corneal Collagen Cross-Linking in Keratoconus Patients: A Comparative Study through 2-Year Follow-Up,» *Journal of Ophthalmology*, 2018.
- [71] [Online]. Available: <https://it.wikipedia.org/wiki/Osmolarità>.
- [72] C. Rostron, «Collagen Cross-linking with Riboflavin in a Hypotonic Solution, with UV light, on Corneas Less Than 400 microns thick: an exploratory study,» Version 1.3, 2008.
- [73] X. Qin, B. Hu 4, L. Guo, H. Zhang, L. Li, Y. Jie and L. Tian, «Influence of Dextran Solution and Corneal Collagen Crosslinking on Corneal Biomechanical Parameters Evaluated by Corvis ST In Vitro,» *Bioengineering* 2024, 11, 1156. <https://doi.org/10.3390/bioengineering11111156>.
- [74] I. Gustafsson, A. Ivarsen and J. Hjortdal, «Early findings in a prospective randomised study on three cross- linking treatment protocols: interruption of the iontophoresis treatment protocol,» Gustafsson I, et al. *BMJ Open Opth* 2023;8:e001406. doi:10.1136/bmj ophth-2023-001406.
- [75] C. Mazzotta, A. A. Balamoun, A. Chabib, F. Hafezi, M. Rechichi, F. D'Oria, S. A. Bagaglia and M. Ferrise, «Transepithelial Enhanced Fluence Pulsed Light M Accelerated Crosslinking for Early Progressive Keratoconus with Chemically Enhanced Riboflavin Solutions and Air Room Oxygen,» *Journal of Clinical Medicine*, 2022, <https://doi.org/10.3390/jcm11175039>.
- [76] O. Richoz, A. Hammer, D. Tabibian, Z. Gatzoufas and F. Hafezi, «The Biomechanical Effect of Corneal Collagen Cross-Linking (CXL) With Riboflavin and UV-A is Oxygen Dependent,» *Tvstjournal*, 2013, Vol. 2, No. 7, Article 6, doi/full/10.1167/tvst.2.7.6.
- [77] [Online]. Available: <https://www.stefanoferrandi.it/cross-linking-con-iontoforesi/>.
- [78] [Online]. Available: <https://keratoconuscenter.eu/iontoforesi-corneale/>.
- [79] [Online]. Available: <https://albertobellone.it/iontoforesi/>.
- [80] C. Mazzotta, C. Traversi, S. Caragiuli and M. Rechichi, «Pulsed vs continuous light accelerated corneal collagen crosslinking: in vivo qualitative investigation by confocal microscopy and corneal OCT,» *Eye* (2014) 28, 1179–1183.
- [81] C. Mazzotta, S. A. Bagaglia, A. Sgheri, A. Di Maggio, M. Fruschelli, A. Romani, R. Vinciguerra, P. Vinciguerra, G. M. Tosi, «Iontophoresis Corneal Cross-linking With Enhanced Fluence and Pulsed UV-A Light: 3-Year Clinical Results,» *Journal of Refractive Surgery*, 2020.
- [82] [Online]. Available: <https://carletonltd.com/products/i-cxl-iontophoresis-power-generator>
- [83] [Online]. Available: https://www.optomedica.com/wp-content/uploads/Vega_CB_M_X_LINKER_ITA.pdf.
- [84] OOF TA hi-tech, «materiale informativo ad esclusivo uso interno CFX LINKER». 2019.
- [85] «Topografia Corneale: Claudio de Cadilhac – Stefano Lorè,» [Online]. Available: <http://www.associazionecheratocono.it/>
- [86] M. W. Belin and R. Ambrósio Jr., «Scheimpflug imaging for keratoconus and ectatic disease», *Indian Journal of Ophthalmology* Vol. 61 No. 8, 2013.
- [87] «Topografia corneale,» [Online]. Available: <https://www.aktivision.it/servizi-diagnostici/topografia-corneale/>.
- [88] «Topografia Corneale – Mappa Topografica della Cornea,» [Online]. Available: <https://www.my-personaltrainer.it/benessere/topografia-corneale.html>.
- [89] D. P. Pinero, «Technologies for Anatomical and Geometric Characterization of the Corneal Structure and Anterior Segment: A Review,» *Seminars in Ophthalmology*, 2015.
- [90] G. Prakash, «Corneal Topography,» *American Academy of Ophthalmology*, 2023.

- [91] [Online]. Available: <https://microeyelaser.com/strumentazioni/>.
- [92] A. Balestrazzi, «GuidaTopografiaCorneale.pdf». [Online]. Disponibile <https://www.assocheratocono.org/public2/documenti/GuidaTopografiaCorneale.pdf>
- [93] F. Cavas-Martínez, E. De la Cruz Sánchez, J. N. Martínez¹, F. J. Fernández Cañavate and D. G. Fernández-Pacheco, «Corneal topography in keratoconus: state of the art,» Cavas-Martínez et al. Eye and Vision 3:5, 2016.
- [94] CSO – Costruzione Strumenti Oftalmici. Sirius User Manual. Florence (Italy): CSO; documento interno, consultato tramite software Sirius.
- [95] R. A. Jr, «Simplifying Ectasia Screening with Pentacam Corneal Tomography», Highlights Ophthalmol., vol. 38, 2010.
- [96] I. Saliev, «Agreement of HVID/WTW measurements made by 5 devices and their correspondence to the distance from angle to angle (ATA),» Eye Microsurgery Clinic, 2023.
- [97] «Dott. Aldo Varotto: Topografia corneale computerizzata,» [Online]. Available: <https://www.aldovarotto.org/occhio/topografia.htm>.
- [98] C. Mazzotta, S. A. Bagaglia, R. Vinciguerra, M. Ferrise, P. Vinciguerra, «Enhanced-Fluence Pulsed-Light Iontophoresis Corneal Cross-linking: 1-Year Morphological and Clinical Results,» Journal of Refractive Surgery, 2018.
- [99] J. K. Duncan, M. W. Belin, e M. Borgstrom, «Assessing progression of keratoconus: novel tomographic determinants,» Eye Vis., vol. 3, fasc. 1, p. 6, mar. 2016, doi: 10.1186/s40662-016 0038-6.
- [100] «Aberrometria corneale,» [Online]. Available: <https://www.oculista-estetica.it/diagnostica/aberrametria-corneale>.
- [101] R. Carnevali, «Le aberrazioni ottiche,» [Online]. Available: <https://www.mat.uniroma3.it>.
- [102] J. Schwiegerling, «Description of Zernike Polynomials,» University of Arizona, 2016.
- [103] R. Kojima, FAAO, FBCLA, FSLs, FIAO, «A Map to Diagnosing Corneal Disorders: Employing the corneal topographer on diseased eyes,» Pacific University College of Optometry.
- [104] D. Caltrider, A. Gupta, K. Tripathy, «Evaluation of Visual Acuity,» [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564307/>.
- [105] «Acutezza visiva,» [Online]. Available: https://it.wikipedia.org/wiki/Acutezza_visiva.
- [106] «Ottotipi: cosa sono e quali sono i modelli disponibili,» [Online]. Available: <https://www.medisanship.com>.
- [107] L. Gualdi, F. Gualdi, V. Cappello and M. Gualdi, «Iontophoresis-Assisted CXL,» Cataract & Refractive Surgery Today Europe, 2015.
- [108] A. Salman¹, M. Ghabra, T. R. Darwish, O. Kailani, H. Ibrahim and H. Ghabra, «Corneal higher-order aberration changes after accelerated cross-linking for keratoconus,» Salman et al. BMC Ophthalmology, 2022, <https://doi.org/10.1186/s12886-022-02457-0>.
- [109] Steven A. Greenstein, Vinnie P. Shah, Kristen L. Fry and Peter S. Hersh, «Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results,» Journal of Cataract & Refractive Surgery 37(4):p 691-700, April 2011. | DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.10.052.

RINGRAZIAMENTI

Desidero esprimere la mia profonda gratitudine alla mia famiglia, che mi è sempre stata accanto con amore e sostegno incondizionato. Grazie di cuore a Mamma, Papà, Giulia, Nonna Anna, Nonno Renzo, Nonna Gabriella e Marco: la vostra presenza è stata il mio punto fermo in ogni momento.

Un grazie speciale a Eleonora, che ha reso questo percorso più leggero e la mia vita a Torino piena d'amore e serenità.

Ringrazio di cuore Elena e Giulia per esserci sempre, anche a distanza: per aver condiviso con me le gioie e per aver saputo alleggerire i momenti più difficili.

Grazie a Danny per la pazienza, il supporto e per aver saputo regalarmi sorrisi anche quando sembrava più difficile.

Ringrazio Matilda per essere sempre stata la mia compagna di avventure e sventure in questo percorso ricco di emozioni.

Ringrazio il Professor Umberto Lucia, mio relatore, per la guida attenta, il sostegno e la disponibilità costante, e l'Ing. Giulia Grisolia, mia correlatrice, per l'aiuto e il supporto.

Un sentito ringraziamento a mia zia Silvia e a Laura, per l'affetto, l'aiuto concreto e la vicinanza che non mi hanno mai fatto mancare.

Infine, un caloroso grazie alla Dottoressa Mariarosa Astori e a tutta l'equipe del reparto di Oculistica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Alessandria: grazie per avermi accolta con entusiasmo, per avermi seguita con attenzione e per avermi dato la possibilità di imparare tanto, sia dal punto di vista umano che professionale.